

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی تهران
دانشکده داروسازی

پایان نامه :

جهت دریافت درجه دکتری عمومی داروسازی

موضوع :

طراحی و ارزیابی برون تنی پلت اریستات

استاد راهنما :

جناب آقای دکتر اسماعیل حریریان

استاد مشاور :

جناب آقای دکتر علی محمدی

استاد همکار :

سرکار خانم دکتر فرناز اسماعیلی

نگارش :

لیلا غیاثی

شماره پایان نامه : ۴۶۴۴

سال تحصیلی : ۸۶-۱۳۸۵

۱۳۸۶ / ۶ / ۳^{۳۳}

اداره اطلاعات داران علمی بزرگ
تیمپتورک

۹۴۴۵۲

به نام یگانه هستی بخش

به نام او که زندگی ام برای او هستم از آن اوست.

این تلاش کوچک را با تمام عشق و اشتیاق به وجود با عظمتش تقدیم می کنم که

هرچه دارم از او و هرچه هستم به لطف بی کران او هستم.

برای خورشیدگان زندگانیم

پدر عزیزم و مادر مهربانم

که امیدوارم این ناقابل به پیشگاهشان پذیرفته آید.

تقدیم به همسر عزیزم :

به پاس همه خوبیها و صداقت‌هایش

یاری صمیمی که بدون او پیمودن این راه برایم بس دشوار بود.

تقدیم به دوستان خوبم:

که دوستیشان مایه افتخار من است.

با تشکراز:

استادارجمندم جناب اقای دکتر حریریان

که با کلام گرمش به من امید بخشیدو افتخارشاکردیشان همواره مایه
افتخاروسربلندی من است.

استاد بزرگوارجناب اقای دکتر محمدی

که امر مشاوره این پایان نامه را بر عهده داشتند.

سرکار خانم دکتر اسماعیلی

که مدیون زحمات فراوانشان هستم.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده.....
۳	فصل اول : مقدمه.....
۴	۱-۱- کلیات
۸	۱-۲- دلایل پلت سازی
۱۰	۱-۳- ملاحظات ساخت پلت
۱۳	۱-۴- وضعیت تجارتي پلتها
۱۳	۱-۵- انواع دستگاهها و ماشین آلات پلت سازی
۱۳	۱-۵-۱- conventional specialized coating pans
۱۴	۱-۵-۲- Modified pans.....
۱۵	۱-۵-۲-۱- pellegrini pan
۱۵	۱-۵-۲-۲- Accoelea - cota
۱۵	۱-۵-۲-۳- Hi - coater

۱۶.....	Dria coater -۴-۲-۵-۱
۱۶.....	Glatt coater -۵-۲-۵-۱
۱۶.....	Dumoulin coater -۶-۲-۵-۱
۱۶.....	Fluid Bed Equipment -۳-۵-۱
۱۷.....	Fluid Bed dryer -۱-۳-۵-۱
۱۷.....	Fluid bed granulator -۲-۳-۵-۱
۱۸.....	Fluid bed Top spray coator -۳-۳-۵-۱
۱۸.....	Fluid bed botteom spray coater -۴-۳-۵-۱
۱۹.....	Extrusion and Spheronizing Equipment -۴-۵-۱
۱۹.....	اکستروژن و دستگاه اکسترودر -۱-۴-۵-۱
۲۱.....	اسفرونایزیشن و دستگاه سفرونایزر -۲-۴-۵-۱
۲۷.....	متغیرهای فرمولاسیونی روش اکستروژن / اسفرونایزیشن -۳-۴-۵-۱
۲۸.....	Centrifugal Equipment -۵-۵-۱
۲۸.....	مکانیسم های اولیه رشد پلت -۶-۱-۱
۳۰.....	Nucleation -۱-۶-۱
۳۰.....	Coalescence -۲-۶-۱
۳۱.....	Layering -۳-۶-۱
۳۱.....	Abrasion Transfer -۴-۶-۱

