



ProjeCenter

www.ProjeCenter.ir

📷 | @projecenter

➔ | @projecenter_ir

سوره الفاتحه

فهرست مطالب

صفحه

موضوع

۱	استفاده از اشکال دارویی " پیوسته رهش "
۲	پیشگفتار
۵	مراحل کار به طور خلاصه شامل :
۵	شرح کارهای عملی :
۸	فصل اول
۹	۱-۱ دیکلوفناک سدیم به عنوان ماده مؤثره
۹	۱-۲ خصوصیات کلی دیکلوفناک سدیم (۲۲۹۲۱)
۹	۱-۲-۱ مشخصات ظاهری
۹	۱-۲-۲ ساختمان شیمیایی و نام آن
۱۱	۱-۲-۳ حلالیت دارو در روغن (P.C)
۱۲	۱-۳ فارماکوکینتیک
۱۲	۱-۳-۱ مکانیسم عمل (۱۳)
۱۲	۱-۴ موارد مصرف (۱۳)
۱۳	۱-۵ * موارد منع مصرف (۲ و ۳)
۱۳	۱-۶ عوارض جانبی: (۱۸)
۱۶	۱-۷ تداخلات دارویی مهم (۱۲)
۱۶	۱-۸ فارماکوکینتیک و متابولیسم (۱۵ و ۱۶ و ۱۷ و ۱۸ و ۱۹)
۱۸	۱-۹ پایداری دیکلوفناک سدیم

۱۸	۱-۱۰ رابطه ساختمان و اثر (۱۶)
۱۸	۱-۱۱ اشکال دارویی
۲۰	۱-۱۲ روشهای شناسایی دیکلوفناک (۱۹ و ۲۰)
۲۰	۱-۱۳ منحنی جذب دیکلوفناک سدیم
۲۳	۱-۱۴ کپسولهای حاوی پلت های آهسته رهش دیکلوفناک سدیم
۲۳	۱-۱۴-۱ شرایط نگهداری و بسته بندی
۲۳	۱-۱۴-۲ آزادسازی دارو :
۲۴	۱-۱۴-۲-۱ مرحله‌اسیدی
۲۴	۱-۱۴-۲-۲ محیط بافر :
۲۶	فصل دوم
۲۷	۲-۱ مقدمه
۲۷	۲-۱-۱ تاریخچه ساخت پلت
۲۹	شمای کلی فرآیند پلتایزیشن
۳۰	۲-۲ کلیات
۳۰	۲-۲-۱ تعریف بعضی اصطلاحات
۳۰	۲-۲-۱-۱ پلت (Pellet)
۳۱	۲-۲-۱-۱-۱ مکانیسم تشکیل پلت
۳۲	۲-۲-۱-۱-۲ ساختمان پلت
۳۳	۲-۲-۱-۱-۳ انواع پلت
۳۳	۲-۲-۱-۲ اصطلاحات
۳۳	۲-۲-۱-۲-۱ اصطلاحات بکار رفته برای پلتهای آهسته رهش
۳۶	۲-۲-۱-۲-۲ اصطلاحات بکار رفته برای هسته های خنثی

- ۳۷ ۲-۲-۱-۳ هسته های خنثی
- ۳۷ ۲-۲-۱-۳-۱ تعریف هسته خنثی
- ۳۸ ۲-۲-۱-۳-۲ موارد کاربرد هسته های خنثی:
- ۳۸ ۲-۲-۱-۳-۳ مونوگراف ویژه
- ۴۰ ۲-۳ اصول کلی ساخت داروهای پیوسته رهش
- ۴۰ ۲-۳-۱ جلوگیری از آزاد شدن سریع دارو
- ۴۰ ۲-۳-۲ جلوگیری از سرعت دفع دارو
- ۴۲ ۲-۳-۴ عوامل درونی موثر بر کارایی فرمولاسیون های پیوسته رهش
- ۴۳ فارماکوکینتیک - بیوشیمیایی
- ۴۳ فارماکولوژی
- ۴۴ ۲-۳-۵ مسایل فارماکوکینتیکی
- ۴۶ ۲-۳-۶ خصوصیات که در تهیه شکل پیوسته رهش، باید مورد توجه قرار گیرد.
- ۴۶ خصوصیات فیزیکیوشیمیایی
- ۴۶ اندازه دوز:
- ۴۷ ضریب توزیع
- ۴۷ پایداری دارو
- ۴۸ خصوصیات بیولوژیکی
- ۴۸ جذب :
- ۴۸ توزیع :
- ۴۸ متابولیسم:
- ۴۸ طول اثر:
- ۴۹ درمانی :

