

## فرمولاسیون گرانول جوشان گلوکوزامین

اسکندر مقیمی پور<sup>۱\*</sup>، عباس اخگری<sup>\*\*</sup>، زریفه قاسمیان<sup>\*\*\*</sup>

### چکیده

زمینه و هدف: گلوکزآمین یک قندآمین طبیعی است که از روند تخریب مفاصل در استئوآرتریت جلوگیری می کند. با توجه به عدم وجود فرآورده جوشان گلوکزآمین و مزایای آن، از جمله بهبود پذیرش بیمار و مصرف راحت فرآورده برای سالمندان، اقدام به تهیه گرانول جوشان گلوکزآمین گردید.

روش بررسی: ابتدا ریزش، تراکم پذیری و میزان حلالیت پودر گلوکزآمین در آب بررسی شد. سپس با استفاده از طراحی آزمون، ۲۷ فرمول گلوکزآمین به روش گرانولاسیون خشک تهیه گردید. متغیرهای مستقل شامل: نسبت اجزاء جوشش، نسبت دی کلسیم فسفات (DCP) به مانیتول و اندازه ذره ای بودند. پاسخ های آزمون سرعت ریزش، pH و عمر قفسه ای بودند. با استفاده از نقاط اشتراک محدوده بهینه پاسخ ها، فرمولاسیون برتر انتخاب و پس از انجام کنترل های فیزیکی شیمیایی لازم، طعم دهنده، شیرین کننده و رنگ به آن افزوده شد.

یافته ها: نتایج نشان داد که داروی گلوکزآمین دارای قابلیت ریزش و تراکم پذیری مطلوبی نیست، ولی حلالیت خوبی در آب دارد. تغییر میزان اجزاء جوشش اثر کمی بر سرعت ریزش داشت، ولی تاثیر نسبت DCP به مانیتول و اندازه ذره ای معنادار بود. هر ۳ متغیر مستقل بر عمر قفسه ای موثر بودند، ولی نسبت DCP به مانیتول کمترین اثر را داشت.

نتیجه گیری: با استفاده از طراحی فاکتوریل برای فرمولاسیون گرانول جوشان گلوکزآمین، می توان با آزمون های کمتر و در زمان کوتاهتر به فرمولاسیون بهینه دست یافت. فرمولاسیون نهایی حاوی گلوکزآمین، بیکربنات سدیم، اسیدتارتاریک، اسیدسیتریک، مانیتول، DCP، پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰، آسپارتام، رنگ و طعم دهنده بود. همچنین تاریخ انقضاء این فرآورده ۵۳۰ روز بود. م ع پ ۱۳۸۹؛ ۹(۱): ۳۴-۲۱

کلید واژگان: گلوکوزامین، گرانول، جوشان

\*دانشیار گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

\*\*استادیار گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

\*\*\*داروساز

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

## مقدمه

استئوآرتریت شایع ترین بیماری مفصلی در انسان می باشد (۱). استئوآرتریت زانو علت عمده ناتوانی مزمن در میان افراد سالمند در کشورهای توسعه یافته می باشد. درمان استئوآرتریت در جهت کاهش درد، حفظ تحرک مفصل و به حداقل رساندن ناتوانی فرد است (۲).

گلوکزآمین یک مکمل دارویی است که در درمان استئوآرتریت مورد توجه فراوان واقع شده است (۳). این دارو هم اکنون در کشور ما به صورت قرص و کپسول ۵۰۰ میلی گرمی، به تنهایی یا به همراه کوندروایتین سولفات موجود است. مکمل های گلوکزآمین برای کاهش درد در استئوآرتریت و ترمیم بافت غضروف و تجدید مایعات مفصلی موثر می باشند (۳). گلوکزآمین (۱ - آمینو داکسی گلوکز، کیتوزامین) یک قند آمینی طبیعی است که به طور عمده از کیتین موجود در اسکلت خارجی سخت پوستان استخراج می شود. وزن مولکولی گلوکزآمین ۱۷۹ دالتون بوده و به طور طبیعی در بدن موجود است و یکی از اجزاء اصلی و مهم در بیوسنتز گلیکوزآمینوگلیکان ها، پروتئوگلیکان ها و هیالورونان می باشد (۵،۴). به طور طبیعی در بدن، مقدار مشخصی گلوکزآمین تولید می شود اما با افزایش سن این مقدار کاهش می یابد. در نتیجه غضروف ها و مفاصل در سنین پیری آسیب پذیرتر شده و امکان التهاب مفاصل بیشتر می شود (۳).

از آنجا که یکی از اهداف تهیه داروهای ضد التهاب، جذب سریع آنها و در نتیجه تسریع اثر بخشی آنها می باشد، شکل جوشان گلوکزآمین می تواند ما را در این امر یاری دهد (۶). همچنین به علت شکل ظاهری این فرآورده در هنگام جوشش، سهولت مصرف و استفاده از رنگ و طعم دهنده در این فرآورده، می توان پذیرش بیماران نسبت به این دارو را افزایش داد. بنابراین با توجه به مزایای ذکر شده برای

فرآورده های جوشان، گرانول جوشان گلوکزآمین به عنوان موضوع بحث و تحقیق در این مقاله انتخاب گردید.

## روش بررسی

## مواد

گلوکزآمین از شرکت آریا (ایران) و بقیه مواد شامل بی کربنات سدیم، تارتاریک اسید، سیتریک اسید، مانیتول، پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ و دی کلسیم فسفات (DCP) از شرکت مرک (آلمان) تهیه شدند.

## بررسی خواص فیزیکی و پایداری پودر

## گلوکزآمین

پودر گلوکزآمین از لحاظ خصوصیات ظاهری و همچنین خلوص مورد ارزیابی قرار گرفت. جهت رسم نمودار استاندارد گلوکزآمین، غلظت های ۰/۲۵، ۰/۵، ۱ و ۲ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر تهیه و در طول موج ماکزیمم (۱۹۵ نانومتر) جذب آنها اندازه گیری شد و معادله مربوط به دست آمد. همچنین زمان خالی شدن ۲۰ گرم پودر گلوکزآمین از قیف دستگاه ریزش سنج (Erweka، آلمان) اندازه گیری شده و بر اساس آن سرعت ریزش تعیین گردید. در بررسی تراکم پذیری، ۵۰۰ میلی گرم پودر گلوکزآمین پس از توزین توسط دستگاه قرص زنی تک سنبه ای (Erweka، آلمان) متراکم شده و سختی آن توسط دستگاه سختی سنج (Erweka، آلمان) مورد ارزیابی قرار گرفت. سپس جهت انجام عملیات پیش فرمولاسیون، با استفاده از آزمایش های مختلف اولیه، نسبت و میزان اجزای جوشش (بیکربنات سدیم، اسید تارتاریک و اسید سیتریک)، pH حلالیت گلوکزآمین و نوع و درصد لغزنده تعیین گردید.

