

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoochn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۶۶۴۱۲۶۰-۰۵۱۱ تماس حاصل نمایید

موضوع :

استفاده از اشکال دارویی

"پیوسته رهش"

جهت جلب رضایت بیمار

پیشگفتار

وجود غلظت خونی معین و ثابت دارو در طول دوره درمان در بسیاری از بیماریها ضروری به نظر می رسد. برای دستیابی به سطح خونی مؤثر یک دارو، بیمار ناگزیر به مصرف دوزهای مکرر دارو می باشد و این مسأله در مورد بیماریهایی که دوره درمانی آنها طولانی و یا مادام العمر می باشد باعث عدم پذیرش بیمار و سرپیچی وی از مصرف صحیح و به موقع دارو همچنین بروز عوارض جانبی می شود.

استفاده از اشکال دارویی پیوسته رهش می تواند کمک قابل توجهی به رفع این مشکلات نماید همچنین شکل دارویی پلت آهسته رهش خوراکی قابلیت های ویژه ای مانند عدم وجود مشکلات پرس شدن، بکارگیری چند نوع دارو و یا ماده جانبی دیگر در یک دوز دارویی بدون اثرات نامطلوب و فیزیکی شیمیایی بر روی یکدیگر و ایجاد تقویت اثر دارویی و یا کاهش عوارض جانبی را نیز دارا می باشد همچنانکه ترکیباتی Multi – Ingredient Preparation همچون Dolo – Neurobin Merck که شامل دیکلوفناک سدیم، ویتامین B و یا Ger, Combaren Ciba Cancer که شامل دیکلوفناک سدیم و کدئین فسفات هیدرات و یا Ger, B-Voltaren که شامل دیکلوفناک سدیم مشتقات ویتامین B و یا همراه نمودن دیکلوفناک سدیم با میزوپروستول COMBINATION WITH MISOPROSTOL در مورد بیمارانی که در خطر ابتلای به اولسرای پپتیک ناشی از NSAIDs می باشند¹ را می توان برشمرد.

¹- NSAID-INDUCED PEPTIC ULCERATION

همچنین کیتیک خروج دارو از معده نیز به دلیل اندازه ذره ای قابل پیش بینی تر ،
همچنین عوارض جانبی موضعی آن کمتر و نیز آزادسازی دارو کنترل شده تر و مناسبتر
می باشد و خطرات ناشی از آزاد سازی یکباره دارو از دوزدارویی به دلیل مناسب نبودن
فرمولاسیون و شکست پوشش پلیمری نیز کمتر می باشد (به دلیل کوچک بودن
واحدهای تشکیل دهنده پلت در مقایسه با قرص و شکلهای دیگر دارویی
پیوسته رهش. موضوع این پایان نامه تهیه و فرمولاسیون پلت های آهسته رهش خوراکی
دیکلوفناک سدیم 100mg پوشش داده شده بوسیله اکریلیک رزین ها بالاخص
ادوراجیت RSPO و کربومر 934 و به دو روش دیگ سنتی^۱ و فلوید بد و بررسی
آزادسازی و پایداری فرمولاسیون های تهیه شده می باشد.

دیکلوفناک سدیم ، یک داروی ضد درد غیر استروئیدی^۲ می باشد که به نظر می
رسد با مهار سیکلو اکسیژنازها که در بیوستنز پروستاگلندین ها نقش دارند اثر خود را
اعمال می نماید (پروستاگلندین ها نقش مهمی در ایجاد درد، التهاب و تب دارند).
دیکلوفناک سدیم مانند سایر^۳ برای گونه های مختلف ناراحتی های التهابی و
دردناک بکار می رود و مهمترین عارضه جانی آن صدمات گوارشی^۴ می باشد که شامل
Diarrhoea , Vomiting , Nausea , Epigastric Pain می باشند.

¹ - PAN COATING

² - NSAIDs

³ - NSAIDs

⁴ - GASTRO INTESTINAL DISTURBANCES

کینتیک این دارو به این صورت است که دیکلوفناک سدیم هنگام تجویز محلولهای خوراکی، شیاف های مقعدی و یا آمپول های تزریقی عضلانی به سرعت جذب می گردد اما جذب آن هنگامی که به صورت اشکال دارویی پیوسته رهش و یا همراه غذا داده می شود آهسته تر می گردد هر چند تقریباً کل دارو در نهایت از دستگاه گوارش جذب گردیده اما به دلیل First-Pass Metabolism آن، تقریباً 50% دارو به گردش سیستمیک می رسد. نیمه عمر پلاسمایی آن یک تا دو ساعت می باشد.¹ این دارو در فرم آهسته رهش بیشتر برای کاهش دردهای مزمن بکار می رود و برای دردهای حاد و آنجایی که نیاز به اثرات سریع ضد درد و ضد التهابی داریم مناسب نمی باشد.

با تجویز شکل آهسته رهش این دارو، ضمن کاهش عوارض جانبی، غلظت خونی مناسبی از دارو نیز می توان ایجاد نمود.

با توجه به مزایای شکل دارویی پلت آهسته رهش خوراکی همچنین با توجه به امکانات موجود بر آن شدیم تا این شکل دارویی را با توجه به بررسیهای انجام شده به روشهای دیگ سنتی (Pan Coating) اسپری درای و فلوید بد تهیه نماییم.

¹ - The Terminal Plasma Half-Life

مراحل کار به طور خلاصه شامل :

- ۱- تهیه هسته ای خنثی^۱
- ۲- آزمایشات میکرومرتیکس روی هسته ای خنثی و محاسبه dg و σ

رسم نمودار LOG-PROBABILITY

۳- بارگیری داروی دیکلوفناک سدیم روی هسته های خنثی و تهیه پلت های دارویی

۴- آهسته رهش نمودن پلت ها با استفاده از اکریلیک رزین ها

۵- بررسی آزادسازی دارو از پلت تهیه شده و مقایسه با استانداردهای بین المللی مطابق با فارماکوپه

۶- بررسی پایداری فرمولاسیون تهیه شده و اصلاح فرمولاسیون ها

۷- تهیه عکس های میکروسکوپ الکترونی و تأیید یکنواختی پوشش ها و بارگیری دارو

شرح کارهای عملی :

ابتدا کریسهالهای شکر از نظر اندازه ذره ای همچنین پراکندگی اندازه ذره ای^۲

بررسی گردید و نمودارهای Log-Probability و همچنین مقادیر dg و σ

محاسبه گردید سپس کریستالهای با مش بندی مناسب و یکنواختی پراکندگی

¹- SUGAR SPHERE

²- Particle Size Uniformity.

اندازه ذره ای مناسب، جدا سازی شد سپس این کریستالها به روش پن کوتینگ اسپری درای بوسیله شوگر کوتینگ به صورت هسته های خنثی تهیه گردید آنگاه این هسته های خنثی برای آزمایشات میکرومرتیکس و بررسی های اندازه ذره ای و یکنواختی مورد سنجش قرار گرفتند. بعد از آزمایشات میکرومرتیکس روی هسته های تهیه شده، آزمایشات کنترل فیزیکوشیمیایی و میکروبی مطابق با منوگراف USP Sugar Sphere (USP) انجام گرفت و فرمولاسیون اصلاح گردید و مطابق استانداردها از نظر نوع مواد بکار رفته و مقادیر مجاز آنها مورد تأیید قرار گرفت سپس بارگیری دارو به روش Dusting Powder روی هسته های تهیه شده صورت گرفت و مقدار داروی بارگیری شده مطابق با استانداردها محاسبه گردید و پلت های حاوی دارو 100mg دیکلوفناک سدیم تهیه شد در مرحله بعد پلت های حاوی دیکلوفناک سدیم برای آزمایشات میکرومرتیکس و کنترل فیزیکوشیمیایی و میکروبی مورد بررسی قرار گرفت و پلت های تهیه شده از نظر وزن، سختی، فرسایش، میزان ماده موثره و یکنواختی ماده موثره، میزان رطوبت و سرعت آزاد سازی و بررسی شدند. لازم به ذکر است بر روی نمونه های تجارتي خارجی نیز آزمایشات تعیین مقدار ماده موثره، تعیین یکنواختی و آزادسازی ماده موثره انجام شد سپس پلت های حاوی دارو بوسیله پلیمرهای اکریلیک پوشش داده شد. لازم به ذکر است پلیمر به دو صورت ماتریکسی (به همراه دارو)، همچنین بعد از بارگیری دارو بصورت مخزنی روی پلت های بارگیری شده بوسیله دیکلوفناک

سدیم پوشش داده شد. به عبارت دیگر پلت های آهسته رهش دیکلوفناک سدیم به دو شکل ماتریکسی و مخزنی تهیه گردید و برای آزمایشات آزادسازی دارو مورد بررسی قرار گرفت.

بعد از بررسی آزادسازی ۲۲ و ۲۴ ساعته، بهترین درصد پلیمر و دارو همچنین بهترین فرمولاسیون ها تعیین گردیده و فرمولاسیون ها اصلاح گردید. سپس پلتهایی که از نظر آزادسازی دارو مناسب و مطابق استانداردها بودند برای بررسی آزمایشات پایداری تسریع شده سه ماهه مورد بررسی قرار گرفت به این ترتیب که هر ماه از نمونه ها آزمایشات آزادسازی ۲۴ ساعته گرفته می شد و نمودارهای آزادسازی ۲۴ بوسیله برنامه Microsoft Windows Spss 10 مورد تجزیه تحلیل و آنالیز قرار گرفت بدین ترتیب که فرمولاسیون های مختلف بوسیله آنالیز واریانس یک طرفه One Way Anova مورد بررسی قرار گرفت همچنین تستهای Descriptive و Homogenicity of Variance برای داده ها مورد استفاده قرار گرفت آنگاه در مورد فرمولاسیون ها تست (Scheffe) POST HOC TEST نیز انجام گرفت و در پایان نتایج به صورت جدول تنظیم و تفسیر گردید.

در پایان فرمولاسیون های پوشش داده شده بوسیله اودراجیت آر.اس.پی.او. و کربومر ۹۳۴ با پلاستی سایزر مناسب مورد تأیید قرار گرفته و مطابق با استانداردها تشخیص داده شد. بدلیل قدرت آهسته رهش نمودن مناسب پلیمر اودراجیت آر.اس.پی.او. (در غلظت های مناسب و پلاستی سایزر مناسب) همچنین آزادسازی

مناسب دارو از این پلیمر به دو صورت مخزنی و ماتریکسی، این پلیمر به هر دو صورت برای تهیه شکل آهسته رهش دیکلوفناک سدیم^۱ پیشنهاد می گردد. همچنین پلیمرهای کربومر ۹۳۴ به صورت ماتریکسی آزادسازی قابل قبول از خود نشان می دهد اما پایدار نمودن فرمولاسیون از نظر آزادسازی مشکل به نظر میرسد.

در پایان پیشنهاد می گردد (به دلیل مناسب بودن نمودارهای آزادسازی پس از آزمایشات تسریع شده پایداری) به بکارگیری دو پلیمر ادوراجیت آر.اس.پی.او. و. و کربومر ۹۳۴ به همراه هم برای افزایش طول اثر همچنین مناسب نمودن آزادسازی مناسب می باشد. و عکس های (Scanning Electron Micrograph) یکنواختی و مناسب بودن پوششهای تهیه شده با این دو پلیمر را مورد تأیید قرار میدهد.

¹ - EXTENDED - RELEASE

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoo.cn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۶۶۴۱۲۶۰-۰۵۱۱ تماس حاصل نمایید

فصل اول

۱-۱ دیکلوفناک سدیم به عنوان ماده مؤثره

()

دیکلوفناک سدیم از دسته داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی می باشد . این دسته دارویی از گروه داروهای در حال تکامل هستند که به دلیل اثرات ضد درد و ضد التهاب به طور گسترده مورد استفاده قرار می گیرند. داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی دارای ساختمان های مختلفی بوده که مهمترین آنها شامل پروپینیک اسیدها ، ایندول ها ، فتالات ها ، اوکسیک ها و فنیل استیک اسیدها می باشد.

۱-۲ خصوصیات کلی دیکلوفناک سدیم (۲۲۹۲۱)

۱-۲-۱ مشخصات ظاهری

دیکلوفناک سدیم از نظر شکل ظاهری دارای کریستالهای تقریباً سفید و بی بو میباشد . پودر آن به میزان کمی جاذب رطوبت است و وزن مولکول آن ۱۳/۳۱۸ گرم است نقطه ذوب آن ۲۸۳ تا ۲۸۵ درجه سلسیوس است حلال کریستالیزاسیون دیکلوفناک سدیم آب و دیکلوفناک مخلوطی از اتر و پترول و اتر می باشد.

۱-۲-۲ ساختمان شیمیایی و نام آن

دیکلوفناک سدیم دارای ساختمان صفحه بعد می باشد.

دیکلوفناک سدیم یک داروی خنثی (نوترال) و تا حدی قلیایی (آلکالین) می باشد که در اسید دارای حلالیت کمی می باشد دیکلوفناک سدیم دارویی با نیمه عمر کوتاه میباشد. همچنین تحریک دستگاه گوارش با این دارو گزارش شده است. بنابراین اشکال

روده ای و آهسته رهش این دارو برای جلوگیری از افزایش غلظت این دارو در معده
ضروری به نظر می رسد. (۷)

دیکلوفناک در متانل در محیط قلیایی به خوبی حل شده در اتانول محلول است. در
اسیدو کلروفورم عملاً حل نمی شود اما در آب محلول می باشد.

فرمول بسته آن $C_{14}H_{10}Cl_2NO_2Na$ بوده و جرم مولکولی این ترکیب $318/13$ می
باشد این ترکیب با نامهای شیمیایی زیر شناخته می شود.

- 1) 2- [(2,6)- Dichlorophenyl] Amino] benzene acetic Acid
- 2) [O-(2,6- Dichloroanilino) phenyl] acetic acid sodium salt.
- 3) Sodium [o-[2,6-dichlorophenyl) amino] phenyl] acetate

نمودار جذب U.V

در متانول

باز فسفات با پ هاش $7/2$ میزان حلالیت دیکلوفناک سدیم و ضریب

۳-۲-۱ حلالیت دارو در روغن (P.C)

میزان حلالیت دارو در حلالهای متفاوت در جدول زیر نشان داده شده است.

میزان حلالیت mg/ml	نوع حلال
>9	آب دیونیزه (pH = 5/2)
> 24	متانول
6	استن
<1	استونیتریل
<1	سیکلوهگزان
<1	اسید کلریدریک (pH= 1/1)
	با فر فسفات (pH= 7/2)

جدول (۱): میزان حلالیت دیکلوفناک سدیم در حلالهای مختلف

Pk_a دیکلوفناک سدیم در آب ۴ می باشد و ضریب حلالیت دارو در (۸- اکتانول

و آب) حدود ۱۳/۴ گزارش شده است.

۳-۱-۱ فارماکوکینتیک

۱-۳-۱ مکانیسم عمل (۱۳)

اثر ضد درد و ضد التهاب این دارو ناشی از مهار ساخت و آزادسازی پروستاگلندین ها

می باشد به نظر می رسد که پروستاگلندین ها گیرنده های درد را نسبت به تحریک های

مکانیکی یا واسطه های شیمیایی دیگر حساس می سازند. این داروها ساخت پروستاگلندین ها را از طریق محیطی و احتمالاً مرکزی مهار می کنند.

۴-۱ موارد مصرف (۱۳)

این دارو در بیماریهای زیر به کار می رود:

استئوآرتریت : از راه خوراکی مقدار ۱۵۰-۱۰۰ میلی گرم

در دوز در مقادیر منقسم مصرف میشود.

اسپوندیلیت آنکیلوزان: با مقدار ۲۵ میلی گرم چهار بار در دوز

مصرف می شود به هنگام خواب نیز ممکن

است مقدار ۲۵ میلی گرم دیگر ضروری

باشد.

آرتریت روماتوئید: از راه خوراکی مقدار ۲۰۰-۱۵۰ میلیگرم در

مقادیر منقسم مصرف می شود.

*بیمارهای چشمی : قبل جراحی چشم ، در میوزهای مقاوم بر میدریاتیک های

روتین. در طی آزادسازی پروستاگلندین ها در اثر تروما و ضربه به چشم. همچنین

در التهاب های چشمی به عنوان جایگزین کورتیکواستروئیدهای چشمی در التهاب

های بعد جراحی بکار می رود. همچنین درادم ماکولار سیستمی بکار میرود.

* تب : به مقدار ۰/۵ تا ۰/۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در کودکان و

۵۰ تا ۱۵۰ میلی گرم در بزرگسالان.

* نقرس:

استئوپدوز:

درد: دردهای دندانانی ، دردهای بعد جراحی کوچک ، دردهای بعد زایمان و

سردردها بسیار مؤثر است.

۵-۱ * موارد منع مصرف (۲۳)

وجود زخم یا خونریزی گوارشی فعال یا مشکوک

بیماران آسمی که به دنبال مصرف ضد التهابهای غیر استروئیدی دچار علامت آسم

، کهیر و یا آبریزش بینی حاد می شوند.

۶-۱ عوارض جانبی: (۱۸)

مهمترین عوارض جانبی این دسته دارویی عوارض گوارشی می باشد. در جدول

(۲) عوارض جانبی کلیه داروهای این گروه آورده شده است.

همچنین روی خون، الکترولیتها، چشمها، کلیه ها، کبد و پوست دارای اثرات سوء

میباشد.

مانند سایر داروها ممکن است حساسیت به این دارو مشاهده شود. در بیماران پورفیری داروی بی خطری نمی باشد.

عوارض جانبی دیکلوفناک عموماً در ۶ ماهه اول دوره درمانی رخ می دهد. از جمله عوارض گوارشی آن می توان به خونریزی، زخمهای گوارشی، پرفوره شدن دیواره روده اشاره نمود. در ۱۵ درصد بیماران افزایش ترانس آمیناز کبدی در پلاسما مشاهده شده است که البته قابل برگشت می باشد. در صورت بروز عوارض ناخواسته باید مصرف دارو متوقف گردد مصرف این دارو برای کودکان و زنان باردار توصیه نمیشود

COMMON NSAID GI ADVERSE REACTIONS(%)							
GI	Diclofenac	Ibuprofen	Indomethacin	Mefenmic Acid	Naproxen	Piroxicam	Tolmetin
Nausea With or Witout Vomiting	3-9	3-9	3-9	⊕	3-9	3-9	11
Vomiting	<1				<1	<1	3-9
Diarrhea	3-9	<3	<3	5	<3	1-3	3-9
Constipation	3-9	<3	<3	⊕	3-9	1-3	<3
Abdominal Distress Cramp /pain	3-9	<3	<3	⊕	3-9	1-3	3-9
Dyspepsia	3-9	3-9	3-9	⊕	3-9	3-9	3-9
Flatuation	1-3	<3	<1	⊕		1-3	3-9
Anorexia	<1		<1	⊕		1-3	
Stomatitis			<1		<3	1-3	<1

⊕ occur , No incedence reported

جدول(۲): عوارض جانبی دسته دارویی ضدالتهاب های غیر استروئیدی

۷-۱ تداخلات دارویی مهم (۱۲)

تجویز همزمان تک دوز آسپرین به میزان $600\text{mg}/\text{kg}$ و در دیکلوفناک سدیم (50mg) باعث کاهش در سطح زیر منحنی دیکلوفناک در پلاسما خواهد شد. مطالعات بیشتر در موش نشان داده شده است که غلظت دارویی آزاد در مصرف همزمان با سالیسیلات ها افزایش می یابد. همچنین گزارش گردیده است که میزان قند خون و سطح پلاسمایی تولبوتامید با مصرف دیکلوفناک تغییر نموده یا بدون دیکلوفناک سدیم به موارد تداخل با داروهای خوراکی ضد انعقاد مانند استوکومارول نشان نداده است.

۸-۱ فارماکوکینتیک و متابولیسم (۱۵ و ۱۶ و ۱۷ و ۱۸ و ۱۹)

این دارو بعد از تجویز خوراکی به طور کامل از مجرای گوارش جذب می شود. نیمه عمر آن حدود ۲ ساعت می باشد. متوسط سطح پلاسمایی دارو ۲-۳ ساعت بعد از تجویز خوراکی قرص (۲۵ mg و ۵۰ mg آن حدود $0.15\text{ mg}/\text{kg}$ و $1\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$ می باشد) بعد از تجویز خوراکی این دارو به طور وسیعی در ارگان های دفعی (کلیه و کبد) و خون پخش می شود. همچنین دیکلوفناک سدیم از داخل غشاهای سینویال عبور کرده و ۲۴ ساعت بعد از تجویز خوراکی غلظت دارو در مایعات سینویال بالاتر از غلظت معادل آن در خون است. از نظر متابولیسم و فعالیت متابولیسم دارو در بدن می توان گفت که تغییر عمده در انسان و میمون بر روی این دارو هیدروکسیله شدن می باشد در حالی که

در سگ و موش تغییر عمده کونژوگه شدن به صورت مستقیم است. در شکل (۳-۲) متابولیتهای موجود در بدن انسان نشان داده شده است.

متابولیت	R_1	R_2	R_3
1	OH	H	H
2	H	H	OH
3	OH	H	OH
4	H	OH	H

جدول (۳): متابولیت های دیکلوفناک در بدن انسان

متابولیت (۱) ، متابولیت اصلی در بدن انسان می باشد. همه این ترکیبات دارای فعالیت ضد دردی میباشند ولی فقط متابولیت (۱) دارای اثر ضد تب نیز هست . از نظر کمیت متابولیت (۱) دارای LD_{50} برابر دیکلوفناک می باشد ولی سه متابولیت دیگر دارای سطح سمی بالاتری هستند.

البته جذب شکل آهسته رهش (با روکش روده ای) آن آهسته تر صورت می گیرد خصوصاً هنگامی که با غذا خورد شود هر چند که شکل خوراکی دیکلوفناک سدیم تقریباً کامل جذب می شود اما در اثر عبور اول کبدی ۵۰٪ دارو متابولیزه می شود و ۵۰٪ دارو به طور دست نخورده به گردش عمومی خون می رسد.

دیکلوفناک سدیم همچنین از طریق پوستها جذب می شود. در غلظت های درمانی دیکلوفناک سدیم بیش از ۹۹٪ به پروتئین های خون پیوند می شود. دیکلوفناک سدیم در شیر ترشح می شود. دفع آن به صورت گلوکورونیده و سولفات کونژوگه به طور عمده در ادرار (۶۵ درصد) و همچنین در صفرا (حدود ۳۵ درصد) می باشد. (۱۳)

۹-۱ پایداری دیکلوفناک سدیم

قرص دیکلوفناک سدیم که توسط پلی مرهایی مانند هیدروکسی پروپیل سلولز پوشیده شده است برای یک هفته در رطوبت ۸۰٪ و دمای ۳۰ درجه سلسیوس پایدار می باشد. (۱۴)

همچنین فرمولاسیون شیاف آن برای ۲۴ ماه در دمای اتاق پایدار می باشد. (۱۴) پایداری دیکلوفناک سدیم در مایعات بیولوژیک (سرم) نیز اندازه گیری شده است و نتیجه آن نشان می دهد که این دارو دو هفته به صورت منجمد بدون کوچکترین تخریب پایدار می باشد. (۱۴)

برای اولین بار توسط کوبالا و همکاران (۱۵) گزارش شده است که ترکیب زیر



به عنوان محصول تخریب دارو می باشد این ترکیب در اثر رطوبت و گرما ایجاد خواهد شد.

۱۰-۱ رابطه ساختمان و اثر (۱۶)

لطفاً به رفرانس ۱۶ مراجعه شود.

۱۱-۱ اشکال دارویی

تزریقی: ۷۵ میلی گرم در ۳ میلی لیتر

شیاف: ۱۰۰ میلی گرمی

قرص پوشش دار: ۲۵ میلی گرمی

قرص آهسته رهش: ۷۵ میلی گرمی و ۱۰۰ میلی گرمی

کپسول آهسته رهش: ۷۵ میلی گرمی و ۱۰۰ میلی گرمی

ژل موضعی دیکلوفناک (۱٪) و قطره چشمی (دیکلوفناک ۰.۱٪) همچنین

دیکلوفناک سدیم در ترکیب با داروهای دیگر مانند میزوپروستول و سوکرافیت به

صورت تجارتي در دسترس می باشد.

دیکلوفناک سدیم به نسبت وزن آن از آسپرین، ایبوپروفین، ناپروکسن و فنیل

بوتازون دارای پتانسی بیشتری می باشد و نسبت به پیروکسیکام از پتانسی کمتر و

به نسبت ایندومتاسین پتانسی مشابه دارد. دیکلوفناک در دوز درمانی معمولاً تأثیر

ضعیفی روی زمان خونریزی در انسان دارد.

دیکلوفناک یک مهار کننده قوی سیکلواکسیژناز در مطالعات درون و برون تنی میباشد

همچنین باعث کاهش سنتز پروستاگلندین ها، پروستاگلین ها (ترومباکسان میشود)

بعلاوه به نظر می رسد که این دارو غلظت درون سلولی آراشیدونات آزاد در لکوسیتها را کاهش می دهد. (۱۶ و ۱۷).

بعد از یک دوز تکی ۵۰ میلی گرمی ، پیک غلظت پلاسمایی دیکلوفناک ۰/۷ تا ۱/۵ میلی گرم در لیتر می باشد بعد از اینکه دوز تک واحدی ۱۰۰ میلی گرم (دیکلوفناک آهسته رهش غلظت حدود ۰/۱ میلی گرم در لیتر می باشد این دارو و متابولیت های آن کاملاً از جفت عبور می نمایند و ممکن است کمی در شیر ترشح شوند. متابولیت اصلی آن در انسان ۴- هیدروکسی دیکلوفناک می باشد که دارای فعالیت ضد التهابی است.

نیمه عمر دفع آن پس از مصرف یک دوز مارکه شده در حدود ۳۰ ساعت است.

عواملی چون سن ،نقص کار کلیه و کبد تأثیر مهمی بر روی غلظت پلاسمای دیکلوفناک نداشته اگر چه غلظت متابولیت های آن ممکن است که بوسیله نارسایی شدید کلیه افزایش یابد.

دوز مصرفی دوزانه دیکلوفناک دوزانه ۷۵ تا ۱۵۰ میلی گرم در مصرف خوراکی یا رکتال می باشد.

۱۲- روشهای شناسایی دیکلوفناک (۱۹ و ۲۰)

۱- تست های رنگی

۲- اچ.پی ال.سی (H.P.L.C)

۳- آی.آر (I.R)

۴- یو.وی (U.V)

طیف استاندارد دارو در منابع موجود است. ماکزیمم جذب آن در یو.وی ۲۷۵ نانومتر می باشد. با توجه به اینکه ردیابی دستگاه یو.وی جهت بررسی چگونگی آزاد سازی دارو از پلتهای تهیه شده در محدوده قابل قبول قرار داشت ، از این دستگاه جهت اندازه گیری میزان داروی آزاد شده از نمونه ای ساخته شده استفاده شد.

۱۳-۱ منحنی جذب دیکلوفناک سدیم

اندازه گیری میزان جذب غلظت های مشخص شده داروی دیکلوفناک سدیم که توسط دستگاه یو.وی ۱۶۰ شیماتزو در طول موج ۲۷۵ نانومتر به عمل آمده است.

کالیبراسیون

شماره	غلظت	جذب
۱	۰	۰
۲	۰/۴	۰/۰۲۷
۳	۵	۰/۱۴۹
۴	۱۰	۰/۰۲۸۷
۴	۱۵	۰/۴۴۹
۶	۲۰	۰/۵۸۲
۷	۳۰	۰/۸۴۲

۲۷۵ نانومتر - ۱/۱۳ جذب

تهیه منحنی استاندارد دیکلوفناک سدیم در آب

جهت تهیه منحنی استاندارد ابتدا محلول ذخیره ای با غلظت ۷/۹۵ میلی گرم دیکلوفناک سدیم در ۱۰۰ میلی لیتر آب تهیه شده سپس از این محلول ذخیره غلظتهای ۰/۷۹۴ و ۱/۵۹ و ۳/۱۸ و ۴/۷۷ و ۶/۳۶ و ۷/۹۵ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر تهیه شد. در مرحله بعد میزان جذب این غلظت ها در طول موج ۲۷۵ نانومتر و با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر یو.وی. ویز تعیین شد و نهایتاً منحنی غلظت در برابر میزان جذب رسم گردید این عمل سه بار تکرار شد و میانگین بدست آمده از سه آزمایش ، تعیین و به عنوان منحنی استاندارد در نظر گرفته شد.

تهیه منحنی استاندارد دیکلوفناک سدیم در محیط بافر فسفات

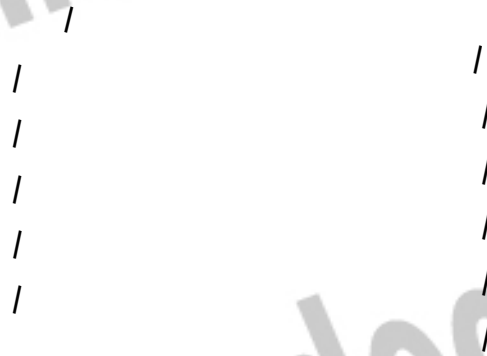
جهت بررسی مقدار آزادسازی دارو از ذرات ، ابتدا باید یک منحنی استاندارد تهیه نمود که با استناد به آن بتوان ، میزان آزادسازی دارو را اندازه گیری کرد.

جهت تهیه منحنی استاندارد ابتدا مقدار ۰/۷۹۴ میلی گرم از پودر دیکلوفناک سدیم در ۱۰۰ میلی لیتر از محیط بافر فسفات با پ هاش ۶/۸ حل شد و به عنوان محلول ذخیره مورد استفاده قرار گرفت.

سپس از این محلول ذخیره ، غلظتهای ۰/۷۹۴ و ۰/۱۵۸۸ و ۰/۳۱۷۶ و ۰/۴۷۶۴ و ۰/۶۳۵۲ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر از محیط بافر فسفات تهیه شد.

در مرحله بعد میزان جذب نمونه ها در طول موج ۲۷۶ نانومتر تعیین گردید و نهایتاً منحنی غلظت دارو در برابر جذب رسم شد این آزمایش سه بار تکرار شد و میانگین به دست آمده از سه بار آزمایش رسم و به عنوان منحنی استاندارد در نظر گرفته شد.

میزان جذب غلظتهای مختلف دارو در محیط آب در طول موج ۲۷۵ نانومتر.



میزان جذب غلظتهای مختلف دارو در محیط فسفات بافر



همچنین میزان جذب غلظتهای مختلف دارو در محیط اسیدی بررسی شد.

۱۴-۱ کپسولهای حاوی پلت های آهسته رهش دیکلوفناک سدیم

کپسولهای حاوی پلت های آهسته رهش دیکلوفناک سدیم نباید کمتر از ۹۰٪ و بیشتر از ۱۱۰٪ مقدار روی بر حسب تعیین شده حاوی دیکلوفناک باشد.

۱-۱۴-۱ شرایط نگهداری و بسته بندی

در ظروف کاملاً در بسته و دور از نور نگهداری شود. در دمای بین ۱۵ تا ۲۵ در

سلسیوس

۱-۱۴-۲ آزادسازی دارو: براساس شرایط توضیح داده شده باید در هر مرحله و

ساعت آزادسازی دارای حداقل ها و حداکثر هایی باشد. روش کار A فارماکوپه

آمریکا (۷۲۴) می باشد.

۱-۱۴-۲-۱ مرحله اسیدی

محیط: ۰/۱ نرمال اسید کلریدریک؛ ۹۰۰ میلی لیتر

ابزار کار: زنبیل چرخان؛ با دور ۵۰ بار در دقیقه

روش کار: بعد از ۲ ساعت پلتها را از وسهای حاوی اسید خارج نموده و برای مرحله

بافر نگهداری نمایید. به این طریق که ۲۰ میلی لیتر سود ۵ نرمال به هر وسل حاوی

اسید کلریدریک ۰/۱ نرمال اضافه نمایید و برای ۵ دقیقه روی همزن قرار دهید و در

دستگاه یو.وی در طول ۲۷۶ نانومتر محلول صاف شده حاصل از آن را بخوانید محلول

استاندارد را برای خواندن چنین تهیه می نمایم:

۶۸ میلی گرم از دیکلوفناک سدیم فارماکوپه آمریکا را دقیقاً وزن کرده و به یک بالون ۱۰۰ میلی لیتر اضافه نموده و ۱۰ میلی لیتر سود ۰/۱ نرمال به آن می افزاییم سپس با آب رقیق نموده و به حجم می رسانیم و کاملاً به هم می زنیم. سپس دو میلی لیتر از این محلول را به یک بالون ۱۰۰ میلی لیتر دیگر منتقل نموده و با مخلوط کلریدریک اسید ۰/۱ نرمال و سود ۵ نرمال آنرا رقیق می نماییم و به حجم می رسانیم و کاملاً به هم می زنیم این محلول استاندارد شامل تقریباً ۱۳/۶ میلی گرم دیکلوفناک آر.اس. فارماکوپه آمریکا در هر میلی لیتر می باشد.

۲-۲-۱-۱۴-۱ محیط بافر: فسفات پ هاش ۶/۸؛ و ۹۰۰ میلی لیتر ابزار: زنبیل چرخان با دور ۵۰ بار در دقیقه .

بافر فسفات با پ هاش ۶/۸: ۷۶ گرم از فسفات سدیم تری بازیک را در ۱۰۰۰ میلی لیتر آب حل نموده، ۲۵۰ میلی لیتر از این محلول را با ۷۵۰ میلی لیتر از هیدروکلریک اسید مخلوط می نماییم و در صورت لزوم با هیدروکلریک اسید ۲ نرمال یا سدیم هیدروکسید ۲ نرمال به پ هاش ۶/۸ می رسانیم:

روش کار: بعد از ۴۵ دقیقه مقدار دیکلوفناک سدیم حاصل از انحلال در مرحله باز ۶/۸ را در طول موج ۲۷۶ نانومتر اندازه گیری می کنیم در این مرحله لازم است که محلول بافر حاوی دیکلوفناک سدیم صاف شود همچنین محلول استاندارد برای یو.وی نیز به این طریق حاصل می گردد.

جهت خرید فایل word به سایت www.kandooon.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۶۶۴۱۲۶۰-۰۵۱۱ تماس حاصل نمایید

فصل دوم

۲-۱ مقدمه

۲-۱-۱ تاریخچه ساخت پلت

هر چند از اواخر قرن بیستم تلاشهای زیادی جهت ساخت پلت صورت گرفت تنها در سال ۱۹۵۰ موفق به ساخت چنین ذراتی شدند که البته کیفیت آنها چه از نظر شکل ظاهری و چه از نظر آزادسازی دارو قابل مقایسه با پلتهای امروزی نبود.