- ۴۹ منافع تجارتي
- ۴۹ دوز درماني بزرگ
- ۵۰ ۲-۳-۷ استراتژي طراحي
- ۵۳ ۲-۳-۸ معايب داروهای پيوسته رهش خوراکی:
- ۵۴ ۲-۳-۹ شکل دارويي پيوسته رهش
- ۵۶ ۲-۳-۱۰ تکنولوژی ساخت داروي پيوسته رهش
- ۵۶ ۲-۳-۱۰-۱ روش های مختلف روکش دادن
- ۵۶ ۲-۳-۱۰-۲ ديگ های روکش قديمی و نوین
- ۵۹ ۲-۳-۱۰-۳ فرآيند فلويدايزدبد و روکش دادن ذرات
- ۶۲ بخش هواساز
- ۶۲ کنترل جريان هوا
- ۶۳ فلويدبد گرانولاتور
- ۶۵ ۲-۳-۱۰-۴ فرآيند وورستر
- ۶۸ عوامل مؤثر در روش وورستر
- ۶۹ ۲-۳-۱۰-۵ هوتلين کوگل کوتر
- ۶۹ ۲-۳-۱۰-۶ اکستروژن - اسفرونایزیشن
- ۷۱ ۲-۳-۱۱ عوامل مؤثر بر آزادسازی دارو از ماتريكس به شرح زیر است:
- ۷۳ بررسی پژوهشهای آزمایشگاهی
- ۷۴ ۲-۳-۱۲ کاربرد مواد روتارد کننده در تهیه فرآوردههای پيوسته رهش خوراکی
- ۷۴ ۲-۳-۱۲-۱ ترکیبات آبدوست
- ۷۵ ۲-۳-۱۲-۲ مواد غير محلول در آب و بی اثر
- ۷۵ ۲-۳-۱۲-۳ ترکیبات غير محلول و فرساینده

- ۷۵ ۲-۳-۱۲-۴ رزین‌های روده‌ای
- ۷۶ ۲-۳-۱۳ کاربرد پولی (مت) اکریلیت‌ها در داروسازی
- ۸۱ ساختمان شیمیایی پولیمرها
- ۸۱ ۲-۳-۱۳-۱ مزایای استفاده از کوپولیم‌های متاکریلیک اسید و متاکریلیک استر (۹)
- ۸۲ ۲-۳-۱۳-۲ کوپولیم‌های متاکریلیک اسید
- ۸۳ ۲-۳-۱۳-۳ کوپولیم‌های متاکریلیک استر
- ۸۴ ۲-۳-۱۴ مکانیسم تشکیل غشاء
- ۸۵ ۲-۳-۱۵ پلاستی سایزرها (نرم کننده‌ها)
- ۸۶ ۲-۳-۱۵-۱ انواع پلاستی سایزرها
- ۸۷ ۲-۳-۱۵-۲ خواص عمومی پلاستی سایزرها (نرم کننده‌ها)
- ۹۱ ۲-۳-۱۶ خواص و سلامت پلیمرها
- ۹۳ ۲-۳-۱۷ اختصاصات فیزیکی فرآورده‌های پیوسته رهش
- ۹۳ ۲-۳-۱۷-۱ انحلال
- ۹۳ ۲-۳-۱۷-۲ سرعت انحلال
- ۹۵ ۲-۳-۱۷-۳ نظریه‌های انحلال
- ۹۵ مقدمه
- ۹۵ ۱- مدل لایه انتشار
- ۹۵ ۲- مدل لایه بینابینی
- ۹۶ ۳- مدل دنکورت (نظریه تجدید سطح)
- ۹۶ ۲-۳-۱۸ دستگاه‌های اندازه‌گیری سرعت انحلال
- ۹۶ دستگاه اندازه‌گیری سرعت انحلال باز
- ۹۷ دستگاه شماره یک فارماکوپه آمریکا روش زنبیل گردان

