

# فرمولاسیون و کنترل قرص لراتادین

دکتر جواد فرید<sup>۱</sup> - دکتر احمد کرباسی<sup>۲</sup> - دکتر آرزو نعمتی کنزقی<sup>۳</sup>

**Title :** Formulation and control of Loratadine Tablet

**Authors :** Javad Farid<sup>1</sup>, Ahmad Karbassi<sup>2</sup>, Arezu Nemati<sup>3</sup>

**Abstract :** Loratadine is a potent competitive antagonist of H<sub>1</sub> receptors which attaches to the peripheral H<sub>1</sub> receptors selectively and also to the H<sub>1</sub> receptors of brain with less affinity, therefore there is almost no central nervous system side effects such as sedation.

Loratadine tablets is administered one tablet each day in the relief of the symptoms of allergic seasonal rhinitis and idiopathic chronic urticaria.

Different formulations containing 10mg loratadine were prepared using wet and dry granulation methods. In wet granulation, water, starch paste and aqueous solution of PVP were used as granulating liquid. This study showed that wet granulation method using PVP aqueous solution as binder was the proper method, and the produced tablets had good physicochemical properties which were comparable with claritine.

**Key Words :** antihistamines, Loratadine, H<sub>1</sub> receptors antagonists.

1- Professor, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences.

2- Research Center, Darou Pakhsh-Co

3- Pharm D.

۱- استاد داروسازی صنعتی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۲- بخش تحقیقات شرکت داروسازی دارو پخش.

۳- دکتر داروساز

## خلاصه

لراتادین یک آنتاگونیست رقابتی و قوی گیرنده های  $H_1$  است که بطور انتخابی به گیرنده های  $H_1$  محیطی و با تمایل کمتری به گیرنده های  $H_1$  مغز متصل میشود بنابراین تقریباً عاری از عوارض جانبی سیستم عصبی مرکزی نظیر خواب آلودگی است. تجویز لراتادین بصورت یک قرص در روز می باشد و در تسکین علائم مربوط به بیماریهای بینی مانند رینیت های آلرژیک فصلی و نیز درمان کهیر مزمن ایدیوپاتیک بمصرف میگردد. فرمولاسیون های متعددی بصورت قرصهای محتوی ۱۰ میلی گرم لراتادین با استفاده از روش گرانولاسیون خشک و مرطوب انجام گرفت که در روش مرطوب بعنوان چسباننده از آب، چسب، نشاسته و محلول آبی PVP استفاده بعمل آمد. در جریان این پژوهش معلوم گردید که روش گرانولاسیون مرطوب با استفاده از محلول آبی PVP بعنوان چسباننده بسیار مناسب بوده و قرصهای تهیه شده از خصوصیات فیزیکی و شیمیایی مطلوبی برخوردار بودند که در مقایسه با نوع خارجی ساخت فرانسه با نام تجاری claritine نتایج حاصله بسیار خوب بوده و قرص ها از کلیه مشخصات نوع خارجی برخوردار بودند.

**کل واژگان: آنتی هیستامینیک ها، لراتادین و آنتاگونیست های گیرنده های  $H_1$**

## مقدمه

سیستم عصبی مرکزی که همانا خواب آلودگی است می باشد. مطالعات علمی روی حیوانات نشان داده است که لراتادین فاقد خصوصیات آنتی کلینرژیک با دوزهای درمانی است. این ماده گشاد کننده خفیف برونشها نیز میباشد (۱ و ۳ و ۴). و در مواردی مانند انواع رینیت های آلرژیک فصلی و مزمن کهیر و درمان کمکی بیماری آسم مصرف میشود (۱ و ۴).

لراتادین بسرعت و تقریباً بطور کامل از طریق دیواره دستگاه گوارشی جذب میشود بطوریکه با مصرف ۱۰ میلی گرم از دارو بصورت یکبار در روز و یا بصورت منقسم اثرات آنتی هیستامینیک آن در

لراتادین آنتاگونیست گیرنده های  $H_1$  گردی است سفید رنگ و بدون بو که در آب نامحلول و لی در استن و کلروفرم حل میشود. وزن ملکولی آن ۸۹/۳۸۲ و نقطه ذوب آن ۱۳۶-۱۳۴ درجه سانتیگراد می باشد.  $Pka$  لراتادین برابر ۵ و فرمول شیمیایی خام آن  $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$  است (۱) که از پی پرازین مشتق شده است (۲). لراتادین یک آنتاگونیست رقابتی انتخابی گیرنده های هیستامینی  $H_1$  میباشد که بطور انتخابی به گیرنده های  $H_1$  محیطی و با تمایل کمتری به گیرنده های  $H_1$  مغز متصل میشود بنابراین تقریباً فاقد عوارض جانبی

