

شماره پایان نامه: ۲۳۷۸

دانشگاه تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکتری

از دانشگاه تهران

موضوع :

بررسی سوسپانسیونها ، تهیه وفرمولاسیون

سوسپانسیون نیتروفورانتوئین

براهنمائی:

استادارجمندجناب آقای دکتر مرتضی رفیعی تهرانی

نگارش :

ژانت زاوشی

سال تحصیلی : ۶۵ - ۱۳۶۴

۹۸۷۱

با تقدیم و سپاس از:

استاد ارجمند، جناب آقای دکتر مرتضی رفیعی تهرانی

که در تهیه و تنظیم این رساله صمیمانه مرایای کرده

و از هیچ کوششی فروگذار نکردند.

۹۸۷۱

با تقدیم و سپاس از:

استادگرامی خانم دکتر حسنیه تا جزا ده که ضمــــن

همکاری پر از صفا و صداقت خود، کارتدوین و تصحیح

این پایان نامه را به عهده گرفتند.

باتقديم وسپاس از:

هيئت محترم قضات.....

با تقدیم و سپاس از:

پدرو ما در عزیز و فداکارم که با از خودگذشتگی و محبت
خویش به من درس زندگی آموختند و همواره مدیون
زحمات آنها هستم .

تقدیم به:

خواهر و برادر عزیز و مهربانم .

تقدیم به:

سایر عزیزان و دوستانم .

و با تشکر از:

کارکنان بخش دارویی امیرآباد، بخاطر همکاری
صمیمانه‌ای که داشته‌اند .

الف

فهرست مطالب

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱	مقدمه
	فصل اول - کلیات
	سیستم‌های پراکنده
۲	تعریف
۴	طبقه بندی
	<u>I - سوسپانسیونها</u>
۵	۱- تعریف
۵	۲- دسته بندی سوسپانسیونها
۶	۳- مزایای فرم سوسپانسیون
۷	۴- خواص سوسپانسیون دارویی خوب
	<u>II - فاکتورهای موثر در سوسپانسیونها (ویژگیهای فیزیکوشیمیائی)</u>
	۱- خواص بین سطحی ذرات پراکنده
۸	a- انرژی آزاد سطحی
۹	b- نیروهای موجود در سطح ذره و پدیدهء تداخل بین ذرات
۱۰	تئوری DLVO
۱۲	c- خواص الکتریکی بین سطوح
۱۳	الف- لایه دوقشری الکتریکی
۱۵	ب- پتانسیل های نرنست وزتا
۱۷	ج- اثر الکترولیت ها
۱۷	d- فلوکولاسیون و دفلوکولاسیون

صفحه	عنوان
۱۸	۲- کشش بین سطحی و پدیده مرطوب شونده
	۳- ته نشینی ذرات در سوسپانسیونها
۲۱	الف- تئوری سدیماناسیون
۲۱	ب- اثر حرکات براونی
۲۲	ج- ته نشینی ذرات فولکوله شده
۲۳	د- پارامترهای سدیماناسیون
۲۵	۴- اثر اندازه ذرات در جذب داروی سوسپانسیون شده
۲۶	روشهای تعیین اندازه ذرات
	۵- رئولوژی
۲۷	الف- سیستم های نیوتونی
۲۸	ویسکوزیته و اندازه گیری آن
۲۹	وابستگی حرارت و تئوری ویسکوزیته
۳۰	ب- سیستم های غیر نیوتونی
۳۴	ج- تیکسو تروپی و آنتی تیکسو تروپی
۳۷	استفاده از رئولوژی در داروسازی
۳۸	III- عوامل مرطوب کننده
۳۹	IV- عوامل سوسپانسیون کننده
۴۰	A- پلی مرهای آلی
۴۶	B- پلی مرهای معدنی : سیلیکات ها
	V- عوامل فولکوله کننده
۴۸	الف- الکتروولیت ها
۴۹	ب- سورفکتانت ها
۵۱	ج- پلی مرها

صفحه	عنوان
	VI - فرمولاسیون سوسپانسیونها
۵۱	۱- روشها
۵۴	۲- خصوصیات رئولوژیکی
۵۴	۳- تهیه سوسپانسیونها
۵۶	۴- طرح شماتیک فرمولاسیون سوسپانسیون
	فصل دوم - نیتروفورانتوئین
۵۷	۱- تاریخچه
۵۸	۲- ضد عفونی کننده های مجاری ادراری
۵۹	۳- نیترو فورانتوئین
	فصل سوم - بخش تجربی
	I- وسایل و مواد اولیه دارویی
۶۶	۱- وسایل مورد نیاز
۶۶	۲- مواد اولیه دارویی بکاربرده شده
۶۸	II - فرمولاسیون ، ساخت و کنترل سوسپانسیون نیتروفورانتوئین
۶۹	۱- تهیه منحنی استاندارد
۷۱	۲- روش تعیین مقدار نمونه ها
	۳- نتایج کنترل شیمیایی و فیزیکی سوسپانسیون مورد
۷۳	مقایسه
۷۳	۴- سوسپانسیون های ساخته شده پامتیل سلولز
	۵ - سوسپانسیون های ساخته شده با سدیم کربوکسی
۷۶	متیل سلولز .
۷۸	۶- سوسپانسیونهای ساخته شده با (HPMC)

