

## بررسی تاثیر پلیمرهای HPMC K100M و کاربوپول 974P بر خصوصیات شناوری و رهش ایندومتاسین از سیستم های دارو رسانی شناور

رضا عنایتی فرد\*، مجید سعیدی، جعفر اکبری، سمیه امیری

دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مازندران، ایران.

تاریخ دریافت: ۸۷/۱۱/۵، تاریخ پذیرش: ۸۸/۸/۲۰

### Effect of HPMC K100M and Carbopol 974P on Floating Characteristics and Release Profile of Indomethacin from floating Drug Delivery Systems

Enayati-fard R.\* Saeedi M. Akbari J. Amiri S.

Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Mazandaran, Iran.

Received: 29 Jan. 2009, Accepted: 11 Nov. 2009

**Objectives:** Floating drug delivery system is one of the novel methods in drug delivery. This study evaluates the relationship and influence of formulation factors such as polymer type, drug: polymer ratio and gas forming agents on drug release and floating properties of matrices containing HPMC K100M and carbopol 974P and indomethacin as a model drug. **Methods:** In the present study attempt was made to form Indomethacin floating formulations using HPMC K100M, carbopol 974P, lactose and floating agents in different ratios. Tablets were prepared by direct compression method. The physicochemical properties of tablets prepared were investigated. Rate of drug release was studied using USP II at pH 1.2 and 7.2. For study the release kinetics of indomethacin from the matrix tablets, the release data were fitted to the zero order, first order, Higuchi and Peppas equations. **Results:** The results showed that all the polymers used in this study could slow down the release of indomethacin from the matrices prepared. Addition of gas generating agent to the formulation containing HPMC alone can modify the floating properties of related matrices. Incorporation of carbopol was found to compromise the floating capacity of related formulations due to the difference in the basic properties of HPMC and Carbopol in water uptake potential. **Conclusion:** Results showed that the effect of combination of polymers and floating agents on drug release and its kinetic. The use of HPMC K100M and lactose in 1:1 ratio and incorporation of 5% of floating agents can lead to suitable floating formulation of indomethacin.

**Key words:** Indomethacin, Floating, HPMC K100M, Carbopol 934P, Drug Release.

**زمینه و هدف:** یکی از روشهای نوین دارو رسانی سیستم دارورسانی شناور است. در این تحقیق قرصهای ماتریکسی شناور از داروی ایندومتاسین و پلیمرهای Carbopol 974 P و HPMC K100M تهیه و خصوصیات شناوری قرصها و میزان رهش دارو مورد بررسی قرار گرفت. **روشها:** قرصها به روش کمپرسیون مستقیم و با استفاده از Carbopol 974 P، HPMC K100M، لاکتوز و عامل شناور کننده و با نسبتهای گوناگون تهیه گردیدند. پس از تهیه قرص ها آزمونهای اولیه انجام گرفت. دستگاه شماره دو فارماکوپه آمریکا و محیط با pH ۱/۲ و ۷/۲ جهت بررسی رهش دارو و محلول اسیدی با pH ۱/۲ برای مطالعه شناوری استفاده گردید. برای بررسی کینتیک آزاد سازی، داده های حاصل به مدل‌های درجه صفر، یک، هیگوشی و پیپاس برازش گردیدند. **یافته ها:** بررسی فرمولاسیون های حاوی Carbopol 974 P یا HPMC K100M نشان داد که افزایش میزان پلیمر سبب کاهش رهش می گردد. استفاده از مخلوط دو پلیمر مذکور رهش دارو را به گونه مناسبی کنترل می نماید، اما حضور کربوپول به خاطر جذب رطوبت بیشتر در مقایسه با HPMC اثر منفی در خصوصیات شناوری فرمولاسیونها ایجاد می نماید. **نتیجه گیری:** استفاده همزمان از پلیمر HPMC K100M و لاکتوز به عنوان ماده پرکننده با نسبت تقریبی ۱ به ۱ و بهره گیری از ۵ درصد عامل شناوری می تواند فرمولاسیون مناسبی از نظر ویژگی های رهش و نیز خصوصیات شناوری برای ایندومتاسین به عنوان یک داروی مدل ارائه نماید.

