Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 34, No. 4, Winter 2024 ORIGINAL ARTICLE

Sustained release formulation of doxylamine-pyridoxine combination: a promising way to overcome nausea and vomiting of pregnancy

Fatemeh Sadat Fakhari[1], Sepideh Arbabi Bidgoli[2], Solmaz Ghaffari[1]
[1] Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2] Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.1.6]
[DOI: 10.61186/iau.34.4.357]

Abstract

Background: Nausea and vomiting of pregnancy (NVP) are one of the most common complications affects up to 80% of future mothers. A phase III randomized clinical trial demonstrated the efficacy of the doxylamine-pyridoxine combination [under the trade names of Diclectin® in Canada]. Doxylamine succinate-pyridoxine hydrochloride sustained release combination has been considered as a safe and well-tolerated formulation by pregnant women. Due to the high prevalence of NVP in Iranian pregnant women, we aimed in this study to formulate this combination.

Materials and methods: Direct compression method was used to prepare this formulation. First, tablets containing two active agents were prepared. Eudragit L100 and L10055 were used to coat the tablets. Then the coated tablets, were exposed to acidic conditions to ensure their stability in the stomach environment. All *in-vitro* evaluations were done. The analysis of the APIs was done using high-performance liquid chromatography coupled with ultraviolet detection, the HPLC method was developed and fully validated.

Results: Based on the dissolution test and release profile, the formulation containing 3.5% croscarmellose in the core and Eudragit L100-55 as coating polymer showed optimum similarity to the famous brand. In the optimized formulation, no significant release was detected in pH equal to stomach and total release happened in the intestine pH, similarity and difference factors for pyridoxine and doxylamine were 78% and 3% ,71% and 4%, respectively.

Conclusion: In this study, a comparable formulation of pyridoxine and doxylamine with famous brand was prepared for the management of NVP.

Keywords: *Pyridoxine, Doxylamine, Nausea and vomiting, Pregnancy, sustained release, Eudragit, Analytical method, Validation.*

Cited as: Fakhari FS, Arbabi Bidgoli S, Ghaffari S. Sustained release formulation of doxylamine-pyridoxine combination: a promising way to overcome nausea and vomiting of pregnancy. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2024; 34(4): **357-364.**

Correspondence to: Solmaz Ghaffari
Tel: *+98 9125272146*
E-mail: soligh@yahoo.com
ORCID ID: 0000-0002-5166-5112
Received: 27 Nov 2023 **Accepted:** 19 Feb 2024

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۴، شماره ۴، زمستان ۱۴۰۳، صفحات ۳۵۷ تا ۳۶۴

Original Article

فرمولاسیون قرص آهسته رهش دوکسیلامین- پیریدوکسین: راهی برای رهایی از تهوع و استفراغ دوران بارداری

فاطمه سادات فخاری[۱]، سپیده اربابی بیدگلی[۲]، سولماز غفاری[۱]

[۱] گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۲] گروه سم شناسی، دانشکده داروسازی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *تهوع و استفراغ بارداری (NVP) یکی از شایع ترین عوارضی است که تا ۸۰ درصد از مادران آینده را درگیر می کند. یک کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی‌شده فاز III، اثربخشی ترکیب داکسیلامین-پیریدوکسین [تحت نام تجاری Diclectin® در کانادا] را نشان داد. ترکیبی از دوکسیلامین سوکسینات-پیریدوکسین هیدروکلراید با رهش کنترل شده به عنوان یک فرمول بی خطر و قابل تحمل برای زنان باردار در نظر گرفته شده است. با توجه به شیوع بالای NVP در زنان باردار ایرانی، هدف اصلی در این مطالعه فرموله کردن این محصول بود.*

روش بررسی: *برای تهیه این فرمولاسیون از روش پرس مستقیم استفاده شد. ابتدا قرص‌های حاوی دو ماده موثره تهیه شد. Eudragit L100 و L100-55 برای پوشش قرص‌ها استفاده شد. سپس قرص‌های پوشش داده شده در شرایط اسیدی قرار گرفتند تا از پایداری آنها در محیط معده اطمینان حاصل شود. تمام ارزیابی‌های آزمایشگاهی انجام شد. تجزیه و تحلیل مواد موثره با استفاده از کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا همراه با دتکتور UV انجام شد، روش HPLC توسعه یافته و به طور کامل معتبر شد.*

یافته‌ها: *کلیه آزمون‌های استاندارد قرص‌های آهسته رهش که برای فرمولاسیون نهایی انجام شد نتایج قابل قبول داشتند.*

