

به نام خدا

۱۴۹۷/۱۵



دانشگاه علوم پزشکی کرمان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی
مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان :

فرمولاسیون قرص ضد درد و ضد التهاب حاوی
استامینوفن، دیکلوفناک سدیم، کلرفنیرآمین و منیزیم تری سیلیکات

توسط :

یحیی عباسی

۱۳۸۹ / ۱۰ / ۱۳

به راهنمایی :

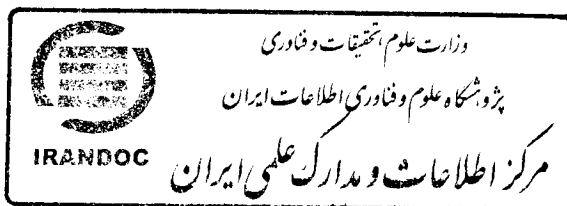
دکتر پیام خزانلی

۱۴۹۷۳۵

دکتر غلامرضا دهقان

شماره پایان نامه : ۵۷۳

تابستان ۱۳۸۹



تقدیم به مهربانترین ها

تقدیم به عزیزانی که رفتند....

تقدیم به پدرم

او که چون کوه استوار است

مویش به سفیدی گرایید تا در صحنه روزگار روسفید بمانم

هیچگاه زحماتش را پاسخ نگفتم

تقدیم به مادرم

او که لبانش بارگاه دعاست و شبنم نگاهش بدرقه گر همیشگی راهم

او که حقیقتا فرشته ای نازنین است

با دلی مالا مال از عشق و محبت بر پایش بوسه می زنم

تقدیم به خواهرم نصرت و برادرانم مسعود، مهرداد و مهدی

که وجودشان یادآور زیباترین خاطرات کودکی و نوجوانی و همراهیشان امید آینده من است

تقدیم به آقای دکتر پیام خزائلی

استاد و دوست خوبم که درست زیستن را با سکوت به من آموخت

تقدیم به تمامی اساتید و کارکنان دانشکده داروسازی کرمان

تقدیم به دوستان عزیزم

صادق، وحید، حامد، میلاد، نیما، سروش، مهدی

تقدیم به آقای محمد دانش پژوه و آقای دکتر مصطفی پورنامداری

تقدیم به همبازی های کودکیم

یحیی، مسعود، زکریا

تقدیم به عزیزی که می آید.....

خلاصه :

مقدمه: درد بطور عمده یک مکانیسم دفاعی بدن است. هنگامی که بافت ها دچار آسیب می شوند، درد به وجود می آید که به نوبه خود موجب می شود که شخص از خود واکنش نشان دهد. مهمترین داروها جهت تسکین و تخفیف درد داروهای اپیوئیدی و داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی هستند. این در حالی است که استفاده از داروهای اپیوئیدی پرعارضه تر و با وابستگی بیشتری همراه بوده، لذا داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی در انتخاب مقدم خواهند بود. این گروه از داروها گاهی در ترکیب با سایر داروها برای تسکین درد استفاده می شوند، در این میان دیکلوفناک سدیم در ترکیب با استامینوفن، کلرفنیرآمین مالئات و منیزیم تری سیلیکات به عنوان فرآورده ای به نسبت مناسب، کم عارضه و دارای تداخل کمتر در حین ترکیب، انتخاب شدند. فرمولاسیون های مشابهی حاوی این چهار ماده در بازار دارویی وجود دارد.

استامینوفن به عنوان یک ضددرد غیرمخدر و یک ضدتب از دسته پاراآمینوفنل ها می باشد. دیکلوفناک سدیم یک ضدالتهاب غیر استروئیدی بوده، از مشتقات اسید فنیل استیک است که اثر ضددرد و ضدالتهاب دارد. کلرفنیرآمین مالئات از دسته آنتی هیستامین ها بوده، یک مشتق پروپیل آمین است که اثر ضد تهوع و آرامبخش دارد. منیزیم تری سیلیکات واجد اثرات آرامبخش بر روی سیستم قلبی و نیز خنثی کننده اسید معده می باشد.