### تعیین pH حلالیت گلوکزآمین

ابتدا سدیم بی کربنات، اسید تارتاریک و اسید سیتریک به مقدار لازم توزین، از الک مش ۶۰ عبور داده شد و به مدت ۳ دقیقه مخلوط گردید. سپس ۵۰۰ میلی گرم گلوکزآمین که از الک مش ۶۰ عبور داده شده بود به آن اضافه و به مدت ۳ دقیقه عمل اختلاط انجام شد. مخلوط حاصل در دمای اتاق در ۲۵۰ میلی لیتر آب ریخته شد و پس از اتمام جوشش، pH آن توسط دستگاه اندازه گیری شد (۷، ۸).

### تعیین نسبت اجزای جوشش و غلظت

#### لغزاننده

میزان اجزای جوشش و نسبت آنها با توجه به روابط خنثی سازی اسیدها و باز مربوطه و همچنین میزان مصرف مجاز هر یک تعیین گردید. با توجه به میزان چسبندگی بالای پودر و جریان پذیری ضعیف آنها از پلی اتیلن گلاکول ۴۰۰۰ و ۶۰۰۰ با نسبت های مختلف در فرآورده استفاده و جریان یابی آن مجدداً مورد سنجش قرار گرفت. مخلوطی که بهترین جریان یابی را ایجاد نمود به عنوان لوبریکنت اصلی انتخاب گردید (۹).

### تهیه فرمولاسیون گرانول جوشان گلوکزآمین با

#### استفاده از طراحی فاکتوریال

با توجه به ۳ متغیر مهم در ساخت گرانول جوشان گلوکزآمین شامل: نسبت اجزای جوشش به کل فرمولاسیون، اندازه ذره ای گرانولها و نسبت دی کلسیم فسفات (DCP) به مانیتول، این متغیرها به عنوان متغیرهای مستقل در نظر گرفته شده و بر طبق طراحی فاکتوریال (factorial design) هر کدام از متغیرها در ۳ محدوده در نظر گرفته شد و در نهایت ۲۷ فرمولاسیون طراحی گردید (جدول ۱). در تمام فرمولاسیون ها گلوکزآمین با نسبت ۱۰درصد و پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ با نسبت ۳درصد استفاده شد. همچنین اجزای جوشش شامل بیکربنات سدیم،

اسید تارتاریک و اسید سیتریک به نسبت ۳/۴، ۲ و ۱ بود. جدول ۲ متغیرهای مستقل و محدوده آنها و جدول ۳ متغیرهای وابسته (پاسخ ها) و محدوده بهینه آنها را نشان می دهد.

### فرمولاسیون گرانول جوشان گلوکزآمین به روش

#### گرانولاسیون خشک

ابتدا اجزای مورد نیاز برای تهیه فرمولاسیون ها توزین شده و به طور جداگانه از الک با مش ۶۰ عبور داده شدند. با کمک دستگاه قرص زنی تک سنبه ای، از مخلوط پودرها اسلاگ تهیه شد. پس از خرد کردن اسلاگ ها از الک عبور داده شده و گرانول بدست آمد. سپس جهت بررسی خصوصیت های فیزیکی شیمیایی گرانول ها، گرانول ها از لحاظ خصوصیت های ظاهری، زمان جوشش، pH، شفافیت محلول، طعم و خلوص دارویی مورد ارزیابی قرار گرفتند. همچنین جهت آزمون تعیین جریان پذیری گرانول ها، این آزمون مطابق با روش استاندارد برای بررسی جریان پذیری پودر گلوکزآمین انجام گردید. در پایان آزمون پایداری انجام و عمر مفید فرآورده ها (زمانی که گرانول ها حاوی حداقل ۹۰درصد ماده مؤثره باشند) با استفاده از روش آرنیوس تعیین گردید.

در آزمایش پایداری بر اساس روش آرنیوس که یک روش تسریع شده هم دما می باشد، به مدت ۱۰۵ روز گرانولها در ۴ دمای ۴۰، ۵۰، ۶۰ و ۷۰ درجه سانتیگراد نگهداری شده و در زمانهای معینی تعیین مقدار شدند. سپس با رسم نمودار لگاریتم میزان دارو در برابر زمان و محاسبه ثابت سرعت تجزیه (k) برای هر دما و نهایتاً رسم نمودار لگاریتم ثابت سرعت تجزیه در برابر عکس دمای مطلق و محاسبه های مربوطه، عمر قفسه ای هر فرمولاسیون محاسبه گردید (۱۰). با استفاده از معادله های حاصل از طراحی فاکتوریال و نمودارهای response surface و contour plot فرمولاسیون بهینه از لحاظ تئوری انتخاب و

بود که این پودر دارویی از تراکم پذیری ناچیزی برخوردار است به نحوی که قرص های تهیه شده دارای سختی پایینی در محدوده  $0.31 \pm 2/22$  بودند. این مسأله اهمیت به کار نگرفتن روش تراکم مستقیم در تهیه قرص گلوکز آمین را آشکارتر می کند.

#### عملیات پیش فرمولاسیون

پس از ۱۰ مرتبه تکرار آزمایش با حل کردن ۵۰۰ میلی گرم گلوکزآمین همراه با اسید تارتاریک، اسید سیتریک و بی کرینات سدیم با نسبت های ۱،۲ و ۳/۴ و در درصد های مختلف، pH در محدوده ۴ تا ۶ بود و محلول های حاصله همگی شفاف و بدون هیچ گونه رسوب بودند. همچنین پس از ساخت گرانول هایی با اندازه ذره ای کمتر و بیشتر از حد مجاز (۰/۵ تا ۱/۵ میلی متر) و انجام کلیه ی کنترل های فیزیکی، گرانول های با اندازه ذره ای ۰/۵ تا ۱/۷ میلی متر مورد قبول واقع شدند.