نتیجه‌گیری: *با بررسی فرمولاسیون‌ها مختلف مشخص شد که فرمولاسیونی بیشترین شباهت را به قرص برند دارد که حاوی کراس کارملوز در هسته و اودراژیت L100-55 در روکش است. بدین ترتیب فرمولاسیونی با بیشترین شباهت از نظر ویژگی‌ها، اما با اجزای تشکیل دهنده متفاوت با برند اصلی تهیه شد.*

واژگان کلیدی: *پیریدوکسین، دوکسیلامین، تهوع و استفراغ، بارداری، آهسته رهش، اودراژیت، روش آنالیز، معتبرسازی.*

مقدمه

یکی از علایم اولیه بارداری در خانم ها می‌تواند تهوع و استفراغ در سه ماه اول باشد که عموم مردم، این حالت را به عنوان ویار صبحگاهی (morning sickness) می‌شناسند و معتقدند زنان بارداری که به محض بیدار شدن از خواب یا به محض خوردن کوچک‌ترین ماده غذایی یا بو کردن آن تهوع و استفراغ را تجربه می‌کنند، دچار این نوع ویار هستند. گاهی این نشانه‌ها تا بیست هفتگی می‌تواند ادامه داشته باشد. از آنجا که مادر و جنین رابطه‌ای ناگسستنی و جدایی‌ناپذیر با یکدیگر دارند، تداوم و پیوستگی این اختلال علاوه بر آن‌که سلامت مادر را به خطر می‌اندازد، ممکن است سلامت جنین را تحت تاثیر خود قرار دهد. به همین دلیل است که درمان و کنترل تهوع و استفراغ ناشی از بارداری در مادران باردار لازم و ضروری به نظر می‌رسد (۱).

این حالت تهوع می‌تواند در دو سطح خفیف و شدید باشد که نوع خفیف آن را می‌توان با اصلاح رژیم غذایی و یا مصرف داروهای مورد تایید درمان کرد، ولی نوع شدید آن منجر به کم

آدرس نویسنده مسئول: تهران، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، سولماز غفاری (**email**: soligh@yahoo.com)
ORCID ID: 0000-0002-5166-5112
تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۹/۶
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۱۱/۳۰

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.1.6]
[DOI: 10.61186/iau.34.4.357]

آبی، اختلال اسید و باز و اختلال الکترولیت و کتوز می شود که در حالت شدید باید به پزشک متخصص مراجعه کرد (۲).

دلایل اصلی شروع تهوع بارداری عبارتند از:

- افزایش هورمون‌های HCG، استروژن‌ها، پروژسترون، لپتین، پرولاکتین، تیروکسین و آدرنوکورتیکال
- اختلال سیستم وستیبولار
- کاهش حرکات محتویات معده
- عوامل روانی (در موارد شدید) (۳)

راه‌های درمانی که معمولا برای این حالت وجود دارد، تجویز مکمل‌های حاوی ویتامین ب ۶، دارو های گیاهی مثل زنجبیل و طب فیزیکی یا طب سوزنی است. هیچ‌کدام از این موارد کنترل کامل ایجاد نمی‌کنند و فرد همچنان در حال عذاب کشیدن باقی می‌ماند.

امروزه در سایر کشورها نظیر کانادا از دارویی به نام Diclectin® که یک قرص حاوی یک آنتی هیستامین به نام دوکسیلامین به همراه ویتامین B6 است، استفاده می شود که تاثیر قابل توجه‌تری نسبت به سایر داروها دارد و منجر به احساس رضایت بیشتری در مصرف کننده می‌شود (۴).

دوز پیشنهادی آن دو عدد هنگام خواب است، زمانی که NVP به حداقل خود رسیده است و تا صبح که حالت تهوع به شدیدترین وضعیت می رسد، ماده‌های موثره به آرامی آزاد می‌شوند تا بیشترین تاثیر را در زمان مناسب داشته باشند. اگر علایم کنترل نشد، می توان دوز بعدی را به یک عدد در صبح افزایش داد، همچنین در صورت ادامه پیدا کردن علایم دوز بعدی را می توان هنگام ظهر میل کرد و حداکثر دوز پیشنهادی آن تا چهار قرص در شبانه روز است (۵-۱۳).

تاریخچه ورود به بازارقرص Diclectin®

این ترکیب برای اولین بار در آمریکا با نام تجاری Bendectin® در سال ۱۹۵۶ معرفی شد و در ابتدا دارو شامل سه ماده موثر دوکسیلامین، پیریدوکسین و دیسیکلومین هر کدام به میزان ۱۰ میلی گرم بود. در حدود بیست سال بعد در یک مطالعه مشخص شد که دیسیکلومین موجود در آن خاصیت ضد تهوع ندارد و این ماده از فرمولاسیون حذف شد. سپس این دارو با دو ترکیب باقی مانده به عنوان یک پیشنهاد موثر برای کنترل NVP معرفی شد و با نام Bendectin® در آمریکا و با نام‌های دیگر نظیر Diclectin® در کشورهایی مثل کانادا، استرالیا و کشورهای اروپایی تجویز می‌شود (۵-۱۱). این دارو به شکل قرص گرد، با روکش نازک و سفید رنگ در کشورهای نامبرده در دسترس است.