روش کار: در این مطالعه فرمولاسیون های متعددی برای تهیه قرص حاوی استامینوفن، دیکلوفناک سدیم، کلرفنیرآمین مالئات و منیزیم تری سیلیکات طراحی گردید. از میان فرمولاسیون های طراحی شده در نهایت فرمولاسیونی حاوی مقادیر متناسب از استامینوفن، دیکلوفناک سدیم، کلرفنیرآمین مالئات، منیزیم تری سیلیکات، لاکتوز، نشاسته ذرت و پلی اتیلن گلیکول انتخاب گردید. قرص ساخته شده از لحاظ شکل ظاهری، یکنواختی وزن و محتوی، سختی، زمان باز شدن و روند انحلال مورد بررسی قرار گرفت. بدین منظور یک روش آنالیز با استفاده از دستگاه^۱ HPLC که بتوان با آن ۳ ماده دارویی اصلی را در قرص ها اندازه گیری نمود، طراحی گردید.

نتایج: ضمن آنکه روش آنالیز انتخابی صحت و دقت کافی داشت فرمولاسیون انتخابی واجد خصوصیات قابل قبول در یکنواختی وزن و محتوی، سختی، زمان باز شدن و روند انحلال بود.

بحث و نتیجه گیری: فرمولاسیون انتخابی قابلیت ارائه به بازار دارویی ایران را به عنوان تنها قرص خوراکی حاوی استامینوفن، دیکلوفناک سدیم، کلرفنیرآمین مالئات و منیزیم تری سیلیکات، را دارا می باشد.

کلمات کلیدی: استامینوفن، دیکلوفناک سدیم، کلرفنیرآمین مالئات، منیزیم تری سیلیکات، قرص خوراکی.

Abstract:

Introduction: Pain is mainly a defense mechanism of body. It arises when tissues are injured which in turn it causes the reaction of subject. The most important drugs for the relief and reduction of pain are non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) and opioid drugs. However, the use of opioid drugs is accompanied with more adverse effects and more dependency; therefore NSAID drugs are first line choices. This group of drugs is used in combination with the other ones. Among these drugs, diclofenac sodium was chosen combined with acetaminophen, chlorpheniramine maleate and magnesium trisilicate as a preparation with low complication and less interaction during composition. Similar formulations containing these four materials exist in drug market.

Acetaminophen, as a para-aminophenol derivative, has analgesic and antipyretic properties and weak anti-inflammatory activity. Diclofenac sodium, a phenylacetic acid derivative, is an NSAID which has analgesic and anti-inflammatory properties. Chlorpheniramine maleate, an alkylamine (propylamine) derivative, is an antihistamine that has sedative and anti-nausea effects. Magnesium trisilicate meet more soothing effects on the cardiovascular system and neutralize the stomach acid.

Methods: In this study, several formulations for the preparation of tablets containing acetaminophen, diclofenac sodium, chlorpheniramine maleate and magnesium trisilicate was designed. Among the designed formulations, one was eventually selected which contained sufficient amounts of acetaminophen, diclofenac sodium, chlorpheniramine maleate, magnesium trisilicate, lactose, corn starch and polyethylene glycol. The manufactured tablets were evaluated regarding their appearance, weight and content uniformity, hardness, disintegration time and dissolution profile. An HPLC method of analyses was designed, which chosen was capable of determination of three main components of tablets.

Results: While the selected analysis method had enough accuracy and precision, chosen formulation had acceptable properties considering weight and content uniformity, hardness, disintegration time and dissolution profile.

Conclusion: The chosen formulation can be presented in Iranian drug market as individual oral tablet containing acetaminophen, diclofenac sodium, chlorpheniramine maleate and magnesium trisilicate.

Keywords: acetaminophen, diclofenac sodium, chlorpheniramine maleate, magnesium trisilicate, oral tablet.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
I.....	خلاصه فارسی
III.....	خلاصه انگلیسی
V.....	فهرست مطالب

فصل اول: مقدمه

۲.....	۱-۱- پیشگفتار و هدف
۳.....	۱-۲- درد
۳.....	۱-۲-۱- تعریف درد
۳.....	۱-۲-۲- محرک های ایجاد درد
۳.....	۱-۳- داروهای ضد درد
۴.....	۱-۳-۱- داروهای مسکن اپیوئیدی
۴.....	۱-۳-۲- داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی
۵.....	۱-۴- مواد موثره تشکیل دهنده فرمولاسیون
۵.....	۱-۴-۱- استامینوفن
۵.....	۱-۴-۱-۱- گروه دارویی - درمانی

