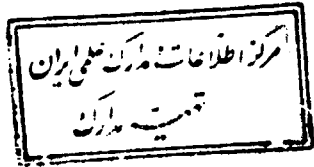


بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

۳۲۴۲۷

۱۳۷۹ / ۹ / ۲۰



دانشگاه علوم پزشکی تهران دانشکده داروسازی

پایان نامه برای دریافت درجه دکترای داروسازی

موضوع

فرمولاسیون قرص ۲۵ میلی گرمی کلوزاپین و ارزیابی *in vitro* آن

۱۹۸۱۰

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر اسماعیل حریریان

نگارش:

طناز رضائی

شماره پایان نامه: ۴۱۱۰

سال تحصیلی: ۱۳۷۸-۷۹

۳۲۴۲۷

حاصل این تلاش را تقدیم می‌کنم به:

مادرم

غار حرای غمها و دلتنگیهایم
آئینه تمام‌نمای محبت، ایثار، صفا و صمیمیت، که
هرچه دارم از اوست.

پدرم

تکیه‌گاه خستگی‌ناپذیر سختی‌ها و مأمّن امنیت و
آسایشم.

همسرم

یگانه همسفر صمیمی راه‌زندگیم
به پاس محبتها، همراهیها و یکدلیهایش.

خواهر عزیزم

همبازی دوران کودکی و مونس لحظات تنهایی‌ام.

و خانواده محترم همسرم

که همیشه مدیون محبتهای خالصانه‌شان خواهم بود.

تقدیم به استاد ارجمند جناب آقای دکتر حریریان
بخاطر زحمات و راهنمایی‌های بی دریغشان.

با تشکر و سپاس فراوان از مسئولین محترم شرکت
داروسازی سبحان ، کارکنان محترم آزمایشگاه
بیوفارماسی و بخش داروئی دانشگاه علوم پزشکی
تهران و با تشکر فراوان از هیئت محترم قضات که
داوری این پایان نامه را برعهده داشتند.

و در پایان تقدیم به تمام همکلاسیهای عزیزم در
ورودی ۷۲ و با آرزوی موفقیت برای یکایک آنها.

فهرست منابع

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
I	خلاصه فارسی
	فصل اول: مقدمه
۱-۱	۱-۱- سایکوز.....
۲-۱	۲-۱- طبقه‌بندی داروهای ضد سایکوز.....
۳-۱	۳-۱- مکانیسم اثر داروهای ضد سایکوز.....
۴-۱	۴-۱- عوارض داروهای ضد جنون کلاسیک.....
۱-۴-۱	۱-۴-۱- آثار نورولوژیک.....
۲-۴-۱	۲-۴-۱- آثار اندوکراین.....
۵-۱	۵-۱- فارماکولوژی کلوزاپین.....
۶-۱	۶-۱- توکسیکولوژی کلوزاپین.....
۷-۱	۷-۱- فارماکوکینتیک.....
۸-۱	۸-۱- اشکال دارویی.....
۹-۱	۹-۱- موارد مصرف.....
۱۰-۱	۱۰-۱- موارد منع مصرف.....
۱-۱۰-۱	۱-۱۰-۱- موارد منع مصرف نسبی.....
۱۱-۱	۱۱-۱- مقدار مصرف.....
۱۲-۱	۱۲-۱- توصیه به بیمار.....
۱۳-۱	۱۳-۱- مصرف کلوزاپین در گروه‌های پر خطر.....