صفحه	عنوان
۳۱	Size Reduction -۵-۶-۱
۳۲	-۷-۱- شکل گیری و رشد پلت نهایی
۳۲	Balling -۱-۷-۱
۳۲	Drug layering -۲-۷-۱
۳۳	Compaction -۳-۷-۱
۳۴	Glubulation -۴-۷-۱
۳۴	-۸-۱- متغیرهای فرمولاسیونی
۳۵	Fillers (پر کننده ها) -۱-۸-۱
۳۵	Binders (چسباننده ها) -۲-۸-۱
۳۵	Lubricants -۳-۸-۱
۳۶	Seprating Agents -۴-۸-۱
۳۶	Disintegrants (متلاشی کننده ها) -۵-۸-۱
۳۷	pH Adjusters -۶-۸-۱
۳۷	Surfactants -۷-۸-۱
۳۷	Spheronization Enhancers -۸-۸-۱
۳۸	Glidents -۹-۸-۱
۳۸	Release modifiers -۱۰-۸-۱
۳۹	-۹-۱- ارزیابی و تعیین ماهیت پلتها

۴۰..... Sieving -۱-۹-۱

۴۱.....Microscopy -۲-۹-۱

۴۱.....Surface Area -۳-۹-۱

۴۲.....Gas Adsorption -۱-۳-۹-۱

۴۲.....Air permeability -۲-۳-۹-۱

۴۳.....Prosity -۴-۹-۱

۴۳.....Density -۵-۹-۱

۴۴.....Hardness and Friability -۶-۹-۱

۴۵..... ۱۰-۱- مطالبی چند در مورد اریستات

۴۷..... ۱۱-۱- هدف پایان نامه

۴۹..... فصل دوم: مواد و روش ها

۵۱..... ۱-۲- مواد

۵۱..... ۱-۱-۲- سدیم لوریل سولفات

۵۱..... ۲-۱-۲- تالک

۵۲..... ۳-۱-۲- میکروکریستالین سلولز

۵۲..... ۴-۱-۲- پوویدون

۵۲..... ۵-۱-۲- سدیم استارچ گلیکولات

۵۲	۶-۱-۲- تری فلورواستیک اسید
۵۲	۷-۱-۲- استونیتریل
۵۲	۸-۱-۲- هیدرو کلریک اسید
۵۲	۹-۱-۲- سدیم هیدروکساید
۵۴	۱۰-۱-۲- هیدروژن پراکساید
۵۴	۱۱-۱-۲- اریستات
۵۶	۲-۲- روشها
۵۶	۱-۲-۲- روش تهیه NPS
۵۷	۲-۲-۲- روش تهیه پلت های حاوی ماده موثره دارویی
۵۷	۳-۲-۲- ابداع و روش سنجش آنالیز اریستات
۵۸	۱-۳-۲-۲- تهیه محلول استوک و استاندارد اریستات
۵۸	۲-۳-۲-۲- آماده سازی نمونه های کپسول برای تعیین مقدار ماده موثره
۵۹	۳-۳-۲-۲- آزمایشات تجزیه اریستات تحت شرایط استرس بر روی ماده موثره و محتوای کپسول
۶۱	۴-۲-۲- کنترل های فیزیکی شیمیایی پلت
۶۱	۱-۴-۲-۲- تعیین مقدار (Assay)
۶۱	۲-۴-۲-۲- متلاشی شدن (disintegration)
۶۱	۵-۲-۲- کنترل فیزیکی مکانیکی پلت

۶۳..... ۶-۲-۲- کنترل اندازه ذره ای پلتها (کنترل مایکرومتریکس پلتها)

