



انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد، شماره ۳۵۳

فارماسیوتیکس اولتون

طراحی و ساخت فرآورده‌های دارویی

(جلد دوم)

چاپ چهارم - ۲۰۱۳

تألیف:

مایکل ایی. اولتون - کوین ام. جی. تایلور

ترجمه:

دکتر هادی افراسیابی گرکانی

Ph.D. فارماسیوتیکس - استاد دانشکده داروسازی مشهد

دکتر محسن تقفدی

Ph.D. فارماسیوتیکس - استاد دانشکده داروسازی مشهد

دکتر سید ابوالقاسم سجادی

Ph.D. فارماسیوتیکس - استاد دانشکده داروسازی مشهد

دکتر فاطمه صادقی

Ph.D. فارماسیوتیکس - استاد دانشکده داروسازی مشهد

دکتر بی بی صدیقه فضلی بزاز

Ph.D. میکروبیولوژی - استاد دانشکده داروسازی مشهد

سرشناسه :	اولتون، مایکل	Aulton, Michael E.
عنوان و نام پدیدآور:	فارماسیوتیکس اولتون: طراحی و ساخت فرآورده‌های دارویی / تألیف [ویراستار اولتون کوین، تیلور] ترجمه هادی افراسیابی گرگانی [و دیگران]	
مشخصات نشر:	مشهد: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مشهد، ۱۳۹۳.	
مشخصات ظاهری :	ج. مصور، جدول، نمودار.	
فروست :	(انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد؛ شماره ۳۵۳).	
شابک :	(ISBN: 978-600-369-038-7)	
وضعیت فهرست نویسی:	فبا.	
یادداشت:	عنوان اصلی: Aulton's pharmaceuticals: the design and manufacture of medicines	
یادداشت:	ترجمه هادی افراسیابی گرگانی، محسن تقدی، سید ابوالقاسم سجادی، فاطمه صادقی، بی بی صدیقه فضل‌ی بزاز.	
یادداشت:	ویراست قبلی کتاب حاضر در سال ۱۳۸۴ با عنوان «فارماسیوتیکس: دانش و طراحی اشکال دارویی» توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مشهد به چاپ رسیده است. وازه نام.	
عنوان دیگر:	فارماسیوتیکس: دانش طراحی اشکال دارویی.	
موضوع:	داروها -- شکل‌های مصرف.	
موضوع:	داروسازی زیستی.	
موضوع:	داروها -- طراحی.	
شناسه افزوده:	تیلور، کوین، ۱۹۶۱ - م.	
شناسه افزوده:	Taylor, Kevin	
شناسه افزوده:	افراسیابی، گرگانی، هادی، ۱۳۴۰ - ، مترجم.	
شناسه افزوده:	دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مشهد.	
رده‌بندی کنگره:	۱۳۹۳ ق ۲ الف ۸ / RS ۲۰۰	
رده‌بندی دیویی:	۶۱۵/۱۹	
شماره کتابخانه ملی:	۳۷۳۹۵۵۱	



انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد، شماره ۳۵۳

فارماسیوتیکس اولتون

طراحی و ساخت فرآورده‌های دارویی

(جلد دوم - چاپ چهارم - ۲۰۱۳)

تألیف

مایکل ای. اولتون - کوین ام. جی. تیلور

ترجمه

دکتر هادی افراسیابی گرگانی - دکتر محسن تقدی - دکتر سید ابوالقاسم سجادی

دکتر فاطمه صادقی - دکتر بی بی صدیقه فضل‌ی بزاز

وزیری، ۷۰۸ صفحه، ۱۰۰۰ نسخه، چاپ اول، پاییز ۱۳۹۴

امور قتی و چاپ: مؤسسه چاپ و انتشارات دانشگاه فردوسی مشهد

بها: ۳۷۰۰۰۰ ریال

بسمه تعالی

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد - به عنوان یک نهاد علمی - فرهنگی، چاپ و نشر، کتابهای مورد استفاده استادان و دانشجویان رشته های علوم پزشکی را از وظایف اساسی خود می داند و بر آن است تا با انتشار متون مربوط به علوم پزشکی، هم بر اعتبار و اعتلای آنها بیفزاید و هم موجبات دل گرمی و شوق و نشاط امر تحقیق را در پی جوییهای علمی فراهم آورد. به یقین چاپ و نشر آثار معتبر علمی، امکان دستیابی اهل تحقیق را به منابع مختلف و گوناگون علمی مورد نیاز به بهترین صورتی میسر و ممکن خواهد ساخت و راه را برای تحقیقات بعدی هموار خواهد کرد.