عنوان

صفحه

۱۰	۱۴-۱- عوارض جانبی
۱۰	۱-۱۴-۱- آگرانولوسیتوز
۱۰	۱-۱۴-۱- تاریخچه
۱۱	۱-۱۴-۲- پایش سلولهای خونی
۱۳	۲-۱۴-۱- سایر عوارض جانبی
۱۳	۱-۱۵- مصرف کلوزاپین در صورت وجود بیماریهای زمینه‌ای
۱۴	۱-۱۶- تداخل دارویی
۱۵	۱-۱۷- مصرف بیش از مقدار مجاز

فصل دوم: فرمولاسیون قرصها

۱۸	۲-۱- مزایا و خصوصیات قرص
۱۸	۲-۲- روشهای ساخت قرص
۱۹	۲-۲-۱- تراکم مستقیم
۱۹	۲-۲-۲- گرانولاسیون
۲۰	۲-۲-۲-۱- گرانولاسیون خشک
۲۰	۲-۲-۲-۲- گرانولاسیون مرطوب
۲۱	۲-۳- محتویات قرصها و افزودنیهای آنها
۲۱	۲-۳-۱- پرکننده‌ها
۲۱	۲-۳-۲- چسباننده‌ها
۲۲	۲-۳-۳- لغزاننده‌ها، ضد چسبندگی‌ها و سردهنده‌ها
۲۳	۲-۳-۴- بازکننده‌ها

عنوان

صفحه

۲۳	۴-۲- بررسی خصوصیات قرصها.....
۲۳	۲-۴-۱- سختی.....
۲۴	۲-۴-۱- فرسایش.....
۲۵	۳-۴-۲- وزن قرص.....
۲۶	۴-۴-۲- یکنواختی محتوا.....
۲۶	۵-۴-۲- ضخامت قرص.....
۲۷	۶-۴-۲- زمان باز شدن.....
۲۸	۷-۴-۲- آزمایش انحلال.....
۲۹	۸-۴-۲- سرعت انحلال.....
۳۰	۴-۲-۸-۱- دستگاه شماره یک فارماکوپه آمریکا.....
۳۱	۴-۲-۸-۲- دستگاه شماره دو فارماکوپه آمریکا.....

فصل سوم: خصوصیات مواد مورد استفاده در فرمولاسیون

۳۳	۳-۱- کلوزاین.....
۳۳	۳-۱-۱- خواص فیزیکی شیمیایی.....
۳۳	۳-۱-۲- کاهش وزن در اثر خشک شدن.....
۳۳	۳-۱-۳- خاکستر سولفات.....
۳۳	۳-۱-۴- آزمایشات شناسائی.....
۳۴	۳-۱-۵- روش تعیین مقدار پودر.....
۳۴	۳-۲- میکروکریستالین سلولز.....
۳۵	۳-۳- پلی وینیل پیرولیدون.....

عنوان

صفحه

۳-۴- لاکتوزانیدر	۳۷
۳-۵- نشاسته	۳۸
۳-۶- تالک	۳۹
۳-۷- استئارات منیزیم	۳۹

فصل چهارم: آزمایشات عملی

۴-۱- دستگاهها	۴۱
۴-۲- مواد	۴۲
۴-۳- روش ساخت قرص کلوزاپین ۲۵ میلی گرمی در آزمایشگاه	۴۳
۴-۴- آزمایشات کنترل کیفی <i>in vitro</i>	۴۴
۴-۴-۱- تعیین مقدار قرصهای کلوزاپین ۲۵ میلی گرمی	۴۴
۴-۴-۱-۱- تهیه محلول استاندارد	۴۴
۴-۴-۱-۲- تهیه محلول آزمایشی	۴۴
۴-۴-۱-۳- شرایط سیستم کروماتوگرافی HPLC	۴۴
۴-۴-۱-۴- اسکن محلول کلوزاپین جهت یافتن طول موج مناسب	۴۵
۴-۴-۱-۵- نتیجه تست تعیین مقدار	۴۵
۴-۴-۱-۶- مقایسه تعیین مقدار قرصها با استفاده از اسپکتروفتومتر UV و دستگاه HPLC	۴۶
دارای دتکتور UV	۴۶
۴-۴-۲- آزمایش سایش قرص	۴۶
۴-۴-۳- آزمایش زمان باز شدن	۴۶
۴-۴-۴- آزمایش یکنواختی وزن قرصها	۴۶