در سال ۱۹۴۹ یک محقق داروساز در کارخانه اسمیت کلاین و فرنچ (SKF)^۱ دانه

شکری^۲ برای تهیه پلت به عنوان پایه اولیه استفاده کرد.

هر چند در گذشته در صنعت ساخت شیرینی چنین ذراتی ریز و کوچک که شبیه پلت بودند ساخته می شد اما در صنعت داروسازی طرز تهیه چنین ذراتی شناخته شده نبود تا اینکه در یکی از مجلات شیرینی پزی به طرز ساخت چنین ذراتی اشاره شد و جزییات ساخت پلت توضیح داده شد.

فرآیند ساخت پایه های اولیه شکری با این روش چندین روز به طول می انجامید

و برای تکمیل ذرات پلت با این روش روزها وقت لازم بود. این هسته های اولیه

شکری و یا به عبارتی^۳، خشتی^۴ و بی ضرر^۵ بودند و پایه ای برای شروع فرآیند پلت

سازی به شمار رفتند.

¹ - French & Smithkline

² - Candy Seed

³ - Nonpareils

⁴ - Inert

⁵ - Innocuous

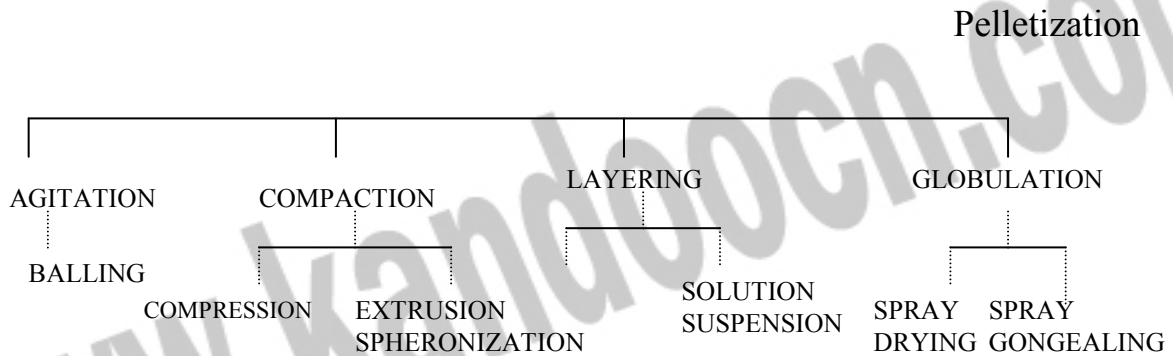
در سال ۱۹۶۴ روش دیگری برای تهیه پلت بوسیله SKF^۱ به عنوان انحصاری مطرح شد که با این روش پلت‌هایی با اندازه بین 0.25-2mm تهیه شد در همین زمان در ژاپن دستگاه مارومرایزر^۲ وارد بازار شد. این ماشین جدید خیلی سریع وارد بازار دارویی و صنعت داروسازی ژاپن شد و در زمان کوتاهی تعداد زیادی ذرات پلت با اندازه ای مناسب تولید می کرد. این دستگاه شامل اکسترودر واسفرونایزر بود که اکسترودر مخلوط مواد موثره و مواد جانبی مرطوب را به واحدهای سیلندر مانند (مثل رشته های ماکارونی) تبدیل می کرد و سپس دستگاه اسفرونایزر این سیلندرها را به ذرات کوچک، بریده و گرد می گردد.

به هر حال امروزه با پیشرفت تکنولوژی و ساخت دستگاههای اختصاصی جهت تهیه پلت، این شکل دارویی جای خود را به خوبی در صنعت داروسازی باز نموده و امروزه فرآورده های متعددی به شکل پلت در بازار دارویی سراسر دنیا وجود دارد و روش های متعددی برای تهیه پلت ابداع شده است که شمای کلی از آن در صفحه بعد آورده شده است.

^۱ - Patent

^۲ - Marumerizer

شمای کلی فرآیند پلتایزیشن



پلتایزیشن عبارتست از فرآیند آگلومراسیون که پودرها یا گرانولهای داروها و اکسیپانها را به واحدهای گرد یا نیمه گرد کوچک و Free-Flowing تبدیل می نماید که پلت نامیده می شود.

اندازه پلتها بصورت کلی بین 0.5-1.5mm می باشد هر چند که اندازه های دیگر نیز میتواند ساخته شود که بستگی به تکنولوژی مورد استفاده تغییر می کند.

بیشترین و مهمترین فرآیندهای مورد استفاده در صنعت داروسازی برای تهیه پلت عبارتند از اکستروژن اسفرونایزیشن، محلول و سوسپانسیون، روکش دادن پودری. همچنین روشهایی مانند گلوبولاسیون، کروی نمودن و تراکم نیز موجود می باشد.

در این پایان نامه از روش Balling، روکش دادن پودر و افشانه نمودن استفاده شده است که مزایا و معایب هر روش مورد بحث قرار گرفته است.

Balling عبارت است از فرآیند پلت سازی که در آن ذرات و پودرها بوسیله اضافه نمودن مقداری مایع در دستگاههای در حال گردش مداوم تبدیل به ذرات گرد یا

نیمه گرد می شوند پن ها^۱، دیسکها^۲، درامها^۳ یا میکسرها^۴ ممکن است برای ساخت پلت ها به روش «balling» مورد استفاده قرار گیرند.

۲-۲ کلیات

۲-۲-۱ تعریف بعضی اصطلاحات

۲-۲-۱-۱ پلت (Pellet)

در کتاب مبادی فرمولاسیون اشکال دارویی پیوسته رهش خوراکی تألیف دکتر رفیعی تهرانی در مورد پلت چنین آورده شده است.

پلت ها گلوله های ریز منظم و نسبتاً یکنواختی هستند که به روش های گوناگونی و با فرآیندهای مشخص، از مواد اولیه دارویی، تهیه می گردند. پلتایزیشن، فرآیندی است که در آن گردهای نرم، گرانول های توده ای دارویی و مواد کناری، بصورت گلوله های گرد و یا نیمه گرد روان بنام پلت درآیند. پلت براساس فرآیند تولید بکار رفته، اندازه ای بین ۰/۵ تا ۱/۵ میلیمتر دارد.

مزایای تهیه پلت شامل، نرمش و انعطاف پذیری در شیوه ها و فرآیندهای تولید و بهبود سلامت و کارایی مواد مؤثره دارویی می باشد. هنگامیکه پلت ها بصورت سوسپانسیون، کپسول و یا قرص های بازشونده از راه خوراکی تجویز می شوند، مزایای

1 - pans

2 - discs

3 - drums

4 - Mixers

قابل توجهی نسبت به اشکال تک واحدی، نشان می دهد. زیرا، پلت ها به راحتی در شیرهای گوارشی پراکنده شده و یکنواختی بهتری را از نظر جذب نشان داده و تغییرات غلظت پلاسمایی کمتری را نیز بروز می دهد. پلت هایی که از روکش دادن ذرات دارویی تهیه می شود با افزایش وزن و اندازه، زمان طولانی تری را روده باقی مانده (کاهش زمان انتقال روده ای)، بهمین دلیل امکان آزادسازی دارو در مدتی طولانی تر، بوجود می آید.

۱-۱-۱-۲ مکانیسم تشکیل پلت

یکی از مهمترین خصوصیات پلت ها قدرت مقاومت آنها در مقابل نیروهای مکانیکی وارده در فرآیند تولید و یا روکش دادن است. این موضوع هنگام روکش دادن به روش فلویید بد تکنیک که در آن ذرات به یکدیگر و جدار اتاقک دستگاہ برخورد مینماید از اهمیت بیشتری برخوردار است.

استحکام پلت ها به نیروهای فیزیکی متصل کننده به یکدیگر وابسته بوده و این نیروها را می توان به پنج بخش اصلی تقسیم نمود.

الف: کشش بین ذرات جامد

ب: نیروهای بین سطحی و فشار منفی لوله ای موئین

ج: نیروهای چسبنده در پل های متصل کننده

د: پل های جامد:

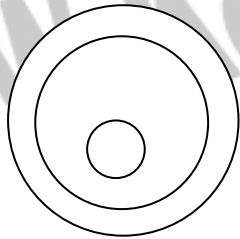
۱- بلورین شدن مواد حل شده

۲- چسباننده های سخت شونده

۳- ذوب شدن

۴- پیوستگی مکانیکی

که توضیح این مطالب از حوصله این پایان نامه خارج است برای اطلاعات بیشتر در این موارد به فرانس ۳ مراجعه فرمایید.



۲-۲-۱-۱-۲ ساختمان پلت

پلت از بخش های زیر تشکیل شده است.

۱- هسته اولیه : که خود ممکن است از گرد کردن کریستالهای شکر (عمدتاً) و یا

مواد بی ضرر دیگر تشکیل شده باشد و یا اینکه با توجه به روش ساخت از

ماده مؤثره به همراه چسباننده و پلیمر تشکیل شده باشد.

۲- بخش دارویی : که عمدتاً از ماده مؤثره به همراه مواد جانبی لازم جهت بار

گیری دارو روی هسته های اولیه تشکیل شده این بخش عمدتاً از دارو، بایندر

همراه پلیمر و یا بدون پلیمر تشکیل شده است.

۳- پوشش خارجی پلت : که می تواند پلیمر و پلاستی سایزر به همراه مواد رنگی

را شامل شود.

۳-۱-۱-۲-۲-۱-۲ انواع پلت

انواع پلت از نظر شکل ظاهری روش ساخت و آزادسازی دارو.

با توجه به روش ساخت پلت ، پلتها دارای خصوصیات ظاهری و عملکرد متفاوتی هستند مثلاً پلتهایی که در ساختمان آنها هیچگونه ماده پلیمری جهت آهسته رهش کردن بکار نرفته است و یا پلتهایی که به روش اکستروژن اسفرونایزیشن تهیه شده از نظر ظاهری با پلتهایی که به روش اسپری درای تهیه شده متفاوت است همچنین پلتهای ماتریکسی ، پلتهای مخزنی از لحاظ عملکرد متفاوت می باشند. همچنین پلتها از نظر اندازه ذره ای نیز با یکدیگر متفاوتند ولی به طور کلی پلتها را به دو دسته آهسته رهش و غیر آهسته رهش و یا ماتریکسی و مخزنی و همچنین پلتهای دارای هسته اولیه و فاقد هسته اولیه تقسیم بندی می کنند.

۲-۲-۱-۲ اصطلاحات

۲-۲-۱-۲-۱ اصطلاحات بکار رفته برای پلتهای آهسته رهش

اصطلاحات زیادی در بنام مختلف در این زمینه بکار رفته است که به توضیح چند مورد آن اشاره می شود:

پلت آهسته رهش^۱

پلت های رتارد^۲

پلت های سوستین ریلیز^۳

اسپانسول^۴

Controlled – release Pellets

Repeat action

Delayed release

Prolonged action

Long Acting (for example: Brem Inderal L.A)

Bead lets

Spheroids

Coated non – pareils

Coated beads

Coated Seeds

Granules pills

¹ - Extended-Release pellets

² - Retardant pellets

³ - Sustained – release pellets

⁴ - Spansule

Sustained-Release : قدیمی ترین و جامع ترین تعریف (تأکید می شود

قدیمی) برای این گروه از فرآورده ها است. که بیانگر آزادسازی دارو در یک محدوده زمانی مشخص و با یک سرعت ثابت از پیش تعیین شده است. در این مدت غلظت خونی معین و ثابتی از دارو در بدن ایجاد می شود. معمولاً در ابتدا باید مقداری معین از دارو آزاد شود تا غلظت خونی مورد نظر ایجاد گردد.

لغت S.R یا پیوسته رهش اصطلاح کلی برای آن دسته از خوراکی است که

زمان غلظت دارو را در بدن با آزادسازی تدریجی آن تنظیم می نمایند.

تاکنون نزدیک به ۳۲ اسم و اصطلاح بکار برده شده که معنایی نزدیک و یا منطبق

بر تعریف پیوسته رهش داشته است اخیراً لغت C.R یا رهش کنترل شده^۱ به میزان

وسیعتری به کار می رود که با پیوسته رهش متفاوت می باشد زیرا در C.R، سیستم

آزادسازی و سرعت آن بوسیله خود سیستم کنترل می گردد و نه عوامل خارجی نظیر پ

هاش، آنزیم ها، یون ها و یا حرکت و غیره.

بنابراین، این موضوع مطرح می شود که سیستم C.R از تکرارپذیری، قابلیت

پیش بینی و برنامه ریزی بیشتری برخوردار است.

Repeat action (با اثر تکراری): حالتی است که دو یا چند دوز دارو در یک

شکل دارویی قرار می گیرند تا در فاصله معین و به ترتیب آزاد شوند. فواصل زمانی که

¹ - Controlled-Release

دارو آزاد می شود مطابق با فاصله دو دوز تکراری در اشکال دارویی عادی می باشد. در نتیجه غلظت خونی ثابتی از دارو در خون ایجاد میشود.

USP/NF XXII کلیه داروهای غیر سنتی را بصورت آهسته رهش^۱ مطرح کرده است و آنها را بصورت اشکال تأخیری^۲ و پیوسته رهش^۳ تقسیم بندی کرده است.

داروهای تأخیری، آن دسته ای است که مواد موثره خود را بلافاصله پس از مصرف آزاد نمی نمایند. مانند: قرص های انتریک و یا روده ای. در مقابل داروهای پیوسته رهش آن دسته است که میزان دوزی حداقل دو برابر دوز عادی را در اختیار بیمار قرار دهد. با وجود اختلاف در اصطلاحات بکار رفته لغت پیوسته رهش (S.R) از دیگر اصطلاحات بیشتر به کار می رود اما Extended Release منطقی تر و بهتر به نظر می رسد. اصطلاحات مشابهی نیز به شرح زیر:

Long Acting, Long time Release, Extended Action, Time Release در

جهان داروسازی و پزشکی به کار می رود.

Repeat- action: که یک دوز درمانی را ابتدا آزاد کرده و پس از فاصله ای معین

دوز بعدی آزاد می شود این فاصله معمولاً مطابق فاصله بین دو دوز تکراری در قرص های معمولی است.

¹- Slow Release

²- Delayed Release

³- Extended Release

Prolonged-action: فرآورده هایی اند که بطور آهسته آزاد شده و طول اثر آنها بیشتر از داروی معمولی بوده و تفاوت چندانی با پیوسته رهش (E.R و S.R) نداشته ، فقط در سیستم پیوسته رهش دوز اولیه لازم بوده حال آنکه در اینجا وجود دارد دوز اولیه ضروری نیست. یعنی ماده موثره دارویی آهسته آزاد شده ، طول اثر آن بیشتر از داروی معمولی است و نیازی به دوز اولیه نمی باشد.

اما آنچه معتبرتر از همه می باشد و در USP نیز بکار رفته است Pellet و برای پیوسته رهش اصطلاح Extended – Release که بسیار مناسب میباشد بکار رفته است.

۲-۲-۱-۲-۲ اصطلاحات بکار رفته برای هسته های خنثی

non-Pareil Seeds

non-pareils

NU-Core™

NU-Pereil™

NPS

Spherical seeds

Candy Seeds

Cearse Crystal

Spherical Particles

Starter Seeds

اما آنچه معتبرتر از همه می باشد و در USP نیز بکار رفته است Sugar Sphere میباشد.

۳-۱-۲-۲ هسته های خنثی

۳-۱-۲-۲ تعریف هسته خنثی یا (NON-PAREIL SEEDS)

(Sugar sphere, NF)

هسته های خنثی ذرات گرد و یا نیمگرد با طراحی ویژه و یکنواختی ویژه ای
میباشند که در اندازه های مختلف بصورت تجارتي عرضه میشوند هسته های خنثی سفید
، بصورت گرانولهای یکنواختی می باشند که تقریباً خنثی بدون بو و بدون مزه میباشند که
در اندازه های استاندارد از نظر ذره ای موجود میباشند. (U.S Standard)

Non-Pareil Seeds are available in the following U.S Standard sieve sizes : (4)

14-18 Screen (1000-1400 μm)

16-18 Screen (1000-1180 μm)

16-20 Screen (850- 1180 μm)

18-20 Screen (850-1000 μm)

20-25 Screen (710-850 μm)

25-30 Screen (600-710 μm)

30-35 Screen (500-600 μm)

35-40 Screen (425-500 μm)

40-60 Screen (250-425 μm)

۲-۳-۱-۲ موارد کاربرد هسته های خشتی:

به عنوان هسته اولیه در تهیه پلتها که دارو و یا مواد دیگر روی آنها بارگیری میشود
همچنین امروزه هسته های خشتی فاقد قند نیز تولید می شود که توضیح آن از حوصله
این بحث خارج می باشد.

۲-۳-۱-۳-۳ مونوگراف ویژه^۱ هسته های خشتی در فارماکوپه آمریکا مونوگراف
Sugar Sphere در USP , NF می باشد.

۱- تشخیص^۲ قسمت غیر قابل انحلال N.P.S با محلول ید رنگ آبی^۳ تا بنفش
قرمز^۴ ایجاد می کند.

چرخش ویژه (Specific rotation) : $+61^{\circ} - +41^{\circ}$

(Loss on Drying) بیشتر از ۰.۴٪ نباشد.

شکر (Sucrose) ۶۲.۵-۹۱.۵٪ نباشد.

Residue on ignition: بیشتر از ۰.۲۵٪ نباشد.

¹ - Monograph Specifications

² - Identification

³ - Deep blue

⁴ - Reddish violet

اندازه ذره ای ® (by-RO-Tap) بیشتر از ۹۰ درصد ذرات باید اندازه ای مطابق

با اندازه ذکر شده روی برچسب کارخانه داشته باشد.

فلزات سنگین بیشتر از ۵ppm نباشد.

ویژگیهای میکروبی

مقدار مجاز میکروبهای هوازی : بیشتر از 100 cfu/g نباشد.

اشر شیاکلی : نباید وجود داشته باشد.

سالمونلا: نباید وجود داشته باشد.

استافیلوکوکوس اورئوس : نباید وجود داشته باشد.

سودومونا آئروژینوزا: نباید وجود داشته باشد.

شرایط نگهداری : دور از رطوبت در ظروف کاملاً در بسته نگهداری شود همچنین

دما نباید بیشتر از 25°C باشد همچنین رطوبت نباید بیشتر از 60%RH باشد در این

شرایط تا سه سال از تاریخ تولید مصرف دارد.

۲-۳ اصول کلی ساخت داروهای پیوسته رهش

۲-۳-۱ جلوگیری از آزاد شدن سریع دارو

۲-۳-۲ جلوگیری از سرعت دفع دارو

۲-۳-۲: بهره وری از اصول فارماکوکینتیک در طراحی فرمولاسیون های آهسته

رهش با پیوسته رهش (۳)

فعالیت فارماکولوژیک دارو در داخل بدن ، به مقدار خوراک مطلق بستگی زیادی نداشته، لیکن به غلظت دارو در پلاسما و یا سایر بخشهای حیاتی بستگی کامل دارد.

هدف مورد نظر ، داشتن غلظت درمانی و ایمن داروها است که به منظور دستیابی به چنین هدفی برای بیمار ، مسلماً رژیم معادل یک خوراک در ۲۴ ساعت از تأثیر بیشتر برخوردار است، این هدف برای بسیاری از داروها بخصوص آنهاییکه نیمه عمر دفع کوتاه داشته و شاخص درمانی باریکی دارند، به سختی قابل دسترسی است. برای رفع این مشکل، بهره وری از داروهای با نیمه عمر طولانیتر میتواند راهگشا باشد، که این ، به معنای دستیابی و شناخت و تهیه داروهای جدیدی است که از خواص مورد نظر برخوردار باشند که امری وقت گیر و از نظر اقتصادی گران قیمت ، محسوب میگردد. روش دیگر ، تهیه داروهای آهسته یا پیوسته رهش با بهره وری از داروهای با نیمه عمر کوتاه ، و ایمن ، می باشد. در اینصورت ، در دو دارو در بدن و تکرار آن کاهش می یابد . گرچه داروهای آهسته و یا پیوسته رهش را می توان از راه خوراکی ، پوستی ، داخل چشمی ، داخل بینی ، و مقعدی مصرف کرد لیکن ، راه خوراکی تا این زمان بهترین و مطمئن ترین راه محسوب می گردد. تهیه فرمولاسیون های آهسته و یا پیوسته رهش نه فقط برای داروهای جدید بلکه برای داروهای قدیمی که با اثر فوری^۱ تهیه شده نیز می تواند بکار رود.

در صورتیکه داروی جدید بصورت آهسته و یا پیوسته رهش که نیاز به تجویز یک و یا دو خوراک در دوز دارد ، تهیه گردد این امر بشکل بارزی سبب آسایش بیمار شده و

¹ - instant release or immediate release

از نظر بازاریابی نیز مزایای بیشتری نسبت به داروهای معمولی هم دسته خود که بصورت سنتی و چند خوراک در دوز مصرف می شود، خواهد داشت. بهره وری از داده های فارماکوکینتیک بعنوان وسیله ای جهت گسترش تهیه داروهای آهسته رهش و یا پیوسته رهش توسط بسیاری از دانش پژوهان ، مطرح شده است.

فرمولاسیون مطلوب آهسته و یا پیوسته رهش نوعی است که دارو را با سرعت و غلظتی ثابت آزاد نموده و این حالت خود را در طول زمان مصرف مقدار خوراک بکار رفته ، حفظ نماید.

اندازه خوراک دارو نیز باید بشکلی باشد که میزان مناسبی از دارو در لوله گوارش تا مصرف خوراک بعدی جذب گردد. در عمل ، شکل دارویی آهسته و یا پیوسته رهش اثری طولانی و سرعت جذب یکنواختی را نشان می دهد و پس از هضم نیز غلظت پلاسمایی طولانی را بروز خواهد داد. هر گاه فرمولاسیون پیوسته یا آهسته رهش جانشین دارو به شکل سنتی آن گردد، باید اثرات درمانی و همبستگی بیولوژیکی معادل با داروی با اثر فوری از خود بروز دهد. بنابراین ، از نظر فارماکوکینتیک دو راه کلاسیک جهت طراحی فرمولاسیون مناسب برای ایجاد غلظت درمانی موردنظر وجود دارد.

۱- انتخاب دارویی که به علت داشتن نیمه عمر طولانی ، بمدت طولانی در بدن باقی می ماند(مانند وارفارین و فنوباریتال)

۲- استفاده از داروهایی که نیمه عمر آن کوتاهتر از شش تا هشت

ساعت بوده و در اینصورت ، نیاز به تغییر در فرمولاسیون دارو در جهت آهسته

نمودن فرآیند آزادسازی آن وجود خواهد داشت. این امر، کاهش تغییرات غلظت در فواصل مصرف خوراکیها مختلف بخصوص در حالت ثابت^۱ را، سبب می گردد و بدین ترتیب، وابستگی استفاده از داروهای با نیمه عمر زیاد کاهش می یابد.

بطور تئوری چنین روشی، برای فرمولاسیون داروهای قوی، با نیمه عمر کوتاه، و شاخص درمانی باریک بسیار مناسب می باشد. از جمله این داروها می توان از پروکائین آمید (داروی ضد آرتیمی) نام برده که بمنظور دستیابی به اثرات مناسب درمانی، هر سه یا چهار ساعت یک بار باید، مصرف گردد. همچنین تئوفیلین که بعنوان گشاده کننده برنش ها مصرف می شود نیز با شکل آهسته رهش کاهش سمیت و راحتی بیمار را بدنبال خواهد داشت بنا براین هدف از تهیه شکل آهسته رهش و یا پیوسته رهش، بهبودی درمان با حفظ غلظت پلاسمایی بوسیله کاهش نسبت (C_{max}/C_{min}) در حالت ثابت (Steady - State) میباشد بدیهی است یک چنین هدفی هنگامی امکان پذیر است که سرعت آزاد شدن ماده موثره از یک فرآورده دارویی از فرآیند درجه صفر (Zero-order) و یا درجه یک آهسته^۲ بنحوی پیروی نماید که سرعت جذب^۳، آهسته تر باشد.

Flip-flop Kinetic

^۱ - Steady - State

^۲ - Slow first-order

^۳ - Rate of elimination

۴-۳-۲ عوامل درونی موثر بر کارایی فرمولاسیون های پیوسته رهش

- ۱- فیزیولوژیک
- ۲- جذب طولانی دارو
- ۳- تغییرپذیری تخلیه و حرکات معدی - روده ای
- ۴- جریان خون و پ هاش معدی - روده ای
- ۵- اثر تغذیه بر روی انحلال دارو و زمان عبور، و بنابراین جذب دارو

فارماکوکینتیک - بیوشیمیایی

اثر پ هاش معده و روده بر روی سرعت آزادسازی دارو یا انحلال آن از یک فرمولاسیون دارویی که ممکن است سبب تخلیه فوری^۱ دارو در بدن، گردد. اثر عبور اول^۲ از کبد که براساس سرعت میزان ورودی دارو، فارماکوکینتیک غیر خطی را ایجاد می کند.

دگرگونی در پ هاش ادرار، که بر دفع داروها، اثر می نماید. اثر افزایش و یا کاهش فعالیت آنزیم براساس تجویز شکل چند خوراکی دارو. پایداری دارو در محیط لوله گوارش در طول زمان جذب طولانی آن. اندازه شکل دارویی و میزان غذای مصرف شده، در مدت زمان عبور دارو در داخل لوله گوارش، اثر می نماید.

¹ - Dose dumping

² - First - Pass effect

فارماکولوژی

تغییرات در اثر دارو براساس مصرف شکل غیر خوراکی آن
حساسیت، مقاومت

تغییر نمودارهای متابولیک. در صورت وجود متابولیت های فعال.

مهمترین محدودیت جزی مصرف خوراکی اشکال دارویی پیوسته رهش

محدودیت زمانی توقف دارو. در روده کوچک است. البته بطور معمول زمان (۹ تا ۱۲

ساعت برای جذب داخل روده ای برای یک داروی روتارد (آهسته رهش) به کار میرود.

لیکن از زمانهای طولانی تری مانند یک خوراک در ۲۴ ساعت نیز استفاده می شود. با

توجه به اینکه پر اهمیت ترین مسأله در تهیه یک شکل روتارد، فراهمی زیستی آن است،

ارزش بیولوژیکی یک داروی روتارد باید حداقل به میزان ۸۰٪ شکل معمولی بوده و

تغییرات نسبت (C_{max} / C_{min}) نیز باید زیاد باشد.

۲-۳-۵ مسایل فارماکوکینتیکی

نسبت (C_{max} / C_{min}) در حالت ثابت به فاصله دوزها و نیمه عمر نهایی دارو بستگی

دارد. این مسایل برای داروهایی که غلظت آنها بصورت مونواکسپونانسیل^۱ کاهش یافته و

یا دارویی که در بافت های دیگر زیاد توزیع نمی شود، صدق می نماید. برای داروهایی

که فاز توزیع متعدد دارد، و دارو به میزان زیادی در بافت ها پخش می شود، غلظت

پلاسمایی در مراحل نهایی بسیار پایین تر از غلظت در فاز انتشار ابتدایی، خواهد بود.

¹ - Mono exponential

بهره وری از نیمه عمر نهایی ($t_{1/2}$ Terminal) به عنوان راهنمایی برای دوزهای چندتایی سبب افزایش (C_{max}/C_{min}) می شود. بنابراین برای داروهایی که شاخص درمانی آنها باریک بوده و یا بصورت مالتی اکسپونانسیل^۱ از پلاسما خارج می گردد، شناخت نیمه عمر یک مرحله بخصوص از لگاریتم منحنی غلظت زمان به عنوان روشی جهت محاسبه چند دوزی ضروری به نظر می رسد. به هر حال مسایل فارماکوکینتیکی بسیار وسیع و پیچیده می باشد و در این بحث نمی گنجد و ما به همین مختصر در اینجا بسنده می نماییم. برای اطلاعات بیشتر می توان به فرانس های معتبر که در این زمینه وجود دارد مراجعه نمود.

به هر حال تهیه شکل پیوسته رهش از داروهایی که شاخص درمانی باریک و نیمه عمر کوتاهی دارند ارزشمند بوده و سبب می شود که این نوع دارو را در فاصله زمانی بیشتری تجویز کرده و اثرات درمانی مفیدتری بدست آورد. تجویز این نوع داروها سبب راحتی بیمار و پذیرش بیشتر بیمار برای دوز درمانی خواهد بود. مثلاً زمانی که غلظت درمانی جتتامایسین در حالت ثابت (SS) بین ۴-۱ میکروگرم در میلی لیتر باقی بماند اثرات نفروتوکسیک آن کاهش می یابد و یا زمانی که هیدروکلروتیازید هر سه ساعت یکبار تجویز شود اثر مدری آن نسبت به زمانی که به میزان یک دوز در روز مصرف شود کمی افزایش می یابد لیکن اثر کاهش پتاسیم آن از بین خواهد رفت. و یا ایمنی مصرف

¹ - Multi exponential

داروهای ضد سرطانی نظیر بلئومایسین و یا متو ترکسات هنگامی که به جای تزریق چند نوبتی بصورت انفوزیون وریدی مصرف گردند، افزایش می یابد.

آزادسازی یک دارو از فرمولاسیون های آهسته یا پیوسته رهش بصورت درجه صفر ایده آل ترین فرمولاسیون S.R و C.R گروههایی هستند که بتوانند داروها را با سرعتی ثابت در فاصله دوزها آزاد کرده و حاوی مقادیر کافی از دارو برای آزادسازی در فاصله دوز بوده و ارزش بیولوژیکی نسبی آنها در مقایسه با یک شکل محلول دارو بالا باشد (بزرگتر از ۸۰٪) تا سالهای اخیر ، به منظور دستیابی به غلظت خونی و یا ثابت، بهره وری از انفوزیون وریدی که به روشهای دقیق کنترلی با استفاده از پمپ های مکانیکی انجام می گیرد ، بعنوان تنها راه به حساب می آمد. امروزه بسیاری از اشکال دارویی خوراکی ، چشمی ، داخل مهبل و یا عضلانی وجود دارند که مواد خود را بصورت واکنش و درجه صفر و یا شبیه به صفر آزاد می نمایند.

۶-۳-۲ خصوصیات که در تهیه شکل پیوسته رهش ، باید مورد توجه قرار گیرد.

خصوصیات ماده موثره

ماده مؤثر باید خصوصیات داشته باشد تا بتوانیم آزاد در فرآورده آهسته رهش بکار بریم یعنی بعضی داروها را اساساً می شود به نرم آهسته رهش در آورد و بعضی داروها را نمی توان آهسته رهش کرد که بعد که به طور فعال مفصل توضیح داده خواهد شد.

خصوصیات فیزیکوشیمیایی

خواص فیزیکوشیمیایی نظیر ، انحلال ، Pka ، پایداری ، تراکم پذیری دارد، روش آزاد سازی و انتخاب مواد جانبی مناسب ،انجام پذیری ، مکانیسم آزاد سازی دارد و ارزشیابی این آزادسازی از جمله موارد بررسی های In- vitor می باشد.

خواص فیزیکی - شیمیایی و بعضی از خواص بیولوژیکی داروها ممکن است سبب جلوگیری از تهیه آنها بصورت آهسته رهش شده و یا تهیه چنین شکلی را دچار مشکل نماید. بعضی از این خصوصیات در زیر آمده است:

اندازه دوز: اگر دوز خوراکی عادی یک فرآورده معادل ۰/۵ گرم و یا بیشتر باشد. این فرآورده نامزد مناسبی جهت تهیه شکل پیوسته رهش ، نیست، زیرا اضافه نمودن بخش رتاردکننده به دوز اولیه ، ممکن است حجمی را ایجاد نماید که قابل بلع نبوده و مورد قبول واقع نشود.

حلالیت در آب : حلالیت خیلی زیاد دارو در آب ، آنرا برای تهیه شکل پیوسته رهش ، نامناسب می نماید داروهای خیلی کم محلول را نیز به سختی می توان به صورت فرآورده آهسته رهش تهیه نمود. حداقل حلالیت مناسب ۰/۱ میلی گرم در میلی لیتر از آب بوده و داروهای با حلالیت بیشتر را به سختی می توان بصورت فرآورده آهسته رهش تهیه نمود. حلالیت وابسته به پ هاش بخصوص محدوده پ هاش فیزیولوژیک به علت گوناگونی پ هاش بخش های مختلف گوارش ، مشکل دیگری را ایجاد می نماید. زیرا سرعت انحلال این داروها در طول لوله گوارش بر حسب پ هاش محیط ، متغیر خواهد بود.

ضریب توزیع

داروهایی که به میزان وسیع محلول در چربی یا به مقیاس بالا محلول در آب اند، و دارای ضریب توزیع بسیار بالا و یا پایین هستند و یا جریان بسیار کندی بداخل بافت ها داشته و یا به سرعت داخل بافت شده و در آنجا، انباشته می گردند هر دو نوع، از نظر سیستم های پیوسته رهش نامناسب اند.

پایداری دارو

از آنجاییکه اغلب اشکال پیوسته رهش، به نحوی طراحی شده اند که محتوی خود را در طول لوله گوارش آزاد می نمایند، داروهایی که در محیط روده ناپایدارند را به سختی می توان بصورت پیوسته رهش، فرموله نمود. جالب توجه اینکه قراردادن داروهای ناپایدار در شکل آهسته رهش، اغلب تصویر فراهمی زیستی آنها را بهبود می بخشد.

خصوصیات بیولوژیکی

بعضی از خواص بیولوژیکی دارو که فرمولاسیون پیوسته رهش آنها مشکل میسازد.

جذب:

داروهایی که به آهستگی جذب می شوند و یا سرعت جذب متغییر دارند، نامزد مناسب برای تهیه اشکال پیوسته رهش، محسوب نمی شوند. برای تهیه اشکال پیوسته رهش خوراکی، کمترین ثابت سرعت جذب باید $0/25$ در ساعت باشد (با فرض اینکه، زمان انتقال دارو در لوله گوارش بین ۱۰ تا ۱۲ ساعت است).

توزیع :

داروهای با حجم انتشار زیاد که در نتیجه در سرعت حذف، دخالت می نمایند نیز، نامزد مناسبی برای تهیه شکل پیوسته رهش نیستند.

متابولیسم:

تهیه اشکال دارویی پیوسته رهش، هنگامیکه متابولیزه شدن دارو وسیع باشد، به شرطی امکان پذیر است که، سرعت متابولیسم خیلی زیاد نبوده و متابولیسم، تحرکات لوله گوارش تغییر ننماید.

