بررسی افزایش سرعت انحلال ایندومتاسین با استفاده از روش مایع به جامد (liquisolid)

یوسف جوادزاده*[۱و۲]، علی نخودچی[۱و۲]، سولماز اثنا عشری[۲]، عهدیه بافنده[۱]، محمد رضا سیاهی[۱]
[۱]دانشکده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي تبريز، [۲]مركز تحقيقات كاربردي داروئي دانشگاه علوم پزشكي تبريز
تاریخ دریافت: ۸۴/۳/۲۸ ، تاریخ پذیرش: ۸۴/۵/۲۵

Evaluation of enhanced dissolution rate of indomethacin using liquisolid technique

Javadzadeh Y.[1,2 *], NokhodchiA. [1,2], Asnaashari S.[2], Bafandeh A. [1], Siahi M. R.[1]
[1]School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, [2] Drug applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences
Received: 2005/6/18 , Accepted: 2005/8/8

OBJECTIVES: For poorly soluble, highly permeable (Class II) drugs, such as indomethacin, the rate of GI absorption is often controlled by the dissolution rate in the gastrointestinal tract. There are several techniques to enhance the dissolution of poorly soluble substances. Among them, the technique of liquisolid compact is a promising technique to increase dissolution rate of poorly soluble drugs. The aim of this study was to asses the use of liquisolid technique in enhancing dissolution rate of indomethacin and evaluation of effect of various carriers and solvents on drug release from its liquisolid tablets. **METHODS:** In this study, the dissolution behaviors of indomethacin from liquisolid compacts were investigated at two different media Simulated Gastric Fluid (SGF, pH=1.2) and Simulated Intestinal Fluid (SIF, pH=7.2). To this end, several formulations of liquisolid compacts containing variety of carriers (microcrystalline cellulose, lactose, starch, sorbitol and manitol) and nonvolatile solvents in various ratios of drug: solvent (polyethylene glycol 400) were prepared and dissolution profile of them were studied. **RESULTS:** The results showed that liquisolid compacts demonstrated a considerably higher drug dissolution rates than those of conventionally made capsules and directly compressed tablets. This was due to the increased wetting properties and surface of drug available for dissolution. The results showed that the dissolution rate of the drug in SIF is better than SGF medium. In the evaluation of the kind of solvents, there were not any significant differences between solvents in SIF medium but in SGF, the formulation containing propylene glycol as solvent had a better dissolution profile. Among the carriers, also microcrystalline cellulose had better liquid retention potential, but in both SGF and SIF media, there was no significant difference between the dissolution rates of formulations. **CONCLUSION:** It can be concluded that the liquisolid technique can be used to increase the dissolusion rate of poorely water soluble drugs.
Keywords: *Indomethacin- Dissolution rate- Liquisolid.*

زمینه و هدف: در مورد داروهایی که محلولیت ضعیف ولی نفوذپذیری بالا ئی دارند (دسته II)، مانند ایندومتاسین، سرعت جذب اغلب بوسیله سرعت انحلال آنها در دستگاه گوارش کنترل می شود. چندین روش برای افزایش سرعت انحلال داروهای کم محلول در آب وجود دارد. در میان آنها تکنیک مایع به جامد (Liquisolid)، روشی نو و قابل اعتماد برای نیل به چنین هدفی می باشد. هدف از این مطالعه بررسی قابلیت تکنیک مایع به جامد در افزایش سرعت انحلال ایندومتاسین و بررسی تاثیر نوع حامل و حلال بر میزان رهش دارو از قرصهای مایع به جامد این دارو می باشد. **روش ها:** در این مطالعه فرآیند انحلال ایندومتاسین از سیستم های مایع به جامد در دو محیط شیره مصنوعي معده، SGF (Simulated Gastric Fluid, pH=1.2) و شیره مصنوعي روده، SIF (Simulated Intestinal Fluid, pH=7.2) مورد مطالعه قرار گرفت. برای این منظور، فرمولاسیون های مختلفی با استفاده از نسبت های مختلف دارو به حلال (پلي اتيلن گليكول ۴۰۰) و نیز حامل ها (سلولز میکروکریستالین، لاکتوز، نشاسته، سوربیتول و مانیتول) وحلالهای مختلف (گلیسرین، پروپیلن گلیکول و پلي سوربات ۸۰) تهیه گردیده و پروفایل انحلال آنها مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که قرصهای مایع به جامد بطور قابل ملاحظه ای سرعت انحلال بالایی از دارو را نسبت به قرصهای DC و نمونه کپسول تجارتی از خود نشان می دهند که این امر بعلت افزایش خواص تر شوندگی و نیز افزایش سطح تماس تام دارو با محیط انحلال می باشد. **یافته ها:** نتایج حاصل از انحلال دارو در دو pH متفاوت نشان داد که سرعت انحلال دارو در pH بازی خیلی بهتر از محیط اسیدی می باشد. در بررسی نوع حلال نیز مشاهده شد که در محیط با pH=۷/۲ تفاوت محسوسی بین پروفایل انحلال فرمولاسیونهای مایع به جامد مشاهده نشد ولی درpH=۱/۲ فرمولاسیون حاوی پروپیلن گلیکول سرعت انحلال بهتری را از خود نشان می دهد. در بررسی تاثیر نوع حامل نیز مشخص شد که تغییر نوع حامل تاثیر محسوسی بر سرعت انحلال دارو نداشته و فرمولاسیونهای مختلف پروفایل انحلال مشابهی داشتند. **نتیجه گیري:** بطور كلي مي توان نتيجه گيري كرد كه روش مايع به جامد مي تواند روش مؤثري در افزايش سرعت انحلال داروهاي كم محلول در آب باشد.
واژه هاي كليدي: *ايندومتاسين- سرعت انحلال- مايع به جامد.*

*نویسنده مسئول: دکتر یوسف جوادزاده، استادیار، دانشکده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي تبريز، تلفن: ۳۳۹۲۶۰۶، نمابر: ۳۳۴۴۷۹۸

**Corresponding Author: Dr Yousef Javadzadeh, Assistant Professor, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tel: 3392606; Fax: 3344798;*
E-mail: javadzadehy@yahoo.com

۱- مقدمه

ثابت شده که اجزای فعال یک شکل دارویی جامد برای اینکه به شکل قابل جذب در دستگاه گوارش در آیند بایستی ابتدا حل شوند. از نظر بازدهی بدنی اغلب داروهای نا محلول در آب دچار مشکل می باشند. تعداد زیادی از داروهای جدید و شاید هم بسیار موثر به لحاظ فراهم زیستی ضعیف خوراکی که بعلت انحلال ناکافی میباشد، به بازار دارویی وارد نمی شود. لذا افزایش بازدهی بدنی داروهای کم محلول در آب یکی از زمینه های تحقیقاتی مهم در داروسانی می باشد. در مورد داروهای بسیار کم محلول در آب، که به صورت خوراکی تجویز میشوند سرعت جذب دارو معمولاً بوسیله سرعت انحلال دارو در مایعات گوارشی کنترل می شود. یعنی سرعت انحلال اغلب مرحله تعیین کننده سرعت در جذب دارو است. در اینگونه موارد سرعت جذب برابر سرعت انحلال خواهد بود (۱ و ۲). بنابراین با افزایش سرعت انحلال دارو می توان سرعت و حتی گاهاً وسعت جذب دارو را بالا برد. روشهای مختلفی جهت افزایش سرعت انحلال داروهای نامحلول یا کم محلول در آب ابداع شده است که هر کدام از آنها مشکلات خاص خود را داشته و عملاً استفاده از این روشها را در مقیاس صنعتی ناممکن می باشد. تکنیک Liquisolid (مایع به جامد) روشی نو و قابل اعتماد برای نیل به چنین هدفی می باشد. با استفاده از این روش، مي توان محلول های دارویی و یا داروهای مایع را بوسیله اختلاط ساده با یکسری از اکسی پیان های پودری (مانند سلولز و سیلیکا) بصورت پودرهایی خشک با جریان پذیری قابل قبول در آورد. در چند مطالعه این روش برای بهبود پروفایل انحلال برخی از داروهای نامحلول در آب بکار برده شده است (۳ و ۴). تنها مشکل این روش در کاربرد صنعتی آن، مشکل جریان پذیری و پرس پذیری مخلوط مایع/پودر بدست آمده بود که اخیراً با معرفی یک مدل تئوریک جدید که جریان پذیری و پرس پذیری این سیستمها را تضمین می کند این مشکل نیز حل شده است (۴). در این مدل با بیان ریاضی، مقدار اپتیمم مورد نیاز از اکسی پیانهای مورد استفاده برای تولید مخلوط پودر با جریان و پرس پذیری قابل قبول محاسبه و مورد استفاده قرار می گیرد.

در این روش مقدار مشخصی از محلول داروئی یا داروی مایع به داخل مقادیر محاسبه شده ای از یکسری اکسی پیانها که بنام مواد حامل (carrier material) نامیده میشوند اضافه شده تا مخلوط پودری مرطوب بدست آیند. سپس مخلوط حاصل با مقدار محاسبه شده ای از مواد پوششی (coating material) مخلوط می شوند تا سیستم پودری خشک، غیر چسبنده که در ضمن دارای جریان و پرس پذیری قابل قبول باشد بدست آید. در این روش یک داروی لیپوفیل مایع (نظیر کلوفیبرات، کلر فنیرامین، و ...) میتوانند به صورت سیستم مایع به جامد درآیند. در مورد داروهای نامحلول در آب (نظیر جم فیبروزیل، نیفدیپین، و ...) ابتدا دارو در حلال غیر فرار مناسب حل و یا سوسپانسیونه می گردد. سپس این محلول، سوسپانسیون یا داروی مایع به مقدار مشخصی از مواد حامل که ترجیحاً دارای ماهیت متخلخل بوده و خاصیت جذبی مناسبی دارند وارد می شود. مخلوط مرطوب حاصل با افزودن و اختلاط با مقادیر محاسبه شده ای از ماده پوششی به پودری ظاهراً خشک، غیر چسبنده، جریان و پرس پذیر تبدیل میشود. قبل از مرحله کمپرسیون و یا انکپسولاسیون، مواد کمکی مانند لوبریکانتها و دزانتگرانها و یا چسباننده ها ممکن است با سیستم مایع به جامد نهایی ترکیب شده و در نهایت بصورت قرص یا کپسول در آورده شوند.

ایندومتاسین جزو داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی هستند که بطور وسیعی در ناراحتیهای عضلانی- اسکلتی و مفصلی مانند استئوآرتریت، آرتریت روماتوئید، اسپوندیلیت انکیلوزان، نقرس حاد و نیز قاعدگی دردناک و برخی مواقع برای درمان دردهای مرتبط با التهاب مصرف می شوند.

این دارو سرعت انحلال ضعیفی را از خود نشان می دهند که این اثر نامطلوب ممکن است شیوع اثرات جانبی تحریک کنندگی را به علت زمان تماس طولانی دارو با موکوس لوله گوارشی افزایش دهد. این دارو جزو داروهای کم محلول ولی با نفوذپذیری بالا در دستگاه گوارش می باشد که سرعت جذب خوراکی به وسیله سرعت انحلال آنها در لوله گوارشی کنترل میشود. بنابراین محلولیت و سرعت انحلال این داروها عوامل تعیین کننده در فراهم زیستی خوراکی آنها و کاهش عوارض جانبی مي باشد. بنابراین کاندیدای مناسبی برای تست نمودن پتانسیل سریع آزاد کنندگی سیستم های مایع به جامد خواهند بود. در این مطالعه سعی شده است علاوه بر بررسی سرعت انحلال، پارامترهای دیگر نظیر تاثیر نوع حامل و نوع حلال در میزان رهش دارو از این سیستم ها مورد مطالعه و بررسی قرار گیرد.

۲- مواد و روش ها

۲-۱: مواد اولیه بکار رفته

- ایندومتاسین ساخت کارخانه Cenateur هندوستان، تهیه شده از کارخانه زهراوی تبریز
- میکروکریستالین سلولز ساخت کارخانه Mingtai Chemical تایوان، تهیه شده از کارخانه زهراوی تبریز
- سدیم استارچ گلیکولات ساخت کارخانه Yung Zip Chemical تایوان، تهیه شده از کارخانه زهراوی تبریز سیلیکون دی اکسید آمورف ساخت کارخانه Mingtai Chemical تایوان، تهیه شده از کارخانه زهراوی تبریز

- پلی سوربات ۸۰ (توین ۸۰) (Merck-Germany)
- پروپیلن گلیکول (Merck-Germany)
- پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰ (PEG400) (Merck-Germany)
- لاکتوز منوهیدراته (Merck-Germany)
- نشاسته، مانیتول، سوربیتول (Merck-Germany)
- کلرید سدیم (Merck-Germany)
- فسفات پتاسیم منوبازیک (Merck-Germany)
- اسید کلریدریک ۳۷% (Merck-Germany)

۲-۲: تهیه قرصهای مایع به جامد دارو (Liquisolid compacts) و قرص های ساده و معمولی تهیه شده با روش کمپرسیون مستقیم [Directly compressed tablets (DCT)]

برای تهیه قرصهای مایع به جامد، ابتدا با توجه به غلظت فرآورده مایع (liquid medication)، مقدار مناسب دارو در مقادیر مشخصی از حلال غیر فرار (جدول۱) حل یا پراکنده گردید. سپس با توجه به مقدار فاکتور بارگیری، میزان محاسبه شده ای از سلولز میکروکریستالین با فرآورده مایع بدست آمده فوق در هاون مخلوط گردید. ماده پوشاننده سیلیکا به ترکیب بدست آمده اضافه و به مدت ۵ دقیقه بهم زده شد تا پودری خشک و غیر چسبنده بدست آید. نسبت مقدار ماده حامل به پوشاننده برابر ۲۰ انتخاب گردید (R=۲۰). در نهایت مقدار ۵% سدیم استارچ گلیکولات به عنوان دزانتگران افزوده و در مخلوط کن مکعبی (Erweka- Type UG- Germany) بمدت ۱۰ دقیقه بهم زده شد. مقادیر مناسبی از مخلوط پودر بدست آمده که معادل ۲۵ میلی گرم ایندومتاسین باشد برداشته و با استفاده از ماشین قرص زنی دستی (Riken- Japan) پرس گردید. فشاری در محدوده ۱۰۰-۸۰ kg/cm^2 بر قرصها وارد شد تا قرصهایی با سختی SC (strong cobb) ۸-۶ بدست آید.

مدت زمان اعمال فشار در دستگاه قرص سازی در هر مورد برابر یک ثانیه بود.

برای مقایسه فرمولاسیون های مایع به جامد بدست آمده، قرصهای مرسوم دارو با استفاده از روش کمپرسیون مستقیم تهیه گردید. برای این منظور دارو با مخلوط آویسل و سیلیکا (R=20) به مدت ۱۰ دقیقه در مخلوط کن مکعبی بهم زده شد. سپس سدیم استارچ گلیکولات بعنوان دزانتگران افزوده و اختلاط به مدت ۱۰ دقیقه دیگر نیز ادامه یافت. مقدار مناسب از پودر بدست آمده در دستگاه قرص زنی پرس گردید تا قرصهایی با سختی SC ۸-۶ بدست آید. هر واحد قرص DC حاوی ۲۵ میلی گرم ایندومتاسین، ۱۰۰ میلی گرم میکروکریستالین سلولز، ۵ میلی گرم سیلیکا و ۵ میلی گرم سدیم استارچ گلیکولات بود.

برای مقایسه بهتر یک نمونه از شکل دارویی کپسول موجود در بازار دارویی کشور تهیه و مورد مطالعه قرار گرفت.

۲-۳: اندازه گیری محلولیت

اندازه گیری محلولیت مطابق روش هیگوشی- کونورس (۵) صورت گرفت. برای این منظور محلول اشباع دارو با افزودن مقدار اضافی از دارو در داخل لوله های ۱۰ میلی لیتری و در داخل هر یک از حلال ها تهیه و سپس نمونه ها به بن ماری شیکر دار (Clifton- England) که در دمای ۰/۵ ± ۲۵°C تنظیم شده بود منتقل و به مدت ۴۸ ساعت بهم زده شد. سوسپانسیون حاصله سانتریفوژ شد. وزن دقیقی از محلول صاف رویی برداشته، رقیق و غلظت دارو در محلول حاصله با استفاده از اسپکتروفتومتر UV در طوح موج مناسب مربوطه سنجیده شد. در نهایت مقدار بدست آمده در فاکتور رقت ضرب و محلولیت نمونه بدست آمد.

۲-۴: بررسی جریان پذیری سیستم مایع به جامد

برای بررسی جریان پذیر بودن فرمولاسیون های بدست آمده، تست جریان پذیری با اندازه گیری زمان ریزش ۱۰۰ سانتیمتر مکعب از مخلوط پودر بدست آمده نهایی از داخل هاپر دستگاه اندازه گیری ریزش (Erweka- Germany) بدست آمد.

۲-۵: تست انحلال (Dissolution test)

دستگاه انحلال USP (Erweka- DPT6R- Germany) با بهم زن Paddle برای مطالعات انحلال دارو به کار گرفته شد. در این روش، محیط های SGF (pH=۱/۲) و SIF (pH=۷/۲) بدون آنزیم بعنوان محیطهای انحلال مورد استفاده قرار گرفتند.

سرعت دستگاه بهم زن ۱۰۰±۲ rpm بود. شکل دارویی در ۹۰۰ میلی لیتر از محیط انحلال در دمای ۳۷±۰/۱°C قرار داده شده و در زمان های مناسب (۱۰، ۲۰، ۳۰ ، ۶۰ و ۹۰ دقیقه) مقدار ۵ میلی لیتر نمونه برداشته شده و به همان میزان از محیط انحلال تازه جایگزین شد. نمونه ها توسط صافی میلی پور ۰/۴۵ میکرون صاف و غلظت داروی حل شده در زمان های مختلف با استفاده از اسپکتروفتومتر UV در طوح موج ۳۱۸ nm تعیین میگردید.

برای مقایسه انحلال فرمولاسیونهای مختلف از معیار فاکتور تشابه (similarity factor) استفاده شد (۶). مطابق تعریف:

$$f_2 = 50 \log \{[1+ (1/n) \sum_{j=1}^{n} (R_j-T_j)^2] ^{-0.5} \times 100 \}$$

n: تعداد نمونه های اندازه گیری شده

R_j: درصد داروی آزاد شده از شکل داروئی رفرانس

T_j: درصد داروی آزاد شده از شکل داروئي مورد آزمایش

لازم به یاد آوری است که اگر f_2 مابین ۵۰ تا ۱۰۰ باشد دو فرآورده مشابه تلقی می شوند و در مقادیر پایین تر از ۵۰ مشابه تلقی نخواهند شد (۶).

نیز برای ارزیابی و مقایسه، سرعتهای متوسط انحلال دارو (D_R) در دقیقه پنجم مورد استفاده قرار گرفت. برای این منظور، داروی حل شده (بر حسب µg) در هر دقیقه که بوسیله هر یک از فرمولاسیونها آزاد می شود در طی ۱۰ دقیقه اول به روش زیر محاسبه گردید:

$$D_R = (M \times D) / 1000$$

که M مقدار کل دارو در هر قرص (۱۰۰۰۰µ g) و D درصد داروی حل شده در ۱۰ دقیقه اول می باشد.

۶-۲: آنالیز آماری

تمام داده ها با آزمون independent- sample T-test برای دو گروه غیر وابسته آنالیز گردیدند. نتایج زمانیکه $p<0.05$ بود بعنوان معنی دار بیان گردیدند (۷). برای این منظور از بسته نرم افزار آماری SPSS استفاده گردید.

۳- نتایج

نتایج حاصل از اندازه گیری مدت زمان ریزش فرمولاسیونها در جدول ۲ آمده است.

تمامی نمونه ها بدون هیچ گونه انسدادی در شروع یا در طی آزمایش از قیف دستگاه عبور نمودند. همان طوری که از جدول فوق نیز مشهود است تفاوت محسوسی بین سرعت ریزش فرمولاسیون های ILS-1 (که دارای بیشترین مقدار حلال غیر فرار در بین فرمولاسیون های مایع به جامد می باشد) و مخلوط فیزیکی تهیه شده با همان اکسی پیانها (بجز حلال غیر فرار) وجود ندارد ($p>0.05$)

جدول۱ : مشخصات فرمولاسیون قرصهای مایع به جامد تهیه شده از ایندومتاسین

فرمولاسیون	حلال غیر فرار	ماده حامل	غلظت دارو(w/w %) در فرآورده مایع	فاکتور بارگیری	وزن دز واحد (mg)
ILS-1	پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰	آویسل	۲۰	۰ /۲۴۰	۷۰۵ /۵
ILS-2	پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰	آویسل	۲۲ /۵	۰ /۲۴۳	۶۲۰ /۸
ILS-3	پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰	آویسل	۲۵	۰ /۲۴۵	۵۵۴ /۹
ILS-4	پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰	آویسل	۳۰	۰ /۲۵۰	۴۵۵
ILS-5	پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰	آویسل	۳۵	۰ /۲۵۰	۳۹۰
ILS-6	پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰	آویسل	۴۰	۰ /۲۵۰	۳۴۱ /۲
ILS-7	پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰	آویسل	۴۵	۰ /۲۵۰	۳۰۳ /۳
ILS-8	پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰	آویسل	۵۰	۰ /۲۵۰	۲۷۳
ILS-9	پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰	لاکتوز	۲۰	۰ /۲۱۵	۷۷۲ /۲
ILS-10	پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰	نشاسته	۲۰	۰ /۲۱۰	۷۸۷ /۵
ILS-11	پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰	سوربیتول	۲۰	۰ /۲۱۰	۷۸۷ /۵
ILS-12	پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰	مانیتول	۲۰	۰ /۲۱۰	۷۸۷ /۵
ILS-13	گلیسرین	آویسل	۲۰	. /۲۲۵	۷۴۳ /۷
ILS-14	پروپیلن گلیکول	آویسل	۲۰	. /۲۴۵	۶۹۳ /۸
ILS-15	پلی سوربات ۸۰	آویسل	۲۰	. /۲۱۰	۷۸۷ /۵

جدول ۲: نتایج حاصل از اندازه گیری زمان ریزش فرمولاسیونهای مایع به جامد ایندومتاسین

فرمولاسیون	زمان ریزش ۱۰۰ سی سی از مخلوط پودر سیستم مایع به جامد(ثانیه)			میانگین	انحراف معیار
	۱	۲	۳		
Physical Mixture	۲۰ /۷۵	۱۹ /۶۸	۲۱ /۷۴	۲۰ /۷۲	۱ /۰۳
ILS-1	۲۱ /۴۹	۲۵ /۳۱	۲۲ /۱۵	۲۲ /۹۸	۲ /۰۵

جدول ۳: محلولیت ایندومتاسین در حلالهای مختلف

حلال	محلولیت	
	w/w%	µg/ml
SGF	۰/۰۰۰۳۹	۳/۹
SIF	۰/۰۷۷	۷۶۷/۶
Polysorbate 80	۷/۶۵	۷۶۵۰۰
PG	۱۱/۲۴	۱۱۲۴۰۰
PEG 400	۸/۴۷	۸۴۷۰۰
Glycerin	۵/۴۵	۵۴۵۰۰

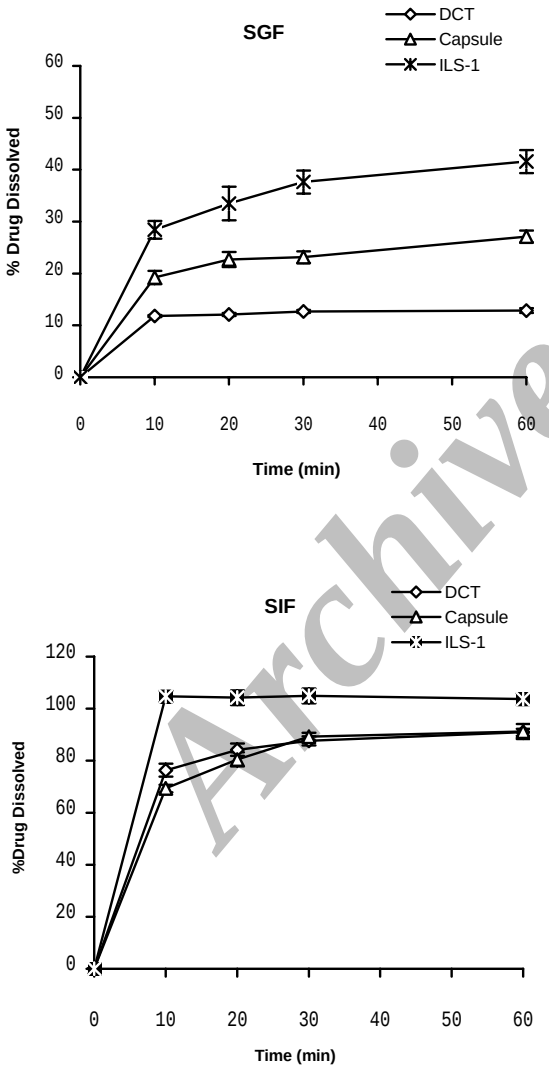
۳-۱: بررسی سختی قرص های مایع به جامد

فرمولاسیونهای مایع به جامد تهیه شده دارای پرس پذیری خیلی خوبی بوده طوری که با اعمال فشار کمتری توسط دستگاه یعنی kg/cm^2 ۸۰-۱۰۰ سختی قابل قبولی ایجاد میشد. بنابراین می توان ادعا کرد که سیستم تهیه شده پرس پذیری مناسبی خواهد داشت. در این مطالعه سعی گردید با اعمال نیروی مناسب توسط دستگاه قرص زنی سختی قرص ها در محدوده SC ۸-۶ نگه داشته شود. نتایج حاصل از اندازه گیری محلولیت ایندومتاسین در جدول ۳ آمده است:

با توجه به جدول فوق و مطابق فارماکوپه آمریکا در مورد محلولیت، ایندومتاسین در محیط با pH=۱/۲ بعنوان داروی عملاً نامحلول (Practically insoluble) و در محیط pH=7.2 بعنوان یک داروی خیلی کم محلول (very slightly soluble) می باشد. همانطوری که از جدول فوق مشاهده می شود با افزایش pH میزان محلولیت ایندومتاسین افزایش پیدا می کند. همچنین مشاهده می شود که حلال های غیر قرار مورد استفاده اثرات قابل توجهی بر روی محلولیت ایندومتاسین داشته و محلولیت دارو در این حلال ها به مراتب بالاتر می باشد.

پروفایل انحلال ایندومتاسین از قرص های مایع به جامد (ILS) و فرمولاسیون قرص تهیه شده به روش کمپرسیون مستقیم (DCT) و نیز یک نمونه از شکل دارویی کپسول تجاری موجود در بازار دارویی در دو محیط SGF و SIF در شکل ۱ آمده است.

همان طوری که مشاهده می شود قرص های مایع به جامد ایندومتاسین پروفایل انحلال بهبود یافته ای را نسبت به قرص های DC و فرمولاسیون کپسول در دو محیط انحلال با pH متفاوت از خود نشان می دهند. (شکل ۱).



شکل ۱ : پروفایل انحلال قرص مایع به جامد ILS-1، قرصهای DC و نمونه کپسول تجارتی در دو محیط انحلال SGF و SIF .
SGF: Simulated Gastric Fluid without pepsin
SIF: Simulated Intestinal Fluid without pancreatin

برای مثال درصد داروی حل شده از فرمولاسیون های ILS-1، *قرص* DC و کپسول بعد از ۱۰ دقیقه در محیط SIF به ترتیب برابر ۱۰۰، ۷۵ و ۶۸ درصد و در محیط SGF، ۲۹، ۱۱ و ۱۹ درصد می باشد که نشان دهنده این است که تهیه فرمولاسیونهای مایع به جامد که با افزودن پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰ بدست آمده است اثرات قابل توجهی در افزایش سرعت انحلال دارو از قرصهای مایع به جامد دارد.

ماهیتاً در ذرات اولیه مایع به جامد که بعد از دزانتگراسیون در داخل محیط انحلال پراکنده می شوند دارو در آنها به مقدار زیادی به حالت ملکولی پراکنده شده است در حالیکه در قرص DC و شکل دارویی کپسول، ذرات دارو به صورت میکرونیزه در معرض محیط انحلال قرار می گیرند. بنابراین در قرصهای مایع به جامد، سطح تماس تام دارو با محیط انحلال وابسته به سطح مخصوص آن بوده که در این حالت نسبت به ذرات ایندومتاسین موجود در قرصهای DC و شکل دارویی کپسول بیشتر می باشد. بنابراین سرعت انحلال بهتری را در مقایسه با فرمولاسیونهای معمولی از خود نشان می دهند.

مطابق معادله انحلال کلاسیک نویز- ویتنی (۸):

$$dM/dt = (D/h)\, S\, (C_S - C)$$

dM/dt : مقدار داروي حل شده در زمان t

C_S: محلولیت اشباع دارو در محیط میکروسکوپي اطراف ذرات جامد

C : غلظت دارو در محیط انحلال

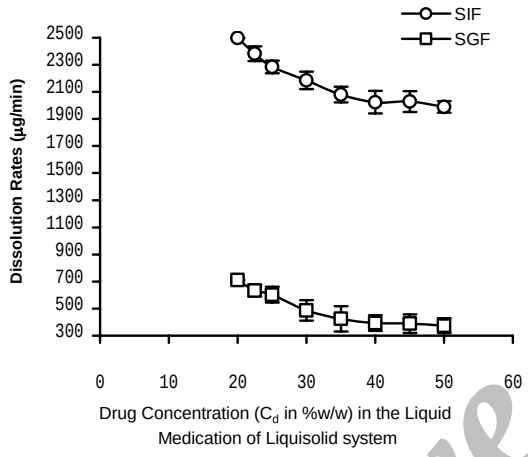
S : سطح تماس موجود برای انحلال

h : ضخامت لایه دیفوزیون

D : ضریب دیفوزیون

سرعت انحلال دارو نسبت مستقیمی با گرادیان غلظت دارو در لایه دیفوزیون و سطح تماس موجود برای انحلال دارد. از آنجائیکه تمامی تست های انحلال برای تمامی فرمولاسیون ها در سرعت چرخش ثابتی از paddle (۱۰۰ rpm) و در محیط انحلال یکسانی صورت گرفته است بنابراین می توانیم ضخامت لایه دیفوزیون و ضریب دیفوزیون مولکولهای دارو را یکسان در نظر بگیریم. بنابراین سرعت انحلال بالای قرص های مایع به جامد به علت افزایش معني دار سطح مخصوص ایندومتاسین پراکنده شده میباشد (۱۲-۹). بعلاوه انتظار می رود محلولیت دارو در محیط میکروسکوپي اطراف ذرات جامد (C_S) در سیستم های مایع به جامد افزایش پیدا کند. مسلماً مقدار کم حلال مایع (پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰) که در هر قرص مایع به جامد وارد شده است برای افزایش محلولیت دارو در سراسر محیط انحلال کافی نمی باشد لیکن در مقیاس بسیار کوچک و جایی که مقادیر جزئی از محیط انحلال به سطح ذره سیستم مایع به جامد چسبیده تا لایه دیفوزیون ساکن را تشکیل دهد در این محیط کوچک ممکن است که مقادیر نامحدودی از حلال مایع غیر فرار وارد شده به فرمولاسیون همراه با مولکولهای دارو نفوذ یافته و بعنوان کمک حلال با محیط انحلال موجود در لایه دیفوزیون عمل کرده و باعث افزایش محلولیت دارو شود. در نتیجه چنین افزایشی در C_S، میتواند باعث افزایش سرعت انحلال دارو شود (۱۱ -۹).

در شکل ۲ تاثیر غلظت دارو (C_d) موجود در فرآورده مایع بر روی پروفایل انحلال ایندومتاسین از قرصهای مایع به جامد حاوی پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰ در دو محیط SGF و SIF آمده است.



شکل ۲ : تاثیر غلظت دارو در *فرآورده مایع* (C_d) روی سرعت انحلال قرصهای مایع به جامد در دو محیط انحلال متفاوت
SGF: Simulated Gastric Fluid without pepsin SIF: Simulated Intestinal Fluid without pancreatin

همانطوری که مشاهده می شود غلظت دارو در فرآورده مایع اثرات قابل توجهی بر روی انحلال ایندومتاسین دارد. مشاهده میشود که با افزایش مقدار C_d از ۲۰ درصد به ۳۵ درصد (w/w)، انحلال دارو کاهش پیدا می کند. در حالیکه در غلظت های ۳۵ تا ۵۰ درصد (w/w) تفاوت محسوسی در پروفایل انحلال مشاهده نمی شود ($f_2 > ۵۰$). این تفاوت مشاهده شده در انحلال دارو موجود در شکل ۲ تنها می تواند با استفاده از تئوری ذکر شده در مورد اثرات سطح تماس دارو بر روی سرعت انحلال و نقش حلال مایع غیر فرار به عنوان کمک حلال در لایه دیفوزیون توجیه و مورد قضاوت قرار گیرد. همان طوریکه واضح است وضعیت پراکندگی ملکولی و سولوبیلیزاسیون دارو در فرمولاسیونها متفاوت می باشد. برای مثال از آنجائیکه محلولیت اشباع ایندومتاسین در پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰ برابر ۸/۴۷% (w/w) می باشد (جدول۳)، در حدود ۴۳% داروی موجود در فرمولاسیون ILS-1 محلول در حلال مایع موجود در فرمولاسیون

بوده در حالي كه اين ميـزان در فرمـولاسيـون مـثلاً ILS-6 حدود ۲۱% ميباشد (زيرا فرمولاسيون ILS-1 حاوی ۲۰% دارو و ۸۰% پلی اتيلن گليكول ۴۰۰ در داخل فرآورده مايع بوده در حاليكه اين ميزان به ترتيب برابر۴۰ و ۶۰ درصد در فرمولاسيـون ILS-6 می باشد). بـنابـر ايـن ميتوان انتظار داشت كه فرمولاسيون ILS-1 سرعت انحلال بهتری را در مقايسه با بقيه فرمولاسيون ها از خود نشان دهد.

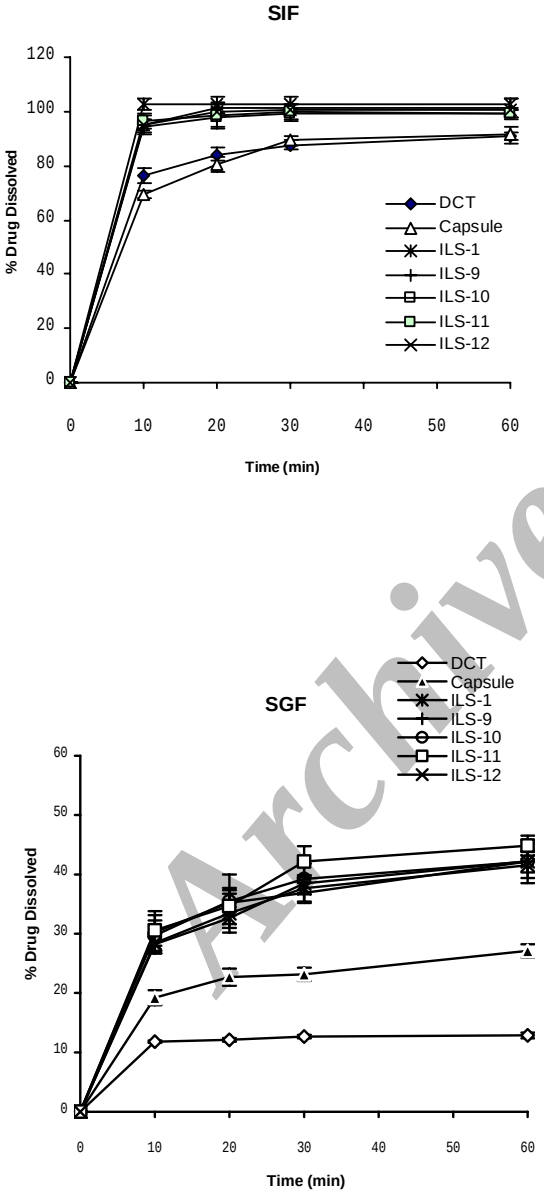
۳-۲: بررسی نوع حامل بر روی سرعت انحلال دارو

برای بررسی نوع حامل به جای آويسل فرمولاسيونهای ديگری با اسـتفاده از لاكتوز (ILS-9)، نـشاسـتـه (ILS-10)، سوربيتول (ILS-11) و مانيتول (ILS-12) در غلظت ۲۰% از فرآورده مايع مطابق روش ذكر شده انجام گرفت. مشاهدات نشان داد كه اين حاملها قابليت جذب محلول دارويی را داشته و می توانند فرآورده مايع حاصل شده را بصورت پودری خشک و غير چسبنده در آورند ليكن برای جذب محلول دارويی، مقدار زيادی از اين اكسی پيان ها در مقايسه با آويسل مورد نياز می باشد و در واقع فاكتور بارگيری در اين حالت كمتر می باشد. علت پايين بودن قدرت جذبی اين حامل ها در مقايسه با آويسل و سيليكا می تواند وجود خلل و فرج زياد در سطح آويسل و سيليكا باشدكه قابليت جذبی بالايی را به اين حامل ها می دهد (۱۳). در شكل ۳ پروفايل انحلال قرص های مايع به جامد تهيه شده از اين حامل ها آمده است. همان طوری كه مشهود است اين فرمولاسيون ها سرعت انحلال دارو را به مقداری زيادی نسبت به قرص های DC و كپسول تجاری افزايش می دهند (f_2<50). ولی در مقايسه با قرص های مايع به جامد تهيه شده از آويـسل در هـر دو مـحيـط SGF و SIF تـفاوت مـحسوسی بين سرعت انـحلال دارو مـشاهـده نـمی شـود (در همه موارد f_2 بـزرگـتـر از ۵۰ می باشد). بنابراين می توان از حامل های لاكتوز، نشاسته، سوربيتول و مانيتول نيز جهت تهيه فرمولاسيون های مايع به جامد دارو جهت افزايش سرعت انحلال دارو استفاده كرد منتهی بايد در نظر داشت كه ميزان زيادی از اين حامل ها در مقايسه با آويسل مورد نياز بوده و در واقع وزن يک قرص واحد از اين فرمولاسيون ها بالاتر خواهد بود.

۳-۳: بررسی نوع حلال بر روی سرعت انحلال دارو

به منظور بررسی تاثير نوع حلال غير فرار بر ميزان رهش دارو، فرمولاسيونهای ILS-13، ILS-14 و ILS-15 به ترتيب با استفاده از حلالهای گليسرين، پروپيلن گليكول و پلی سوربات ۸۰ در غلظت ۲۰% (w/w) دارو داخل فرآورده مايع تهيه شده و تست انحلال در مورد آنها با همان روش ذكر شده بعمل آمد. نتايج حاصله در شكل ۴ آمده است. همانطوری كه از شكل مشهود است قرص مايع به جامد تهيه شده دارای پروفايل انحلال بهتری نسبت به قرص DC و كپسول تجارتی می باشد (f2<50).

نيز در محيط SGF قرص مايع به جامد تهيه شده از PG دارای سرعت انحلال بالاتری نسبت به فرمولاسيون های حاوی PEG 400، گليسرين و پلی سوربات ۸۰ می باشد. ولی تفاوتی بين سرعت انحلال دارو از فرمولاسيونهای تهيه شده با پلی سوربات ۸۰ و PEG400 وجود ندارد (f2>50). علت اين امر به تفاوتهايی است كه در محلوليت ايندومتاسين در اين حلال ها ديده می شود (جدول۳).

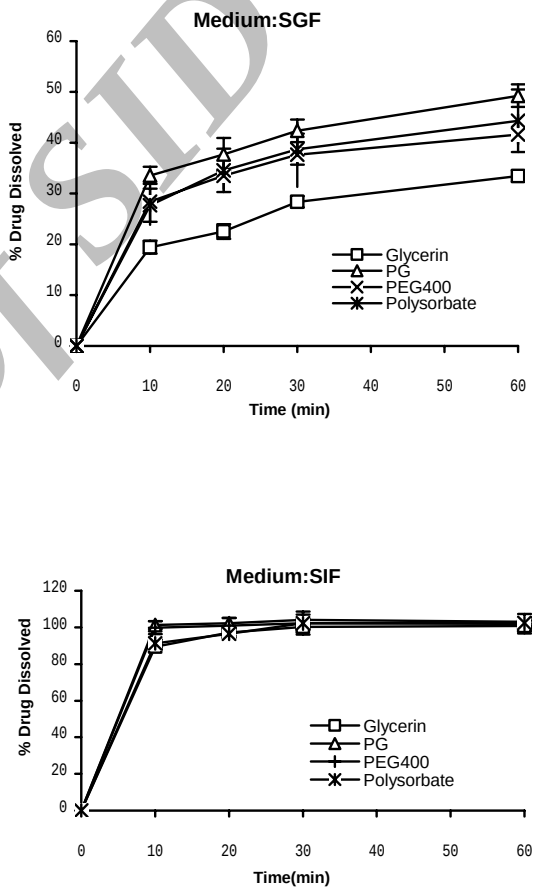


شكل ۳ : مقايسه تاثير نوع حامل بر روی رهش ايندومتاسين از قرصهای مايع به جامد

SGF: Simulated Gastric Fluid without pepsin

SIF: Simulated Intestinal Fluid without pancreatin

همانطوری که مشاهده می شود محلولیت دارو در PG، PEG400، گلیسرین و پلی سوربات ۸۰ به ترتیب برابر ۲۴/ ۱۱، ۴۷/ ۸، ۴۵/ ۵ و ۶۵/ ۷ % (w/w) می باشد. در واقع در فرمولاسیونهای قرص مایع به جامد تهیه شده با این حلالها، به ترتیب حدود ۵۶، ۴۲، ۲۷ و ۳۸ % از دارو به صورت مولکولی پراکنده شده است و ایـن درصد بـیشتر می تواند افزایش سرعت انحلال فرمولاسیون ILS-14 را نسبت به ILS-1، ILS-13 و ILS-15 توجیه کند. در محیط SIF نیز تفاوت محسوسی بین میزان انحلال آنها مشاهده نمیشود (f2>50).



شکل ۴: مقایسه تاثیر نوع حلال غیر قرار بر روی رهش ایندومتاسین از قرصهای مایع به جامد
SGF: Simulated Gastric Fluid without pepsin
SIF: Simulated Intestinal Fluid without pancreatin

بنابراین بنظر می رسد که علاوه بر محلولیت دارو در حلال مایع، سایر مشخصات فیزیکوشیمیایی حلالهای مورد استفاده نظیر قطبیت، ویسکوزیته، وزن ملکولی، ساختار شیمیایی و هیدروفیلیسیته ممکن است در وسعت مختلفی در فراهم نمودن و در معرض قرار دادن ملکول های دارو به محیط انحلال، دزانتگراسیون و خواص داگرگاسیون میکروکریستالین سلولز موجود در سیستم و دیفوزیون فرآورده مایع از میان ذرات حمل کننده اولیه در طی پروسه انحلال تاثیر داشته باشد (۱۰ و ۱۱).

۳-۴: بررسی ترشوندگی (**wettability**) قرص های مایع به جامد

یکی از مکانیسم های احتمالی پیشنهاد شده برای افزایش سرعت انحلال دارو در سیستم های مایع به جامد، افزایش قابلیت تر شوندگی ذرات دارو در این سیستم ها می باشد. تر شوندگی سطح شکل دارویی، دستـرسی مایع را بـه سطح جامد کنترل می کند.

اغلب تر شوندگی شکل دارویی جامد فاکتور تعیین کننده پروسه انحلال می باشد. سرعت تر شوندگی به طور مستقیمی وابسته به کشش بین سطحی و زاویه تماس بین سطح جامد و محیط انحلال می باشد. یکی از راههای بررسی میزان تر شوندگی، اندازه گیری زاویه تماس (contact angle) می باشد. برای این منظورابتدا محلول اشباعی از دارو در محیطهای SGF و SIF تهیه شد. برای این منظور مقدار اضافی از دارو در داخل این محیطها ریخته و در دمای ۱ ± ۲۵ درجه سانتی گراد بمدت ۲۴ ساعت در روی شیکر با سرعت ثابت بهم زده شد. سپس فرمولاسیون مایع به جامد مطابق روش ذکر شده تهیه گردید و توده پودر بدست آمده، توسط ماشین قرص زنی دستی و با حداکثر فشار ممکنه به صورت قرص پرس گردید. سپس یک قطره از محیطهای اشباع بطور جداگانه روی قرصهای هم شکل و اندازه بدست آمده قرار داده شده و توسط دوربین دیجیتالی سامسونگ (Digmax 301) بطور پی در پی و در فواصل یک ثانیه ای عکس گرفته شد. آزمایش با استفاده از قرصهای DC که با روش فوق تهیه شده بودند تکرار گردید. برای محاسبه زاویه تماس، بعد از بزرگنمایی مناسب، ارتفاع قطره (h) و نیز قطر (d) قطره تشکیل شده محاسبه و با استفاده از رابطه زیر میزان زاویه تماس (α) محاسبه گردید:

$$tg(\alpha/2) = h/(d/2)$$

مشاهده شد که در هر دو محیط زاویه تماس محیط با قرصهای مایع به جامد بدست آمده کوچک تر از قرصهای DC می باشد ($p<0.01$) که این امر نشان دهنده تر شوندگی بهتر این قرص ها نسبت به فرمولاسیون DCT می باشد و در واقع می توان چنین نتیجه گیری نمود که تر شوندگی بهتر سیستم های مایع به جامد می تواند یکی از دلایل افزایش سرعت انحلال ایندومتاسین باشد.

۴- نتیجه گیری

- نتایج حاصل از آزمایشات اندازه گیری محلولیت نشان داد که محلولیت ایندومتاسین در محیط SIF بیشتر از محیط SGF بوده و در حلال پروپیلن گلیکول نیز محلولیت دارو به مقدار زیادی افزایش پیدا می کند.

- تکنیک تهیه قرص های مایع به جامد می تواند به عنوان روشی قابل اعتماد برای فرمولاسیون داروهای نامحلول در آب مثل ایندومتاسین به صورت قرص های سریع آزاد شونده باشد.

- در مقایسه با قرص های DC و نمونه کپسول تجاری، قرصهای مایع به جامد ایندومتاسین افزایش معنی داری را در خواص رهش در محیط های مختلف از خود نشان مي دهند. که این امر احتمالاً به خاطر افزایش خاصیت تر شوندگی و سطح تماس دارو با محیط انحلال می باشد. این افزایش سرعت انحلال ممکن است سرعت فراهم زیستی خوراکی دارو را افزایش دهد.

- قرصهای مایع به جامد ایندومتاسین تهیه شده با حلال پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰ در غلظت های مختلف دارو در فرآورده مایع، سرعت انحلالی را از خود نشان می دهند که به طور مستقیمی با کسر پخش شده به صورت ملکولی دارو در فرآورده مایع متناسب می باشد.

- در بررسی نوع حامل نیز مشخص شد که برای ایجاد فرمولاسیون مایع به جامد مقدار مورد نیاز از سایر اکسی پیان ها بیشتر از آویسل بوده یعنی قدرت نگهداری محلول دارویی این اکسی پیان ها کمتر از آویسل می باشد. با توجه بـه نتایج انحلال، تفاوت محسوسی بیـن سرعت انحلال فرمولاسیونهای تهیه شده از این اکسی پیان ها نسبت به فرمولاسیون تهیه شده از آویسل در هر دو محیط SGF وSIF وجود ندارد.

- در بین حلال های مورد استفاده در فرمولاسیون های مایع به جامد، تفاوت قابل توجهی در پروفایل انحلال دارو در محیط SIF مشاهده نشد ولی در محیط SGF فرمولاسیونهای تهیه شده با PG پروفایل انحلال بـهتری را از خود نشان دادند که علت ایـن امر می تواند بالا بـودن محلولیت اشباع دارو در این حلال نسبت به سایر حلال ها باشد.

5- References:

1. Löbenberg R. and Amidone G.L. Modern Bioavailability, Bioequivalence and Biopharmaceutics Classification System; New Scientific Approches to international Regulatory Standards, Eur. Journal of Pharm. Biopharm., 2000, 50: 3-12.
2. Amidon G.L., Lennernas H., Crison J.R. A Theoretical Basis for Biopharmaceutics Drugs Classification: The Correlation of In-vitro Drug Product Dissolution and In-vivo Bioavailability. Pharm. Res. 1999, 12, 413-420.
3. Spireas S., Jarowski C. I. and Rohera B. D. Powder solution technology: Principles and mechanism, Pharm. Res., 1992, 9, 1351-1368.
4. Spireas S., United State Patent, 2002, no 6423339, July 23.
5. Higushi T. and Cornnors K. A., Phase solubility techniques. Adv. Anal. Chem. Instru., 1965, 4, 117-210.
6. Costa P., An alternative method to the evaluation of similarity factor in dissolution testing, International Journal of Pharmaceutics, 2001, 220: 77- 83.
7. Bolton S., Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Applications, 2nd ed., Dekker, New York, 1990 150-153.
8. Noyes A.A. and Whitney W. R., The rate of solution of solid subctances in their own solutions, Am. Chem. Soc., 1897, 19, 930-934.
9. Javadzadeh Y., Siahi M.R., Barzegar- Jalali M., Nokhodchi A., Enhancement of dissolution rate of piroxicam using liquisolid compacts, IL FARMACO, 2005, 60 (4), 361-365.
10. Spireas S., Sadu S. Enhancement of prednisolon dissolution properties using liquisolid compacts, International Journal of Pharmaceutics, 1998, 166: 177- 188.
11. Spirease S., Sadu S. and Grover R. In vitro release evaluation of hydrocortisone liquisolid tablets, Journal of Pharm. Sci., 1998, 87 (Jul): 867- 872.
12. Darwish I. A. E. and El-kamel A. H. Dissolution enhancement of glibeclamid using liquisolid tablet technology, Acta. Pharm. 2001, 51, 173-181.
13. Wade A. and Weller P. J. handbook of pharmaceutical excipients, 1994, secend ed., The Pharmaceutical Press, London.