



٢٨٩٩



۱۳۸۲ / ۴ / ۲۰

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه جهت دریافت درجه دکترای داروسازی

موضوع :

مدل سازی روند انحلال قرص دیکلوفناک سدیم ۲۵ میلی گرمی توسط

شبیه سازی کامپیوتری

استاد راهنما :

سرکار خانم دکتر سیما صدرای

استاد مشاور :

آقای دکتر سعید رضائی

نگارش :

هاجر جان زمین

شماره پایان نامه: ۴۳۵۵

۴۵۸۹۴

بهمن ۱۳۸۱

معاونت آموزشی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

الهي! هر چه بي طلب به ما دادي به نساواراي ما تباہ مکن

و هر چه به جاي ما کردي از نيکي، به عيب ما بریده مکن

و هر چه نه به سزاي ما ساختي به ناسزائي ما جدا مکن

❖ تقدیم به: منتظران ظهور آفتاب

❖ تقدیم به: روح پاک و ملکوتی پدر بزرگوارم که از او
آموختم؛ هیچ مصلحتی مفیدتر و حیالیه‌تر از حق
نیست و در محبت عبادت او... جزء حق در نظر و عمل
هیچ چیز راه ندارد

❖ تقدیم به: مادرم، نور چشمانم، به نازنین وجودی که
سهیل شفیق، مطبوع و ایثار است

❖ تقدیم به: همسرم که وجود پر معرش روشنی بخش
زندگیم است

❖ تقدیم به: نیلا، منیر، مهدی و علی اصغر که همواره
دوستشان میدارم

❖ تقدیم به: آنان که به من آموختند

با تشکر از:

استاد فرزیز مرگار خانم دکتر سیما صدراي

آقای دکتر سعید رضایی

کارکنان محترم آزمایشگاه بیوفارمسی

و تمامی کسانی که در مراحل اجرا و تدوین پایان نامه

مرا پاری دادند

چکیده فارسی :

مشابهت در رفتار انحلالی دارو ها همیشه از زاویه دید مطالعات فراهمی زیستی و کنترل کیفیت مورد بررسی و ارزیابی بوده است و داده های سرعت انحلال به همراه اطلاعات مربوط به حلالیت پذیری دارو ها و سایر پارامتر هائی همچون ثابت انحلال اطلاعات مهمی را در مورد قابلیت جذب دارو پس از تجویز در اختیار میگذارند . نمودار های انحلال برای اشکال داروئی جامد از طریق بررسی غلظت حل شده از دارو در فواصل زمانی مشخص بدست میآیند و مقایسه این نمودار ها تحت شرایط مختلف آزمایش و نیز فاکتور های فرمولاسیون و تفاوت های بین بچی برنی دارو سازان مهم است . نمودار های انحلال را به روش های مختلفی مقایسه میکنند .^۱ - روش آنالیز واریانس^۲ - روش های غیر وابسته به مدل^۳ - روش های وابسته به مدل

در روشهای وابسته به مدل به یک مدل ویژه که ب تابع ریاضی مناسبی مشخص میشود نیاز است که برای تعریف داده های انحلال کاربرد دارد و پس از انتخاب مدل مناسب پروفایل انحلال با توجه به پارامترهای مدل ارزیابی میشود روشهای غیر وابسته به مدل تصوری راجع به شکل منحنی ایجاد نمیکنند و انحلال را در زمان های مختلف مقایسه میکنند در بسیاری موارد با یافتن خصوصیات آزاد سازی دارو در بدن و رفتار انحلال برون تنی آن میتوان آزمایشات برون تنی را در مراحل کنترل کیفیت یا مطالعه هم ارزی زیستی دارو بعد از اعمال تغییرات مختلف در ساخت آن به عنوان جایگزین برای مطالعات درون تنی که گران و مشکل هستند قرار داد