طول اثر:

نیمه عمر بیولوژیکی و در نتیجه طول زمان اثر دارو، نقش مهمی در مناسب نمودن یک دارو برای تهیه شکل پیوسته رهش، بازی می نماید زیرا داروهای با نیمه عمر بیولوژیکی بسیار کوتاه، به میزان بیشتری مصرف می شوند که، محدودیت اندازه دوز دارویی را مطرح می سازد. داروهای با نیمه عمر بیولوژیکی بالا، خود بخود پیوسته رهش بوده و نامزد مناسب محسوب نمی شوند.

درمانی :

داروهای با دامنه درمانی باریک، به علت نیاز به کنترل دقیق سطح خونی دارو، برای تهیه اشکال رهش، مناسب محسوب نمی شوند.

مشخصاتی از دارو که آنرا برای انتخاب مدل پیوسته رهش مناسب می سازد:

انتخاب یک دارو برای تهیه شکل رتارد، براساس خصوصیات فارماکولوژیک، دارو سازی و درمانی آن قرارداد مهمترین خصوصیات لازم برای انتخاب یک دارو جهت تهیه شکل رتارد، بشرح زیر است:

۱- نیمه عمر بیولوژیکی مناسب (۸-۶ ساعت)

۲- دارا بودن شاخص درمانی مناسب

۳- جذب گوارشی کافی و کامل

۴- میزان دوز روزانه کم و کوچک

۵- اثر عبور اول کم از کبد

۶- منافع تجارتي

داروهایی با خصوصیات زیر برای تهیه شکل رتارد مناسب، نیستند.

۱- داروهای نیمه عمر بیولوژیکی بسیار کوتاه (کمتر از یک ساعت) مانند پنی

سیلین G و فورزماید.

۲- داروهای با نیمه عمر بیولوژیکی طولانی نظیر دیازپام و فنی توئین.

۳- دوز درمانی بزرگ

۴- داروهای بسیار قوی و همچنین با شاخص درمانی خیلی باریک مثل

دیگوکسین.

۵- داروهای با جذب ضعیف روده ای نظیر ریبوفلاوین و املاح آهن و

همچنین داروهایی با حالیت کم.

۶- هنگامیکه سطح خونی منعکس کننده فعالیت بیولوژیکی نباشد.

۷- اثر عبور اول آن از کبد زیاد باشد مانند، گلیسرین نترات (GTN)

۸- اثرات تجمعی (نظیر فنوباریتال و دیگوکسین).

از آنجائیکه دارو در ضمن عبور از داخل روده به تدریج آزاد خواهد شد، باید در قسمت وسیعی از لوله گوارش، جذب گردد. در غیر اینصورت شکل پیوسته رهش از نظر فراهمی زیستی بسیار ضعیف خواهد بود. هر گاه دارو اثر عبور اول کبدی زیاد داشته باشد، بکار بردن داروی آهسته رهش سبب کاهش فراهمی زیستی به علت کلیرانس شدید دارو و در حال غیر اشباع خواهد شد. (اگر قدرت اشباع کنندگی کبد را نیز بصورت شکل معمولی سریع الاثر آن داشته باشد).

در هر حال، اگر کلیرانس کبدی با مصرف شکل سریع الاثر بحالت اشباع در نیاید، کاهش سرعت آزادسازی و جذب اثری در کاهش فراهمی عمومی نخواهد داشت. سیستم آهسته رهش با طراحی که دارند حاوی تعدادی تک دوز می باشند، بنابراین، اندازه شکل دارویی دارای محدودیت خواهد بود. عملاً داروهای با دوز کمتر از ۸۰۰ میلی گرم را که قابل بلع باشد می توان بصورت آهسته رهش تهیه کرد همواره استنباط این است که غلظت دارو نشانگر اثر درمانی است که این موضوع همیشه صادق نیست. بنابراین، قبل از تهیه یک شکل دارویی رتارد از ارتباط بین غلظت دارو و اثر درمانی باید اطلاع کافی بدست آورد.

۷-۳-۲ استراتژی طراحی

هنگامی که تصمیم گیری نهایی جهت طراحی شکل رتارد گرفته شده تعداد زیادی مسائل خارج بدنی و داخل بدنی باید در مراحل طراحی در نظر گرفته شود. مطالعات تک دوزی و چند دوزی، اثر غذا و زمان مصرف دارو و تخمین آزادسازی دارو، ارتباط بین پدیده های داخل و خارج بدنی، گوناگونی درون و برون فردی و اثرات روانی از جمله موارد in-vitro است که باید مورد توجه قرار گیرد. ضمناً از مقررات مربوط به تهیه این نوع دارو، باید آگاهی داشت.

طراحی داروهای خوراکی آهسته یا پیوسته رهش:

ویژگیهای خارج بدنی / داخل بدنی^۱

موضوع این بحث، توجه خاص به ارتباط مسایل خارج بدنی / داخل بدنی به یکدیگر و اهمیت آن در طراحی سیستم های داروسازی پیوسته رهش، می باشد. بنابراین تأکید این بخش بر مطالب و فرضیات شناخته شده در گذشته نبوده بلکه بیشتر بر تخمین سرعت آزادسازی مطلوب و هماهنگی خارج بدنی / داخل بدنی در طراحی سیستمهای پیوسته رهش قرار دارد.

فرضیه اساسی سیستم های آهسته رهش خوراکی بر حفظ حالت درمانی ثابت برای مدت ۱۲ تا ۲۴ ساعت قرار دارد. یک داروی رتارد اغلب حاوی مقادیر بیشتری

¹ - In - vitro \ In-vivo

ماده موثره بوده ولی در نوبت های تکراری کمتری تجویز می گردد. مثلاً اگر یک قرص ۲۵۰ میلی گرم در چهار نوبت تجویز گردد، به صورت قرص های ۵۰۰ میلی گرمی و یا یک گرمی تهیه خواهد شد، که بتوان آنرا در دو نوبت ۱۲ ساعته و یا یک نوبت ۲۴ ساعته تجویز کرد. تفکر نهایی چنین فرمولاسیونی بر این اساس است که داروی تهیه شده به طول کامل و به شکل قابل پیش بینی و به روش یکنواخت جذب گردد، همچنین در حالت ثابت نسبت حداکثر غلظت به حداقل آن (C_{max}/C_{min}) بزرگتر و یا کوچکتر از نسبت این دو غلظت پس از تجویز داروی معمولی نباشد.

مزایای چنین سیستمی به شرح ذیل است:

- ۱- رژیم درمانی از نظر میزان دوز تجویز شده بسیار آسان می باشد.
- ۲- بیمار از آسایش بیشتری برای مصرف دارو برخوردار بوده و امکان فراموشی دوزهای تکراری، کمتر وجود دارد.
- ۳- اثرات بهتر
- ۴- کاهش اثرات سمی
- ۵- افزایش زمان انحصار تولید فرآورده توسط یک سازنده
- ۶- گاهی کاهش هزینه تولید فرآورده به علت تهیه آن به صورت دوز بزرگتر و بنابراین از نظر بسته بندی و یا تعداد تولید در واحد زمان ارزان تر می شود، البته گاهی هم فرآورده به علت روش خاص تولید و هزینه های مربوط گرانتر می شود.

۷- یکنواختی غلظت درمانی دارو در خون (مشکل داروهای چند نوبتی) را از نظر تغییر منحنی خون^۱ ندارد در حالیکه غلظت درمانی یکنواخت برای بعضی بیماریها و یا داروها لازم نیست، لیکن در مورد اغلب بیمارها و دسته های دارویی وجود غلظت یکنواخت خونی اهمیت ویژه ای داشته و قطع ورود دارو یا کاهش آن ، سبب از بین بردن اثرات قبلی و بروز عوارض می گردد. از جمله این داروها می توان از آنتی هیستامین، آرام بخش ها ، مسکن ها ،ضد سرفه ها ، آنتی اسپاسمودیک ها و خیلی از داروهای دیگر نام برد.

۸- عدم نیاز به بیدار کردن بیمار در زمان خواب

۸-۳-۲ معایب داروهای پیوسته رهش خوراکی:

- ۱- عدم امکان تنظیم دوز درمانی برای بیماران در موارد خاص ، مثلاً در زمانی که نیاز به مصرف دارو برای هر شش ساعت یکبار وجود دارد . دوز هر ۱۲ ساعت یکبار را نمی توان جانشین آن نمود.
- ۲- در صورتیکه بعلت یک فرآورده آنتی هیستامینیک ، عوارضی نظیر گیجی یا منگی ایجاد شود، بر خلاف شرایط عادی (که فواصل دوز مصرفی بصورت ۳ تا ۴ ساعت یکبار تنظیم شده است)، امکان قطع دارد به منظور کاهش عوارض وجود نخواهد داشت.
- ۳- ازدیاد دارو در بدن به علت تجمع دارو یا سریع آزاد شدن دارو.
- ۴- بزرگی اندازه فیزیکی شامل دارویی

¹ - Pack and Valley

۵- فراهمی زیستی ناکافی

۶- اختلاف در سطح غلظت خونی دارو

البته در صورتیکه یک سیستم با آزادسازی مناسب تهیه شود این نکات منفی را می توان حذف و یا به حداقل کاهش داد. در تهیه داروهای روتارد خوراکی باید فرضیه آزادسازی دو مدلی دارو در نظر گرفته شود. و بنابراین منحنی آزادسازی، سرعت انحلال دارو و همچنین هماهنگی بین غلظت خونی و سرعت آزادسازی بررسی گردد. هدف نهایی، مثلاً تهیه دارویی از دسته ضد تورم های غیر استروئیدی^۱ است که هر ۲۴ ساعت یک عدد میل شود.

همانطور که قبلاً بیان شد، داروهای خوراکی عادی که به سرعت مواد موثره خود را آزاد می نمایند، سریعاً جذب شده و غلظت خونی بالا می رود و در صورتیکه سرعت حذف دارو آهسته باشد ممکن است از میزان سمی بالاتر رود، در حالیکه اگر سرعت حذف سریع باشد، ممکن است هرگز غلظت درمانی مورد نظر، ایجاد نگردد. همچنین تکرار دوزها به منظور ایجاد اثر درمانی لازم بوده که همواره با جهش و کاهش های غلظت خونی و عدم آسایش بیمار مصرف کننده، همراه می باشد. علاقه بر آزادسازی یکنواخت و آهسته داروهای خوراکی به خیلی سالهای پیش می باشد. این روش فرمولاسیون در اوایل دهه ۱۹۵۰ بصورت تهیه گرانولهای درشت^۲ دارویی ظاهر شد ولی پیشرفت زیادی در این زمینه به مدتی طولانی به علت عدم آگاهی از خواص پلیمرها و یا عدم امکان تهیه آنها، روشهای آزمایش و بالاخره اطلاعات بیوفارماسی به وجود نیامد.

^۱- NSAIDs

^۲- Spansule

از چند سال گذشته مسأله رتارد کردن داروهای خوراکی حالت عملی و علمی واقعی پیدا کرده است و بر طبق گفته هیگوچی و همکاران «برای نزدیک شدن به طراحی سیستم های رتارد، گشودن سریع راههای کمی و کیفی بسیار مهم بوده، بطوریکه احساس می شود که در آستانه انقلابی در این زمینه هستیم».

و به نظر می رسد کلیه اقدامات در همین راستا به منظور جهش در مطالعات بیشتر در زمینه داروهای رتارد انجام می شود.

۹-۳-۲ شکل دارویی پیوسته رهش

بیشتر فرآورده های پیوسته رهش بصورت انواع زیر می باشد:

- ۱- تک واحدی (قرص های روکش دار ، کپسول ها و قرص های ماتریکسی)
 - ۲- چند واحدی (گرانولها، ذرات گرد کوچک ، میکروکپسول ها)
 - ۳- ماتریکس های بی اثر و غیر محلول
 - ۴- ماتریکس های ژلی آب دوست یا هیدروفیل (زیست چسب ها)،^۱ قابل سایش و یا غیر قابل سایش
 - ۵- رزین های تعویض کننده یون
- انتخاب بین تک واحدی و یا چند واحدی ها براساس مدل آزادسازی مورد نظر قرار دارد مثلاً در فرآورده چند واحدی (پلت) تغییرات کارایی کمتر دیده می شود که این امر بخصوص در مورد داروهای دوره ای صادق است. از طرفی مدت توقف ذرات کوچکتر (کمتر از ۲ میلیمتر) نسبت به قرص ها، در مقابل غذا در معده کمتر می باشد.

¹ - Bio-adhesives

بنابراین زمان انتقال داخل لوله گوارش از عوامل قابل توجه و مهم در انتخاب نوع شکل دارویی در ارتباط با تغییرات در آزادسازی دارو محسوب میشود. درتهیه فرآورده های رتارد به میزان وسیعی از پلیمرهای غیر محلول و آب دوست و مومهای غیر محلول استفاده می شود. موم کارنوبا^۱ موم زنبور عسل^۲، گلسیریل مونواستئارات، استئاریل الکل، اسیداستئاریک پولی وینیل کلراید، اتیل سلولوز، سلولز استات، جزء مواد غیر محلول محسوب میشوند. استرهای سلولزی، کربوکسی وینیل پولیمر. اکریلیت ها و متاکریلیت ها^۳ جزء موادی هستند که در تهیه داروهای آهسته رهش بکار می روند. گروه زیادی از مواد و روشها در پوشاندن قرص ها، کپسول ها، گرانولها، پلت ها و سایر اشکال دارویی، بمنظور دگرگونی نحوه آزاد سازی مواد مؤثره آنها بکار میرود. اتیل سلولوز، سلولز استات، پولی وینیل استات، سلولز استات فتالات و اکریلیتها نمونه هایی از مواد پوشاننده محسوب می شوند.

۱۰-۳-۲ تکنولوژی ساخت داروی پیوسته رهش

۱۰-۳-۱-۲ روش های مختلف روکش دادن

روشهای بیشماری برای تهیه داروهای پیوسته رهش امروزه موجود می باشد. این سیستم ها در طی سالهای طولانی بوجود آمده است. از این سیستم ها از روش های نوین دارورسانی آهسته رهش پوستی و همچنین پمپ های کاشتنی و بالاخره داروهای

^۱ - Carnauba wax

^۲ - Bees wax

^۳ - Acrylate, Methacrylate

آهسته رهش خوراکی به عمل آمده و تکنولوژی های ویژه ای را در این زمینه مطرح کرده است.

اشکال دارویی پیوسته رهش معمولاً به دو شکل جامد کپسول و قرص تهیه و ساخته می شود. استفاده از هر یک از دو شکل ذکر شده به سلیقه و انتخاب فرمولاتور و کارخانه سازنده بستگی دارد. روشهای گوناگونی برای تهیه اشکال دارویی پیوسته رهش خوراکی پیشنهاد شده است که از آن میان، کمپلکس های دارویی، روکش دادن ذرات، پلت ها و بالاخره محاط کردن^۱ و تهیه قرصهای ماتریکسی را می توان نام برد که در این میان ما به بررسی پلت ها می پردازیم.

۲-۱۰-۳-۲ دیگ های روکش قدیمی و نوین

دیگ های مخصوص روکش، در فرآیندهای داروسازی از قرن نوزدهم به بعد مورد بهره برداری، قرار گرفته است. اولین پلت ها در سال ۱۹۵۶ با استفاده از دیگ های روکش، تهیه گردید. دیگ های مخصوص روکش به دیگ های سنتی گلابی شکل و یا کروی، دیگ های دودهنه و دیگ های با جدارپر سوراخ تقسیم میگردد که در دیگ های جدید جریان هوا مناسبتر بوده و اختلاط در بستر دیگ نیز بهتر انجام می گیرد در دیگ های نوین، به علت وجود دهانه و یا سوراخ در پشت و یا جدار دیگ، و همچنین وجود دیوارچه در درون آن، از گردهای خشک کننده نمی توان استفاده کرد. طول مدت

¹ - Embedment

روکش دادن با دیگ های نوین بادیگ های سنتی همزمان می باشد. احتمال سایش سطح ذرات در دیگ های نوین بیش از دیگ های سنتی است.

اما دیگ های مخصوص روکش سنتی ، به دلایل متعدد به میزان قابل توجهی در تهیه پلت ها ، مورد استفاده قرار می گیرد یکی از دلایل ارزان تر بودن قیمت دیگ و قابلیت بهره وری برای روکش دادن قرص ها و ذرات و تهیه پلت ها است. دیگ های مخصوص روکش سنتی بشکل گلابی، کروی و شش گوش ساخته می شود و قطر آنها بین ۶ تا ۹۰ اینچ می باشد. شکل ،اندازه ، سرعت چرخش ، زاویه چرخش نسبت به افق و میزان ذرات ریخته شده در دیگ ، در کیفیت اختلاط دخالت کرده و به همین دلیل در فرآیند کار باید در نظر گرفته شود. حرکت پلت ها در داخل دیگ باید به نحوی طراحی شود که حداکثر اختلاط و ریزش در مرکز دیگ باشد. نقاطی خاموش در بخش جلو و عقب دیگ وجود دارد، که سبب تشکیل توده های بزرگ پیرامون دیگ می شود. دیگهای بیضی شکل بیش از انواع استوانه ای دارای نقاط خاموش اند. نکته جالب اینکه نقاط خاموش همواره در بخش دهانه جلوی دیگ ، مشاهده می گردد . کاهش زاویه چرخش نسبت به افق از ۴۵ درجه به ۲۵ درجه ، سبب کاهش نقاط خاموش می شود. از آنجاییکه سطوح داخلی دیگ صاف است، ذرات کروی تمایل به لغزش دارند. به منظور افزایش میزان اختلاط جدار داخلی دیگ را می توان با پاشیدن محلول روکش و سپس افزایش گردهای بی اثر ، زبر نمود. دیوارچه ها^۱ نیز به اختلاط بهتر کمک می نماید.

¹ - Baffle

دیگ های سنتی از طریق دهانه جلوی دیگ به سیستم های هوای داغ (جهت خشک کردن ذرات مرطوب) و هواکش (جهت تخلیه هوا، گرد و غبار، بخارات و گازهای تصفیه شده)، ارتباط دارد.

هوای داغ جهت تبخیر حلال بکار رفته در روکش ذرات و تهیه پلت ها بکار میرود. این هوا معمولاً در فواصل بین دو نوبت افشانه کردن بر روی ذرات دمیده میشود. هوای داغ ورودی به پایین بستر ریزش ذرات باید نزدیک باشد. با این حال، گاهی ذرات روکش شده و یا پلت ها را جهت خشک کردن کامل، در داخل خشک کن^۱ و یا دستگاه فلوید بد درایر قرار می دهند. وجود هواکش مناسب جهت گرفتن گرد و غبار، گازها و بخارات ایجاد شده، مورد نیاز است. لوله هواکش باید در یک سوم بخش فوقانی دیگ قرار گیرد. سرعت جریان مکش در رطوبت بستر ذرات، اثر مستقیم دارد.

سرعت انحلال پلت های پیوسته رهش، با سرعت رهش هوای داخل دیگ (احتمالاً به علت اثر بر شکل ذرات و پلت ها) ارتباط دارد. سرعت رهش معمولاً بین ۴۵۰ تا ۶۵۰ فوت مکعب در دقیقه می باشد. سرعت رهش حداقل دو برابر سرعت هوای داغ ورودی باید باشد. در صورتیکه از یک دستگاه هواکش برای چند دیگ روکش استفاده می شود، میزان رهش در تمام دیگ ها باید یکنواخت و استاندارد باشد. برای ورود و یا خروج هوا بداخل دیگ از لوله های خرطومی انعطاف پذیر، استفاده می شود. محلولها و سوسپانسیون های روکش دهنده به دو شیوه پنوماتیک (افشانه با هوا) و هیدرولیک (افشانه

¹ - Oven

بدون هوا)، بر روی ذرات پاشیده می شود که در این پایان نامه از روش اول استفاده شد. در شیوه پنوماتیک^۱ هوای متلاطم همراه با جریان مایع از سوراخ های ریز نازل به بیرون پاشیده می شود فشار هوای وارده به نازل معادل ۱۰ تا ۱۰۰ پی.اس.آی^۲ می باشد. در هر دو شیوه اندازه قطرات و شکل پاشیدن آنها به اندازه و شکل سوراخ نازل و میزان فشار وارده، ارتباط دارد.

۳-۱۰-۳- فرآیند فلویدایزهد و روکش دادن ذرات^۳

استفاده از روش پراکندن ذرات در هوا^۴ در صنایع داروسازی، شیمیایی و غذایی سابقه طولانی و نزدیک به چهل سال دارد. سرعت انجام این فرآیند توانایی کنترل دگرگونی ها، یکنواختی پوشش های داده شده بر روی ذرات و همچنین امکان بهره وری از این شیوه در روکش دادن ذرات با اشکال و اندازه های گوناگون، مجموعاً از مزایای این شیوه محسوب می شود. به علاوه این روش هیچ نوع محدودیتی را در جهت استفاده از پلیمرهای مختلف و یا حلال های گوناگون، ایجاد نمی کند. از آنجائیکه متغیرهای موجود در این شیوه، قابل کنترل است، روکش قابلیت دگرگونی زیادی را پذیرا می باشد. بنابراین، این شیوه به منظور روکش دادن قرص ها، ذرات درشت، میکروانکسپولاسیون ذرات بسیار کوچک و همچنین کنترل آزادسازی مواد مؤه از ذرات روکش شده، بکار می رود. این شیوه نه تنها به منظور روکش دادن ذرات به کار می رود، بلکه با چسباندن ذرات به

¹ - Pneumatic

² - P.S.I

³ - Fluidized Bed processing and Particle Coating

⁴ - Air Suspension

یکدیگر، امکان تهیه گرانول نیز وجود دارد. همچنین کنترل چگالی، شکل هندسی و فرسایش ذرات روکش شده با این شیوه امکان پذیر است. این روش در صنایع داروسازی، به منظور خشک کردن ذرات روکش شده و یا پلت ها و گرانولهایی که بروش های دیگر تهیه گردیده، نیز به کار می رود. زمان خشک کردن با این شیوه، در مقایسه با روش های دیگری نظیر خشک کن^۱ و خشک کردن در خلاء، کمتر است. فرآیند از گرمای یکنواختی برخوردار بوده و با گرمای متوسط بین ۳۵ تا ۴۵ درجه به راحتی می توان ذرات را خشک نمود. در این صورت، ذرات حساس به گرما (در مورد کار ما پلت های پوشش داده شده با ادوارجیت) نیز با این شیوه قابل خشک کردن، می باشد. فرآیند خشک کردن یک فرآورده حساس به گرما توسط فلوید بد درایر یکی از مزایای آن می باشد. همچنین روکش های ایجاد شده در این روش در مقایسه با روش های دیگر از تخلخل و یکنواختی بهتری برخوردار بوده و سبب بهبود زمان بازشدن (سرعت انحلال دارو در مورد پلت های پوشش داده شده با ادوارجیت) می شود یکی از دلایل بهره وری از این روش در صنایع داروسازی، تهیه قرص های روده ای و یا پیوسته رهش است بنابراین روکش دادن ذرات، آزاد سازی دارو بر اساس فرآیند انتشار را از شکل دارویی، سبب می گردد عوامل فیزیکی گوناگونی که بر پدیده انتشار مؤثرند را ممکن است بدین وسیله اصلاح کرده و بر سرعت آزادسازی ماده موثره از شکل دارویی تأثیر گذارد که این موارد به خوبی در بررسی های انجام شده در آزمایشگاه صنعتی مشهود بود.

¹ - Oven

یکی دیگر از مزایای استفاده از این روش افزایش پایداری فیزیکی شیمیایی ذرات روکش شده است زیرا بدین ترتیب از نفوذ و تأثیر بسیاری از عوامل محیط خارج بر ماده موثره دارویی جلوگیری می‌گردد. بهمین دلیل پوشاندن ذرات از نفوذ آب بخصوص هنگامیکه فرآورده به آب حساس است، جلوگیری می‌نماید. در این روش افزایش سرعت گاز سبب وسعت بستر پراکندگی (افزایش تخلخل بستر) می‌گردد که این مورد به خوبی در پلت‌های پوشش داده شده بوسیله ادوارجیت مشهود بود.

در مورد دستگاههای مورد استفاده در فرآیند فلوییددرا می‌توان شامل، فلوییددراپر گرانولاتور با نازل از بالا و یا نازل از پایین یا وورستر^۱ دانست که در مورد این پایان‌نامه از دستگاه وورستر استفاده شد. هوای گرم از بخش پایین دستگاه داخل شده و به ظرف و یا توری حاوی گرانول و یا پلت‌ها، وارد گردیده و سبب پراکندن و تعلیق آنها می‌گردد. این هوا سپس از بخش بالای دستگاه خارج می‌شود. روشن است که برای جلوگیری از خروج ذرات و یا گردها به همراه هوای ورودی، از صافی و یا توری‌های مخصوص در بخش بالای اتاقک روکش دادن استفاده می‌گردد.

¹ - wurster

بخش هواساز

کلیه فرآیندهای فلوی‌دب‌د به ورود هوا، با درجات گرمایش گوناگون و میزان رطوبت کنترل شده، نیاز دارد. شرایط هوای ورودی از نظر میزان گرما و رطوبت باید به شکلی باشد که دستگاه از تکرارپذیری مناسب برخوردار بوده و بین سری ساخت‌های گوناگون، دگرگونی چشم‌گیر و گویایی دیده نشود.

کنترل جریان هوا

سرعت جریان هوای مناسب برای موفقیت در فرآیند فلوی‌دب‌د از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. یکی از بهترین روش‌ها، تخلیه و ایجاد خلاء در سیستم است که از انتشار گرد و غبار دارویی و یا حلال آلی در محیط اطراف (به علت وجود نقص در عایق‌بندی لوله‌های انتقال هوا) جلوگیری می‌نماید. این روش از خطرات ناشی از انفجار نیز تا میزانی می‌کاهد. ساده‌ترین روش هواسازی قراردادن یک پیش‌صافی و یک مبادله‌کننده حرارتی (که بوسیله بخار گرم می‌شود) دربخش ورودی هوا است. از معایب خشک کردن خلاء، موضوع انتقال گرما است. در این روش، ابتدا جدارها، دیوارچه‌ها، و بهم‌زن و سطوح دستگاه گرم می‌شود گرما به شیوه هدایت^۱ به فرآورده منتقل می‌شود. سطح فرآورده خشک شونده در مقایسه با سطوح فلزی گرم شده، بسیار بزرگتر است. بنابراین زمان فرآیند طولانی‌تر خواهد شد. اخیراً استفاده از نیرو میکروویو به رفع این مشکل کمک کرده است.

¹ - Conduction

بخش‌های ویژه فرآینده تولید

فلویدبد درایر

بخش‌های ویژه فرآیند تولید در فلویدبد درایر از ۱- ظروف مخصوص فرآورده ۲-
طاقک استوانه‌ای شکل بالای آن ۳- توری پارچه‌ای و یا فولادی مخصوص جداسازی
ذرات ریز از هوای خروجی تشکیل شده است. ظرف مخصوص فرآورده با اندازه
سوراخ‌های متفاوت وجود دارد که اندازه سوراخ‌ها و سطح باز آنها، پراکندگی یکنواخت
ذرات و یا گرانول را در هنگام فرآیندکار، کنترل می‌نماید. به همین دلیل از سوراخ‌های با
قطرهای گوناگون برای خشک کردن و یا روکش دادن ذرات و یا گرانولهای مختلف
استفاده می‌گردد، در دستگاههای خشک کن طول اتاقت استوانه‌ای در مقایسه با
دستگاههای روکش دهنده ذرات و یا تولید گرانول، کوتاهتر است.

فلویدبد گرانولاتور

فلویدبد گرانول تور شبیه فلویدبد درایر است لیکن نیاز به چرخش ذرات و افشانه
کردن آنها توسط مایع چسباننده و یا روکش دهنده، افزایش طول اتاقت استوانه‌ای شکل
را بمیزان ۵۰٪ سبب می‌گردد. محلول چسباننده توسط نازل مخصوص با سرعت کنترل
شده و میزان معین روی ذرات پراکنده، پاشیده می‌شود و آنها را به پلت‌ها و یا گرانول،
تبدیل می‌نماید. ظرف مخصوص فرآورده^۱ کمی گودتر بوده و پنجره‌های متعددی در
کنار آن جهت مشاهده حرکت ذرات ساخته شده است. محلول روکش دهنده به

¹ - Product Container

شیوه‌های مختلف روی ذرات پراکنده شده، پاشیده می‌شود که در این از روش پاشیدن از پایین^۱ استفاده شد.

عواملی که در گرانولاسیون دخالت دارد

(الف) عوامل مربوطه مواد اولیه و محصول

۱- نوع گردها و خواص فیزیکی آنها a: اندازه‌گیری ذرات و سازگاری بین آنها

b: تمایل مواد اولیه به محلول چسباننده

۲- نوع چسباننده و درصد گرد خشک

۳- حلال و یا حامل مورد استفاده در تهیه محلول چسباننده

(ب) عوامل مربوط به دستگاه

۱- فشار هوای افشانه کننده

۲- سرعت افشانه کردن

۳- درجه حرارت و رطوبت هوای معلق کننده ذرات

۴- سرعت هوای معلق کننده ذرات

۵- ارتفاع و زاویه سوزن افشانه کننده

۶- اندازه و سوراخ سوزن افشانه کننده

۷- غلظت محلول چسباننده

۸- مقدار مواد اولیه روکش شونده

¹ - Wurster

عواملی که روی اندازه ذرات مؤثر است

۱- سرعت و فشار هوای افشانه کننده

۲- سرعت افشانه کردن محلول چسباننده

۳- درجه حرارت هوای معلق کننده ذرات

اندازه پلتها متناسب با اندازه قطرات محلول چسباننده است. بنابراین اگر فشار هوای افشانه کننده خیلی زیاد باشد، باعث کوچکی اندازه گرانولها می شود و افزایش سرعت افشانه کردن محلول چسباننده باعث بزرگی اندازه قطرات مایع می شود، که در صورت برخورد ذرات با این قطرات درشت رطوبت بیشتری جذب کرده شده که این مسأله بر روی برخورد ذرات با هم و همچنین اندازه آنها مؤثر است.

درجه حرارت کم باعث افزایش میانگین اندازه ذرات می شود. ارتفاع و زاویه سوزن افشانه کننده روی توزیع ذرات اثر دارد.

درجه حرارت کم باعث افزایش میانگین اندازه ذرات می شود. ارتفاع و زاویه سوزن افشانه کننده روی توزیع ذرات اثر دارد. اگر ارتفاع خیلی زیاد باشد، محلول چسباننده به دیوارهها برخورد می کند و اگر ارتفاع خیلی کم باشد، مانع از حرکت ذرات می شود. در نتیجه، ارتفاع باید درحد متوسط باشد. اندازه سوراخ سوزن متناسب با ناروانی مایع باید باشد که این عامل روی اندازه ذرات تأثیر دارد ناروانی بالا در افشانه کردن، ایجاد مشکل نموده ولی در عوض باعث بزرگتر شدن اندازه پلتها می شود. غلیظ بودن محلول نیز زمان افشانه کردن را کاهش می دهد.

۴-۱۰-۳-۲ فرآیند وورستر^۱

شیوه روکش دادن ذرات براساس پراکنندگی و سوسپانسیون ذرات در هوا و یا فرآیند وورستر، از سالها پیش کارایی داشته چه در صنعت داروسازی چه در صنایع دیگر. سرعت عمل، امکان کنترل متغیرها، یکنواختی روکش داده شده، و کاربرد این شیوه در پوشش ذرات با اندازه‌ها، اشکال و چگالی‌های گوناگون از مزایای پرارزش و اصلی این روش فرآیند، محسوب می‌گردد. به علاوه، روش هیچ نوع محدودیتی در مورد نوع محلول روکش دهنده و یا حلال نشان نمی‌دهد.

فرآیند وورستر عبارت از حرکت ذرات توسط جریان هوا به سمت بالا به همراه حرکت ذرات نسبتاً سنگین‌تر به طرف پایین و ایجاد بستری پراکنده و درحال چرخش در اطراف ستون عمودی مرکزی می‌باشد. دو بستر توسط دیواره ستون عمودی مرکزی از یکدیگر، جدا می‌گردد. همانطور که قبلاً اشاره شده، ذراتی که روکش شود، توسط جریان هوا به درون ستون عمودی مرکزی برده شده و به طرف بالای ستون، رانده می‌شود. هنگامیکه ذرات از کنار نازل و اتمایزر^۲ عبور می‌نمایند، توسط مایع روکش دهنده مرطوب شده و بلافاصله بوسیله هوای گرمی که از بخش پایین ستون به قسمت بالای آن در جریان است، خشک می‌گردد. ذرات روکش شده مجدداً از کنار خارجی ستون به طرف پایین حرکت کرده و به تدریج خشک‌تر می‌شود. هنگامیکه ذرات جامد

¹ - Wurster

² - Atomizer

به بخش پایینی ستون مرکزی رسید، به علت تفاوت فشار هوا در بخش خارجی و داخلی ستون، بر روی آن هدایت شده و به سمت بالا، حرکت کرده و کل فرآیند تکرار می‌گردد. یک تلمبه هوا و یک المنت گرم کننده، جریان هوای گرم معلق‌کننده را ایجاد می‌نماید. در کف محفظه روکش^۱، صفحه‌گرد و سوراخ‌داری قرار دارد که قطر سوراخ‌های آن در حاشیه، مرکز و میان متفاوت می‌باشد. در زیر این صفحه معمولاً الک با سوراخ‌های ریزی وجود دارد که مانع از ریزش ذرات ریز از داخل محفظه به پایین دستگاه می‌شود. اختلاف قطر سوراخ‌ها، جریان هوایی با فشارهای متفاوت را سبب می‌گردد. جریان هوا در مرکز و زیر ستون عمودی از سرعت بیشتری برخوردار بوده و ذرات را به طرف بالای ستون، هدایت می‌نماید. وجود سوراخ‌های نسبتاً درشت حاشیه‌ای و خروج هوا از آنها، از جمع شدن ذرات روکش شده و نسبتاً سنگین‌تر در کناره محفظه روکش، جلوگیری می‌نماید. وجود سوراخ‌های ریزتر در بین سوراخ‌های حاشیه‌ای و مرکزی (زیر ستون) مانع از ته نشینی ذرات سنگین شده، می‌گردد. تفاوت فشار هوا در بیرون و درون ستون، و وجود اختلاف بین قطر سوراخ‌های صفحه در بخش‌های مختلف آن، در چگونگی جریان چرخش ذرات و روکش دادن یکنواخت آنها، دخالت می‌نماید. تنظیم مناسب جریان هوا و حرارت، همچنین سرعت پاشیدن قطرات ریز مایع روکش دهنده، روی ذرات در موفقیت عمل، نقش اساسی دارد. بدیهی است که پدیده پخش شدن ذرات به سرعت جریان هوا و گرمای آن وابسته است. از آنجائیکه

¹ - Coating chamber

ذرات در هنگام خشک شدن، خنک می‌شوند، گرمای سطح ذرات در فرآیند خشک شدن به روش وورستربه مراتب از گرمای ورودی و خروجی دستگاه کمتر است. بدین ترتیب مواد حساس به گرما را نیز میتوان به این روش روکش داد. در این صورت در فرآیند کار، گرمای خروجی باید معادل و یا کمتر از درجه حرارتی باشد که در آن، فرآورده فاسد و یا تجزیه می‌گردد.