- دستگاه شماره دو فارماکوپه آمریکا (روش پاروی چرخان) ۹۷
- ۱۹-۳-۲ نتیجه ۹۹
- عوامل وابسته به فرمولاسیون فرآورده دارویی ۱۰۰
- مواد جانبی ۱۰۰
- اندازه ذرات ۱۰۰
- چسباننده‌ها ۱۰۰
- بازکننده‌ها ۱۰۱
- لوبریفیان‌ها ۱۰۱
- کشش بینابینی بین دارو و محیط انحلال ۱۰۲
- سورفکتانت‌ها ۱۰۲
- عوامل وابسته به شکل دارویی ۱۰۲
- اثر نگهداری شکل دارویی ۱۰۳
- انحلال اشکال دارویی آهسته رهش ۱۰۳
- انحلال و آزادسازی از ماتریکس‌ها ۱۰۳
- عوامل فیزیولوژیک - گوارشی موثر بر کارایی اشکال آهسته رهش خوراکی ۱۰۴
- اثرات فارماکودینامیک سیستم‌های پیوسته رهش ۱۰۸
- اختلافات اثرات فارماکولوژیک فرمولاسیون‌های معمولی با ترکیبات آهسته رهش ۱۰۹
- عوامل فارماکوکینتیک مؤثر در پاسخ‌های دارویی اشکال پیوسته رهش خوراکی ۱۱۰
- عوامل فارماکودینامیک مؤثر در پاسخ‌های دارویی اشکال پیوسته رهش خوراکی ۱۱۰
- فصل سوم ۱۱۱
- میکرومتریکس (۲۴) ۱۱۲
- ۱-۳ اندازه ذره‌ای و پراکندگی ذره‌ای ۱۱۲

۱۱۲ ۳-۱-۱ مقدمه
۱۱۳ ۳-۱-۲ اهمیت اندازه ذره‌ای و پراکندگی ذره‌ای
۱۱۳ ۳-۱-۳ پراکندگی اندازه ذره‌ای
۱۱۴ ۳-۱-۴ پراکندگی لگاریتمی نرمال
۱۱۷ فصل چهارم
۱۱۸ ۴-۱ میکرومتریکس تجربی
۱۲۶ ۴-۲ تهیه هسته‌های خنثی (Sugar Spheres)
۱۲۷ مواد به کار رفته و وسایل کار:
۱۲۷ بررسی مواد بکار رفته از نظر فیزیکی
۱۲۷ روش کار
۱۲۸ فرمولاسیون پلت
۱۳۰ آزمایشات بررسی هسته‌های خنثی طبق مونوگراف (USP , Sugar sphere)
۱۳۲ ۴-۳ بارگیری دارو روی هسته‌های خنثی
۱۳۳ ۴-۴ پوشش دادن پلتهای دیکلوفناک با پلیمرهای اودراجیت و کربومر ۹۳۴
۱۳۳ ۴-۴-۱ پوشش دادن ذرات پلت حاوی دیکلوفناک سدیم درفلویدبد
۱۳۴ جذب استاندارد دیکلوفناک سدیم
۱۳۵ Assay
۱۳۵ استاندارد
۱۳۶ ۴-۴-۲ پوشش دادن ذرات پلت حاوی دیکلوفناک سدیم در دیگ سنتی
۱۳۸ مشکلات حین کار:
۱۳۹ ۴-۵ آزمایشات آزادسازی دارو
۱۳۹ شرایط کار

- ۴-۶ آزمایشات پایداری ۱۴۲
- ۴-۶-۱ کلیات ۱۴۲
- داروها براساس حساسیت آنها به شرایط محیط و یا پایداری به ۴ دسته تقسیم می‌شوند..... ۱۴۲
- ۴-۶-۲ آزمایش‌های تسریع شده پایداری ۱۴۳
- ۴-۶-۳ تاریخ انقضاء ۱۴۳
- ۴-۶-۴ دمای متوسط کینتیک ۱۴۳
- ۴-۶-۵ مطالعات پایداری به روش زمان حقیقی ۱۴۴
- ۴-۶-۶ پایداری از نگاهی دیگر ۱۴۴
- ۴-۶-۷ اصطلاحات آماری ۱۴۵
- میانگین ۱۴۵
- اهداف ۱۴۶
- اهداف آزمایش پایداری ۱۴۷
- ۴-۶-۹ طراحی و برنامه‌ریزی آزمایش‌های پایداری ۱۴۷
- ۴-۶-۱۰ چگونگی و شرایط آزمایش‌های پایداری ۱۴۸
- ۴-۶-۱۱ آزمایش‌های تعیین پایداری به روش حرارتی ۱۴۸
- ۴-۶-۱۲ آزمایش‌های تعیین پایداری به روش غیر حرارتی ۱۴۹
- ۴-۶-۱۳ گزارش‌های پایداری ۱۵۰
- ۴-۶-۱۴ کاربرد کینتیک در مطالعه پایداری فرآورده‌های دارویی ۱۵۱
- ۴-۶-۱۵ مطالعات پایداری به روش زمان واقعی ۱۵۲
- نمونه‌ای از آزمایش‌های تسریع شده پایداری ۱۵۴
- ۴-۶-۱۶ بخش تجربی آزمایشات پایداری ۱۵۴
- ۴-۶-۱۷ تفسیر نتایج پایداری ۱۵۵

