بنام هستی بخش

تهیه کنندگان:

پیاده سازی: سارا روستایی

تایپ: شبنم فریدفر

ویرایش: محمدرضا حسینی مقدم

Semester 8
Class of 90

دانشکده داروسازی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

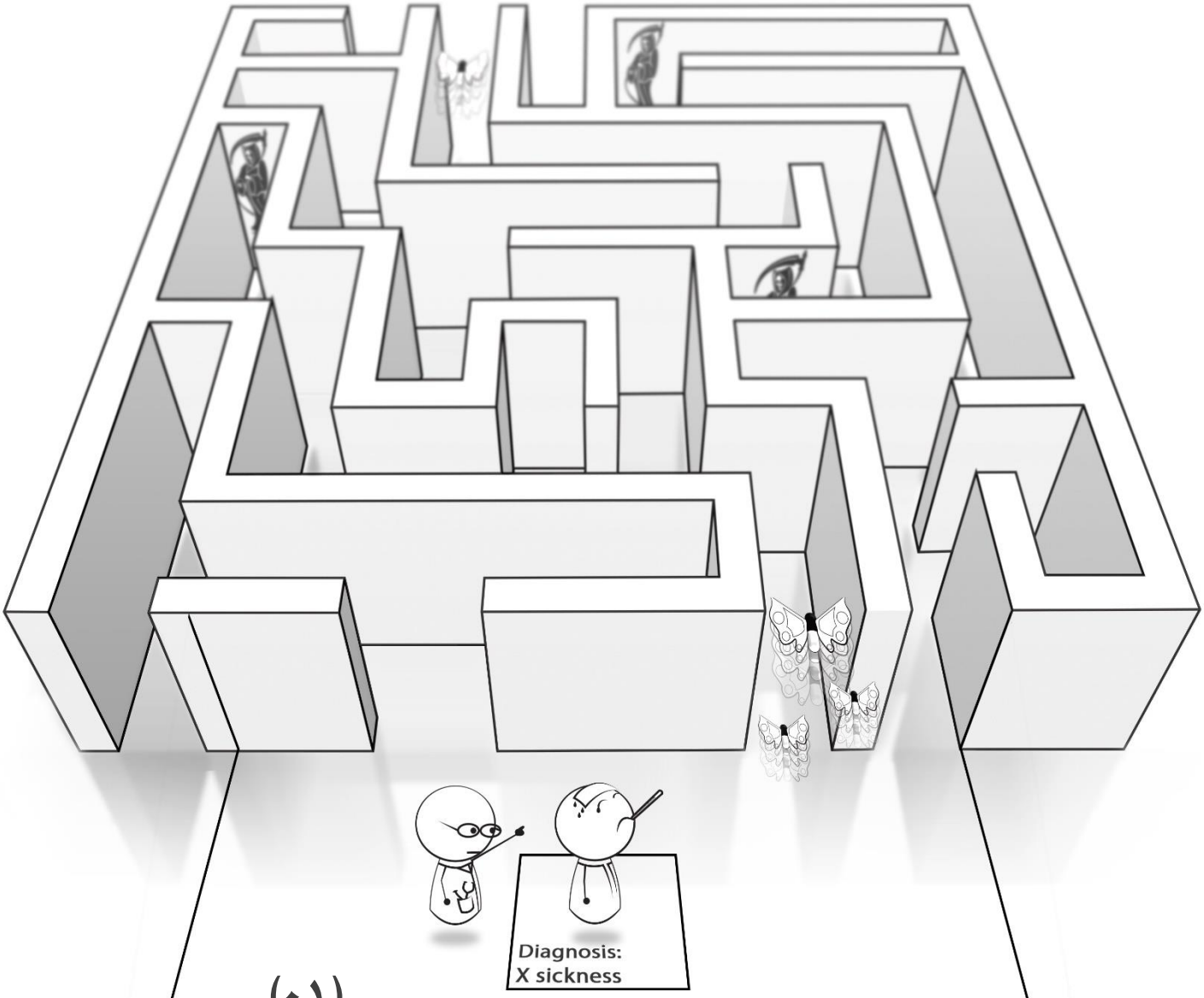
تامین جزوات دانشگاهی:

Iranpuyesh.ir

health

جزوات فارماسیوتیکس

جزوات رشته داروسازی



(۰۱)

فارماسیوتیکس ۳ Dosage Form – دکتر اکبری

در ره منـزل لیلی که خطـرهاست در آن
شرط اول قدم آن است که مجنون باشی

فهرست جلسه اول

چه تفاوتی بین دارو و یک ماده شیمیایی وجود دارد؟ ۲

Oral route ۴

Avalable dosage Forms ۴

Oral mucosal route ۵

Nasal route ۶

Pulmonary route (سیستم تنفسی) ۶

Rectal route ۶

Vaginal route ۷

Ocular route ۷

Skin/transdermal route ۸

Parenteral route ۸

اکسیپیانت یا ادجوانت یا Inactive Ingredient ۹

چه تفاوتی بین دارو و یک ماده شیمیایی وجود دارد؟

- *Chemical*: ماده ای که از عناصر شیمیایی تشکیل شده‌است.
- *Drug*: ترکیبی که بتوان به منظور *diagnosis, treatment, cure, prevention* در انسان یا حیوان استفاده کرد و به شکل *dosage form* درآورد.

فراورده آرایشی و بهداشتی: ترکیبی که معمولا روی پوست قرار می گیرد و موجب حفاظت، رطوبت و ظاهر بهتر پوست می شود.

ماده شیمیایی که کارکرد دارویی دارد به تنهایی قابل استفاده نیست. بنابراین نیاز به فرمولاسیون خاصی برای ساخت شکل دارویی داریم تا بتوانیم کارکرد دارویی (*pharmaceutical function*) را مشاهده کنیم.

در فارماسیوتیکس، بعد از ماده دارویی، انواع *pharmaceutical ingredients* اهمیت دارند. مانند☹ همه یا اکثر این این موارد در فرمولاسیون ها دیده می شوند)

iranpuyesh.ir

- *Solubilizers* (ماده شیمیایی‌ای را که خاصیت دارویی دارد در خودش حل می کند.)
- *Suspend*
- *thickeners* (ایجاد حجم و ضخامت در فرمولاسیون)
- *diluent*
- *emulsifying agents*
- *Stabilizers*
- *Preservative*
- *Color*
- *Flavor*
- *preservative*
- *fashion medicinal agents into efficacious and appealing dosage forms*
- و ...

در امولسیون که از دو فاز آبی و روغنی تشکیل شده باید حداقل دو *preservative* استفاده شود یکی محلول در آب و دیگری محلول در چربی.

چرا از *dosage form* استفاده می کنیم و خود ماده دارویی را مستقیما مصرف نمی کنیم؟

۱) به منظور تنظیم دوز (دوز داروها در حد میلی‌گرم و میکروگرم (مانند هورمون ها) است و نمی توان این میزان را دقیق و به تنهایی مصرف کرد. یا اصلا اثر درمانی دیده نمی شود یا عوارض جانبی تشدید می شود.)

۲) برای حفاظت از ماده دارویی در برابر اکسیژن هوا و رطوبت

۳) برای حفاظت از ماده دارویی در برابر اسید معده در مورد داروهایی که به شکل خوراکی مصرف می شوند. (۷۵ تا ۸۰ درصد داروها خوراکی اند)

۴) پوشاندن مزه بد داروها

۵) هنگامی که شکل دارویی حتما باید به صورت مایع باشد. (که اگر ماده دارویی نامحلول بود یا درآب ناپایدار بود آن را به صورت امولسیون و سوسپانسیون در می آوریم)

۶) برای داشتن یک *Clear liquid dosage form* از شربت و محلول های تزریقی استفاده میکنیم

۷) به منظور کنترل کردن زمان آزادسازی دارو و افزایش زمان آزادسازی (*Sustained release-Controlled release*)

❖ نکته : پایداری شربت **کمتر** از سوسپانسیون است. به همین دلیل آموکسی‌سیلین را به صورت سوسپانسیون در آورده‌اند چون آموکسی‌سیلین در برابر آب ناپایدار است. (برای کودکان که نمی توانند از شکل کپسول استفاده کنند).