در این بررسی ۵ بچ مختلف از داروی دیکلوفناک سدیم از شرکت سبحان ، ۴ بچ از هر یک از شرکتهای حکیم ، رامین و لرستان موجود در بازار داروئی کشور که بصورت قرص های روکش دار روده ای ۲۵ میلیگرمی میباشد مورد آزمایش انحلال قرار گرفتند و داده های انحلال به عنوان نمونه های تست با داده های حاصل از انحلال نمونه دیکلوفناک سدیم انگلیسی با نام ولتارول به عنوان مرجع مورد مقایسه قرار گرفت بمنظور مقایسه از سه روش وابسته به مدل (ویبل - نمائی - کوادراتیک) و سه روش غیر وابسته به مدل (فاکتور تفاوت - فاکتور شباهت و کارآئی انحلال) و یک روش آنالیز واریانس (MANOVA) استفاده شد نتایج با استفاده از one way ANOVA آنالیز شد نتایج بیان گر تشابه روند انحلال بچ های مختلف حکیم با رفرنس و تفاوت با شرکت های دیگر داخلی بود .

فهرست



صفحه

عنوان

فصل اول : مقدمه

۱ ۱-۱- پیشگفتار
۴ ۲-۱- انحلال
۵ ۳-۱- سرعت انحلال
۶ ۱-۳-۱- دستگاههای اندازه گیری سرعت انحلال
۶ ۱-۳-۱-۱- دستگاه شماره ۱ فارماکوپه آمریکا
۷ ۱-۳-۱-۲- دستگاه شماره ۲ فارماکوپه آمریکا
۷ ۱-۳-۱-۳- دستگاه اندازه گیری سرعت انحلال باز
۸ ۱-۳-۲- عوامل موثر در سرعت انحلال دارو ها
۸ ۱-۳-۲-۱- عوامل وابسته به خواص فیزیکوشیمیائی دارو
۹ ۱-۳-۲-۲- عوامل وابسته به فرمولاسیون
۹ ۱-۳-۳- نکات مهم در تست های انحلال
۱۰ ۱-۳-۴- محیط انحلال
۱۱ ۱-۳-۵- طراحی تست انحلال
۱۲ ۱-۳-۶- داده های انحلال
۱۳ ۱-۳-۷- الگو های بررسی مشخصات انحلالی دارو
۱۳ ۱-۳-۷-۱- تک نقطه ای
۱۳ ۱-۳-۷-۲- دو نقطه ای
۱۴ ۱-۳-۷-۳- چند نقطه ای
۱۴ ۱-۳-۸- بررسی داده های انحلال
۱۴ ۱-۳-۹- روشهای مختلف ارزیابی و مقایسه داده های انحلال

۱۵ ۱-۳-۱۰- نمودار های انحلال
۱۶ ۱-۳-۱۰-۱- ضرورت مقایسه نمودار هسی انحلال
۱۷ ۱-۳-۱۱- انواع روشهای مقایسه نمودار های انحلال
۱۷ ۱-۳-۱۱-۱- آنالیز واریانس
۱۸ ۱-۳-۱۱-۲- روشهای غیر وابسته به مدل
۱۸ ۱-۳-۱۱-۲-۱- تست نسبت
۱۹ ۱-۳-۱۱-۲-۲- تست زوج به زوج
۱۹ ۱-۳-۱۱-۲-۲-۱- فاکتورهای تشابه و تفاوت
۲۱ ۱-۳-۱۱-۲-۳- کارآئی انحلال
۲۲ ۱-۳-۱۱-۳- روشهای وابسته به مدل
۲۴ ۱-۳-۱۱-۳-۱- مدل ویبل
۲۶ ۱-۴- دارو های ضد التهاب غیر استروئیدی
۲۷ ۱-۵-۱- دیکلوفناک سدیم
۲۷ ۱-۵-۱-۱- خصوصیات فیزیکو شیمیایی
۲۸ ۱-۵-۱-۲- فارماکولوژی
۲۹ ۱-۵-۱-۳- فارماکو کینتیک
۳۰ ۱-۵-۱-۴- موارد مصرف بالینی
۳۰ ۱-۵-۱-۵- عوارض جانبی
۳۰ ۱-۵-۱-۶- موارد منع مصرف
۳۰ ۱-۵-۱-۷- اشکال داروئی موجود در ایران
۳۱ ۱-۶- همبستگی درون تنی برون تنی

