

(مقالات پژوهشی)

فرمولاسیون شیاف ایبوپروفن اطفال

عبدالحسین مقبل*، عنایت ا... سلیمی**، مهشید کاوند***

چکیده

هدف: ایبوپروفن دارویی از خانواده داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی است که جهت تسکین دردهای متوسط تا شدید به کار می رود. در عین حال این دارو اثرات نامطلوب ثابت شده ای مانند گاستریت را بر دستگاه گوارش تحمیل می نماید؛ لذا فرموله کردن این ماده بصورت شیاف به خصوص جهت استفاده در اطفال کمک بزرگی به پزشکان در تجویز دارو جهت بیماران نیازمند و بدون اراده بلعی و یا کودکان حساس به مصرف خوراکی می باشد. به علاوه به نظر می رسد مسئله فراهمی زیستی و انحلال ناموفق این دارو بشکل شیاف مشکل اساسی آن در عدم عرضه آن به بازار دارویی بوده است.

روش بررسی: در این مطالعه مقادیر مختلف دارو (۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم) با اندازه ذره ای متفاوت ۶۰ و ۱۰۰ میکرون در پایه وایتپسول W₃₅ و H₁₅ و بتاسیکلودکستین با مقادیر مختلف ۵ و ۱۰ درصد به عنوان کمک کننده به انحلال دارو در محیط سیلیکلون دی اکسید کلونیدی همراه توئین ۸۰ به نسبتهای ۰/۲۵ و ۰/۵ و ۱ درصد به منظور عوامل سوسپانسیون کننده و قوام بخش در فرمولاسیون شیاف ایبوپروفن مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: نتایج این پژوهش نشان داد که استفاده از پایه وایتپسول H₁₅، توئین ۸۰ با غلظت ۰/۵ درصد، اندازه ذره ای ۶۰ میکرون، استفاده از ۱۰ درصد بتاسیکلودکستین به عنوان افزایش دهنده حلالیت و کاربری ۱۰۰ میلی گرم دارو در فرمولاسیون بهترین نتایج را در آزادسازی به موقع دارو از پایه نشان داده بود. ضمن آنکه استفاده از ۰/۵ درصد ماده سلیکیون دی اکساید کلونیدی حین ساخت جهت ایجاد یکنواختی و پخش بهتر دارو در شیاف ها، محتوای یکنواخت تری به شیاف های تولیدی می بخشید.

نتیجه گیری: بنظر میرسد از مجموع فرمولاسیونهای ساخته شده با عوامل متغیر هیچکدام تفاوت معنی داری با هم نداشتند (p > ۰/۰۵) و تنها فرمولاسیون برتر بود که با آزاد کردن ۷۵ درصد از داروی خود در ۴۲/۵۲ دقیقه نسبت به فرمولاسیونهای دیگر تفاوت معنی داری داشت (p < ۰/۰۵). م ع پ ۱۳۸۸؛ ۱(۱): ۱۹-۴۹

کلید واژگان: ایبوپروفن، شیاف، بتاسیکلودکستین، انحلال دارو، توئین ۸۰

مقدمه

دارو در آرتريت روماتويد و استئوآرتريت در FDA مورد تایید قرار گرفته است (۱). ایبوپروفن از جمله مشتقات پروپینیک اسید بوده که به صورت پودری کریستالی، سفید رنگ و با محدوده ذوب °C ۷۷-۷۵ می باشد (۲،۳). این ماده عملاً در آب نامحلول می باشد (۴).

ایبوپروفن به عنوان یک داروی ضد التهاب غیر استروئیدی با اثرات ضد درد، تب و التهاب برای درمان روماتیسم و حالت های مشابه در سال ۱۹۶۹ میلادی توسط شرکت Boots انگلستان و در سال ۱۹۷۴ از طریق شرکت Upjohn آمریکا به بازار دارویی معرفی شد. اثر بخشی این

*استاد گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
**مربی گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
***دکتر داروساز

۱- نویسنده مسوول: Email: drmogbel@yahoo.com

دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۳/۲۳ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۷/۱۰/۲۴ اعلام قبولی: ۱۳۸۷/۱۱/۸

H₁₅(8710)، وایتپسول W₃₅(8770) و بتا سیکلودکسترین (مرک).

دستگاه ها: ترازوی آنالیتیکال (Oertling، انگلستان، Type: R41)، ترازوی دیجیتال (A&D، ژاپن، Type: pH، Gf 3000)، سنج (Corning، انگلستان، Type: 7)، اسپکتروفتومتر (UVikon)UV، ایتالیا (Type: Q22)، دستگاه انحلال (ERWEKA، آلمان، Type: DT 800)، دستگاه تعیین زمان نرم شدن شیاف (ERWEKA، آلمان، Type: D- 63750)، دستگاه تعیین دامنه ذوب (SIBATA، ژاپن، Type: Mel- 270) و قالب شیاف (ERBO، آلمان، Type: D- 7470).

تعیین λ_{max} ایوپروفن و طیف جذبی سایر مواد:

الف) بررسی صحت و دقت روش آنالیز: برای سنجش اعتبار عملکرد دستگاه آنالیز کننده تکرار پذیری درون روزی (Within-day repeatability) و بین روزی (Between - day repeatability) قبل از انجام آزمایشات اصلی به انجام رسید و ضریب تغییرات درصد عملیات محاسبه گردید.

