





دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران

پردیس بین الملل - دانشکده داروسازی

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکتری عمومی داروسازی

عنوان

**تهیه و تعیین خصوصیات گرانول امپرازول جهت تهیه سوسپانسیون  
خوراکی برای کودکان و مقایسه پایداری و خصوصیات فیزیکوشیمیایی آن  
با نمونه خارجی**

استاد راهنما:

**آقای دکتر حمید اکبری جوار**

استاد همکار:

**آقای کیان نوایی**

نگارش

**نگین سوری**

ماه/سال

بهمن ۹۵

## چکیده فارسی:

مقدمه: بیماری های اسید پپتیک شامل مجموعه ای از آسیب های گوارشی می باشد که در نتیجه ی تولید بیش از حد اسید معده برگشت محتویات معده به مری عفونت با هلیکوباکتر و یا مصرف طولانی مدت داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی در بافت معده و مری و ابتدای روده باریک به وجود می آیند. بیماری های رفلاکس معده به مری و زخم ابتدای دوازدهه مهم ترین تظاهرات بالینی شناخته شده بیماری اسید پپتیک هستند. طبق آمار منتشر شده در سال ۲۰۱۶ نزدیک به ۲۰٪ مردم جهان به نوعی از این دسته از عارضه گوارشی مبتلا هستند. اغلب بیماران مبتلا به این بیماری با مصرف آنتاسیدها مثل سوسپانسیون آلومینیوم ام جی اس بلاکرها (رانیتیدین و فاموتیدین) و مهار کننده های پمپ پروتون (امپرازول و لانزوپرازول) درمان می شوند. اگر زخم گوارشی ایجاد شده ناشی از عفونت درمان نشده با هلیکوباکتر باشد دارودرمانی به صورت مصرف آنتی بیوتیک مثل آموکسی سیلین و کلاریترومایسین به مدت چهارده روز است. هدف: تهیه فرم دارویی گرانول امپرازول و مصرف به صورت سوسپانسیون در کشور جهت استفاده بهینه شیرخواران و کودکانی که قادر به مصرف کپسول نیستند و مقایسه پایداری و خواص فیزیکیوشیمیایی آن با نمونه خارجی.

روش کار: برای تهیه فرمولاسیون گرانول دارو از روش گرانولاسیون خشک استفاده شد. با استفاده از داروی برند (سوسپانسیون آماده تهیه امپرازول Zegerid®) سدیم بیکربنات سوکروز سوکروز گزانتان گام و طعم دهنده هلو استفاده شد. برای تهیه فرمولاسیون نزدیک به نمونه برند ده فرمولاسیون از امپرازول ساخته شد و ویسکوزیته، طعم و مزه و ظاهر و انحلال آن ها اصلاح شد برای تعیین مقدار ماده موثره در سوسپانسیون از استفاده شد ابتدا پودر تهیه شده برای سوسپانسیون در شرایط تسریع شده قرار گرفت و هر دو نمونه در روز ساخت ماه سوم و ماه ششم باهم مقایسه شدند. سوسپانسیون تهیه شده از فرمولاسیون منتخب و سوسپانسیون تهیه شده از

نمونه برند در روز ساخت هفته اول هفته دوم و هفته چهارم باهم مقایسه شدند. برای مقایسه پروفایل میزان آزادسازی ماده موثره در این دو فرمولاسیون از محاسبه فاکتور اختلاف و فاکتور تشابه استفاده شد. به این معنی که در چهار زمان مختلف از فرآورده ها نمونه برداری و نمودار انحلال مقایسه ای آن ها رسم شد.

بحث و نتیجه گیری:

براساس نتایج به دست آمده فرمولاسیون شماره ده که از لحاظ خواص ظاهری ویسکوزیته و طعم و مزه مناسب مشابه نمونه برند بود و به عنوان فرمولاسیون برتر انتخاب شد. رنگ پودر فرمولاسیون برتر برای تهیه سوسپانسیون در شرایط تسریع شده و طی شش ماه تغییری نکرد و میزان ماده موثره نیز در محدوده مجاز قرار گرفت که به معنی پایداری خوب فرآورده است.

واژگان کلیدی: امپرازول - بیماری های اسید پپتیک - سوسپانسیون خوراکی آماده تهیه - زگرید

**Abstract:** Acid peptic diseases include a set of gastrointestinal damages caused by overproduction of stomach acid, reflux of gastric contents into the esophagus, helicobacter infection or long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the stomach and esophagus and at the opening of small intestine.