با تهیه فرآورده هایی با درصد بیشتر و کمتر از حد مجاز بی کرینات سدیم (۲۵ تا ۵۰ درصد) و بررسی pH، طعم و شفافیت آن ها، درصد بی کرینات سدیم به صورت ۱۵ تا ۴۵ درصد مورد قبول واقع شد. درصد سایر اجزاء جوشش نیز بر اساس نسبت آنها به بی کرینات سدیم محاسبه گردید.

با بررسی منابع و مقاله ها و استفاده از دو نوع رقیق کننده مانیتول (۸،۷) و دی کلسیم فسفات (۱۳،۱۲) در فرآورده های جوشان از هر دو نوع رقیق کننده در فرآورده استفاده شد. همچنین از لغزنده های پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ و ۶۰۰۰ در درصد های مختلف، فرآورده های مختلفی ساخته شد و از بین آنها، پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ با میزان ۳ درصد مورد قبول قرار گرفت.

تهیه شده و آزمون های مذکور در قسمت های قبلی بر روی آن انجام گرفت.

#### آزمون زمان جوشش

بر اساس روش مندرج در فارماکوپه بریتانیا، از هر فرمولاسیون ۵ گرم گرانول معادل ۵۰۰ میلی گرم دارو در دمای اتاق به درون ۲۵۰ میلی لیتر آب ریخته شد و پس از اتمام جوشش، یعنی تا مرحله شفاف شدن محلول، زمان اندازه گیری شد.

#### آزمون های آماری

طراحی فاکتوریال جهت رسیدن به فرمولاسیون های بهینه و ارزیابی اثرات متغیرهای مختلف بر خصوصیت های فرمولاسیون گرانول جوشان گلوکزآمین انجام گردید. این طراحی با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون ANOVA جهت مقایسه بین گروهی صورت گرفت. ارزش P کمتر از یک صدم به عنوان اختلاف معنادار تلقی شد. در پایان نظرخواهی از داوطلبین به صورت نمره دهی به میزان مقبولیت رنگ، مزه و شیرینی فرآورده و براساس نمره یک تا ۱۰ انجام شد.

#### یافته ها

##### جریان پذیری پودر گلوکزآمین

در آزمون ریزش پس از ۱۰ مرتبه تکرار آزمایش، کمترین زمان خروج پودر از دستگاه ۲ دقیقه و ۵۴ ثانیه بود و در بیشتر موارد پودر حتی پس از گذشت چندین دقیقه از دستگاه خارج نگردید و این نشان دهنده قابلیت ریزش نامناسب پودر گلوکزآمین می باشد.

##### تراکم پذیری پودر گلوکزآمین

شرط اساسی در انتخاب یک پودر دارویی، جهت انجام روش تراکم مستقیم و تهیه قرص، سختی پذیری و جریان پذیری مطلوب آن می باشد (۱۱). در بررسی تراکم پذیری پودر گلوکز آمین، نتیجه به دست آمده حاکی از آن

## آزمون‌های فیزیکی شیمیایی

### بررسی خواص ظاهری

فرمولاسیون‌های با اندازه ذره‌ای ۱/۷ میلی متر، از نظر خواص ظاهری (شکل گرانولی مشخص با سطح براق و نداشتن حالت پودری بدون گرد و غبار) از بقیه بهتر بودند. ضمناً فرمولاسیون‌هایی که گرانول با اندازه ذره‌ای ۱/۱۸ میلی متر داشتند از نظر خواص ظاهری بهتر از گرانول‌های با اندازه ذره‌ای ۰/۵ میلی متر بودند. بنابراین از نظر ویژگی‌های ظاهری فرمولاسیون‌های ۱۷ تا ۱۹ برترین، ۱۰ تا ۱۶ متوسط و ۱ تا ۹ ضعیف‌ترین خصوصیت‌ها را دارا بودند.

### آزمون زمان جوشش

نتایج آزمون زمان جوشش برای فرمولاسیون‌ها در جدول ۴ آمده است.

### آزمون‌های جریان پذیری، تعیین pH و پایداری

#### گرانول‌ها

نتایج آزمون‌های جریان پذیری، تعیین pH و پایداری گرانول‌ها برای فرمولاسیون‌های مختلف و همچنین نتایج آزمون تعیین سرعت ریزش، pH و عمر مفید، با استفاده از آزمون ANOVA مورد مقایسه قرار گرفت. نتایج حاصل به صورت نمودارهای response surface ۱ تا ۵ نمایش داده شده است.

## تعیین فرمولاسیون بهینه

از روی این نمودارها با به اشتراک قرار دادن محدوده‌های بهینه پاسخ‌ها، بهترین محدوده مشخص شد و ۲ فرمولاسیون A و B تعیین و تهیه گشت که مشخصه‌های آن‌ها در جدول ۵ آورده شده است. سپس آزمون‌های لازم بر روی آنها انجام شد و سپس نتایج تئوری حاصل از factorial design با نتایج تجربی مقایسه شد. این نتایج در جدول ۶ آورده شده اند.

### بهبود خواص ظاهری فرمولاسیون بهینه

پس از افزودن عوامل رنگ‌دهنده، طعم‌دهنده و شیرین کننده و فرمولاسیون از ۱۰ نفر داوطلب نظر سنجی شد و با توجه به این که بهترین فرمولاسیون از نظر داوطلبین، فرمولاسیونی بود که میانگین امتیاز داده شده به عدد ۸ نزدیک تر باشد، فرمولاسیون B به عنوان فرمولاسیون منتخب این مرحله معرفی گردید. سپس کنترل‌های فیزیکی شیمیایی لازم بر روی آن انجام شد. نتایج حاکی از آن بود که افزودن رنگ، طعم‌دهنده و اسپارتام باعث بهبود خواص ظاهری فرآورده گشته در عین حال اثر سوئی بر نتایج دیگر کنترل‌های فیزیکی شیمیایی نداشته است.