باید گفته شود که گستردگی فعالیتهای مربوط به نشر، در قلمرو ناشران خصوصی، نه تنها از مسئولیت مراکز معتبر دانشگاهی، به کوشش در این زمینه ها با تکیه بر جنبه های علمی و فرهنگی موضوع نمی گاهد، بلکه به دلایل گوناگون، از جمله لزوم بررسیهای دقیق کارشناسی، ویرایشهای علمی و فنی، و نیز توجه حداکثر به توان مالی مخاطبان آثار، به ویژه دانشجویان، ایجاب می کند که دانشگاههای دولتی دامنه خدمات خود را با تکیه بر جنبه های کیفی، و گاه صرف نظر از بازده اقتصادی گسترش دهند.

مسئولان انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد، با اشتیاق و اخلاص تمام می خواهند تا جدیدترین آثار مربوط به دانشهای پزشکی را به بهترین شیوه فراهم آورند و بکوشند تا آثار منتشر شده با کیفیت مطلوب عرضه گردد. در عین حال انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مترصد دریافت نظرها و انتقادهای به جا و سازنده اهل نظر می باشد تا از این طریق بتواند بر کمال آثار منتشره خویش بیفزاید.

معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد با استعانت از الطاف خداوندی امیدوار است که نشر این اثر همانند دیگر آثار انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد با نظارت همه جانبه این معاونت، و با تکیه بر ابتکار و کوشش اعضا و کارشناسان دانش آموخته خویش و نیز ایجاد ارتباط محکم و پایدار با جامعه پزشکی و دانشجویان پژوهشگر، در جهت ارتقای کیفی و تنوع موضوعات مورد نیاز دانش پژوهان رشته های علوم پزشکی گامهای مؤثر بردارد تا مورد استفاده دانشجویان و مقبول طبع صاحب نظران و دانشگاهیان نکته بین قرار بگیرد.

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد

مقدمه مؤلفین

کتاب حاضر چهارمین ویرایش از کتاب "Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines" است؛ اولین ویرایش آن در سال ۱۹۸۸، دومین ویرایش در سال ۲۰۰۲ و سومین آن در سال ۲۰۰۷ به چاپ رسید. ریشه این کتاب حتی از این هم قدیمی‌تر است. این کتاب در ابتدا به نام Tutorial pharmacy معروف بود که به وسیله John Cooper و Colin Gunn و بعد به وسیله Sidney Carter ویرایش شد. برای ویرایش پیش رو پروفیسور Aulton با پروفیسور Kevin Taylor از دانشکده داروسازی UCL، لندن همراه شده است. پروفیسور Taylor در شناسایی مؤلفین جدید و یافتن موضوعات به روز برای این ویرایش کمک بسیار یزرگی بوده است.

فلسفه نگارش ویرایش چهارم تغییری نکرده است. این کتاب برای تازه واردان به عرصه طراحی اشکال دارویی، طراحی و نگاشته شده است. بعد از تسلط بر مبانی این علم، متن‌های تخصصی دیگر می‌توانند در هر یک از زمینه‌ها اطلاعات بسیار جزیی‌تری را در اختیار قرار دهند. موضوع کتاب اساساً مشابه قبل است، اما جزئیات آن تغییرات قابل توجهی پیدا کرده‌اند، چون فارماسیوتیکس دستخوش تغییر شده است. از آخرین ویرایش این کتاب تغییرات قابل ملاحظه‌ای در روش طراحی اشکال دارویی و راه‌های دارورسانی ایجاد شده است. این پیشرفت‌ها در ویرایش جدید بازتاب یافته‌اند.

شرکت تعداد زیادی از مؤلفین در نگارش کتاب که هر کدام در زمینه‌ای که در نوشتن آن دخیل بوده‌اند از افراد به نام، ماهر و خبره می‌باشند در این ویرایش نیز ادامه دارد. هر نویسنده تجربه انتقال و آموزش این اطلاعات به دانشجویان رشته داروسازی و علوم دارویی و کارورزان داروسازی و صنایع وابسته و افراد مشغول به کار در سرویس‌های تکنیکی در داروسازی بیمارستانی را دارند. بسیاری از نویسندگان ویرایش‌های قبلی در ویرایش این جلد نیز دخیل بوده‌اند زیرا این افراد هنوز از پیش‌تازان جهانی در زمینه تخصصی خود می‌باشند. فصل‌های دیگر توسط نسل جدیدی از افراد خبره نوشته شده‌اند. مؤلفین جدید علوم و اندیشه‌های مدرن و جدید در فارماسیوتیکس را منعکس می‌کنند.