**واژه های کلیدی:** ایندومتاسین، خصوصیات شناوری، HPMC K100M، کربوپول، رهش دارو.

\*Corresponding Author: Enayati-fard Reza, assistant Professor, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Mazandaran, Iran. Iran. Tel: +98-151-3543082; Fax: +98-151-3543084; E-mail: enayatifard\_r@yahoo.com

\*نویسنده مسئول: رضا عنایتی فرد، استادیار، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مازندران، ایران. . تلفن: ۰۱۵۱-۳۵۴۳۰۸۲، شماره: ۳۵۴۳۰۸۴-۰۱۵۱

## ۱- مقدمه

یکی از اهداف اصلی طراحی سیستم های دارورسانی با رهش کنترل شده بدست آوردن یک فراهمی زیستی قابل پیش بینی تر و افزایش یافته تر می باشد. اما در این مسیر موانع فیزیولوژیک متعددی مانند عدم توانایی در نگه داشتن سیستم دارورسانی در منطقه مورد نظر از دستگاه گوارش و تغییرات بسیار زیاد در ماهیت فرایندهای تخلیه کننده معده وجود دارند (۱). بی تردید این امر در فراهمی زیستی داروی تجویز شده مؤثر است. در همین رابطه زمان انتقال از دستگاه گوارش (Gastrointestinal Transit Time) یا مدت زمانی که طول می کشد تا شکل دارویی از دستگاه گوارش عبور نماید یکی از محدودیت هایی است که باید در توسعه اشکال دارویی آهسته رهش در نظر گرفته شود. ایندومتاسین یکی از داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی بوده که با مهار آنزیم سیکلواکسیژناز سبب مهار تولید پروستاگلاندین ها می گردد. در بالغین از طریق دستگاه گوارش جذب می شود. پیک غلظت پلاسمایی آن طی ۲ ساعت بعد از مصرف ایجاد می شود. غذا و نیز آنتی اسیدهای حاوی آلومینیوم یا منیزیوم سبب کندی جذب دارو می شوند. در نوزادان نارس جذب خوراکی دارو ضعیف و ناکامل است. در سه دهه اخیر روش های مختلفی برای افزایش دادن مدت زمان اقامت اشکال دارویی خوراکی در معده مورد استفاده قرار گرفته است. یکی از این روش ها طراحی سیستم های شناور می باشد (۲). نگه داشتن شکل دارویی در معده سبب طولانی شدن مدت زمان کل انتقال از دستگاه گوارش میگردد که نتیجه آن افزایش فراهمی زیستی داروهای بازی، که در pH بالا دارای حلالیت پایین می باشند، و داروهایی که مستعد به تغییرات Circadian هستند می باشد (۳). سیستم های دارورسانی شناور (Floating FDDS, Drug Delivery Systems) دارای دانسیته بالکی کمتر از مایعات موجود در معده می باشند و بنابراین بدون اینکه سرعت تخلیه معده را تحت تاثیر قرار دهند، در معده شناور باقی می مانند و در این حالت دارو با سرعت مورد نظر از سیستم دارورسانی آزاد میگردد (۴). بسته به حالت فیزیولوژیک فرد و طراحی فرمولاسیون، فرایند تخلیه می تواند از چند دقیقه تا ۱۲ ساعت متفاوت باشد. این تفاوت می تواند منجر