به هر حال، پدیده خشک شدن با افزایش سرعت جریان هوا و یا فزونی گرمای آن (هنگامیکه سرعت پاشیدن مایع روکش دهنده ثابت باشد)، تسریع خواهد شد.

در تکاملی جدید (۱۹۹۳) ستون کوچکتري به منظور محاط کردن نازل در داخل ستون عمودی اصلی تعبیه شده است. هدف از این دگرگونی، جلوگیری از نزدیک شدن زیاد ذرات به قطرات مایع در حال افشانه شدن از نازل، می‌باشد.

شیوه وورستر از عمومیت زیادی در روکش دادن ذرات ریز برخوردار است. زیرا در این روش، امکان تبخیر حلال و یا قطرات آب افشانه شده روی ذرات، پیش از نفوذ و انتشار آنها در ماده دارویی، موجود می‌باشد. جداسازی مناسب بوسیله شیوه پراکندگی (سوسپانسیون) در هوا، امکان بهره‌وری از این شیوه را برای روکش دادن پلت‌ها، گرانول‌ها و حتی ذرات بسیار ریز ۵۰ میکرونی بدون تشکیل توده و یا گلوله (با توجه به نوع روکش دهنده)، فراهم می‌سازد. نزدیکی ذرات در حال چرخش به نازل و سرعت دوران، امکان تشکیل غشایی یکنواخت در اطراف ذره را فراهم می‌سازد. امروزه بهره‌وری از اتاقک‌ها و یا محفظه‌های روکش بلند و طویل‌تر به منظور چرخش و دوران

بهتر ذرات بخصوص هنگام روکش دادن ذرات ریز، پیشنهاد می‌گردد. این شیوه برای روکش دادن ذرات تا میزان وزنی ۰/۵ تا ۵۰۰ کیلوگرم در هر نوبت کار. قابل استفاده می‌باشد.

عوامل مؤثر در روش وورستر

۱- چگالی، سطح تماس، نقطه ذوب، حلالیت، تردی، فراریت، خاصیت بلورین و

روان بودن مواد هسته

۲- غلظت مواد روکش دهنده

۳- سرعت کاربرد مواد روکش دهنده

۴- حجم هوای بکاربرده شده در دستگاه برای روکش دادن ذرات

۵- مقدار مواد روکش دهنده مورد لزوم

۶- درجه حرارت داخل و خارج محیط عمل

۵-۱۰-۳-۲ هوتلین کوگل کوتر^۱

یکی از روشهای نوین روکش دادن ذرات معلق، استفاده از شیوه کوگل کوتر است.

مخزن تولید کوگل کوتر کروی شکل است. هوای معلق کننده توسط لوله‌ای از بخش

میانی مخزن تولید عبور کرده و به انتهای آن می‌رسد. در انتها، هوا را از کناره نازل عبور

کرده و به بالا می‌رود. نازلها محلول روکش دهنده را به ذرات می‌پاشد. هوای معلق

¹ - Huttlin Kugel Coater

کننده به شکل بادکنک، ذرات در حال روکش را از نازلها دور نگه می‌دارد و یک توری مخصوص، از ورود ذرات معلق به داخل صافی‌های بالای دستگاه جلوگیری می‌نماید. در این شیوه بی‌مانند به علت وجود نازل‌های افشانه کننده متعدد، پوشش ذرات یکنواخت، خواهد بود. ظرفیت دستگاههای کوگل‌کوتر، بین ۲ تا ۷۰۰ لیتر می‌باشد.

۶-۱۰-۳-۲ اکستروژن - اسفرونایزیشن^۱

بهره‌وری از ذرات کروی شکل در تهیه اشکال دارویی از آرزوهای هزار ساله بشر بوده است. مثلاً، تهیه حب‌های مدورتهیه شده بوسیله دست این موضوع را روشن می‌نماید. حب پر مصرف‌ترین شکل دارویی تا اوایل قران نوزدهم به حساب می‌آمد. لیکن، تهیه قرص‌های متراکم توسط ماشین‌های قرص زنی از اهمیت آن کاست.

تهیه ذرات کروی‌تر یکنواخت، اساس فرایند گرانولاسیون مرطوب را تشکیل می‌دهد. اگر چه این منظور همیشه در گرانولاسیون مرطوب برآورده نمی‌شود.

علاقه به تهیه پلت‌ها در دهه ۱۹۵۰، با معرفی اسپانسول^۲ بوسیله شرکت اسمیت کلاین و فرنچ^۳، تجدید گردید فعالیت‌های جدید و زیاد در زمینه شیوه‌های نوین دارورسانی، موضوع تهیه ذرات کروی شکل را زنده نموده است. روش‌های گوناگونی برای تهیه ذرات کروی وجود دارد که از آن میان بهره‌وری از شیوه

¹ - Extrusion- Spheronization

² - Spansule

³ - Smith Kline and French

اکستروژن - اسفرونایزیشن از ارزش بالایی برخوردار است. اساس فرآیند شامل گام‌های زیر می‌باشد:

۱- اختلاط خشک ۲- گرانولاسیون مرطوب ۳- خمیر کردن ۴- عبور با فشار از ماتریس‌های (Die) مخصوص یا اکسترودر و تهیه میله‌های کوتاه و باریک ۵- عبور میله‌های کوتاه از دستگاه اسفرونایزر (یا نام ژاپنی آن مارومرایزر)^۱ و تهیه پلت‌های کروی ۶- خشک کردن پلت‌های کروی شکل ۷- الک کردن پلت‌های خشک شده.

توده مرطوب گرانول حاوی دارو، پرکننده و چسباننده را از داخل اکسترودر دارای طراحی ماتریکسی مناسب (سوراخ‌های متعدد)، با فشار عبور داده تا میله‌های باریک یا استوانه‌های کوتاهی بدست آید. این میله‌های کوتاه و باریک را سپس از دستگاه کروی کننده (اسفرونایزر) عبور داده تا به شکل ذرات کروی درآمده و پس از خشک نمودن، مورد استفاده قرار می‌گیرد. تولید پلت‌ها به این روش مزایایی دارد که شامل موارد زیر می‌باشد.

- ۱- تولید پلت‌های کروی شکل بدون استفاده از دانه^۲ و با هسته اولیه که سبب کاهش اندازه فرآورده تولید شده خواهد شد.
- ۲- امکان تهیه پلت با اندازه‌های معین
- ۳- امکان تهیه پلت‌های کروی با چگالی بالا و فرسایش کم

^۱- MARUMERIZER

^۲- Seed

۴- ایجاد ذرات کروی با خصوصیات سطحی مناسب که امکان روکش دادن بعدی پلت های کروی را آسان می نماید.

ماتریکس های پلاستیکی

در این نوع، آزادسازی آهسته به این دلیل است که دارو پس از حل شدن، از درون شبکه موئین بینابینی ذرات فشرده پولیمر عبور کرده و به محیط خارج (انحلال) نشر می نماید. ماتریکس های پلاستیکی شامل موادی نظیر پولی وینیل کلراید، پولی اتیلن، کوپولیمرهای وینیل کلراید رومینیل استات، کوپولیمرهای وینیلیدین کلراید/اکریلونیتریل، کوپولیمرهای اکریلیت/متیل متاکریلیت، استیل سلولز، سلولز استات و پولی استیرن می باشد که در این میان ما از کوپولیمرهای اکریلیت/متاکریلیت (اودراجیت) در این پایان نامه استفاده نمودیم.

ماتریکس پلاستیکی، فرآورده ای است که در آن، مواد فعال در ساختار و بدنه های چسبنده و متخلخل قرار گرفته است. مواد پلاستیکی را می توان خرد کرده تا به راحتی با مواد موثره دارویی مخلوط گردد (مثلاً ادوارجیت RS پودر یا به اختصار RSPO که در این پایان نامه مورد استفاده قرار گرفته است).

۱-۱-۳-۲ عوامل موثر بر آزادسازی دارو از ماتریکس به شرح زیر است:

۱- سرعت آزاد سازی با افزایش حلالیت دارو افزون می گردد. لیکن هیچ نوع ارتباط مستقیمی بین دو متغیر موجود نیست.

۲- با افزایش غلظت دارو سرعت آزادسازی افزون می شود افزایش سرعت آزادسازی را می توان به دگرگونی در پیچاپیچی ماتریکس با تغییر غلظت و کاهش متفاوت در مقابل نشر و انتشار (کوتاه شدن طول لوله های موین تشکیل شده بین ذرات دارویی) نسبت داد.

۳- سرعت آزادسازی با بهره وری از مواد کنار ی آبدوست و یا آب گریز، تغییر می یابد که این به خوبی در بررسی های انجام شده در این پایان نامه در مورد ادرواجیت و کربومر مشاهده گردید که با افزودن پلی اتیلن گلیکول، پروپیلن گلیکول و کائولین و تری اتیل نترات رفتارهای مختلفی از پلیمرها مشاهده گردید.

سرعت آزادسازی مواد سخت محلول با افزایش مواد بسیار محلول و بی اثر از نظر فیزیولوژیک نظیر اتیلن گلیکول، قندها، الکترولیت، قابل افزایش است که در اینجا اثرات لاکتوز و اکسید آهن به خوبی مشهود بود. کاهش سرعت آزادسازی پس از افزایش مواد آب گریز به کاهش میزان مرطوب شدن ماتریکس، نسبت داده می شود.

۴- سرعت آزادسازی از ماتریکس پلاستیکی ممکن است در اثر تابش گازاستون، بدون دگرگونی در شیوه آزادسازی، کاهش یابد. میزان این کاهش در صورتیکه پولیمر ماتریکی در گرمایی بالاتر از نقطه تغییراز حالت شیشه ای قرار گیرد نیروی کششی آن افزایش می یابد. این پدیده همچنین تخلخل ماتریکس را زیاد نموده و سرعت آزادسازی را افزایش می دهد.

۵- سرعت آزادسازی با افزایش اندازه ذرات ماده پلاستیک و یا کاهش اندازه ذرات ماده موثره دارویی افزایش می یابد.

۶- افزایش نیروی تراکم که با کاهش تخلخل بین ذرات پولیمر همراه است، کاهش سرعت انحلال و آزادسازی دارو از شکل ماتریکسی را در پی خواهد داشت.
توضیح اینکه میکروکپسول‌ها، میکرواسفرها و یا پلت‌های روکش شده نیز به صورت قرص‌های ماتریکسی قابل تراکم، میباشند.

پلی اتیلن گلیکول با کاهش اصطکاک بین ذره‌ای، از مواد روکش شده تا میزان زیادی جلوگیری می نماید.

بررسی پژوهشهای آزمایشگاهی

پلت‌های پیوسته رهش خوراکی به دو روش فلویدبند و استفاده از دیگ‌های سمنی با پولیمرهای اودراجیت RS و کربور و یا مخلوطی از آنها در آزمایشگاه تحقیقات داروسازی صنعتی دانشگاه علوم پزشکی تهران و همچنین شرکت داروسازی حکیم، تهیه شده است. این پلت‌ها از ماده موثره دیکلوفناک سدیم ساخته شده است. در فرمولاسیون این پلت‌ها ابتدا هسته‌های اولیه خنثی^۱ به روش استفاده از دیگ‌های سنتی و اسپری کردن تهیه شد سپس پودر ماده موثره دارویی یعنی دیکلوفناک سدیم به روش‌های گوناگون مانند پراکندگی پودر خشک^۲ اسپری محلول دارویی در فلویدبند گرانولاتور روی هسته‌های خنثی با استفاده از پلیمر به روش ماتریکسی و یا بدون استفاده از پلیمر

^۱- NPS

^۲- Dusting Powder

به روش مخزن بارگیری شد سپس به روش فلوییدبد تکنیک و اسپری در دیگ‌های سستی توسط رکریلدریک رزین‌ها و یا مشتقات سلولزی و کربومر درحلالهای مناسبی نظیر استیل الکل، آب، و یا مخلوطی از آنها روکش داده شد به منظور یکنواختی بهتر در فرآیندهای تهیه هسته‌های خنثی و بارگیری و روکش دادن، از پلاستی‌سایزرهای مناسبی نظیر، تری اتیل ستیرات، پلی اتیلن گلايگول در نبت‌های مختلف استفاده شد. همچنین از مواد کناری متعددی نظیر پروپیلن گلايگول عموم کار نوبا، اکسید آهن، کائولین، لاکتوز، تالک، نشاسته، تیتانیوم دی اکساید استفاده شد. سپس پلت‌های تهیه شده در دستگاه فلوییدبد درایر خشک گردید. روند آزادسازی و فرآیند انحلال مواد موثره از پلت‌های تهیه شده در محیط‌های حلالیت با پ هاش مختلف برای مدت‌های تعیین و پیش‌بینی شده بررسی گردید.

دراین پژوهش‌ها، محیط‌های گوناگونی نظیر پ هاش ۱/۲، ۴/۵، ۶/۹، ۷/۵ مورد استفاده قرار گرفت و روش اندازه‌گیری سرعت انحلال داروی پیوسته رهش و متولد شده در آزمایشگاه تحقیقات داروسازی صنعتی به شیوه‌های مندرج در فارماکوپه‌های معتبر، و درنبودن روش مدون فارماکوپه‌های بر پایه روشهای تجربی پیشنهادی پژوهشگران این آزمایشگاه به شیوه زنبیل گردان (بسکت) با سرعت چرخش ۵۰ rpm مورد بررسی قرار گرفت.

۱۲-۳-۲ کاربرد مواد روتارد کننده در تهیه فرآورده‌های پیوسته رهش خوراکی

مواد گوناگونی به عنوان رتارد کننده با روش‌های مختلف، در تهیه فرآورده‌های پیوسته رهش خوراکی به کار می‌رود. این ترکیبات با توجه به خصوصیات انحلال و فیزیکی به گروه‌های زیر بخش می‌گردد.

۱-۱۲-۳-۲ ترکیبات آبدوست

این گروه شامل ترکیباتی نظیر، کربوکسی تیل سلولز، سدیم کربوکسی متیل سلولز، هیدروکسی اتیل سلولز، متیل سلولز، پلی وینیل الکل، اکریلیک اسید، هیدروکسی پروپیل سلولز، کربوکسی پولی متیلن، گالاتومانوز، سدیم آلزینات می‌باشد که از این دسته از اکریلیک اسید کاربوپول^۱ استفاده شد.

۲-۱۲-۳-۲ مواد غیر محلول در آب و بی‌اثر

از این دسته می‌توان ترکیباتی نظیر، پولی اتیلن، پولی وینیل کلراید، متیل اکریلیت - متاکریلیت کرپولیمر و اتیل سلولز را نام برد که در این پایان‌نامه از متیل اکریلیت متاکریلیت کوپولیمر استفاده شد.

۳-۱۲-۳-۲ ترکیبات غیر محلول و فرساینده

از این گروه می‌توان ترکیباتی نظیر، موم کارنوبا^۲ موم زنبور، استئاریل الکل، اسید استئاریک، موم کرچک، پولی اتیلن گلیکول مونواستئارات و تری گلیسریدها را نام برد که در این پایان‌نامه از موم کارنوبا استفاده شد.

^۱- Carbopol

^۲-Carnauba wax

۴-۱۲-۳-۲ رزین های روده ای

این مواد شامل ترکیباتی نظیر متاکریلیت اسیداستر (اودراجیت L و اودراجیت S) می باشد، که در این پایان نامه از اودراجیت RSPO استفاده شد.

گروه اول از این پلیمرها (آبدوست) به علت داشتن ساختمانی آبدوست در اثر تماس با آب باد کرده و نقش کنترل کنندگی خود را به این شکل بازی می نماید.

گروه دوم اسکلت و ساختمانی رتاردو غیرمحلول را نشان می دهد. گروه سوم مواد غیرمحلول است که بسیار فرساینده است. گروه چهارم موادی است که پهاش های پایین غیر محلول بوده. لیکن، در پهاش های بالاتر (قلیایی) حل می گردد.

۱۳-۳-۲ کاربرد پولی (مت) اکریلیت ها در داروسازی

طی سالهای زیاد پولی متاکریلیت خالص به منظور کاربرد در موارد خاص و همچنین مناسب نمودن بعضی از خصوصیات نظیر، میزان سختی و یا منافذ، بوسیله کوپولیمریزاسیون با سایر متاکریلیک و اکریلیک استرها، اصلاح شده است. بعضی از تغییرات موردنظر به منظور بهره وری از این ماده در بسته بندی مواد غذایی میباشد. همزمان به منظور کاربرد بیشتر در صنایع داروسازی، ساختمان پایه با بهره وری از گروه های فعال مختلف اصلاح شده است. بهره وری از پولی اکریلیت ها و پولی متاکریلیت ها در صنایع داروسازی را در جدول زیر می توان مشاهده کرد.

جدول : کاربرد پولی اکریلیت‌ها و پولی متاکریلیت‌ها در صنایع داروسازی را نشان می‌دهد.

کاربرد	نوع پلیمر	فرآورده
پمادها و ژل‌ها	اکریلیک اسید و متاکریلیک اسید کوپولیمرها	کاربوپول، اودین پرت
پماد زیست چسبی	متاکریلیک اسید کوپولیمرها	اودیس پرت
زخم اسپری‌ها (WOUND SPRAYS)	متیل متاکریلیت کوپولیمرها اتوکسی اتیل متاکریلیت‌ها	فلینت (FLINT)
زخم چسب‌ها (WOUND ADHESIVES)	سیانواتیل متاکریلیت‌ها	
سیستم‌های دارورسانی جلدی، خوراکی	متیل متاکریلیت کوپولیمرها	اودراجیت
رزین‌های تعویض کننده یون	متاکریلیک اسید کوپولیمرها	آمبرلیت
قرص‌های ماتریکسی	متیل متاکریلیت کوپولیمرها	گرادومنت

تحمل بسیار خوب پوستی و مخاطی پولی اکریلیت و پولی متاکریلیت‌ها، امکان بهره‌وری از این مواد در ساخت پایه‌ای پماد و یا اسپری‌های حافظ زخم را فراهم کرده است. کرپولیمرهاى حاوی آکریلیک و یا متاکریلیک اسید در محلول‌های خنثی و یا قلیایی ضعیف به راحتی حل شده بنابراین، امکان جدا کردن این مواد از روی پوست به کمک صابون و یا محلول سدین بیکربنات را فراهم ساخته است. کوپولیمرهاى شبکه‌ای^۱

¹ - CROSS- LINKED

اکریلیک اسید، تعویض کننده یون بوده و قادر به اتصال به داروهای کاتیونی می باشد. این کمپلس ها، به منظور تهیه داروهای آهسته رهش خوراکی به کار می رود. از این پلیمرها می توان در تهیه سوسپانسیون ها نیز استفاده کرد.

استرهای خنثی پولی آکریلیک و پولی متاکریلیک حتی از راه تزریقی نیز از نظر فارماکولوژی خنثی می باشد. این مواد به منظور انکپسولاسیون و اکن ها به کار می رود. پولی متاکریلیت ها به صورت کووالان به ملکول های دارویی دیگر متصل شده و به عنوان حامل برای انتقال آنها در جریان خون به اعضاء مورد نظر در اختیار قرار دادن این مواد به سلولها، با مکانیسم پینوسیتوز برای درمان های بخصوص، بکار رفته است.

پولی متاکریلیت ها و اکریلیت ها به عنوان مواد کناری در داروهای موضعی و اشکال دارویی خوراکی به خصوصی بکار می رود. اخیراً کوپولیم رهای متاکریلیک اسید و آمینوالکیل متاکریلیت در تهیه قرص های آهسته رهش به روش تراکم مستقیم مورد استفاده قرار گرفته است. گرانولاسیون گرده های دارویی با محلول های آلی حاوی پولیمر همچنین سیستم های پراکنده آبی حاوی پولیمر، به عنوان روش مناسب برای تهیه داروهای آهسته رهش، روکش دادن هسته های متراکم شده دارو نظیر قرص، همچنین گرانولها، پلت، اشکال بلورین و یا ذرات جامد است که اندازه آنها بین ۰/۱ تا ۲۰ میلیمتر بوده و در فرآیندهای گوناگون نظیر روکش دادن بسته بندی و حمل و نقل، پایداری فیزیکی و شیمیایی مناسب نشان داده و توسط بیمار نیز براحتی قابل مصرف می باشد.

مواد روکش دهنده‌ای نظیر شلاک و رزین‌ها، نیازهای جدید را به علت عدم حالیت کامل در لوله گوارش نمی‌تواند برآورده سازد. مشتقات سلولزی، بخصوص اترهای سلولزی و سلولز استات فتالات (CAP) زمانی به طور وسیعی برای روکش دادن مصرف می‌گردید. لیکن به حلالهای آلی نظیر هیدروکربورهای کلره جهت انحلال نیاز داشت که آلودگی محیط اطراف را سبب می‌گردید. اخیراً اتیل سلولز و سلولز استات فتالات بصورت پودولاتکسی آبی در دسترس قرار دارند.

ویژگیهای انحلال پذیری رزین‌های آکریلیک به صورت مشتقات پولی متاکریلیت با توجه به شرایط مختلف دستگاه گوارش تنظیم شده است. به منظور رفع نیاز تهیه اشکال آهسته رهش، گروههای فعال در ملکولهای پولیمر استخلاف شده تا خصوصیات تکنیکی موردنظر در ساختمان اصلی پولیمر حفظ گردد.

روکش‌های مقاوم به شیره معده ولی محلول در شیر روده‌ای به کمک کوپولیمیریسیون متیل متاکریلیت (MMA) با متاکریلیک اسید (MA) فرموله گردیده است. پولیمرهای محلول درشیره معدی با مصرف دی متیل آمینواتیل متاکریلیت (DAM) تهیه شده است. این مواد به صورت محلول در الکل، استون و یا مخلوطی از این دو حلال بکار می‌رود پلیمرهای نفوذپذیر دارای کاربرد در سیستم های آهسته رهش انتشاری حاوی MMA، اتیل اکریلیت (EA) و مقدار کمی از تری متیل آمونیو اتیل متاکریلیت کلراید (TAMCL) چند سال بعد معرفی گردید.

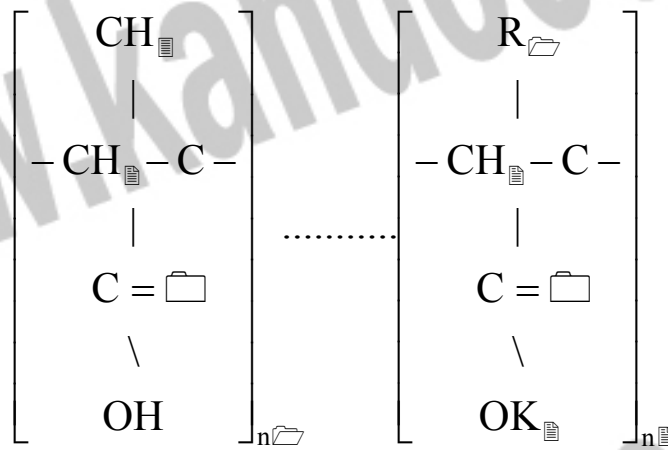
با توجه به اینکه ظرفیت اتصال به مواد رنگی پولیمرهای پولی متاکریلیت بسیار عالی بوده و بیش از ۲۰۰ درصد است. امکان همراه کردن دو بخش از رنگهای خوراکی و یا سایر مواد کناری با یک قسمت از پولیمر در لایه روکش داده شده وجود دارد. بدین ترتیب روکشهای رنگی بر روی فرآوردههای دارویی داده می شود که ظاهری ارزنده داشته، لیکن فقط ۱-۳٪ از وزن قرص را پولیمر مورد مصرف، تشکیل می دهد.

کارآیی این روکشها به قدری زیاد است که حتی ذرات بسیار کوچک و نامنظم را می توان به روش فلویدبد با مواد روکش دهنده پوشش داد. مصرف حلالهای آلی نیاز به دستگاههای ضد انفجار داشته و بازیابی حلالهای آلی که به محیط خارج وارد می شود به خصوص در مناطق آلوده صنعتی به سبب محدودیت بیشتر گران می باشد.

کوپولیمرهایی از اتیل اکریلیت به همراه متاکریلیت برای روکشهای روده ای، توسط لهن و در هر در یک زمان تهیه شده است. استر خنثی کوپولیمر پولی (اتیل اکریلیت - متیل متاکریلیت) به نسبت ۲:۱ به منظور روکش ذرات در تهیه فرمولاسیونهای پیوسته رهش، بکار رفته است لیکن با میزان زیادی مواد کناری آبدوست به عنوان پوشش دهنده هسته قرصهایی که زود باد می کنند و همچنین روکش محافظ قرصهای زود باز شونده بکار رفته است. کوپولیمهرهای آبدوست حاوی گروههای آمونیوم چهار ظرفیتی را می توان به شکل لاتکسهای پراکنده در آب بوسیله امولسیفیکاسیون توده پولیمر در آب جوش تهیه نمود.

ساختمان شیمیایی پولیمرها

ترکیب شیمیایی پولی (مت)، آکرلیت‌هایی که بصورت سیستم‌های پراکنده آبی موجودند نام علمی که بر اساس قوانین IUPAC تعیین شده که اغلب به همراه تعداد ملکول، (N) و وزن مولکولی بکار می‌رود در منابع موجود است.



۱-۳-۲ مزایای استفاده از کوپولیمرهای متاکریلیک اسید و متاکریلیک استر (۹)

۱- ایجاد آسان فیلم کوتاهی قابل تولید

۲- آزادسازی کنترل شده و قابل پیش‌بینی دارو

۳- پایداری مناسب پلیمرها

۴- پایداری مناسب در شرایط نگهداری

۵- ایجاد پوشش‌های روده‌ای با نفوذپذیری کم و مناسب و حفاظ بهتر فرآورده

۶- مقرون به صرفه بودن از نظر اقتصادی (زمان اسپری کوتاه و بکارگیری مقادیر

کم پلیمر)

۷- کیفیت بالای محصول ایجاد شده و کاهش زمان تولید با این پلیمرها و کاهش

وزن فرآورده نهایی

۸- عدم لزوم پوشش اولیه (ساب کوت) و راحتی کار با این پلیمرها

۹- انرژی مورد نیاز کم برای تولید به نسبت مشتقات سلولزی از نظر ایجاد دما و

فشار

۱۰- قدرت اتصال بالای پلیمرها به رنگها (به نسبت ۱:۳)

۱۱- در اشکال جامد و مایع موجود بودن پلیمرها

۱۲- مقرون به صرفه بودن از لحاظ به کارگیری حلالها (حلالیت راحت و آسان

پلیمرها) و ایجاد ویسکوزیته کم

۲-۱۳-۲ کوپولیمرهاى متاکریلیک اسید

کوپولیمرهاى MMA و EA بصورت ترکیبات اتری با متاکریلیک اسید (MA) به

عنوان فرآورده‌های روکش روده‌ای بکار می‌رود. این ترکیبات حاوی گروه‌های

کربوکسیلیک بوده که در پ هاش ۵ تا ۷ با قلیایی‌ها و یا آمین‌ها بصورت نمک

کربوکسیلات در می‌آید. در آب خالص و اسیدهای رقیق. روکش‌های محلول در آبی که

به شیره معدی مقاوم‌اند را تشکیل می‌دهد. ضمناً نفوذپذیری آنها نسبت به ذرات بخار

آب کم بوده و به همین دلیل پوشش محافظ مناسبی را ایجاد می‌نماید. پ هاش مورد نیاز

برای انحلال این ترکیبات، به گروه کربوکسیلیک موجود در ساختمان پولیمر، وابسته

است.

اودراجیت L100 در پهاش ۶ حل می گردد. ادوارجیت S100 در پهاش بالاتر از ۷ حل می شود. این فرآورده‌ها در فارماکوپه آمریکا، تحت نام متاکریلیک اسید کوپولیمر ذکر شده و برحسب میزان متاکریلیک اسید ناروان به صورت انواع C,B,A نشان داده شده است.

۲-۳-۱۳-۳ کوپولیمرهای متاکریلیک استر

فرآورده‌های این گروه پولیمرهای خنثی و یا کاتیونی ضعیف بوده که در آب خالص، اسیدهای رقیق، بازها و شیره‌های هاضم در درجات پ هاش مختلف فیزیولوژیکی نامحلول می باشد. ادوارجیت NE 30 D پوشش‌هایی به میزان متوسطی نفوذپذیر در آب بوجود می آورد. نفوذپذیری آن به آب مستقل از پ هاش می باشد. این پولیمر برای تهیه داروهای آهسته رهش و فرمولاسیون‌های پوستی بکار می رود. غشاء نرم و شکل پذیری در حرارت معمول اتاق بدون استفاده از پلاستی سایزر بوجود می آورد.

معرفی گروه‌های آبدوست آمونیوم چهار ظرفیتی بوسیله کوپولیمریزاسیون با تری متیل آمونیو اتیل متاکریلیت کلراید^۱ نفوذپذیری کوپولیمرهای متاکریلیک استر را دگرگون، نمود. غشاهای حاوی پولی (EA-MMA-TAMCL) که به نسبت ۱:۲:۰/۲ تهیه شده باشد بیشتر و غشاهای حاوی پولی (EA-MMA-TAMCL) که نسبت ۱:۲:۰/۱ تهیه شده باشد کمتر از پولی (EA-MMA) که به نسبت ۲:۱ تهیه شده باشد نفوذپذیر می باشد.

^۱ - TAMCL

کوپولیم‌های (TAMCL) به صورت تجاری به شکل گرانول‌های جامد (اودراجیت RL100، اودراجیت RS100) یا گردهای پولیمری آسیاب شده موجود می‌باشد.

گروه‌های آمونیوم چهار ظرفیتی، به روش الکترومتری در محلولهای بدون آب با اضافه کردن استات مرکوریک قابل سنجش می‌باشد.

اخیراً پولیمرهای جامد توده‌ای را می‌توان مستقیماً بدون استفاده از مواد کناری دیگر در آب جوش بصورت سیستم پراکنده آبی پایدار تهیه کرد. تشکیل محلولهای پراکنده شبه لاتکس به علت وجود گروه‌های آبدوست آمونیوم چهار ظرفیتی می‌باشد. اشکال تجاری از امولسیون‌های آبی ۳۰٪ این مواد بنامهای اودراجیت RL 30 D و اودراجیت RS 30 D حاوی ۰/۲۵٪ سوربیک اسید به عنوان محافظ، بدون استفاده از امولسیفایر، موجود است. افزایش ۱۰ تا ۲۰٪ پلاستی سائزر به این سیستمها لازم می‌باشد. هم‌کوپولیم‌های آکرلیک استرومتاکریلیک استر در شکل‌های لاتکسی و شبه لاتکسی به منظور تهیه پوشش‌هایی که از نظر فارماکوکیتیکی خواص موردنظر را داشته باشند، به هر میزانی قابل اختلاط با یکدیگرند.

۱۴-۳-۲ مکانیسم تشکیل غشاء

به منظور آگاهی از چگونگی آزادسازی دارو از غشاء یکنواخت با شیوه انتشار در طول زمان، لازم است از چگونگی تشکیل غشاء و مکانیسم این امر و همچنین اثرات

پلاستی سایزر در کاهش حداقل گرمای لازم جهت تشکیل غشاء و بالاخره اثرات پلاستی سایزرها در سرعت آزادسازی آگاهی کامل بدست آورد.

یک غشاء لاتکسی پولیمری از ذرات کروی شکل مجزای پولیمری (بصورت محلول کلوئیدی) تشکیل شده است. ذرات کروی شکلی که اندازه‌هایی کمتر از میکرون دارد هر کدام به تنهایی حاوی صدها زنجیر پولیمری می‌باشد که پس از تبخیر بخش آبی، به صورت غشایی یکنواخت به هم می‌پیوندد. به محض تبخیر آب، کشش سطحی بین آب و پولیمر سبب فشردن ذرات به تماس با یکدیگر شده که به صورت مجموعه‌ای یکنواخت و منظم درمی‌آید. یک نیروی قوی وارده جهت غلبه بر نیروهای دائم لازم می‌باشد، تا با تغییر شکل ذرات اجازه دهد ذرات کروی با هم ترکیب شده و به هم آمیختگی کامل گردد. لوله‌های مویین که به علت کشش سطحی بالای آب بوجود می‌آید، نیروی لازم جهت آمیزش ذرات را تأمین کرده، پلاستی سایزر موجود در سیستم پراکنده باد کرده و باعث نرم شدن ذرات کروی پولیمر شده و به هم آمیختگی را آسان کرده و حداقل حرارت لازم برای تشکیل غشاء را کاهش می‌دهد. ذرات پلیمر به علت کشش سطحی (کشش سطحی بین هوا و آب) و یا فشار لوله‌های مویین (به محض اینکه آب قرار گرفته در اطراف فشرده و منقبض گردد) به طرف یکدیگر کشانده می‌شود.

۱۵-۳-۲ پلاستی سایزرها (نرم کننده‌ها)

شیوه آزادسازی وابسته به زمان دارو از اشکال پیوسته رهش، نگرشی جدا از دورنمای کل شیوه دارو رسانی ندارد. به همین دلیل، عواملی نظیر غشاء پولیمری، ماده

دارویی، اختصاصات فیزیکوشیمیایی دارو و سایر ترکیبات کناری نظیر مواد غیرمحلول و یا پایین آورنده کشش سطحی در این امر، دخالت دارد. در اشکال دارویی پیوسته رهش تداخل نرم کننده (پلاستی سایزر) پولیمرو نقش آن در امولسیون لاتکس به عنوان اثری پایه‌ای و اصلی باید مورد توجه قرار گیرد.

نوع و میزان پلاستی سایزر در سیستم‌های امولسیون لاتکس بر نمودار آزادسازی دارو از شکل پیوسته رهش مؤثر می‌باشد. (به نمودارهای دیسولوشن مراجعه شود).

روشهای فیزیکی گوناگونی در ارزیابی کیفیت نسبی سیستم‌های پلاستی سایزر - حلال بکار گرفته شده است این شیوه‌ها شامل اندازه‌گیری فشار بخار حلال، طیف مادون قرمز و گرمای محلول شدن، می‌باشد. در مورد امولسیون‌های لاتکس از شیوه‌های دیگری نیز برای ارزیابی می‌توان بهره گرفت.