جدول ۱: فرمولاسیون‌های تهیه شده با استفاده از طراحی فاکتوریل

اندازه ذره‌ای (mm)	نسبت DCP به مانتول (درصد)	نسبت اجزاء جوشش به کل فرمولاسیون (درصد)	شماره فرمولاسیون	اندازه ذره‌ای (mm)	نسبت DCP به مانتول (درصد)	نسبت اجزاء جوشش به کل فرمولاسیون (درصد)	شماره فرمولاسیون
۱/۱۸	۵۰	۸۴/۷	۱۵	۰/۵	۰	۲۸/۲	۱
۱/۱۸	۱۰۰	۲۸/۲	۱۶	۰/۵	۰	۵۶/۵	۲
۱/۱۸	۱۰۰	۵۶/۵	۱۷	۰/۵	۰	۸۴/۷	۳
۱/۱۸	۱۰۰	۸۴/۷	۱۸	۰/۵	۵۰	۲۸/۲	۴
۱/۷	۰	۲۸/۲	۱۹	۰/۵	۵۰	۵۶/۵	۵
۱/۷	۰	۵۶/۵	۲۰	۰/۵	۵۰	۸۴/۷	۶
۱/۷	۰	۸۴/۷	۲۱	۰/۵	۱۰۰	۲۸/۲	۷
۱/۷	۵۰	۲۸/۲	۲۲	۰/۵	۱۰۰	۵۶/۵	۸
۱/۷	۵۰	۵۶/۵	۲۳	۰/۵	۱۰۰	۸۴/۷	۹
۱/۷	۵۰	۸۴/۷	۲۴	۱/۱۸	۰	۲۸/۲	۱۰
۱/۷	۱۰۰	۲۸/۲	۲۵	۱/۱۸	۰	۵۶/۵	۱۱
۱/۷	۱۰۰	۵۶/۵	۲۶	۱/۱۸	۰	۸۴/۷	۱۲
۱/۷	۱۰۰	۸۴/۷	۲۷	۱/۱۸	۵۰	۲۸/۲	۱۳
				۱/۱۸	۵۰	۵۶/۵	۱۴

جدول ۲: متغیرهای مستقل و محدوده‌های مختلف آن‌ها

محدوده (Level)			توصیف	متغیر مستقل (X)
-۱	۰	+۱		
۲۸/۲	۵۶/۵	۸۴/۷	نسبت اجزای جوشش به کل فرمولاسیون (درصد)	X <sub>1</sub>
۰	۵۰	۱۰۰	نسبت DCP به مانتول (درصد)	X <sub>2</sub>
۰/۵	۱/۱۸	۱/۷	اندازه ذره‌ای (mm)	X <sub>3</sub>

جدول ۳: پاسخ‌ها (متغیرهای وابسته) و محدوده بهینه آن‌ها

محدوده بهینه	توصیف	پاسخ (متغیر وابسته) (Y)
کمتر از ۱/۵	سرعت ریزش (g/sec)	Y <sub>1</sub>
۳ تا ۵	pH	Y <sub>2</sub>
بیشتر از ۵۳۰	عمر قفسه‌ای (روز)	Y <sub>3</sub>

جدول ۴: نتایج آزمون زمان جوشش (انحراف معیار  $\pm$  میانگین)

شماره فرمولاسیون	شماره فرمولاسیون	زمان (ثانیه)	زمان (ثانیه)
۱	۱۵	۴۳ $\pm$ ۰/۱۴	۳۸ $\pm$ ۰/۲۹
۲	۱۶	۴۲ $\pm$ ۰/۱۴	۴۳/۰۷ $\pm$ ۰/۰۸
۳	۱۷	۳۷ $\pm$ ۰/۱۴	۴۲/۰۷ $\pm$ ۰/۰۸
۴	۱۸	۴۴ $\pm$ ۰/۱۶	۳۷ $\pm$ ۰/۰۰
۵	۱۹	۴۳ $\pm$ ۰/۰۰	۴۵/۳۳ $\pm$ ۰/۰۸
۶	۲۰	۳۹ $\pm$ ۰/۲۵	۴۲ $\pm$ ۰/۰۰
۷	۲۱	۴۴/۲۷ $\pm$ ۰/۰۱	۳۵/۰۷ $\pm$ ۰/۰۹
۸	۲۲	۴۴/۳ $\pm$ ۰/۲۲	۴۵/۱۳ $\pm$ ۰/۰۸
۹	۲۳	۳۸ $\pm$ ۰/۱۴	۴۳ $\pm$ ۰/۱۴
۱۰	۲۴	۴۴/۵ $\pm$ ۰/۰۹	۳۸ $\pm$ ۰/۰۰
۱۱	۲۵	۴۲/۲ $\pm$ ۰/۱۴	۴۲/۸۷ $\pm$ ۰/۴۱
۱۲	۲۶	۳۶ $\pm$ ۰/۱۴	۴۲ $\pm$ ۰/۱۴
۱۳	۲۷	۴۴/۳۳ $\pm$ ۰/۲۲	۳۷/۴ $\pm$ ۰/۱۴
۱۴		۴۲/۲ $\pm$ ۰/۱۴	

جدول ۵: مشخصات فرمولاسیون‌های بهینه

فرمولاسیون	نسبت اجزاء جوشش (درصد)	نسبت DCP به مانیتول (درصد)	اندازه ذره‌ای (mm)	عمر مفید (روز)
A	۳۵	۱۰	۱/۴	۵۳۵
B	۴۵	۱۰	۱/۷	۵۳۰

جدول ۶: مقایسه پاسخ‌های تجربی و تئوری فرمولاسیون‌های بهینه

محدوده بهینه پاسخ	نتایج تجربی	نتایج پیش‌بینی شده	نوع پاسخ	فرمولاسیون
$\geq 1/5$	۱/۶۷	۱/۷۹۰۴	$Y_1$ (g/sec)	$X_1=35\%$
۳-۵	۴/۸۷	۴/۹۸۲۵	$Y_2$	$X_2=10\%$
$\geq 530$	۵۹۰	۵۶۵	$Y_3$ (days)	$X_3=1/4\text{mm}$
$\geq 1/5$	۲/۱۴	۲/۴۰۱۳۵	$Y_1$ (g/sec)	$X_1=35\%$
۳-۵	۴/۷۳	۴/۹۴۳۵	$Y_2$	$X_2=10\%$
$\geq 530$	۵۷۰	۵۵۱	$Y_3$ (days)	$X_3=1/7\text{mm}$

مجله علمی پزشکی، دوره ۹، شماره ۱، ۱۳۹۹

## بحث

به دلیل عدم وجود این شکل دارویی از گلوکزآمین و همچنین جذاب بودن شکل دارویی جوشان و در عین حال امکان کاهش مشکل های گوارشی ناشی از مصرف شکل جامد آن تصمیم به فرمولاسیون و تهیه گرانول جوشان گلوکزآمین گرفته شد.