به غیر قابل پیش بینی شدن فراهمی زیستی و زمان رسیدن به حداکثر غلظت پلاسمایی گردد (۵). برای حل کردن این مشکل و نگه داشتن شکل دارویی در معده روش های مختلفی مثل سیستم های زیست چسب (۷ و ۶)، سیستم های متورم شونده (۲) و سیستم های شناور (۸-۱۳) تهیه شده اند. در حقیقت سیستم های شناور زمان باقی ماندن شکل دارویی در معده را بدون تغییر دادن زمان تخلیه آن افزایش می دهند (۱۴). سیستم های دارو رسانی شناور بر اساس مکانیسم شناوری به دو گروه سیستم های جوشان (Effervescent FDDS) و غیر جوشان (Noneffervescent FDDS) تقسیم بندی می شوند (۴). موادی که بیشترین استفاده را در تهیه NFDDS دارند مشتقات سلولز متورم شونده و تشکیل دهنده ژل، پلی ساکاریدها و پلیمرهای تشکیل دهنده ماتریکس مثل پلی کربنات، پلی آکریلات، پلی متاکریلات و پلی استایرن می باشند (۴). هوای بدام افتاده بوسیله پلیمر متورم شده باعث شناور ماندن این اشکال دارویی میگردد. علاوه بر این ژل تشکیل شده باعث آزاد شدن آهسته دارو بوسیله انتشار میگردد. Desai and Bolton قرص های شناور تئوفیلین را با استفاده از آگار و پارافین تهیه نمودند هوای بدام افتاده در شبکه ژل باعث کاهش دانسیته و شناور ماندن قرص ها میگردد (۱۵). Shoufeng و همکارانش اثر پلیمرهای هیدروفیل بر خصوصیات رهش و شناوری کپسولهای کلسیم کربنات را مورد بررسی قرار داده اند. در این مطالعه آنها از هیدروکسی پروپیل متیل سلولز های با ویسکوزیته های مختلف و کربوپول به عنوان پلیمرهای هیدروفیل و متورم شونده استفاده نمودند. نتایج بدست آمده نشان داد که ویسکوزیته پلیمر می تواند خصوصیات رهش و شناوری را تحت تاثیر قرار دهد (۱۶).

El-Kamel و همکارانش میکروپارتیکل های شناور حاوی کتوپروفن را با استفاده از روش Emulsion-Solvent تهیه نمودند. برای تهیه میکروپارتیکل ها آنها از پلیمرهای Eudragit S100 و Eudragit RL استفاده کردند. نتایج نشان دادند که فرمولاسیون هایی که حاوی مقدار مساوی از هر دو اودراجیت بودند بالاترین درصد ذرات شناور را ارائه نمودند (۱۷). سیستم های Effervescent FDDS از ماتریکس های

آسپیرین، اسید سالی سیلیک، اتوکسی بنزآمید، ایندومتاسین و ریبوفلاوین مورد بررسی قرار گرفت (۲۴). در این پژوهش قرص های ماتریکسی شناور از یک داروی با **محلولیت** کم در آب، ایندومتاسین (بعنوان داروی مدل)، تهیه و تاثیر عوامل مختلف مانند نوع (HPMC K100M, Carbopol 974P) و میزان پلیمر بر خصوصیات رهش و شناوری مورد بررسی قرار گرفت.

## ۲ - مواد و روش ها

### ۲-۱- مواد

جهت انجام پژوهش از هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC K100M) کارخانه کالکون انگلستان، کربوپول 974P شرکت بی اف گودریچ امریکا، فسفات سدیم، اسید سیتریک، بی کربنات سدیم، اسید هیدروکلریک، کلرید پتاسیم و منیزیم استئارات شرکت مرک آلمان و پودر ایندومتاسین تهیه شده از کارخانه روز دارو، استفاده گردید.