### **Introduction:**

Since the late 1980s, gastric proton pump inhibitor (PPIs) drugs have played a major role in the treatment of peptic ulcer diseases. They are now included among the best selling drugs worldwide due to their high efficiency and low side effects. Omeprazole is a major proton pump inhibitor which irreversibly inhibits gastric acid secretion through inhibiting the enzymatic system  $H^+ / K^+ / ATPase$  in secretory surface of gastric cells. This medicine is available in abroad in the form of coated tablets, capsules, suspension and syrup; however, its capsules is only at public access in our country. Patients suffering from peptic acid in children age groups, especially children under two years, are not able to take capsules; therefore, the instruction is to first broke the omeprazole capsule and then dissolve its contents in water. In this way, the child can take it. On the other hand, this method of consumption results in the child's non-complete treatment, caused by not receiving proper dose of this medicine. According to statistics released in 2016, about 20% of people around the world are suffering from acid peptic diseases. Peptic ulcers were rare until the mid-twentieth century; however, due to environmental factors such as long-term use of NASIDs, tobacco smoking and *H. pylori* infection, the digestive system complications were more likely to develop. In the United States of America, the early treatment of *H. pylori* includes taking PPIs in combination with a triple therapy of antibiotics. This type of treatment has improved the conditions of 90% -85 patients. Patients with peptic acid diseases are more prone to gastrointestinal malignancies. Symptomatic treatment of the patients with peptic acid diseases often contains taking antacids,  $H_2$  blockers (such as ranitidine, famotidine, etc.) and PPIs. PPIs prevent acid generation by inhibiting the enzymatic system  $H^+ / K^+ / ATPase$  and damages to stomach tissue and recover it. If the ulcer is caused by *H. pylori* infection, drug therapy using antibiotics lasts for 14 days. These drugs are as follows: amoxicillin, clarithromycin and metronidazole as well as antibiotics, gastric acid lowering drugs and inhibitors including ranitidine, famotidine and PPIs like omeprazole and lansoprazole. Ready-prepared suspension of omeprazole is also effective in GERD treatment. Short-term treatment lasts for 4 to 8 weeks. Unlike  $H_2$  antagonists, proton pump inhibitors also inhibit secretion stimulated during fasting and eating because the final common pathway of acid (proton pump) is inhibited. In standard doses, proton pump inhibitors inhibit 90-98% of 24-hour acid secretion. However, when equivalent doses are prescribed, little difference in clinical efficacy of different drugs can be observed.

The omeprazole stability depends upon its activity in a certain pH. For example, the drug is unstable in acidic pH and stable in alkaline environments. Zegerid® drug is packed in 20-mg sachets. Water should be added to prepare and take the drug. Excipients are also used in preparing this suspension, including sodium

bicarbonate, sucrose, sucralose, xanthan gum, and xylitol flavors. Zegerid® drug is used in short-term treatment of active *duodenal* ulcer. Most patients are treated within a four-week course and others may require four extra weeks for recovery.

**Methods:** Dry granulation method was used for the formulation of the drug granules. They were prepared with the use of the brand drug omeprazole and sodium bicarbonate sucrose, sucralose xanthan gum and peach flavors. To have a typical formulation of omeprazole close to the brand drug, a dozen formulas were made and their viscosity, taste, appearance and dissolution were modified. They were used to determine the amount of active ingredient used in a suspension. First, powder prepared for suspension was placed under accelerated conditions and then both samples were compared within the third and sixth months.

***Discussion and conclusion:***

According to the findings, the tenth formulation which was similar to the brand drug in terms of physical properties, viscosity and flavor was selected as the best formulation. No color change was observed for the formulation powder selected for suspension under accelerated conditions and during the six months and the amount of active ingredient was authorized within the limits, indicating appropriate stability of the product.



Tehran University of Medical Sciences  
International CAMPus-School of Pharmacy

A thesis submitted to the Graduate studies office in partial fulfillment of the requirement  
for

The degree of pharmacy  
Title of the thesis

Title:

**Preparation and specification of omeprazole granule to  
provide oral suspension for children: A comparison of its  
stability and physicochemical properties with its foreign  
equivalent**

Supervisor:

**Dr. Hamid Akbari Javar**

Co-Thesis

**Mr.Kian Navaee**

By:

**Negin Souri**

Year:

**February 2017**