با در نظر گرفتن این که برای ایجاد جوشش در یک فرآورده جوشان، وجود منابع اسیدی و بازی ضرورت دارد و از طرفی افزایش شدت جوشش و کاهش مدت زمان آن به افزایش سرعت انحلال ماده موثره دارویی و دیگر مواد جانبی موجود در فرمولاسیون کمک می کند، اقدام به بررسی این مساله و تعیین pH محلول حاصل از انحلال ماده موثره به همراه منابع اسیدی و بازی گردید. در این مرحله به منظور بررسی تغییرات جریان پذیری گرانول جوشان گلوکزآمین در حضور لغزنده های مختلف، فرمولاسیون های حاوی مقادیر متفاوت از پلی اتیلن گلاکول ۴۰۰۰ و ۶۰۰۰ تهیه گردید (۱۴).

در این فرمولاسیون ها مقدار ماده موثره و منابع بازی و اسیدی مشابه بود و فقط PEG در مقادیر مختلف اضافه می گردید و پس از تهیه فرمولاسیون ها از نظر جریان پذیری و چسبندگی به سنبه و ماتریکس دستگاه قرص زنی مورد بررسی قرار گرفتند. با استفاده از روش آماری طراحی فاکتوریال کامل (full factorial design)، ۲۷ فرمولاسیون طراحی و تهیه شد. زمان جوشش تمامی فرمولاسیون ها کمتر از یک دقیقه بود و از این نظر همگی در محدوده مجاز ذکر شده در BP قرار داشتند (۱۵).

با توجه به اینکه یکنواختی رنگ و اندازه ذره ای گرانول ها تاثیر مهمی روی پذیرش بیمار دارد پس از تهیه فرمولاسیون ها، گرانول ها در یک نگاه کلی از لحاظ ظاهری مورد بررسی قرار گرفتند و مشاهده شد گرانول های با اندازه ذره ای بزرگ تر خصوصیت های ظاهری بهتری دارند.

با در نظر گرفتن این نکته که یکی از پارامترهای مهم مربوط به فرآورده های جوشان، داشتن طعم مطلوب می باشد، از آزمون های مهم این فرآورده می توان به آزمون بررسی طعم اشاره کرد. هر یک از فرمولاسیون های ۱ تا ۲۷ از نظر طعم و دیدگاه پذیرش نزد مصرف کننده مورد بررسی قرار گرفتند و مشاهده شد هر چه فرآورده، حاوی مقدار بیشتری اجزاء جوشش و مانیتول باشد، طعم آن مطلوب تر است. با استفاده از جدول ANOVA مشاهده شد در صد اجزاء جوشش در فرمولاسیون تاثیر بارزی بر جریان پذیری ندارد ( $P > 0.05$ ). با توجه به نمودارهای response surface می توان گفت اجزاء جوشش در تغییر سرعت ریزش اثر بسیار کمی دارند و این اثر به حدی کم است که می توان از آن صرف نظر کرد. آن چه اهمیت دارد نسبت دی کلسیم فسفات به مانیتول و اندازه ذره ای گرانول ها می باشد (نمودار ۱).

از نمودار مذکور نتیجه گرفته می شود که هرچه اندازه ذره ای گرانول ها بزرگتر باشد، سرعت ریزش نیز افزایش خواهد داشت. این مطلب با آن چه در منابع معتبر در مورد مزایای تهیه گرانول ذکر گردیده هم خوانی دارد (۱۶، ۱۷). همچنین در بررسی های گذشته با استفاده از محاسبه شاخص کار و ضریب هاسنر گرانول های با اندازه ذره ای متفاوت این نتیجه حاصل شده است که هرچه اندازه ذره ای گرانولی بیشتر باشد، جریان پذیری آن بیشتر خواهد بود که با بررسی منابع معتبر صحت این ادعا تایید می شود (۱۸).

همچنین هر چه نسبت DCP به مانیتول بیشتر باشد سرعت ریزش گرانول ها نیز بیشتر است. و این با آنچه در منابع به عنوان اثر DCP بر افزایش جریان پذیری ذکر شده هم خوانی دارد (۱۹، ۲۰، ۲۱). اما اثر دی کلسیم فسفات در گرانول های با اندازه ذره ای کوچکتر کمتر است. به این صورت که در گرانول های با اندازه ذره ای کوچک افزایش



قفسه‌ای هستیم. به عبارت دیگر تغییر میزان اجزاء جوشش از پارامترهای موثر بر عمر قفسه‌ای این فرآورده می‌باشد. صحت این گفته با مراجعه به منابع معتبر داروسازی تایید می‌گردد (۲۱،۱۶). نکته قابل توجه این که این اثر مستقل از اندازه ذره ای و نسبت DCP به مانتیتول است. به بیان دیگر افزایش درصد اجزاء جوشش در فرمولاسیون در هر اندازه ذره ای و هر میزان DCP، به یک اندازه باعث کاهش عمر مفید می‌شود.

اثر اندازه ذره‌ای نیز به این گونه است که هر چه اندازه ذره‌ای کوچک تر باشد عمر قفسه‌ای فرآورده نیز کمتر است و این موضوع را می‌توان این گونه توضیح داد که هرچه اندازه ذره‌ای کوچک تر باشد سطحی از فرآورده که در مجاورت هوا، رطوبت، نور و سایر عوامل کاهش دهنده پایداری است بیشتر و در نتیجه پایداری کمتر خواهد بود (۱۷،۱۶). پس با افزایش اندازه ذره ای سطح تماس را کاهش داده و شاهد افزایش عمر مفید هستیم. در بررسی هم زمان اثر اندازه ذره‌ای و نسبت اجزاء جوشش و نسبت DCP به مانتیتول بر عمر قفسه‌ای این نکته مشخص می‌شود که افزایش اندازه ذره ای به میزانی کمتر از اجزاء جوشش باعث افزایش عمر مفید می‌شود. این اثر تقریباً مستقل از دیگر فاکتورها است. به این معنا که در هر نسبتی از DCP و اجزاء جوشش منحنی عمر قفسه‌ای در برابر اندازه ذره‌ای، شیب ثابتی دارد. اثر DCP بر عمر مفید اثر پیچیده ای بود. با تغییر اندازه ذره ای افزایش DCP تا ۵۰ درصد به میزان کمی باعث افزایش عمر مفید می‌شود و پس از آن باعث کاهش عمر مفید می‌شود، به شکلی که حداکثر عمر مفید در نسبت ۵۰ درصد DCP به مانتیتول مشاهده می‌گردد.

