

بررسی نوع پایه و فعال کننده های سطحی در میزان آزاد شدن ناپروکسن از شیاف ها

دکتر جواد فرید^۱ - دکتر شیرزاد آزرمی^۲ - دکتر یوسف جوادزاده^۳ - دکتر سولماز هرگلی^۴

Title : Evaluation of Base type and surface- active agents in release rate of Naproxen from suppositoires

Authors: Dr. J. Farid¹, Dr. Sh. Azarmi,² Dr. Y. Javadzadeh³ & Dr. S. Hargoli⁴

Abstract: Naproxen (NP) a potent non-steroidal anti inflammatory drug is used in most musculoskeletal disorders such as rheumatoid arthritis. Since NP can damage the mucous of gastrointestinal tract, suppository dosage form can be useful in circumventing this side effect.

In this research NP suppositories were formulated using different oleogineous and water soluble bases. After performing different physicochemical controls, the dissolution studies were accomplished. The time for the release of total drug from suppositories were 180 and 200 minutes for oleoginous and water soluble bases respectively. To optimize the release rate of drug from suppositories, different surfactants, (nonionic, anionic and cationic), were included in bases in concentration of 0.5% and 1% w/w. the results showed that Tween 80 (0.5%w/w) in witepsol H.15 base and cetyl pyridinium chloride (0.5%w/w) in witepsol W35 caused the decrease in time for total release of drug respectively to 45 and 60 minutes, However, non of surfactants had pronounced effect on the release of drug from the water soluble bases.

Key words: Naproxen, Naproxen suppositories formulation, Non-steroidal anti inflammatory, Drug release.

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

2- Student PhD., School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences.

3- Student PhD., School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences.

4- Pharm. D.

۱- استاد دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز.

۲- رزیدنت دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز.

۳- رزیدنت دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز.

۴- دکتر داروساز.

خلاصه

ناپروکسن یک داروی ضد التهاب غیر استروئیدی قوی الاثری است که در درمان اکثر بیماریهای عضلات اسکلتی از جمله آرتريت روماتوئید استفاده می شود. از آن جایی که ناپروکسن ممکن است باعث بروز عوارض گوارشی شود، شکل دارویی شیاف این دارو میتواند در جلوگیری از این عوارض مفید باشد. در این تحقیق، اقدام به تهیه شیافهای ۵۰۰ میلی گرمی ناپروکسن با استفاده از پایه های چرب و محلول در آب شد. پس از انجام کنترلهای فیزیکی و شیمیایی لازم، میزان آزادسازی کلیه شیافها مورد بررسی قرار گرفت. زمان لازم برای رهش کامل دارو از پایه های چرب ۱۸۰ دقیقه و از پایه های محلول در آب بیش از ۲۰۰ دقیقه بود. به منظور بهبود سرعت آزادسازی از سورفکتانتهای مختلف غیر یونی، آنیونی و کاتیونی با غلظتهای ۰/۵ و ۱ درصد در مورد هر دو نوع پایه استفاده گردید که در مورد پایه WH15 سورفکتانت غیر یونی با غلظت ۰/۵ درصد و در پایه WW35 سورفکتانت کاتیونی با غلظت ۰/۵ درصد باعث کاهش زمان آزادسازی به ترتیب به ۴۵ دقیقه و ۶۰ دقیقه گردید. در حالی که هیچ یک از سورفکتانتها تاثیری در سرعت آزادسازی پایه های محلول در آب نداشتند.

گل واژه گان : ناپروکسن - ضد التهاب غیر استروئیدی - شیاف ناپروکسن - سورفکتانت

مقدمه

پروپونییک اسید بشمار میرود (۲) که ۱۰ تا ۲۰ برابر قویتر از آسپیرین است بنابراین ناپروکسن دارای دو خاصیت منحصر بفردی میباشد که عبارتند از: خاصیت ضد التهابی بسیار قوی و نیز با داشتن خاصیت مهار کنندگی منحصر بفرد و قوی مهاجرت لکوسیتها، داروی ضد نقرس مزمن و حاد بشمار می رود (۴۰۳). داروی اخیر همانند سایر داروهای گروه خود از تجمع پلاکتهای خونی جلوگیری کرده زمان انعقاد را طولانی می سازد (۵).