### روش فرمولاسیون

بمنظور تهیه قرص هائی که از نظر اقتصادی مقرون به صرفه بوده و از بهره دهی درمانی بالائی برخوردار باشد از روش گرانولاسیون خشک سلاگ سازی<sup>۱</sup> استفاده شد. ولی قرصهای تهیه شده از نظر مرغوبیت مانند سختی، فرسایش و بالاخره شکل ظاهری در حد مطلوبی نبودند لذا از روش گرانولاسیون مرطوب با سودجوئی از آب، چسب نشاسته ۵٪ و نیز محلول آبی PVP ۲٪ بعنوان چسباننده انجام پذیرفت.

بدین ترتیب که مواد تشکیل دهنده فرمولاسیون قرص که همانا لراتادین بعنوان ماده موثره، نشاسته و لاکتوز بترتیب بعنوان متلاشی کننده و رقیق کننده را پس از گذراندن از الک ۲۰ مش توسط مخلوط کن مکعبی اروکا بمدت ۱۰ دقیقه با ۲۰ دور در هر دقیقه مخلوط کرده و سپس مخلوط مذکور توسط محلول آبی PVP درون دستگاه خمیر کن اروکا تا تولید خمیر کم رطوبت خمیر شد و محصول حاصله را از الک شماره ۱۶ مش عبور داده و گرانولهای حاصله را در ۴۰ تا ۵۰ درجه سانتی گراد پس از گسترش دادن درون سینی ها داخل گرمخانه خشکانیده شدند. به نحوی که حدود ۶٪ رطوبت در توده گرانول باقی بماند.

آنگاه گرانولهای خشکیده را از الک شماره ۳۰ مش گذرانیده روی گرانولهای یکدست حاصله حدود ۱۰٪ منیزیم استتارات بعنوان لوبریفیان افزوده و با استفاده از ماشین قرص سازی تک ضربه ای مجهز به سنبه و قالبهای ۷ میلی لیتری گرانولها را تحت عمل کمپرسیون قرار داده و با در نظر گرفتن اینکه هر

عرض ۱-۳ ساعت ظاهر شده و در مدت ۸ ساعت به حداکثر رسیده و ۲۴ ساعت باقی میماند. دوز درمانی دارو نزد بزرگسالان در افراد بالاتر از ۱۲ سال ۱۰ میلی گرم در روز ترجیحا هنگام صرف صبحانه می باشد. دارو به آسانی وارد شیر مادر میشود بنابراین بهتر است به زنانی که به بچه خود شیر میدهند تجویز نشود (۵ و ۶). لراتادین با نام تجاری claritine در منابع معتبر مانند PDR و VIDAL مندرج می باشد. (۵و۶) در کشور آلمان بنام LISO در دسترس بیماران و پزشکان قرار گرفته است. (۷) و نیز بصورت شربت همراه با پزودوافدرین نیز ارائه شده است که با غلظت ۱ mg/ml مخصوص کودکان ساخته شده است (۱). در این بررسی قرصی از لراتادین تهیه و برخی خواص فیزیکوشیمیایی مهم آن از قبیل سرعت آزاد شدن مورد ارزیابی قرار گرفته است.

### روش کار

#### الف - مواد اولیه بکار رفته

- ۱- گرد لراتادین که بصورت میکرونیزه می باشد کارخانه شیمیایی MOREPON
- ۲- لاکتوز با یک ملکول آب Merck ۳ - نشاسته ذرت ۴- منیزیم استتارات ۵ - پلی وی نیل پیرولیدون (PVP) (Merck)

#### ب - دستگاههای مورد نیاز:

- 1- Balance mettler pc 2000
- 2- Cubic mixer Erweka
- 3- Sigma mixer Erweka
- 4- Oven memmert
- 5- Sieve 25, 16, 30, 40
- 6- Tablet compressing machine type Eko Erweka
- 7- Disintegrator Erweka ZT 3-3
- 8- Friabilator-Erweka TA
- 9- Analytical Balance Sartorius
- 10- Hardness tester Erweka TBH 28