عنوان

صفحه

۴۶	۴-۴-۵- آزمایش تعیین سختی قرص ها
۴۷	۴-۴-۶- آزمایش یکنواختی ماده موثره
۴۷	۴-۴-۷- آزمایش سرعت انحلال قرص ها
۴۷	۴-۴-۷-۱- محیط اسیدکلریدریک ۱N/۰
۴۸	۴-۴-۷-۲- محیط اسیدکلریدریک ۱N/۰
۴۹	۴-۴-۷-۳- محیط اسیدکلریدریک ۱N/۰۰۰۰
۵۰	۴-۴-۷-۴- محیط اسیدکلریدریک ۵N/۰۰۰۰
۵۱	۴-۴-۷-۵- محیط اسیدکلریدریک ۱N/۰۰۰۰
۵۲	۴-۴-۷-۶- محیط آب و اتانل
۵۳	۴-۴-۶- فرمول نهایی قرص کلوزاپین ۲۵ میلی گرمی
۵۴	۴-۴-۶-۱- آزمایشات <i>in vitro</i>
۵۴	۴-۴-۶-۱-۱- آزمایش تعیین سختی
۵۴	۴-۴-۶-۱-۲- آزمایش یکنواختی وزن قرص ها
۵۴	۴-۴-۶-۱-۳- آزمایش زمان باز شدن
۵۴	۴-۴-۶-۱-۴- آزمایش سایش
۵۵	۴-۴-۶-۱-۵- آزمایش یکنواختی ماده موثره
۵۵	۴-۴-۶-۱-۶- آزمایش زمان انحلال
۵۷	۴-۴-۶-۱-۷- آزمایش پایداری شیمیایی
۵۷	۴-۴-۷- تفسیر نهایی
۸۳	خلاصه انگلیسی
۸۵	منابع

عنوان

فهرست شکلها

صفحه

- شکل (۱-۴): اسکن مجدد محلول کلوزاپین جهت یافتن طول موج مناسب ۵۹
- شکل (۲-۴): تعیین مقدار بودر کلوزاپین با HPLC ۶۰
- شکل (۳-۴): تعیین مقدار قرص ۲۵ میلی گرمی کلوزاپین فرموله شده در آزمایشگاه با HPLC ۶۲
- شکل (۴-۴): تعیین مقدار قرص ۲۵ میلی گرمی Laponex با HPLC ۶۴
- شکل (۵-۴): نمودار سرعت انحلال قرصهای کلوزاپین ۲۵ میلی گرمی تهیه شده در لابراتوار (فرمولاسیون I) در محیط اسیدکلریدریک ۰/۱N ۶۹
- شکل (۶-۴): نمودار مقایسه‌ای سرعت انحلال قرصهای کلوزاپین ۲۵ میلی گرمی تهیه شده در لابراتوار (فرمولاسیون I) با نمونه‌های معتبر خارجی در محیط اسیدکلریدریک ۰/۱N ۷۱
- شکل (۷-۴): نمودار مقایسه‌ای سرعت انحلال قرصهای کلوزاپین ۲۵ میلی گرمی (فرمولاسیون I) با نمونه‌های خارجی (Laponex) در محیط اسیدکلریدریک ۰/۰۰۰۱N ۷۳
- شکل (۸-۴): نمودار مقایسه‌ای سرعت انحلال قرصهای کلوزاپین ۲۵ میلی گرمی تهیه شده در لابراتوار (فرمولاسیون I) با نمونه‌های خارجی (Laponex) در محیط اسیدکلریدریک ۰/۰۰۰۱N در زمانهای مختلف ۷۵
- شکل (۹-۴): نمودار مقایسه‌ای سرعت انحلال قرصهای کلوزاپین ۲۵ میلی گرمی تهیه شده در لابراتوار (فرمولاسیون I) با نمونه خارجی آن (Laponex) در محیط انحلال آب / اتانل ۷۷
- شکل (۱۰-۴): نمودار مقایسه‌ای درصد آزادسازی دارو از قرصهای فرمولاسیون I و II و Laponex در محیط انحلال اسیدکلریدریک ۰/۱N ۷۹
- شکل (۱۱-۴): نمودار درصد آزادسازی دارو از قرصهای فرمولاسیون II در محیط انحلال اسیدکلریدریک ۰/۱N ۸۱