۶۳..... ۷-۲-۲- کنترل میکروسکوپی پلتها

۶۴..... ۸-۲-۲- بررسی پایداری پلتها

۶۵..... فصل سوم : نتایج

۶۶..... ۱-۳- بررسی تغییرات فرمولاسیون

۷۰..... ۲-۳- نتایج حاصل از کنترل فیزیومکانیکی پلتها

۷۴..... ۳-۳- نتایج تست متلاشی شدن (disintegration)

۷۴..... ۴-۳- نتایج حاصل از کنترل اندازه ذره ای با الک

۷۹..... ۵-۳- بررسی روش آنالیز پیشنهاد شده برای تعیین مقدار اریستات به وسیله HPLC

۷۹..... ۱-۵-۳- ابداع اعتبار روش HPLC

۷۹..... ۲-۵-۳- سنجش اعتبار روش HPLC

۷۹..... ۱-۲-۵-۳- خطی بودن

۸۰..... ۲-۲-۵-۳- دقت

۸۰..... ۳-۲-۵-۳- صحت

۸۰..... ۴-۲-۵-۳- انتخابی بودن

۸۲..... ۵-۲-۵-۳- بازیابی

۸۲..... ۳-۵-۳- مطالعات مربوط به آزمایشات استرس

۳-۵-۴- تعیین مقدار ۸۴

۳-۵-۵- نتایج تست پایداری ۸۶

۳-۶- نتایج حاصل از بررسی شکل پلتها ۸۶

فصل چهارم: تفسیر ۸۹

رفرانسها ۹۵

خلاصه انگلیسی ۱۰۰

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۶۸.....	جدول ۱-۳- متغیر های فرمولاسیونی و ویژگیهای اکستروودیت و شکل گیری نهایی آنها
۷۰.....	جدول ۲-۳- تاثیر ضخامت ماتریس دستگاه اکسترودر در تهیه اکستروودیت ها و نحوه شکل گیری آنها
۷۲.....	جدول ۳-۳- پارامتر های فیزیکی مکانیکی NPS.....
۷۳.....	جدول ۴-۳- پارامتر های فیزیکی مکانیکی پلت ارلیستات
۷۵.....	جدول ۵-۳- درصد تجمعی NPS (F1).....
۷۵.....	جدول ۶-۳- درصد تجمعی NPS (F4).....
۷۶.....	جدول ۷-۳- درصد تجمعی NPS (F2).....
۷۶.....	جدول ۸-۳- درصد تجمعی پلت ارلیستات
۸۱.....	جدول ۹-۳- بررسی دقت روش آنالیز در یک روز و روزهای متوالی.....
۸۱.....	جدول ۱۰-۳- نتایج مربوط به بررسی صحت روش آنالیز.....
۸۶.....	جدول ۱۱-۳- تعیین پایداری پلت ارلیستات.....

فهرست عکس و نمودارها

صفحه	عنوان
۷۲.....	نمودار ۱-۳- نمودار stress - strain هسته های NPS
۷۳.....	نمودار ۲-۳- نمودار stress - strain نمونه های پلت ارلیستات
۷۷.....	نمودار ۳-۳- درصد تجمعی NPS (F1)
۷۷.....	نمودار ۴-۳- درصد تجمعی NPS (F4)
۷۸.....	نمودار ۵-۳- درصد تجمعی NPS (F2)
۷۸.....	نمودار ۶-۳- درصد تجمعی پلت ارلیستات
۸۳.....	شکل ۷-۳- کروماتوگرامهای مربوط به آزمایش استرس
۸۳.....	شکل ۸-۳- کروماتوگرام مربوط به تعیین مقدار ماده موثره در نمونه های کپسول Xenical® و
۸۵.....	orlistat
۸۷.....	تصویر ۹-۳- عکس تهیه شده با میکروسکوپ الکترونی برای NPS
۸۸.....	تصویر ۱۰-۳- عکس تهیه شده با میکروسکوپ الکترونی برای پلت ارلیستات

چکیده:

تهیه داروهای جامد به شکل پلت جایگاه خاصی در تحقیق و تولید فرآورده های دارویی خوراکی رایج و به ویژه سیستم های نوین دارورسانی پیدا نموده است.