۸) *To provide optimal topical administration*

iranpuyesh.ir

۹) زمانی که لازم است دارو در منافذ بدن قرار گیرد. (مثلا برای رکتوم از شکل دارویی شیاف استفاده می کنیم)

۱۰) زمانی که دارو باید مستقیم وارد جریان خون شود نیاز به اشکال تزریقی داریم.

۱۱) زمانی که لازم است دارو استنشاق شود به اسپری ها و پودر های استنشاقی نیاز است .

بر چه اساسی شکل دارویی(روش تجویز) را انتخاب می کنیم ؟ (قرص ، کپسول ، تزریقی ، شربت و ...)

۱. سن و راحتی بیمار و شرایط بیمار

۲. دارو به چه منظور قرار است استفاده شود. به طور مثال برای استفاده در اورژانس(مثلا سکته قلبی) که اثر سریع لازم است به فرم تزریقی نیاز داریم که برای شکل تزریقی، دارو باید قابلیت حل شدن داشته باشد. (یا با استفاده از کمک حلال ها دارو را حل می کنیم)

۳. برای تهیه قرص، آیا ماده دارویی تراکم پذیر هست یا خیر؟

۴. *Nature of the illness*

۵. روشی که برای درمان بیماری مناسب تر است (*Locally* یا سیستمیک)

Oral route

مزایا :

۱) غیر تهاجمی و راحت.

۲) *Over does* کمتر اتفاق می‌افتد یا اتفاق نمی‌افتد (مگر اینکه فرد قصد خود کشی داشته باشد).

۳) دارو بلعیده می شود!!!

۴) اثرات سیستمیک دارد. (بعد از جذب از دستگاه گوارش و ورود به جریان خون).

۵) *Local action* (زمانی که مشکل در دستگاه گوارش است، فرمولاسیون طوری طراحی می شود که فقط اثر بخشی موضعی در دستگاه گوارش داشته باشد و جذب سیستمیک رخ ندهد)

معایب :

۱) اثر عبور اولیه کبدی

۲) عوارض گوارشی

۳) تداخل دارو با غذا و ترکیبات موجود در دستگاه گوارش (اسیدی ، بازی ، چرب و ...) و تاثیر در اثر دارویی

Avalable dosage Forms

iranpuyesh.ir

- جامد: پودر – کپسول – قرص
- نیمه جامد: پماد – کرم – ژل
- مایع: محلول ها – سوسپانسیون ها – امولسیون ها
- ترکیبات متفرقه: *inhalants* - آئروسول – *Implants* - *Patches (transdermal)*

یک فرآورده دارویی خوراکی که وارد دستگاه گوارش می شود، مسیر زیر را طی می‌کند:

معده با *PH* ۱- ۱/۳، روده کوچک با *PH* ۲-۶ و روده بزرگ با *PH* ۷/۵-۸

باید بدانیم داروی مورد نظر در کدام *PH* فعال و در کدام *PH* غیر فعال است و در چه *PH* بیشترین جذب را دارد و بر اساس آن فرمولاسیون مناسب را تهیه کنیم.