۱۵۷	۴-۷ تهیه عکس‌های میکروسکوپ الکترونی (SEM).....
۱۵۹	۴-۷-۱ تفسیر عکس‌های میکروسکوپ الکترونی.....
۱۶۰	فصل پنجم.....
۱۶۱	مقدمه.....
۱۶۶	نتایج.....
۱۶۶	اودراجیت آراس‌پی او با پلاستی‌سایزر:.....
۱۶۶	اودراجیت آراس‌پی او با پلاستی‌سایزر:.....
۱۶۶	کربومر با پلاستی‌سایزر:.....
۱۶۸	خلاصه و نتیجه.....
۱۷۱	REFERENCES.....

فهرست جداول

صفحه

موضوع

جدول (۱): میزان حلالیت دیکلوفناک سدیم در حلال‌های مختلف.....	۱۱
جدول (۲): عوارض جانبی دسته دارویی ضدالتهاب‌های غیر استروئیدی.....	۱۵
جدول (۳): متابولیت‌های دیکلوفناک در بدن انسان.....	۱۷
جدول (۴) کاربرد پولی‌اکریلیت‌ها و پولی‌متاکریلیت‌ها در صنایع داروسازی را نشان می‌دهد.....	۷۷
جدول (۵)-درجه تغییر از حالت شیشه‌ای Tg پولی (الکیل آکریلیت) و پول (الکیل متاکریلیت).....	۸۹
جدول (۶)- درجه حرارت تغییر از حالت شیشه‌ای (Tg) بعضی از پولیمرهای معمول را نشان می‌دهد.....	۹۰
جدول (۷)-پراکندگی لگاریتمی نرمال.....	۱۱۶
جدول (۸)- آزمایشات میکرومرتیکس روی کریستال‌های سوکروز.....	۱۱۸
جدول (۹)-آزمایشات میکرومرتیکس روی کریستال‌های سوکروز.....	۱۲۰
جدول (۱۰)- آزمایش اول شکر کریستالی.....	۱۲۱
جدول (۱۱)-آزمایش دوم شکر کریستالی.....	۱۲۲
جدول (۱۲)-آزمایش سوم شکر کریستالی.....	۱۲۳
جدول شماره (۱۳)-نتیجه بهترین اندازه ذره‌ای.....	۱۲۴
جدول (۱۴)-اهداف عمده مطالعات پایداری.....	۱۴۶
جدول (۱۵)-نتیجه آزمایش‌ها در صورتی که هیچ تخریب عمده و یا تغییر در خصوصیات فیزیک و شیمیایی محصول صورت نگیرد.....	۱۵۳

استفاده از اشکال دارویی " پیوسته رهش "

پیشگفتار

وجود غلظت خونی معین و ثابت دارو در طول دوره درمان در بسیاری از بیماریها ضروی 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 **Combaren Ciba Ger**، **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. همچنین کینتیک 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

¹ - NSAID-INDUCED PEPTIC ULCERATION

دوز دارویی 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^۲ و فلوید بد و بررسی آزادسازی و پایداری فرمولاسیون های تهیه شده می باشد. دیکلوفناک سدیم^۳، یک داروی ضد درد غیر استروئیدی^۴ می باشد که به نظر می رسد با مهار سیکلو اکسیژنازها که در بیوسنتز 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^۴ برای گونه های مختلف ناراحتی های التهابی و دردناک بکار می رود و مهمترین عارضه جانی آن صدمات گوارشی^۵ می باشد که شامل Diarrhoea , Vomiting , Nausea , Epigastric Pain می باشند. 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

² - PAN COATING

³ - NSAIDs

⁴ - NSAIDs

⁵ - GASTRO INTESTINAL DISTURBANCES