۱-Slugging

## ب- کنترل های شیمیایی

### ۱- ترسیم منحنی استاندارد

جهت رسم منحنی استاندارد ابتدا حداکثر جذب نوری در مقابل اشعه ماوراء بنفش مشخص شد. و معلوم گردید که این مقدار برابر است با  $\lambda_{max}=276$  نانومتر بعد از تعیین حداکثر جذب نوری لراتادین رابطه بین جذب نوری در غلظتهای متوالی در حوالی رقت استاندارد تهیه شد. بدین ترتیب که ۲۰ میلی گرم ماده موثره را درون بالن ژوژه ۱۰۰ میلی لیتری منتقل کرده و با استفاده از اسید کلریدریک (HCLN/10) حجم را به ۱۰۰ میلی لیتر رسانیده و از محلول حاصله یک بار ۳ میلی لیتر و بار دیگر ۶ میلی لیتر برداشته و درون بالن ژوژه ۵۰ میلی لیتری توسط Hcl N/10 به حجم رسانیده شد و در نتیجه محلولهای پست آمده محلولهای ۱ و ۲ نامیده شدند که در این موقع از محلول ۱ بار اول ۱۰ میلی لیتر و بار دوم ۵ میلی لیتر برداشت نموده و درون بالن ژوژه ۲۵ میلی لیتری توسط Hcl N/10 باز هم به حجم رسانیده شدند و محلولهای بدست آمده ۴ و ۵ نامیده شدند و در نهایت با استفاده از این محلولها جذب نوری (منحنی استاندارد) در مقابل غلظت های بدست آمده ترسیم گردید.

### ۲- تعیین مقدار ماده موثره

جهت اندازه گیری مقدار ماده موثره قرصهای تهیه شده اقدام به تهیه دو نوع محلول استاندارد و نمونه گردیده و مقدار ماده موثره در مقابل بلانک (Hcl N/10) مشخص شد. جهت تهیه محلول استاندارد ۱۵ میلی گرم از گرد لراتادین

قرص بایستی محتوی ۱۰ میلی گرم ماده موثره باشد قرصهائی بوزن ۱۰۰/۹ میلی گرمی تهیه شد و ۳۰ نوع فرمولاسیون انجام پذیرفت. که در جریان فرمولاسیون بتدریج مقدار PVP بالا رفت و در نتیجه هر دفعه مقدار کمی بر آن افزوده شد و بالاخره از فرمولاسیون شماره ۲۶ وزن قرص ها به حدود ۱۰۰/۹ رسید که نتایج حاصله خیلی بهتر بود. در جدول ۱ فرمولاسیون قرص ۱۰ میلی گرمی لراتادین نشان داده شده است.

## کنترل های فیزیکی و شیمیایی قرص ها

با توجه به اینکه محصول نهائی فرمولاسیون شماره ۳۰ از مرغوبیت بیشتری برخوردار می باشد علیهذا کلیه آزمایشهای فیزیکی و شیمیایی مربوطه روی این محصولات برابر فارماکوپه های امریکایی انجام پذیرفت. (۹)

## الف- کنترل های فیزیکی

۱- تعیین میانگین وزن قرص ها- میانگین وزن به روش توزین توسط ترازوی حساس انجام پذیرفت.

۲- ضخامت قرص ها- با استفاده از ریز سنج

انجام گرفت.

۳- کنترل میزان سختی و فرسایش قرص

ها این آزمایش روی ۱۰ قرص با استفاده از دستگاه فریابیلاتور اروکا انجام گرفت نتایج بدست آمده در جدول ۲ منعکس می باشند.

شد (۹). و نتایج حاصل شده در نمودار ۱ انعکاس یافته است.

### آزمایش پایداری ماده موثره قرص ها

قرص های لراتادین را در بسته بندی ۱۰ عددی بمدت ۳ ماه در ۴۲+۲ درجه سانتی گراد و رطوبت نسبی ۷۵٪ قرار داده و در فواصل هر یک ماه نمونه برداری شده آزمایش تعیین مقدار بمیزان آزاد شدن ماده موثره بعمل آمد نتایج حاصله مربوط در جدول ۲ نشان داده شده است.

### نتایج بدست آمده

مراحل گوناگون تحقیقاتی و آزمایشی تهیه قرص های ۱۰ میلی گرمی لراتادین منجر به کسب نتایجی شد که نشان داد از بین فرمولاسیون های مختلف فرمولاسیون شماره ۳۰ که با استفاده از چسباننده PVP تهیه گردیده بود از نتایج بهتری برخوردار می باشد که فرمولاسیون آن بشرح زیر منعکس می باشد.