### ۲-۲- دستگاههای مورد استفاده

دستگاه قرص زنی تک سنبه ای (Korsch, Germany)، دستگاه تست انحلال (Erweka, DT80, Germany)، اسپکترو فتومتر فرا بنفش (Genesys, USA)، دستگاه سختی سنج (Erweka, TBH30 MD, Germany)، دستگاه فرسایش سنج (Erweka, TAR20, Germany)

### ۲-۳- تهیه قرص

قرصها به روش کمپرسیون مستقیم و با استفاده از کربوپول 974P، HPMC K100M، لاکتوز و عامل شناوری (مخلوط اسید سیتریک و بی کربنات سدیم) و با نسبتهای گوناگون تهیه گردیدند. بدین منظور بر اساس جدول شماره یک اجزاء فرمولاسیون در هاون بمدت ۱۰ دقیقه بخوبی مخلوط می شود و سپس ماده لوبریکانت به میزان ۱٪ به مخلوط اضافه شده و اختلاط بمدت ۳ دقیقه دیگر ادامه یافت، پس از پایان عمل اختلاط، قرصهای مورد نظر با استفاده از دستگاه قرص زنی تک سنبه و با سنبه تخت شماره ۹ و بانروی یکسان تهیه شدند.

وزن قرصها در محدوده ۱۵۰ - ۱۱۲/۵ میلی گرم بوده و مقدار ایندومتاسین در تمام فرمولاسیونها ۷۵ میلی گرم بود. همچنین محدوده وزنی مواد مورد استفاده در فرمولاسیونها بر حسب میلی گرم به ترتیب زیر بود.

تهیه شده با پلیمرهای متورم شونده مثل متوسل یا پلی ساکاریدهایی مثل کایتوسان و ترکیبات جوشان مثل سدیم بیکربنات و سیتریک یا تارتاریک اسید تهیه می شوند (۴). ماتریکس ها طوری تهیه می شوند که بعد از ورود به معده دی اکسید کربن بوسیله اجزای آن آزاد میگردد. گاز آزاد شده در لایه ژلی تشکیل شده بوسیله پلیمرهای هیدروفیل بدام افتاده که این امر سبب حرکت رو به بالای ماتریکس میگردد. Baumgartner و همکارانش قرص های ماتریکسی شناور پنتوکسی فیلین را تهیه نموده و خصوصیات شناوری و رهش دارو را مورد بررسی قرار داده اند. نتایج بدست آمده نشان داده است که نوع و میزان اکسیپیان های مورد استفاده و همچنین استفاده یا عدم استفاده از اجزای آزاد کننده گاز این خصوصیات را به شدت تحت تاثیر قرار می دهد (۱۸). Choi و همکارانش اثر عوامل ایجاد کننده گاز را بر خصوصیات شناوری گویچه های آلژینات مورد بررسی قرار داده اند. نتایج نشان داده است که گویچه هایی که در آنها از کربنات کلسیم استفاده شده است نسبت به آنهایی که دارای بی کربنات سدیم می باشند، خصوصیات شناوری بهتری را از خودشان نشان می دهند (۱۹).

در مطالعه دیگری فرمولاسیون قرص رانیتیدین بصورت شناور مورد بررسی قرار گرفت. صمغهای گوار و گزانتان بعنوان اجزاء اصلی فرمولاسیون بکار گرفته شد. نتایج حاصل بیانگر رهش کنترل شده دارو با حضور خاصیت شناوری بود (۲۰). در مطالعه دیگری تاثیر **محلولیت** دارو و مواد جانبی مختلف بر خصوصیات شناوری و رهش ماتریکسهای گلیسریل مونوالئات بررسی شد. نتایج حاصل نشان داد که با افزایش میزان داروی قطبی، جذب آب افزایش و در خصوص داروی غیر قطبی کاهش می یابد. همچنین انتخاب مواد جانبی مناسب وابسته به قطبیت دارو می باشد (۲۱). با استفاده از کیتوسان گرانولهای آهسته رهش ایندومتاسین تهیه و خصوصیات رهش آنها مورد بررسی قرار گرفت (۲۲). همچنین گرانولهای شناور و آهسته رهش ایندومتاسین تهیه و خصوصیات رهش آنها با کپسولهای معمولی ایندومتاسین مقایسه گردید. روش اندازه گیری میزان آزاد سازی دارو در تحقیق مذکور pH shift بوده است (۲۳). در تحقیق دیگری خصوصیات رهش و شناوری میکروبالونهای از داروهایی با **محلولیتهای** متفاوت در آب همانند