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۷۸	۷- سوسپانسیون های ساخته شده با ویگام
۸۱	۸- سوسپانسیونهای ساخته شده با پودر ژلاتین
۸۳	III- بررسی نهایی ساخت سوسپانسیون نیترو فورانتوئین
۸۳	تاء شیرویسکوزیته در جذب سوسپانسیون نیترو فورانتوئین
۸۵	مواد جانبی بکاررفته در نمونه نهایی
۸۶	فرمول پیشنهادی
۸۶	روش ساخت
۸۷	پیشنهاد برای کارهای بعدی
۸۸	خلاصه و نتیجه
۹۴	منابع و مآخذ

مقدمه:

از بین اشکال دارویی مختلف که مورد استفاده قرار میگیرند سوسپانسیون ها بخاطر نوع تجویز ، تاء شیر و کارآیی که دارند مورد توجه خاصی میباشند . بدلیل مزایای فرم سوسپانسیون یعنی ارائه مواد جامد و معمولاً " بدمزه نامطبوع) ، تجویز مقدار زیادی از طرف بیمار (پوشاندن مزه نامطبوع) ، تجویز مقدار زیادی داروی جامد در هر بار (بطوریکه در شکل قرص یا کپسول این مقدار داروی جامد قابل عرضه شدن به بیمار نیست) ، حلالیت بیشتر در بدن (نسبت به قرص و کپسول) بخاطر بسیار ریز بودن اندازه ذرات داروی جامد و نتیجتاً " سطح تماس بیشتر ، تهیه اشکال مناسب از دارو جهت کاربردهای پوستی ، مخاطی و تزریقی و تغییر راحت دز برای هر سنی از بیمار ، این شکل دارویی کار برد زیادی در دارو و داروسازی دارد .

سوسپانسیونهای دارویی به سه دسته : خوراکی ، استعمال خارجی و تزریقی تقسیم میشوند که هر یک علاوه بر مشکلات و مسائل مخصوص سوسپانسیونها از قبیل مسئله رثولوژی ، پایداری ، اندازه ذرات و سایر خواص فیزیکوشیمیایی مربوط به آنها یک سری مسائلی اختصاصی نیز دارند و باین ترتیب دانستن تئوری و تکنولوژی سیستم های پراکنده و نحوه کاربرد آنها و ارائه محصولی با فرمولاسیون مطلوب و خواص فارماکولوژیکی و درمانی لازم برای یک داروساز از اهمیت ویژه ای برخوردار است .

سوسپانسیون نیترو فورانتوشین (۲۵ میلی گرم در هر ۵ میلی لیتر) یکی از سوسپانسیون های خوراکی پر مصرف است که

از پراکندگی ذرات ریز دارو (۵۰% کمتر از ۱۵ میکرون) در حامل مایه بدست میاید. این فرآورده جهت درمان عفونتهای مجاری ادراری مصرف میشود و توسط کارخانجات داروسازی مختلف در دنیا ساخته میگردد. این فرآورده بخاطر مصرف نسبتاً زیاد در لیست داروهای طرح ژنریک قرار دارد و جزو داروهای وارداتی است بهمین منظور در این مختصر سعی شده است که فرمولاسیون مناسبی برای آن تهیه شود تا بتوان در داخل کشور به ساخت آن اقدام کرد.

فصل اول - کلیات

سیستم های پراکنده (Dispersed systems)

دانستن تئوری و تکنولوژی سیستم های پراکنده برای یک داروساز مهم است تئوریهای متعلق به شیمی کلوئیدی کاملاً" میتواند راه گشای مسایل و معماهایی باشد که در تهیه و بکاربردن امولسیون ها ، سوسپانسیون ها ، پمادها ، پودرها و اشکال دارویی کمپرس شده وجود دارد . آشنایی با پدیدهء بین سطحی و خصوصیات کلوئیدها و ذرات کوچک ، پایه و اساس تئوری سیستم های پراکنده را تشکیل میدهد .