ب) بررسی طول موج حداکثر جذب ایوپروفن وره گیری تداخل جذبی بتا- سیکلودکسترین: در ابتدا طیف جذبی UV ایوپروفن در محیط با فرسفات (pH 7.2) جهت تعیین λ_{max} و بدست آوردن معادله منحنی حلالیت مشخص شد. برای این منظور جذب محلولی از ایوپروفن با غلظت ۰/۰۱ میلی گرم در میلی لیتر در محدوده ۲۰۰-۳۲۰ نانومتر با دستگاه اسپکتروفتومتر بررسی شد. همچنین به منظور نشان دادن عدم تداخل جذب ایوپروفن با سایر اجزای به کار رفته در فرمولاسیون، طیف جذبی توئین ۸۰ نیز در محدوده ی طول موج ۲۰۰-۴۰۰ نانومتر در محیط بافرسفات (pH 7.2) گرفته شد. لازم به ذکر است که بتاسیکلو دکسترین بدلیل عدم حضور باند دوگانه در ساختار شیمیایی خود فاقد جذب UV می باشد همچنین جهت تعیین خلوص

با توجه به موارد ذکر شده در بالا از جمله عوامل عدم موفقیت در عرضه رسمی چنین شکل دارویی از ایوپروفن توسط محققین مسئله حلالیت و نیز عدم آزاد شدن به موقع دارو از پایه شیاف بوده است. اگر چه شاید برای تهیه شیاف آهسته رهش آن، (بدلیل انتظار طبیعی در آزاد شدن تاخیری دارو)، مانع یا مشکل عمده ای محسوب نگردد، ولی در ارتباط با تهیه یک شیاف موفق غیر آهسته رهش از ایوپروفن و یا مشتقات آن که آزادسازی سریع و به موقع دارو (فراهمی زیستی مطلوب) را تامین نماید، هنوز زمینه های تحقیق باز است (۷-۵) چو (choe) و همکارانش از ماده منتول به عنوان یک ماده کمک کننده در انحلال دارو استفاده کردند (۳). کینزی (Gizzi) و همکارانش (۵) نیز امکان زخم حاصل از مصرف شیاف مقعدی ایوپروفن را مورد مطالعه قرار دادند.

در بررسی های دیگر یانگ (yong) و همکارانش (۶) به منظور افزایش انحلال دارو و ارتقاء فراهمی زیستی آن در موشها از مخلوط poloxamer 188 و منتول استفاده کردند. همچنین در مطالعات دیگر تحقیقات مرتبط با خواص فیزیکوشیمیایی و شرایط میکرومتریکس (۱۰-۸) و کریستالیزاسیون ایوپروفن صورت پذیرفته است (۱۸-۱۱). لذا هدف اصلی این پژوهش دست یابی به آزادسازی سریع و قابل قبول از این دارو و همچنین تهیه فرمولاسیونی با عوارض کمتر در کودکان و امکان مانور بهتر و بیشتر پزشکان اطفال در تجویز این دارو برای کودکان نیازمند و بدون اراده بلعی و یا کودکان حساس به مصرف خوراکی بوده است.

روش بررسی

مواد: ایوپروفن (Lot IC442K01) تولیدی کشور هندوستان و اهدایی کارخانه داروپخش، توئین ۸۰ (مرک)، کلئیدال سیلیکون دی اکساید (0014108)، وایتپسول

در نتیجه داروهای کم محلول در آب می توانند بصورت ذرات کوچک و میکرونایز در آیند(۱۹). بنابراین برای بررسی فاکتور اندازه ذره ای در فرمولاسیون F9, F8 از دو اندازه ذره ای تقریباً ۱۰۰ و ۶۰ میکرومتر استفاده شد. در نهایت این دو اندازه ذره ای از لحاظ نحوه آزاد سازی با هم مقایسه شدند.

از بتاسیکلودکستین معمولاً به عنوان ماده پایدار کننده و همچنین افزایش دهنده حلالیت در فرمولاسیون ها استفاده می شود(۲۰). به همین دلیل به منظور افزایش حلالیت داروی کم محلول ایوپروفن و نیز بهبود روند آزاد سازی از بتاسیکلودکستین با مقادیر ۵ و ۱۰ درصد در فرمولاسیون های F11, F10 استفاده شد. این فرمولاسیون ها حاوی بهترین مقادیر سورفکتانت و نیز اندازه ذره ای از لحاظ تاثیر بر روند آزاد سازی و نیز بهترین غلظت SiO₂ از لحاظ تاثیر بر یکنواختی محتوا می باشند. افزایش مقدار ماده دارویی در پایه شیاف شانس و سرعت تجمع ذرات را بالایی برد و ممکن است تاثیر منفی در روند آزادسازی داشته باشد (۱۹). بنابراین برای بررسی این احتمال در فرمولاسیون های با مواد جانبی مشابه، از مقایسه دو دوز متفاوت ۱۰۰ میلی گرم (فرمولاسیون F11) و ۵۰ میلی گرم (فرمولاسیون F12) استفاده شده است.