فصل دوم روش کار :

۳۳ ۱-۲- مواد ودستگاه ها
۳۳ ۱-۱-۲- مواد مورد استفاده
۳۴ ۱-۲-۱-۲- دستگاه ها
۳۵ ۲-۲- بررسی انحلال دارو

۳۵	۱-۲-۲- تهیه منحنی استاندارد دیکلوفناک در محیط اسیدی
۳۶	۲-۲-۲- روش تهیه بافر فسفات
۳۶	۳-۲-۲- تهیه منحنی استاندارد دیکلوفناک در محیط بافری
۳۷	۴-۲-۲- انتخاب نمونه های آزمون و مرجع
۳۷	۵-۲-۲- تست انحلال در محیط شبیه سازی شده اسید معده ...
۳۸	۶-۲-۲- تست انحلال در محیط بافر فسفات
	۷-۲-۲- مقایسه نمودار های انحلال بیچ های مختلف و شرکت های مختلف
۳۹	داخلی با مرجع
۳۹	۱-۷-۲-۲- روش های غیر وابسته به مدل
۴۰	۲-۷-۲-۲- روش های وابسته به مدل
	۸-۲-۲- آزمون های مورد استفاده برای بررسی های آماری نتایج
۴۱	بدست آمده

فصل سوم نتایج و بحث :

	۱-۳-۱- منحنی استاندارد دیکلوفناک سدیم در محیط اسید کلریدریک
۴۲	۰,۱ نرمال
۴۳	۲-۳-۲- منحنی استاندارد دیکلوفناک سدیم در محیط بافر فسفات
	۳-۳-۳- منحنی های حاصل از محاسبه غلظت های حل شده از
۴۴	دیکلوفناک در برابر زمان
	۴-۳-۴- نتایج حاصل از مقایسه نمودار های انحلال بیچ های هر
۵۰	شرکت و شرکت های داخلی و مرجع به روش های مختلف ...
۵۰	۱-۴-۳- روش های غیر وابسته به مدل
۵۰	۱-۱-۴-۳- روش فاکتورهای تفاوت و شباهت
۵۱	۲-۱-۴-۳- روش کار آبی انحلال
۵۱	۲-۴-۳- روش های وابسته به مدل
۵۱	۱-۲-۴-۳- مدل ذیل
۵۲	۲-۲-۴-۳- مدل نمائی

۵۲ مدل کوادراتیک ۳-۲-۴-۳
 مقایسه روشهای وابسته به مدل یا استفاده از معیار
۵۳ آکایکه ۴-۲-۴-۳
۵۴ بررسی نتایج ۵-۳
 مقایسه انحلال بیج های مختلف آزمون با مرجع با
۵۴ روش MANOVA
 مقایسه انحلال بیج های مختلف آزمون با مرجع با
۵۵ روش فاکتور های تفاوت
 مقایسه انحلال بیج های مختلف آزمون با مرجع با
۵۵ روش فاکتور تشابه
 مقایسه انحلال بیج های مختلف آزمون با مرجع با
۵۵ روش کارآیی انحلال
 مقایسه انحلال بیج های مختلف آزمون با مرجع با
۵۶ روش وابسته به مدل ویبل (پارامتر آلفا)
 مقایسه انحلال بیج های مختلف آزمون با مرجع با
۵۶ روش وابسته به مدل ویبل (پارامتر بتا)
 مقایسه انحلال بیج های مختلف آزمون با مرجع با
۵۶ روش وابسته به مدل نمایی (پارامتر آلفا)
 مقایسه انحلال بیج های مختلف آزمون با مرجع با
۵۷ روش وابسته به مدل کوادراتیک (پارامتر آلفا)
 مقایسه انحلال بیج های مختلف آزمون با مرجع با
۵۷ روش وابسته به مدل کوادراتیک (پارامتر بتا ۱)
 مقایسه انحلال بیج های مختلف آزمون با مرجع با
۵۸ روش وابسته به مدل کوادراتیک (پارامتر بتا ۲)
۵۹ بحث و نتیجه گیری ۶-۳
۶۳ خلاصه انگلیسی
۶۳ منابع