در حال حاضر در ایران از پیریدوکسین به تنهایی استفاده می‌شود که اثر خیلی مطلوبی به خصوص در موارد شدید تهوع ندارد و گاهی داروهایی مانند اندانسترون تجویز می‌شود که به طور مداوم مصرف طولانی مدتشان توصیه نمی‌شود. لذا در این پژوهش تلاش شد که داروی مناسب، نظیر Diclectin® فرموله گردد تا در آینده در دسترس بانوان باردار ایران نیز بتواند قرار گیرد.

مواد و روشها

مواد

دوکسیلامین و پیریدوکسین به عنوان مواد موثره و تیتانیوم دی اکسید - تری اتیل سیترات - اتانول ۹۶٪ -آویسل۱۰۲ - کراس کارملوز و انواع اودراژیت به عنوان مواد جانبی استفاده شدند.

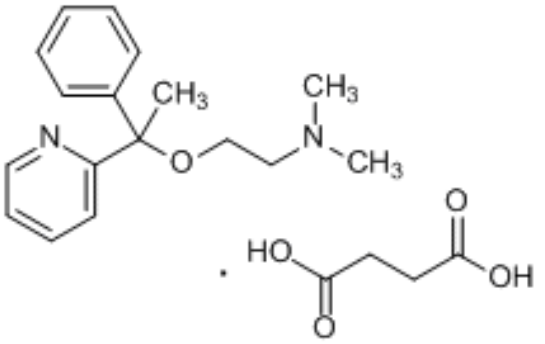
پیریدوکسین یکی از مشتقات ویتامین ب ۶ است که به علت بی خطر بودن و عوارض جانبی کم به عنوان خط اول درمان در تهوع و استفراغ دوران بارداری استفاده می‌شود. دوکسیلامین، یکی ازآنتی هیستامین‌های نسل اول است که بر روی گیرنده H1 اثر می‌گذارد. دو ماده فعال دوکسیلامین و پیریدوکسین ارتباط مکانیسم اثری با یکدیگر ندارند، اما به نظر می‌رسد که اثر سینرژیستیک بر روی کاهش NVP دارند.

روش‌ها

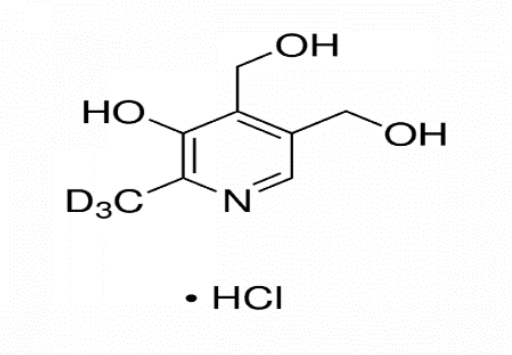
در ابتدا اکسیپیان‌های موجود در قرص برند Diclectin® بررسی شد. همچنین با خرد کردن و بررسی ظاهری قرص برند تصمیم بر آن شد که برای ساخت فرمولاسیون ها از روش تراکم مستقیم استفاده شود. از علل انتخاب روش تراکم مستقیم می‌توان به موارد ذیل اشاره کرد: پایدار بودن قرص‌های تهیه شده با این روش، فرآورده های تولید شده با این روش در اثر ماندن کمتر تغییر می‌کند (به دلیل عدم وجود رطوبت)، فراهمی زیستی مناسب، از آنجایی که در این روش از چسباننده های موجود در روش گرانولاسیون خشک و مرطوب استفاده نمی‌شود فراورده حاصله فراهمی زیستی قابل قبولی را دارد، و اقتصادی بودن این روش. این تکنیک با کاهش زمان تولید و کاهش هزینه عملیات استفاده از مراحل تولیدی و قطعات دستگاهی کمتر، فضای کوچکتر و جلوگیری از اتلاف انرژی، در کاستن از هزینه‌های تولیدی موثر است. لذا قرص‌ها با استفاده از روش تراکم مستقیم که در آن مواد مؤثر و مواد جانبی یا اکسیپیان‌های مناسب (نظیر پرکننده، باز کننده، لوبریکانت) پس از مخلوط کردن، مستقیماً پرس می‌شوند، ساخته شدند. (۱۴-۱۶). برای این منظور و با در نظر گرفتن درصدهای مختلف کراس کارملوز سه فرمولاسیون برای ساخت هسته در نظر گرفته شد، که بعد از انجام تست‌های مختلف روی سه فرمولاسیون یکی از آنها برای ادامه کار و انجام فرایند روکش دهی انتخاب شد. برای ساخت روکش نیز با توجه