نرم کننده یا پلاستی‌سایزر به طور ذاتی ماده‌ای غیر فرار با نقطه جوش بالا و غیر جداشدنی است که خواص فیزیکی و مکانیکی مشخصی از پولیمر را دگرگون می‌نماید. علت بهره‌وری از پلاستی‌سایزر در غشاء پولیمریک، کاهش شکنندگی و افزایش شکل پذیری و بهبود ریزش پولیمر است. این دگرگونی‌ها به علت کاهش نیروی بین مولکولی تجمع یافته در طول زنجیره‌های پولیمر است که نیروی کشش و گرمایی نرم شدن و گرمای تغییر از حالت شیشه‌ای را کاهش می‌دهد.

اساسی‌ترین موضوع در وجود پلاستی‌سایزر (نرم کننده) در یک سیستم پولیمری، سازگاری و دوام آن می‌باشد. به همین دلیل پلاستی‌سایزر باید با پولیمر. قابل اختلاط

باشد. در مورد امولسیون‌های حاوی لاتکس‌های غیر حقیقی به منظور انتخاب نرم کننده با حداکثر کیفیت مورد نیاز، دو شرط اساسی باید مورد توجه قرار گیرد، قابلیت اختلاط و گرمای تغییر از حالت شیشه‌ای.

پلاستی‌سایزر موثر گروهی‌اند که از نظر ساختاری به پولیمر مورد نظر شباهت داشته باشد. به همین دلیل اترهای سلولزی محلول در آب به علت داشتن گروه‌های هیدروکسیل با پلاستی‌سایزرهای دارای گروه هیدروکسیل نظیر پولیول‌ها (گلیسرول، پلی اتیلن، گلیکول و پروپیلن گلیکول) بهتر نرمش پیدا می‌نماید. از طرفی، پولیمرهای آب‌گریزتر نظیر سلولز استات فتالات و یا هیدروکسی پروپیل متیل سلولز فتالات با استرهای آلی نظیر مشتقات سترات و یا فتالات بهتر نرمش پیدا می‌کند.

۱-۱۵-۳-۲ انواع پلاستی‌سایزرها

نرم کننده (پلاستی‌سایزر)هایی که بیشتر مصرف می‌شود عبارت است از:

پولیول‌ها، استرهای آلی، روغن‌های گیاهی و گلیسریدها

الف) پولیول‌ها: این گروه شامل گلیسرول، پروپیلن گلیکول و پلی اتیلن

گلیکول‌های با وزن مولکول ۲۰۰ تا ۶۰۰۰ می‌باشد. همه این نرم کننده‌ها در آب حل

شده و یا به خوبی قابل اختلاط است همچنین همگی به جز پلی اتیلن گلیکول‌های با

وزن مولولی بالا جاذب الرطوبه‌اند. این پلاستی‌سایزرها به همراه پولیمرهای محلول در

آب نظیر، استرهای سلولزی، بکار می‌رود.

ب) استرهای آلی: این گروه شامل مشتقات سباسات، فتالات و سیترات می باشد.
همگی همراه پولیمرهای غیر محلول در آب نظیر، اتیل سلولز و یا پلی (مت) آکرلیت ها
بکار می رود. همگی به صورت مایع بوده و در اغلب حلال های آلی حل شده ولی در آب
از محدودیت انحلال برخوردارند. در این گروه ترکیبات زیر را می توان نام برد.
تری استین، دی متیل فتالات، دی اتیل فتالات، دی بوتیل فتالات، دی بوتیل
سباسات، تری اتیل سیترات، تری بوتیل سیترات، تری اتیل استیل سیترات، تری بوتیل
سیترات.

ج) روغن های گیاهی و گلیسریدها. در این گروه از روغن کرچک و
مونوگلیسریدهای استیله می توان نام برد. روغن های گیاهی خود حاوی بخش بزرگی از
گلیسریدها هستند روغن کرچک از دانه گیاهی به نام علمی ریسینوس کومونیس گرفته
شده و حاوی تری گلیسرید ریسینوئیک اسید می باشد به صورت مایع بی رنگ و یا زرد
کم رنگی بوده که با بسیاری از حلال های آلی قابل اختلاط است. به همراه اتیل سلولز و
یا پلی (مت) اکریلیت ها، مصرف می شود. مونوگلیسریدهای استیله تقطیر شده نیز در
درجات مختلف از نظر استیله شدن، یافت می گردد. به صورت مایعات شفاف و یا مومی
شکل جامد موجود بوده و در اغلب حلال های آلی حل شده و پلاستی سایزر مناسبی برای
پولیمرهایی نظیر اتیل سلولز و سلولز استات فتالات به شمار می آید.

۲-۱۵-۳-۲ خواص عمومی پلاستی سایزرها (نرم کننده‌ها)

الف) خواص فیزیکی. خواص گوناگون پلاستی سایزرهاى پر مصرف مانند وزن مولکولى، وزن مخصوص در درجات حرارت مختلف، ضریب انکسار، در منابع معتبر و فارماکوپه‌ها موجود است.

ب) سازگاری نرم کننده. موضوع سازگاری پولیمر و پلاستی‌سایزر به کار رفته در فرمولاسیون از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. مثلاً، اتیل سلولز بهترین سازگاری را با استرهای فتالیک اسید و دی بوتیل سبسات، نشان می‌دهد. در حالیکه، با گلیسرول و پروپیلن گلایکول، بخش و جدا شدن پیش خواهد آمد.

گرمای تغییر از حالت شیشه‌ای^۱ و حداقل گرمای لازم برای روکش دادن^۲ حداقل گرمای لازم برای روکش دادن (MFT) گرمایی است که بالاتر از آن، روکشی یکنواخت تحت شرایط خشک کردن مناسب از ذرات پراکنده، تشکیل خواهد شد. بدیهی است که تشکیل غشاء از ذرات پراکنده پولیمر، به Tg با گرمای تغییر از حالت شیشه‌ای نیز ارتباط دارد.

پولیمرهاى كروى شكل مجزا در امولسیون لاتكس داراى ساختارى بلورین و سخت بوده كه به كمك پلاستی‌سایزر، حالت نرمش و انعطاف پیدا می‌نماید. استفاده از نرم‌کننده‌ها کاهش گرمای بحرانی لازم برای ایجاد پوشش توسط پلیمر را به همراه خواهد داشت.

¹ - Glass Transition Temperature

² Minimum film forming temperature

گرمای تغییر از حالت شیشه‌ای Tg گرمایی است که ناروانی پولیمر ترموپلاستیک ذوب شده با کاهش تدریجی گرما افزایش می‌یابد در این درجه حرارت، خصوصیات پولیمر، دچار دگرگونی‌های قابل توجهی خواهد شد. پایین‌تر از Tg پولیمر دچار دگرگونی‌های قابل توجهی خواهد شد. پایین‌تر از Tg، پولیمر در حالت شیشه‌ای قرار دارد که از خصوصیات آن داشتن ساختمان منظم، سخت و شکننده همراه با کاهش حرکت زنجیره‌های پولیمر است. بالاتر از گرمای تغییر از حالت شیشه‌ای Tg، پولیمر در حالت لاستیکی شکل بوده و ساختمانی بی‌شکل داشته که با افزایش حرکت زنجیره‌های پولیمر و حالت لاستیکی همراه می‌باشد. در این حالت مواد نرم می‌شود. به طور کلی استفاده از پلاستی‌سایزر یا نرم کننده به همراه پولیمر باعث افزایش کیفیت غشا خواهد شد. وجود گروه‌های آلفا - متیل در پولی (الکیل) اکریلیت‌ها باعث افزایش میزان Tg می‌شود. همچنین با افزایش طول استر جانبی، میزان Tg کاهش می‌یابد. (جدول ...)

درجه حرارت تغییر از حالت شیشه‌ای بعضی از پولیمرهای معمول را نشان می‌دهد.

درجه تغییر از حالت شیشه‌ای Tg پولی (الکیل آکریلیت) و پول (الکیل متاکریلیت)

در زیر مشاهده می‌نمایند.

ان الکیل جانشین شونده	اکریلیت	متاکریلیت
متیل	۲۸۳	۳۷۸
اتیل	۲۴۹	۳۳۸
پروپیل	۲۳۶	۳۰۸
بوتیل	۲۱۹	۲۹۳
هگزیل	۲۱۶	۲۶۸

جدول زیر درجه حرارت تغییر از حالت شیشه‌ای (Tg) بعضی از پلیمرهای معمول را نشان می‌دهد.

Tg	پولیمر
-۸۵	پولی اتیلن
۸۵	پولی استیرن
۱۰۵	پولی (متیل متاکریلیت)
۸۱	پولی وینیل کلراید
۸۵	پولی وینیل الکل
	پولی اتیلن اکساید
-۴۵	پولی اتیلن تری فتالات
۶۸	نایلون
۵۰	
-۱۲۶	پولی دی متیل سیلوکزان

۱۶-۳-۲ خواص و سلامت پلیمرها

پولی (مت) اکریلیت‌ها از ترکیبات شیمیایی (مونومرهای بسیار خالص) تهیه می‌شود و بنابراین پولیمر، با ساختمانی تکرارپذیر، حاوی مقدار بسیار ناچیزی از املاح سنگین نظیر آرسنیک می‌باشد. گروه‌های فعال مسئول انحلال و نفوذپذیری در غشاء

پولیمر بوده و خواص تکنیکی و فیزیکی و شیمیایی ثابتی را در فرآیند کار، نشان می‌دهد. مونومرهای (مت) اکریلیت استر در مقادیر انبوه در کارهای فنی کارخانجات شیمیایی با ایمنی و بدون خطر بکار می‌رود. مونومرها پس از استنشاق و یا بلع به آسانی جذب می‌گردد. خطر سمیت آنها بسیار پایین است. بطوریکه LD50 این مواد بر حسب میلی‌گرم برای هر کیلو از وزن بدن پس از مصرف خوراکی به این شرح می‌باشد:

متیل اکریلیت ۷۹۰۰، متاکریلیک اسید ۲۲۰۰، اتیل اکریلیت ۱۰۲۰ و تری متیل آمونواتیل متا کریلیت کلراید ۷۶۰۰ می‌باشد.

پس مانده مونومر موجود در فرآورده‌های تجارتي (اودراجیت‌ها) که برای مصارف داروسازی به کار می‌رود را به راحتی با استفاده از روش HPLC می‌توان تعیین مقدار نمود. کل مونومرها کمتر از ۰/۳٪ و معمولاً کمتر از ۰/۱٪ است. ترکیبات پلیمریک به علت وزن ملکولی بسیار سنگین از جدار لوله هاضمه قابل جذب، نیست. به علاوه پولی (مت) اکریلیت‌ها قابل تجزیه بوسیله آنزیم‌ها و یا میکروارگانیزم‌ها نبوده، بنابراین هیچ نوع جذب حتی به صورت مولکولهای کوچکتر تجزیه شده وجود نخواهد داشت. به منظور بررسی چگونگی جذب اودراجیت‌ها، از اودراجیت‌های نشان دار رادیواکتیو استفاده گردید. لیکن میزان جذب بسیار کمتر از حد قابل سنجش با این روش یعنی ۰/۰۲٪ است. همه فرآورده رادیواکتیو در مدفوع، پس از طی زمان عادی عبور از لوله گوارش، قابل سنجش بود. این بررسی نشان داد که پولیمرها نه جذب و نه متابولیزه می‌گردد و همه به صورت تغییر نیافته دفع می‌شود. ذرات لاتکس تهیه شده بوسیله

پولیمریزاسیون امولسیون متیل متاکریلیت در اندازه‌های بین ۰/۰۱ تا ۱/۲ میکرون، در جریان خون و یا در سلولهای رتیکولوآندوتلیال در کبد و طحال به روش فلوئورسانس قابل سنجش، نبوده است. هیچ نوع عارضه مسمومیت حاد با پولیمرها دیده نشده و در واقع LD50 پولیمر به صورت پودر تا ۱۵۰۰ میلی گرم برای هر کیلو می‌رسد. در یک بررسی تغذیه‌ای، مصرف ۲۰۰ میلی گرم از پولیمر برای هر کیلوگرم از وزن بدن در روز به مدت شش ماه قابل تحمل بوده است. میزان مورد مصرف پولیمر به کار رفته در یک داروی آهسته رهش به میزان ۱۰ تا ۲۵۰ میلی گرم در روز می‌باشد که معادل ۰/۱ تا ۴ میلی گرم برای هر کیلو وزن بدن انسان بالغ می‌گردد. همچنین ظرفیت تعویض یونی این مقدار پولیمر فعال قابل چشم پوشی می‌باشد.

۱۷-۳-۲ اختصاصات فیزیکی فرآورده‌های پیوسته رهش

۱-۱۷-۳-۲ انحلال

انحلال عبارت از روندی است که در آن ماده جامد درون یک حلال وارد می‌شود تا محلول را تشکیل بدهد، به عبارت ساده‌تر حالتی است که در آن ماده جامد حل می‌گردد. اساس آن بر تمایل بین جسم جامد و حلال قرار دارد. اشکال دارویی جامد و سیستم‌های پراکنده جامد-مایع پس از تجویز، درون مایعات بیولوژیک حل شده و سپس جذب گردیده و وارد جریان خون، می‌گردد در تعیین سرعت انحلال داروها از اشکال دارویی جامد در شرایط استاندارد، روندهای فیزیکوشیمیایی زیادی را علاوه بر روند انحلال مواد شیمیایی خالص باید در نظر گرفت و خواص فیزیکی اشکال دارویی، مرطوب‌پذیری شکل دارویی، قدرت نفوذ در محیط حلالیت، روند باد کردن، روند باز شدن و جدا شدن اشکال دارویی جزء عواملی هستند که در خصوصیات انحلال داروها دخالت دارند.

۲-۱۷-۳-۲ سرعت انحلال

سرعت انحلال عبارت است از میزان ماده دارویی (جامد) که در واحد زمان در شرایط استاندارد از نظر حرارت، ترکیب حلال و همچنین فصل مشترک جامد-مایع، وارد محلول می‌گردد. این پدیده به عنوان واکنش ناهمگنی از انتقال جرم به علت فرار و قرار گرفتن مولکولهای حلال در سطوح جسم جامد، می‌تواند تلقی گردد. ترتیب مراحل روند انحلال یک جسم جامد به شرح زیر است:

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoo.cn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۶۶۴۱۲۶۰-۵۱۱ تماس حاصل نمایید

۱- درنگ مکانیکی اولیه

۲- مرطوب شدن شکل دارویی

۳- نفوذ حلال و یا محیط آزمایش درون شکل دارویی

۴- باز شدن

۵- خرد شدن

۶- انحلال

۷- به هم چسبیدن بعضی از ذرات دارو

۳-۱۷-۲-۳ نظریه‌های انحلال

مقدمه

در دهه‌های گذشته، دانش مربوط به متدولوژی انحلال از نظر تئوری و عملی به سرعت رشد کرده است. به خوبی روشن است که در پدیده انحلال یک ماده جامد، مولکولهای دارو باید از سطح جامد جدا شده و سپس با روند انتقال، می‌توان سه مدل فیزیکی مختلف را مطرح نمود، این مدل‌ها به تنهایی و یا توأم مکانیسم‌های سرعت انحلال را مطرح می‌نمایند.

۱- مدل لایه انتشار

این مکانیسم ساده‌ترین حالت این سه مدل است که شامل یک غشاء نازک ساکن از مایع بر روی سطح جامد است. این مدل احتمالاً در ابتدا بوسیله نرنست و بروئر پیشنهاد شده است. واکنش در غشاء بینابینی جامد-مایع، سریع می‌باشد. هنگامیکه مولکولهای جامد از سطح بینابینی غشاء مایع-غشاء محیط انحلال عبور کرده اختلاط فوری پیش آمده و اختلاف غلظت از بین خواهد رفت. بنابراین سرعت حرکت جامد، و در نتیجه سرعت انحلال براساس انتشار مولکولها در غشاء مایع بوسیله حرکت برونی معین می‌گردد. داروهای بسیار محلول مثل کلرورسدیم ها معمولاً مطابق مدل لایه انتشار حل می‌گردد.

۲- مدل لایه بینابینی

در این مکانیسم فرض بر این است که واکنش در سطح جسم جامد گرفته و بنابراین، انتشار در سرتاسر سطح بینابینی خیلی آهسته تر از انتشار از این سو به آن سوی غشاء مایع نخواهد بود.

داروهای کم محلول معمولاً مطابق لایه بینابینی حل می گردد، در صورتیکه سرعت به هم زدن، تسریع گردد، در بعضی از موارد مدل لایه بینابینی به مدل لایه انتشار، مبدل خواهد شد.

۳- مدل دنکورت (نظریه تجدید سطح)

در این مکانیسم فرض بر این است که انتقال مواد از سطح جامد براساس برخورد بسته های میکروسکوپیکی از حلال قرار دارد که به صورت گرداب های انتشاری اتفاقی به سطح بینابینی جامد- مایع می رسد.

این بسته ها به سطح متصل می گردد. در مدت اقامت مواد جامد را بر حسب قانون انتشار از سطح جذب کرده و سپس بوسیله حلال تازه جانشین می گردند. با این فرض که واکنش در سطح جامد فوری می باشد، این روند تجدید سطح ممکن است وابسته به سرعت انتقال جامد و بنابراین انحلال باشد.

۱۸-۳-۲ دستگاههای اندازه گیری سرعت انحلال

۱- دستگاه اندازه گیری سرعت انحلال باز^۱

دستگاه اندازه گیری سرعت انحلال باز به طور مؤثر مشکل شرایط غیر سینک را با مهیا کردن میزان غیر محدود از محیط انحلال تازه حل می نماید. این روش به خصوص برای داروهای با حلالیت پایین کاربرد داشته و در آینده نزدیک به صورت عمومی و جهانی مورد استفاده قرار خواهد گرفت.

دستگاه شماره یک فارماکوپه آمریکا روش زنبیل گردان^۲

دستگاه زنبیل گردان از یک زنبیل از جنس فولاد زنگ نزن تشکیل شده که اندازه روزنه های آن مش ۴۰ بوده و به دور خود با دوری بین ۲۵ تا ۱۵۰ دور در دقیقه درون یک ظرف شیشه ای هزار میلی لیتری می چرخد. حجم محیط انحلال معمولاً ۹۰۰ میلی لیتر بوده و حرارت آن معادل 37 ± 0.5 درجه سانتیگراد بوده که توسط یک حمام آب گرم مناسب، ثابت نگه داشته می شود. در روش شماره یک از سوزنی با مش ۴۰ استفاده می گردد. مگر آنکه در مونوگراف مربوطه اندازه گیری مطرح شده باشد. در بعضی از موارد سوراخ های زنبیل مش ۴۰ مسدود شده و سرعت انحلال، کاهش می یابد. زنبیل های با اندازه سوراخ های بزرگ، نیز وجود دارد که در مورد ذراتی که به هم می چسبند راه گشا است.

¹ - FLOW THROUGH CELL

² - ROTATING BASKET METHOD

دستگاه شماره دو فارماکوپه آمریکا (روش پاروی چرخان)^۱

کلیه اختصاصات دستگاه شماره دو همانند دستگاه شماره یک بوده، لیکن به جای زنبیل از یک پارو، استفاده می گردد. روش پدل^۲ از جریان هیدرودینامیکی بهتری در مقایسه با روش زنبیل برخوردار است. ضمناً این روش مستقل تر از روش شماره یک عمل می کند.

نواقص روش های رسمی و پیشنهادی

دستگاه شماره یک (زنبیل گردان) در سال ۱۹۷۰ وارد فارماکوپه آمریکا گردید که اکنون مورد اصلاح و تغییر قرار گرفته است. این دستگاه به عنوان یکی از روش های رسمی برای اندازه گیری سرعت انحلال داروهای جامد، به کار می رود. این دستگاه از عیوب زیادی برخوردار است. اختلاط نامناسب در سرعت های پایین، انسداد سوراخ توسط ذرات دارویی و یا اکسپیان ها، خراب شدن توری در اثر تماس با اسید کلریدریک، احتباس حباب های هوا در بالای زنبیل، عدم امکان بررسی چشمی باز شدن قرص، سختی تمیز کردن زنبیل پس از آزمایش، گاهی نیز تنظیم زنبیل و قرار دادن آن در جای مناسب، مشکل می باشد. یکی از مشکلات جدی در مورد روش زنبیلی خارج شدن ذرات باز شده از درون زنبیل و تجمع آنها در قسمت تحتانی ظرف شیشه ای به شکل مخروط است. به همین دلیل و به علت چرخش نامناسب مایع، آزادسازی و نمونه برداریها، صحیح نمی باشد. این مشکلات به همراه سایر عوامل ذکر شده در بالا،

^۱- ROTATING PADDLE METHOD

^۲- PADDLE

سبب گردیده که بهره‌وری از روش زنبیلی مورد تردید قرار گیرد. تجسس برای روشهای دیگر به عنوان راهی مناسب برا رفع این مشکلات، منطقی به نظر می‌رسد.

بعضی از اشکال دارویی به منظور جلوگیری از اضمحلال باید مورد آزمایش با روش پدل، قرار نگیرد. اشکال دارویی آهسته رهش و یا روکش دار اغلب منحنی آزادسازی نامنظمی را نشان می‌دهند که علت آن ایجاد پارگی روکش و یا کلوخه شدن سطح شکل دارویی در اثر حرکت پدل است. محل نمونه برداری به منظور غلبه بر مشکلات ناهمگن بودن محیط حلالیت باید به دقت مشخص گردد. حتی میله نمونه‌برداری نیز در نتایج آزمایش دخالت می‌کند.

هنوز در مورد شکل ظرف حلالیت اختلاف نظر وجود دارد (شکل استوانه‌ای. با کف مسطح و یا مخروطی، ظرف شیشه‌ای با انحناء و سه مجرای فوقانی).

۱۹-۳-۲ نتیجه

به دلایل روشن، مطلوب‌تر این است که پژوهشگر به استفاده از روش‌های ساده‌تر و ارزان‌تری که بتواند سرعت انحلال داروهای مختلف را تعیین نماید قادر باشد.

در هر حال بحث‌های زیادی هنوز در مورد کاربرد و ارزیابی روش اندازه‌گیری سرعت انحلال دارو، به خصوص هنگامیکه ارتباط و وابستگی آن با نتایج داخل بدنی مطرح است، وجود دارد. هیچ دستگاه جهانی اندازه‌گیری سرعت انحلالی ساخته نشده که بتواند در موارد متعدد ارتباط هماهنگی بین نتایج داخل و خارج بدنی را به خوبی نشان دهد.

تمام تلاش ما باید بر پایه دو موضوع زیر استوار گردد:

- ۱- داشتن اطلاعات کمی بیشتر در مورد شرایط داخل بدنی
 - ۲- بهره‌وری از این اطلاعات به منظور تعیین دستگاههای اندازه‌گیری سرعت انحلال که هماهنگی بین داخل و خارج بدن را بهتر نشان می‌دهد. عواملی که در سرعت انحلال داروها دخالت دارند.
- مشخص شده است که گام کنترل‌کننده جذب داروها سرعت آزادسازی دارو در مایعات گوارشی بوده و سرعت انتشار و عبور دارو از غشاء دیواره روده نقش ضعیف‌تری دارد. سرعت انحلال تحت تأثیر عوامل گوناگونی قرار دارد، که در زیر به موارد مهم اشاره می‌شود.

- ۱- عوامل وابسته به خواص فیزیکی‌شیمیایی دارو
 - ۲- عوامل وابسته به فرمولاسیون دارو
 - ۳- عوامل وابسته به نوع شکل دارویی
 - ۴- عوامل وابسته به طراحی دستگاه انحلال
 - ۵- عوامل وابسته به پارامترهای آزمایش انحلال
 - ۶- عوامل گوناگون دیگر
- که در اینجا بیشتر به توضیح عوامل وابسته به فرمولاسیون فرآورده دارویی

می‌پردازیم:

۱- مواد جانبی

سرعت انحلال داروهای خالص اغلب پس از اختلاط با مواد جانبی تغییر می‌یابد این مواد کناری شامل پرکننده‌ها، چسباننده‌ها، لوبریفیان‌ها، بازکننده‌ها و سایر ترکیبات است. پرکننده‌های معمولی نظیر لاکتوز و نشاسته هنگامیکه در فرمولاسیون بکار رود، باعث تغییر سرعت انحلال می‌گردد. همچنین تداخل دارو - اکسپیان و اکسپیان - اکسپیان جزء عوامل اصلی است که بر روی زمان باز شدن و سرعت انحلال داروها، اثر می‌نماید.

۲- اندازه ذرات

کاهش اندازه ذرات باعث افزایش سرعت انحلال و جذب می‌گردد.

۳- چسباننده‌ها

برطبق تحقیقات فینهولت، آزادسازی فنوباریتال از گرانولهای تهیه شده با ژلاتین به مراتب سریع‌تر از آزادسازی این ماده از گرانولهای تهیه شده با سدیم کربوکسی متیل سلولز یا پولی اتیلن گلیکول ۶۰۰۰ به عنوان چسباننده است. تحقیقات رفیعی تهرانی واشکوهی، نیز نشان داد که آزادسازی پردنیزلون از گرانولهای تهیه شده با نشاسته ذرت به مرتب سریع‌تر از آزادسازی این ماده از گرانولهای ساخته شده با سدیم کربوکسی متیل سلولز به عنوان چسباننده می‌باشد. دلایل این امر، خصوصیات آبدوستی مناسب‌تر ژلاتین و نشاسته ذرت نسبت به سطح آب گریز ماده موثره می‌باشد. افزایش میزان و غلظت چسباننده نیز در خصوصیات آزادسازی دارو مؤثر است.

بازکننده‌ها

مطالعات رفیعی تهرانی و مجیبیان نشان داد که سرعت انحلال پردنیزلون از قرص‌های تهیه شده با سدیم کربوکسی متیل سلولز به عنوان بازکننده با افزایش غلظت و میزان این ماده به علت چسبندگی بین مولکول بسیار قوی، کاهش یافته و برعکس سرعت آزادسازی این ماده از قرصهای تهیه شده بوسیله سدیم گلیکولات نشاسته با افزایش میزان ماده بازکننده به علت خاصیت هیدروفیلیک ترکیب بازکننده و افزایش حجم قرص به میزان ۲۰۰ تا ۳۰۰ برابر حجم اولیه، افزایش یافته است.

لوبریفیان‌ها

لوبریفیان‌هایی که به طور معمول در فرمولاسیون قرص‌ها و کپسول‌ها مصرف می‌شود اغلب جز گروههای آب‌گریز می‌باشد، بنابراین طبیعت و میزان لوبریفیان بکار رفته بر سرعت انحلال دارو، مؤثر خواهد بود. مثلاً استفاده از استئارات منیزیم باعث کاهش آزادسازی محسوس در فرمولاسیون می‌گردد. حال آنکه سدیم لوریل سولفات تا درصدی باعث بهبودی سرعت انحلال دارو می‌گردد.

کشش بینابینی بین دارو و محیط انحلال

خصوصیات فصل مشترک بین دارو و محیط انحلال، به عنوان یک عامل تعیین کننده در سرعت انحلال داروی موردنظر، مورد توجه می‌باشد. خصوصیات آزادسازی را با افزایش موادی که در پدیده سطحی و خصوصیات فصل مشترک مؤثرند می‌توان بهبود

بخشید. فینهولت و همکاران، اثرات پولی سوربات ۸۰ در غلظت‌های مختلف بر سرعت آزادسازی داروی هیدروفوبی نظیر فناستی را مورد مطالعه قرار دادند. افزایش میزان پولی سوربات ۸۰، آزادسازی بیشتر دارو را به همراه داشت. سرعت انحلال دارو با کشش سطحی محیط، افزایش یافته است.

سورفکتانت‌ها

مطالعات نشان داده است که افزایش سورفکتانت‌هایی نظیر پلی سوربات ۸۰ به فرمولاسیون سختی آزادسازی این دارو را به شکل مورد نظر اصلاح می‌نماید.

عوامل وابسته به شکل دارویی

یکی از موضوعات مشخص شده توسط پژوهشگران نقش فرآیند تولید و فرمولاسیون در تغییر سرعت آزادسازی داروها و در نتیجه فراهمی زیستی آنها است عواملی که در این زمینه ممکن است دخالت نمایند به شرح زیر می‌باشد:

۱- روش‌های ساخت

۲- تداخل دارو - اکسیپیان

۳- نیروی تراکم

اثر نگهداری شکل دارویی

در خیلی از موارد نگهداری داروها به مدت طولانی، برخلاف انتظار، باعث تسریع آزادسازی دارو (مثلاً در مورد پلت‌های پوشش‌دار شده با کربومرها) می‌گردد. بررسی‌های دیگر نشان داد که سرعت انحلال ممکن است کاهش یابد (پلت‌های پوشش

داده شده با اودراجیت) لیکن به طور کلی نگهداری اگر در شرایط مناسب باشد تا آخر عمر قفسه‌ای یا مصرف دارو بر تغییر آزادسازی اثر چندانی ندارد.

انحلال اشکال دارویی آهسته رهش

اشکال دارویی اند که سبب کاهش زمان مصرف دارو به حداقل زمان تجویز عادی شود. این گروه به نامهای طولانی اثر، پیوسته رهش، آهسته رهش و یا آزاد سازی بر حسب زمان معروف می‌باشد.

بر طبق نظریه واگنر، انحلال از اشکال دارویی پیوسته رهش از واکنش درجه یک کاذب پیروی می‌نماید.

بر طبق این نظریه، سرعت انحلال وابسته به میزان دارو در شروع فرآیند می‌باشد.

انحلال و آزادسازی از ماتریکس‌ها

در تهیه بسیاری از اشکال دارویی آهسته رهش، داروی موردنظر درون ماتریکس‌های جامد پراکنده می‌باشد. در مورد ماتریکس‌ها دو حالت گوناگون وجود دارد حالت نخست ماتریکس حل نشدنی بوده و باقی می‌ماند. در حالت دوم ماتریکس قابلیت انحلال داشته و به‌مراه داروی موردنظر حل می‌گردد.

مکانیسم آزادسازی از این سیستم‌ها از دو راه زیر پیروی می‌نماید:

الف) خروج دارو براساس فرآیند ساده انتشار از ماتریکس همگنی که آنرا پوشاننده است.

ب) نشر دارو بر اثر شستشو توسط مایعی که از سوراخ‌ها، ترک‌ها و یا فواصل بین گرانولی بدخل ساختمان دارو- ماتریکس وارد شده است. در حالت اول به نظر می‌رسد شرایط سینک کاملی ایجاد شده است. و آزادسازی دارو تابع ریشه دوم زمان است.

عوامل فیزیولوژیک - گوارشی موثر بر کارایی اشکال آهسته رهش خوراکی

اطلاعات موجود در مورد مکانیسم‌های جذب دارو عبوردارو از دیواره لوله گوارش و محیط لوله گوارش در شرایط عادی و یا پاتولوژیک بسیار ناقص است. در نتیجه، طراحی یک داروی آهسته ره به طور عملی براساس خصوصیات لوله گوارش از قبیل، پ‌هاش و یا انتقال قرار دارد.

کارایی داروهای آهسته رهش معمولاً براساس تداخل سه متغیر عمده زیر مورد بررسی قرار می‌گیرد:

الف) خواص فیزیوشیمیایی دارو

ب) ترکیب و خصوصیات شکل دارویی

ج) خصوصیات فیزیولوژیک و تشریحی دستگاه گوارش

دانشمندان داروسازی کوشش دارند تا با متعادل کردن عوامل الف و ب آنها را با خصوصیات عامل ج هماهنگ نمایند.

عامل ج خود متأثر از عوامل دیگری مانند تجزیه‌های شیمیایی و آنزیماتیک در معده و روده کوچک، خالی بودن معده، حرکات دودی روده، غشاء مخاطی، و به خصوص تجزیه داروها هنگام عبور از جدار مخاط و بالاخره کبد می‌باشد ولی بجز پیش

داروها، همه داروهای خوراکی آهسته رهش فقط قادر به کنترل سرعت آزادسازی دارو از شکل دارویی و بنابراین زمان توقف آن در دستگاه گوارش می‌باشد. این اشکال دارویی، هیچ نوع کنترلی بر سرنوشت دارو، تا زمانیکه دارو وارد جریان خون گردیده ندارد.

در این بحث، نقش فیزیولوژیک و آناتومیک دستگاه گوارش که برای ارزیابی کارایی داروهای خوراکی آهسته رهش مهم است، مورد بررسی قرار می‌گیرد. عواملی که بر کیفیت فرآورده آهسته رهش خوراکی موثر است به شرح زیر می‌باشد:

- ۱- حرکات معدی - روده‌ای و زمان عبور
 - ۲- پهایس دستگاه گوارش
 - ۳- ترشحات دستگاه گوارش
 - ۴- جریان خون
 - ۵- محتویات داخل روده
 - ۶- متابولیسم‌های داخل روده: دیواره روده‌ای و باکتریایی
 - ۷- نفوذپذیری غشا
 - ۸- محل خاص جذب
- این عوامل خود به عوامل دیگری نظیر، سن، توازن ۲۴ ساعته، بیماریها و دگرگونی‌های بین و یا درون شخص، بستگی دارد.

عمل معده معمولاً، انبار و آسیاب کردن مواد غذایی است ولی به علت سطح کوچک نسبی، محل اصلی جذب محسوب نمی‌گردد. بدیهی است، بعضی از داروها از طریق معده جذب می‌شود. به علت سطح بزرگ، روده کوچک محل اصلی جذب داروها، محسوب می‌گردد. به طور کلی، داروها در تمام لوله گوارش قابل جذب می‌باشد، ولی عمده جذب در دوازده و قسمت میانی ژورنوم انجام می‌گیرد. به نظر می‌رسد که نقش اصلی کولون جمع‌آوری باقی مانده غذاهای هضم نشده باشد البته بعضی داروها مانند تتوفیلین و متوپرولول در کولون نیز جذب دارند. به طور کل ساده‌ترین شکل برای تهیه داروهای آهسته رهش یک دوزی (یک خوراک در ۲۴ ساعت) امکان جذب دارو در کولون است، مگر آنکه انتقال دارو و یا سیستم آزادسازی دارو در قسمت بالای دستگاه گوارش به آهستگی انجام گیرد.