در مورد تغییر میزان اجزاء جوشش این اثر متغیر است و در نسبت کم اجزاء جوشش افزایش DCP باعث اندکی افزایش در عمر مفید گردیده است. بنابراین می‌توان گفت که DCP اثر پیچیده و در عین حال ناچیزی بر عمر

نسبت DCP به مانتیتول با شیب کمتری باعث افزایش سرعت ریزش می‌شود و هرچه اندازه ذره‌ای بزرگ‌تر شود شیب نمودار سرعت ریزش در برابر نسبت DCP به مانتیتول نیز بیشتر می‌شود. به عبارت دیگر وقتی اندازه ذره ای بیشتر شود افزایش نسبت DCP به مانتیتول اثر بیشتری بر افزایش سرعت ریزش دارد. همچنین می‌توان نتیجه گرفت که اثر اندازه ذره ای در تغییر سرعت ریزش بیشتر از اثر DCP بر آن است. با توجه به نمودار ۲ می‌توان گفت که هرچه درصد اجزاء جوشش در گرانول جوشان گلوکزآمین بیشتر شود pH آن کم می‌شود. البته این اثر چندان قابل ملاحظه نیست. در مورد اثر نسبت اجزاء جوشش بر pH ذکر این نکته اهمیت دارد که با انحلال اجزاء جوشش (بی کربنات سدیم، اسید تارتاریک، اسید سیتریک با نسبت ۳/۴، ۲ و ۱) بدون ماده موثره و دیگر افزودنی‌ها، شاهد محیط اسیدی بودیم، بنابراین نتیجه گرفته می‌شود که این مواد، محیط را اندکی اسیدی می‌کنند. به همین دلیل افزایش نسبت اجزاء جوشش در فرمولاسیون، pH را به مقدار جزئی تغییر می‌دهد. وجود DCP به تنهایی در میزان کم اجزاء جوشش باعث افزایش pH به میزان اندک می‌شود. از طرفی با افزایش نسبت DCP به مانتیتول تا حدودی (۴۰ تا ۵۰ درصد) شاهد افزایش pH هستیم و پس از آن افزایش این نسبت تاثیر چندان بر تغییرات pH ندارد. اما با استفاده از DCP با نسبت بالا، اجزاء جوشش، pH را به حالت اولیه بر می‌گرداند. بنابراین نتیجه گرفته می‌شود که در نسبت اجزاء جوشش بالا شاهد کاهش pH هستیم و این اثر اجزاء جوشش در تغییر pH بیشتر از اثر DCP است.

نمودارهای ۳ تا ۵ نشان می‌دهند که هر سه متغیر نسبت اجزاء جوشش به کل فرمولاسیون، نسبت دی کلسیم فسفات به مانتیتول و اندازه ذره‌ای تاثیر به سزایی بر عمر قفسه‌ای گرانول جوشان گلوکزآمین دارند و با افزایش درصد اجزاء جوشش در فرآورده شاهد کاهش قابل توجهی در عمر

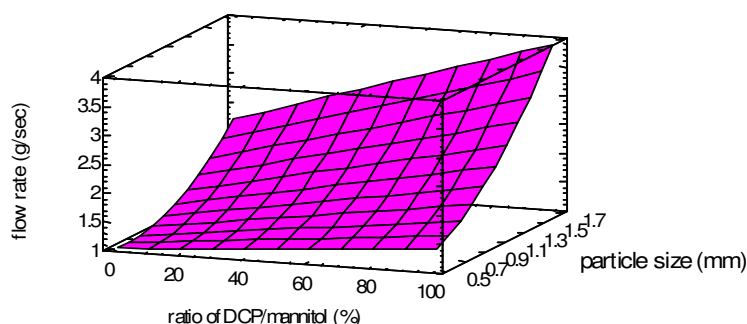
عامل طعم دهنده، رنگ دهنده و همچنین اسپارتام به عنوان شیرین کننده گردید تا محصول نهایی در عین حال که از طعم مطلوب برخوردار باشد، پذیرش بیمار را نیز افزایش دهد. بنابراین در این مرحله، ۸ فرمولاسیون تهیه شدند که در تمامی آنها میزان و نوع مواد جانبی و ماده موثره همانند فرمولاسیون بهینه بوده و در همگی از اسپارتام (شیرین کننده)، طعم پرتقال (aromatic orange) و رنگ دهنده (tomate red) استفاده شده، سپس با نظر خواهی از ۱۰ نفر داوطلب اقدام به بررسی کیفیت طعم، مزه و قابلیت پذیرش مصرف کننده گردید. بهترین فرمولاسیون از نظر داوطلبین، فرمولاسیونی بود که میانگین امتیاز داده شده، به عدد ۸ نزدیک تر باشد و هرچه این میانگین به سمت ۱ میل کند، فرمولاسیون نامطلوب تر می گردد.

لازم به ذکر است جهت کنترل آن که طعم دهنده، رنگ و اسپارتام اثر سوئی روی فرمولاسیون نداشته اند، در مورد این فرمولاسیون (فرمولاسیون B) پس از تولید، تمامی تست های ذکر شده تکرار شد و نتایج با نتایج فرمولاسیون بدون طعم و رنگ دهنده و اسپارتام مقایسه گردید و مشاهده شد نتایج آزمون ها تفاوت معناداری با هم نداشت.

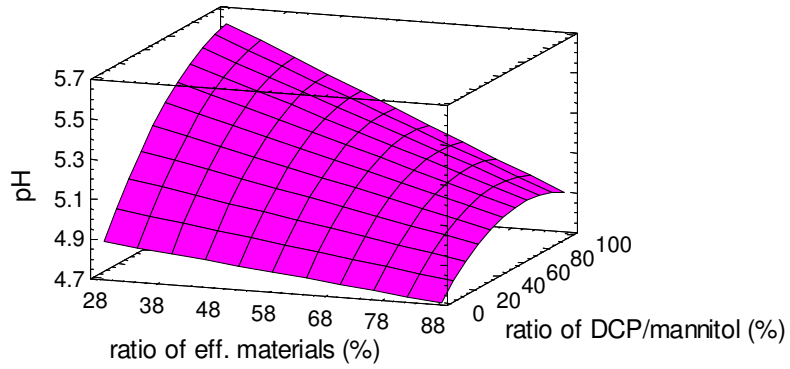
مفید دارد. با توجه به نمودارهای مذکور، ۲ فرمولاسیون بهینه انتخاب گردید (جدول ۱). مقایسه بین نتایج تئوری و تجربی این فرمولاسیون ها مشخص کرد که روش بهینه سازی آماری با استفاده از طراحی فاکتوریال برای فرمولاسیون گرانول جوشان گلوکزآمین روش کاملاً مناسبی می باشد و می توان با استفاده از این روش، با آزمون های کمتر و در زمان کوتاه تر به فرمولاسیون بهینه دست یافت.