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.1.6]
[DOI: 10.61186/iau.34.4.357]

به در صد آزاد سازی قرص برند در محیط بافر و اسید و همچنین با در نظر گرفتن پلیمر های انتریک کننده موجود در بازار داروسازی از دو اودراژیت L100و L100-55 استفاده شد.
ساختار شیمیایی دو ماده موثره به کار رفته در این فرمولاسیون در شکل ۱ (الف و ب) نمایش داده شده است.



الف



ب

شکل ۱. ساختار شیمیایی دوکسیلامین (الف) و پیریدوکسین هیدروکلراید (ب).

برای مقایسه پروفایل آزادسازی فرمولاسیون‌های مختلف با نمونه برند از فاکتور تشابه استفاده می‌شود که مستلزم تعیین میزان داروی آزاد شده از فرمول مورد نظر و نمونه برند به صورت مقایسه‌ای در زمان‌های مشخص است.

ساخت هسته قرص‌ها

ابتدا پودرهای ماده موثر و مواد جانبی توزین شدند و هر کدام از مواد جداگانه از الک با مش ۴۰ عبور داده شدند. تمام مواد به جز منیزیم اسئارات یک به یک به هم اضافه شدند و به روش اختلاط هندسی ترکیب گردیدند و در پایان منیزیم اسئارات اضافه شد و عمل اختلاط ادامه یافت و جهت تکمیل کار در اخر مخلوط مواد یک بار دیگر از الک با مش ۴۰ عبورداده شدند. از مخلوط آماده شده به وزن های ۱۴۵ میلی گرم برداشته شد و با دستگاه پرس قرص پس از تنظیم سختی قرص و با استفاده از سمبه شماره هشت محدب، پرس قرص‌ها انجام شد. جدول ۱، اجزای تشکیل دهنده هسته قرص‌های طراحی و ساخته شده را نشان می‌دهد.

جدول ۱. اجزای هسته قرص‌های تهیه شده حاوی دوکسیلامین و پیریدوکسین

اجزای تشکیل دهنده (میلی گرم)	A	B	C
پیریدوکسین هیدروکلراید	۱۰	۱۰	۱۰
دوکسیلامین سوکسینات	۱۰	۱۰	۱۰
آویسل ۱۰۲	۱۱۵/۳	۱۱۵/۳	۱۱۷/۳
کراس کاراملوز	۴	۶	۸
منیزیم استئارات	۱/۷	۱/۷	۱/۷

پس از انتخاب بهترین فرمول برای هسته قرص، مراحل روکش-دهی بر روی هسته انتخابی آغاز شد.

مراحل ساخت روکش

در فرمولاسیون روکش از دو اودراژیت L100 و L100-55 به دلیل این که در pH های بالای ۵/۵ باز می‌شوند، استفاده شد تا دارو در معده آزادسازی قابل توجهی از ماده موثره نداشته باشد. برای ساخت روکش طبق مراحل زیر عمل شد. ابتدا حلال مورد نظر توزین شد و داخل ظرف مناسب ریخته شد و اودراژیت اضافه گردید و به کمک میکسر پلیمرها باز و حل شدند. بعد از حل شدن کامل اودراژیت ترکیبات دیگر شامل تالک، تیتانیوم دی اکساید، و تری اتیل سیترات نیز اضافه شدند تا مخلوط شوند. محلول ساخته شده از صافی با مش ۱۰۰ عبور داده شد و داخل مخزن دستگاه روکش‌دهی ریخته شد و فرایند روکش‌دهی انجام شد. جدول ۲ ترکیب درصد مواد مصرفی در روکش را نشان می-دهد.