کنترل شیاف های فرموله شده: بررسی های انجام گرفته جهت کنترل و اثبات صحت شیاف ها به دو بخش ارگانولپتیکی و فیزیکی شیمیایی قابل دسته بندی می باشد. از جمله تست های ارگانولپتیکی ایجاد ظاهر شفاف و جلای صیقلی سطح شیاف و نیز عدم حضور هوای محبوس شده در بدنه شیاف است که به مهارت و تکنیک ساخت شیاف بر می گردد (۱۰). برای تامین این خصوصیات در موقع ساخت شیافها تمهیدات لازم بکار گرفته شد.

ایوپروفن و Assay آن از روش تیتراسیون استفاده گردید (۳).

ج) محاسبه ارزش جابجایی ایوپروفن نسبت

به پایه های مورد بررسی: برای تعیین ارزش جابجایی شیاف های بدون ماده دارویی و نیز شیاف های دارویی حاوی ۱۰ درصد (w/w) از ایوپروفن با استفاده از وایتپسول W₃₅, H₁₅ بطور جداگانه از فرمول DV=d/a-c استفاده شد.

$$DV = \text{ارزش جابجایی}$$

$$a = \text{متوسط وزن شیاف بدون ماده دارویی}$$

c = میزان پایه موجود در شیاف دارویی (معادل ۹۰ درصد وزن شیاف با دارو)

$$d = \text{میزان داروی موجود در شیاف دارویی (معادل}$$

۱۰ درصد وزن شیاف با دارو)

د) استفاده از مواد کمکی و مطالعه عوامل مؤثر

در در فرمولاسیون شیاف ایوپروفن: در این بررسی ها به شیاف های حاوی ۱۰۰ میلی گرم دارو از پایه های وایتپسول H₁₅ و W₃₅ (فرمولاسیون F₁ و F₂) مواد کمکی متفاوت افزوده شد و تاثیر آنها بر روند آزادسازی مورد مطالعه قرار گرفت. برای مثال در فرمولاسیون های F₃, F₄ به منظور یکنواختی شیاف ها از ماده کلئوئید ال سیلکون دی اکساید با غلظت های ۰/۵ و ۱ درصد بعنوان عامل سوسپانسیون کننده و ویسکوز کننده استفاده گردید. همچنین در فرمولاسیون F₅, F₆, F₇ از توئین ۸۰ به عنوان سور فکتانت استفاده شد و شیاف های حاوی ۱۰۰ میلی گرم ایوپروفن از پایه وایتپسول H₁₅ با نسبت های ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ درصد از توئین ۸۰ ساخته شد. کاهش اندازه ذره ای دارو پارامتر مؤثری جهت جلوگیری از رسوب ناخواسته دارو حین یا بعد از آماده کردن فرمولاسیون و نیز تحریک مکانیکی کمتر برای بیمار و سرعت انحلال بیشتر می باشد.

در هر بار آزمایش یکعدد شیاف در یک بالن ژوژه ۱۰۰ میلی لیتری قرار داده شد و مقداری بافر فسفات روی آن اضافه می گردید. پس از حل شدن شیاف در شرایط دمای ۳۷ درجه بن ماری، حجم نهایی بالن ژوژه با بافر فسفات به یکصد میلی لیتر می رسید. محلول حاوی شیاف حل شده از کاغذ صافی عبور داده می شود و ۱۰ سی سی از آن مجدداً تا حجم یکصد میلی رقیق می گردید. جذب محلول فوق در طول موج ۲۶۳ نانومتر در برابر شاهد بافر فسفات (pH 7.2) قرائت می شد. با استفاده از منحنی و معادله استاندارد حلالیت دارو در بافر فسفات غلظت ماده دارویی با دخالت دادن ضرایب رقت محاسبه شد. این آزمایش در هر فرمولاسیون بر روی سه شیاف انجام و میانگین و انحراف معیار محاسبه گردید.

آزمایش بررسی آزادسازی و انحلال شیاف: با

استفاده از دستگاه شماره ۲ انحلال USP (paddle) انجام شد. بر اساس دستورالعمل USP 2003 سرعت دستگاه 50rpm و دمای آب ۳۷ درجه سانتیگراد در نظر گرفته شد. آزمایش انحلال در ۹۰۰ میلی لیتر از بافر فسفات با pH 7/2 به انجام رسید. سپس در زمانهای ۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰ و ۹۰ دقیقه مقدار ۵ میلی لیتر از محیط انحلال نمونه برداری شد و هر بار ۵ میلی لیتر از محلول فسفات جایگزین گردید. جذب نمونه های صاف شده در طول موج ۲۶۳ نانومتر خوانده شد. پس از محاسبه آزادسازی دارو در هر زمان و تکرار هر آزمایش بر روی سه شیاف انتخابی، منحنی میانگین درصد آزادسازی در برابر زمان رسم و مقدار داروی آزاد شده در کل زمان مورد بررسی محاسبه گردید.