- ۶..... ۱-۴-۲- اشکال دارویی
- ۶..... ۱-۴-۳- فارماکوکیتیک- دینامیک، مکانیسم اثر
- ۷..... ۱-۴-۴- مصرف برحسب اندیکاسیون
- ۷..... ۱-۴-۵- تداخلات مهم
- ۸..... ۱-۴-۶- مصرف در بارداری و شیردهی
- ۸..... ۱-۴-۷- عوارض جانبی
- ۹..... ۱-۴-۲- دیکلوفناک سدیم
- ۹..... ۱-۴-۲-۱- گروه دارویی- درمانی
- ۹..... ۱-۴-۲-۲- اشکال دارویی
- ۱۰..... ۱-۴-۳- فارماکوکیتیک- دینامیک، مکانیسم اثر
- ۱۰..... ۱-۴-۴- مصرف برحسب اندیکاسیون
- ۱۰..... ۱-۴-۵- تداخلات مهم
- ۱۱..... ۱-۴-۶- مصرف در بارداری و شیردهی
- ۱۱..... ۱-۴-۷- عوارض جانبی
- ۱۱..... ۱-۴-۳- کلرفنیرآمین مالئات
- ۱۱..... ۱-۴-۳-۱- گروه دارویی- درمانی
- ۱۲..... ۱-۴-۳-۲- اشکال دارویی

- ۱-۳-۳-۴-۱- فارماکوکیتیک- دینامیک، مکانیسم اثر ۱۲
- ۱-۳-۴-۱- مصرف برحسب اندیکاسیون ۱۳
- ۱-۳-۴-۱-۵- تداخلات مهم ۱۳
- ۱-۳-۴-۱-۶- مصرف در بارداری و شیردهی ۱۳
- ۱-۳-۴-۱-۷- عوارض جانبی ۱۴
- ۱-۴-۴-۱- منیزیم تری سیلیکات ۱۴
- ۱-۴-۴-۱-۱- خصوصیات، اثرات و موارد استفاده ۱۴
- ۱-۴-۴-۱-۲- عوارض جانبی ۱۵
- ۱-۵-۰-۱- قرص سازی ۱۵
- ۱-۵-۰-۱- مقدمه ۱۵
- ۱-۵-۰-۲- انواع قرص ها ۱۶
- ۱-۵-۰-۳- روش های ساخت قرص ۱۷
- ۱-۵-۰-۳-۱- تراکم مستقیم ۱۷
- ۱-۵-۰-۳-۲- گرانولاسیون ۱۸
- ۱-۵-۰-۴- مواد جانبی مورد مصرف در قرص سازی ۲۲
- ۱-۵-۰-۴-۱- پرکننده ها ۲۲
- ۱-۵-۰-۴-۲- چسباننده ها ۲۳

۲۴.....	۱-۵-۴-۳- لوبریکانت ها
۲۵.....	۱-۵-۴-۴- باز کننده ها
۲۵.....	۱-۵-۴-۵- لغزاننده ها
۲۶.....	۱-۵-۴-۶- افزودنی های رنگی
۲۶.....	۱-۵-۴-۷- طعم دهنده ها
۲۶.....	۱-۵-۵-۵- اختصاصات فیزیکی قرص
۲۶.....	۱-۵-۵-۱- قطر و شکل قرص
۲۷.....	۱-۵-۵-۲- سختی
۲۷.....	۱-۵-۵-۳- فرسایش
۲۷.....	۱-۵-۵-۴- ضخامت قرص
۲۷.....	۱-۵-۵-۵- بررسی یکنواختی شکل دارویی
۲۸.....	۱-۵-۵-۶- زمان باز شدن قرص
۲۹.....	۱-۵-۵-۷- تعیین سرعت و روند انحلال