در حالت ناشتا، پراکندگی اشکال دارویی نظیر پلت‌ها در داخل روده کوچک، بستگی زیادی به سرعت تخلیه معده دارد. به محض اینکه ذرات، معده را ترک نمودند پراکندگی مختصری وجود خواهد داشت. هاردی و همکاران دریافتند که پس از تجویز کپسول‌های باز مشونده و سیستم‌های چند پلتی، هیچ نوع توزیعی از شکل دارویی چند پلتی در معده و یا در طول روده کوچک در داوطلبین ناشتا مشاهده نگردیده و هر دو فرآورده، در داخل معده و روده کوچک به طور همراه حرکت کرده تا تقریباً چهار ساعت پس از تجویز به کولون رسیدند، پس از رسیدن به کولون پراکنده شده و با سرعت کمتری حرکت نمودند. بنابراین تجویز اشکال دارویی در ارتباط با نوع نمودار حرکتی از

اهمیت زیادی در تعیین پراکندگی اشکال دارویی چند واحدی، برخوردار است. هنوز بررسی‌های انجام شده مکانیسم‌های انتقال روده‌ای ذرات جامد را مشخص ننموده است. بررسی‌های انجام شده بر روی انسان نشان می‌دهد که میانگین زمان انتقال روده‌ای برای هردو مایعات و جامدات، بدون توجه به اندازه ذرات یکسان بوده و حدود سه تا چهار ساعت در هر دو حالت ناشتا و یا تغذیه شده می‌باشد. بطور خلاصه کل زمان انتقال مواد غذایی و اشکال دارویی در انسان از لحظه ورود آن در داخل معده تا رسیدن آن به دریچه ایلئوسکال معادل ۴ تا ۸ ساعت در حالت ناشتا و ۸ تا ۱۲ ساعت در حالت تغذیه شده می‌باشد. اختلافات اساساً مربوط به شکل و سرعت تخلیه معدی و نه انتقال روده‌ای می‌باشد. کاملاً روشن است که اسهال بر روی حرکت مواد در داخل روده مؤثر است. بنابراین، انتقال مواد غذایی ممکن است در بیماران مبتلا به اسهال دو برابر سرعت انتقال در افراد معمولی باشد.

عمومی‌ترین بیماریهای دستگاه گوارش دوناخوشی سلیاک (شکمی) و کروهن (التهاب ناحیه ایلئو) می‌باشد. کارآیی اشکال دارویی آهسته رهش ممکن است بوسیله این دو بیماری بطور جدی دچار اشکال گردد.

په‌هاش محلول داخل لوله گوارش، غلظت داروی قابل جذب و همچنین سرعت آزادسازی ماده موثره از شکل دارویی را تعیین می‌نماید. په‌هاش دستگاه گوارش ممکن است در اثر تغذیه و یا حالات بیماری، دگرگون شود. په‌هاش محتوی معده در حالت ناشتا ۱-۲ می‌باشد. در حالیکه هرگاه حجم زیادی مثلاً بیش از ۲۰۰ میلی‌لیتر از آب در

مرحله اول مصرف شود، قسمت‌های اولیه مایع تخلیه شده از معده، پهاشی نزدیک به مایع مصرف شده اولیه خواهد داشت. زیرا معده فرصت کافی برای ترشح اسید پس از مرحله سوم بدست نیاورده است. پهاش محتوی معده در ابتدای هضم بین ۴ تا ۶ بوده و به تدریج به علت ترشح اسید معدی و از بین رفتن ظرفیت تامپون غذا، تا پهاش معادل ۱ تا ۲ کاهش می‌یابد. پهاش معده در حالت استراحت واقعی بین ۷-۵ می‌باشد.

بن و کوک پهاش دوازدهه را در انسان ناشتا حدود $\frac{6}{4}$ گزارش نمودند. پهاش روده پس از صرف غذا بالاتر بوده و حدود $\frac{7}{75}$ می‌باشد. پهاش کولون متغیر بوده و وابسته به نوع غذای مصرف شده می‌باشد. پهاش کولونی پایین‌تر نیز، به علت اسیدی شدن محتوی آن در اثر تخمیرات باکتریایی دیده شده است.

خلاصه اینکه طراحی منطقی اشکال دارویی آهسته رهش، نیاز به ادراک بیشتر از سیمای طولی و عرضی فیزیولوژی دستگاه گوارش دارد. نه تنها سرعت آزادسازی از اشکال دارویی دربررسی‌های فراهمی زیستی اهمیت دارد، بلکه عواملی نظیر انتقال دارو در طول لوله گوارش و انتشار شعاعی همگام آن در سطح مخاط از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

اثرات فارماکودینامیک سیستم‌های پیوسته رهش

با تهیه داروهای پیوسته رهش این امکان ایجاد شده که دارو را با سرعتی دلخواه و قابل پیش‌بینی از راههای پوستی، چشمی و یا خوراکی تجویز نمود با توجه به پیشرفت سریع بیوتکنولوژی و مزایای درمانی زیاد مصرف داروهای آهسته رهش فرمولاسیون و تهیه این داروها، به خصوص در مورد ترکیبات با شاخص درمانی پایین و یا نیمه عمر کوتاه و یا عبور اول از کبد بالا، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. یک داروی مناسب پیوسته رهش، قادر به ایجاد غلظت موثر خونی و یا پلاسمایی در مدت طولانی خواهد بود. این فرمولاسیون قادر به از بین بردن اختلاف وسیع بین غلظت‌های بالای سمی و یا نزدیک به آن و غلظت‌های پایین (پایین‌تر از میزان موردنظر درمانی) داروهای با اثر فوری و با نیمه عمر کوتاه می‌باشد. امتیاز دیگر فرآورده‌های آهسته رهش، افزایش راحتی بیمار در مصرف یگانه و یا دوگانه دارو در ۲۴ ساعت به جای مصارف چندگانه آن به صورت سریع‌الاث‌ر می‌باشد. بعضی از صفات فرآورده‌های پیوسته رهش، در شرایط خاص جز معایب آنها محسوب می‌شود. فرآورده‌های آهسته رهش، فراهمی زیستی بسیار ضعیف یا آزادسازی غیر مناسب مواد موثره، ممکن است هیچ نوع غلظت خونی موثره در فاصله مصرف دوزهای دارویی به وجود نیاورد. در حالیکه، داروی با اثر فوری با همان میزان فراهمی زیستی در آزادسازی ممکن است غلظت موثر بیولوژیک متناوباً ایجاد نماید. همچنین داروی آهسته رهشی که مقدار زیادی ماده موثره آزاد نماید، ممکن است غلظت‌های سمی و یا نزدیک به آن را درمدتی طولانی، ایجاد نماید. در حالیکه

فرمولاسیون با اثر فوری، حتی در خوراک بالا، فرصت آزاد شدن از غلظت سمی را برای مدتی بوجود خواهد آورد.

تغییرات فارماکودینامیکی مربوط به تجویز داروهای آهسته رهش کمتر مورد بررسی قرار گرفته است.

اختلافات اثرات فارماکولوژیک فرمولاسیون‌های معمولی با ترکیبات آهسته رهش

با توجه به محدودیت تجربیات موجود در مورد انفوزیون وریدی، پزشکان ممکن است تصور نمایند که پاسخ‌های فارماکولوژیکی بدون توجه به سرعت و راه مصرف داروها یکسان می‌باشد. اطلاعات بیشتر فارماکوکینتیکی و فارماکودینامیکی در مورد داروهای آهسته رهش نشان می‌دهد که اثرات فارماکولوژیک، ممکن است با توجه به راه تجویز و یا اختصاصات فرمولاسیون متغیر باشد. عوامل فارماکوکینتیکی که اختلاف بین اثرات یک داروی معمولی و آهسته رهش را به وجود می‌آوردند، شامل اختلاف در نسبت غلظت متابولیت‌های فعال به داروی اصلی و همچنین اختلاف در غلظت دارو و یا متابولیت به علت متابولیسم غیر خطی و انتقال پروتئینی غیر خطی می‌باشد. عوامل فارماکودینامیکی که اختلاف بین اثرات یک داروی معمولی و آهسته رهش را ایجاد می‌نماید، وابسته به تفاوت در حساسیت گیرنده است که به علت وجود غلظت تقریباً ثابت، پس از تجویز داروی پیوسته رهش در محل گیرنده ایجاد شده است. در حالیکه غلظت پس از مصرف داروهای معمولی بالا و پائین می‌گردد.

عوامل فارماکوکینتیک مؤثر در پاسخ‌های دارویی اشکال پیوسته رهش خوراکی

۱- راه دارورسانی (اثر عبور اول)

۲- تشکیل متابولیت‌های فعال

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoo.cn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۶۶۴۱۲۶۰-۵۱۱ تماس حاصل نمایید

۳- متابولیسم اشباع شونده

۴- اتصال پروتئینی اشباع شونده

عوامل فارماکودینامیک مؤثر در پاسخ‌های دارویی اشکال پیوسته رهش خوراکی

۱- حساسیت ۲- مقاومت

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoo.cn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۶۶۴۱۲۶۰-۰۵۱۱ تماس حاصل نمایید

فصل سوم

میکرومرتیکس

میکرومتریکس (۲۴)

۳-۱ اندازه ذره‌ای و پراکندگی ذره‌ای

روشهایی برای بررسی اندازه ذره‌ای، محاسبه سطح، پراکندگی ذره‌ای

۳-۱-۱ مقدمه

دانش و تکنولوژی ذرات کوچک که میکرومتریکس می‌نامند. ذراتی که دارای اندازه ذره‌ای پودرهای نرم گرانولهای قرص و یا نمکهای گرانوله هستند در محدوده کاری الکها قرار می‌گیرند. یعنی سوسپانسیونهای معمولی و فلوکوله، امولسیونهای رقیق و حتی امولسیونهای خشن^۱ از این محدوده خارج بوده و در اینجا پودرهای نرم (با اندازه ذره‌ای ۵۰ تا ۱۰۰ میکرومتر)، پودرهای خشن (با اندازه ذره‌ای ۱۸ تا ۱۰۰ میکرومتر) و گرانولها (با اندازه ذره‌ای ۶ تا ۱۸ میکرومتر) قابل سنجش می‌باشند.

دانش و کنترل اندازه ذره‌ای و محدوده اندازه ذره‌ای مواد در داروسازی بسیار پراهمیت و مهم می‌باشد. و میکرومتریکس در بروز خصوصیات فیزیکی، شیمیایی و فارماکولوژیکی مشتقات دارویی بسیار موثر می‌باشد. از نظر کلینیکی و بالینی اندازه ذره‌ای داروها می‌تواند آزادسازی داروها را از اشکال دارویی مختلف (مانند داروهای خوراکی، تزریقی، مقعدی و موضعی) تحت تأثیر قرار دهد و نقش اندازه ذره‌ای و فرمولاسیون مناسب در پایداری، مؤثر بودن و قابل مصرف بودن داروها از راههای

¹ - Coarse

مختلف بر کسی پوشیده نیست و یک داروساز حتماً باید برای فرمولاسیون و ساخت فرآورده‌های داروی از دانش ذرات بخوبی مطلع باشد.

۲-۱-۳ اهمیت اندازه ذره‌ای و پراکندگی ذره‌ای^۱

در بررسی ذراتی که بیش از یک سایز دارند در مسأله بسیار پراهمیت می‌باشد.

۱- شکل و مساحت سطح ذرات^۲

۲- محدوده اندازه ذرات و تعداد یا وزن ذرات^۳

۳-۱-۳ پراکندگی اندازه ذره‌ای^۴

هنگامی که تعداد یا وزن ذرات در مقابل محدوده اندازه ذرات یا میانگین اندازه ذرات بررسی می‌شود نمودار حاصل را نمودار پراکندگی ذرات گویند^۵ در این نمودار ذراتی که بیشترین مقدار مواد در نمونه از نظر اندازه ذره‌ای را به خود اختصاص می‌دهند مشخص می‌باشند (مد). همچنین بوسیله این نمودار می‌توان نمونه‌هایی را که از نظر میانگین ذره‌ای یکسان می‌باشند اما از نظر توزیع اندازه ذره‌ای با هم متفاوت می‌باشند از هم تشخیص دارد.

¹- PARTICLE SIZE AND SIZE DISTRIBUTION

²- SHAPE AND SURFACE AREA

³- THE SIZE RANGE AND NUMBER OR WEIGHT

⁴- PARTICLE SIZE DISTRIBUTION

⁵-FREQUENTLY DISTRIBUTION CURVE

روش جایگزین نمودار پراکندگی ذرات، روش تراکمی می باشد که درصد تجمعی در برابر اندازه ذره رسم میشود. (در واقع کثرت وقوع یا تکرار ذرات در برابر اندازه ذرات رسم می شود).

۳-۱-۴ پراکندگی لگاریتمی نرمال^۱

و رسم نمودار آن برای ما بسیار مهم و جالب می باشد.

هنگامی که لگاریتم اندازه ذره در مقابل درصد تجمعی کثرت وقوع^۲ ذرات رسم شود یک ارتباط خطی مشاهده می شود که از آن مانند سایر نمودارهای خطی دو استفاده مهم می نمایم. یکی شیب خط و دیگری نقطه رفرانس (لگاریتم اندازه ذره ای که معادل با ۵۰ درصد مثلاً مقدار ذرات می باشد) که به آن dg^3 یا گویند. شیب بوسیله انحراف استاندارد ژئومتریک (σ_9) حاصل می شود.

۳-۲ روشهای محاسبه اندازه ذرات

۱- میکروسکوپ چشمی^۴

۲- الک کردن^۵

۳- سدیمنتاسیون^۶

که در این پایان نامه روش الک کردن بکار رفته است.

¹- A LOG- NORMAL DISTRIBUTION

²- CUMULATIVE PERCENT FREQUENCY

³- GEOMETRIC MEAN DIAMETER

⁴- OPTICAL MICROLCOPI

⁵- SIEVING

⁶- SEDIMENTATION

به این ترتیب که ذرات به مقدار از پیش تعیین شده روی الک ریخته شده و در دستگاه شیکر^۱ قرار داده شده و در مدت زمان مشخص الک شده و ذرات براساس اندازه روی صفحه الک‌های مختلف جایگزین می شوند. سپس این ذرات جداگانه وزن می‌شود و بررسی می شوند.

زمان مناسب برای انجام الک کردن، قدرت تکان دادن و تعداد و نوع الک‌های به کار رفته از اهمیت زیادی در بروز نتایج دلخواه خواهد داشت.

در این پایان‌نامه ابتدا روی کریستال‌های شکر بررسی‌های میکرومریتیکس انجام شد و کریستال‌های شکر سایزبندی شد و سایز مناسب کریستال برای تهیه هسته‌های خنثی انتخاب شد سپس هسته‌های خنثی تهیه شده نیز سایز بندی شد و برای بارگیری دارو بهترین اندازه هسته خنثی انتخاب شد. سپس بعد از بارگیری دارو دوباره سایزبندی انجام شد و سایز مناسب جهت روکش دادن پلیمر انتخاب شد بعد از پوشش دادن ذرات دوباره از نظر اندازه ذرات بررسی گردید. پس به طور کلی آزمایشات در دو مرحله روی کریستال‌های شکر و روی پلت‌های تهیه شده انجام شد.

¹ - SHAKER

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoo.cn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۶۶۴۱۲۶۰-۵۱۱ تماس حاصل نمایید

الک	REFERENCE POWDER REMINGTON
NO	μM
8	2380
10	2000
20	840
30	590
40	420
50	297
60	250
70	210
80	177
100	149
120	125
200	74

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoo.cn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۶۶۴۱۲۶۰-۰۵۱۱ تماس حاصل نمایید

فصل چهارم

بخش تجربی

۴-۱ میکرومتریکس تجربی

بررسی های میکرومتریکس ذرات شکر (کریستالهای سوکروز)

۴-۲ تهیه هسته های خنثی^۱

بررسی روشهای مختلف

روش پراکندگی پودر در دیگهای سنتی^۲

بهینه کردن شرایط کار

بهینه کردن مواد و درصد آنها

چسباننده ها و انتخاب چسباننده مناسب / مش بندی انتخاب مش مناسب،

آزمایشات کنترل فیزیکوشیمیایی براساس USP

۴-۳ بارگیری دارو روی هسته های خنثی^۳

خصوصیات دیکلوفناک سدیم درعمل

الک کردن مش ۲۰۰ برای پودرها

اضافه نمودن مواد جانبی (پلیمر ایجاد پلتهای ماتریکس)

انتخاب چسباننده مناسب و روش بارگیری

¹ - SUGAR SPHERE

² - PAN COATER: POWDER LAYERING TECHNIQUE

³ - LOADING OF DRUG

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoo.cn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۶۶۴۱۲۶۰-۰۵۱۱ تماس حاصل نمایید

مش بندی پلت های تهیه شده

تعیین میزان داروی بارگیری شده روی هر مش و انتخاب مش مناسب

۴-۴ پوشش دادن پلت های دیکلوفناک با پلیمرهای اودراجیت و کربومر ۹۳۴

انتخاب حلال مناسب از لحاظ مقدار و نوع آن

انتخاب پلاستی سایزر مناسب

تعیین درصد مناسب پلیمر

۴-۵ تست های آزادسازی دارو

۴-۶ آزمایشات پایداری

تسریع شده

طولانی مدت

۴-۱ میکرومتریکس تجربی

آزمایشات میکرومتریکس روی کریستالهای سوکروز

ابتدا تعداد الکهای مورد استفاده و سایز آنها برای بهینه کردن شرایط کارتعیین شد.
تعداد ۵ الک با شماره های ۲۰ و ۳۰ و ۴۰ و ۵۰ و ۶۰ سپس تعداد الک و زمان الک کردن و
قدرت تکان دادن الکها بهینه گردید. نمودار LOG-PROBABILITY رسم گردید و
 σ_G, D_G تعیین گردید.

نمونه ۱: 500G سوکروز، زمان تکان دادن: ۱۶ دقیقه، دور ۷

نمونه ۲: 125G سوکروز، زمان تکان دادن: ۳۰ دقیقه، دور ۷

نمونه ۳: 125G سوکروز، زمان تکان دادن، ۳۰ دقیقه، دور ۷

MESH NO	μm	%CUMULATIVE%FREQUENCY UNDER SIZE		
		نمونه ۱	نمونه ۲	نمونه ۳
20	840	87	99.L8	98
30	590	81.5	91.8	89
40	420	53.5	54.8	61*
50	297	31	32.4	39
60	250	23	15.2	25

$$d_{g1} = 420 \quad d_{g2} = 420 \quad d_{g3} = 350$$

$$\sigma_{g1} = \frac{420}{210} = 2 \quad \sigma_{g2} = \frac{420}{297} = 1.41 \quad \sigma_{g3} = \frac{350}{220} = 1.59$$

دستگاه: SHAKER DT10 شرکت بیوفارما شماره ۶۰۹

با رسم نمودار LOG- PROBABILITY و محاسبه σ_g, d_g مناسب ترین MESH

30-35 تعیین گردید.

با توجه به شرایط کار در دیگهای سنتی بهترین مش بکار گرفته از کریستالهای

شکرهمان مش ۳۰، ۳۵ بود که با بارگیری دارو و پلیمر روی آن بهترین اندازه و نتایج را

از نظر آزادسازی و اندازه ذره‌ای حاصل می نمود. یعنی ما از کریستالهای شکر با مش ۳۵

شروع کرده و هسته‌های خنثی با مش ۲۵-۲۰ تهیه کرده سپس دارو را روی هسته‌های

خنثی بارگیری نموده و اندازه نهایی پلت حاصل مش ۱۸ بود که مناسب ترین آزادسازی

را نشان می داد. مقدار شکر اولیه داده شده به دستگاه، انتخاب الکها، زمان تکان دادن و

شدت تکان دادن ذرات پس از بررسی و آزمایشات مکرر اینگونه انتخاب شد.

CUMULATIVE

%8.4	%8.4	ظرف زیرین
%15.2	%6.8	ظرف 60MESH
%54.8	%17.2	50 MESH
%91.8	%22.4	40 MESH
%99.8	%37	30 MESH

%99.96	%8	20 MESH
	%6.16	18 MESH

که قابل چشم پوشی است

$$\sigma_g = \frac{50\% \text{ size}}{16\% \text{ under size}}$$

Log of the particle size equivalent to 50% on the probability scale:

This is known as the geometric mean diameter (d_g) and slope is (σ_g)

آزمایش اول شکر کریستالی

%13.65	68.275g	ظرف زیرین
%8.68	43.49	Mesh 60
%17.8	89g	Mesh 50
%22.6	113g	Mesh 40
%29	145g	Mesh 30
%5.84	29.29	Mesh 20
%0.16	0.80g 489g	Mesh 18

500g

16MIN

6 دور

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoo.cn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۶۶۴۱۲۶۰-۵۱۱ تماس حاصل نمایید

آزمایش دوم شکر کریستالی

%15	37.5	ظرف زیرین
%7.8	19.5	MESH 60
%14.4	36	MESH 50
%22	55	MESH 40
%28	70	MESH 30
%9.8	24.5	MESH 20
...	19	MESH 18

250g

30 min

6 دور

DT10: SHAKER

NO 609: BIOPHARMA

آزمایش سوم شکر کریستالی

CUMULATIVE

%8.4	%8.4	ظرف زیرین
%15.2	%6.8	Mesh 60
%32.4	%17.2	Mesh 50
%54.8	%22.4	Mesh 40
%91.8	%37	Mesh 30
%99.8	%8	Mesh 20
%99.9	%0.16	Mesh 18

125g

30min

6 دور

DT10: Shaker

پس از بررسی مش روی ۳۰ بعد از گذر کردن ذرات ازمش های بالاتر بهترین اندازه

ذره ای را به ما می دهد. نتیجه در زیر آمده است.

Mesh No	μm	%
20	840	87
30	590	81.5
40*	420	53.5
50	297	31
60	250	23

$$d_{g1} = 420 \quad \sigma_{g1} = \frac{420}{210} = 2$$

sucrose 500g

16min

7 دور

جهت خرید فایل word به سایت www.kandooon.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۶۶۴۱۲۶۰-۵۱۱ تماس حاصل نمایید

Mesh No	%cumulativefrequency under size
20	99.8
30	91.8
40*	54.8
50	32.4
60	15.2

$$\sigma_g = \frac{420}{207} = 1.41$$

$$d_g = 420$$

125g

0 min

7 دور

87

$$d_g = 420$$

81.5

$$\sigma_g = \frac{420}{210} = 2$$

53.5

31

23%

500g

16min

7 دور

98%

$$d_g = 350$$

61

39

25

$$\sigma_g = \frac{50\%}{16\%} = \frac{350}{220} = 1.59$$

125g

30min

7 دور

۲-۴ تهیه هسته‌های خنثی (Sugar Spheres)

مقدمه

از کریستالهای سوکروز ۳۰-۳۵ شروع کرده در دیگهای سنتی، فلوییدبد گرانولاتور (وورستر) تهیه هسته‌های خنثی بررسی گردید و با توجه به شرایط کار و امکانات هرروش در نهایت برای تهیه هسته‌های خنثی به دلیل آسانی شرایط کار، ارزانی روش کار از نظر اقتصادی، و قابل قبول بودن کیفیت هسته‌های خنثی تهیه شده با این روش همچنین قابل کنترل بودن شرایط کار و انعطاف‌پذیر شرایط و محیط کار روش دیگهای سنتی و پراکندگی پودر^۱ انتخاب گردید.

روش کار چنین بود که کریستالهای سوکروز با مش ۳۰-۳۵ به مقدار معین در درون دیگ ریخته شده آنگاه زاویه چرخش دیگ و سرعت چرخش دیگ (که قبلاً بهینه شده بود) تنظیم می شد. سپس با استفاده از پودر تهیه شده از (تالک، نشاسته، منیزیم استئارات، تیتانیوم دی اکساید و لاکتوز مونوهیدرات) و اسپری کردن شربت قند، کریستالهای سوکروز گرد گردیده و به اندازه دلخواه پوشش داده می شد و d_g , σ_g طبق نمودار Log-probability تعیین گردید.

آنگاه کلیه آزمایشهای بررسی هسته‌های خنثی طبق مونوگراف Sugar sphere در فارماکوپه آمریکا بر روی هسته‌های ساخته شده انجام گرفته که نتایج کاملاً قابل قبول بود.

¹ - DUSTING POWDER

مواد به کار رفته و وسایل کار:

کریستالهای سوکروز مش ۳۵-۳۰، پودر تالک، پودر نشاسته، پودر منیزیم استئارات، شربت قند USP، تیتانیوم دی اکساید، لاکتوز مونوهیدرات.

وسایل: دیگ سستی درازه، تفنگ اسپری کننده بادی، خشک کننده، الک، پیمانه برای ریختن پودر.

بررسی مواد بکار رفته از نظر فیزیکی

پودرهای تالک، نشاسته منیزیم استئارات الک گردیده و پودرهای کاملاً نرم^۱ تهیه شده سپس تعداد و درصد آنها برای مناسب شدن ریزش پودر بهینه گردید، بررسی محلول بایندر (شربت قند) و تعیین درصد و غلظت شربت قند برای تهیه مناسبترین اثرات چسبانندگی غلظت شربت قند بهینه گردید.

روش کار

روش پراکندگی پودر^۲ (پوشش دادن بوسیله پودر)

۷۰۰ گرم کریستالهای سوکروزو مش ۳۵-۳۰ درون دیگ^۳ ریخته شد سپس دیگ با سرعت و زاویه چرخش (۵۰ دور در دقیقه با زاویه ۳۵درجه) روشن گردید آنگاه شربت قند (۸۵٪) با اسپری (با نازل 1.2 میلی متر و فشار هوای ۱ بار) با سرعت ۴ میلی لیتر در دقیقه در هر بار اسپری روی کریستالهای سوکروز اسپری شده و همزمان

¹- FINE

²- DUSTING POWDER OR POWDER LAYERING

³- PAN

مقدار ۵ گرم در دقیقه مخلوطی از پودر تالک، نشاسته، منیزیم استئارات و تیتانیوم دی اکساید روی کریستالها پاشیده شد و اجازه داده شد تا این پودر بوسیله بایندر روی کریستالها سوار شود در ضمن مراقبت می شد تا کریستالها به کف دیگ نجسبند سپس بوسیله هوای گرم ۳۰-۲۵ درجه ذرات درون دیگ خشک می گردید و مراحل کار هر نیم ساعت تکرار می گردید تا ذرات به شکل و اندازه دلخواه درآیند. آنگاه هسته های خنثی تهیه شده الک می شد و اندازه موردنظر ۲۵-۲۰ مش برای بارگیری داروی دیکلوفناک روی آن جدا می گردید. قبل از بارگیری دارو روی هسته های خنثی آزمایشات کنترل کیفیت براساس فارماکوپه آمریکا روی هسته های خنثی صورت گرفت که شرح آن در زیر داده شده است.

وضعیت و شرایط کار با دیگ سنتی و مواد و وسایل به کار رفته در این روش

(روش پودری)

فرمولاسیون پلت

مواد موجود در هسته مرکزی سوکروز با اندازه ۰/۴ تا ۰/۶ میکرومتر

پودر دیکلوفناک سدیم

لاکتوز مونوهیدرات

تالک

نشاسته

منیزیم استئارات

شربت قند

اودراجیت آر. اس. پی. او.

منیزیم استئارات

اتانول

محتوی اسپری

فرمولاسیون پوشش اولیه

دیگ سنتی پن کوتینگ

فرآیند پلت سازی

۷۰۰ گرم بچ سایز (گرم)

۴ سرعت اسپری (میلی لیتر دقیقه)

۵ سرعت پخش پودر (گرم در دقیقه)

۱ فشار هوای اسپری کردن (بار)

۱/۲ میلی متر دیامتر نازل اسپری (میلی متر)

۳۵ و ۵۰ و Number4 سرعت چرخش دیگ (دور در دقیقه)

۳۵ درجه زاویه چرخش دیگ (درجه)

فرآیند پوشش دار کردن

۴۰ تا ۴۵ درجه سلیسوس دمای هوای ورودی (درجه سلیسوس)

۳۰ تا ۳۵ درجه سلیسوس دمای هوای خروجی (درجه سلیسوس)

۱ فشار هوای (تمیز کننده اتمسفر)

۱/۲ دیامتر نازل اسپری (میلی متر)

۷۰۰ اندازه بچ (گرم)

۷ سرعت اسپری (میلی متر در دقیقه)

۳۵ درجه سرعت چرخش دیگ (دور در دقیقه)

۴۵ درجه زاویه چرخش دیگ (درجه)

آزمایشات بررسی هسته‌های خنثی طبق مونوگراف (USP , Sugar sphere)

Sugar spheres usp24 2000 NF19 Page 2529

(Sugar spheres) شامل حداقل ۶۲/۵ درصد و حداکثر ۹۱/۵ درصد سوکروز ($C_{12}H_{22}O_{11}$) می‌باشد که در پایه خشک محاسبه شده است و بقیه آن بطور عمده شامل نشاسته می‌باشد که شامل ذرات تقریباً کروی با رنج اندازه ذره‌ای مشخص می‌باشد که ممکن است شامل رنگهای مجاز خوراکی مورد تأیید FDA نیز باشد.

• بسته بندی و شرایط نگهداری^۱: باید در ظروف کاملاً بسته^۲

نگهداری شود.

• شناسایی^۳: ۲۰ گرم از آن را بدقت وزن کرده و در یک بالون

حجمی ۲۰۰ ml بریزید ۱۶۰ ml آب به آن اضافه کنید و تا حل شدن

سوکروز آنرا تکان دهید. سپس با آب به حجم رسانده و کاملاً هم بزنید

سپس شکر محلول را از نشاسته نامحلول بوسیله فیلترهای مکش^۴ جدا

نمایید تا یک محلول حاوی سوکروز کاملاً شفاف ایجاد شود.

قسمت نامحلول در آب که شامل نشاسته می‌باشد به تست شناسایی B برای

نشاسته پاسخ می‌دهد. قسمت محلول در آب شامل سوکروز می‌باشد را برای قند

Specific rotation نگهداری می‌کنید.

¹ - PACKAGING AND STORAGE

² - WELL- CLOSED

³ - IDENTIFICATION

⁴ - VACUUMFILTRATION

• چرخش ویژه^۱ <781>: نه بیشتر از $61^{\circ}+$ و نه کمتر از $41^{\circ}+$ برای

محلول شفاف فیلتر شده حاصل از تست شناسایی (identification)

که شامل حداقل $62/5\%$ و حداکثر $91/5\%$ سوکروز بوده است که در پایه خشک محاسبه شده است.

محدودیت میکروبی^۲ <61>: باید برای عدم حضور سوش های سالمونلا^۳، اشرشیا

کلی، استافیلوکوکوس اورئوس و سودومونا آئروژینوزا بررسی شوند. همچنین تعداد

میکروبهای هوازی پایه آن نباید بیشتر از ۱۰۰ عدد در هر گرم باشد.

• وزن خشک^۴ <731>:

برای مدت ۴ ساعت ذرات کروی رادری $105^{\circ}C$ حرارت دهید. که نباید بیشتر از 4%

وزنش کاهش وزن وزن نشان دهد.

• وزن خشک^۵ <281>: نه بیشتر از $25/0\%$ که برای ۲ گرم ماده در

دمای $70.0 \pm 25^{\circ}$ محاسبه شده است.

• اندازه ذره‌ای^۶: روش اول <786> بیشتر از 90% ذرات باید در محدوده

محدوده اندازه ذره‌ای مشخص شده روی برچسب باشند.

• فلزات سنگین^۱ روش دوم <231>: $5 \mu g/g$

1- SPECIFIC ROTATION

2- MICROBIAL LIMITS

3- SALMONELLA SPECIES

4- LOSS NO DRYING

5- RESIDUE ON IGNITION

6- PARTICLE SIZE

• Organic volatile impurities

روش چهارم <467>: (meets requirements)

آنگاه پس از تعیین اندازه ذره‌ای و کنترل کیفیت هسته‌های خنثی، آنها برای بارگیری دارو روی آن دردیگ قرار داده شده و بارگیری دارو به روش زیر صورت می‌گرفت.

۳-۴ بارگیری دارو روی هسته‌های خنثی

۷۰۰ گرم هسته خنثی (مش ۲۵-۲۰) درون دیگ ریخته شده (زاویه و سرعت چرخش دیگ 45° و ۳۵ دور در دقیقه) و دیگ روشن شد سپس شربت قند (۸۵٪) با اسپری (با نازل ۱/۲ میلی‌متر و فشار هوای ۱ بار) با سرعت ۴ میلی‌لیتر در دقیقه (در هربار اسپری) روی کریستالهای سوکروز اسپری شده و همزمان ۵ گرم در هر بار مخلوطی از پودر دیکلوفناک سدیم، منیزیم استئارات و تالک و تیتانیوم دی‌اکساید (کاملاً نرم و الک شده) در مواردی همراه پلیمر یا بدون پلیمر روی هسته‌های خنثی پاشیده می‌شد و اجازه داده می‌شد تا این پودر بوسیله بایندر روی کریستالها بارگیری شود در ضمن کار از چسبیدن ذرات به همدیگر با استفاده از پودر منیزیم استئارات و تالک جلوگیری می‌شد سپس بوسیله هوای گرم 30°C - 25°C ذرات درون دیگ خشک می‌گردید و مراحل کار هر نیم ساعت تکرار می‌گردید تا تمام پودر ماده موثره روی

¹- HEAVY METALS

هسته‌های خنثی سوار گردد. آنگاه پلت تهیه شده الک می‌شد و اندازه مورد نظر (مش ۱۶-۱۸) برای تعیین تعداد ماده موثره بارگیری شده جدا می‌شد و آزمایشات کنترل روی آن صورت می‌گرفت مقدار پودر دارویی اولیه بکار رفته ۸۵۰ گرم دیکلوفناک سدیم بود.

پلت‌های حاصل دارای مش ۱۶-۱۸ بودند که مقدار ۳۰۰ میلی‌گرم از این پلت‌ها حدوداً ۹۰-۱۱۰ میلی‌گرم ماده موثره دارا بودند. پلت‌ها در کپسولهای ژلاتینی به هر کپسول ۳۰۰ میلی‌گرم ریخته شد آنگاه آزمایشات assay روی پلت‌ها صورت گرفت که به طور متوسط هر کپسول دارای ۱۰۰ میلی‌گرم ماده موثره بود آنگاه پلت‌های حاصل برای دادن پوشش پلیمری آماده بود و پوشش پلیمری روی آن داده می‌شد و تستهای آزادسازی دارو در مورد هر کدام به صورت ۲۴ ساعته مطابق فارماکوپه‌ها صورت می‌گرفت و شرایط بهینه تعیین می‌شد.

در نهایت پوشش پلیمری حاوی ۲٪ اودراجیت همراه ۱۰٪ پروپیلن گلیکول و کائولین که به صورت سوسپانسیون در اتیل الکل درآمده بود ریلیز مناسبی را پس از انجام تستهای پایداری از خود نشان داد. همچنین بکارگیری دو مقدار مختلف از پلیمر به همراه پلاستی‌سایزر مناسب بعد از انجام تسهای پایداری شرایط اپتیمم آزادسازی دارو را نشان داد.