جدول ۲. ترکیب درصد مواد مصرفی در روکش

مواد مصرفی (گرم)	D	E	F	G	H
ایزوپروپیل الکل	۲۳۷	۲۳۷	-	-	-
اتانل ۹۶٪	-	-	۲۳۶/۷	۲۳۶/۷	۲۳۶/۷
تری اتیل سیترات	۱/۵۹	۱/۵۹	۱/۵۹	۱/۵۹	۲
آب	۱۴/۱	۱۴/۱	۱۴/۱	-	-
اودراژیت L100	۱۶/۹۲	۱۵	۱۵	-	۱۵/۵
اودراژیت L100-55	-	-	-	۱۵/۵	-
تالک	۸/۶۴	۸	۸	۸	۸
تیتانیوم دی اکسید	۴/۸	۴/۸	۴/۸	۴/۸	۴/۸

پس از تهیه قرص‌ها و روکش‌دهی آنها، کلیه آزمایشات فیزیکوشیمیایی لازم برای بررسی قرص‌ها بر روی آنها انجام شد که فهرست تست‌ها به شرح ذیل بود.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.1.6]
[DOI: 10.61186/iau.34.4.357]

بررسی خواص ظاهری قرص‌ها

۱۰ عدد قرص به صورت تصادفی از هر سری ساخت انتخاب شد. در بررسی خصوصیات ظاهری، قرص‌ها از نظر لب پریدگی، ترک، شکاف و لایه لایه شدن بررسی شد. سطح آنها نباید زبری داشته باشد و دچار تغییر رنگ و بو نشده باشند. در صورت بروز هریک از موارد فوق، قرص‌های تولید شده معدوم می‌شدند.

بررسی میزان ضخامت قرص‌ها

ضخامت ۱۰ عدد قرص از هر سری ساخت توسط کولیس اندازه گیری شدند و میانگین محاسبه گردید. ضخامت قرص نباید بیشتر از ۵ ٪ نسبت به میانگین ضخامت قرص‌ها فاصله داشته باشد.

بررسی یکنواختی وزن قرص‌ها

برای انجام این آزمون، ۱۰ عدد قرص به صورت تصادفی از یک سری ساخت انتخاب و تک تک توسط ترازوی دیجیتال توزین شد و میانگین و انحراف معیار وزن آنها محاسبه شد.

بررسی سختی قرص‌ها

در این آزمون، ۳ قرص از هر فرمولاسین به صورت تصادفی انتخاب شدند و سختی هر یک از قرص‌ها با دستگاه سختی سنج اندازه گیری شد. مقدار نیروی به کار برده شده برای شکستن قرص‌ها توسط دستگاه با واحد کیلوپوند مشخص و سختی قرص مانند سختی محصول برند روی ۱۵-۱۴تنظیم شد.

بررسی میزان فرسایش پذیری قرص‌ها

این آزمون نیز مانند بررسی سختی برای ارزیابی مقاومت و استحکام مکانیکی قرص‌ها در برابر فشار و نیروی های مکانیکی انجام می‌شود. برای این آزمون ۱۰ قرص را از یک سری ساخت انتخاب کرده و وزن کردیم. سپس در دستگاه فرسایش سنج قرار گرفته و به مدت۴ دقیقه با سرعت ۲۵ دور بر دقیقه چرخیده و قرص‌ها از ارتفاع استاندارد ۱۵ سانتی متری سقوط کردند. سپس قرص‌ها از محفظه خارج و گردگیری و دوباره توزین شدند. با استفاده از اختلاف وزن ابتدا و انتهای پروسه آزمون، درصد فرسایش محاسبه شد.

آزمون زمان باز شدن قرص‌ها

در این آزمایش ۶ قرص به صورت تصادفی انتخاب شدند و هر کدام به صورت جداگانه در هر یک از ۶ حفره دستگاه اندازه گیری زمان باز شدن قرارداده شدند. به این ترتیب که قرص های بدون روکش در محیط انحلال آب و قرص‌های انتریک شده (روکش-دهی شده با روکش‌های بازشونده در روده) در محیط انحلال بافر با دمای ۳۷±۲ درجه سانتی گراد قرار داده شدند و قرص‌ها با سرعت ۲۹-۳۲ دور در دقیقه توسط دستگاه به حرکت درآمده و در محیط شناور شدند. زمان باز شدن یا تلاشی قرص‌ها تعیین شد.

آزمون انحلال و آزادسازی دارو

برای انجام این آزمایش از دستگاه هشت خانه‌ای تست انحلال با برند ERWEKA آلمان استفاده شد. بر اساس فارماکوپه آمریکا برای داروی Diclegis، دستگاه شماره دو یا پدل با دور چرخش ۱۰۰ دور در دقیقه و دمای ۳۷±۰/۵ درجه سانتی گراد با حجم محیط انحلال در هر وسل معادل ۱۰۰۰ میلی لیتر و محیط انحلال بافر فسفات با pH معدل ۶/۸ برای تقلید محیط روده و اسید هیروکلریک ۰ و ۱ نرمال برای شبیه سازی محیط معده، انتخاب شد. زمان‌های نمونه برداری برای دو محیط بافری و اسیدی به ترتیب ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۳۰ و ۴۵ و هم‌چنین ۲۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه انتخاب شدند تا بررسی شود که داروها در محیط اسید کمترین و در باز بیشترین میزان آزادسازی را دارند. حجم نمونه برداری در هر زمان ۵ میلی لیتر با جایگزینی حلال تازه در نظر گرفته شد (جدول‌های ۳ و ۴).