فصل دوم: مواد، دستگاهها و روشها

۳۱.....	۲-۱-۱- مواد، وسایل و دستگاهها
۳۱.....	۲-۱-۱-۱- مواد

- ۲-۱-۲- وسایل ۳۲
- ۳-۱-۲- دستگاه ها ۳۳
- ۲-۲- محلول سازی ۳۴
- ۱-۲-۲- تهیه محیط HCL با pH ۵/۵ ۳۴
- ۲-۲-۲- تهیه بافر آمونیاکی با pH ۱۰ ۳۴
- ۳-۲-۲- تهیه بافر فسفات نمکی (PBS) با pH ۷/۴ ۳۵
- ۳-۲- انتخاب روش آنالیز مواد موثره ۳۵
- ۱-۳-۲- روش آنالیز استامینوفن، دیکلوفناک سدیم و کلرفنیرآمین مالئات ۳۵
- ۱-۱-۳-۲- UV ۳۵
- ۲-۱-۳-۲- HPLC ۳۶
- ۲-۳-۲- روش آنالیز منیزیم تری سیلیکات ۳۷
- ۴-۲- رسم منحنی استاندارد و تعیین مقدار مواد موثره ۳۸
- ۱-۴-۲- رسم منحنی استاندارد و تعیین مقدار استامینوفن، دیکلوفناک و کلرفنیرآمین ۳۸
- ۲-۴-۲- رسم منحنی استاندارد و تعیین مقدار منیزیم تری سیلیکات ۳۹
- ۵-۲- تهیه قرص ۳۹
- ۱-۵-۲- فرمولاسیون قرص ۳۹
- ۲-۵-۲- روش تهیه گرانول از فرمولاسیون مطلوب ۴۰

۴۱	۲-۵-۳- پرس قرص
۴۱	۲-۵-۴- آزمایشات کنترلی بر روی قرص های تهیه شده
۴۱	۲-۵-۴-۱- کنترل وزن قرص
۴۲	۲-۵-۴-۲- کنترل سختی قرص
۴۲	۲-۵-۴-۳- کنترل فرسایش قرص
۴۲	۲-۵-۴-۴- کنترل زمان باز شدن قرص ها
۴۲	۲-۵-۴-۵- تعیین مقدار مواد موثره
۴۴	۲-۵-۴-۶- بررسی یکنواختی محتوی
۴۴	۲-۵-۴-۷- بررسی روند و سرعت انحلال

فصل سوم: نتایج

۴۹	۳-۱- رسم منحنی استاندارد و تعیین مقدار مواد موثره
۴۹	۳-۱-۱- استامینوفن، دیکلوفناک سدیم و کلرفنیرآمین مالئات
۴۹	۳-۱-۱-۱- کروماتوگرام حاصل از دستگاه HPLC برای استامینوفن، دیکلوفناک و کلرفنیرآمین
۴۹	۳-۱-۱-۲- رسم منحنی استاندارد
۵۰	۳-۱-۲- منیزیم تری سیلیکات
۵۰	۳-۱-۲-۱- تیتراسیون منیزیم تری سیلیکات

۵۰ ۳-۱-۲-۲- رسم منحنی استاندارد
۵۱ ۳-۲- تهیه قرص
۵۱ ۳-۲-۱- فرمولاسیون قرص
۵۳ ۳-۲-۲- گرانولاسیون
۵۳ ۳-۲-۳- پرس قرص
۵۴ ۳-۲-۴- آزمایشات کنترلی بر روی قرص های تهیه شده
۵۴ ۳-۲-۴-۱- کنترل وزن قرص
۵۴ ۳-۲-۴-۲- کنترل سختی قرص
۵۴ ۳-۲-۴-۳- کنترل فرسایش قرص
۵۴ ۳-۲-۴-۴- کنترل زمان باز شدن قرص ها
۵۵ ۳-۲-۴-۵- تعیین مقدار ماده موثره
۵۶ ۳-۲-۴-۶- بررسی یکنواختی محتوی
۵۶ ۳-۲-۴-۷- بررسی روند و سرعت انحلال

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

۷۶ ۴-۱- بحث و نتیجه گیری
----	-----------------------------

فصل پنجم: منابع

منابع ۸۱

فصل ششم: ضمائم

۶-۱- استفاده از روش UV در آنالیز مواد موثره ۸۸

۶-۲- طیف های UV مربوط به هر یک از مواد موثره ۸۸

فصل اول

مقدمه

۱-۱- پیشگفتار و هدف

فرآورده های مختلف ضد درد و التهاب در بازار دارویی وجود دارند. مهمترین داروهایی که برای تسکین و تخفیف درد به کار می روند، شامل داروهای اپیوئیدی و داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی هستند، که در این میان استفاده از داروهای اپیوئیدی پرعارضه تر و همراه با وابستگی بیشتر می باشد. همچنین منشاء بعضی از درد ها، حاصل احتقان و حساسیت می باشد (۱).