لراتادین	۹/۹۱ درصد
نشاسته ذرت	۸/۹۱ درصد
لاکتوز منوهیدرات	۷۸/۷۹ درصد
منیزیم استتارات	۱/۴۹ درصد
پلی وینیل پیرولیدون	۰/۸۹ درصد
مجموع	۱۰۰ درصد

همانطور ی که ذکر شد بهترین نتایج از نظر کنترل های فیزیکی و شیمیایی آزاد شدن ماده موثره و پایداری آن از فرمولاسیون شماره ۳۰ اخذ شد که نتایج بدست آمده در جدول ۲ جمع آوری شده است.

استاندارد را درون بالن ژوژه ۱۰۰ میلی لیتری منتقل نموده و توسط Hcl N/10 حل کرده و سپس تکمیل حجم گردید. از محلول حاصله ۵ میلی لیتر برداشته و داخل بالن ژوژه ۱۰۰ میلی لیتری توسط همان اسید به حجم رسانیده شد.

بمنظور تهیه محلول نمونه مورد آزمایش ۱۵۰ میلی گرم از قرصهای پودر شده را وزن کرده و داخل بالن ژوژه ریخته و روی آن ۵۰ میلی لیتر Hcl N/10 حجم کامل گردید. از محلول بدست آمده ۵ میلی لیتر را به یک بالن ژوژه ۱۰۰ میلی لیتری دیگری منتقل شد و با همان اسید حجم کل به ۱۰۰ رسانیده شد.

جذب نوری محلولهای استاندارد و نمونه در طول موج ۲۷۶ نانومتر در مقابل بلانک (Hcl N/10) توسط دستگاه اسپکتروفتومتری ماوراء بنفش اندازه گیری شد و از رابطه زیرین مقدار لراتادین در هر قرص محاسبه شد:

$$\text{Loratadine mg/Tab}_{\text{AST.Wt/Wst.At.Mw}}$$

در فرمول مذکور:

Wst عبارت است از وزن استاندارد برداشتی بر حسب گرم. Wt وزن نمونه برداشتی بر حسب میلی گرم. Mw میانگین وزن برداشتی Ast جذب محلول استاندارد At جذب محلول نمونه.

### ۳- آزمایش سرعت انحلال

این آزمایش با استفاده از دستگاه اندازه گیری باز شدن و آزاد شدن ماده موثره فارماکوپه امریکایی در دمای  $5 \pm 37$  درجه سانتی گراد انجام پذیرفته و درصد آزاد شدن ماده موثره قرص ها در زمانهای مختلف ۱۰ و ۲۰ و ۳۰ دقیقه اندازه گیری

۱- گرانولهای تهیه شده از لغزش و ریزش بهتری برخوردار نبوده و علاوه بر آنها گرانولها شکننده تر هستند و نیز از استحکام کافی برخوردار نبودند.

۲- توده گرانول از چسبندگی بیشتری به جدار سنبه ها و قالبها برخوردار بوده روی این اصل حداکثر لوبریفیان در فرمولاسیون استفاده شد و با در نظر گرفتن اینکه لوبریفیان بکار رفته یعنی منیزیم استتارات هیدروفوب می باشد علیهذا زمان باز شدن قرصها با تاخیر انجام می پذیرفت و این امر ما را مجبور میکرد که بر مقدار نشاسته بیفزاییم که وزن قرصها بالا میرفت و از وزن قرص های نوع خارجی بیشتر میشد. روی این اصل اقدام به فرمولاسیون قرص بروش گرانولاسیون مرطوب با استفاده از آب چسب نشاسته و بالاخره محلول آبی PVP گردید.

تجارب فراوان نشان داد که آب نیز نمی تواند چسباننده مناسبی در این فرمولاسیون کاربرد داشته باشد. زیرا افزایش مقدار آب که بتواند خمیر کم رطوبت و با قوامی را ایجاد بنماید امکان پذیر نبود و در نتیجه اهداف مورد نظر ما را تامین نمی کرد. مثلا قرصهای تهیه شده از فرسایش و سختی مطلوبی برخوردار نبودند و چون در صنایع داروسازی جهت تولید قرص اغلب از ماشین قرص سازی دوار که سرعت تولید بالا و نیروی وارد شده کمتر از خصوصیات این نوع از ماشینهای می باشد علیهذا احتمال داده شد که قرصهای تهیه شده از سختی کافی برخوردار نباشند لذا سعی شد که چسب نشاسته جانشین آب شود.