آزمون تعیین مقدار ماده موثره دارویی

تعیین مقدار ماده موثره با انتخاب ۱۰ قرص و توزین دقیق آنها و کوبیدن قرص‌ها توسط هاون و برداشتن معادل وزن یک قرص از پودر حاصل از کوبیدن وتعیین مقدار مواد موثره با کمک دستگاه HPLC، انجام شد.

آزمون یکنواختی محتوا

در این آزمون ۱۰ عدد قرص به صورت تصادفی از فرمولاسیون برتر به صورت تصادفی انتخاب شدند و مقدار مواد موثره درهرکدام بصورت تک به تک بررسی شد.

فاکتور شباهت و تفاوت

این دو فاکتور در واقع میزان شباهت و تفاوت فرمولاسیون تهیه شده در این پروژه را با قرص برند نشان می‌دهند. F2 نشان دهنده میزان شباهت و F1 نشان دهنده میزان تفاوت است، در صورتی که F2 بین ۵۰ تا ۱۰۰ درصد و F1 کمتر از ۱۰ درصد باشد، شرایط مناسب تلقی می‌شود. هر چه F2 بیشتر و F1 کمتر باشد فرمولاسیون شباهت بیشتری به قرص برند دارد.

آزمون‌های معتبرسازی روش آنالیز همزمان دو ماده موثره

در این پروژه برای آنالیز مواد موثره از دستگاه HPLC استفاده شد که در ابتدا با با توجه به منابع در دسترس برای شناسایی همزمان این دو ماده مشخص شد برای محیط بافر و اسید که مد نظر بود، روش انتشار یافته‌ای در دسترس نبود.

لذا روش آنالیز طراحی و معتبر بودن آن بر اساس راهنماهای دارویی بین المللی ارزیابی شد.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.1.6]
[DOI: 10.61186/iau.34.4.357]

جدول ۳. شرایط آنالیز پیریدوکسین و دوکسیلامین در محیط بافر ۶/۸

(min) Rt دوکسیلامین	(min)Rt پیریدوکسین	Flow rate (ml/min)	فاز متحرک	ستون	دتکتور
۷/۴	۴/۵	۱	۸۰ درصد متانول و ۲۰ درصد بافر فسفات pH برابر ۶/۸	Lichrospher 100 RP8 EC 5 μm 25×0.46	UV با طول موج ۲۶۱ نانو متر

جدول ۴. شرایط آنالیز پیریدوکسین و دوکسیلامین در محیط اسیدی

(min) Rt دوکسیلامین	(min)Rt پیریدوکسین	Flow rate (ml/min)	فاز متحرک	ستون	دتکتور
۶/۶	۳/۱	۱	۸۵ درصد متانول و ۱۵ درصد بافر فسفات pH برابر ۳	Lichrospher 100 RP8 EC 5 μm 25×0.46	UV با طول موج ۲۶۱ نانو متر

مراحل معتبرسازی روش آنالیز

خطی بودن و محدوده خطی بودن روش

منظور از خطی بودن روش و محدوده آن، این است که در چه محدوده غلظتی از نمونه مورد بررسی، پاسخ دستگاه نسبت به تغییرات غلظت به صورت خطی است. برای اثبات خطی بودن روش سری غلظتی از مواد موثره در هر دو محیط اسیدی و بافری ساخته شد و توسط دستگاه HPLC تعیین مقدار گردید و منحنی کالیبراسیون رسم شد.

دقت روش

دقت روش عبارت از نزدیکی جواب‌های به دست آمده از یک نمونه به یک دیگر است.

صحت روش

منظور از صحت روش، نزدیکی جواب‌های به دست آمده از غلظت نمونه‌ها به مقدار واقعی آنها است. برای این منظور بعد محاسبه غلظت حاصل از نتایج HPLC هر یک از نمونه‌ها، نتایج حاصل با مقدار تئوری آنها (غلظتی که نمونه باید داشته باشد)مقایسه می‌گردد که بیانگر صحت روش است. جهت بررسی صحت روش از ۳ نمونه که میزان ماده موثر در آنها غلظت‌های معادل ۱۲۰-۱۰۰-۸۰ درصد غلظت مواد موثره درمحصول نهایی است، تهیه و هر کدام با سه بار تکرار آنالیز شد. تفاوت نتیجه غلظت‌های تئوری ساخته شده با نتایج باید تفاوت ناچیزی داشته باشد.