عنوان

فهرست جداول

صفحه

جدول (۱-۱): مقایسه اثر داروهای ضد سایکوز روی گیرنده‌های مختلف	۵
جدول (۱-۲): درصد مجاز انحراف از میانگین وزن قرص	۲۶
جدول (۲-۲): آزمایش USP برای انحلال قرص‌ها، محدوده‌های قابل قبول	۲۹
جدول (۱-۴): مقایسه تعیین مقدار قرص‌ها با دستگاه اسپکتروفتومتر UV و دستگاه HPLC بادتکتور UV در طول موج ۲۵۴ نانومتر	۶۶
جدول (۲-۴): نتایج حاصل از آزمایش تعیین یکنواختی وزن قرص‌ها	۶۷
جدول (۳-۴): درصد آزادسازی دارو از قرص‌های کلوزاپین ۲۵ میلی‌گرمی تهیه شده در لابراتوار (فرمولاسیون I) در محیط اسیدکلریدریک ۱N/۰	۶۸
جدول (۴-۴): درصد آزادسازی دارو از قرص‌های کلوزاپین ۲۵ میلی‌گرمی تهیه شده در لابراتوار (فرمولاسیون I) و نمونه‌های معتبر خارجی (Leponex) در محیط اسیدکلریدریک ۱N/۰	۷۰
جدول (۵-۴): درصد آزادسازی دارو از قرص‌های کلوزاپین ۲۵ میلی‌گرمی (فرمولاسیون I) و نمونه‌های معتبر خارجی (Leponex) در محیط اسیدکلریدریک ۱N/۰۰۰۰	۷۲
جدول (۶-۴): درصد آزادسازی دارو از قرص‌های کلوزاپین ۲۵ میلی‌گرمی (فرمولاسیون I) در محیط اسیدکلریدریک ۵N/۰۰۰۰	۷۲
جدول (۷-۴): درصد آزادسازی دارو از قرص‌های کلوزاپین ۲۵ میلی‌گرمی (فرمولاسیون I) و نمونه‌های معتبر خارجی (Leponex) در محیط اسیدکلریدریک ۱N/۰۰۰۰ در زمانهای مختلف	۷۴
جدول (۸-۴): درصد آزادسازی دارو از قرص‌های کلوزاپین ۲۵ میلی‌گرمی (فرمولاسیون I) و نمونه‌های معتبر خارجی (Leponex) در محیط انحلال آب / اتانل	۷۶
جدول (۹-۴): نتایج حاصل از آزمایش تعیین مقدار ماده مؤثره برای فرمولاسیون نهایی (شماره II)	۷۸

عنوان

صفحه

جدول (۴-۱۰): مقایسه روند انحلال قرص‌های فرمولاسیون I و II و Leponex در محیط انحلال

اسیدکلریدریک ۰/۱N ۷۸

جدول (۴-۱۱): درصد آزادسازی دارو از قرص‌های کلوزاپین ۲۵ میلی گرمی (فرمولاسیون II) در محیط انحلال