ساختار و محتویات این ویرایش به نحوی تغییر یافته است تا انعکاس‌دهنده اندیشه نوین و تحولات رایج دانشگاهی جهان باشد. مهم‌تر این که به هر فصل توجه ویژه‌ای شده است و به طور مناسبی بازبینی و به روز شده است. برخی از علوم پایه بدون تغییر مانده‌اند (همیشه نیز همین طور خواهند بود) اما زمینه‌های دیگر، به ویژه بیوفارماسی و برخی از زمینه‌های دارورسانی در سال‌های اخیر تغییرات قابل توجهی یافته‌اند. فصول متعدد کاملاً جدیدی در این ویرایش اضافه شده‌اند تا کامل بودن کتاب و به روز بودن آن را تضمین نمایند. بخش ۵ کتاب محدوده وسیعی از اشکال دارویی موجود برای تجویز از راه‌های مختلف را خلاصه کرده است. در ویرایش‌های قبلی سوسپانسیون‌ها و امولسیون‌ها در یک فصل به همراه هم به عنوان سیستم‌های پراکنده در نظر گرفته شده بودند. در این ویرایش این فرآورده‌ها در فصول جداگانه که هر کدام توسط یک نویسنده جدید نوشته شده‌اند آمده‌اند. به این ترتیب هر سیستم به صورت کامل‌تری تشریح شده است. در حال حاضر در فصل امولسیون‌ها فرمولاسیون، ساخت و خصوصیات امولسیون‌های نیمه جامد و به ویژه کرم‌ها به طور مفصل در نظر گرفته شده است. این بخش با اضافه شدن فصول جدیدی که ویژگی‌های خاص

مورد نیاز برای داروهای تجویز شده از راه تزریقی و فرآورده‌هایی که در چشم تجویز می‌شوند را تشریح می‌کند تقویت شده است.

در هنگام طراحی و ساخت اشکال دارویی در نظر گرفتن خصوصیات دارو، شکل دارویی و نیازهای بیمار توسط عالمان فرمولاسیون اساسی می‌باشد. بیماران با نیازهای دارویی خاص مثل افراد پیر و بچه‌ها مشکلاتی را در بلعیدن اشکال دارویی جامد دارند. یک فصل در این ویرایش اضافه شده است که در آن چگونگی فرموله کردن دارو، اختصاصاً برای چنین گروه‌هایی از بیماران و چگونگی اصلاح اشکال دارویی موجود برای بهبود خصوصیات و مناسب تر کردن آنها برای افراد پیر و یا بچه‌ها خلاصه شده است.

در حالیکه بیشتر داروها متشکل از مولکول‌های سنتزی کوچک هستند ولی توجه به داروهای با منشأ گیاهی و اعمال کنترل‌های قانونی سخت‌تری در مورد آنها مجدداً افزایش یافته است. همچنین فرآورده‌های بیوفارماسوتیکی، شامل پروتئین‌ها، آنتی‌بادی‌ها، واکسن‌ها و ژن درمانی نیز نقطه تمرکز بسیاری از تحقیقات بوده و روز به روز بر تعداد فرآورده‌های تجاری موجود در بازار این دسته از ترکیبات اضافه می‌شود. هر دوی این دستجات عوامل درمانی چالش‌های فرمولاسیونی و دارورسانی خاصی را نشان می‌دهند. به همین دلیل فصول جدیدی در مورد داروهای گیاهی و فرآورده‌های بیوفارماسوتیکی اضافه شده است. تکنولوژی نانو برای بهبود محلولیت و سرعت انحلال و افزایش فراهمی زیستی، به ویژه در مورد فرآورده‌های بیوفارماسوتیکی و داروهای سیتوتوکسیک به کار گرفته شده است و به همین دلیل این تکنولوژی یکی دیگر از فصول جدید این ویرایش است. علاوه بر آن بخش مربوط به پایداری فرآورده و تست پایداری فرآورده‌های دارویی به طور کامل مجدداً توشه شده است تا پروتکل‌های جاری در این مورد را نیز شامل شود. امیدواریم اگر یک دانشجو هستید یا در صنعت یا بیمارستان کار می‌کنید در مطالعات‌تان موفق باشید. صادقانه امیدواریم که این کتاب در فهم فارماسوتیکس، دانش طراحی و ساخت اشکال دارویی، به شما کمک نماید.