حد تشخیص کیفی

کمترین غلظتی که در یک ماتریکس قابل تشخیص است، ولی به دقت قابل اندازه گیری نیست.

حد تشخیص کمی

کمترین غلظتی که با دقت و صحت قابل قبول، قابل اندازه گیری است.

شرایط آنالیز نمونه‌ها با دستگاه HPLC

دستگاه HPLC: YOUNGLIN

مدل: YL9100.

یافته‌ها

بررسی مقایسه‌ای اجزای تشکیل دهنده برند خارجی و محصول این پژوهش

اکسیپیان‌های به کار رفته در قرص برند Diclectin®

آمونیوم هیدروکساید،ان بوتانل، موم کارنوبا، سیلیکون کلوییدی، کراس کاراملوز، رنگ مجاز خوراکی- دارویی، الکل دناتوره، منیزیم استئارات، منیزیم تری سیلیکات، میکروکریستالین سلولز، پلیمر متاکریلیک اسید، پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰ و ۸۰۰۰، پلی سوربات ۸۰، پروپیلن گلیکول، سایمتیکون، سدیم بیکربنات، سدیم لوریل سولفات، تالک، تیتانیوم دی اکسید و تری اتیل سیترات.

اکسیپیان‌های به کار رفته در این پژوهش

کراس کارملوز سدیم، منیزیم استئارات، میکروکریستالین سلولز۱۰۲، اتانل، اودراژیت ۱۰۰-۵۵، تالک، تیتانیوم در اکساید، تری اتیل سیترات.

در صنعت داروسازی تولید محصول با ویژگی‌های قابل قبول با کمترین تعداد ماده جانبی بسیار مقرون به صرفه و منطقی است و از اتلاف هزینه و نیز بروز احتمالی حساسیت‌های اکسیپیان‌ها جلوگیری می‌کند.

بررسی خواص فیزیکوشیمیایی هسته قرص‌ها (A, B- C)

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.1.6]
[DOI: 10.61186/iau.34.4.357]

با توجه به نتایج بررسی‌ها و مطالعات، فرمولاسیون B برای ادامه کار و روکش زنی برگزیده شد. علت انتخاب فرمولاسیون B فرسایش پایین‌تر نسبت به بقیه و آزمون تعیین مقدار ماده موثر آن بود که برای هر دو ماده ۱۰ میلی گرم بود.

نتایج مربوط به بررسی تراکم پذیری پودرهای پیریدوکسین و دوکسیلامین

آزمون تراکم پذیری با حداکثر فشار ممکن نشان داد که تراکم پذیری پودرهای پیریدوکسین و دوکسیلامین خوب بود و با حداکثر سختی دستگاه پرس، قرص‌ها سختی ۱۴-۱۵ کیلوپوند را به خود اختصاص داد.

بررسی بیشینه جذب در محدوده UV

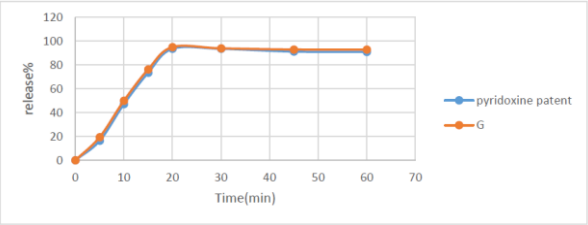
نتیجه اسکن UV بین طول موج ۲۰۰-۴۰۰ نانومتر نشان داد بیشینه جذب برای دو ماده موثره قرص طراحی شده ۲۶۱ نانومتر بود.

منحنی کالیبراسیون جهت نشان دادن رابطه خطی بین غلظت ماده در نمونه‌ها و پیک HPLC در دو محیط اسیدی و بازی برای هر دو ماده نشان داد، خط‌های حاصل از رسم منحنی‌ها دارای ضریب همبستگی مناسب و نزدیک به یک هستند.

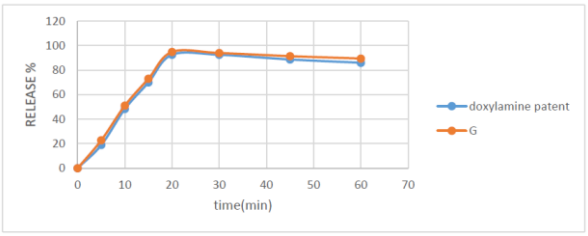
نتایج فرمولاسیون‌های دارای روکش اودراژیت

از بین فرمولاسیون‌های روکش‌دار، فرمولاسیون G با بیشترین شباهت و کمترین تفاوت با برند اصلی و نیز با توجه به ظاهر بسیار مناسب بعد از روکش‌دهی، به عنوان فرمول برتر انتخاب گردید. فاکتور شباهت برای پیریدوکسین و دوکسیلامین در فرمولاسیون G به ترتیب ۷۸ و ۷۱٪ و فاکتور تفاوت نسبت به برند اصلی برای این دو ماده به ترتیب ۳ و ۴ درصد به دست آمد.