به عنوان مثال آسپیرین، محیط را اسیدی می کند و موجب تشدید اسیدیته معده می شود و می تواند زخم معده ایجاد کند. بنابراین برای جلوگیری از عوارض گوارشی آسپیرین، آن را به صورت انتریک کوتد درآورده اند که در فرمولاسیون آن از موادی استفاده شده که در *PH* معده تخریب نشده و باز نمی شوند مانند اکثر پلیمرهای متاکریلات (که در *PH* ۷-۸ باز می شوند) و *HPLC* (هیدروکسی پروپیل متیل سلولز)

Oral mucosal route

در اشکال دارویی خوراکی، ممکن است جذب در دهان صورت گیرد. (جذب از طریق *buccal mucosa*) که به آن، فرآورده‌های داروسازی *Buccal* گفته می شود. در این فرآورده‌ها پلیمرهایی به کار رفته که منجر به چسبیدن شکل دارویی در دهان شده و به تدریج دارو آزاد می شود.

راه دیگر جذب از طریق *sublingual mucosa* است و چون زیر زبان، عروق خونی زیاد هستند، اثر سریع از دارو مشاهده می کنیم. (زمانی که امکانات برای تزریق فراهم نیست) مانند قرص های زیر زبانی نیتروگلیسرین. (شکل *sublingual* خیلی کاربرد ندارد ولی هنگامی هم که استفاده می شود کاربردی حیاتی دارد).

داروهایی که از طریق *buccal mucosa* و *sublingual mucosa* جذب می شوند ترجیحا یا باید بدون مزه باشند یا حداقل طعم بدی نداشته باشند.

مزایا:

- اثر عبور اولیه ندارند.

iranpuyesh.ir

اشکال دارویی که از این دو روش جذب می شوند نباید حجم زیادی داشته باشند تا به راحتی در حفره دهان قرار بگیرند مانند: *steroid hormone،small tablet*

Nasal route

بهترین روش برای زمانی که بیمار مشکل تنفسی دارد (*local action*)

مسیر استنشاقی برای جذب سیستمیک بسیاری از پروتئین‌ها و پپتیدها هم روش مناسبی است. چون این ترکیبات اگر از راه خوراکی مصرف شوند در *PH* معده تخریب می شوند. همچنین چون مولکول‌های بزرگی هستند از راه پوستی هم جذب نمی‌شوند.

مزایا:

- اثر عبور اولیه ندارد.
- اثربخشی سریع

اشکال دارویی مناسب برای این مسیر: محلول‌ها (که پروپیلانت‌ها نقش حامل را دارند. محلول همان داروی ماست که پروپیلانت گازی وارد آن شده و به استنشاق کمک می کند)- پودرها

Pulmonary route (سیستم تنفسی)

هم *local action* و هم *systemic action* را می توانیم از این شکل دارویی به دست آوریم.

مزایا:

۱) اثر عبور اولیه ندارد.
۲) اثر بخشی سریع

اشکال دارویی مناسب: *aerosols – suspensions – spray solution*

Rectal route

از این روش برای کودکان و افرادی که مشکل بلع دارند یا حالت تهوع دارند یا بیهوش‌اند، استفاده می‌شود.

بر ای مشکلات روده بزرگ و کولون و رفع یبوست مناسب است. (*local action*)

iranpuyesh.ir

systemic action هم می تواند داشته باشد مانند شیاف استامینوفن.

مزایا:

- اثر عبور اولیه ندارد (البته نه ۱۰۰٪)

اشکال دارویی مناسب: *enema* یا محلول های شستشو دهنده قسمت انتهایی دستگاه گوارش- *semi solid preparation* شامل پمادها و شیاف ها

Vaginal route

هم *local action* و هم *systemic action* دارند. *contraceptives* هم از این روش استفاده می شوند.(اشکال خوراکی هم دارند.)

مزایا:

- اثر عبور اولیه ندارد.

معایب:

- ضخامت اپیتلیوم واژن و همچنین جریان خون این ناحیه در زمان های مختلف سیکل و در سنین مختلف متفاوت است پس روی جذب دارو اثر می گذارد و همیشه یک جذب ثابت دیده نمی‌شود.

اشکال دارویی مناسب: قرص- شیاف- پماد- ژل- محلول- امولسیون- فوم

Ocular route

هم *local action* (در عفونت های چشمی و ..) و هم *systemic action* دارند. ولی چون در قرنیه تراکم بالایی از اعصاب وجود دارد، هر ترکیبی را نمی توانیم از این طریق استفاده کنیم، چون موجب درد و ناراحتی در بیمار می شود.