ناپروکسن بعد از تجویز خوراکی بطور کامل جذب شده و بعد از ۲ الی ۴ ساعت غلظت پلاسمایی به حداکثر میرسد (۷۰۶). مطالعات زیادی نشان داده است که اختلاف زیادی در زمان رسیدن به حداکثر غلظت پلاسمایی دارو و نیمه عمر آن بعد از مصرف خوراکی و

داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAID) داروهایی با گروههای ساختمانی متفاوتی میباشد که از نظر فعالیتهای ضد دردی و ضد التهابی باهم وجوه مشترکی دارند که جهت افتراق این داروها از گلو کوریکوئیدها و نیز اپیوئیدها بنام ضد التهاب غیر استروئیدی و ضد دردهای غیر مخدر معروف شده اند که مکانیسم اثر آنها در توانائی مهار آنزیم سیکلواکسیژناز میباشد و با مهار آنزیم مذکور باعث مهار تولید پروستاگلاندینها و ترومبوکسان میشود (۱) داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی متعلق به گروههای مختلفی که شامل فناماتاها، سالیسیلاتها، پروپونییک اسید و غیره هستند میباشد که ناپروکسن یکی از مشتقات

سولفات سدیم (مرک)، سستیل پیریدینیوم کلراید (مرک)، توین ۸۰ (مرک)، پلی اتیلن گلیکول های ۶۰۰۰، ۲۰۰۰، ۴۰۰ (مرک).

دستگاههای مورد استفاده

ترازوی الکتریکی با دقت: ۰/۰۰۰۱ گرم (Sartorius)،
ترازوی الکتریکی با دقت ۰/۰۱ گرم (Sartorius) و
نیز ترازوی الکتریکی با دقت: ۰/۱ گرم، بن ماری،
(Type 3500 - Memmert)، همزن الکتریکی
NOVA7، قالبهای شیاف سه گرمی (Erweka type
120 Alc)، اسپکترو فتومتر (Shimadzu uv-160)،
دستگاه اندازه گیری نقطه شکست شیاف (Erweka
type SBT)، دستگاه اندازه گیری ذوب شیاف (Erweka
type SSP pH متر (Corning 120)، گرم خانه
(Helious)، میکرو پیپت ولوآم و تجهیزات شیشه ای
مانند بشر، بالن ژوژه، و غیره.

تجارب آزمایشگاهی

ابتدا مبادرت به فرمولاسیون شیاف گردید که برای این منظور فاکتور جابجائی ناپروکسن در قبال پایه های شیاف و در نهایت مقدار واقعی اکسیپیان پایه (M) اندازه گیری شد.

برای محاسبه فاکتور جابجایی (f) و کالیبراسیون قالبها یعنی مقداری از اکسیپیان که توسط یک گرم دارو جابجا می شود با استفاده از فرمول $f = [x - (y - p)] / p$ استفاده شد که در آن x وزن ۶ شیاف بدون دارو، y وزن ۶ شیاف با ۲۰٪ دارو و p وزن داروی بکار رفته در ۶ شیاف می باشد. جهت تعیین فاکتور جابجائی آزمایش ۵ بار تکرار شد و میانگین نتایج بعنوان ارزش جابجائی ارائه شده است. بعد از محاسبه فاکتور جابجایی دارو مبادرت به تعیین مقدار واقعی اکسیپیان پایه شیاف از

از راه رکتال وجود ندارد. بازدهی درمانی از راه رکتال حدود ۹۶/۲٪ میباشد (۹۰۸). که بعد از ورود به خون ۹۹٪ آن به پروتئین ها می چسبد و نیز در مایعات مفصلی نیز نفوذ نموده و از جفت هم عبور میکند و بمقادیر اندک از شیر نیز دفع میشود (۱۰). از جمله عوارض ثانوی داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و در نهایت خود ناپروکسن همانا عوارض گوارشی مانند التهاب و زخمهای دستگاه گوارش میباشد (۱۱). بنابراین تهیه یک شکل دارویی آن با عوارض ثانوی کمتری ضروری است که در این میان شیافها بسیار مناسب هستند (۱۲ و ۱۳).

شیاف ها سیستم های دارورسانی هستند که از راه رکتوم مورد مصرف قرار گرفته و با ذوب یا انحلال آن در محیط رکتوم ماده مؤثره خود را آزاد و وارد جریان خون مینمایند.

در این شکل دارویی برخلاف داروهای خوراکی فقط ۲۵٪ دارو از راه کبد عبور میکند در حالیکه ۷۵٪ باقیمانده دارو بدون اینکه از کبد عبور نماید وارد جریان عمومی خون شده و بدون تغییر در اختیار ارگانهای مختلف بدن قرار می گیرد.

در این بررسی سعی شده است که با استفاده از پایه های مختلف چرب و محلول در آب دارو را بصورت شیاف فرموله کرده و تأثیر پایه های مختلف و مواد فعال سطحی در میزان آزاد شدن ناپروکسن از شیاف ها مورد مطالعه و بررسی قرار گیرد.

روش و مواد بکار رفته

موادی که در این پژوهش بکار رفته عبارتند از:

Naproxen اهدائی کارخانه پارس دارو، H15, W35

Witepsol کارخانه: Dyanamit Nobel

NaOH مرک، KH₂PO₄ کارخانه (Ridel-deHaen) لریل

در طول موج ۲۳۰/۲ نانومتر بوده و از این طول موج برای رسم منحنی استاندارد و اندازه گیری میزان ناپروکسن آزاد شده در فاز گیرنده بروش اسپکتروفتومتری UV استفاده شد.