جهت بررسی میزان رهش ایندومتاسین از دستگاه شماره دو فارماکوپه آمریکا استفاده شد. بدین منظور ۵۰۰ میلی لیتر محلول اسیدی با pH معادل ۱/۲ به عنوان محیط انحلال درون بشر دستگاه ریخته شد. سپس دمای محیط آزمایش در  $37 \pm 1$  درجه سانتی گراد ثابت شد. بعد از آنکه درجه حرارت محلولها به ۳۷ درجه سانتی گراد رسید قرص ها در سطح بشر دستگاه رها گردید و وارد محیط انحلال شد. سرعت دستگاه در ۱۰۰ دور در دقیقه تنظیم گردید. سپس در فواصل ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰ دقیقه نمونه برداری صورت گرفت و بعد از هر بار نمونه برداری برای حفظ حجم محیط انحلال، به همان میزان حجم برداشته شده از محیط اسیدی جایگزین گردید. بعد از ۲ ساعت pH محیط اسیدی با سدیم فسفات به ۷/۲ رسانده شد. آنگاه هر ساعت (به مدت ۶ ساعت) نمونه برداری انجام گرفت و جذب نوری توسط اسپکتروفتومتر در طول موج ۳۱۹ قرائت و توسط منحنی استاندارد غلظت ها محاسبه گردید.

#### ۹-۲- بررسی خصوصیات شناوری:

جهت بررسی خصوصیات شناوری از دستگاه انحلال شماره دو فارماکوپه آمریکا استفاده گردید. بدین منظور ۵۰۰ میلی لیتر محلول اسیدی با  $pH = 1/2$  به عنوان محیط آزمایش درون ظرف دستگاه ریخته شد. دمای محیط آزمایش در  $37 \pm 1$  درجه سانتی گراد و سرعت دستگاه روی ۱۰۰ دور در دقیقه تنظیم گردید. سپس قرص مورد آزمایش در محیط آزمایش قرار داده شد و به مدت ۸ ساعت وضعیت قرص از لحاظ شناور بودن، غوطه ور بودن و یا ته نشینی مورد ارزیابی قرار گرفته و زمان هر گونه تغییر وضعیت ثبت گردید (۲۶).

#### ۱۰-۲- بررسی کینتیک رهش دارو:

بررسی کینتیک آزادسازی دارو بر اساس چهار مدل درجه صفر، درجه یک، هیگوشی و پیاس انجام پذیرفت. جهت بررسی کینتیک آزادسازی، داده های حاصل به مدل های درجه صفر، درجه یک، هیگوشی و پیاس برازش شد و بر اساس میزان ضریب تعیین ( $R^2$ ) (و مجموع مربعات تفاضل (SS)، مدل های کینتیکی مورد بررسی قرار گرفتند.

در مدل درجه صفر، مقدار داروی حل شده، غیر وابسته به میزان داروی اولیه است:

$$Q_t = k_0 \cdot t$$

کربوپول ۹۷۴P؛ ۵۶/۲۵ - ۱۸/۷۵، HPMC K100M؛ ۷۵ - ۱۸/۷۵، لاکتوز؛ ۴۸/۷۵ - ۱۸/۷۵، عامل شناوری (مخلوط اسید سیتریک و بی کربنات سدیم به نسبت ۱ به ۱) ۷/۵ - ۳/۲۸ و استئارات منیزیم ۱/۵ - ۱/۳۱.

پس از تهیه قرص ها آزمونهای اولیه شامل یکنواختی وزن، سختی، فرسایش، Tensile strength، یکنواختی ماده مؤثره (تعیین مقدار ماده مؤثره در طول موج ۳۱۹ نانومتر با استفاده از روش اسپکتروفتومتری ماوراء بنفش) انجام گرفت.

