

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دانشکده داروسازی

پایان نامه:

برای دریافت درجه دکترای داروسازی

موضوع:

بررسی سرعت رهش پروپرانولول از ماتریکس های یک لایه و سه لایه تهیه شده با
صمغ های گیاهی و پلیمرهای نیمه صناعی

اساتید راهنما:

جناب آقای دکتر محمد برزگر جلالی

جناب آقای دکتر محمدرضا سیاهی

جناب آقای دکتر شیرزاد آزرمی

۱۳۸۲ / ۷ / ۳۰

نگارش:

فاطمه غفاری

رژیم اطلاعات مدرک علمی این
توسعه مرکز

۴۸۱۷۰

سپاس

ای

خدای

بزرگی

تقدیم بہ پدر و مادر مقدس

- با تشکر و قدر دانی از همسر و استاد گرانمایه ام آقای دکتر شیرزاد آزر می
برای تمام کمک های فکری و علمی و مهرشان که فاصله ها را بی معنی کرد،
زندگی با او سرشار از زیبایی و پاکی است می دانم .

- با تشکر از حامیان همیشگی ام سولماز خواهر و دوست و یاورم و محمد
مهربان و باهوشم و ساناز شیرینم .

- و با تشکر از بهزاد عزیز بخاطر کمک و محبت بی دریغش و نیز خانواده
محترم آزر می بخاطر حمایتشان .

- و با تشکر از دوستان بی نظیرم پری ناز، فرناز و نسترن و هم اتاقی خوبم غزال

و لیلا

با قدر دانی از اساتید فاضل و محترم

جناب آقای دکتر محمد برزگر جلالی پدر دانشگاهی ام

جناب آقای دکتر محمد رضا سیاهی

جناب آقای دکتر جواد شکری

جناب آقای دکتر هادی ولیزاده

با تشکر از آموزش محترم دانشکده

و با تشکر از آقایان ابراهیم رزقجو و آقای رضائی مسئولان آزمایشگاههای صنعتی

و با تشکر از همراهی هنکلاسیهای خوبم

عنوان	فهرست مطالب	صفحه
-------	-------------	------

خلاصه ۱

فصل اول

پروپرانولول

۱-۱	مشخصات فیزیکی و شیمیایی	۲
۲-۱	مکانیسم اثر	۳
۳-۱	فارماکوکینتیک	۴
۴	جذب	۴
۵	توزیع	۵
۵	متابولیسم و دفع	۵
۴-۱	موارد مصرف	۵
۵-۱	موارد منع مصرف و احتیاط	۶
۶-۱	تداخل دارویی	۶
۷-۱	اشکال دارویی	۷
۷	ژنریک ایران	۷
۷	غیر ژنریک	۷

فصل دوم

کلیاتی در مورد فرآورده های آهسته رهش

۱-۲	مقدمه	۸
۲-۲	سیستم های خوراکی	۱۰

عنوان	فهرست مطالب	صفحه
-------	-------------	------

- محصولات خوراکی با آزادسازی کنترل شده و مداوم.....	۱۰.....	
سیستم های کنترل شده از طریق انحلال.....	۱۱.....	
- سیستم های نفوذی.....	۱۲.....	
مدلهای مخزنی.....	۱۳.....	
مدلهای ماتریکسی.....	۱۳.....	
ژئوماتریکس.....	۱۵.....	
- سیستم های زیست تخریب پذیر		
و ترکیب سیستم های نفوذ و انحلال.....	۱۷.....	
- سیستم های کنترل شده توسط اسمز.....	۱۸.....	
- سیستم های تبادل یونی.....	۱۹.....	
۳-۲ پلیمرهای به کار رفته در تهیه اشکال آهسته رهش دارو.....	۲۱.....	
- پلیمرها.....	۲۱.....	
- تراگاکانت.....	۲۲.....	
- آکاسیا.....	۲۳.....	
- هیدروکسی متیل سلولز.....	۲۳.....	
۴-۲ مدل بندی و مقایسه نمودارهای انحلال.....	۲۵.....	
- مدل های ریاضی.....	۲۵.....	
کینتیک درجه صفر.....	۲۵.....	
کینتیک درجه اول.....	۲۶.....	
مدل هیگوشی.....	۲۷.....	
مدل کورسمایر - پیاس.....	۲۸.....	

عنوان	فهرست مطالب	صفحه
-------	-------------	------

فصل سوم

کارهای انجام شده

۱-۳	مواد و تجهیزات به کار رفته	۳۰.....
	- مواد مورد استفاده	۳۰.....
	- تجهیزات مورد استفاده	۳۰.....
۲-۳	روشها	۳۰.....
	- رسم منحنی کالیبراسیون	۳۰.....
	- تهیه ماتریکس های حاوی پلیمر و دارو	۳۲.....
	- تهیه ژئوماتریکس ها	۳۲.....
	- اندازه گیری سرعت انحلال	۳۳.....
	شرایط دستگاه اندازه گیری سرعت انحلال	
	برای پروپرانولول	۳۳.....
	- تعیین غلظت واقعی نمونه ها	۳۴.....

فصل چهارم

نتایج

۲-۴	نتایج حاصل از رسم منحنی کالیبراسیون	۳۶.....
۲-۴	نتایج حاصل از بررسی رهش دارو از ماتریکس ها	۳۷.....