کنترل‌های فیزیکی شیمیایی

- ۱- وزنی: ۵ عدد شیاف از هر فرمولاسیون را توزین نموده و پس از محاسبه میانگین درصد اختلاف با حد استاندارد ($\pm 5\%$) مقایسه شد.
- ۲- تست زمان ذوب: اندازه گیری زمان ذوب در درون لوله کلودین در حال به هم زدن توسط آب کنترل $1 \pm 37^\circ\text{C}$ ، ۵ بار انجام پذیرفت.
- ۳- تست شکنندگی: بمنظور بررسی مقاومت شیافها در برابر فشار، حمل و نقل و بالاخره دستکاری از دستگاه تعیین شکست کارخانه Erweka استفاده شد.
- ۴- تعیین مقدار ماده مؤثره شیافها: برای حصول اطمینان از مقدار ۵۰۰ میلی گرم ناپروکسن در هر شیاف و توزیع صحیح آن در پیکره شیافها مبادرت به تعیین مقدار آن شد که در مورد شیافهای محلول در آب یک شیاف را در بالن ژوژه یک لیتری که حاوی مقداری بافر فسفات $\text{pH} = 7/2$ بوده و دمای آن در 37°C تنظیم شده بود قرار داده شد و پس از ۳۰ دقیقه بهم زدن یک میلی لیتر از محلول حاصله را برداشته و توسط بافر به حجم ۱۰۰ میلی لیتر رسانیده شد سپس محلول بدست آمده را صاف کرده و جذب آن در ۲/۲۳۰ نانومتر توسط دستگاه اسپکتروفتومتر UV قرائت گردید و با توجه به منحنی استاندارد مقدار ماده مؤثره در هر شیاف محاسبه شد. در مورد شیافها با پایه چرب یک عدد شیاف را درون یک بشر محتوی ۲۵۰ میلی لیتر بافر فسفات با دمای 37°C قرار داده و پس از ذوب کامل بشر را درون حمام یخ قرار داده شد تا پایه

فرمول ($M=F-f.s$) شد که در این فرمول S عبارت است از مقدار کل دارو بر حسب گرم و F وزن اکسیپیان لازم جهت تهیه n عدد شیاف بدون دارو بر حسب گرم است.

عمل ساخت شیافها بدین ترتیب صورت گرفت که پس از محاسبه و توزین مقدار پایه مورد نیاز را در بشری با استفاده از حرارت ملایم ذوب نموده و آنگاه مقدار ماده مؤثره محاسبه شده را بدرون بشر افزوده و خوب بهم زده شد پس از حصول ناروانی لازم جهت جریان یافتن، توده را بلافاصله در قالبها ریخته و در حرارت پایین یخچال (4°C درجه سانتیگراد) بمدت نیم ساعت قرار گرفته و سپس تحت آزمایشهای مختلف واقع شدند.

در این مطالعات بعنوان پایه های چرب از ویتپسولهای H15 و W35 و بعنوان پایه های محلول در آب از پلی اتیلن گلیکولها (PEG) با اوزان مختلف به شرح ذیل استفاده شد.

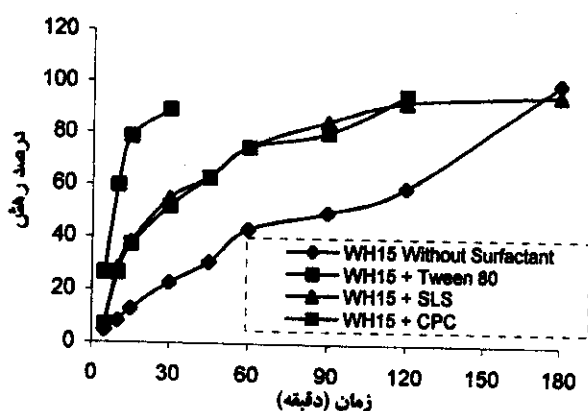
1. PEGA: PeG 6000
2. PEGB: (PEG 6000 75%) + PEG 2000 (25%)
3. PEGC: (PEG 6000 25%) + PEG 2000 (75%)
4. PEGD: (PEG 6000 60%) + PEG 2000 (60%)
5. PEGE: (PEG 6000 75%) + PEG 2000 (20%)

بطوریکه پایه محلول مورد استفاده عبارت بودند از مخلوط سه تایی PEG، ۲۰۰۰ و ۴۰۰ و ۶۰۰۰ که در مورد بررسی اثرات سورفکتانتها تجربه نشان داد که بهتر است این مواد پس از ذوب پایه و قبل از افزودن ناپروکسن به درون توده به آن اضافه شوند. سورفکتانتهای مورد استفاده عبارت بودند از: سورفکتانتهای غیر یونی Tween 80 (T 80)، سورفکتانت آنیونی سدیم لوریل سولفات (SLS) و سورفکتانت کاتیونی ستیل پیریدینیوم کلراید (CPC) با غلظتهای ۱/۵ و ۱۰ درصد.