پلت های دارای قدرت توزیع وسیع در داخل دستگاه معدی، روده ای بوده. بنابراین اثرات تحریک موضعی دارو را به حداقل می رسانند. علاوه بر سرعت سریع تخلیه معدی، کاهش خطر انباشتگی دوزاژ دارو (dose dumping) و تنظیم آسان دوز از مزیت های دیگر آنها می باشد.

ارلیستات یک داروی مهارکننده لپپاز معده و لوزالمعده می باشد که به دلیل تداخلات دارویی کمتر و عوارض جانبی پایین تر نسبت به سایر داروهای کنترل کننده وزن ارجحیت دارد.

پلت ارلیستات SR با مقدار ماده موثره ۱۲۰mg به منظور درمان چاقی توسط شرکت Roch وارد بازار شده است. که دارای جذب سیستمیک پائینی بوده و به واسطه دارا بودن شکل و اندازه یکسان پلت ها، مناسب ترین روش تجویز خوراکی آن محسوب می گردد.

در مطالعه حاضر پلت ارلیستات با به کارگیری سیستم دستگاهی اکسترودر اسفرونایزر طراحی و تهیه شد. از آنجائیکه هیچگونه اطلاعاتی راجع به نحوه ارزیابی کمی آن در فارماکوپه و مقالات منتشر یافت نگردید روشی معتبر برای ارزیابی و آنالیز آن توسط (HPLC) پیشنهاد گردید.

آزمایشات کنترل فیزیکوشیمیایی به همراه تستهای فیزیکومکانیکی برای ارزیابی ویژگی های in-vitro پلت ارلیستات ساخته شده انجام گرفت و پلت های نهائی مورد آزمایش پایداری شیمیایی قرار گرفتند.

علاوه بر این توزیع اندازه هسته های NPS و پلت های نهایی با استفاده از سیستم الک و مطالعه شکل آنها بوسیله میکروسکوپ الکترونی (SEM) و زمان باز شدن پلت ها با تست متلاشی شدن (Disintegration test) مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج حاصله از این بررسی ها گویای مرغوبیت پلت تهیه شده اریستات (۱۲۰mg) می باشد.

مقاومت مکانیکی هسته های اولیه تهیه شده و نیز پلت نهائی اریستات با مطالعه پارامترهای مختلف فیزیکومکانیکی به ویژه Tensile strength ، Young's modulus ارزیابی شدند.

آنالیز الک جهت مطالعه توزیع اندازه پلت های تهیه شده بیانگر یکنواختی اندازه پلت ها و باریک بودن شکل توزیع برای کل پلتهای اریستات می باشد که این امر گویای مناسب بودن تکنولوژی پلت (Pelletization Technology) برای تولید فرآورده های جامد هم اندازه و هم شکل است. در عین حال مقایسه عکسهای گرفته شده توسط (SEM) و آنالیز تصاویر هسته ها و پلت اریستات تأیید دیگری بر ادعای فوق الذکر است.

آمار به کار گرفته شده در تفسیر نتایج حاصل از آنالیز الک و بررسی فیزیکومکانیکی، به وضوح نقش و اهمیت هر کدام از پارامترهای مورد اندازه گیری را نشان می دهد. با توجه به ورود مقادیر متنابهی پلت اریستات (Xenical®) به بازار داروئی ایران امید میرود با تولید انبوه این فرآورده در کارخانجات داروسازی کشور، از خروج مقادیر زیادی ارز جلوگیری شود.

فصل اول

مقدمه

۱-۱) کلیات

بطور معمول لغت pellet برای توصیف محصولات استفاده می شود که از لحاظ هندسی اگومرهای هستند که با استفاده از اجزا اولیه گوناگون، در طی شرایط تهیه مختلف بدست می آیند.