پلت های حاوی پلیمر کربومر به تنهایی در شرایط سخت ریلیز مناسبی را نشان نداد. هر چند در شرایط دمای اتاق و استفاده از پروپیلن گلایکول تا حدی ریلیز آنها اصلاح شد.

۱-۴-۴ پوشش دادن ذرات پلت حاوی دیکلوفناک سدیم در فلویدبد

ابتدا مقدار ۱۵۰ گرم پلت حاوی دیکلوفناک سدیم وزن شده و در دستگاه گلت ریخته شد آنگاه دستگاه را روشن نموده ابتدا Container سپس هوای نازل^۱ و ونتیلاتور^۲ بعد پمپ را روشن می نماییم و سوسپانسیون حاوی اودراجیت ۲٪ به همراه کائولین و پروپیلن گلایکول را روی پلت ها پوشش می دهیم (ابتدا قیف و صفحه زیرین و سوراخ نازل همه چک می شود و سپس توری روی قیف در بالای آن نصب می شود، سپس در جای خود قرار می گیرد آنگاه دستگاه روشن می شود).

شرایط کار با کمک اسپری اتوماتیک دستگاه مخلوط پلیمر به همراه پلاستی سایزر بر روی پلت های دیکلوفناک اسپری می شود مقدار ۲ گرم منیزیم استئارات برای جلوگیری از چسبیدن ذرات بر محیط کار افزوده می شود.

Exhaust air flap 45

Spray air 1.25

Temperature 45°C

Outlet air temprature 35°C

V erder 06

¹- SPRAYING AIR

²- VENTILATOR

نتایج کار نشان داد که پوشش دار کردن بوسیله گلت پوشش‌های بسیار خوب و با کیفیت حاصل می‌نماید در ضمن شرایط کار آسانتر، محیط کار تمیزتر و اپراتوری آن قابل کنترل‌تر خواهد بود و پوشش‌های حاصل کاملاً یکنواخت و از نظر آزادسازی خوب می‌باشد و پیشنهاد می‌شود برای پوشش دادن ذرات و نه تهیه پایه‌های اولیه از فلویید استفاده کرد.

جذب استاندارد دیکلوفناک سدیم

در بخش تئوری این پایان‌نامه در مورد شرایط کار و محاسبات توضیح کافی داده شده است. در اینجا فقط مقادیر اندازه‌گیری شده این جذب گزارش می‌شود.
جذب استاندارد دیکلوفناک سدیم به طور میانگین $0/33$ می‌باشد.

Assay

۳۰۰ میلی‌گرم از پلت دربالون ۵۰۰ میلی‌لیتری با بافر $6/8$ (با ۴۰۰ میلی‌لیتر بافر به مدت ۳۰ دقیقه تکان داده می‌شود. سپس با بافر $6/8$ به حجم ۵۰۰ میلی‌لیتر رسانده می‌شود آنگاه محلول حاصل به وسیله صافی صاف می‌شود، ۲ میلی‌لیتر از محلول حاصل را برداشته به حجم ۲۵ میلی‌لیتر با بافر $6/8$ می‌رسانیم و در ۲۷۶ نانومتر جذب گرفته می‌شود.

استاندارد

۵۰ میلی گرم از دیکلوفناک سدیم استاندارد دربالون ۱۰۰ میلی لیتری به ۱۰ میلی لیتر
سود $\frac{1}{10}$ نرمال اضافه شود سپس با آب به حجم ۱۰۰ میلی لیتر میرسانیم از آن ۲
میلی لیتر برداشته با بافر ۶/۸ به حجم ۱۰۰ میلی لیتر می رسانیم.

$$\frac{0.404}{0.31} \times \frac{50 \times 2 \times 500 \times 25}{100 \times 100 \times 225 \times 2} \times 300$$

Assay، استاندارد ۰/۳۱

به طور متوسط ۰/۳۳

مش ۱۶ تا ۱۸: ۰/۴۰۴ ← ۱۰٪ بارگیری دارو انجام شد که بسیار مناسب می باشد.

در مرحله بعد assay از پلت های ماتریکسی تهیه شده بوسیله پلیمرهای اودراجیت
آ.اس.پی.او. و کربومر نیز گرفته شد.

شرایط کارهمان بود که برای پلت های مخزنی ذکر شد فقط زمان تکان دارو از ۳۰

دقیقه به دو ساعت افزایش یافت نتایج تقریباً مشابه پلت های مخزنی بود.

۲-۴-۴ پوشش دادن ذرات پلت حاوی دیکلوفناک سدیم در دیگ سنتی

در مرحله بعد پلیمر رتارد کننده (روی پلت هابارگیری شده توسط دارو) اسپری

گردید که شرایط بهینه کار در جدول ذکر شده تنها در اینجا بر این نکته اشاره می شود

که از درصدهای مختلف پلیمرهای مختلف استفاده شد. از حلالهای مختلف استفاده شد

و تستهای آزادسازی ۲۲ و ۲۴ ساعته برای هر کدام انجام گردید تا این نتایج حاصل شد.

پلیمر اودراجیت آر.اس.پی.او. (۱/۸ گرم) در ۲۰۰ میلی لیتر اتانول به همراه ژل آمورف سلیکامیکرونیزه شده به همراه تالک و منیزیم استئارات روی پلت های حاوی دارو پوشش داده شد. همچنین از پلاستی سایزر و رنگهایی مانند تیتانیوم اکساید و اکسید آهن استفاده شد و با توجه به آزمایشات آزادسازی دارو نتایج و تفسیرهایی در پایان ارائه شد. (به منحنی های دیسولوشن مراجعه شود).

همچنین از کربومر ۹۳۴ استفاده گردید که رهش حاصل از این پلت ها در نمودارهای دیسولوشن شده موجود می باشد. بهترین نتایج با پوشش کربومر ۰.۵٪ حاصل گردید. در زیر به چند نمونه فرمولاسیون اولیه آزمایشی اشاره می شود.

(۱) ۱۳ گرم پلت با مش ۱۶ دیکلوفناک سدیم با ۰/۷ گرم کربومر و ۵ میلی لیتر پروپیلن گلایکول و ۱۰۰ میلی لیتر اتیل الکل و ۱۰ میلی لیتر آب مقطر پوشش داده شد.

(۲) ۰/۷ گرم کربومر با ۱ میلی لیتر پروپیلن گلایکول و ۵۰ میلی لیتر آب مقطر در استیرر کاملاً هم زده شد و روی ۱۳ گرم پلت دیکلوفناک سدیم پوشش داده شد.

(۳) ۴۰ گرم پودر دیکلوفناک سدیم در ۴۰۰ میلی لیتر مخلوط آب مقطر و اتانول و PVP و اودراجیت ۰.۲٪ بوسيله Glatt روی ۶۰ گرم پایه با مش ۲۰ پوشش داده شد.

(۴) ۱۰۰ گرم هسته خنثی با ۲۰۰ گرم دیکلوفناک پودر و ۵۰ گرم تالک و ۱۵۰ میلی لیتر شربت ۰.۸۵٪ را به همراه ۲۵ گرم کربومر پوشش داده شد.

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۶۶۴۱۲۶۰-۰۵۱۱ تماس حاصل نمایید

(۵) ۲ گرم اودراجیت آر.اس.پی.او. با ۵۰ گرم پلت دیکلوفناک سدیم (۱/۸٪) و ۴ میلی لیتر پروپیلن گلیکول و اتیل الکل ۲۰۰ میلی لیتر پوشش داده شد. منیزیم استئارات ۱۰ گرم و تالک ۲۰ گرم در حین کار مصرف شد.

(۶) اودراجیت آر.اس.پی.او. (۲٪) + تری اتیل سیترات

(۷) ۱۱۰ گرم پودر دیکلوفناک سدیم + ۲۰ گرم تالک و نشاسته به ۸۰ گرم هسته خنثی با مش ۳۰ اضافه شد اودراجیت آر.اس.پی.او. (۲٪ محلول در اتانول به همراه کائولین و پلی اتیلن گلیکول روی پلتها پوشش داده شد.

مشکلات حین کار:

۱) چسبیدن کریستالهای اولیه سوکروز، هسته‌ای خنثی، پلتهای بارگیری شده و پلتهای پوشش داده شده به یکدیگر و ایجاد ذرات درشت و غیر قابل کنترل که با بکارگیری مقادیر مناسب در زمان مناسب لغزنده‌هایی مانند تالک و منیزیم استئارات این مشکلات برطرف خواهد شد.

۲) مسدود شدن برای اسپری در مراحل مختلف کار به دلایل زیر:

الف) مرطوب نشدن تالک در سوسپانسیون رنگ و غیره به طور کافی (۱ تا ۲

ساعت باید در استیرر به هم زده شود) همچنین در حین کار باید سوسپانسیون اسپری بوسیله استیرر هم زده شود.

ب) غلظت سوسپانسیون اسپری شونده زیاد می‌باشد (که باید غلظت سوسپانسیون

را کم نمود).

ج) سوراخ نازل اسپری مناسب نمی‌باشد و خیلی کوچک است (باید از نازل

مناسب استفاده شود).

د) دمای ورودی دیگ زیاد می‌باشد در نتیجه پوشش پلیمری در اسپری نیز حاصل

می‌شود.

ر- اندازه ذرات پیگمان و یا اکسیپان‌ها (تالک، تیتانیوم دی‌اکساید و غیره) بزرگ

می‌باشد که باید تصحیح شود بدین صورت که سوسپانسیون از فیلتر ۰/۱ میلی‌متر قبل از

استفاده عبور داده شود.

و- فشار اسپری نامناسب است (یا خیلی کم یا خیلی زیاد می باشد) که باید اصلاح شود.

ی - سرعت اسپری کردن کم می باشد در نتیجه مجرای اسپری مسدود می شود که باید سرعت اسپری را بیشتر کرد.

۳) سرعت اسپری کردن زیاد می باشد که باید هم پودر پراکنده شده هم سرعت اسپری با یکدیگر به صورت هماهنگ کمتر شود.

۴) در هر مرحله خشک کردن ذرات به خوبی صورت نگیرد و یا دمای پلت های حاصل کم باشد.

۵) دمای ذرات حاصل زیاد باشد که باعث ایجاد فیلم های نامناسب می شود.^۱
فاصله بین اسپری و ذرات مناسب نباشد.

مقدار پلیمر ناکافی و نامناسب باشد. (۶ تا ۳/۵ میلی گرم به ازای هر سانتیمتر مربع مناسب می باشد) همچنین در مورد داروهای قلیایی فعال مقدار پلیمر کمی بیشتر و در مورد داروهای اسیدی فعال مقادیر پلیمر کمی کمتر باید باشد.

مقادیر پلاستی سائزر در فرمولاسیون کافی نباشد (حداقل ۲۰ تا ۱۰ درصد پلاستی سائزر با خصوصیات آبدوستی و سازگاری مناسب با پلیمر در نظر گرفته شود).

¹ - SOFT AND STICKY FILMS

- ورقه ورقه شدن و نامناسب شدن پلیمر^۱

مقدار پلاستی سایزر را افزایش می دهیم و یا اسپری کردن مناسب حین کار را از نظر دور نمی کنیم.

۴-۵ آزمایشات آزادسازی دارو^۲

به دلیل محدودیت های فارماکوپه ای که درزمینه تستهای آزادسازی پلت دیکلوفناک آهسته رهش وجود دارد با توجه به طراحی انجام شده آزمایشات آزادسازی دارو بررسی گردید.

شرایط کار

زمان تجزیه^۳ و سرعت آزادسازی دارو از پلت های بدون پوشش و با پوشش مطابق روش زیر بررسی شد.

روش A فارماکوپه آمریکا^۴ آپارتوس^۲، ۵۰rpm و ۳۷° C که بخش اسیدی آن

شامل ۹۰۰ میلی لیتر از محلول $\frac{1}{10}$ نرمان هیدروکلریک اسید برای یک ساعت است که

چنین تهیه شد: ۳۹۳ میلی لیتر، هیدروکلریک اسید در ۲ لیتر آب ریخته شد و محلول ۲

نرمان حاصل شد سپس ۵۰۰ میلی لیتر از آنرا در ۱۰ لیتر آب می ریزیم تا هیدروکلریک

اسید $\frac{1}{10}$ نرمان حاصل شود.

¹ - CRACKING OF THE FILM

² - DISSOLUTION TESTS

³ - DISINTEGRATION TIME

⁴ - USP XX III

روش کار: استفاده از زنبیل چرخان^۱ با دور ۵۰rpm به مدت یک ساعت که در این مدت پلتها نباید دارویی آزاد نمایند.

$$st = \frac{68}{100} \times \frac{2}{100}$$

استاندارد: ۶۸ میلی گرم دیکلوفناک سدیم را در ۱۰ میلی لیتر سود $\frac{1}{10}$ نرمان حل کرده و با آب به حجم ۱۰۰ میلی لیتر می‌رسانیم ۲ میلی لیتر از آنرا با اسید $\frac{1}{10}$ نرمان به حجم ۱۰۰ میلی لیتر می‌رسانیم.

مرحله دوم: با فرض PH=4.5: 324 گرم سدیم استات را در شش لیتر آب مقطر با 0.250 لیتر اسید استیک گلاسیال مخلوط می‌نماییم PH را روی 4.5 تنظیم می‌نماییم از این مرحله هم دارویی نباید آزاد شود.

$$St : stock \times \frac{2}{100}$$

مرحله سوم: بافر فسفات PH=6.9

152 گرم سدیم فسفات به حجم 21lit با آب مقطر، سپس دو لیتر را به سطل منتقل کرده 6 lit اسید کلریدریک $\frac{N}{10}$ به آن اضافه کرده PH دقیقاً روی 6.8 ± 0.5 تنظیم می‌شود و با Hcl دو نرمال به 6.8 می‌رسانیم (اگر نرسیده بود)

مرحله چهارم: با فرفسفات PH=7.5

با 30% KOH, PH محلولهای مرحله سوم را به 7.5 می‌رسانیم حدوداً در هر وسیله ۱۰ میلی لیتر 30% KOH می‌ریزیم طول موج 276 نانومتر، بلانک در هر مرحله بافر

¹- BASKET

استفاده شده در آن مرحله است در ساعت اول و ۱۵ از مرحله چهارم نمونه برداری می شود.

$$\frac{A}{A_{st}} \times \frac{900}{100} \times \frac{68}{100} \times \frac{2}{100} \times 100$$

در صورتیکه ضریبهای مرحله ۸ و ۲۲ بالا بود رقت ۱۰ به ۵۰ هم اضافه می شود.

Moisture of pellets < 5%

محاسبات مربوط به پهاش:

$$PH = 1.2 : 1000 \times \frac{At}{380} \times 12.24$$

$$PH = 4.5 : 1000 \times \frac{At}{446} \times 12.24$$

$$PH = 6.8 : 1000 \times \frac{At}{443} \times 12.24$$

$$PH = 7.5 : 1000 \times \frac{At}{438} \times 12.24$$

همچنین رفتارهای کپسول حاوی پلتهای دیکلوفناک سدیم ۱۰۰ میلی گرمی از یکی

کارخانه معتبر (پارک دیویس) در این شرایط بررسی گردید تا شرایط بهینه برای تهیه

محیط آزادسازی دارو تعیین گردد.

۶-۴ آزمایشات پایداری

۱-۶-۴ کلیات

مقدمه

مهمترین جنبه در تهیه یک فرمولاسیون مناسب، پایداری شیمیایی دارو و سازگاری آن با سایر مواد موجود در فرمولاسیون می باشد. اولین قدم در این راه، اطمینان از پایداری بودن ماده موثره دارویی در مدت زمان استفاده است. در همین زمان باید سایر تغییرات شیمیایی و فیزیکی در مواد افزودنی و یا به طور کلی در فرمولاسیون به دقت بررسی گردد.

داروها براساس حساسیت آنها به شرایط محیط و یا پایداری به ۴ دسته تقسیم می شوند.^(۱)

دسته اول: در تمام شرایط پایدار هستند مانند کاتولین

دسته دوم: در صورتی که به طور صحیح به کار گرفته شوند پایدار هستند مانند

آسپرین

دسته سوم: به طور متوسط حتی با وجود نحوه صحیح مصرف تجویز می شوند و

پایدار نیستند مانند ویتامین ها.

دسته چهارم: بسیار ناپایدار هستند و به سرعت تجزیه می شوند مانند فرم محلول

بعضی از آنتی بیوتیک ها

تعریف بعضی از اصطلاحات

۲-۶-۴ آزمایش‌های تسریع شده پایداری^(۲)

مجموعه مطالعات برنامه‌ریزی شده که در آن سرعت تخریب فیزیکی شیمیایی دارو با استفاده از شرایط نگهداری سخت، افزایش می‌یابد. در انجام آزمایش‌ها می‌توان اثرات تغییرات طولانی مدت شیمیایی را بر روی دارو ارزیابی کرد. همچنین احتمال ایجاد شرایط نامساعد بر روی دارو مانند حمل و نقل و شرایط نامناسب نگهداری نیز بررسی می‌گردد.

۳-۶-۴ تاریخ انقضاء

مدت زمانی است که طی آن فرآورده تحت شرایط توصیه شده نگهداری پایدار باقی می‌ماند. در اکثر فرمولاسیون‌ها، ماده دارویی در اثر گرما، اکسیژن، نور و یا رطوبت تجزیه می‌شود. برای مثال: استرها مثل آسپرین و پروکائین در اثر رطوبت تجزیه می‌شوند و یا اسکوربیک اسید در اثر تجزیه اکسیداتیو خاصیت خود را از دست می‌دهد.^(۳) تاریخ انقضاء بر دارو بر روی تمامی بچ‌های تولیدی نوشته می‌شود.

۴-۶-۴ دمای متوسط کینتیک^(۴) (MKT)

برای انجام بررسی‌های کینتیک بعضی آزمایشگاه‌ها دارو را در دمای اتاق و بعضی در دمای بالاتر نگاه می‌دارند. این تفاوت باعث ایجاد تغییراتی در نتایج مطالعه می‌گردد. به عنوان مثال اگر دمای ذخیره 20°C برای یک سال 40°C برای سال بعد باشد غلظت نهایی ماده موثره حدود ۸۵٪ مقدار اولیه در واحد بود. میانگین دمای نگه‌داری برابر 30°C است ولی ذخیره دارو به مدت ۲ سال در این دما نشان دهنده نتایج ۸۵٪ نخواهد

بود. بنابراین روش بهتر به جای تعیین میانگین در دما، محاسبه ثابت سرعت واکنش در سال اول و سپس در سال دوم و بدست آوردن میانگین آنها خواهد بود. در نهایت این میانگین را می توان در معادله آربینوس جایگزین نمود و از روی آن پارامتری به نام دمای متوسط کنیتیک را بدست آورد.

$$K_i = A_e - \Delta H / RT_i \quad i = 1, \dots, 12$$

این پارامتر از میانگین حسابی در دما، دارای ارزش بیشتری است.

۴-۶-۵ مطالعات پایداری به روش زمان حقیقی

ارزیابی آزمایشها برای پایداری خصوصیات فیزیکی، شیمیایی، بیولوژیکی و میکروبیولوژی دارو در مدت زمانی پیش از زمان تاریخ انقضاء در این بررسی، نمونهها در شرایط ذخیره مورد استفاده در بازار داد و ستد دارویی نگهداری می شوند و به نام آزمایشهای طولانی مدت نیز معروفند.

نتیجه این تحقیقات برای تأیید و تصدیق تاریخ انقضاء پیشنهادی و همچنین تعیین شرایط ذخیره مناسب ضروری است. براین اساس فقط یک تاریخ انقضاء دو تستی را می توان بدست آورد، بنابراین آزمایشهای تسریع شده پایداری باید همیشه مکمل این مطالعات در شرایط ذخیره مورد انتظار باشند.

۴-۶-۶ پایداری از نگاهی دیگر

قابلیت حفظ ویژگیهای فیزیکی، شیمیایی، درمان و میکروبی فرآورده در ظرف یا بسته بندی مخصوص خود در این صورت معمولاً ۹۰٪ مقدار یا فعالیتی که روی برچسب

مشخص شده به عنوان حداقل مقدر یا فعالیت مورد قبول در نظر گرفته می شود. برای ارزیابی پایداری احتیاج به بررسی های آماری داریم بنابراین به تعریف بعضی از اصطلاحات این مبحث می پردازیم.

۷-۶-۴ اصطلاحات آماری^(۶و۵)

میانگین

میانگین از تقسیم مجموع داده ها بر تعداد آنها حاصل و با حرف یونانی μ مشخص می شود. چنانچه نتیجه مشاهدات را به صورت یک هیستوگرام در نظر بگیریم، جایگاه میانگین روی محور طول، معرف مرکز ثقل توزیع خواهد بود. برای محاسبه میانگین از فرمول زیر استفاده می شود.

$$\mu = \frac{\sum x}{N}$$

تعداد داده ها = N جمع داده ها = $\sum x$

- میانگین انحرافات^۱ (M.D)
- واریانس^۲
- انحراف معیار^۳ (S.D)
- ضریب تغییرات^۴ (C.V)
- آنالیز همبستگی^۵

1- Mean Deviation

2- Variance

3- Standard Deviation

4- Coefficient of variation

5- Correlation

• ضریب همبستگی پیرسون

۸-۶-۴ اصول کلی در آزمایشهای پایداری^(۲)

اهداف

اهداف عمده مطالعات پایداری در جدول زیر به صورت خلاصه آورده شده است.

اهداف	نوع مطالعه	مورد مصرف
- برای انتخاب فرمولاسیون مناسب و بسته‌بندی دلخواه	تسریع یافته	توسعه و پیشبرد محصولات
- برای اندازه‌گیری تاریخ انقضاء و شرایط نگهداری	تسریع یافته و زمان واقعی پایداری	توسعه و پیشبرد محصولات و ثبت بایگانی در پرونده
- برای اثبات صحت تاریخ انقضاء تعیین شده توسط روش تسریع یافته	زمان واقعی پایداری	تست و بایگانی در پرونده
برای اثبات اینکه هیچ تغییری در فرمولاسیون یا در طی پروسه تولید ایجاد نمی‌شود که اثر مخالف و مضر داشته باشد	روش تسریع یافته و زمان واقعی پایداری	برای اطمینان کیفیت در مجموع آزمایشات عمومی کنترل کیفیت

اهداف آزمایش پایداری

روند و چگونگی انجام این آزمایش ها

هنگامیکه فرمولاسیون نهایی و پروسه تولید یک دارو تصویب گردید، سازنده یک سری آزمایش های تسریع شده پایداری را بر روی دارو انجام خواهد داد و براساس این مطالعات تاریخ انقضاء و شرایط نگهداری محصول دارویی را تعیین خواهد نمود. برای ثبت در پرونده اولیاء امور تنظیمی دارو اطلاعاتی را درباره پایداری محصول دارو تقاضا خواهند کرد.

این اطلاعات معمولاً از هر دو راه تسریع شده و زمان واقعی پایداری بدست خواهد آمد. ولی در ابتدا برای تصویب دارو و تولید دارو، پایداری به روش تسریع شده بررسی می گردد و بعد از تصویب دارو، سازنده مطالعات پایداری زمان واقعی دارو را انجام خواهد داد. تا تاریخ انقضاء و شرایط نگهداری را که قبلاً ارائه شده بود تأیید نماید. در این هنگام، هرگاه تغییر و تبدیل عمده در فرمولاسیون دارو، پروسه ساخت، بسته بندی و ... ایجاد شود، لازم است مطالعات اضافی در رابطه با پایداری دارو انجام گردد و نتایج بررسی ها با اولیاء تنظیم دارویی مطابقت گردد.

۹-۶-۴ طراحی و برنامه ریزی آزمایش های پایداری^(۲)

انتخاب نمونه ها

در صورتی که ماده موثره فرمولاسیون تقریباً پایدار باشد نمونه های مورد آزمایش باید از دو بچ محصول دارویی انتخاب شود ولی در صورتی که ماده موثره ناپایدار باشد

نمونه از سه بیچ انتخاب خواهد شد. این نمونه‌ها باید نشان دهندهٔ پروسهٔ ساخت چه در مرحلهٔ پایلوت و چه در مرحله کامل تولید باشند. در صورت امکان بهتر است بیچ‌های نمونه به نحوی انتخاب شوند که در خود آنها از بیچ‌های متفاوت ماده موثره استفاده شده باشد. برای مطالعات مستمر بهتر است فاصله زمانی زیر برای نمونه‌گیری در نظر گرفته شود.

- در صورتی که فرمولاسیون پایدار باشد یک بیچ هر دو سال یکبار و در غیر اینصورت یک بیچ هر سال انتخاب شود.

- در صورتی که پروسهٔ پایداری فرمولاسیونی به تصویب رسیده باشد ولی یک تغییر عمده در فرمولاسیون باشد ساخت ایجاد شود یک بیچ در ۳-۵ سال انتخاب خواهد شد.

جزئیات مربوط به بیچ‌های انتخابی مانند شماره بیچ، تاریخ ساخت، اندازه آن و ... باید در گزارش دقیقاً ذکر گردد.

۱۰-۶-۴ چگونگی و شرایط آزمایش‌های پایداری

به طور کلی مطالعات پایداری به دو صورت انجام می‌شود. روش تسریع یافته و تعیین پایداری به روش زمان واقعی

مطالعات پایداری به روش تسریع یافته

شرایط آزمایش باید در منطقه آب و هوایی باشد که در آن محصول دارویی توزیع و استفاده می‌شود. همچنین این شرایط براساس نوع شکل دارویی نیز تنظیم می‌گردد. به

طور کلی مطالعات تسریع شده به میزان کمتری برای اشکال دارویی نیمه جامد و هتروژن مثل امولسیون ها استفاده می شود.

۱۱-۶-۴ آزمایش های تعیین پایداری به روش حرارتی

این آزمایش ها را به دو دسته کلی می توان تقسیم نمود.

۱- ایزوترمال که شامل روش آرینوس و روش تجربی امیر جاهد می باشد.

۲- غیر ایزوترمال که شامل روش راجرز می باشد.

علت انتخاب نام ایزوترمال این است که در طی چند آزمایش و در چند دمای معین

پایداری فرآورده دارویی مورد بررسی قرار می گیرد در حالیکه دما در هر آزمایش ثابت

نگه داشته می شود در آزمایش های غیر ایزوترمال نیازی به انجام آزمایش های جداگانه در

دماهای مختلف نبوده و فقط در طی یک آزمایش دما با برنامه معینی افزایش می یابد.

آزمایش های غیر ایزوترمال سریع تر از آزمایش های ایزوترمال است و فقط در محلول های

دارویی به کار برده می شود.

روش مبتنی بر قانون آرینوس

روش تجربی امیر جاهد

۱۲-۶-۴ آزمایش های تعیین پایداری به روش غیر حرارتی

استفاده از نور

استفاده از اکسیژن

استفاده از رطوبت

- سرعت واکنش و محاسبه آن در واکنش‌های شیمیایی
- اثر عوامل مختلف بر سرعت تخریب شیمیایی داروها در محلول
- اثر دما
- اثر PH
- اثر قدرت یونی
- اثر نمک
- اثر حلال
- واکنش‌های ساده
- واکنش‌های درجه صفر
- واکنش درجه اول
- واکنش درجه دو

آزمایشهای تسریع شده پایداری نگاهی دیگر

از آنجایی که تخریب دارو ممکن است توسط عوامل محیطی متعددی نظیر حرارت، نور، اکسیژن و رطوبت صورت پذیرد، اثر هر یک از این عوامل را بر تخریب دارو، می‌توان از طریق یک سری آزمایشهایی که در آنها این عوامل بطور مبالغه آمیزی تشدید شده باشند، و تعمیم نتایج حاصله به شرایط عادی نگهداری، بررسی نمود. این

آزمایشها که به آزمایشهای تسریع شده پایداری موسومند، سالیان زیادی است که جایگزین روش وقت گیر ادواری شده است.

۱۳-۶-۴ گزارش های پایداری

گزارشات پایداری با جزئیات لازم، طرح و مضمون کلی مطالعه، همچنین نتیجه گیری و خلاصه آن باید به دقت در پرونده ثبت گردد. نتایج به صورت جدول و گراف ارائه شود برای هر بچ نتایج آزمایشها باید هم در زمان ساخت و هم در طی بسته بندی گزارش شود. یک فرم استاندارد که شامل خلاصه نتایج برای محصولات دارویی باشد لازم است. ارزیابی پایداری محصولات مانند تاریخ انقضاء پیش بینی شده شرایط نگهداری باید براساس همین نتایج باشد.

۱۴-۶-۴ کاربرد کینتیک در مطالعه پایداری فرآورده های دارویی

مطالعه سرعت واکنش های شیمیایی نسبت به زمان و اثر عوامل مختلف بر سرعت واکنش، کینتیک نامیده می شود. مهمترین کاربردهای کینتیک واکنش ها در داروسازی عبارتند از:

(۱) تعیین زمان عمر مفید داروها

(۲) تعیین بهترین شرایط جهت نگهداری و محافظت فرآورده های دارویی

(۴) مطالعه تأثیر اجزاء فرمولاسیون در پایداری داروها

روش های تجزیه

به منظور ارزیابی مطالعات پایداری، روش های تجزیه باید تا حد لازم شامل تمام تست های خصوصیات فیزیکی، شیمیایی، بیولوژیکی و میکرو بیولوژیکی باشند. کلیه خصوصیات محصول که توسط پایداری آن تحت تأثیر قرار می گیرند مانند نور، و کارآیی^۱ تست های فیزیکو شیمیایی مانند (سختی- زمان باز شدن - وزن مخصوص و ...) همچنین برای اشکال دارویی جامد خوراکی و نیمه جامد زمان انحلال که دلالت بر پایداری بیوفارماسوتیک دارد باید ارزیابی گردد.

میزان انحراف استاندارد در این مترها باید محاسبه و گزارش گردد.

روش هایی که برای ارزیابی ترکیبات دارویی و محصولات حاصل از تخریب آنها استفاده می شود باید نسبت به آنها به صورت اختصاصی عمل کنند و دارای حساسیت کافی باشد. همچنین آزمایش هایی که کارآیی مواد افزودنی مانند مواد ضد میکروبی و محافظها را ارزیابی می کند باید گویای پایداری آنها در مدت زمان تاریخ انقضاء باشد.

۱۵-۶-۴ مطالعات پایداری به روش زمان واقعی

شرایط بسته بندی آزمایش باید بسیار نزدیک به شرایط واقعی بسته بندی مورد انتظار در سیستم توزیع باشد. در طول مدت زمان مطالعات (به منظور ثبت و بایگانی) نتیجه حداقل ۶ ماه مطالعات پایداری باید در زمان ثبت در دسترس باشد. البته ممکن است که پرونده ثبت و بایگانی قبل از پایان این مدت زمان ۶ ماه ارایه و تقدیم شود.

¹- POTENCY

قابلیت تکرار آزمایش ها و ارزیابی نتیجه آنها

در فاز پیشرفت قابلیت تکرارپذیری معقولی به منظور حمایت کاربردی در فواصل زمانی زیر باید وجود داشته باشد.

- برای مطالعات تسریع شده در فاصله زمان ۰، ۱، ۲، ۳ و فاصله زمانی ۶ ماه.
- برای آزمایشات زمان واقعی در فاصله زمانی ۶۰ و ۱۲ ماه و بیشتر از یک بار در سال.

برای مطالعات در حال انجام نمونه‌های آزمایش ممکن است با قابلیت تکرار پذیری کمتری آزمایش گردند، برای مثال در فاصله زمانی ۶ ماه برای تأیید تاریخ انقضاء موقتی یا هر ۱۲ ماه برای دارویی که کاملاً تأیید و ساخته شده است، فرمولاسیون‌هایی که به میزان زیادی پایداری هستند پایدار ممکن است بعد از اولین ۱۲ ماه و در پایان تاریخ انقضاء آزمایش گردد. نتیجه آزمایش‌ها در صورتی که هیچ تخریب عمده و یا تغییر در خصوصیات فیزیک و شیمیایی محصول صورت نگیرد و قابل مشاهده نباشد ثبت در نظر گرفته می‌شود.

فاصله زمانی (ماه)	درصد رطوبت (درجه)	دمای بسته‌بندی و نگهداری °C
۶ ماه	٪۷۵	برای آب و هوای گرم با بازار جهانی (منطقه IV) ۴۰°C
۳ ماه	٪۷۵	برای آب و هوای معتدل و منطقه گرمسیری (منطقه II) ۴۰°C

نمونه‌ای از آزمایش‌های تسریع شده پایداری

به طور کلی شرایط نگهداری به مدت ۶ ماه در دمای حداقل 15°C بالاتر از دمایی که در طولانی مدت برای بسته‌بندی انتظار می‌رود و شرایط رطوبت نسبی مناسب تنظیم می‌گردد. بسته‌بندی و نگهداری در دمای بالاتر و فاصله زمانی کمتر نیز به خصوص برای منطقه‌ها یا بازار جهانی به کار می‌رود برای مثال ۳ ماه در دمای $45-50^{\circ}\text{C}$ و ۷۵٪ رطوبت.

هنگامیکه تغییراتی خارج از محدوده تعیین شده در مطالعات تسریع شده بوجود آید، بررسی‌های اضافی نیز انجام می‌گیرد برای مثال دمای $30-32^{\circ}\text{C}$ و رطوبت نسبی ۶۰٪ نگهداری و بسته‌بندی در شرایط رطوبت نسبی بالا به ویژه برای اشکال دارویی جامد در بسته‌بندی نسبتاً نفوذپذیر به کار می‌رود برای محصولاتی که ظروف آنها دارای یک سد و مانع رطوبتی است، آزمایش در شرایط رطوبت بالا ضرورتی ندارد.

۱۶-۶-۴ بخش تجربی آزمایشات پایداری

آزمایشات پایداری انجام شده در این پایان نامه

آزمایشات پایداری تسریع شده سه ماهه

ابتدا کپسولهای حاوی ۱۰۰ میلی گرم پلت آهسته رهش دیکلوفناک که قبلاً به دقت وزن شده بود و در کپسول ریخته شده بود به صورت زیر بسته‌بندی شد در درون بلیستر در شرکت داروسازی حکیم در ردیف‌های ۱۰ عددی بسته‌بندی شد. ۶۰ کپسول حاوی پلت‌های دیکلوفناک سدیم آهسته رهش ۱۰۰ میلی گرمی برای آزمایشات تهیه شد آنگاه

در دمای ۴۵ درجه سلیسوس در شرایط رطوبت ۷۵ درصد و همچنین در شرایط بدون رطوبت قرار داده شدند به این صورت که ۳۰ کپسول (۳ بسته) در شرایط کاملاً خشک و دمای ۴۵ درجه سلیسوس و ۳۰ کپسول (۳ بسته) در شرایط ۷۵ درصد رطوبت و ۴۵ درجه سلیسوس قرار داده شد و هر ماه نمونه برداری نموده و آزمایشات آزادسازی برای هر دو محیط انجام می شد تا ماه سوم که آخرین آزمایشات آزادسازی دارو انجام شد و نتایج آن به صورت نمودار آزادسازی آزمایشات پایداری رسم گردید و دربخش تغییر نتایج مورد بحث قرار گرفت.