Mike Aulton
Kevin Taylor

مقدمه مترجمین

بسم الله الرحمن الرحيم
هَلْ يَسْتَوِي الَّذِينَ يَعْلَمُونَ وَالَّذِينَ لَا يَعْلَمُونَ

آیا کسانی که می‌دانند و کسانی که نمی‌دانند یکسانند (قرآن کریم، سوره مبارکه زمر، آیه ۹)

صاحب‌دلی به مدرسه آمد ز خانقاه	بشکست عهد صحبت اهل طریق را
گفتم میان عالم و عابد چه فرق بود	تا اختیار کردی از آن این فریق را
گفت آن گلیم خوش بدر میبرد ز موج	وین جهد می‌کند که بگیرد غریق را

(گلستان سعدی حکایت ۳۹)

یکی از اهداف عالی دانشگاه‌ها تولید و اشاعه علم با هدف ارتقاء سطح زندگی مادی و معنوی بشر می‌باشد. علوم پزشکی، که دانش داروسازی نیز از جمله آنها است، در عده قدیم‌ترین دانش‌های بشری محسوب می‌شود و دانشمندان این علم در تکاپوی یافتن راهی برای تسکین آلام نوع بشر و تأمین سلامت او بدان همت گمارده‌اند. یکی از قدیمی‌ترین نسخه‌های داروئی کتیبه‌ای است به زبان سومری که مربوط به هزاره سوم قبل از میلاد می‌باشد. دانشمندان ایرانی - اسلامی جایگاه والایی را در تولید و گسترش علوم پزشکی و داروسازی به خود اختصاص داده‌اند و نام‌هایی همچون ابن سینا (Avicenna)، رازی (Rhazes) و علی ابن عباس مجوسی اهوازی (Ali ibn al-'Abbas al-Majusi) با آثار ارزنده‌شان شامل قانون در طب، الحاوی در طب و کامل الصناعه بر تارک پزشکی و داروسازی جهان درخشیده‌اند.

دانش فارماسیوتیکس، که در این کتاب تحت عنوان "طراحی و ساخت داروها" معرفی شده است یکی از اصلی‌ترین شاخه‌های رشته داروسازی را تشکیل می‌دهد که گاهی از آن به داروسازی، صنعتی هم تعبیر می‌شود. با این حال کتابهای مرجع کمی در این رشته به زبان فارسی وجود دارد و لذا این خلأ همواره احساس شده است. علت این امر هم شاید آن باشد که موضوعات این رشته کمتر کاربرد همگانی داشته و استفاده کنندگان از کتاب‌های این رشته منحصر به دانشجویان داروسازی و شاغلین در صنایع داروسازی کشور خواهند بود.

کتاب حاضر جلد دوم از ترجمه چاپ چهارم کتاب "Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines" تألیف گروه مؤلفین با ویراستاری آقایان پروفیسور مایکل اولتون، استاد بازنشسته دانشکده داروسازی دانشگاه دمونتفورد، شهر لیستر، انگلستان؛ و پروفیسور کوین تیلور استاد دانشکده داروسازی دانشگاه UCL، شهر لندن، انگلستان، می‌باشد که در سال ۲۰۱۳ توسط انتشارات Churchill Livingstone از زیر مجموعه‌های مؤسسه انتشاراتی Elsevier به چاپ رسیده و وارد بازار شده است. این مجلد ترجمه، که توسط اساتید دانشکده داروسازی مشهد به سرانجام رسیده، بخش‌های پنجم (مشمول بر فصول ۲۲ تا ۴۶) و ششم (شامل فصول ۴۷ تا ۵۰) کتاب اصلی را در بر می‌گیرد و بخش‌های اول تا چهارم (فصول ۱ تا ۲۲) در قالب جلد اول ترجمه در فروردین ماه ۱۳۹۴ به زیور طبع آراسته گردید و در اختیار علاقمندان قرار گرفت.

گروه مترجمین بر خود لازم می‌دانند از همکاری و معاضدت معاون محترم پژوهش و فن آوری دانشگاه علوم پزشکی مشهد، اداره انتشارات معاونت مزبور، شورای انتشارات دانشگاه و نیز مدیریت محترم چاپخانه دانشگاه تشکر و قدردانی نمایند. همچنین از خانم هلیحه شیرعلی و طاهره حیدری که زحمت تایپ و صفحه‌آرایی دو جلد ترجمه را متقبل شدند تشکر می‌شود. در خاتمه از خوانندگان محترم این اثر تقاضا دارد که از نظرات ارشادی و اصلاحی خود ما را بهره‌مند فرمایند.