#### ۴-۲- تعیین سختی و استحکام کششی (Tensile strength) قرصها

با استفاده از دستگاه سختی سنج (Erweka) سختی ده قرص از هر فرمولاسیون اندازه گیری گردید و با استفاده از معادله زیر استحکام کششی آنها محاسبه شد (۲۵).

$$T = 2P / DH\pi$$

که T استحکام کششی دیسک بر حسب  $N/mm^2$ ، P سختی دیسک بر حسب نیوتن، D و H به ترتیب قطر و ضخامت دیسک بر حسب میلی متر میباشند.

#### ۵-۲- تعیین یکنواختی وزن

ده عدد قرص از هر فرمولاسیون بصورت تصادفی انتخاب و توسط ترازوی دیجیتال توزین و میانگین و انحراف استاندارد وزن تعیین شد.

#### ۶-۲- تعیین فرسایش قرص

ده عدد قرص از هر فرمولاسیون بصورت تصادفی انتخاب و توزین گردید و در داخل دستگاه فرسایش سنج (Erweka) به مدت ۴ دقیقه با سرعت ۲۵ دور در دقیقه قرار داده شد. پس از گرد گیری، قرصها دوباره توزین و در نهایت درصد فرسایش قرصها بر مبنای درصد کاهش وزن قرصها تعیین شد.

#### ۷-۲- تعیین مقدار ایندومتاسین در قرصهای ماتریکسی

سه عدد قرص از هر فرمولاسیون بصورت تصادفی انتخاب و در هاون به پودر تبدیل شد، سپس معادل وزن یک قرص از پودر حاصله برداشته و آب و الکل مخلوط گردید. در نهایت محلول را صاف نموده و به حجم ۱۰۰ میلی لیتر رسانده شد. جذب محلول در طول موج ۳۱۹ نانومتر در مقابل بلانک قرائت شد. با استفاده از منحنی استاندارد غلظت محلول و مقدار دارو در هر قرص تعیین شد.

#### ۸-۲- بررسی میزان آزادسازی

مطالعات رهش دارو در نمودارهای ۱ الی ۴ ذکر شده است.

در فرمولاسیون های  $F_1$  و  $F_2$  از مقادیر مختلف کربوپول به تنهایی استفاده گردید. در فرمولاسیون  $F_1$  از نسبت ۲ به ۱ دارو- پلیمر و در فرمولاسیون  $F_2$  از نسبت ۱ به ۱ دارو- پلیمر استفاده شد. نتایج بدست آمده از بررسی سرعت انحلال نشان داد که دو برابر کردن میزان پلیمر در فرمولاسیون  $F_2$  نسبت به  $F_1$  سرعت رهش را به طور معناداری کاهش میدهد.  $(P=0/000)$  به طوریکه در فرمولاسیون  $F_1$  بعد از ۸ ساعت ۴۸٪ و در فرمولاسیون  $F_2$  ۳۸٪ از دارو آزاد گردید. از نظر خصوصیات شناوری نیز فرمولاسیون  $F_1$  به مدت ۱۰ دقیقه در سطح محیط انحلال شناور باقی ماند و فرمولاسیون  $F_2$  در کل مدت آزمایش در ته محیط انحلال باقی ماند و شناور نبود.