اشکال دارویی مناسب: *solution – suspension-ointment-solid*

اولین شکل دارویی جامدی که از طریق چشم دارورسانی را انجام داد *ocusert pilocarpine* است که پیلوکارپین را آزاد می‌کند. به صورت ایمپلنت با قطر *۱mm* و طول *1cm* یا بیشتر در کنار چشم قرار می گیرد (به صورت میله) و دارورسانی را حدود ۱ ماه انجام می‌دهد.

چون در چشم با هر بار پلک زدن سطح چشم پاک می شود و برای بیمار راحت نیست که در طول روز بارها از قطره چشمی استفاده کند ، این شکل دارویی مناسب است.

iranpuyesh.ir

Skin/transdermal route

هم *local action* و هم *systemic action* (البته دارو باید قابلیت جذب پوستی را داشته باشد) دارند.

لایه های پوست:

۱- اپیدرم: که خود شامل ۵ لایه است و اولین لایه آن *stratum corneum* است.
۲- درم: که حاوی ملانوسیت‌ها (تولید رنگدانه و نقش سیستم دفاعی و ایمنی)، سلول های لانگرهانس و مرکل
۳- هیپودرم: که غدد چربی و فولیکول های مو ، رگ های خونی و اعصاب دارد.

مزایا:

- اثر عبور اولیه ندارد.

معایب:

- مولکول های بزرگ از این طریق جذب بدن نمی شوند.

اشکال دارویی مناسب: کرم- پماد- *transdermal patch* (مانند اسکوپولامین)

Parenteral route

اثر بخشی سریع و سیستمیک.

- *(IV) Intravenous*
- *(IM) Intramuscular*
- *(SC) Subcutaneous*
- *(ID) Intradermal*

IV سریع ترین اثر را دارد. برای اثر آرام و بطئی از *IM* استفاده می شود. (آرام تر از *IV* ، سریع تر از خوراکی)

روش های *SC* و *ID* درد کمتری نسبت به *IM* دارند. (چون در ماهیچه اعصاب زیادی هستند) ولی زمانی که حجم دارو بیشتر شود، مجبوریم *IM* بزنیم.

- اشکال دارویی مناسب جهت اثر سیستمیک و شکل خوراکی: قرص- کپسول- محلول‌ها - امولسیون‌ها – سوسپانسیون‌های خوراکی

iranpuyesh.ir

- اشکال دارویی مناسب برای *infants* (زیر دو سال) و *children* (زیر ۵ سال): *Liquid preparation*
- شکل دارویی مناسب برای اثر بخشی سریع: *injection*

سرعت جذب سیستمیک:

تزریق *IV*>تزریق *IM*>زیرزبانی> *nasal* و شیاف>محلول های خوراکی>سوسپانسیون و امولسیون>پودر ها>قرص و کپسول>پوستی

به ماده دارویی *API* (*active pharmaceutical ingredient*) می‌گویند.

اکسپیانت یا ادجوانت یا Inactive Ingredient

در محلول های دارویی

- *Solvent*
- *preservative* (چون محلول های خوراکی استریل نیستند و عمدتا مواد شیرین کننده دارند پس محیط مناسبی برای رشد میکروارگانیسم هاست)
- *Stabilizers* (برای پایداری دارو د رمحلول)
- *colorants*
- *flavorants*

در اشکال جامد (مثل قرص و کپسول)

- *Filler* یا *dilunets* (برای حجم دادن به فرمولاسیون مانند نشاسته)
- *binder* یا چسباننده (برای چسباندن ماده دارویی به اکسپیانت ها مانند کربومر و نشاسته)
- لوبریکانت یا *antiadherents* (مانند استئاریک اسید و منیزیم استئارات)
- *disintegrating agents* (مانند نشاسته و...)

iranpuyesh.ir