مکانیسم آزاد سازی دارو: جهت تعیین مکانیسم

آزاد سازی دارو از پایه، داده های خام مربوط به هر فرمولاسیون با جایگزینی در معادله $Q = k(t)^n$ جهت بررسی درجه آزادسازی و میزان تابعیت از مدل های مختلف آزادسازی مورد بررسی قرار گرفت. Fit Factor های

آزمایشات فیزیکو شیمیایی نیز خود به چندین دسته تقسیم می شوند که از جمله آنها می توان به تست وزنی، تعیین دامنه ذوب، تعیین زمان نرم شدن شیاف، آزمایش یکنواختی ماده مؤثر در شیاف ها و آزاد سازی و انحلال شیاف ها اشاره نمود که تمام این آزمایشات بر اساس روش های رسمی مندرج در فرانس مرجع (USP, BP) با دقت و صحت لازم به انجام رسید (۲ و ۲۱).

آزمایش وزنی بر روی ۱۰ شیاف از هر

فرمولاسیون که بطور تصادفی انتخاب شدند با انجام محاسبات میانگین و انحراف معیار به انجام رسید.

آزمایش دامنه ذوب (macro-melting range

test) با استفاده از دستگاه تعیین زمان از هم باز شدن قرصها (USP) در دمای ثابت ۳۷ درجه سانتی گراد در یک حمام آبی به انجام رسید. در این آزمایش زمان لازم برای ذوب یا پراکندگی کامل شیاف در محیط آبی حامل با سه بار تکرار برای هر شیاف به انجام رسید.

میانگین زمان نرم شدن شیافها با دستگاه

مخصوص این کار که شامل محفظه ای با آب ۳۷ درجه سانتیگراد بود انجام شد. این محفظه از سه عدد cell از جنس غشاء دیالیزی تشکیل می شود که شیافها در درون آنها قرار میگیرند و وضعیتی مشابه شرایط جایگزینی شیاف در بدن را تداعی می کند. درون هر cell میله ای با خط نشانه سبز رنگی در بالای آن قرار دارد که در موقع استقرار شیاف در cell باندازه ارتفاع شیاف بالا میاید. بتدریج که شیاف تحت تاثیر فشار هیدرواستاتیکی آب ۳۷ درجه اطراف سل شروع به آب شدن در درون خود میکند از ارتفاع میله کاسته شده و با ذوب شدن کامل شیاف میله به انتها میرسد. این فاصله زمانی تا رسیدن به ذوب کامل شیاف اندازه گیری و ثبت میشود. این بررسی برای هر شیاف سه بار تکرار و میانگین و انحراف معیار محاسبه میشود.

آزمایش بررسی یکنواختی ماده مؤثر در شیاف ها

با استفاده از محیط بافر فسفات با pH 7/2 به انجام رسید.

در فرمولاسیون اطمینان حاصل شد. نتایج Assay و تعیین مقدار ایبوپروفن

به روش تیتراسیون حاکی از خالص بودن پودر تهیه شده از کارخانه داروپخش بود. مقدار ایبوپروفن در پودر ماده اولیه ($1/37 \pm 97/64$) محاسبه شد که در محدوده قابل قبول USP (۹۷-۱۰۳ درصد) قرار داشت (۲). ارزش جابجایی دو پایه و ایتپسول H_{15} و W_{35} نسبت به ایبوپروفن طبق فرمول مندرج در روش کار محاسبه گردید. و مقدار ۱/۱ برای پایه H_{15} و $1/34$ برای پایه W_{35} بدست آمد. نتایج آزمایشات فیزیکوشیمیایی مربوط به فرمولاسیون های F_1 تا F_{12} شامل میانگین وزنی، میانگین زمان نرم شدن، دامنه ذوب و محتوی ماده دارویی در جدول ۱ آورده شده است. همچنین نتایج مربوط به بررسی روند آزادسازی و تعیین مکانیسم آن و تعیین فاکتورهای K, n, SS, t_{75} درصد برای فرمولاسیون های F_1 و F_2 و F_5 تا F_{12} در جدول ۲ نشان داده است.

بدست آمده در هر فرمولاسیون تعیین کننده مکانیسم برتر آزاد سازی دارو می باشد.

بررسی های آماری: بررسی های انجام شده برای مقایسه فرمولاسیون ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS انجام شد.

یافته ها

نتایج حاصل از سنجش اعتبار عملکرد دستگاه آنالیزکننده مبنی بر بررسی تکرار پذیری بین روزی و درون روزی بسیار خوب و ضریب تغییرات محاسبه شده (Coefficient of Variation, CV%) محاسبه شده معادل ۰/۰۶۱ درصد بدست آمد. با توجه به درصد ضریب تغییرات حاصل و بر اساس روش گفته شده λ_{max} محلول ایبوپروفن در بافر فسفات مقدار $nm 263/5$ بدست آمد. همچنین تعیین λ_{max} توئین ۸۰ در محدوده ذکر شده نتیجه ای بدست نداد؛ لذا از عدم تداخل اکسیپانت های بکار رفته