فهرست نمودار ها

صفحه	توضیح	نمودار
۴۲	(۱-۳) منحنی استاندارد دیکلوفناک سدیم در محیط اسید کربیدریک ۰,۱ نرمال	
۴۳	(۲-۳) منحنی استاندارد دیکلوفناک سدیم در محیط بافر فسفات ۰,۱ نرمال	
۴۵	(۳-۳) نمودار درصد داروی حل شده در برابر زمان قرص دیکلوفناک سدیم ۲۵ میلی گرمی برای بیج های مختلف سبحان در مقایسه با رفرنس	
۴۶	(۴-۳) نمودار درصد داروی حل شده در برابر زمان قرص دیکلوفناک سدیم ۲۵ میلی گرمی برای بیج های مختلف حکیم در مقایسه با رفرنس	
۴۷	(۵-۳) نمودار درصد داروی حل شده در برابر زمان قرص دیکلوفناک سدیم ۲۵ میلی گرمی برای بیج های مختلف رامین در مقایسه با رفرنس	
۴۸	(۶-۳) نمودار درصد داروی حل شده در برابر زمان قرص دیکلوفناک سدیم ۲۵ میلی گرمی برای بیج های مختلف لرستان در مقایسه با رفرنس	
۴۹	(۷-۳) نمودار درصد داروی حل شده در برابر زمان قرص دیکلوفناک سدیم ۲۵ میلی گرمی برای شرکت های مختلف داخلی در مقایسه با رفرنس	

فهرست جداول

صفحه	توضیح	جداول
۴۴	(۱-۳) نتایج حاصل از محاسبه ثابت سرعت انحلال شرکت های مختلف داخلی و مرجع	
۴۵	(۲-۳) نتایج حاصل از محاسبه میانگین و انحراف معیار درصد داروی حل شده در برابر زمان برای بیج های مختلف سبحان و مرجع	
۴۶	(۳-۳) نتایج حاصل از محاسبه میانگین و انحراف معیار درصد داروی حل شده در برابر زمان برای بیج های مختلف حکیم و مرجع	
۴۷	(۴-۳) نتایج حاصل از محاسبه میانگین و انحراف معیار درصد داروی حل شده در برابر زمان برای بیج های مختلف رامین و مرجع	
۴۸	(۵-۳) نتایج حاصل از محاسبه میانگین و انحراف معیار درصد داروی حل شده در برابر زمان برای بیج های مختلف لرستان و مرجع	
۴۹	(۶-۳) نتایج حاصل از محاسبه میانگین و انحراف معیار درصد داروی حل شده در برابر زمان برای شرکت های مختلف داخلی و مرجع	
۵۰	(۷-۳) نتایج حاصل از محاسبه فاکتور F1 برای شرکت های مختلف داخلی	
۵۰	(۸-۳) نتایج حاصل از محاسبه فاکتور F2 برای شرکت های مختلف داخلی	
۵۱	(۹-۳) نتایج حاصل از محاسبه کارآیی انحلال برای شرکت های مختلف داخلی و مرجع	
۵۱	(۱۰-۳) نتایج حاصل از محاسبه پارامتر های مدل ویبل برای شرکت های مختلف داخلی و مرجع	
۵۲	(۱۱-۳) نتایج حاصل از محاسبه پارامتر مدل نمایی برای شرکت های مختلف داخلی و مرجع	
۵۲	(۱۲-۳) نتایج حاصل از محاسبه پارامتر های مدل کوادراتیک برای شرکت های مختلف داخلی و مرجع	
۵۳	(۱۳-۳) نتایج حاصل از محاسبه معیار آکایکه F Significance و R square برای روش های مختلف وابسته به مدل	

فصل اول

مقدمه

۱-۱- پیشگفتار :