شکل‌های ۲ و ۳ الگوی رهش دوکسیلامین و پیریدوکسین از برند خارجی در مقایسه با فرمولاسیون G این پژوهش را نشان می‌دهند.



شکل ۲. الگوی مقایسه‌ای رهایش ماده موثره پیریدوکسین در قرص برند در مقایسه با فرمولاسیون G



شکل ۳. الگوی مقایسه‌ای رهایش ماده موثره پیریدوکسین در قرص برند در مقایسه با فرمولاسیون G

بحث

در فرمولاسیون برند از تعداد زیادی اکسیپیان و همچنین پلیمرهایی از دسته پلی اتیلن گلایکول برای تولید قرص استفاده شده است. در پژوهش ارائه شده در این مقاله با اکسیپیان‌های کمتر، که منجر به کاهش هزینه تولید و نیز کاهش عوارض احتمالی دارو از جمله حساسیت به مواد جانبی می‌شود، قرص تهیه شد و فاکتورهای کیفی کاملا شبیه برند خارجی حاصل شد. با توجه به اینکه قیمت هر قرص برند خارجی حدود ۱/۵ دلار آمریکا و میزان مصرف تا شش عدد قرص در روز است، هزینه تهیه نمونه خارجی بسیار گزاف خواهد بود، در حالی که قرص تهیه شده در این پروژه قیمت تمام شده مناسبی دارد.

REFERENCES

1. Koren G, Clark S, Hankins GD V, Caritis SN, Umans JG, Miodovnik M, et al. Maternal safety of the delayed-release doxylamine and pyridoxine combination for nausea and vomiting of pregnancy; a randomized placebo controlled trial. BMC Pregnancy Childbirth 2015;15:59.

2. Lee NM, Saha S. Nausea and vomiting of pregnancy. Gastroenterol Clin 2011;40:309–34.

3. Madjunkova S, Maltepe C, Koren G. The Delayed-Release Combination of Doxylamine and Pyridoxine (Diclegis®/Diclectin®) for the Treatment of Nausea and Vomiting of Pregnancy. Pediatr Drugs 2014;16:199–211.

4. Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2015:1–96.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.1.6]
[DOI: 10.61186/iau.34.4.357]

5. Ashkenazi-Hoffnung L, Merlob P, Stahl B, Klinger G. Evaluation of the efficacy and safety of bi-daily combination therapy with pyridoxine and doxylamine for nausea and vomiting of pregnancy. Isr Med Assoc J 2013;15:23-6.

6. Nguyen P, Einarson A. Managing nausea and vomiting of pregnancy with pharmacological and nonpharmacological treatments. Womens Health (Lond) 2006;2:753-60.

7. Nuangchamnong N, Niebyl J. Doxylamine succinate-pyridoxine hydrochloride (Diclegis) for the management of nausea and vomiting in pregnancy: an overview. Int J Womens Health 2014;6:401-9.

8. Niebyl JR. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. N Engl J Med 2010;363:1544-50.

9. Firoz T, Maltepe C, Einarson A. Nausea and vomiting in pregnancy is not always nausea and vomiting of pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 2010;32:970-2.

10. Semmens JP. Female sexuality and life situations. An etiologic psycho-socio-sexual profile of weight gain and nausea and vomiting in pregnancy. Obstet Gynecol 1971;38:555-63.

11. Persaud N, Meaney C, El-Emam K, Moineddin R, Thorpe K. Doxylamine-pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy randomized placebo controlled trial: Prespecified analyses and reanalysis. PLoS One 2018 17;13:e0189978.

12. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Epidemiology of nausea and vomiting of pregnancy: prevalence, severity, determinants, and the importance of race/ethnicity. BMC Pregnancy Childbirth 2009;9:26.

13. Andrews PLR, Williams RSB, Sanger GJ. Anti-emetic effects of thalidomide: Evidence, mechanism of action, and future directions. Curr Res Pharmacol Drug Discov 2022;3:100138.

14. Collete DM, Aulton MD, Eds. Pharmaceutical Practice.5rd ed. New Yourk: Churchill Livingstone; 1990. P.145-56.

15. Bankers GS, NR. Tablets. In: Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL, Eds. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Bombay: Varghese Publishing House; 1987. P.296-302.

16. Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL, Eds. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Bombay: Varghese Publishing House; 1987. P.329-35.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.1.6]

[DOI: 10.61186/iau.34.4.357]