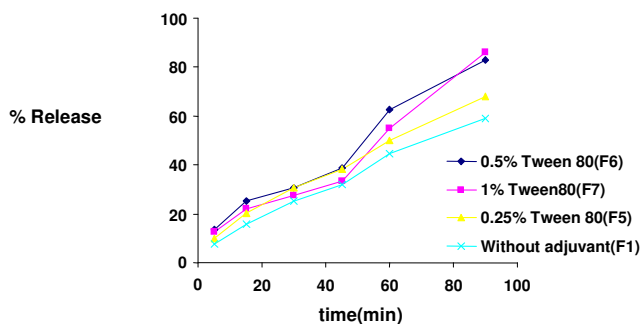
جدول ۱: نتایج آزمایشات فیزیکوشیمیایی مربوط به فرمولاسیون های F_1 تا F_{12}

فرمولاسیون	محتوای فرمولاسیون	SD \pm میانگین وزنی (g)	SD \pm میانگین زمان نرم شدن (min)	دامنه ذوب (C^0)	SD \pm محتوی ماده دارویی (میلی گرم)
F_1	۱۰۰ میلی گرم ایبوپروفن با پایه H_{15} و ایتپسول	$1/16 \pm 0/0095$	$9/85 \pm 0/22$	$33/5 - 35/5$	$92/39 \pm 8/7$
F_2	۱۰۰ میلی گرم ایبوپروفن با پایه W_{35} و ایتپسول	$1/15 \pm 0/0097$	$8/30 \pm 0/61$	$33 - 35$	$98/19 \pm 2/4$
F_3	$F_1 + 0/5\% SiO_2$	$1/159 \pm 0/0067$	$10/9 \pm 0/32$	$34/8 - 36/3$	$98/7 \pm 3/5$
F_4	$F_1 + 1\% SiO_2$	$1/168 \pm 0/0034$	$11/32 \pm 0/11$	$34/5 - 35/5$	$101/02 \pm 7/9$

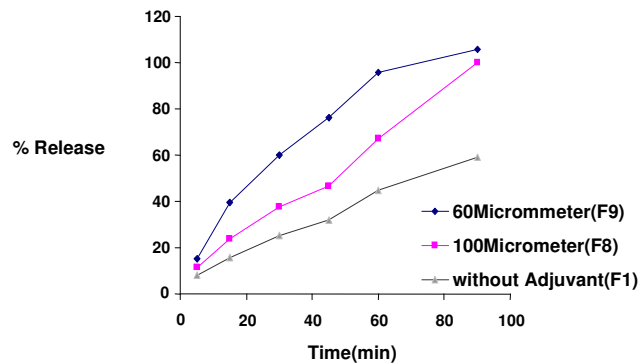
جدول ۲: نتایج محاسبه پارامترهای K^1 و n^2 و SS^3 و t_{75} درصد مربوط به انواع فرمولاسیونها

فرمولاسیون	K	n	SS	t_{75} درصد	r^2
F ₁	۱/۹۲	۰/۷۵	۱۱/۰۵۷	۱۴۷/۰۴	۰/۹۹
F ₂	۱/۶۲	۰/۷۴	۶/۸۳	۲۰۹/۲۱	۰/۹۸
F ₅	۲/۷۱	۰/۷۸	۱۲/۴۶	۹۶/۲۱	۰/۹۹
F ₆	۲/۳۵	۰/۷۸	۱۵۱/۹۴۴	۸۱/۰۹	۰/۹۳
F ₇	۱/۰۵	۰/۹۶	۲۰۰/۲۲۰	۸۷/۱۱	۰/۹۶
F ₈	۷/۳۶	۰/۵۶	۷۳/۵۳	۶۷/۵۳	۰/۹۹
F ₉	۸/۳۶	۰/۵۷	۱۱۹/۶۳	۴۹/۹۸	۰/۹۲
F ₁₀	۷/۵۱	۰/۵۹	۱۹۳/۲۲	۵۳	۰/۹۱
F ₁₁	۱۶/۹۶	۰/۵۱	۱۴۸/۸۱	۴۲/۵۲	۰/۸۶
F ₁₂	۱۴/۴۲	۰/۷۳	۲۱۷/۷۲	۴۶/۱	۰/۸۴

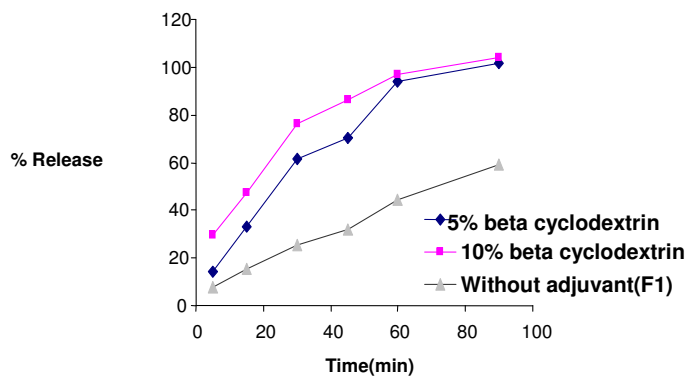
مقایسه روند آزادسازی دارو از فرمولاسیونهای حاوی نسبتهای متفاوت از توئین ۸۰ و اندازه های ۶۰ و ۱۰۰ میکرون دارو و همراهی ۵ و ۱۰ درصد بتا-سیکلودکسترین و ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم ایوپورون بترتیب در نمودارهای ۱ تا ۴ نشان داده شده اند.