مشهد مقدس - تیرماه ۱۳۹۴

دکتر هادی افراسیابی گرگانی؛ استاد گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دکتر محسن تقصدی؛ استاد گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دکتر سید ابوالقاسم سجادی طبیبی؛ استاد گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دکتر فاطمه صادقی؛ استاد گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دکتر بی‌بی صدیقه فضل‌ی بزاز؛ استاد گروه کنترل دارو، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

فهرست مطالب

بخش پنجم: طراحی و ساخت شکل دارویی

فصل بیست و سوم: پیش فرمولاسیون در داروسازی	۱
فصل بیست و چهارم: مملول ها	۳۷
فصل بیست و پنجم: ژال سازی	۵۲
فصل بیست و ششم: سوسپانسیون ها	۶۷
فصل بیست و هفتم: امولسیون ها و کرم ها	۹۳
فصل بیست و هشتم: پودرها، گرانول ها و گرانولاسیون	۱۳۷
فصل بیست و نهم: فشک کردن	۱۴۸
فصل سی ام: قرص ها و پرس کردن	۱۹۲
فصل سی و یکم: دارورسانی خوراکی با روش اصلاح شده	۲۴۹
فصل سی و دوم: روش کش دهی قرص ها و فراورده های هند وادی	۲۶۹
فصل سی و سوم: کپسولهای ژلاتینی سفت	۲۹۲
فصل سی و چهارم: کپسول های ژلاتینی نرم	۳۱۳
فصل سی و پنجم: تست انحلال اشکال دارویی جامد	۳۳۲
فصل سی و ششم: دارورسانی تزریقی	۳۴۹
فصل سی و هفتم: دارورسانی به ریه	۳۶۹
فصل سی و هشتم: دارورسانی از راه بینی	۳۹۶
فصل سی و نهم: دارورسانی موضعی و پوستی	۴۲۰
فصل چهلم: پوشش های ژلم	۴۵۱
فصل چهل و یکم: دارورسانی چشمی	۴۶۸
فصل چهل و دوم: دارورسانی از راه رکتوم و واژن	۵۰۱
فصل چهل و سوم: طراحی و تمویز داروها در کودکان و افراد مسن	۵۲۸
فصل چهل و چهارم: فرمولاسیون و ساخت داروهای گیاهی	۵۴۹
فصل چهل و پنجم: نانوفناوری دارویی و نانوداروها	۵۶۵
فصل چهل و ششم: دارورسانی زیست داروها	۵۹۰

بخش ششم: بسته بندی و پایداری محصولات دارویی

۶۰۹.....	فصل چهل و هفتم: بسته بندی
۶۲۶.....	فصل چهل و هشتم: پایداری شیمیائی اشکال دارویی
۶۴۵.....	فصل چهل و نهم: پایداری فرآورده و آزمون های پایداری
۶۶۲.....	فصل پنجاهم: آلودگی و فساد میکروبی و محافظت فرآورده های دارویی
۶۷۹.....	نمایه

www.ketab.ir

بخش پنجم: طراحی و ساخت شکل دارویی

فصل ۲۳

پیش فرمولاسیون در داروسازی

مترجم: دکتر فاطمه صادقی

مؤلف: Simon Gaisford

محتوای فصل

۳	مفهوم پیش فرمولاسیون
۴	یافتن روش سنجش
۵	محلولیت
۶	محلولیت ایده آل
۷	تعیین نقطه ذوب و انتالپی ذوب با استفاده از آنالیز حرارتی نقطه ذوب
۹	محلولیت به عنوان تابعی از درجه حرارت
۱۰	محلولیت و شکل فیزیکی
۱۰	اندازه گیری محلولیت ذاتی
۱۴	تفکیک ملکولی
۱۵	اندازه گیری pK_a
۱۶	تقسیم شدن در فازها (Partitioning)
۱۷	تعیین $\log P$
۱۹	سرعت انحلال
۲۰	سرعت انحلال ذاتی
۲۰	IDR به عنوان تابعی از pH
۲۱	IDR و اثر یون مشترک
۲۱	انتخاب نمک
۲۱	تشکیل نمک
۲۴	انتخاب اسید یا باز تشکیل دهنده نمک
۲۵	غربال سازی نمک
۲۷	محلولیت نمک ها

۲۹	 انحلال نمک ها
۲۹	 اثر نمک ها در توزیع در فازها
۳۰	 جاذب الرطوبگی
۳۰	 شکل فیزیکی
۳۱	 پلی مورفسم
۳۱	 غربال گری پلی مورفسم
۳۳	 مواد آمورف
۳۳	 خصوصیات پودر
۳۳	 اندازه و شکل ذره ای
۳۴	 جریان پودر
۳۴	 خصوصیات پرس پذیری
۳۵	 خلاصه
۳۵	 References
۳۶	 Bibliography