اسیدکلریدریک ۰/۱N ۸۰

جدول (۴-۱۲): نتایج حاصل از آزمایش پایداری شیمیایی روی قرص‌های فرمولاسیون II ۸۲

خلاصه

کلوزاپین بعنوان داروی ضد سایکوز در بیمارانی که به درمان با داروهای معمولی ضدسایکوز جواب نمی دهند، یا آنها را تحمل نمی کنند، بکار می رود. این دارو از نظر کارایی نسبت به نورولپتیک های استاندارد ارجحیت دارد و تقریباً ۳۰ درصد بیمارانی که به درمان دارویی مقاومت نشان می دهند، با کلوزاپین تریابی بهبود قابل توجهی پیدا می کنند. با وجودیکه خصوصیات کلوزاپین در چاپ سوم فارماکوپه اروپا و چند فارماکوپه دیگر ذکر شده است، مقالات راجع به خصوصیات کلوزاپین در یک فراورده دارویی (مثل قرص) بسیار نادر است. در این مطالعه روشی برای فرمولاسیون و تعیین مقدار قرص ۲۵ میلی گرمی کلوزاپین ارائه شده است. ترکیب قرص شامل کلوزاپین و پرکننده ها، حاملین دارویی و سایر اکسیپانهای مناسب می باشد که با استفاده از روشهای معمول در داروسازی صنعتی انتخاب گردیدند. برای متراکم نمودن قرص با وزن کلی ۱۰۰ میلی گرم، از دستگاه قرص زنی تک سنبه ای (Korch و Germany) و سیستم سنبه و ماتریس شماره ۶ استفاده شد.

آزمایش انحلال با استفاده از دستگاه شماره II فارماکوپه امریکا، در محیط انحلال با حجم ۹۰۰ میلی لیتر و سرعت چرخش ۵۰ دور در دقیقه و دمای $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ انجام شد. در فواصل زمانی مناسب، ۵ میلی لیتر نمونه برداری شد و همان مقدار از محیط انحلال تازه جایگزین گردید و روند آزادسازی کلی دارو تا ۹۰-۶۰ دقیقه مورد ارزیابی قرار گرفت. دستگاه HPLC (Waters, USA) متشکل از یک پمپ با جریان ثابت ۱ ml/min، دتکتور UV با طول موج ۲۵۴ نانومتر و ستون فاز معکوس C₁₈ Bondapak با ابعاد ۳۰۰×۳/۹mm و یک سیستم کاملاً اتوماتیک استفاده شد. فاز متحرک مخلوطی از بافر فسفات (۷/۸ گرم فسفات هیدروژن پتاسیم در آب مقطر حل شده و به حجم ۱۰۰۰^{cc} رسیده است) و استونیتریل با نسبت ۳۶ به ۶۴ می باشد. آزمایش انحلال در محیطهای انحلال مختلف شامل آب مقطر و غلظتهای مختلف اسیدکلریدریک انجام گرفت. روی قرص های حاصل از فرمولاسیون برتر با اسپکتروفتومتر UV و دستگاه HPLC در مقابل بلانک (شاهد) اسیدکلریدریک ۰/۱mm آنالیز مقایسه ای انجام گرفت. با استفاده از پودر کلوزاپین محلولی با غلظت معادل با محلول حاصل از انحلال ۱۰۰٪ قرص تهیه شد و سپس جذب آن در طول موج ۲۵۴ نانومتر اندازه گیری شد. به

منظور اینکه جذب مناسب زیر ۰/۹۹۹ حاصل شود، محلولهای نمونه و استاندارد با غلظت ۰/۱۲۵mg/ml برای HPLC و ۰/۰۱۵mg/ml برای اسپکتروفتومتر UV تهیه شدند. بنابراین، محلول استاندارد برای HPLC (غلظت ۰/۱۲۵mg/ml) با حل کردن مقدار دقیق ۲۵mg کلوزاپین در اسیدکلریدریک ۰/۱ میلی مولار بدست آمد. و محلول نمونه برای HPLC (غلظت ۰/۱۲۵mg/ml) با حل کردن ۵ عدد قرص ۲۵ میلی گرمی کلوزاپین در اسیدکلریدریک ۰/۱ میلی مولار حاصل شد. بطور مشابهی، محلولهای استاندارد و نمونه برای اسپکتروفتومتری UV با حل کردن ۲۵ میلی گرم کلوزاپین در اسیدکلریدریک ۰/۱ میلی مولار بدست آمد.

در نهایت، با مقایسه آزمایشات in-vitro انجام گرفته بر روی قرص های ۲۵ میلی گرمی کلوزاپین تولید شده در آزمایشگاه با قرص های مشابه خارجی (قرص ۲۵ میلی گرمی Leponex ساخت کارخانه Novartis) فرمولاسیون بهینه انتخاب گردید.

فصل اول

مقدمه