فصل پنجم

بحث و نتیجه گیری

۱-۵	قرصهای تهیه شده از تراگاکانت	۴۷.....
-----	------------------------------	---------

عنوان	فهرست مطالب	صفحه
-------	-------------	------

۲-۵ قرصهای تهیه شده از آکاسیا..... ۵۱

۳-۵ قرصهای سه لایه با استفاده از دو پلیمر مختلف..... ۵۱

نتیجه گیری..... ۶۰

خلاصه انگلیسی..... ۶۱

منابع..... ۶۲

چکیده

پروپرانولول یک داروی بتا آنتاگونیست غیر انتخابی با اثر ضد فشار خون می باشد، که به خاطر مزایای فراوان آن کانون توجه فراوانی بوده است. پروپرانولول دارویی است با نیمه عمر حدود ۳/۵ ساعت که به همین جهت تهیه شکل آهسته رهش این دارو الزامی به نظر می رسد. تحقیقات فراوانی در مورد تهیه شکل ماتریکس تک لایه این دارو با استفاده از پلیمرهای سنتتیک و نیمه سنتتیک انجام شده است اما تحقیق جامعی برای تهیه ماتریکس سه لایه و همچنین استفاده از پلیمرهای طبیعی صورت نگرفته است. در این تحقیق اقدام به تهیه سیستمهای دارویی ماتریکس تک لایه و سه لایه با پلیمرهای طبیعی تراگاکانت و آکاسیا و پلیمر نیمه سنتتیک هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC) شده است.

برای بررسی اثر مقدار پلیمر و نوع آن در رهش دارو ماتریکس های تک لایه با استفاده از یک پلیمر به تنهایی یا با مخلوطی از پلیمر ثانویه با روش کمپرسیون مستقیم تهیه شد. برای تهیه ماتریکس های سه لایه همواره دارو در هسته مرکزی با یک پلیمر مخلوط شد و لایه های بیرونی فاقد پلیمر بود. دستگاه شماره USP I برای بررسی میزان رهش دارو استفاده شد. برای مقایسه مقادیر رهش دارو از فرمولاسیونهای مختلف از معیار مستقل از مدل DEg استفاده شد.

نتایج حاصل از ماتریکس های تک لایه نشان داد که آکاسیا پلیمر طبیعی مناسبی برای تهیه شکل آهسته رهش پروپرانولول نمی باشد، در حالیکه تراگاکانت خصوصیات بهتری را نشان می داد اما در مقایسه با HPMC قدرت آهسته رهش کردن کمتری دارد. در ماتریکس های سه لایه محل جایگزینی پلیمر در میزان رهش دارو تأثیر چشمگیری دارد. در مواردی که پلیمر با خصوصیت آهسته رهش کنندگی بیشتر در هسته ماتریکس با دارو مخلوط می شود رهش دارو به طور بارزتری کاهش می یابد.

فصل اول

پروپرانولول

۱-۱- مشخصات فیزیکی شیمیایی

نام ژنریک: پروپرانولول

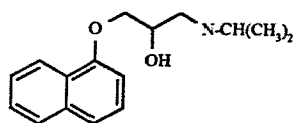
فرمول شیمیایی: $C_{16}H_{21}NO_2$

نام شیمیایی: ۱- ایزو پروپیل آمینو - ۳ (۱- نفتیل اکسی) پروپان - ۲ - آل.

وزن مولکولی: ۲۵۹/۳

نقطه ذوب: ۹۶-۹۴ درجه سانتیگراد

ساختمان شیمیایی:



پروپرانولول هیدروکلراید

فرمول شیمیایی: $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$

وزن مولکولی: ۲۹۵/۸

نقطه ذوب: ۱۶۴ درجه سانتیگراد

خواص ظاهری: پودری است کریستالی، سفید یا مایل به سفید، بی بو یا غالباً بی بو و بامزه تند

یا تیز

محلولیت: محلولیت آن یک قسمت در بیست قسمت آب اتانول است. به مقدار جزئی در

کلروفرم حل می شود و نسبتاً در اتر نامحلول است.

ثابت یونیزاسیون: $pK_a = 9.5$

ضریب توزیع: $\log p(\text{octanol}/P^H 7.4) = 1/2$

نیمه عمر: نیمه عمر پلاسمایی ۶-۲ ساعت گزارش شده است.

حجم توزیع: حدود ۴ لیتر بر کیلوگرم است.

اتصال به پروتئین^۱: در پلاسما حدوداً ۹۰ درصد است.

دوز: ۳۰-۴۰۰ میلی گرم پروپرانولول هیدروکلراید بصورت روزانه.

۱-۲- مکانیسم اثر

این دارو یک مسدود گیرنده‌های بتا آدرنرژیک است. برای پائین آوردن فشار خون در موارد خفیف و متوسط آن بسیار مفید می‌باشد. در افزایش شدید فشار خون، پروپرانولول به خصوص برای پیشگیری از تکیکاردی رفلکسی که اغلب از درمان با وازودیلاتورهای مستقیم ناشی می‌شود، بسیار سودمند خواهد بود.

پروپرانولول اثر کاتکول آمین‌ها را بر روی گیرنده‌های β_1 و β_2 آدرنرژیک آنتاگونیست می‌کند. اثرات موثر آن در درمان فشار خون بالا و اکثر آثار سمی آن از مسدود کردن گیرنده‌های β ناشی می‌شوند.

پروپرانولول فشار خون را در درجه اول در اثر کاهش برون‌ده قلبی پائین می‌آورد. سایر مسدودهای گیرنده‌های بتا، برون‌ده قلبی یا مقاومت قلبی را بسته به اینکه چقدر بطور انتخابی روی قلب اثر کنند، کاهش می‌دهند.

بعید به نظر می‌رسد که مغز محل اولیه تاثیر این دارو باشد، چون برخی از مسدودهای β که به آسانی از سد خونی مغزی عبور نمی‌کنند (مثل نادولول)، نیز دارای

1-Protein Binding

1- Blood – brain barrier