به منظور بررسی کینتیک رهش دارو داده های بدست آمده از بررسی سرعت انحلال به مدل های کینتیکی مختلف برازش داده شد. نتایج بدست آمده نشان می دهد که آزادسازی دارو از فرمولاسیون  $F_1$  و  $F_2$  از کینتیک درجه صفر پیروی می نماید. در فرمولاسیون  $F_5$  از ۱۸/۷۵ میلی گرم لاکتوز استفاده شد. استفاده از لاکتوز در فرمولاسیون  $F_5$  به میزان زیادی باعث افزایش شدید سرعت آزادسازی دارو از قرص ها شد ، بطوریکه بعد از ۳ ساعت کل داروی موجود در سیستم دارورسانی آزاد و تفاوت معناداری بین سرعت آزادسازی فرمولاسیون های  $F_1$  و  $F_5$  مشاهده شد  $(P=0/000)$ . از نظر کینتیک رهش نیز نتایج نشان می دهد که کینتیک آزادسازی در فرمولاسیون  $F_5$  از رابطه پپاس پیروی می نماید. نمای رهش پپاس  $(n=0/5827)$  نشان می دهد که هر دو فرآیند انتشار و فرسایش در آزاد شدن دارو دخالت دارد. از نظر خصوصیات شناوری فرمولاسیون  $F_5$  در کل مدت آزمایش در محیط انحلال ته نشین بود. در فرمولاسیون  $F_8$  از نسبت ۱ به ۱ لاکتوز - پلیمر  $(37/5mg)$  استفاده گردید.

افزایش میزان لاکتوز و پلیمر نسبت به فرمولاسیون  $F_5$  تغییری در سرعت آزادسازی ایجاد نکرد. بطوریکه سرعت رهش آزادسازی دارو از فرمولاسیون از نظر آماری تفاوت معناداری با یکدیگر ندارند  $(1/000=P)$ . از نظر خصوصیات شناوری نیز ۲ برابر کردن مقدار پلیمر تاثیری بر خصوصیات شناوری نداشت. بطوریکه این فرمولاسیون نیز از ابتدای شروع آزمایش

در این رابطه  $Q_t$  معادل مقدار داروی حل شده تا زمان  $t$  و  $k_0$  ثابت سرعت درجه صفر دارو است. در مدل درجه یک تغییرات مقدار ماده حل نشده به زمان، با توان اول مقدار داروی حل نشده ارتباط مستقیم دارد:

$$\ln M = \ln M_0 - k_1 t$$

در این رابطه  $M$ ، مقدار داروی حل نشده در زمان  $t$ ،  $M_0$  مقدار تام داروی مورد مطالعه و  $k_1$  ثابت سرعت درجه اول است.

مدل هیگوشی در بیان رهش دارو از ماتریکسهای همگن به کار می رود. در این حالت رهش دارو به وسیله نفوذ مواد محلول در ماتریکس کنترل و محدود می شود و مکانیسم آزاد سازی از دیفوزیون پیروی می کند. در این مدل مقدار داروی حل شده با ریشه دوم زمان در ارتباط است:

$$Q_t = kt^{1/2}$$

در مدل پپاس جزء داروی آزاد شده نسبت به داروی تام با توان  $n$  ام زمان در ارتباط می باشد.

$$M_t/M = kt^{-n}$$

در این مدل اگر  $n$  معادل ۰/۵ باشد، مکانیسم رهش از قانون انتشار فیک یا پدیده دیفوزیون پیروی می کند. اگر مقدار  $n$  بین ۰/۵ تا ۱ باشد مکانیسم دیفوزیون و فرسایش (Erosion) ماتریکس پلیمری در رهش دارو مؤثر می باشند، و اگر  $n$  برابر یک باشد، رهش دارو مستقل از زمان است یا به عبارتی از مدل درجه صفر پیروی می کند، در سایر موارد مکانیسم خاصی را نمی توان برای رهش دارو عنوان نمود.

### ۱۱-۲- آنالیز آماری :

جهت بررسی داده های حاصل از آزمون رهش دارو از آنالیز واریانس و آزمون توکی (Tukey Test) استفاده گردید و ارزش  $P$  کوچکتر از ۰/۰۵ به عنوان مبنای نظر گرفته شد.

## ۳- نتایج

خصوصیات فیزیکی قرصهای آهسته رهش ایندومتاسین در جدول شماره ۲، پارامترهای کینتیکی رهش ایندومتاسین از قرصهای ماتریکسی در جدول شماره ۳ و نتایج مدت زمان شناوری و زمان تاخیر شناور شدن فرمولاسیونهای مختلف در جدول شماره ۴ مشخص گردیده است. نتایج حاصل از

آزادسازی دارو نداشت و کینتیک آزادسازی همانند فرمولاسیون  $F_3$  از درجه صفر پیروی می کند.