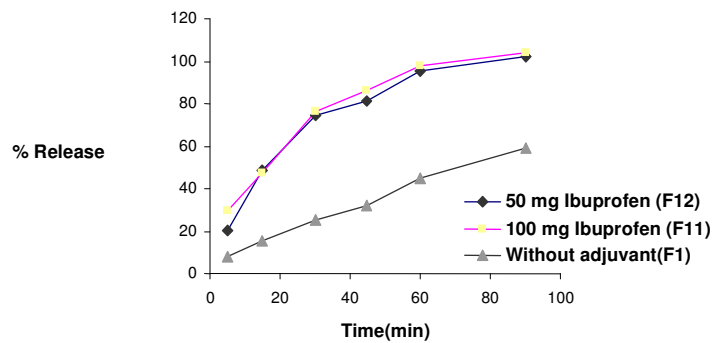
نمودار ۱: مقایسه روند آزادسازی دارو از فرمولاسیونهای حاوی توئین ۸۰ و فرمولاسیون بدون مواد جنبی



نمودار ۲: مقایسه روند آزادسازی دارواز دو فرمولاسیون با اندازه ذره ای ۱۰۰ و ۶۰ میکرومتر و فرمولاسیون بدون ماده جنبی



نمودار ۳: مقایسه روند آزادسازی دارو از فرمولاسیونهای حاوی ۵ و ۱۰ درصد بتا سیکلودکسترین و فرمولاسیون بدون ماده جنبی



نمودار ۴: مقایسه روند آزادسازی دارواز فرمولاسیونهای حاوی ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم ایبوپروفن با فرمولاسیون بدون ماده جنبی

بحث

در مدت زمان کمتری (۴۹/۹۸ دقیقه) نسبت به اندازه ذره ای ۱۰۰ میکرومتر از پایه شیاف آزاد شود. لذا این اندازه ذره ای جهت کاربرد در سایر فرمولاسیون ها انتخاب گردید. مکانیسم آزادسازی در این فرمولاسیون بیشتر از مدل هیگوشی (n=۰/۵) تبعیت می کند.

چنانچه اشاره شد جهت افزایش حلالیت داروی کم محلول ایوپروفن و کمک به روند آزادسازی از ماده افراينده انحلال بنام بتاسکيودکستريين با غلظت ۵۱۰ درصد به ترتیب در فرمولاسیون های F₁₀, F₁₁ استفاده شد. نتیجه آزادسازی با ۱۰ درصد بتاسکيودکستريين مطلوب بود، زیرا ۷۵ درصد دارو را در مدت زمان کمتری (۴۲/۵۱ دقیقه) آزاد کرد. این در حالی است که مکانیسم آزادسازی دو فرمولاسیون از مدل هیگوشی (n=۰/۵) تبعیت می کند. در فرمولاسیون F₁₂ نیز تنها دوز کمتری از ماده دارویی (۵۰ میلی گرم) بکار برده شد. این فرمولاسیون در نهایت در مقایسه با فرمولاسیون F₁₁ که حاوی همان مقادیر اکسپانانت ولی مقدار ۱۰۰ میلی گرم ایوپروفن بود قرار گرفت. بنابراین با توجه به نتایج مکانیسم آزادسازی فرمولاسیون F₁₂ بیشتر از درجه صفر (n=۱) و یا مخلوطی از درجه صفر و هیگوشی (n=0/5) تبعیت می کند. همچنین گروهی از محققین کره ای (۳) به منظور ارتقاء انحلال و فراهمی زیستی ایوپروفن از مخلوطی از ایوپروفن- منتسول (۱:۹) و پلوکسامر ۱۸۸ به عنوان solubilizing agents و عامل ژل کننده، موجبات افزایش حلالیت ایوپروفن را به میزان ۱/۲ میلی گرم در میلی لیتر فراهم نمودند.

در بررسی دیگر به منظور یکنواختی ماده دارویی شیاف ها، مقدار ۰/۵ درصد و ۱ درصد از ماده سیلیکون دی اکساید کلئیدی به عنوان عامل

درصد CV بسیار پایین (۰/۰۶۱) حاصل از نتایج درون و برون روزی آزمایشات، حاکی از دقت و صحت بالای عملیات تجزیه ای می باشد. با توجه به روش کار شیاف های حاوی ۱۰۰ میلی گرم ایوپروفن از دو پایه وایتپسول H₁₅ و وایتپسول W₃₅، تهیه و آزادسازی دارو مورد بررسی قرار گرفت. همانگونه که جدول ۲ نشان میدهد مکانیسم آزاد سازی در فرمولاسیون F₂ و F₁ بیشتر از مدل درجه صفر (n=۱) و یا مخلوطی از صفر و هیگوشی (n=0/5) پیروی می کند. لازم به ذکر است که در ادامه کار بدلیل نامناسب تشخیص دادن پایه وایتپسول W₃₅ این پایه حذف گردید و ادامه کار با پایه H₁₅ دنبال شد. دلیل این امر نیز بالابودن زمان آزادسازی (۲۰۹/۲۱ دقیقه) برای ۷۵ درصد دارو از این پایه بود که احتمالاً این فرمولاسیون را نیازمند درصد بالایی از اکسپانانت ها می کند، که خود تاثیر نامطلوب در فرمولاسیون شیاف خواهد داشت.