تعریف:

سیستم های پراکنده شامل یک فاز پراکنده یا فاز داخلی است که در بین یک محیط پراکنده یا فاز پیوسته توزیع شده است. اندازه ابعاد ذرات مادهء پراکنده شونده میتواند با اندازه ابعاد اتم و مولکول تا حد میلیمتر ها باشد . باین ترتیب طبقه بندی سیستم های پراکنده بر اساس قطر و بزرگی متوسط ذرات ماده پراکنده شونده میباشد . در سه اندازه معمولاً" دسته بندی میکنند :

پراکنندگی مولکولی Molecular Dispersions

پراکنندگی کلوئیدی Colloidal Systems

پراکنندگی زبر Coarse Dispersions

(طبقه بندی سیستم های پراکنده براساس اندازه ذرات)

دسته	حدود اندازه ذرات	خصوصیات سیستم	مثالها
پراکندگی مولکولی	کمتر از 10^3 nm (μm)	ذرات با میکروسکوپ الکترونی غیر قابل رویت هستند. از اولترا فیلتر و غشای نیمه تراوا عبور میکنند. سرعت - منتشر میشوند.	مولکولهای اکسیژن یونهای معمولی گلوکز
پراکندگی کلوئیدی	10^3 nm تا 10^5 nm	ذرات بوسیله میکروسکوپ معمولی مشاهده نمیشوند. با اولترا میکروسکوپ بطور واضح دیده میشوند. میکروسکوپ الکترونی قابل رویت اند. از فیلترهای کاغذی عبور میکنند اما از غشای نیمه تراوا عبور نمیکنند. خیلی با هستگی منتشر میشوند.	محلولهای نقره کلوئیدی جیوه کلوئیدی پلی مرهای طبیعی و صناعی
پراکنده زبر	بزرگتر از 10^5 nm (μm)	ذرات زیر میکروسکوپ دیده میشوند. از ما فیهای کاغذی معمولی عبور نمی کنند. از غشاهای نیمه تراوا دیالیز میشوند. ذرات منتشر نمیشوند.	دانه های شن اکثر مولسیون وسپانسیون های دارویی گلبولهای قرمز خون.

مثالهایی وجود دارد که نمیتوان اندازه ذرات را مرز مشخصی برای سیستم های پراکنده بحساب آورد مثلاً "ماکرو مولکولها مثل پلی ساکاریدها، پروتئین ها و پلی مر ها دارای همان اندازه - پراکندگی مولکولی و کلوئیدی میباشند یا بعضی سوسپانسیون ها و امولسیون ها گاهی ذرات کوچکترشان در حدود کلوئیدی هستند و انواع بزرگتر جزو ذرات درشت (Coarse) جای میگیرند. پراکندگی های مولکولی یکنواخت بوده و محلولهای حقیقی را تشکیل میدهند . پراکندگی های کلوئیدی و پراکنده های زیر هر دو نمونه هایی از سیستم های هتروژن (غیر یکنواخت) هستند .

پراکندگی های زیر

از این نوع پراکندگی ها ، سوسپانسیون ها را مورد مطالعه قرار

میدهم :

I - سوسپانسیونها :

۱- تعریف : یک سوسپانسیون دارویی پراکندگی زبری است که در آن ذرات جامد نامحلول در یک محیط مایع پراکنده شده اند. ذرات در اندازه ای بزرگتر از $1/10$ میکرومتر بوده و زیر میکروسکوپ دیده میشوند .

۲- دسته بندی سوسپانسیونها :

الف : مخلوط های خوراکی

ب : لوسیونهای استعمال خارجی

ج : فرآورده های قابل تزریق

د : سوسپانسیونهای چشمی

- مثالهایی برای سوسپانسیونهای خوراکی ، شربت‌های آنتی‌بیوتیک خوراکی هستند که معمولاً دارای ۵۰۰-۱۲۵ میلی‌گرم از مادهٔ جامد در هر ۵ میلی‌لیتر میباشند . سوسپانسیونهای آنتی‌اسیدوچا‌جیب معمولاً دارای غلظت بالای از مواد جامد پراکنده شده هستند. حامل اکثر سوسپانسیونهای خوراکی آب (مایی) است و گاهی برای مسائل ، ماده موثره را به فرم گرانول یا پودر لیوفیلیزه در اختیار بیماران قرار میدهند که هنگام مصرف آنرا بصورت سوسپانسیون درمیاورد .

- سوسپانسیونهای استعمال خارجی که برای کاربرد های سطحی استفاده میشوند جهت مصارف درماتولوژیکی ، آرایشی و حفاظتی ساخته شده اند. غلظت فاز پراکنده ممکن است تا ۲۰٪ افزایش یابد .

- سوسپانسیونهای تزریقی از ۵/۰ تا ۳۰٪ ذرات جامد دارند . ویسکوزیته و اندازه ذرات فاکتورهای مهمی هستند که در سهولت تزریق و ارزش حیاتی دارو حائز اهمیت میباشند .

۳ - مزایای فرم سوسپانسیون :

الف - پوشاندن مزه و طعم نامطبوع دارو مانند سوسپانسیون کلرامفنیکل پالمیتات . زیرا مادهٔ موثره جامد است و پیرزه‌سای چشایی زبان مزهٔ مواد محلول یا حل‌شدنی در داخل دهان را میتوانند احساس کنند و نیز بکمک مواد طعم‌دهنده میتوان مزهٔ بد دارو را محو کرد .

ب - طولانی کردن زمان اثر دارو مانند سوسپانسیون انسولین

پروتامین روی .

ج - امکان تاء مین مقدار زیادی از داروی جامد در هر دز .