از Pellet به منظور و مقاصد گوناگون نظیر کود، تهیه غذاهای حیوانات و ماکیان یا به عنوان یک شکل دارویی استفاده می شود. امروزه استفاده از پلتها بین سیستمهای دارورسانی قدیمی تر مثل قرصها برای اهداف با رهایش کنترل شده مورد توجه زیادی واقع شده است. چون با این اشکال دارویی، کنترل آزادسازی دارو مخصوصاً در دوزهای بالا، بهتر صورت می گیرد (۴-۱).

در تعریفی دیگر pelletization به پروسه ای اطلاق می شود که در طی آن پودر نرم یا گرانول دارو با اکسپیانها را به صورت واحدهای کروی یا نیمه کروی کوچک و Free-Flow تبدیل می کنند که به آنها پلت Pellet می گویند. پلتها به طور معمول محدوده اندازه ذره ای 0.5-1.5mm دارند ولی در سایر سایزها هم می توان آنها را تهیه کرد که بستگی به مقدار بکار گرفته شده دارد. متدهای pelletization که به طور وسیع در کارخانجات داروسازی دنیا استفاده می شود عبارتند از:

Powder Layering, Solution/Suspension Layering, Extrusion/Spheronization و یکسری

متد دیگر که کمتر استفاده می شوند مثل: Balling, Golbulation, Compression.

یک روش قدیمی ساخت هسته اولیه استفاده از Coating pan می باشد (۵).

در مقالات (۶-۲) روش های مختلف ساخت پلت شامل Extruder/Marumerizer و

Pan Method با یکدیگر مقایسه شده اند. پلتهای بدون روکش از استامینوفن با پلیمر MCC

(میکروکریستالین سلولز) به عنوان مدل استفاده شده است. خصوصیات چگونگی رفتارهای انحلال و خصوصیات پلتها در هر دو روش مقایسه شده است.

گرچه کارخانجات داروسازی مختلفی در طی سالها از متد Pelletization استفاده می کرده اند اما تنها در اوائل دهه ۱۹۵۰ بود که کارخانجات داروسازی جهت تولید فرم آهسته رهش داروها از این متد استفاده کرده اند.

در مطالعه ابتدایی ترین کارها در زمینه اشکال دارویی آهسته رهش می توان به Patent از Lipowski اشاره کرد (۷) که درباره پلتهای دارویی توضیح داده است و این زمینه ای در گسترش SKF-Spansule در شروع دهه ۱۹۵۰ شد.

محصولات آهسته رهش بر پایه پلت در ابتدا به فرم Pill (حب) با پروفایل ریلیز مختلف از پیش تعیین شده ترکیب و در کپسولهای ژلاتینی سخت پر شدند تا یک فرم آهسته رهش خوراکی تهیه شود. بهر حال تعداد حب هایی که می توان در یک کپسول پر کرد، محدود می باشد. همچنین آزاد سازی دارو بیش از چند ساعت طول نمی کشد (۸) بعلاوه پروسه تولید Pills طاقت فرسا و انرژی بر می باشد و نیز به تعدادی کارگر هنرمند و ماهر در این زمینه نیاز است و در حقیقت کار بیشتر جنبه هنری دارد تا علمی و نیز ماشین آلات تولید کننده این فرم دارویی به سختی فراهم می شوند. حال آنکه ماشینهای قرص زنی قادرند ضمن سهل الوصول بودن در طول چند دقیقه هزاران قرص تولید کنند که این اقتصادی تر می باشد. با تمام کوششهایی که شد، محصولات آهسته رهش بر پایه شکل Pill همچنان مشکلات تولید و محدودیت سایز از جهت پر کردن در کپسولها را داشت که متعاقباً تحقیقات بسیاری انجام شد تا تکنیک جایگزینی برای تولید محصولات بر پایه فرم پلت تهیه شود که خصوصیات Extended-Release را داشته