با توجه به نتایج اخذ شده از یک طرف و صرف هزینه تهیه چسب و اتلاف وقت زیاد و در نتیجه

جدول (۱): خصوصیات فیزیکی ساخت شماره ۳۰

خواص فیزیکی	نتایج
قطر سنبه (میلی لیتر)	۷
نوع سنبه	تخت
میانگین وزن قرص (میلی گرم)	۱۰۰/۹
میانگین ضخامت قرص (میلی متر)	۱/۹۲۵
میانگین سختی قرص (کیلو پوند)	۵
میانگین زمان باز شدن قرص (دقیقه)	۲-۳
میانگین درصد میزان فرسایش	۰/۳

آزمایش پایداری روی قرص های شماره ۳۰ انجام پذیرفت و نتایج بدست آمده در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

جدول (۲): نتایج آزمایشات پایداری ساخت شماره ۳۰

۹/۹۴	۱۰۳/۶	۷۷/۱۲/۱۶
۹/۹۳	۱۰۷/۵۳	۷۷/۱۲/۱۶
۱۰/۵۲	۱۰۴/۵۳	۷۸/۱/۲۲
۱۰/۲	۹۷/۱۴	۷۸/۱/۲۲

در نهایت آزمایش تعیین سرعت انحلال لراتادین ساخت کشور فرانسه با نوع فرموله شده در آزمایشگاه داروسازی صنعتی دانشکده داروسازی بعمل آمد که نتایج حاصله نشان می دهد که این دو نوع فرآورده مشابه هم می باشند.

#### بحث

منظور تهیه قرصهایی که از بهره دهی درمانی بالائی برخوردار باشد اقدام به تهیه قرصها بروش گرانولاسیون خشک گردید ولی بررسیهای انجام یافته نشان داد که:

قرص ها در حرارت ۲+۴۲ درجه سانتی گراد و رطوبت ۰٪ هیچگونه افتی در میزان انحلال و مقدار ماده موثره دیده نشد لذا برابر تصویب سازمان بهداشت جهانی (WHO) عمر مفید ۲ سال برای قرصهای فرمولاسیون شماره ۳۰ در نظر گرفته شد تا در آینده نسبت به پایداری ادواری آن نیز اقدام شود.

بدین ترتیب قرصهای ۱۰ میلی گرمی لراتادین ساخته شده در آزمایشگاه داروسازی صنعتی میتواند جانشینی مناسبی برای آنتی هیستامینهای خواب آور و غیر خواب آور باشد و در حال حاضر نیز این دارو وارد دارونامه رسمی ایران شده است و امید میرود بزودی در دسترس پزشکان و بیماران قرار بگیرد.

پیچیدگی عملیات ساخت این روش نیز در صنعت داروسازی در این مورد بخصوص مورد توجه قرار نگرفت و در نهایت از محلول آبی پلی دی نیل پیرولیدون بعنوان چسباننده مناسب استفاده شده ولی چند فقره فرمولاسیون تهیه شد که از بین آنها فرمولاسیون شماره ۳۰ بهترین نتایج را بدست می داد.

محصول فرمولاسیون شماره ۳۰ از نظر

کنترل‌های فیزیکی و شیمیایی با نوع خارجی خود بنام Claritine ساخت فرانسه مقایسه شد و بطوریکه نتایج آن در جدوال و نمودارهای مربوطه نشان داده شده است. هم از نظر شکل ظاهری و هم از نظر میزان آزاد سازی به روش *In vitro* کاملاً قابل مقایسه با نوع خارجی خود بودند و چون بعد از سه ماه نگهداری

## References:

- 1- Dollery E., The Therapeutic Drug . churchil livingstone, London ., 1991, 1120-1126.
- 2- The Merck Index An Encyclopedia of Chemicals Drug and biological , 12th ed, Merck & co, 1996, 935.
- 3- Martindale The Extra pharmacopoeia, 31, Royal Pharmaceutical Society, London, 1996, 440-447.
- 4- Loratadine, RX, 1997, 1-13.
- 5- Dictionnaire ridal; O.V.P, 1009., 394.
- 6- Physicians Desk Reference (PDR), 1999, 2829.
- 7- Rote Liste, ECY edition Cantor Frankfurt, 1994, 07011.
- 8- USP. Di. Drug Information has the health convention InC. Marylan, 1991, 334, 3052.
- 9- The United State of Pharmacopoeia 23, the National formulary 18, 23 ed, USP convention Inc. ashington, 1995, 1721-1724 , 1838-1839.