از زمانهای بسیز قبل ، این موضوع مشخص بود که داروهای خوراکی جامد بلافاصله پس از مصرف ، قابل دسترسی بوسیله سیستم های بیولوژیک نبوده و در صورت حل شدن ، قابلیت جذب پیدا مینمایند . در هنگام توسعه اشکال دارویی ، آزمایشات برون تنی یا آزمایشگاهی راهنمایی جهت تخمین میزان آزادسازی دارو در واحد زمان در یک محیط انحلال مشخص میباشد . از آنجائیکه در بسیاری از موارد سرعت آزادسازی دارو ، کنترل کننده روند و سرعت جذب محسوب میگردد ، اندازه گیری سرعت انحلال در آزمایشگاه به عنوان ، عاملی ارزشمند برای قابلیت جذب در سیستمهای بیولوژیک به حساب میآید . در سالهای اخیر ، نقش اندازه گیری سرعت انحلال در آزادسازی دارو ها نه تنها به عنوان ابزار پر اهمیتی در کنترل داروها مطرح میشود ، بلکه به عنوان راهگشایی در توسعه و تکمیل داروها و فرمولاسیونهای جدید، بکار میرود (۱) .

بیش از صد سال پیش دانشمندان پی بردند که انحلال قرص مرحله ای ضروری برای جذب دارو است . اما تلاش ها برای ارتباط دادن آزمایشهای برون تنی به فراهمی زیستی درون تنی از سال ۱۹۳۰ آغاز شد . در نیمه های قرن ۲۰ ، تلاشهایی با تاکید بر اثر رفتار انحلالی دارو روی فعالیت بیولوژیک اشکال دارویی انجام شد . در حدود سال ۱۹۵۹ ، نظریه همبستگی داده های برون تنی / درون تنی با اثبات ارتباط مستقیم بین فراهمی زیستی قرص های آهسته رهش آفتماین و سرعت انحلال این شکل دارویی ارائه شد و مطالعات بعدی به وضوح ، اثر رفتار انحلالی را بر خاصیت فارماکولوژیکی دارو ها اثبات نمود و به خاطر اهمیت آن ، آزمایش های انحلال به صورت موضوع مهمی برای مطالعات

آزمایشگاهی و صنعتی درآمد (۳) . در نهایت انجام آزمایشهای انحلال برای نین بار در سال ۱۹۷۰ برای ۶ منوگراف در USP تعریف شد. امروزه و بعد از گشت سنها ، شرایط آزمایشگاهی انحلال تقریبا برای همه داروها تعریف شده است و مشخص است و در سال ۱۹۷۷ برای اولین بار قوانینی برای انجام آزمایشهای انحلالی وضع شد (۴) .

مشابهت در رفتار انحلالی داروها همیشه از زاویه دید مطالعات فراهمی زیستی و کنترل کیفیت مورد بررسی و ارزیابی بوده است . از نظر داروسازی صنعتی آزمایشهای درون تنی لازمه ساخت و ارزیابی اشکال دارویی است و نیز هیچ دارویی (از جمله سوسپانسیون ها و قرص های جویدنی) زمانیکه دارای یک فاز جامد هستند ، نباید بدون آزمایشهای انحلال و رهش دارو ساخته شوند . آزمایشهای انحلال برای همه اشکال دارویی جامد فارماکوپه ای که جذب دارو برای نشان دادن آثار درمانی لازم است ، ضرورت دارد (۵) .

داده های انحلال یک دارو اغلب برای ارزیابی یکسانی و یکنواختی شکل دارویی بکار میروند . خصوصا در مرحله Scale up و یا تغییراتی که پس از ثبت و تایید دارو روی آن انجام میشود مانند تغییر محل ساخت ، تغییرات در اجزا و ترکیبات و یا در دستگاه ها و فرایند ساخت (۶) .

انجام آزمایشات روزمره درون تنی فراهمی زیستی که گران و پرهزینه هستند ، برای بررسی هم ارزی زیستی دارو امکانات ندارد بنابراین تلاش های زیادی در جهت طراحی و بکار گیری آزمایشهای برون تنی دارو شده است که علاوه بر سریع و راحت بودن میتوانند انعکاس دهنده رفتار درون تنی اشکال دارویی باشند . نتایج چنین تستهایی را با درجات مختلفی از موفقیت توانسته اند به فراهمی زیستی درون تنی مرتبط کنند (۷) .