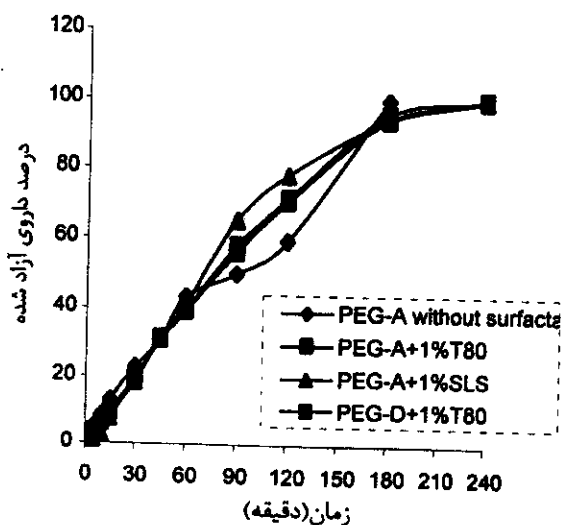
حداکثر شدت جذب نوری ناپروکسن در محدوده UV

که در آن C_m غلظت واقعی نمونه، C_n غلظت مشاهده شده در هر نمونه، v حجم برداشتی، V حجم ثابت محیط انحلال، C_{ti} غلظت مشاهده شده نمونه های قبل از نمونه n .

در این آزمایشها به منظور بهبود آزادسازی دارو از پایه شیافها تأثیر چندین نوع سورفکتانت مورد مطالعه قرار گرفت.



نمودار ۱- تأثیر مقادیر ۵٪/۵ سورفکتانت های مختلف بر رهش ناپروکسن از شیاف با پایه WH15



نمودار ۲- تأثیر مقادیر ۵٪/۵ سورفکتانت های مختلف بر رهش ناپروکسن از شیاف با پایه W35

چرب ذوب شده منجمد گردد سپس محلول را صاف و صاف شده به بالن ژوژه یک لیتری منتقل گردید، ۳۰ دقیقه بهم زده شد سپس یک میلی لیتر از محلول را برداشته و به حجم ۱۰۰ میلی لیتر رسانیده شد و بعد از صاف کردن محلول رقیق شده جذب نوری توسط دستگاه اسپکتروفتومتر UV در ۲۳۰/۲ نانومتر قرائت شد و با استفاده از محلول شاهد که فاقد مواد دارویی بود و نیز منحنی استاندارد مقدار ناپروکسن محاسبه گردید.

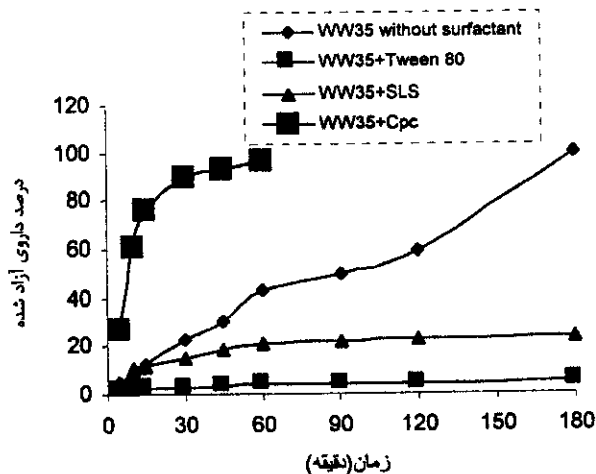
۵- بررسی میزان آزاد شدن ماده مؤثره در شیافها: برای انجام این آزمایش از دستگاه USP استفاده شد. بعنوان فاز گیرنده ۹۰۰ میلی لیتر بافر فسفات با $pH=7.2$ در دمای $37^{\circ}C$ بکار گرفته شد. در هر دفعه سه عدد شیاف از دو پایه مختلف آزمایش شد بدین ترتیب که هر شیاف درون یک بسکت قرار داده شد و بسکت داخل فاز گیرنده قرار گرفت. پس از شروع آزمایش و پس از سپری شدن زمانهای ۵، ۱۰، ۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰ و ۲۴۰ دقیقه نمونه برداری شد مقدار برداشتی در هر بار ۵ میلی لیتر بود که بمنظور ثابت ماندن حجم محیط انحلال بعد از هر نمونه برداری ۵ میلی لیتر بافر فسفات به محیط افزوده شد آنگاه ۱ میلی لیتر از نمونه های برداشتی را به حجم ۱۰۰ میلی لیتر رسانیده بعد از صاف کردن جذب نوری آنها را در طول موج ۲۳۰/۲ نانومتر توسط اسپکتروفتومتر UV قرائت گردیده و با بهره جویی از منحنی استاندارد غلظت هر یک از نمونه ها بدست آمد. طبیعی است که در اثر افزایش بافر به ازای هر نمونه برداری غلظت محلول تغییر پیدامی کند که برای تصحیح کاهش غلظت و محاسبه غلظت واقعی نمونه های برداشتی از رابطه

زیر استفاده شد:

$$C_m = C_n + \frac{v}{V} \sum_{i=1}^{n-1} C_{ti}$$

یافته ها

بمنظوری بزدن به تاثیر سورفکتانتها در میزان آزاد شدن ناپروکسن از پیکره شیاف از انواع آنها مانند سورفکتانتهای غیر یونی نظیر Tween 80 و آنیونی مثل سدیم لریل سولفات(SLS) و بالاخره کاتیونی چون ستیل پیریدینیوم کلرید(CPC) با غلظتهای ۰/۵ و ۱ درصد استفاده گردید و نتایج بدست آمده به ترتیب در نمودارهای (۱)، (۲) و (۳) نشان داده شده اند. در مورد تعدادی از فرمولاسیونها نیز نتایج حاصل بصورت جداول ۱ و ۲ آمده است.



نمودار ۳- تاثیر توین ۸۰ و سدیم لوریل سولفات ۱٪ بر رهش ناپروکسن از شیاف با پایه PEG

جدول (۱): درصد داروی آزاد شده از پایه های مختلف چرب و محلول در آب

زمان پایه	۵	۱۰	۱۵	۳۰	۴۵	۶۰	۹۰	۱۲۰	۱۸۰	۲۲۰
WH15	۴/۸۷	۸/۳۵	۱۳/۰۳	۲۲/۸۱	۳۰/۷۵	۴۳/۲۹	۴۹/۸۹	۵۹/۵	۱۰۰	
WW35	۵/۱۶	۱۲/۴۰	۱۷/۶۸	۳۱/۰۲	۳۸/۸۹	۴۴/۹۵	۵۰/۳۰	۷۲/۲۶	۱۰۰	
PEG-A	۳/۶۷	۶/۵۶	۹/۵۷	۱۸/۳۶	۳۸/۶۲	۴۹/۸۹	۶۵/۶۵	۷۷/۸۵	۸۷	۱۰۰
PEG-E	۱/۵	۳/۲۴	۷/۴۰	۱۳/۲۱	۴۲/۵۲	۳۰/۱۱	۳۷/۵۳	۶۱/۸۷	۸۴/۲۲	۱۰۰

جدول (۲): تاثیر انواع سورفکتانتها با غلظتهای ۱ و ۰/۵ درصد در میزان آزادسازی ناپروکسن از شیاف ها

زمان پایه سورفکتانت	۵۰	۱۰	۱۵	۳۰	۴۵	۶۰	۹۰	۱۲۰	۱۸۰	۲۴۰
WH15+1% T80	۲۲/۴۸	۵۴/۴۲	۸۴/۲۸	۱۰۰						
WH15+0.5% T80	۲۶/۶۱	۵۹/۷۵	۷۸/۴۹	۸۹/۰۶						
WH15+1% SLS	۲/۷۰	۱۳/۴۱	۲۷/۴۹	۴۲/۴۹	۵۲/۸	۵۷/۵۶	۶۵/۸۷	۷۳/۲۶	۸۹/۱۱	
WH15+0.5% SLS	۷/۲۴	۲۸/۴۷	۳۸/۱۷	۵۴/۸۶	۶۳/۰۲	۷۴/۸۰	۸۴/۸۸	۹۲/۵۸	۹۵/۵۰	
WH15+1% CPC	۱۲/۲۲	۲۰/۴۰	۳۷/۶۶	۶۲/۵۲	۷۳/۴۰	۸۱/۳۳	۹۵/۲۷			
WH15+0.5% CPC	۷/۱۱	۲۶/۵۹	۳۷/۱۳	۵۱/۸۰	۶۲/۹۳	۷۴/۵۵	۸۰/۲۹	۹۵/۲۲		
WW35+1% T80	۱/۷۳	۱/۹۰	۲/۲۳	۲/۳۵	۳/۱۷	۳/۹۷	۴/۳۲	۴/۶۱	۵/۳۲	
WW35+0.5% T80	۱/۵	۱/۹۹	۲/۲۱	۲/۶۶	۴	۵/۲	۶/۴۹	۷/۲۵	۷/۶	
WW35+1% SLS	۳/۴۳	۱۰/۵۹	۱۱/۵۳	۱۵/۱۹	۱۸/۴۸	۳۱/۱۰	۳۲/۲۹	۳۳/۱۵	۳۴/۰۵	
WW35+0.5% SLS	۱۰/۸۶	۲۶/۸۹	۳۷/۵۰	۳/۰۷	۳/۴۹					
WW35+1% CPC	۲۷/۱۶	۶۰/۴۵	۷۶/۴۵	۸۹/۶۳	۹۲/۷۴	۹۶/۱۱				
WW35+0.5% CPC	۱۸/۳۵	۴۷/۹۵	۶۵/۳۹	۸۹/۲۵	۹۱/۷۴	۹۶/۷۴				
PEG-A+1% T80	۳/۴	۶/۰۲	۹/۰۹	۱۹/۴۸	۳۰/۷۶	۳۹/۱۲	۵۶/۰۲	۷۰/۶۴	۹۴/۲۷	۱۰۰
PEG-A+0.5% T80	۳/۴	۶/۰۲	۹/۰۹	۱۹/۴۸	۳۰/۷۶	۳۹/۱۴	۵۶/۰۲	۷۰/۶۴	۹۴/۲۷	۱۰۰
PEG-A+1% SLS	۱/۲۵	۲/۸۹	۷/۶۳	۱۸/۵۲	۳۰/۹۵	۴۱/۱۰	۶۵/۲۷	۷۸/۳۰	۹۳/۱۶	۱۰۰
PEG-D+1% T80	۲/۷۲	۶/۱۰	۹/۶	۱۹/۴۴	۳۱/۴۵	۳۹/۵۵	۵۷/۹۱	۷۱/۶۵	۹۵/۹۲	۱۰۰

بحث

هدف از بررسی نتایج دستیابی به یک فرمولاسیون مناسب برای ناپروکسن بصورت شیاف میباشد. بطوریکه شکل دارویی تهیه شده قادر باشد، ماده مؤثره خود را با سرعتی مناسب آزاد کند تا جذب بدن شده و اثرات دارویی مناسب اعمال نماید. برای این منظور در مرحله اول شیافها از نظر شکل ظاهری مورد بررسی قرار گرفتند که در هیچیک از آنها اثری از ترک خوردگی، وجود حباب و رسوب در نوک شیاف دیده نشد و کلیه شیافها دارای ظاهری قابل قبول بودند. بررسی نتایج تغییرات وزنی، زمان ذوب و سختی شیافها نشان دادند که کلیه شیافها از این نظر نیز قابل قبول هستند و اعداد بدست آمده همگی مطابق با مقدار استاندارد میباشد.

با توجه به نتایج حاصل در ارتباط با تغییرات محتوی دارو در شیافها، اختلاف مقدار ماده مؤثره در هر شیاف با میانگین حاصل از سه شیاف در مورد هر پایه کمتر از ده درصد بوده و بنابراین تمام سری شیافهای ساخته شده با هر پایه از لحاظ مقدار محتوی دارویی در حد استاندارد میباشد.

برای مقایسه میزان تبعیت یک فرمولاسیون از مدل‌های کینتیکی مختلف از فاکتور ضریب تعیین t^2 استفاده شده است. در مواردی که یک فرمولاسیون با t^2 نزدیک به هم از دو یا چند مدل کینتیکی پیروی نماید، از فاکتور مجموع مربع اختلافات (D%) استفاده گردیده است.

$$D\% = \frac{\sum (F_{obs} - f_{calc})^2}{f_{obs}}$$

F_{obs} = فراکسیون داروی آزاد شده که از طریق آزمایش بدست آمده است.

f_{calc} = فراکسیون داروی آزاد شده که از طریق عدد گذاری در معادله کینتیکی مربوطه بدست آمده است.

در این مورد هر چه D% پائین تر باشد، نشانگر تبعیت بیشتر رهش دارو از مدل مربوطه میباشد. نتایج حاصل از رهش دارو از پایه های مختلف نشان داد که میزان رهش دارو ازدو پایه چرب ویتپسول W35، H15 تفاوت چندانی با هم ندارند. ۵۰٪ t برای ویتپسول H15 حدود ۹۰ دقیقه و برای ویتپسول W35 حدود ۸۰ دقیقه می باشد. زمان لازم برای رهش کامل دارو از هر دو پایه بیش از ۱۸۰ دقیقه می باشد. بررسی کینتیک رهش دارو از پایه های مورد نظر حاکی از آن است که رهش دارو از معادله کینتیکی پیاس (۱۴ و ۱۵) تبعیت می کند اما با توجه به مقدار عددی n و همینطور RSQ در معادله درجه اول می توان عامل فرسایش را نیز در این مورد تا حدودی دخیل دانست. با توجه به زمان بالای رهش کامل دارو در مورد این دو پایه، به نظر میرسد که این دو پایه، پایه های ایده آلی برای فرمولاسیون شیاف ناپروکسن نباشند.

مقایسه درصد رهش دارو از پایه های محلول در آب نشان می دهد که نمودار رهش دارو از این پایه ها تفاوت چندانی با هم ندارد و ۵۰٪ t برای تمام پایه های محلول در آب بین ۶۰ تا ۸۰ دقیقه می باشد. زمان لازم برای رهش کامل دارو از کلیه پایه های یادشده بیش از ۲۰۰ دقیقه میباشد. رهش دارو از کلیه پایه های محلول در آب با RSQ نزدیک به ۱ از معادله کینتیکی پیاس تبعیت میکند که مقادیر مجموع مربع اختلاف در مورد معادله کینتیکی پیاس در مقایسه با مقدار مشابه برای سایر معادلات پائین تر می باشد. اما با توجه به اعداد بدست آمده از سایر معادلات باز میتوان تا حدودی دخالت سایر عوامل را غیر از دیفوزیون در رهش دارو در نظر گرفت. همانند آنچه در مورد پایه های لیپوفیل ذکر شد، زمان رهش کامل دارو از پایه های محلول در

این سورفکتانت ۵۰٪t را به زیر ۳۰ دقیقه کاهش داده است اما بعد از آن همانند مورد قبلی رهش دارو با شیب ملایمتری ادامه یافته است. طوری که زمان لازم برای رهش کامل دارو بعد افزودن مقدار ۱ و ۵٪ به ترتیب تقریباً ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه می باشد. در این مورد نیز کینتیک رهش دارو تا حدود زیادی از معادله درجه اول پیروی می کند که باز تغییر مکانیسم دیفوزیون به فرسایش را نشان می دهد.

تاثیر توین ۸۰ بر روی رهش دارو از پایه WW35 مورد بررسی قرار گرفت و معلوم شد که میزان رهش دارو بطور قابل ملاحظه ای کاهش یافته است. با توجه به اینکه توین ۸۰ باعث افزایش سرعت رهش دارو از پایه WH15 گردیده بود، بنابراین ارائه این فرضیه که این سورفکتانت با دارو تداخل ایجاد کرده است، منتفی است. شاید بتوان چنین بیان کرد که توین ۸۰ باعث ایجاد تداخل بین دارو و پایه گردیده است که اثبات این نظریه به مطالعات بیشتری نیاز دارد. اما آنچه بدیهی است آن است که پایه WW35 همراه با توین ۸۰ پایه مناسبی برای شیاف ناپروکسن نمی باشد و همینطور نیز سورفکتانتهای SLS و CPC تاثیر مطلوبی در رهش دارو از پایه های مربوطه می گذارند.

تاثیر دو سورفکتانت یعنی توین ۸۰ و سدیم لریل سولفات بر رهش دارو از پایه PEG-A نشان می دهد که سورفکتانتهای یاد شده تاثیر چندانی در رهش دارو از پایه مزبور ندارند و باعث افزایش قابل توجهی در سرعت رهش دارو نگردیده اند.

برای مقایسه تاثیر سورفکتانتهای بر رهش دارو از دیگر پایه های محلول در آب، به عنوان نمونه پایه PEG-D انتخاب و مقدار ۱٪ توین ۸۰ بر آن اضافه شده و رهش دارو از آن بررسی گردید مشاهده شد که افزودن توین ۸۰ تاثیر چندانی بر رهش دارو از این پایه نشان نمی

آب نیز بسیار طولانی می باشد و به نظر می رسد که این پایه ها نیز به تنهایی پایه های ایده آلی برای فرمولاسیون شیاف ناپروکسن نباشند. به همین دلیل به پایه های لیپوفیل و محلول در آب سورفکتانتهای مختلف اضافه شد تا تاثیر آنها بر رهش دارو بررسی گردد.

بطوریکه در نمودار مربوط به تاثیر سورفکتانت توین ۸۰ بر رهش دارو از پایه ویتپسول H15 دیده میشود، بعد از افزودن توین ۸۰٪، حدود ۸۰٪ دارو در زمانی کمتر از ۳۰ دقیقه آزاد شده است که در مقایسه با شیاف فاقد سورفکتانت که این زمان حدود ۱۵۰ دقیقه میباشد، بطور قابل ملاحظه ای کمتر است.

تاثیر سدیم لریل سولفات بر رهش دارو از شیاف با پایه ویتپسول H15 نشان داد که افزودن این سورفکتانت باعث شده است که ۵۰٪t از حدود ۹۰ دقیقه به حدود ۲۰ دقیقه برسد. اما بعد از زمان ۳۰ دقیقه رهش دارو با شیبی نسبتاً ملایم تر ادامه می یابد و تا زمان ۱۲۰ دقیقه حدود ۹۰ درصد دارو آزاد شده است. بنابر این افزودن سدیم لریل سولفات باعث افزایش سرعت انحلال می شود ولی در مقایسه با توین ۸۰ سرعت رهش را کمتر افزایش می دهد. روی این اصل به نظر می رسد که توین ۸۰ در مقایسه با سدیم لریل سولفات عامل مناسبتری برای افزایش سرعت انحلال باشد.

بررسی معادلات کینتیکی نشان می دهد که در هر دو مورد افزودن ۵٪ و ۱٪ سدیم لریل سولفات کینتیک رهش دارو از درجه اول پیروی می کند. بنابر این میتوان نتیجه گرفت که افزودن SLS نه تنها سرعت رهش دارو را افزایش داده است بلکه مکانیسم رهش دارو را نیز تغییر داده است.

تاثیر CPC بر رهش دارو از پایه WH15 مورد مطالعه قرار گرفت و نتایج بدست آمده نشان داده که افزودن

مناسبتی برای فرمولاسیون شیاف ناپروکسن باشند. مقادیر عددی برای سختی و زمان ذوب شدن برای این دو پایه مقادیر استاندارد میباشند. در نهایت توصیه میشود که برای انتخاب بهترین پایه کار بیشتری به خصوص بصورت *invivo* بر روی حیوان و در صورت امکان انسان صورت بگیرد تا بهترین فرمولاسیون ممکن ارائه گردد.

دهد. از آنچه که بیان شد، میتوان نتیجه گرفت که پایه های محلول در آب پایه های مناسبی برای فرمولاسیون شیاف ناپروکسن نمیباشند. از نتایج بدست آمده میتوان چنین بیان کرد که پایه WH15 همراه با مقادیر ۱ و ۵/ درصد w/w توین ۸۰ و همینطور پایه WW35 همراه با مقادیر ۱ و ۵/ درصد w/w CPC میتواند پایه های

References:

- 1-Forster, R.W., Basic Pharmacology, 4th Ed., 1996, pp. 213-214.
- 2-Clark, W.G.; Brather, P.C.; Jonson, A.R., Goth, s Medical Pharmacology, 13th Ed., Mosby, 1992, pp. 355-373 .
- 3-Lee, J.B.; Lee, S.C., Inflammation and Nonsteroidal Anti Inflammatory Drugs: Prostaglandin and Non- Prostaglandin Synthesis Inhibitors, In "Essential of Pharmacology", Edited by Smith, M.C.; Reynard, M., 1st Ed. W.B. Saunders Company, 1995, p. 157.
- 4-Chaudhuri, S. K., Quintessen of Medical Pharmacology, 1st Ed., New Central Book Agency, 1997, p. 410.
- 5-Insel , P.A., Analgesic-Antipyretics and Antiinflammatory Agents: Drugs Employed in the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Gout, In: "Goodman & Gilman's The Pharmacology Basic of Therapeutics, Vol. 1, 8th Ed., Pergamon Press, 1991, p. 666.
- 6-Davies, N.M.; Anderson, K.E., Clinical Pharmacokinetics of Naproxen, Clin. Pharmacokinetic, 32, 1997, PP. 268-293.
- 7-Ganst, O.N.; Vesje, A. K.; Aarabakk, J., Bioavailability of Naproxen Sodium

Suppositories, *Int. J.Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol*, 22 (feb), 1984, pp.99-103.

8-Sastry, M.S.; Diawan, P.V., Comparative Pharmacokinetic Evaluation of Compressed Naproxen Suppositories in Human, *Arzneim-Forsch*, 43(11), 1993, pp.1209-1210.

9-Desager, J.P.; Vanderbist, M. ;Harvengt,C., Naproxen Plasma Level in Volunteers after Single Dose Administration by Oral and Rectal Routes, *J. Clin. Pharmacol.*, 16 (4),1976, pp.189-193.

10-Bertin,P., Sodium Naproxen: Concentration and Effect on Inflammatory Response Mediators in Human Rheumatoid Synovial Fluid, *Eur. J.Clin. Pharmacol*,46,1994, pp.3-7.

11-Books,C.D.;Tolerance and Pharmacology of Ibuprofen,*Curr.Ther.Res.*,15,1993, pp.180-190

12-Physicians Desk Reference,52th Ed.,Medical Economics Company,1998,pp.2458-2459.

13-Vidal,Dictionnaire Pharmaceutique Francais,O.V.P.,Vol.2,Paris,1991.

14-Peppas,N.A.; Sahlin,J.J., Effect of Sodium Chloride on the Mechanical and Osmotic Properties of Silicone matrices, *Int .J.Pharm.*, 57(1989), pp.160-172.

15-Peppas,N.A.,Analysis of Fickian and Non-Fickian Drug Release from Polymers, *Pharm. Acta .Helv.*, 60(1985), pp.110-111