پس از تهیه ۲ فرمولاسیون بهینه انتخاب شده از روش طراحی فاکتوریال کنترل های فیزیکی و شیمیایی لازم بر روی آن ها انجام گرفت. نتایج آزمون pH و عمر مفید این فرمولاسیون ها تفاوت چندانی با هم نداشتند ولی سرعت ریزش فرمولاسیون B تا حدود زیادی مناسب تر از فرمولاسیون A بود. از آن جایی که فاکتور جریان پذیری در فرآیند تهیه گرانول جوشان از اهمیت اقتصادی و تولیدی بالایی برخوردار است فرمولاسیون B با ریزش بهتر می تواند کارایی مناسب تری داشته باشد. پس این فرمولاسیون به عنوان فرمولاسیون بهینه انتخاب گردید.

همان طور که قبلاً نیز اشاره شد، گلوکزآمین پس طعم تلخ و سوزاننده ای دارد و این مسئله برای مصرف کننده ایجاد مشکل می نماید، لذا در گام بعدی اقدام به افزودن

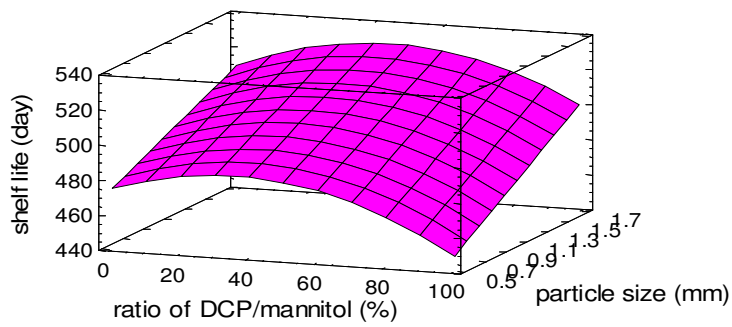


نمودار ۱: تاثیر نسبت DCP به مانیتول ( $X_2$ ) و اندازه ذره ای ( $X_3$ ) بر روی جریان یابی گرانول ها (پاسخ  $Y_1$ )

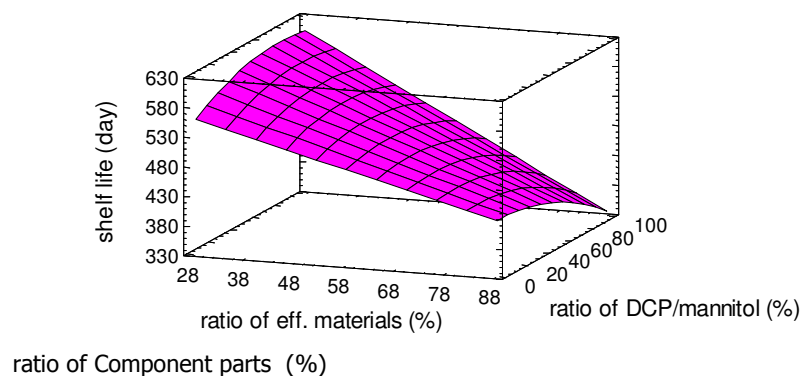


ratio of Component parts (%)

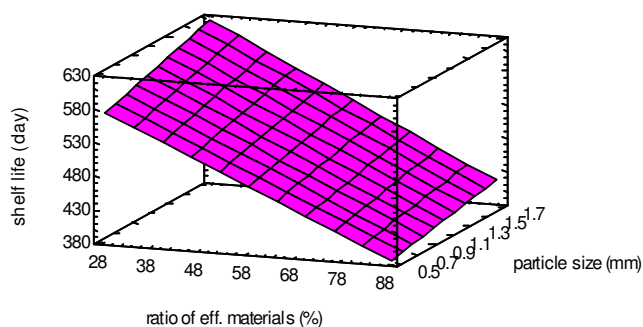
نمودار ۲: تاثیر نسبت اجزاء جوشش ( $X_1$ ) و DCP به مانیتول ( $X_2$ ) بر روی pH فرآورده (پاسخ  $Y_2$ )



نمودار ۳: تاثیر نسبت DCP به مانیتول ( $X_2$ ) و اندازه ذره ای ( $X_3$ ) بر روی عمر مفید فرآورده (پاسخ  $Y_3$ )



نمودار ۴: تاثیر نسبت اجزای جوشش ( $X_1$ ) و DCP به مانتول ( $X_2$ ) بر روی عمر مفید فرآورده (پاسخ  $Y_3$ )



نمودار ۵: تاثیر نسبت اجزای جوشش ( $X_1$ ) و اندازه ذره ای ( $X_3$ ) بر روی عمر مفید فرآورده (پاسخ  $Y_3$ )

### نتیجه گیری

طراحی فاکتوریال می تواند برای بهینه سازی گرانول جوشان گلوکزآمین، طراحی مطلوبی باشد.

با استفاده از این روش ۲ فرمولاسیون بهینه حاصل شد که از بین آن ها، فرمولاسیون B به دلیل ریزش مطلوب، انتخاب گردید. و پس از افزودن رنگ، طعم دهنده و شیرین

این مطالعه نشان داد که عواملی نظیر نسبت اجزاء جوشش، نسبت رقیق کننده ها و اندازه ذره ای به تنهایی یا در ترکیب با هم می توانند بر کارایی فرمولاسیون از لحاظ فاکتورهای در حین تولید نظیر سرعت ریزش و یا خصوصیت های فرمولاسیون نهایی مانند pH و عمر مفید تاثیرات بارزی بگذارند. همچنین مشخص گردید روش

هزینه این طرح از محل اعتبار طرح تحقیقاتی مصوب شماره ۱۱۹-۸۵ توسط معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز تامین گردیده که بدین وسیله مورد قدردانی قرار می گیرد.