برخی فرآورده ها نیز در بازار دنیا شامل ترکیبی از دو یا چند داروی ضد درد و التهاب عرضه شده اند. اخیراً در بازار دارویی ایران نیز فرمولاسیون هایی شامل چند عامل دارویی عرضه شده اند، مانند نوافن و آکسار^۱ (A.C.A). ولی علیرغم وجود فرآورده ای حاوی چهار عامل دارویی استامینوفن، دیکلوفناک سدیم، کلرفنیرآمین مالئات و منیزیم تری سیلیکات در بازار دنیا، فرآورده ی ایرانی از آن وجود ندارد. فرآورده حاصل می تواند تحت عنوان یک ضد درد و التهاب قوی کاربرد داشته باشد. هدف از انجام این مطالعه طراحی فرمولاسیون مناسب برای قرص حاوی استامینوفن، دیکلوفناک سدیم، کلرفنیرآمین مالئات و منیزیم تری سیلیکات و ساخت قرص با خصوصیات فیزیکوشیمیایی مطلوب از این فرمولاسیون می باشد.

۱. Acetaminophen, Caffeine, Acetyl Salicylic Acid

۱-۲-۲- درد

۱-۲-۱- تعریف درد

درد بطور عمده یک مکانیسم دفاعی بدن است و هنگامی که بافت دچار آسیب می‌شود، به وجود می‌آید و موجب می‌شود که شخص از خود واکنش نشان دهد. لذا عامل ایجادکننده درد، آسیب بافتی است و به فرد هشدار می‌دهد که در رفع عامل مولد آن بکوشد (۲). حتی فعالیت‌های طبیعی مانند نشستن به مدت طولانی می‌تواند به علت فقدان جریان خون باعث تولید درد شود (۳).

۱-۲-۲- محرک‌های ایجاد درد

انواع محرک‌های آسیب‌رسان که ایجاد درد می‌کنند، شامل: ضربات وارده به بافت‌ها، ایسکمی بافت‌ها، گرما و سرمای شدید و تحریک شیمیایی بافت‌ها می‌باشد. نکته مهم این که گیرنده‌های درد بر خلاف قسمت اعظم گیرنده‌های حسی دیگر بدن یا تطابق پیدا نمی‌کنند یا تطابق آنها بسیار ناچیز است (۴، ۲).

۱-۳- داروهای ضد درد

مهمترین داروهایی که برای تسکین و تخفیف درد به کار می‌روند، شامل دو گروه زیر هستند:

۱- داروهای مسکن اپیوئیدی

۲- داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی

۱-۳-۱- داروهای مسکن اپیوئیدی

این داروها با اتصال به گیرنده‌های اختصاصی در بسیاری از نقاط دستگاه عصبی مرکزی می‌توانند بر فرآیند موثر ادراک و پاسخ به درد اثر گذاشته و آن را تغییر دهند. به نظر می‌رسد داروهای اپیوئیدی اثرات خود را با هیپرپلاریزه کردن و مهار نورون‌های پس‌سیناپسی (احتمالاً از طریق افزایش خروجی یون پتاسیم) یا کاهش ورود کلسیم به انتهای عصبی پیش‌سیناپسی که منجر به کاهش آزادسازی ناقل‌های عصبی می‌شوند اعمال می‌کنند.

مهمترین اثرات این داروها روی سیستم اعصاب مرکزی شامل تسکین درد، سرخوشی، خواب‌آلودگی، تضعیف تنفس، مهار سرفه و میوزیس است. مهمترین عوارض جانبی این داروها شامل تحمل، وابستگی فیزیکی و روانی می‌باشد (۱،۵).

۱-۳-۲- داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی^۱ (NSAID)

مهمترین مکانیسم اصلی این داروها، مهار آنزیم سیکلواکسیژناز است. این داروها باعث مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها (PG) شده و در نتیجه موجب تسکین درد می‌شوند. این داروها بیشتر در تسکین دردهای خفیف تا متوسط، مؤثر هستند و اثر آنها محیطی است. اثر این داروها خیلی کمتر از داروهای ضددرد مخدر است، اما در دردهای مزمن بعد از جراحی این داروها نسبت به ضددردهای مخدر برتری دارند (۱).

۱. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs