بررسي محلوليت ديكلوفناك سديم در حلالهاي دو تايي و سه تايي بمنظور بدست آوردن سيستم حلال مناسب براي تهيه اشكال دارويي مايع

يوسف جوادزاده[١و٢] *، داوود حسن زاده[١] و ثريا حسني

[١]دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي تبريز، [٢]مركز تحقيقات كاربردي دارويي دانشگاه علوم پزشكي تبريز

تاريخ دريافت:٨٦/٤/٢٦ ، تاريخ پذيرش: ٨٦/٨/٢

Evaluating solubility of sodium diclofenac in binary and ternary solvent systems to obtain a suitable solvent system for preparation of injectable dosage form

Javadzadeh Y.[1,2*], Hasanzadeh D.[1], Hasani S.

[1]School of Pharmacy, Tabriz University of Medical sciences; [2]Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences

Received: 2007/7/14 , Accepted: 2007/10/24

Objectives: Benzyl alcohol is frequently used as a co- solvent in formulation of sodium diclofenac injectable solution. Benzaldehyde is the main toxic oxidation product occurring as a result of oxidation on long-term storage or heat sterilization of parenteral dosage forms containing benzyl alcohol, which is responsible for paraplegia. The aim of this study was the determination of Na- diclofenac solubility in various solvent systems to obtain a suitable mixture for formulation of Na-diclofenac injection form without using benzyl alcohol as a co-solvent. **Methods:** For this mean the solubility of drug was determined in various commonly used solvents, binary and ternary mixtures. Triangle diagram was used for evaluation of solubility in ternary mixtures. The best systems in view point of having higher solubility values were selected and injection forms were prepared by adding an antioxidant and preservative. Obtained formulations were kept in different temperatures for days and evaluated for physical stability after this period. Finally the best formulation was chosen for determining of shelf- life. **Results:** The results showed that Na- diclofenac had the highest solubility in some binary(water-ethyl alcohol and water-PEG300) and ternary(water, ethyl alcohol and PEG300) systems. These systems were selected for stability tests. The most of them were stable in these conditions. Among the evaluated formulations, the best system having saturated solubility 344.4 mg/ml and containing 10, 35 and 55% (v/v) of ethyl alcohol, PEG300 and water respectively, evaluated for shelf- life test. The result indicated that this selected formulation had a shelf- life about 2.5 years. **Conclusion:** prepared formulation could be able to use as a stable and safe injectable dosage from.

Key words: *sodium diclofenac- benzyl alcohol- solubility- stability.*

زمينه و هدف: در فرمولاسيون آمپول ديكلوفناك سديم ، بنزيل الكل يكي از متداولترين كمك حلالهاي مورد استفاده است كه با گذشت زمان در نتيجه اكسيداسيون در طول نگهداري يا استريل كردن به وسيله گرما به ماده سمي بنز آلدئيد تبديل مي گردد كه باعث ايجاد عوارضي مانند فلج پا مي گردد بنابراين در اين مطالعه سعي شده است محلوليت ديكلوفناك سديم در حلال هاي مختلف بررسي گرديده و بهترين سيستم حلال بدون داشتن بنزيل الكل براي تهيه فرم ترزيقي دارو پيشنهاد گردد. **روش ها:** محلوليت ديكلوفناك سديم در حلالهاي رايج مورد استفاده در دارو سازي، در مخلوطهاي دوتايي و سه تايي بررسي گرديد. براي بررسي محلو ليت دارو در حلال هاي سه گانه از دياگرام سه تايي استفاده شد. بهترين سيستم حلال كه داراي بيشترين مقدار محلوليت ديكلوفناك سديم بود انتخاب و فرم ترزيقي دارو با غلظت مناسب و با افزودن آنتي اكسيدانت و نگهدارنده ها براي بررسي پايداري انتخاب گرديد. فرمولاسيون هاي بدست آمده به مدت ١۴ روز در يخچال و دماهاي ٢٠، ۴٠، ۶٠، درجه سانتيگراد از لحاظ پايداري فيزيكي مورد بررسي قرار گرفتند. بهترين فرمولاسيون، براي بررسي پايداري شيميايي وتعيين عمر قفسه اي با استفاده از روشهاي تسريع شده انتخاب شد. **يافته ها:** نتايج حاصله نشان داد كه ديكلوفناك سديم داراي بيشترين محلوليت در مخلوط حلال هاي سه تائي(آب-اتيل الكل-پلي اتيلن گليكول٣٠٠) و دوتائي(آب-اتيل الكل و آب پلي اتيلن گليكول٣٠٠) بود. بنابر اين از اين فرمولاسيون ها جهت فرمولاسيون فرم ترزيقي و تست هاي پايداري استفاده گرديد. نگهداري فرمولاسيون در دماهاي مختلف به مدت ١۴ روز نشان داد كه فرمولاسيون حاوي ١۵، ٣٠ و ۵۵ درصد(v/v) به ترتيب از اتيل الكل، PEG300 و آب با داشتن محلوليت اشباع mg/ml ٣۴۴/۴ داراي پايداري بهتري نسبت به بقيه بود كه اين فرمولاسيون جهت تعيين تاريخ انقضاء مورد استفاده قرار گرفت. نتايج حاصل از تست تسريع شده پايداري حاكي از آن بود كه فرمولاسيون برتر داراي تاريخ انقضاء ٢سال و ۵ ماه بود. **نتيجه گيري:** فرمولاسيون تهيه شده مي تواند بعنوان شكل دارويي تزريقي پايدار و ايمن مورد استفاده قرار گيرد.

واژه هاي كليدي: ديكلوفناك سديم- بنزيل الكل- محلوليت- پايداري.

*نويسنده مسئول: دكتر يوسف جوادزاده، استاديار دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي تبريز، تلفن: ٣٣٩٢۶٠۶، نمابر: ٣٣۴۴٧٩٨

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

Archive of SID

www.SID.ir

۱- مقدمه

ديكلوفناک يكي از متداولترين داروهاي دسته ضد التهابهاي غير استروئيدي است كه شكل تزريقي آن بطور گسترده در درمان انواع دردهاي حاد و مزمن و اختلالات حاد مفصلي و بيماريهاي ماهيچه اي- اسكلتي مورد استفاده قرار مي گيرد (۱). تعدادي از اعمال ديكلوفناک در نتيجه مهار آنزيم سيكلواكسيژناز است كه باعث توليد پروستاگلاندين‌ها در بافتهاي مختلف مي‌شود. اثر ضد التهابي به كاهش پروستاگلاندينهائي كه در روند التهاب دخالت دارند، (مثل PGE_2 و PGI_2) نسبت داده مي‌شود، با توجه به اينكه اين مواد در افزايش خون موضعي، ايجاد ادم و اريتم دخالت دارند، عمل ضد دردي نيز به كاهش پروستاگلاندينهائي مربوط است كه حساسيت رسپتورهاي درد را به هيستامين، كينين‌ها و تحريكات مكانيكي افزايش مي‌دهند (PGF_2 , PGE_2). عمل ضدتب به نظر مي‌رسد كه اختصاصاً مربوط به مهار سنتز پروستاگلاندين E_2 كه القا كننده تب در مركز تنظيم دماي هيپوتالاموس است، باشد (۲)

فرم تزريقي بعلت داشتن مزاياييي نظير داشتن بازده بدني بالا، كاهش عوارض گوارشي ناشي از مصرف خوراكي، ظهور سريع اثر درماني، تجويز كامل دز، عدم داشتن متابوليسم عبور اول كبدي و عدم غير فعال شدن توسط محيط گوارشي از محبوبيت فراواني در سيستم درماني برخوردار مي باشد. در چند سال اخير گزارشات متعدد عارضه برگشت ناپذير فلج پا كه احتمالا ناشي از تزريق آمپول ديكلوفناک سديم است گزارش كرده اند. كه در نتيجه آن مركز ثبت و بررسي عوارض ناخواسته دارويي وزارت بهداشت و درمان آموزش پزشكي در اطلاعيه اي دستور قطع توليد و توزيع آمپولهاي ديكلوفناک سديم را صادر نمود. به عقيده آنها، عوارض ناشي از تزريق آمپولهاي ديكلوفناک مربوط به بنزالدئيد مي باشد. بنزيل الكل موجود در فرمولاسيون كه بعنوان كمک حلال و محافظت كننده در فرمولاسيون وارد مي شود با گذشت زمان به بنزآلدئيد تبديل مي گردد (۳). يک فرضيه ديگر در مورد ايجاد عوارض مربوط به نژاد ايراني بود و چـنين ادعا مي شد كه نژاد ايراني مستعد ايجاد چنين عوارضي را دارد. ولي با مرور مقالات به آساني مي توان دريافت كه چنين نظري صحت نداشته و بروز فلج و يا نكروز ماهيچه بطور فراواني گزارش شده است. در مقاله اي علائمي از نكروز در بيماري كه از آمپولهاي تزريقي ديكلوفناک استفاده كرده بود مشاهده گرديده است كه بنام سندرم نيكلولا مشهور است كه اين سندرم با نكروز ايسكميک پوست و بافت نرم همراه مي باشد(۴). باز در ۱۹۹۳ گزارشي از نكروز عضلاني حاصل از تزريق شكل تزريقي ديكلوفناک گزارش گرديد (۵). نكروز حاصل از تزريق فرم تزريقي دارو در مقالات متعدد ديگري نيز گزارش شده است (۱۰-۶). مواردي نيز از بروز ايسكمي در محل تزريق متعاقب تزريق دارو گزارش شده است (۱۱). با توجه به اينكه فرمولاسيونهاي تزريقي موجود در بازار حاوي بنزيل الكل بعنوان كمک حلال و محافظت كننده مي باشند (۱۲) و نيز با توجه به اينكه ميزان بنزالدئيد اندازه گيري شده در فرآورده هاي داخلي و خارجي خارج از حد مجاز بـــوده اند(۳) بنابراين وجود بنزيل الكل و تبديل آن به بنزالدئيد در طول نگهداري به احتمال زياد مسئول ايــجاد عوارض دارو مي باشد. لذا در اين بررسي سعي شده است كه بدون استفاده از بنزيل الكل، و با استفاده از كمک حلالهايي كه بطور رايج در فرآورده هاي تزريقي استفاده مي شوند اقدام به تهيه و پيشنهاد فرمولاسيون تزريقي دارو نمود. لذا براي دستيابي به چنين فرمولي، نياز است تا محلوليت دارو در اين كمک حلالها و مخلوطهاي دوتايي و سه تايي آب و اين كمک حلالها بررسي شود. با توجه به اينكه محلوليت اشباع دارو در آب حوالي ۱۸ ميلي گرم در ميلي ليتر بوده و از طرفي چون اين مقدار محلوليت اشباع دارو بوده و احتمال زيادي وجود دارد كه تحت شرايط دمايي مختلف نظير قرار دادن در يخچال محلوليت دارو كاهش يافته و دارو رسوب نمايد و از طرفي چون دز درماني دارو در فرم تزريقي ۲۵ ميلي گرم در ميلي ليتر مي باشد بنابراين نياز است تا محلوليت اشباع دارو تا حد امكان افزايش داده شود. بنابراين سعي شد تا سيستمهاي حلالي طراحي شود كه بيشترين محلوليت دارو را داشته باشند. انتظار است كه با طراحي سيستمهاي حلال، بتوان محلوليت دارو را به مقادير بالاتري نيز افزايش داد و اين تضمين كننده پايداري دارو در هر شرايط دمايي خواهد بود. مرور مطالعات قبلي نشان مي دهد كه مطالعه اي در مورد محلوليت ديكلوفناك در حلالهاي شايعي كه در داروسازي استفاده مي شود صورت نگرفته است. بيشتر مطالعات صورت گرفته محلوليت اين دارو را در حلالهايي نظير استون، دي متيل سولفوكساييد، متانول (۱۵-۱۳) بررسي كرده اند. اينها حلالهايي هستند كه قابليت كاربرد در فرآورده هاي داروسازي بويژه فرآورده هاي تزريقي را نداشته و سمي مي باشند. بنابراين در اين مطالعه سعي شده است محلوليت دارو در حلالهاي رايج مورد استفاده در داروسازي مورد بررسي قرار گرفته و با انتخاب بهترين سيستم، اقدام به فرمولاسيون فرم تزريقي حتي در دزهاي بالاي ۲۵ ميلي گرم در ميلي ليتر نمود. مزيت اين امر اين خواهد بود كه حجم محلول تزريقي كاهش يافته از ايجاد درد مرتبط با حجم زياد فرآورده جلوگيري خواهد كرد.

۲- مواد و روشها

- پودر ديكلوفناک سديم تهيه شده از كارخانه دارويخش
- پروپيلن گليكول (مرک – آلمان)
- سديم متا بي‌سولفيت (مرک – آلمان)
- متيل پارابن (مرک – آلمان)

Archive of SID

www.SID.ir

ـ پروپيل پارابن (مرک – آلمان)
ـ متانول (مرک – آلمان)
ـ اتيل الکل ۹۶ درجه (الکل خرمشهر- ايران)
ـ پلي اتيلن گيلکول ۳۰۰ (مرک – آلمان)
ـ اسيد فسفريک (مرک – آلمان)
ـ سديم دي هيدروژن فسفات (مرک – آلمان)
ـ آب دو بار تقطير شده

۲-۱: دستگاهها وابزار مورد استفاده

ـ دستگاه HPLC مدل ۱۱۰۰ ساخت Cecil انگلستان.
ـ ستون HPLC از جنس C18 با ابعاد mm ۴× ۱۵۰
ـ دستگاه اسپکتروفتومتري Shimadzu UV مدل 160 ساخت ژاپن
ـ ترازو با دقت ۰/۰۰۰۱(Shimadzu مدل LIBROR Aeu – 210 ساخت ژاپن)
ـ همزن مدل IKA – WERK ساخت JANEKE & KUNKEL
ـ بن ماري شيکردار Clifton ساخت انگلستان
ـ دستگاه pH متر مدل ۱۳۰ ساخت Corning انگلستان
ـ دستگاه سانتريفوژ ساخت Hettich آلمان
ـ پمپ خلأ Benton Harbor ايالت متحده آمريکا
ـ اتوکلاو ساخت H.Jurgens & Co. آلمان
ـ گرمخانه
ـ پوکه آمپول ۵ ميلي‌ليتري
ـ وسايل شيشه‌اي مختلف (لولة آزمايش ـ پيپت ـ بالن ژوژه و ....)

۲-۲: روش کار

۲-۲-۱: رسم نمودار کاليبراسيون پيروکسيکام

براي رسم منحني کاليبراسيون با استفاده از محلول استوک، غلظتهاي ۵۰ ، ۴۰ ، ۲۰ ، ۱۰ ، ۵ ، ۲/۵ ميکروگرم بر ميلي ليتر تهيه شد و با استفاده از دستگاه UV شدت جذبي هر محلول در طول موج ۶/ ۲۷۴ نانومتر قرائت گرديد. آزمايش ۳ بار تکرار شد وسپس نمودار غلظت در برابر ميانگين جذب رسم شد.

۲-۳: بررسي محلوليت ديکلوفناک سديم

براي بررسي محلوليت، مقدار مازادي از پودر ديکلوفناک سديم در ۲۰ ميلي‌ليتر از هر کدام از سيستم هاي حلال پراکنده گرديد و سوسپانسيون به دست آمده به مدت ۲۴ ساعت در بنماري شيکردار که در دماي ۲۵°C تنظيم شده بود گذاشته شد. بعد از اين مدت برداشته و با دستگاه سانتريفوژ با دور ۲۵۰۰rpm سانتريفوژ گرديد. سپس محلول شفاف جدا و بعد از رقيق‌سازي مناسب، جذب آن در دستگاه اسپکتروفتومتر UV قرائت و با استفاده از معادله منحني کاليبراسيون، غلظت محلولها محاسبه گرديد. هر آزمايش سه بار تکرار شده و ميانگين بعنوان محلوليت اشباع دارو گزارش گرديد. براي بررسي محلوليت در حلالهاي دوگانه، نسبت‌هاي متفاوتي از آب و کمك حلال (۱% ـ ۵% ـ ۱۰% ـ ۱۵% ـ ۲۰% ـ ۳۰% ـ ۳۵% ـ ۴۰% ـ ۴۵% ـ ۵۰%)تهيه شد و محلوليت ديکلوفناک سديم مطابق روش فوق بررسي شد. براي بررسي محلوليت در سيستم حلال سه گانه، از دياگرام سه تايي استفاده گرديد. بدين ترتيب که سه دياگرام (دياگرام A حاوي ترکيب آب-اتيل الکل و پروپيلن گليکول ۳۰۰، دياگرام B حاوي آب، پروپيلن گليکول و PEG300، دياگرام C حاوي آب، اتيل الکل و پروپيلن گليکول) با توجه به مقادير مجاز اين کمك حلالها در فرآورده هاي دارويي رسم و ترکيب حلالها بدست آمد. مخلوط حلالهاي سه تايي فوق تهيه و تست محلوليت مطابق روش فوق در تك تك سيستم ها انجام گرفت.

۲-۴: فرمولاسيون شکل تزريقي

با بررسي محلوليت ديکلوفناک سديم در حلالهاي تکي ، دوتايي و سه تايي از بين تمام فرمولاسيونها، ۱۱ فرمولاسيون انتخاب شدند که هر کدام از اين فرمولاسيون ها به صورت آمپولهاي ۱ ميلي ليتري، ۲ ميلي ليتري و ۳ ميلي ليتري تهيه شدند و به مدت ۱۴ روز در دماهاي ۴ ، ۲۵ ، ۴۰ و ۶۰ درجه سانتيگراد قرار داده شدند و از نظر کدورت و ايجاد بلور و تغيير رنگ مورد بررسي قرار گرفتند. براي تهية آمپولهاي ۱ ميلي ليتري ۷/۵ گرم ديکلوفناک سديم در ۱۰۰ ميلي ليتر مخلوط حلال ها حل شد و براي تهيه آمپولهاي ۲ ميلي ليتري ۳/۷۵ گرم ديکلوفناک سديم در ۱۰۰ ميلي ليتر مخلوط حلال‌ها و براي تهيه آمپولهاي ۳ ميلي ليتري ۲/۵ گرم ديکلوفناک سديم در ۱۰۰ ميلي ليتر ترکيب حلالها حل شد.

براي تهية اين ۳۳ فرمولاسيون از آب محافظت شده استفاده شد که براي تهيه اين آب از متيل پارابن با غلظت ۰/۱ درصد (w/v) و پروپيل پارابن با غلظت ۰/۰۱ درصد (w/v) استفاده گرديد. از سديم متابي سولفيت به عنوان آنتي اکسيدانت به مقدار ۰/۲ درصد (w/v) استفاده گرديد.

۲-۵: بررسي پايداري شيميايي

براي تعيين عمر مفيد آمپول‌هاي ديکلوفناک سديم از روش ايزوترمال استفاده شد. از بين ۱۱ فرمول قبلي، يك فرمول که از نظر پايداري (نگهداري ۱۴ روز در دماهاي مختلف) وضعيت بهتري داشت جهت تست پايداري و تعيين تاريخ انقضاء انتخاب گرديد. ابتدا دارو در ترکيب حلال مورد نظر حل گرديده و سپس داخل پوکه‌هاي آمپول توسط دستگاه آمپول پرکني پر گرديد. فضاي خالي بالاي پوکه‌هاي آمپول با گاز هليم پر شد.

آمپول‌هاي تهيه شده در گرمخانه با دماهاي ۲۰ و ۴۰ و ۵۰ و ۶۰ و ۷۰ درجه سانتيگراد قرار داده شدند و در زمانهاي مشخص (روزهاي صفر، ۷ ، ۱۴ ، ۲۱ ، ۲۸ ، ۴۵ ، ۶۰ ، ۷۵ ، ۹۰) از آمپولهاي موجود در گرمخانه نمونه‌برداري شد و پـــس از رقيق سازي مناسب تعيين مقدار توسط HPLC انجام گرفت.

۲-۶: تعيين مقدار ديکلوفناک سديم به روش **HPLC**

الف) شرايط آناليز:

Archive of SID

www.SID.ir

۱ـ دستگاه HPLC مجهز به دتکتور اسپکتر و فتومتري UV
۲ـ دماي ستون HPLC : برابر دماي اتاق
۳ـ سرعت جریان فاز متحرک: ml/min ۲
۴ ـ حجم تزریق: μL ۲۰
۵ـ طول موج: ^{nm}۲۷۴/۶
ب) فاز متحرک
محلول g/L ۱ فسفر یک اسید و g/L ۱/۶ سدیم دي هیدروژن فسفات تهیه وبا نسبت مساوي باهم مخلوط و pH در ۲/۵ تنظیم گردید. ۳۴ حجم از این مخلوط بـــــرداشته شده و به ۶۶ حجم از متانول اضافه گردیـــــــد و مخلوط حاصل با کمک پمپ خلاء و قیف فیلتردار فیلتره شده و با دستگاه اولتـــراسونیک عاري از گاز شد.
ج) محلول استاندارد دیکلوفناک سدیم
ابتدا محلول استوکي از دیکلوفناك سدیم با غلظت $\mu g/ml$ ۵۰۰ تهیه و با رقیق سازي متوالي از این محلول استوك، محلولهایي با غلظتهاي ۵۰، ۲۵ ، ۱۲/۵ ، ۶/۲۵ و ۳/۱۲۵ میکروگرم بر میلي لیتر براي رسم منحني کالیبراسیون تهیه گردید.
د) آماده‌سازي نمونه‌ها:
ابتدا نمونه‌ها از گرمخانه خارج شد تا با دماي اتاق همدما شوند پس با اتوسمپلر μl ۵۰۰ از هر نمونه برداشته شد و با موبایل فاز به حجم ml ۱۰ رسانده شد سپس با استفاده از اتوسمپلر μl ۲۰۰ از این محلول برداشته شد و دوباره با موبایل فاز به حجم ml ۱۰ رسانده شد و در نهایت محلول به دست آمده به دستگاه HPLC تزریق گردید.

۳- نتایج

نتایج حاصل از بررسي محلولیت دیکلوفناك سدیم در مخلوط حلالهاي دو تایي در جداول ۱ تا ۳ آمده است. با بررسي نتایج به دست آمده از انحلال دیکلوفناك سدیم در حلالهاي دوتایي ، نهایتاً اتیل الکل ۳۰% ، اتیل الکل ۳۵% ، PG ۳۰% و PEG 300 ۳۰% به علت داشتن بیشترین مقدار محلولیت دارو در این سیستم ها براي انجام آزمایش پایداري فیزیکي که شامل عدم تشکیل کریستال و تغییر رنگ و عدم تشکیل رسوب به مدت دو هفته در یخچال، دماهاي ۲۰، ۴۰ ، ۶۰ درجه سانتیگراد بود انتخاب شدند.
براي ارزیابي محلولیت دیکلوفناك سدیم در حلالهاي سه تایي PEG 300، اتیل الکل و آب ، بعد از به دست آوردن نسبتهاي مختلف این ۳ حلال از روي دیاگرام ۳ تایي A و بررسي محلولیت دیکلوفناك سدیم در این نسبت ها، محدوده اي از این دیاگرام که داراي بیشترین مقدار انحلال دیکلوفناك سدیم بود انتخاب شد و براي بدست آورد نقاط دقیق، این محدوده به مناطق کوچکتري (دیاگرام D) تبدیل و تست محلولیت در این نقاط انجام گرفت.
محدوده اي از دیاگرام A که داراي بیشترین مقدار انحلال دیکلوفناك سدیم بود محدوده ي ۵۰-۲۰% پلي اتیلن گلیکول ۳۰۰ ، ۲۰-۰% اتیل الکل و ۷۰-۵۰% آب بود.
براي ارزیابي محلولیت دیکلوفناك سدیم در حلالهاي PEG 300، PG و آب دیاگرام ۳ تایي B رسم و بررسي محلولیت دیکلوفناك سدیم در این نسبت ها صورت گرفت. نیز براي ارزیابي محلولیت دیکلوفناك سدیم درمخلوط حلالهاي اتیل الکل، PG و آب از دیاگرام C استفاده گردید. با مقایسه نتایج به دست آمده از دیاگرام ها و حلال هاي دوتایي، نقطه اي که محلولیت دیکلوفناك سدیم در آن بیشترین مقدار بود انتخاب شده و آزمایشات عدم تشکیل رسوب و عدم تغییر رنگ و عدم کریستالیزاسیون به مدت دو هفته در یخچال و در دماي ۲۰ ، ۴۰، ۶۰ درجه سانتي گراد در مورد آنها صورت گرفت. مقادیر اجزاي فرمولاسیونهاي انتخابي براي ارزیابي پایداري فیزیکي در جدول ۴ آمده است.

جدول۱: محلولیت دیکلوفناك سدیم در مخلوط حلال دو تایي آب و اتیل الکل

فرمولاسیون	درصد اتیل الکل در مخلوط	محلولیت اشباع (mg/ml)	SD
۱	۱	۱۸ /۰۸	۰ /۵۸
۲	۵	۱۸ /۴۴	۱ /۸۷
۳	۱۰	۲۵ /۴۰	۱ /۱۵
۴	۱۵	۲۹ /۱۹	۱ /۱۸
۵	۲۰	۴۶ /۹۴	۰ /۷۶
۶	۳۰	۸۲ /۲۸	۰ /۵۹
۷	۳۵	۸۷ /۶۴	۰ /۶۳
۸	۴۰	۹۴ /۸۱	۴ /۲۹
۹	۴۵	۱۰۲ /۳۱	۲ /۹۶
۱۰	۵۰	۹۸ /۲۵	۴ /۳۶

Archive of SID

www.SID.ir

جدول ۲: محلوليت ديكلوفناك سديم در مخلوط حلال دو تايي آب و پروپيلن گليكول

فرمولاسيون	درصد پروپيلن گليكول در مخلوط	محلوليت اشباع (mg/ml)	SD
۱	۱	۱۸ /۰۴	۱ /۸۴
۲	۵	۲۳ /۸۱	۰ /۳۲
۳	۱۰	۲۶ /۹۱	۰ /۶۱
۴	۱۵	۳۰ /۴۱	۰ /۵۴
۵	۲۰	۳۱ /۰۱	۰ /۷۴
۶	۳۰	۴۵ /۳۱	۲ /۴۴
۷	۳۵	۶۰ /۹۷	۳ /۲۹
۸	۴۰	۵۰ /۲۶	۲ /۳۵
۹	۴۵	۴۷ /۴۷	۰ /۸۷
۱۰	۵۰	۴۲ /۳۰	۰ /۸۸

جدول ۳: محلوليت ديكلوفناك سديم در مخلوط حلال دو تايي آب و PEG300

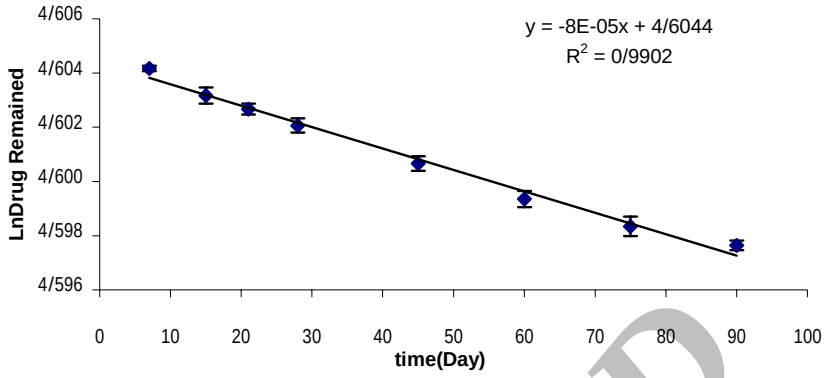
فرمولاسيون	درصد PEG300 در مخلوط(v/v)	محلوليت اشباع (mg/ml)	SD
۱	۱	۲۲ /۸۳	۰ /۹۴
۲	۵	۳۱ /۷۹	۱ /۰۶
۳	۱۰	۴۵ /۵۹	۱ /۳۵
۴	۱۵	۴۹ /۲۴	۱ /۹۷
۵	۲۰	۵۶ /۴۵	۱ /۷۰
۶	۳۰	۵۸ /۱۳	۰ /۳۱
۷	۳۵	۴۷ /۶۸	۶ /۵۹
۸	۴۰	۵۰ /۸۰	۲ /۱۷
۹	۴۵	۴۸ /۳۹	۳ /۰۳
۱۰	۵۰	۴۹ /۱۷	۶ /۴۹

جدول ۴: تركيب و نوع فرمولاسيونهاي انتخاب شده جهت تست پايداري فيزيكي

فرمول	درصد آب (v/v)	درصد اتيل الكل (v/v)	درصد پلي اتيلن گليكول (v/v)
۱	۶۵	۳۵	-
۲	۶۰	۴۰	-
۳	۸۵	-	۱۵
۴	۸۰	-	۲۰
۵	۵۰	۱۰	۴۰
۶	۵۰	۱۰	۴۰
۷	۶۰	۵	۳۵
۸	۵۵	۱۰	۳۵
۹	۶۵	۵	۳۰
۱۰	۶۰	۱۰	۳۰
۱۱	۵۵	۱۵	۳۰

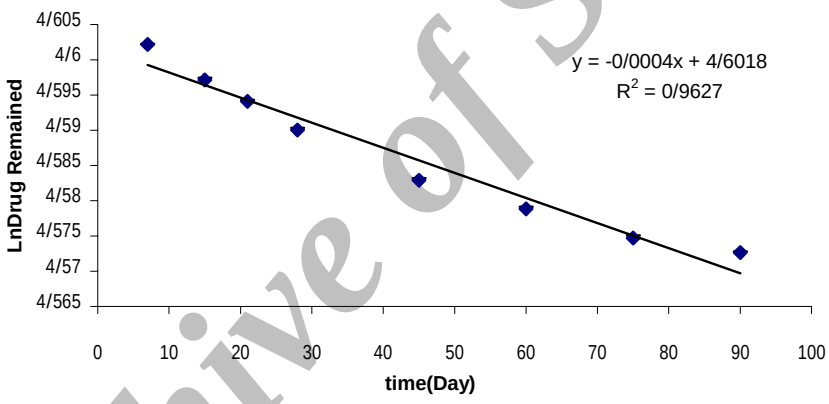
Archive of SID

www.SID.ir

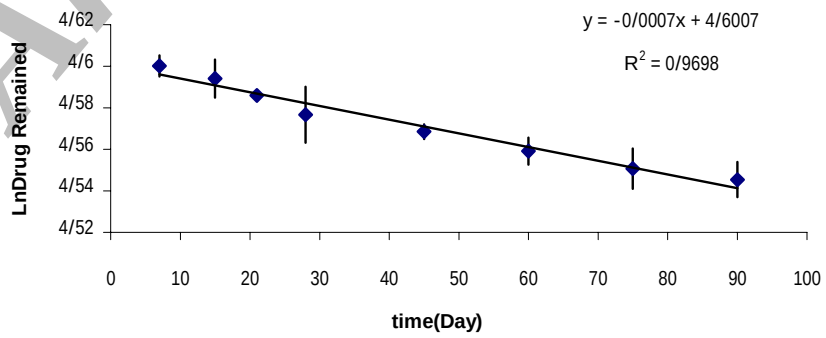


s

شكل ١: نمودار لگاريتمي در صد داروي باقيمانده در برابر زمان، در فرمولاسيون نهائي در دماي ٢٠ درجه سا نتيگراد



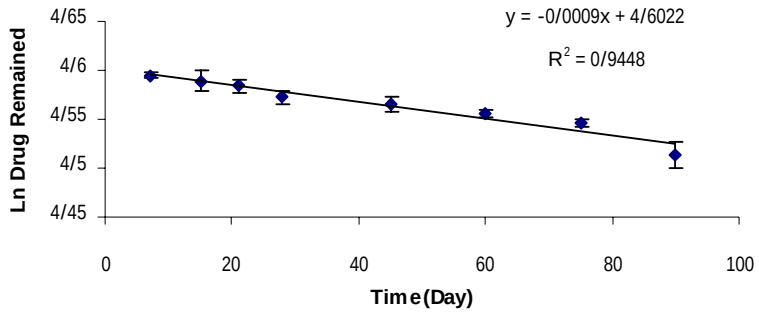
شكل ٢: نمودار لگاريتمي در صد داروي باقيمانده در برابر زمان، در فرمولاسيون نهائي در دماي ۴٠ درجه سا نتيگراد



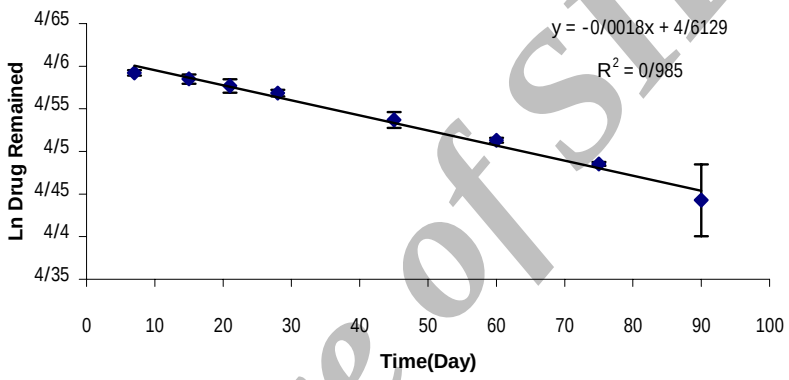
شكل ٣: نمودار لگاريتمي درصد داروي باقيمانده در برابر زمان، در فرمولاسيون نهائي در دماي ۵٠ درجه سانتيگراد

Archive of SID

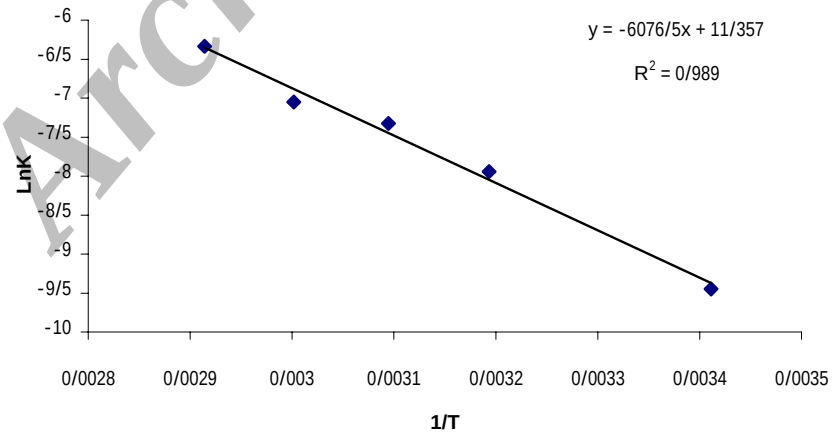
www.SID.ir



شكل ۴: نمودار لگاريتمي درصد داروي باقيمانده در برابر زمان، در فرمولاسيون نهائي در دماي ۶۰ درجه سا نتيگراد



شكل ۵: نمودار لگاريتمي در صد داروي باقيمانده در برابر زمان، در فرمولاسيون نهائي در دماي ۷۰درجه سا نتيگراد



شكل ۶: نمودار آرنيوس براي فرمولاسيون انتخابي

Archive of SID

www.SID.ir

مقادیر ۲/۵ ، ۳/۷۵ و ۷/۵ گرم دیکلوفناك سدیم در این ۱۱ ترکیب حل گردید و بعد از دو هفته از منظر شفافیت، تغییر رنگ و تشکیل کریستال مورد بررسي قرار گرفت. نتایج این بررسي ها نشان داد که تنها فرمولاسیون حاوي ۲/۵ گرم دیکلوفناك سدیم در حلالهاي PEG300 به میزان ml ۳۰ ، اتیل الکل به میزان ml ۱۵ و آب به میزان ml ۵۵ پایدارتر است. دیکلوفناك سدیم داراي محلولیتي برابر mg/ml ۳۴۴/۴ در این سیستم حلال است. لذا این فرمول جهت تست پایداري و تعیین تـــــاریخ انقضا انتخاب گردید.

به منظور بررسي پایداري دیکلوفناك سدیم در فرآورده تزریقي فاقد بنزیل الکل روش هاي متداول موجود در رفرانس ها مورد استفاده قرار گرفته اند که HPLC و UV از معمولترین روشهاي پیشنهادي مي باشند. در مورد پایداري دیکلوفناك، علي رغم معتبر بودن روش UV در مطالعات پایداري (۱۶)، نتایج بدست آمده نشان داد که این روش، با داشتن RSD نسبتاً بالا و نتایج ضدونقیض در میزان داروي باقي مانده در فرآورده نمي تواند روش مطمئني براي پایداري باشد. لذا استفاده از روش UV در این مورد توصیه نمي شود و تنها روش HPLC با داشتن کارآیي بالا مي تواند روش مناسبي باشد.

براي محاسبه عمر مفید دارو از روش آرنیوس استفاده گردید، براي بکاربردن روش آرنیوس ابتدا بایستي درصد داروي باقیمانده را در زمانهاي مختلف و در دماهاي مختلف بدست آورد. براي محاسبه درصد داروي باقیمانده از روش HPLC استفاده گردید.

براي بررسي کینتیك دگرادسیون دیکلوفناك سدیم ، نمودار Ln درصد داروي باقیمانده در برابر زمان، با توجه به اعداد بدست آمده رسم گردید. شکلهاي۵-۱ پروفایل مربوط به تجزیه دارو ، در دماهاي ۲۰ و ۴۰ و ۵۰ و ۶۰ و ۷۰ درجه سانتیگراد را نشان مي دهند .شیب این خطوط برابر K– مي باشد. بنابراین ثابت سرعت تجزیه در هر دما ، برابر با شیب خط خواهد بود. واضح است که هرچه درجه حرارت بالاتر باشد ، مقدار عددي بدست آمده، براي ثابت سرعت تجزیه، بیشتر و شیب خطوط نیز بیشتر مي شود. پس از بدست آمدن سرعت تجزیه، براي دماهاي مختلف نمودار آرنیوس یا نمودار Lnk، در برابر عکس دماي مطلق ($\frac{1}{T}$)، براي فرمولاسیون نهایي رسم شد که خط راستي با شیب منفي بدست آمد(شکل۶) معادله خط بدست آمده از نمودار آرنیوس در شکل ۶عبارت است از :

$$LnK = -6076.5\left(\frac{1}{T}\right)+11.357$$

با قرار دادن عکس دماي مطلق ($\frac{1}{T}$) مربوط به ۲۵ درجه ي سانتیگراد، در معادله این خطوط، $Lnk_{25^\circ c}$ را محاسبه کرده و با گرفتن آنتي لگاریتم از آن، ثابت سرعت تجزیه دارو در ۲۵ درجه سانتیگراد ($k_{25^\circ c}$) بدست مي آوریم و از فرمول $t_{90\%} = \frac{0.105}{k_{25^\circ C}}$ ، عمر مفید دارو محاسبه گردید.

۴- بحث

دیکلوفناک یکي از متداولترین داروهاي دسته ضد التهابهاي غیر استروئیدي است که شکل تزریقي آن بطور گسترده در درمان انواع دردها و التهابات مورد استفاده قرار مي گیرد. در چند سال اخیر گزارشات متعدد عارضه برگشت ناپذیر فلج پا که احتمالا ناشي از تزریق آمپول دیکلوفناک سدیم است گزارش کرده اند. عوارض ناشي از تزریق آمپولهاي دیکلوفناک مربوط به بنزالدئید مي باشد. بنزیل الکل موجود در فرمولاسیون که بعنوان کمک حلال و محافظت کننده در فرمولاسیون وارد مي شود با گذشت زمان به بنزآلدئید تبدیل مي گردد. لذا در این بررسي سعي شده است که بدون استفاده از بنزیل الکل، و با استفاده از کمک حلالهایي که بطور رایج در فرآورده هاي تزریقي اســـــفاده مي شوند اقدام به تهیه و پیشنهاد فرمولاسیون تزریقي دارو نمود. مرور مطالعات قبلي نشان مي دهد که مطالعه اي در مورد محلولیت دیکلوفناك در حلالهاي شایعي که در داروسازي استفاده مي شود صورت نگرفته است. بیشتر مطالعات صورت گرفته محلولیت این دارو را در حلالهایي بررسي کرده اند که قابلیت کاربرد در فرآورده هاي داروسازي بویژه فرآورده هاي تزریقي را نداشته و سمي مي باشند. بنابراین در این مطالعه سعي شده است محلولیت دارو در حلالهاي رایج مورد استفاده در داروسازي مورد بررسي قرار گرفته و با انتخاب بهترین سیستم، اقدام به فرمولاسیون فرم تزریقي دارو نمود.

۵- نتیجه گیري

- در فرمولاسیون آمپول دیکلوفناك سدیم که با کمك دیاگرامهاي سه تایي انجام شد، مناسب ترین دیاگرام از بین دیاگرام هاي ترسیم شده در این سیستم دیاگرام D بود و بهترین نقطه در این دیاگرام ، منطقه اي بود که شامل پلي اتیلن گلیکول ۳۰۰ ، ۳۵% ، اتیل الکل ۱۰% و آب ۵۵% مي باشد. این فرمولاسیون از نظر پایداري و عدم کریستالیزاسیون مناسب ترین وضعیت را دارا بود.

- آنالیز دارو با روش HPLC انجام شد و در نهایت عمر مفید آمپول دیکلوفناك سدیم در فرمولاسیون نهایي از رابطه ي $t_{90\%} = \frac{0.105}{k_{25^\circ C}}$ بدست آمد که معادل ۲سال و ۵ ماه بود که این فرمولاسیون از نظر پایداري و کیفیت و شکل ظاهري بعد از گذشت حداقل ۳ماه در دمـــاهاي ۲۰، ۴۰، ۵۰ و ۶۰ و۷۰ درجة سانتیگراد رضایت بخش بود.

۶- تشکر و قدرداني

از مرکز تحقیقات کاربردي دارویي به جهت حمایت مالي پروژه تقدیر و قدرداني مي شود.

Archive of SID

www.SID.ir

7- References:

1- Hynes D., McCarroll M., Hiesse-Provosi, Analgesic efficacy of parenteral paracetamol and diclofenac in post-operative orthopaedic pain, Acta Anaesthesiol Scand, 2006, 50: 374-381.

2- ogner P., Hand book of Pharmacologic Theraputics, New york, Little Brown, 1988, pp: 79,96-98.

۳- گردشخواه اكرم، مطالعه پايداري فيزيكوشيميايي ديكلوفناك سديم در يك فرآورده تزريقي، پايانnامه دوره دكتري داروسازي، شماره ۲۹۹۸، ۱۳۸۰.

4- Bajaj D. R., Qureshi a. A., Embolia cutis medicamentosa, JCPSP, 2005, vol. 15(3), 187-188.

5- Giovannetti M., Machado MA, Borrelli Junior M., Ikejiri CI, Alonso N., Branco PD, Tissue necrosis: a side effect of sodium diclofenac: report of case and discussion of the physiopathology, Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo, 1993, Jan-Feb, 48(1), 39-42.

Liberman H.A , Lachman L , Phamaccutical Dosage Forms:Parenteral Medications , vol .l 2 nd ed , Marcel Dekker , New york ,1992 , pp :17-56.

6- Lai M., Huang YC., Yao PC., Tissue necrosis after intramuscular administration of diclofenac: report of one case, Acta Paediatr Taiwan, 2005, Jan-Feb, 46(1), 24-6.

7- Verfaillie G., Knape S., Corne L., A case of fatal necrotizing fasciitis after intramuscular administration of diclofenac, Eur J Emerg Med. 2002, Sep.,9(3), 270-3.

8- Pillans PI, O connor N., Tissue necrosis and necrotizing fasciitis after intramuscular administration of diclofenac, Ann Pharmacother., 1995, Mar., 29(3), 264-6.

9- Stricker-BH, Van-Kasteren-BJ, Diclofenac-induced isolated myonecrosis and the Nicolau syndrome, Ann-Inter-Med(Annals of Internal Medicine), 1992, 117(Dec 15), 1058.

10- Lie C., Leung F., Chow SP, Nicolau syndrome following intramuscular diclofenac administration: a case report, Orthop Surg, 2006 Apr, 14(1), 104-7.

11- Kornowski R., Pines A., Levo Y., Ischemic srocke following an intramuscular of diclofenac, case report, angiology, 1995, Dec, 46(12), 1145-7.

12-http://www.intekom.com/pharm/compu/fortfn-i.html.

13- Zilnik L.F., Jazbinsek A., Hvala A., Klamt A., solubility of sodium diclofenac in different solvents, Fluid Phase Equilibria, in press.

14- Fini A., Fazio G., Feroci G., Solubility and solubilization properties of non-steroidal anti-inflammatory drugs, International Journal of Pharmaceutics, 1995, 126, 95-102.

15- Bustamante P., Pena M.A., Barra J., Partial-solubility parameters of naproxen and sodium diclofenac, J. Pharm. Pharmacol., 1998, 50, 975-982.

16- Heumann Pharma, Diclofeance sodium: Method of Analysis, Departomento cientifico- Tecnico. Heumann Pharma GmbH Heideloffstrasse 18-28(1992).

Archive of SID

www.SID.ir