کننده و تهیه فرمولاسیون های B1-B8 و انجام آزمون های فیزیکی شیمیایی لازم فرمولاسیون نهایی بدست آمد.

### قدردانی

### منابع

- 1-Goldman L, Cecil RL, Plum F, editors. Cecil textbook of internal medicine. Translated by Arjmans M, Khalvat A. Tehran; Farda; 2002:84-91.
- 2-Fauci AS, Braunwald E, Casper DI, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. Translated by Raisi M, Seb daraie A. Tehran; Taimourzadeh; 2004:155-165.
- 3-Sweetman SC. Martindale. The Complete Drug Reference. 33<sup>rd</sup> ed London: Pharmaceutical Press; 2002: 10,11,1616.
- 4-Huang TM, Deng CH, Chen NZ, Zhen L, Duan GL. High performance liquid chromatography for the determination of glucosamine sulfate in human plasma after derivatization with 9-fluorenylmethyl chloroformate. J Sep Sci 2006;29(15):2296-302.
- 5-Rivas R, Vera M, Betancourt L, Riera H, Torres A, Escobar H, et al. Comparison of glucosamine sulfate efficacy in the treatment of knee osteoarthritis. J clin rheumatol 2006;12(4):S22.
- 6-Abdel Fattah W, Hammad T. Chondroitin sulfate and glucosamine: A review of their safety profile. JANA 2001;3:16-23.
- 7-Bazsefidpey S. Formulation and physicochemical control of ibuprofen effervescent tablet. (Pharm. D. Thesis); Shahid Beheshti University of Medical Sciences; Tehran; 2003: 87.
- 8-Refahi M. Formulation and physicochemical control of ORS effervescent tablet. (Pharm. D. Thesis) Shahid Beheshti University of Medical Sciences; Tehran; 2003: 51
- 9-Smolinske SC. Handbook of Food, Drug, and Cosmetic Excipients. 1<sup>st</sup> ed; USA; CRC Press; 2009:287.
- 10-Sinko PJ. Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 5<sup>th</sup> ed; USA; Lipincott Williams and Wilkins; 2006:301-97.
- 11-Staniforth JN. Powder Flow. In: Aulton ME (ed). Pharmaceutics The Science of Dosage Form Design. 2<sup>nd</sup> ed London: Churchill Livingstone; 2002; 600-15.
- 12-Bar DS, Bukh N. Method of treating conditions of teeth and their supporting tissue. 1995; Available at: [www.patentstorm US/patents/5709873-description.htm](http://www.patentstorm.US/patents/5709873-description.htm). Accessed November 18, 2009.
- 13-Aldern G, Wikberg M. Granule Properties. In: Aldern G, Nystrom C. (eds) Pharmaceutical Powder Compaction Technology. 2<sup>nd</sup> ed Marcel Dekker Inc; USA 1996:364-6.
- 14- Rafiei Tehrani M. Tableting. 1<sup>st</sup> ed; Tehran: Tehran University Publications; 2000: 147-193, 377-378.
- 15-Bandeline FJ. Granulation. In: Liberman HA, Lachman L, Schwartz JB (eds). Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. 1<sup>st</sup> ed New York: Marcel Dekker; 1989:287-8.
- 16-Korab TJ, Edison NJ. Effervescent antacid and analgesic compositions. 1983; Available at: <http://www.freepatentsonline.com/4704269.htm>. Accessed June 3, 2009.
- 17-Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 3<sup>rd</sup> ed London: American Pharmaceutical Association; 2000: 85-90, 140-142, 163 -164, 407-409, 416-419, 471-474, 487-489.
- 18-Aldern G, Wikberg M. Granule Properties. In: Aldern G, Nystrom C. (eds) Pharmaceutical Powder Compaction Technology. 3<sup>rd</sup> ed New York, Marcel Dekker Inc, 1996:364-366.
- 19-Fard Shahin M, Panahi Y. Compounding preparations and therapeutics, 1<sup>st</sup> ed Tehran: Noor-e Danesh; 1999: 77-79.
- 20-Mohrle R. Effervescent Tablets. In: Liberman HA, Lachman L, Schwartz JB (eds). Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. 1<sup>st</sup> ed New York: Marcel Dekker; 1989: 258-328.
- 21-Khan GM, Jiabi Z. Preparation, characterization and dissolution studies of ibuprofen solid dispersions using PEG and talk as dispersions carriers. Int J pharm 1998;24(5):455-62.

## Formulation of glucosamine effervescent granules

Moghimipour E<sup>\*1</sup>, Akhgari A<sup>1</sup>, Ghassemian Z<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of pharmaceutics, School of pharmacy, Jundishapur university of medical sciences, Ahvaz, Iran

### Abstract

**Background and Objective:** Glucosamine is a natural amino sugar that can prevent demolition in osteoarthritis. Considering the advantages of effervescent form of drugs, including attractiveness of effervescence and easiness of consumption, it was decided to formulate this drug as effervescent granules.

**Subjects and Methods:** Flow, compactibility and solubility of the glucosamine powder were primarily tested. The experimental design was utilized to evaluate the effect of formulation factors on glucosamine granules. Using the cupermental drawing, 27 effervescent formulations were produced by dry granulation method. Independent variables were ratio of effervescent materials, ratio of dicalcium phosphate (DCP)/Mannitol and particle size and the responds were flow rate, pH and shelf-life. Using the common points of optimum responses, the best formulation was chosen and after physicochemical considerations, sweetener, colorant and flavoring agents were added.

**Results:** Glucosamine powder had poor flow and compactibility characteristics while dissolved readily in water. Altering the ratio of effervescent materials had a little effect on flow rate, while the ratio of DCP/mannitol and particle size were more effective. All of the independent variables affected the shelf-life significantly while the ratio of DCP/mannitol was less effective.

**Conclusion:** Factorial design was a proper method to achieve better results of glucosamine formulation in a short duration of time. In conclusion, considering the results of physico-chemical aspects, the formulation containing glucosamine, sodium bicarbonate, tartaric acid, citric acid, dicalcium phosphate, mannitol, PEG4000, aspartame, Tomate red as colorant and aromatic orange as flavorant, with the expiration date of 530 days was chosen as the best formulation.

*Sci Med J 2010; 9(1):21-34*

**Keywords:** Glucosamine, Granule, Effervescent.

Received: Feb 13, 2008

Revised: Nov 14, 2009

Accepted: Jan 5, 2010

\*Corresponding author email: moghimipour@yahoo.com