به منظور بررسی تاثیر سورفکتانت، از غلظت های ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ درصد توئین ۸۰ استفاده شد. نتایج آزادسازی این سه فرمولاسیون برخلاف آنچه انتظار می رود حاکی از آن بود که با افزایش درصد سورفکتانت آزادسازی دارو کاهش یافته است. در حقیقت از لحاظ آزادسازی ۷۵ درصد دارو در مدت زمان کمتر (۸۱/۰۹ دقیقه) غلظت ۰/۵ درصد یعنی فرمولاسیون F₆ برای کاربرد در سایر فرمولاسیون ها انتخاب گردید. مکانیسم آزادسازی فرمولاسیون F₅ تا F₇ از مدل درجه صفر (n=۱) پیروی می کند. به منظور بررسی تاثیر اندازه ذره ای، دو اندازه ذره ای متفاوت ۱۰۰ و ۶۰ میکرومتر از پودر دارویی در تهیه شیاف های حاوی ۰/۵ درصد توئین ۸۰ بکار برده شد. فرمولاسیون های F₈ و F₇ به ترتیب حاوی این مواد بوده اند. بررسی ها نشان دادند که اندازه ذره ای ۶۰ میکرومتر توانسته است

آزاد کرده اند و با رفرانس تطابق دارند، ولیکن فرمولاسیون F_{11} در کاهش این زمان موفق تر بوده است. همچنین فرمولاسیون F_{11} یکنواختی محتوای بهتری را در مقایسه با فرمولاسیون F_{12} از خود نشان داده است. لازم به ذکر می باشد که گزارشاتی نیز مبنی بر بکارگیری کره کاکائو به عنوان پایه در تحقیقات گذشته وجود داشته که به علت تداخل این پایه با خواص فیزیکوشیمیایی داروها مصرف آن محدود شده است.

قوام دهنده و ویسکوزکننده به ترتیب در فرمولاسیون های F_4 ، F_3 که تنها حاوی ۱۰۰ میلی گرم ایبوپروفن بودند، بکاربرده شد. این امر به این دلیل صورت گرفت که در زمانیکه پایه شیاف ذوب می شود، ویسکوزیته کاهش یافته و رسوب ماده دارویی تسریع می گردد.

این دو فرمولاسیون تنها از لحاظ یکنواختی محتوا مورد بررسی قرار گرفتند که نتایج نشان می دهد، غلظت ۰/۵ درصد از SiO_2 توانسته است یکنواختی بیشتری را از لحاظ محتوا جهت شیاف ایجاد نماید. نتایج بررسی های آماری نشان دادند که هیچکدام از فرمولاسیون های F_1 و F_2 ، F_5 و F_6 و F_7 ، F_8 ، F_9 و F_{10} و نیز F_{11} و F_{12} تفاوت معنی داری از لحاظ آماری با یکدیگر ندارند و تنها عاملی که سبب ارجحیت هر فرمولاسیون بر فرمولاسیون دیگر گردیده است، ۷۵ درصد کمتر آن فرمولاسیون بوده است. همچنین در نهایت فرمولاسیون های F_1 با F_{12} و F_1 با F_{11} از لحاظ فاکتور های ۷۵ درصد ss, n, K یا یکدیگر مقایسه شدند. این بررسی ها نشان می دهد که فرمولاسیون های فوق الذکر تفاوت های آماری معنی داری با یکدیگر دارند که حاکی از موفق بودن روند تهیه فرمولاسیون و بهبود روند آزادسازی و انحلال دارومی باشد.

مقایسه فرمولاسیون ها و انتخاب

فرمولاسیون برتر: با مقایسه فرمولاسیون ها نسبت به یکدیگر بنظر میرسد که فرمولاسیون F_{11} به دلایل زیر به عنوان فرمولاسیون برتر قابل انتخاب می باشد.

آزادسازی دارواز فرمولاسیون F_{11}

مطابق با رفرانس بود. (۲۰) این فرمولاسیون توانسته است ۷۵ درصد دارو را در کمتر از یک ساعت آزاد کند. اگرچه فرمولاسیون های F_9 ، F_{10} ، F_{12} نیز ۷۵ درصد دارو را در مدت زمان کمتر از یک ساعت