آزمایشات پایداری زمان واقعی

۶۰ کپسول دیکلوفناک سدیم آهسته رهش ۱۰۰ میلی گرمی در شرایط دمای اتاق از تابستان سال ۸۰ تا تابستان سال ۸۱ نگهداری شد پس از یک سال آزمایشات آزادسازی دارو از آنها صورت گرفت و نتایج به صورت نمودار آزادسازی آزمایشات پایداری در دمای اتاق رسم گردید و دربخش تفسیر نتایج مورد بحث قرار گرفت.

توضیح اینکه فرمولاسیونهای به همراه پلاستی سایزر در شرایط سخت (رطوبت ۷۵ درصد و دمای ۴۰ درجه سلیسوس و محیط خشک دمای ۴۵ درجه سلیسوس) در مقایسه با شرایط دمای اتاق تغییر چندانی در سرعت رهش نشان ندادند. هرچند با توجه به شرایط نگهداری پلیمر اودراجیت (زیر ۳۰ درجه سلیسوس و در جای خشک) و تغییرات پلیمر بدون پلاستی سایزر به نظر می رسد که شرایط نگهداری پیشنهادی همان دمای زیر ۳۰ درجه سلیسوس و در جای خشک باشد.

۱۷-۶-۴ تفسیر نتایج پایداری

نمودارهای آزادسازی دارو از پلت‌های دیکلوفناک سدیم ۱۰۰ میلی‌گرمی آهسته رهش در شرایط عادی (۲۵ درجه سلیسوس) و در شرایط سخت (۴۰ درجه سلیسوس و ۷۵ درصد رطوبت و ۴۰ درجه سلیسوس بدون رطوبت) با استفاده از پلاستی‌سایزر و مواد جانبی همچون بدون استفاده از پلاستی‌سایزر و مواد جانبی نشان می‌دهد که:

(۱) استفاده از پلاستی‌سایزر در فرمولاسیون نهایی پلیمر ضروری می‌باشد و بدون پلاستی‌سایزر پلیمر پایداری خوبی از نظر آزادسازی دارو نشان نمی‌دهد. (به نمودارهای دیسولوشن مراجعه شود).

(۲) استفاده از پلاستی‌سایزر از حصول نتایج نامناسب آزادسازی دارو در مورد کربومر جلوگیری می‌نماید.

(۳) استفاده از پلاستی‌سایزر از حصول نتایج نامناسب در مورد اودراجیت آر.اس.پی.او. جلوگیری می‌نماید.

(۴) استفاده از مواد جانبی آبدوست در فرمولاسیون پلت‌های پوشش داده شده بوسیله اودراجیت آر.اس.پی.او. ضروری می‌باشد و بدون استفاده از این مواد آبدوست پلت‌ها رهش مناسبی نشان نمی‌دهند.

(۵) استفاده از مواد جانبی آبگریز در فرمولاسیون پلت‌های پوشش داده شده بوسیله کربومر ضروری می‌باشد و بدون استفاده از این مواد آبگریز پلت‌ها رهش مناسبی نشان نمی‌دهند.

۶) برای بهینه‌سازی رهش دارو از پلیمرهای اودراجیت و همچنین کربومر استفاده از دو مقدار مختلف پلیمر لازم می‌باشد.

۷) در شرایط بهینه سرعت آزادسازی دارو از پلت‌های اودراجیت آ.اس.پی.او. نسبت به شرایط عادی پس از سه ماه شرایط سخت تغییر چندانی نمی‌کند. ($P < 0.01$) همچنین پلت‌های کربومر محافظت شده بوسیله مواد پوششی آبگریز و تأخیری رهش مناسبی نشان می‌دهد.

۸) توصیه می‌شود با توجه به شرایط نگهداری پلیمر (ذکر شده روی برچسب کارخانه سازنده پلیمر) یعنی دمای زیر ۳۰ درجه سلیسوس و دور از رطوبت، این شرایط نگهداری در مورد پلت‌های پوشش داده شده بوسیله اودراجیت رعایت شود تا رهش بهینه از پلت‌ها حاصل گردد.

۹) در مورد کرمومر ۹۳۴ به دلیل حساسیت به رطوبت نگهداری پلت‌ها در ظروف کاملاً دربسته و به دور از رطوبت ضروری به نظر می‌رسد.

۱۰) برای جلوگیری از سخت شدن پلیمر در شرایط پایداری سخت در مورد اودراجیت پلاستی سائزر با حداقل ۲۰-۱۰ درصد همچنین مواد جانبی آبدوست لازم و ضروری می‌باشد.

۱۱) در پایان می‌توان گفت اودراجیت‌ها به دلیل غیر وابسته به پ هاش محیط (درپ هاش ۱ تا ۸) و پایداری مناسب در شرایط سخت همچنین رهش‌های مناسب. از

نظر اقتصادی، شرایط کار کردن با پلیمر، پلیمرهای مناسبی برای پوشش دار کردن اشکال پیوسته رهش پلت می‌باشند.

۴-۷ تهیه عکس‌های میکروسکوپ الکترونی (SEM)

به منظور بررسی چگونگی روکش گرفتن پلت‌ها عکس‌های میکروسکوپ الکترونی تهیه گردید. همچنین نمای ظاهری و درونی پلت‌ها بوسیله این عکس‌ها نمایان گردید.

(External and internal morphology of the E.R pellets)

تهیه (SEM)^۱

از پلت‌های روکش شده بوسیله اودراجیت RSPO و کاربوپول 934 که بوسیله پلاستی‌سایزر و مواد جانبی مناسب روی پلت‌های حاوی دیکلوفناک سدیم پوشش داده شده بود به منظور ارزیابی نحوه پوشش گرفتن ذرات بوسیله میکروسکوپ الکترونی عکس‌هایی با بزرگنمایی مناسب تهیه شد.

نمونه شماره (۱): پلت‌های دیکلوفناک سدیم 100mg ER^۲ پوشش داده شده بوسیله پلیمر اودراجیت RSPO نمای ظاهری سطحی^۳ و برش عرضی پلت‌ها (با بزرگنمایی ۱۰۰۰ برابر) همانگونه که ملاحظه می‌شود پوشش‌ها کاملاً یکنواخت چه

¹- SCANNING ELECTRON MICROGRAPHS

²- EXTENDED RELEASE

³- SURFACE

درنمای ظاهری چه دربرش عرضی روی پلت‌ها کوت شده است. بررسی‌های آزادسازی دارو نیز مناسب بودن پوشش‌های اودراجیت RSPO را تأیید می‌نماید (ریلیز تکرارپذیر و یکنواخت در آزمایشات مختلف آزادسازی ۲۴،۲۲ ساعته همچنین آزمایشات پایداری تسریع شده ۳ ماهه

نمونه شماره (۲): پلت‌های دیکلوفناک سدیم ER, 100mg پوشش داده شده بوسیله پلیمر کربومر (کاربوپول 934) نمای ظاهری سطحی و برش عرضی پلت‌ها (با بزرگنمایی ۱۰۰۰ برابر) همانگونه که ملاحظه می‌شود پوشش‌ها کاملاً یکنواخت چه درنمای ظاهری و چه دربرش عرضی روی پلت‌ها پوشش شده است. بررسی آزادسازی دارو نیز مناسب بودن پوشش‌های کربومر 934 را تأیید می‌نماید (ریلیز تکرارپذیر و یکنواخت در آزمایشات مختلف آزادسازی ۲۴،۲۲ ساعته همچنین آزمایشات پایداری تسریع شده سه ماهه

۱-۷-۴ تفسیر عکس‌های میکروسکوپ الکترونی

نتیجه‌گیری: پوشش‌های تهیه شده بوسیله دستگاه وورسترهمچنین روش پوشش دادن در دیگهای سنتی از یکنواختی و ظاهری مناسب برخوردار می‌باشد. به سبب ارزان بودن، راحتی شرایط کار و در دسترس بودن روش دیگهای سنتی و اسپری هوا برای پوشش دادن پلت‌ها پیشنهاد می‌گردد در صورتی که شرایط کار و روش به کار رفته مطابق شرایط ذکر شده بهینه گردیده و اپتیمایز گردد.

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoo.cn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۶۶۴۱۲۶۰-۰۵۱۱ تماس حاصل نمایید

پوششهای تهیه شده بوسیله دستگاه وورستر از کیفیت و کارایی بالایی برخوردار
است اما شرایط کار و هزینه‌های تهیه این پوشش‌ها نیز در جای خود در خور توجه
می‌باشد.

پوشش‌های اودراجیت RSPO از یکنواختی و ظاهر بهتری در مقایسه با کربومر
934 برخوردار می‌باشد به شرط آنکه از پلاستی‌سایزر مناسب و مواد جانبی لازم
بهره‌گیری شود.

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoo.cn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۶۶۴۱۲۶۰-۰۵۱۱ تماس حاصل نمایید

فصل ششم

نتیجه‌گیری و تفسیر

مساحت بهینه برای آزادسازی مطلوب دیکلوفناک سدیم حدود ۱۰ سانتی متر مربع و میزان پلیمر و رتارد کننده برای هر سانتی متر مربع پلت حدود ۰/۴ میلی گرم می باشد.

آزادسازی دارو از پلت عمدتاً وابسته به دو عامل میزان پلیمر و سطح پلت می باشد هر چند مواد کناری مانند تالک، پلاستی سایزرهای آبدوست و آب گریز و نوع پلت (ماتریکس یا مخزنی) و عوامل دیگر نیز در این میان نقش دارند. اما به نظر می رسد مهمترین عامل همان میزان پلیمر رتارد کننده است که تعیین کننده سطح آزادسازی دارو می باشد. همچنین اندازه پلت های اولیه نقش تعیین کننده در رهش بهینه دارد.

در مورد اودراجیت ذکر این نکات بسیار حیاتی می باشد که شکل ماتریکسی آن از نظر رهش بسیار متفاوت از مخزنی می باشد به دلیل پایداری مناسب فرم مخزنی اودراجیت در شرایط بحرانی (۷۵٪ رطوبت و ۴۵ درجه سانتیگراد) با اصلاح فرمولاسیون و استفاده از پلاستی سایزرهای آبدوست می توان رهش دارو از این پلت ها را بهینه نمود.

اودراجیت آر.اس.پی.او. به دلیل غیر وابسته بودن به پ هاش محیط از نظر آزادسازی دارو نسبت به کربومر که وابستگی بیشتری به پ هاش محیط نشان می دهد مطلوبتر است هر چند نمودارهای آزادسازی دارو از پلت های پوشش داده شده بوسیله اودراجیت نشان می دهد که اودراجیت آر.اس.پی.او. در پ هاش ای قلیایی آزادسازی بیشتری نشان می دهد و کاملاً غیر وابسته به پ هاش هم نیست اما در محدوده پ هاش ۱ تا ۸ تقریباً رفتار تکرارپذیر و پایداری از خود نشان می دهد. همچنین رهش پلت های پوشش داده شده با اودراجیت آر.اس.پی.او. پایداری بهتری نسبت به کربومر ۹۳۴ نشان می دهد.

اودراجیت آر.اس.پی.او. غیر محلول در آب می باشد و فیلمهای آن بر پایه استرهای
نوترال متاکریلیک اسید قرار دارد که با مقادیر کمی از تری متیل آمونیواتیل متاکریلت
کلراید همراه می باشد.

Molar ratio of quaternary ammonium groups to the neutral ester groups is
1:40 (Corresponding to roughly 25 meq./100g)

از آنجائیکه گروههای که آمونیوم چهارتایی تعیین کننده حلالیت در آب و قابلیت
آزادسازی از این پلیمرها می باشد. با توجه به شرایط ذکر شده اودراجیت آر.اس.پی.او.
پلیمری مناسب برای آهسته رهش کرده داروها می باشد. هر چند برای رهش مناسب نیاز
به پلاستی سایزر دارد در مقادیر کم از اودراجیت آر.اس.پی.او. (۱/۸٪) آزادسازی دارو
از این پلیمر کاملاً تحت تأثیر اندازه ذره ای ، اکسپانهای بکار رفته (تالک، پلاستی سایزر،
کائوبین و ...) و روش تهیه پلت (ماتریکسی، مخزنی) و خلل و فرج ایجاد شده در پلت
بوسیله پلاستی سایزر و حتی موادی چون تیتانیوم دی اکساید و اکسید آهن به عنوان
رنگ می باشد. در حالیکه در مقادیر بالای اودراجیت آر ای پی او آزادسازی دارو چه در
فرم مخزنی چه در فرم ماتریکسی حتی با بکارگیری پلاستی سایزرهای مختلف بیشتر
تحت تأثیر گروههای آمونیوم چهارتایی می باشد.

برای حصول نتایج مناسب از پلیمر اودراجیت آر.اس.پی.او. اضافه نمودن ۱۰-۲۰٪

پلاستی سایزر ضروری به نظر می رسد. همچنین افزودن تالک و یا سیلیکاژل میکرونیزه

شده و یا گلسیروول مونواستئارات و یا منیزیم استئارات به عنوان گلایدنت (Glidants) لازم می باشد.

از آنجایی که ادعا شده است که در محدوده پ هاش ۱ تا ۸ این پلیمر کاملاً غیر وابسته به PH دارو را آزاد می نماید قاعداً باید رفتار پلیمر در این محدوده پ هاش با آب مقطر رفتار مشابهی نشان دهد که البته بررسی ها نشان می دهد که در پ هاش قلیایی این پلیمر آزادسازی مناسب تری نشان می دهد حتی قدرت یونی بافرها تغییراتی را در آزادسازی دارو از این پلیمرها ایجاد می نمایند اما نکته مهم این است که این موارد در محدوده قابل قبول می باشد و پایداری این پلیمرها در این محیطها کاملاً اثبات شده می باشد.

پس در نهایت می توان گفت که اودراجیت آر.اس.پی.او. پلیمری مناسب جهت آهسته رهش کرده پلت های دیکلوفناک می باشد در مورد داروی کم محلولی مانند دیکلوفناک سدیم می توان گفت که سرعت آزادسازی دارو بوسیله فرکانس تجزیه و حلالت شکل دارویی تعیین می شود یعنی اگر دارو بوسیله پوششهای ضخیم فاقد خلل و فرج (فاقد پلاستی سایزر آبدوست و اکسپیانهای مانند کائولین و غیره) پوشش داده شود آزادسازی دارو بسیار بسیار کم و دیر صورت خواهد پذیرفت و مقادیر درمانی غلظت دارو هرگز ایجاد نخواهد شد اما اگر پوشش مناسب از لحاظ ضخامت و خلل و فرج ایجاد شود آنگاه می توان رهش مناسبی از دارو در غلظت درمانی مشاهده نمود هر چند خصوصیات خود ماده موثره دارویی نیز در این میان نقش مهمی ایفا می نماید یعنی

اگر دارو به صورت نمک به کار برده می شود (در اینجا دیکلوفناک سدیم) باید توجه داشت که این نمک به صورت مولکولهای خنثی می باشد یا یونهای فعال.

پس به طور کلی با توجه به نمودارهای آزادسازی دارو بوسیله اودراجیت آر اس پی او می توان گفت که حتی بکارگیری مقادیر کم پلیمر (۲٪) بدون پلاستی سائزر رهش مناسبی از خود نشان نمی دهد اما با بکارگیری پلاستی سائزر مناسب رهش های مناسبی مشاهده می شود همچنین پایداری این رهش ها بوسیله پلاستی سائزر بهبود می یابد و بطور کلی این پلیمر نیاز به پلاستی سائزر دارد تا رهش مناسبی از خود بروز دهد و پایداری مناسبی پیدا نماید. در مورد کربومر به نظر می رسد که این پلیمر بیشتر تحت تاثیر پاش محیط می باشد و در پ هاش قلیایی دارو با سرعت زیادی آزاد می نماید و در ضمن در بررسی های پایداری در شرایط رطوبت و دمای بالا آزادسازی بیشتری از خود نشان می دهد. که البته می توان با اکسپیانهای آب گریز و حفاظت این پلیمر بوسیله واکس ها رهش بهتری از این پلیمر مشاهده نمود. همچنین با بکارگیری دو درصد مختلف پلیمر می توان مشکلات مربوط به پایداری رهش از این پلیمر را بهبود بخشید.

همچنین در مورد شرایط کار به نظر می رسد روش پراکندگی پودر و اسپری کردن دردیگهای سنتی بسیار موفق تر و قابل کنترل تر و آسان تر و از نظر اقتصادی بسیار کم هزینه تر از روش فلویدبند و وورستر باشد همچنین با توجه به تجربیاتی که در این زمینه در کشور در ساخت درازه و کنترل شرایط کار وجود دارد ساخت این شکل دارویی با این روش بسیار عملی تر می باشد. همچنین گرد نمودن ذرات بوسیله دیگ

ستنی خیلی مناسب تر صورت می گیرد. چرا که چرخش و وزن خود ذرات اولیه در گرد نمودن کریستالهای سوکروز بسیار کمک کننده خواهد بود و نتایج مناسبی به بار خواهد آورد. اما روش فلویدبند برای روشک دادن ذرات مناسب می باشد و می توان برای روشک دادن و پلت های بارگیری شده از این دستگاه به راحتی استفاده نمود. هرچند که پوشش های حاصل از دیگ ستنی نتایج بسیار قابل قبول و مناسبی نشان می دهد و قابل مقایسه با دستگاه فولیدبند می باشد اما محیط کار و کنترل شرایط با گلت راحت تر می باشد و تمیزتر است. در مورد پایداری و آزمایشات انجام شده به نظر می رسد که دمای زیر ۳۰ درجه سلیسوس و دور از رطوبت برای نگهداری پلت های کوت شده با اودراجیت و کربومر مناسب و ضروری باشد چرا که پلتهای نگهداری شده در شرایط اتاق پایداری خوبی نشان دادند. نقش و اهمیت اکسیپان ها در پایداری پلیمرها بخوبی روشن و واضح می باشد و نمودارهای آزادسازی نشان می دهد که سرعت آزادسازی فرمولاسیون پلت های ۲۴ ساعته پوشش داده شده با اودراجیت آراس پی او به همراه پلاستی سائزر در شرایط آزمایشات تسریع شده تغییر چندانی نکرده ($P < 0.01$) بکارگیری آنها در شرایط بهینه ضروری می باشد. چرا که پلت های حاوی پلاستی سائزر پایداری و ریلیز مناسبی از خود نشان دادند. اودراجیت ها در شرایط سخت و آزمایشات تسریع شده سه ماه پایداری قابل قبول و مناسبی از خود نشان می دهند به شرطی که از پلاستی سائزر استفاده شود. بکارگیری اودراجیت و کربومر نسبت به اتیل سلولز بسیار آسانتر و شرایط کار (اسپری کردن و زمان اسپری کردن و کنترل شرایط کار) راحتتر

می باشد. همچنین بکارگیری شربت قند نسبت به (PVP) چسبندگی مناسب تری را نشان می دهد و مناسب تر می باشد چه در مرحله ساخت هسته ای چه در مرحله بارگیری دارو دیکلوفناک سدیم.

نتیجه بررسی های آماری پایداری فرمولاسیون ها

در بررسی های آماری پایداری فرمولاسیون ها در آزمایشات پایداری تسریع شده سه ماهه در محیط خشک، محیط مرطوب با درجه حرارت بالا ($75\%RH, 45^{\circ}C, 45^{\circ}C$) نتایج زیر حاصل گردید.

لازم به ذکر است که در بررسی های آماری از آنالیز واریانس یک طرفه^۱ با نرم افزار (Spss 10) استفاده گردید و هر جا که اختلاف آماری معنی داری بین فرمولاسیون ها به وسیله تست (One way Anova) وجود داشت از آنالیز (Multiple Comparisons) و تست آماری (Scheffe) به عنوان (Post Hoc tests) استفاده گردید تا مشخص شود در کجا اختلاف آماری بین فرمولاسیون ها وجود دارد. همچنین (Standard Deviation) و تست هموژنیته واریانس ها موجود می باشد.

¹ - ONE WAY ANOVA

نتایج

دارو از پلت‌های تهیه شده با کربومر ۹۳۴ در مقادیر بکار رفته پلیمر سریعتر از زمان پیش‌بینی شده ۲۲ ساعت دارو را آزاد می‌نماید و از نظر آماری اختلاف معنی‌داری با فرانس دارد. ($P < 0.05$)

اودراجیت آراس پی او با پلاستی سائزر:

در محیط خشک و محیط مرطوب در طی آزمایشات سه ماهه تسریع شده پایداری از نظر آزادسازی اختلاف معنی‌داری (بین نمونه‌ها در طی ماههای مختلف) وجود ندارد.

اودراجیت آراس پی او با پلاستی سائزر:

در محیط خشک و محیط مرطوب از نظر آزادسازی با اودراجیت بدون پلاستی سائزر اختلاف جزئی دارد. ($P < 0.05$, $P = 0.046$)

کربومر با پلاستی سائزر:

در محیط خشک و محیط مرطوب در طی آزمایشات پایداری تسریع شده سه ماهه از نظر آزادسازی اختلاف معنی‌داری دارد. ($P < 0.05$)

کربومر با پلاستی سائزر: در محیط خشک در مرطوب از نظر آزادسازی با فرانس اختلاف معنی‌دار دارد.

اودراجیت با پلاستی سائزر: در محیط خشک و محیط مرطوب از نظر آزادسازی با فرانس اختلاف معنی‌دار دارد و دارو را کمتر از حد مورد نظر آزاد می‌نماید.

اودراجیت + کربومر: در محیط خشک و محیط مرطوب با رفرانس اختلاف معنی داری ندارد دارو را برطبق استاندارد موردنظر آزاد می نماید یعنی در پلت های کوت شده با مخلوط دو پولیمر اودراجیت آراس پی او و کربومر با نسبت مشخص سرعت آزادسازی دارو در مدت ۲۲ ساعت برطبق استاندارد موردنظر دارو آزاد می گردد.

همچنین پلت های تهیه شده با مخلوط دو پولیمر اودراجیت آراس پی او و کربومر با تغییراتی در طول مدت آزادسازی دارو از ۲۲ ساعت به ۲۴ ساعت افزایش یافته و سرعت آزادسازی دارو با استانداردهای پیش بینی شده کاملاً مطابقت داشت. پلت های تهیه شده با مخلوط دو پلیمر اودراجیت آراس پی او و کربومر جهت تهیه فرم پیوسته رهش دیکلوفناک سدیم 100mg پیشنهاد می گردد زیرا پلت های تهیه شده با این پلیمرها دارای آزادسازی مناسب می باشند. همچنین دربررسی های پایداری تسریع شده سه ماهه در شرایط سخت از پایداری مناسبی از نظر آزادسازی دارو (به همراه پلاستی سائزر مناسب) برخوردار می باشد.

پس در پایان می توان گفت

دارو از پلت های تهیه شده با پولیمرهای اودراجیت آراس پی او و کربومر براساس واکنش نزدیک به درجه صفر در مدت ۲۲ و ۲۴ ساعت آزاد می گردد که با نمونه های رفرانس (Park Davis) اختلاف گویایی ندارد.

خلاصه و نتیجه

باتوجه به مزایای شکل دارویی پلت آهسته رهش خوراکی و با توجه به نیازهای موجود همچنین بررسی امکانات لازم جهت تهیه این شکل دارویی روش روکش با استفاده از دیگ‌های سنتی^۱ و فلویدبد برای تهیه پلتهای آهسته رهش خوراکی دیکلوفناک سدیم با استفاده از پلیمرهای اکریلیک رزین برگزیده شد.

مراحل کار به ترتیب زیر می باشد.

۱- تحقیق و بررسی روشهای مختلف تهیه پلت و مواد و امکانات لازم

۲- آزمایشات میکرومریتیکس کریستالهای شکر به عنوان پایه‌های اولیه برای تهیه

هسته‌ای خنثی

۳- تهیه هسته‌های خنثی به روش Spray Dry, Dusting powder در دیگهای

سنتی.

۴- آزمایشات میکرومریتیکس روی هسته‌های خنثی تهیه شده و در مرحله بعد

بررسی و آزمایشات کنترل فیزیکوشیمیایی و میکروبی بر روی هسته‌های تهیه شده

و اپتیمم سازی هسته‌های خنثی تهیه شده.

۵- بارگیری دارو روی هسته‌های خنثی و آزمایشات کنترل فیزیکوشیمیایی و

میکروبی.

۶- پوشش دادن پلت‌های حاوی دیکلوفناک سدیم بوسیله اکریلیک رزین‌ها

¹- PAN COATING

۷- طراحی آزمایشات آزادسازی پلت‌ها (۲۴ ساعته و ۲۲ ساعته پوشش داده شده و بررسی آنها).

۸- بهینه سازی پوشش‌های پلیمری طبق استانداردهای موجود.

۹- بررسی آزادسازی دارو از پلت‌های آهسته رهش دیکلوفناک سدیم شرکت پارک دیویس آمریکا و مقایسه بین آزادسازی‌ها.

۱۰- آزمایشات پایداری تسریع شده سه ماهه و طولانی مدت برای بررسی پایداری فرمولاسیون‌های تهیه شده.

۱۱- تست‌های آماری و بررسی و تجزیه و تحلیل و آنالیز آماری فرمولاسیونها بعد از آزمایشات پایداری سه ماهه تسریع شده.

۱۲- تهیه برش‌های عرضی همچنین بررسی پوشش بیرونی پلت‌های تهیه شده بوسیله Scanning Electron Micrograph و تأیید مناسب بودن و یکنواختی پوشش‌های تهیه شده.

فرمولاسیون پلت‌های دیکلوفناک سدیم 100mg آهسته رهش پوشش داده شده بوسیله اودراجیت آراس‌پی او همچنین پلت‌های تهیه شده بوسیله مخلوط دو پلیمر اودراجیت آراس‌پی او و کربومر ۹۳۴ از نظر آزادسازی و پایداری شرایط مناسب (۲۴ ساعته) مطابق با استانداردهای موجود داشتند.

همچنین ذکر نکات زیر قابل توجه می باشد.

۱- استفاده از پلاستی سایزر در پوشش دادن پلتها برای پایداری و رهش مناسب از فرمولاسیونها ضروری می باشد و بدون پلاستی سایزر نتایج مناسبی در رهش بعد از آزمایشات پایداری تسریع شده دیده نمی شود.

۲- توصیه می شود با توجه به شرایط نگهداری در مورد پلیمرها (دمای زیر ۳۰ درجه سلیسوس و دور از رطوبت) این شرایط نگهداری در مورد پلت های تهیه شده رعایت شود تا رهش مناسبی از پلتها حاصل شود.

در پایان اودراجیت آراس پی او به دلیل غیر وابسته بودن به پ هاش محیط (درپ هاش ۱ تا ۸) و پایداری مناسب در شرایط سخت همچنین رهش مناسب، شرایط تهیه آسان و غیره پلیمر مناسبی برای پوشش دادن این شکل دارویی می باشد.

REFERENCES

1- H.S.Hall and R.E pondell, the wurster process, in controlled release Technologies: Methods, theory and Applications, Vol II (A.F.Ky donieul, ed.), CRC press, Boca raton, florida, PP.137 (1986)

2- Issac Ghebre- Sellasie, Pharmaceutical, pelletization technology, Marcel Dekker, Inc. New York Basel, 1989: 224

۳- دکتر مرتضی رفیعی تهران، مبادی فرمولاسیون اشکال دارویی پیوسته رهش خوراکی صفحات مختلف (۳ و ۱۷ و ۵۳ و ۶۳ و ۱۳۷ و ۱۸۵ و ۲۷۳ و ۲۸۱ و ۳۱۳).

4- MENDELL APENWEST COMPANY 1996.

5- The United State pharmacopeia. Twenty- third revision. United States pharmacopeial convention Inc., Rocville, MD, 1995: 1580, <724>; 1577, <701>.

6- Ghebre- sellasie I. In I. Ghebre-sellasie (ed.), Multiparticulate oral delivery, marcel Dekker, New York, 1994.

7- Rohm pharma polymers application of EUDRAGIT X4.1.9.2 Diclofenac, do c/1/Fe.02/page 1,2,3.

8- "practical course in Lacquer coating", Lehman et al.

9- [Http: //WWW. Rohma pharma. Com/product %20 Demonstration/ EUDRAGIT- Files/ slide 0044, htm](http://WWW.Rohma-pharma.Com/product%20Demonstration/EUDRAGIT-Files/slide0044.htm) 8/20/2002.

10- The MERCK INDEX, THIRTEENTH EDITION, 2001, pp.345,
1359,1362,1613.

۱۱- فرمولاسیون و تکنولوژی تولید فرآورده‌های آرایشی و بهداشتی و حفاظت میکروبی آنها
ترجمه و تألیف مهندس سید اسداله عمرانی، صفحه ۴۹۱، ۵۲۱.

12- Professor JEAN- MAURICE VERGNAUD, Drug- Carbopol. Sheet,
COTROLLED DRUG RELEASE OF ORAL DOSAGE FORMS, First
published in 1993 by Ellis Horwood limited pp.225 (1993).

13- Gennaro, A.R. "Remington's pharmaceutical sciences" 18 Th ed. Mack
publishing company, Easton, Ponsylvania, pp. 1504-1508, 1126, 36,37 (1996).

14- Mechkovski, A. "who Guidelines on stability testion of pharmaceutical
products (1991) wt/o Geneva, Switzerland (1991).

15- Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics 669, 1991.

16- Todd, peter A., Diclofenac sodium, Drugs, Vol: 35, 244-285, 1988.

17- Drug Facts and comparision, 1991.

18- Ullman's Encyclopedia of Induserial chemistry Vol: 9,509-529.

19- Maysinger, D.prepartion and invitro effect of micro encapsulation
cholinotoxin int.y. Pharm (63) 149- 153, 1990.

20- Torres, D.g Garcia- Encina, G.etal. 'Formulation and invitro evaluation of HPMCP- micro encapsulated drug-resion complexes for SR of diclofenac' , int. J. pharm, 121: 239- 243, 1995.

21- Liu, C.H., Kao, Yott, et al. "in vitro and invivo studies of the diclofenac sodiom controlled release matrix tablests", J. Pharm. Phama col. 47: 260- 364, 1995.

22- Therapeutic drugs. 2nd. Ed. Churchill Livingston, USA, Vol. 1,pp, D96- D100, 1991.

23- Physical pharmacy Martin, Micromeritics, part 18, pp 493.

24- Hosny EA, EI- Mahrouk GM, Gouda MW. Formulation and invitro and invivo availability of diclofenac sodium enteric- coated beads. Drug. Dev. Ind. Pharm. 1998; 24: 661-666.

25- Claudio Nastruzzi, Rita cortesi, Elisabetta Esposito, Alberto Genovesi, Alessandro spadoni, carlo ve cchi, Enea Menegatti. Influence of formulation process parameters on pellet production by powder layering Technique, AAPS. Pharm. Sci. Tech, 2000 ; 1(2) article 9 chttp://www. Pharm Sci.tech. Com/)

26- C.T. Rhodes and S.C. porter. Coations for controlled – Release Drug delivery systems, Drug. Dev. Ind. Pharm, 1998; 24 (12): 1139-1154.

27- United States patent, patent number 4,948, 581.

28- A. Bodea and S.E. Leucuta. Optimization of propranolol Hydrochloride sustained- Release pellets using Box- Behnken Design and Desirability function, Drug. Dev. Ind. Pharm. 1998; 24 (2): 145-155.

29- Shrutiu. Bhat and J.K, Lalla, Alook AT PROCESS COSTING AND COST-EFFECTIVENESS OF A PHARMACEUTICAL FORMULATION . India DRUGS, 1995; 32(1): 551-559.

30- Bhat S.U. and Lalla J.K. “2! Factorial approach to optimization of coating for pellet preparation: coating pan VS dish pelletiser”; Indian drugs; 1992; 29: 527.

31- F. Fabiani and C.Vechio, fluidized- bed rotogranulation to prepare extended drug release multiple unit dosage. Forms, acta technol. Legis Med., 1993; 1,57.

32- C.Vecchio, F. Fabiani, M.E. Sangalli, L. Zema and A. Gazzaniga. Rotary tangential spray technique for Aqueous film coating of Indobufen pellets. Drug Dev. Ind. Pharm. 1998; 24 (3): 262- 274.

33- Rohm Pharma polymers, Rohm GMBH and co. KG, Dormstadt, Germany,. Sustained-Release formulations for oral dosage forms. (<http://www.Rohm-pharma.Com/eudragit>); 2001.

34- [http://www.Rohm-pharma/HTML/trouble %20 shooting. htm](http://www.Rohm-pharma/HTML/trouble%20shooting.htm). 8/20/2002.

35- 2000 The United States pharmacopeial convention, Inc. Rockville, MD.

2000; USP 24-NF 19 Through supplement two, sugar spheres, syrup, ... page

No. 547.

36- MORTEZA RAFIEE- TEHRANI. AND N. SADEGH- SHOBEIRI. Drug.

Dev. Ind. Pharm. 1995; 21 (10): 1193- 1202. EFFECT OF VARIOUS

POLYMERS IN FORMULATION OF CONTROLLED RELEASE (CR)

IBUPROFEN PELLETS BY FLUID BED TECHNIQUE.

37- MORTEZA RAFIEE- TEHRANI, ZAHRA JAFARI- AZAR formulation of

theophylline controlled- Release Tablets : invitro/ invivo and stability studies.

Acta. Pharma. 48 , 1998; 155-166.

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۶۶۴۱۲۶۰-۵۱۱ تماس حاصل نمایید

Filename: Document1
Directory:
Template: C:\Documents and Settings\hadi tahaghoghi\Application
Data\Microsoft\Templates\Normal.dotm
Title: :
Subject:
Author: H.H
Keywords:
Comments:
Creation Date: 4/1/2012 10:40:00 PM
Change Number: 1
Last Saved On:
Last Saved By: H.H
Total Editing Time: 0 Minutes
Last Printed On: 4/1/2012 10:40:00 PM
As of Last Complete Printing
Number of Pages: 186
Number of Words: 24,977 (approx.)
Number of Characters: 142,371 (approx.)