منابع

- 1-Moffat AC, Chalene MG. Pharmacokinetics of Ibuprofen. Am J Med 1984; May:40-6.
- 2-The Board of Trust BP. British Pharmacopia. London, the stationary office (vol2)2004. 1009-11.
- 3- Yong SY, Oh YK, Jung SH, Rhee JD, Kim HD, Kim CK, choi HG. Preparation of Ibuprofen-loaded liquid suppository using eutectic mixture system with menthol. Eur J pharm sci. 2004; 23:347-53.
- 4-Moffat AC, Osselton MD, Widdop B. Clark's Analysis of drugs and poisons. 3rd ed. London, Pharmaceutical Press ;2004:1125.
- 5-Gizzi G, Vallani V, Brandi G, Paganelli GM, Difebo G. Ano-rectal lesions in patients taking suppositories co non-steroidal anti inflammatory drugs (NSAIDs). Endoscopy 1990;22(3):146-8.
- 6-Yong CS, Yang CH, Rhee JD, Lee BJ, Kim DC, Kim DD, et al. Enhanced rectal bioavailability of Ibuprofen in rats by poloxamer 188 and mentol. Int J Pharm 2004;269(1):169-76.
- 7-Katzung GB. Basic and clinical pharmacology. 8th ed. New- yourk MC Graw Hill; 2002:586,979-88.
- 8-Jbilou M, Ettabia A, Guyot-Hermann AM, Gytot JC. Ibuprofen Agglomerates Preparation by Phase Separation. Drug Dev Ind Pharm 1999;25(3):297-305.
- 9-Romero J, Lukas G, Rhodes CT. Influence of Different Sources on the Processing and Biopharmaceutical Properties of High-Dose Ibuprofen Formulations. Pharm Acta Helv 1991;66(2):34-43.
- 10-Nikolakakis I, Kachrimanis K, Malamataris S. Relations Between Crystallization Conditions and Micromeritics Properties of Ibuprofen. Int J Pharm 2000;201:79-88.
- 11-Rasemack N, Muller BW. Properties of Ibuprofen Crystallized Under Various Conditions: A Comparative Study. Drug Dev ind Phar 2002; 28(9):1077-89.
- 12-Garekani HA, Sadeghi F, Badiie A, Mostafa SA, Rajabi-Siahboomi AR. Crystal Habit Modifications of Ibuprofen and Their Psychomechanical Characteristics. Drug Dev Ind Pharm 2001;27(8),803-9.
- 13-Labhastewar V, Deshmukh Dorle AK. Studies of Some Crystalline Forms of Ibuprofen. Drug Dev Ind Pharm 1993;19(6):631-41.
- 14-Khan GM, Jiabi Z. Preparation, Characterization, and evaluation of Physicomechanical Properties Different Crystallin Forms of Ibuprofen. Drug Dev Ind Pharm 1998;24(5):463-71.
- 15-Kackrimanis K, Ktistis G, Malamataris S. Crystallisation Conditions and Physicomechanical Properties of Ibuprofen-Eudragit S100 Spherical Crystal agglomerates prepared by the solvent-change technique. Int J Phar 1996;173:61-74.
- 16-Khan MA, Bolton S, Kislalioglou MS. Optimization of process variables for the preparation of ibuprofen coprecipitates with Eudragit S100. Int J Pharm 1994;102:185-92.
- 17-Kislalioglou MS, Khan MA, Blount C, Goettsch RW, Bolton S. Physical Characterization and dissolution properties of ibuprofen Eudragit coprecipitates. J Pharm Sci 1991;80:799-804.
- 18-Alton ME. Pharmaceutics the science of dosage form design. 2nd ed. Edinberg: Churchill Livingstone; 2002:534-43.
- 19-Rowe RC, Slesky PJ, Weller PJ. Handbook of pharmaceutical excipients. 4th ed. London: Pharmaceutical Press Apha; 2003:636-7,521-2,161-4,186-9,480-2.
- 20-Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. The theory and practice of industrial pharmacy. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1986: 564-87.
- 21-The Board of Trust USP26/NF21. The United State Pharmacopia. Washington DC; United State Pharmacopia Convention, Inc ;2003:945,2335.

Formulation of pediatric ibuprofen suppository

Moghbel* A, Salimi E, Kavand M

Department of Pharmaceutics, Pharmacy School, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz

Abstract

Objective: Ibuprofen is a none-steroidal anti-inflammatory drug that is used for intensive to moderate inflammatory pains. This drug imposed some gastrointestinal (GI) disorders such as gastritis to the GI tract. Thus, preparation of Ibuprofen suppository especially for pediatrician who manage an anesthetic children with disability of swallowing or children sensitive to oral dosage forms is very useful. Besides, some difficulties with poor dissolution rate and bioavailability of the drug in the form of suppositories have been reported. Therefore, the aim of this study was to find an opportunity for solving the problem.

Materials and Methods: In this study the effect of different quantities of drug (50,100 mg), of two sizes (60,100 μm) in the base of Witepsol H₁₅ and W₃₅ were used. Also, β -cyclodextrin in different concentrations of 5% and 10% for enhancing solubility and colloidal silicon dioxide for uniformity of suppository drug content and Tween 80 with 0.25, 0.5 and 1 percent concentrations were used in consecutive tests.

Results: The results of different evaluations indicated, that, a better formulation could be prepared using Witepsol H₁₅ with 100 mg Ibuprofen (60 micron particle size), 0.5% Tween 80, 10% β -cyclodextrin and 0.5% colloidal silicon dioxide. The release of Ibuprofen in this formulation was 75% at 42.52 min.

Conclusion: Comparison of all formulations showed no significant difference in most parameters ($P > 0.05$) excepting the formulation with Tween 80 and β -cyclodextrin which showed a significant differences ($P < 0.05$) in drug release.

Keywords: Ibuprofen, Suppository, β -cyclodextrin, Drug dissolution, Witepsol, Tween 80.

*Corresponding author: Email: drmoghbel@yahoo.com