دو برابر کردن میزان پلیمر باعث تغییر در خصوصیات شناوری فرمولاسیون  $F_4$  نسبت به  $F_3$  شد بطوریکه فرمولاسیون  $F_4$  به مدت ۱۸ دقیقه در سطح محیط انحلال شناور باقی ماند و سپس ته نشین شد. در فرمولاسیون  $F_6$  میزان پلیمر در مقایسه با فرمولاسیون  $F_3$  به نصف کاهش داده شد و به همان نسبت نیز از لاکتوز در فرمولاسیون استفاده شد. این امر یعنی کاهش همزمان پلیمر با استفاده از لاکتوز منجر به افزایش سرعت رهش دارو به میزان بسیار زیادی گردید بطوریکه بعد از ۸ ساعت حدود ۷۵٪ دارو از قرص ایندومتاسین آزاد گردید از نظر آماری تفاوت معناداری بین سرعت آزادسازی از دو فرمولاسیون  $F_3$  و  $F_6$  مشاهده گردید ( $P=0/000$ ).

در فرمولاسیون  $F_7$  میزان لاکتوز و پلیمر در مقایسه با فرمولاسیون  $F_6$  به دو برابر افزایش پیدا کرد. نتایج حاصل از بررسی سرعت انحلال فرمولاسیون  $F_7$  نشان می دهد که سرعت رهش نسبت به فرمولاسیون  $F_6$  تفاوت معناداری ندارند ( $P=0/124$ ). از نظر خصوصیات شناوری هم  $F_7$  در کل مدت آزمایش ته نشین بود. از نظر کینتیک آزادسازی همانند فرمولاسیون  $F_6$  کینتیک آزادسازی از درجه صفر پیروی می نماید.

در فرمولاسیون  $F_{12}$ ، HPMC، در مقایسه با فرمولاسیون  $F_7$  کاهش یافت. این امر منجر به افزایش سرعت رهش دارو در مقایسه با فرمولاسیون  $F_7$  گردید. از نظر آماری هم تفاوت معناداری در سرعت آزادسازی بین فرمولاسیون  $F_7$  و  $F_{10}$  مشاهده می گردد ( $P=0/001$ ).

در فرمولاسیون  $F_{10}$  میزان لاکتوز در مقایسه با  $F_{12}$  افزایش پیدا کرد. افزایش میزان لاکتوز منجر به افزایش سرعت آزادسازی در مقایسه با فرمولاسیون  $F_{12}$  شد بطوریکه بعد از ۸ ساعت ۷۸٪ دارو از شکل دارویی آزاد گردید.

از نظر آماری تفاوت معناداری در سرعت آزادسازی بین فرمولاسیون های  $F_{10}$  و  $F_{12}$  مشاهده گردید ( $P=0/000$ ).

از نظر خصوصیات شناوری این تغییر تاثیری بر خصوصیات شناوری نداشت و فرمولاسیون  $F_{10}$  نیز همانند فرمولاسیون  $F_{12}$  در کل مدت آزمایش به صورت ته نشین در محیط انحلال باقی ماند.

تا انتها به صورت ته نشین در محیط انحلال باقی ماند. از نظر کینتیک آزادسازی نیز کینتیک آزادسازی فرمولاسیون همانند فرمول  $F_5$  از رابطه پیاس پیروی می نماید. نمای رهش رابطه پیاس نیز نشان می دهد که هر دو فرآیند انتشار و فرسایش در آزاد شدن دارو از شکل دارویی دخالت دارد ( $n=0/6012$ ). در فرمولاسیون  $F_9$  برای کاهش سرعت آزادسازی نسبت به فرمولاسیون های  $F_5$  و  $F_8$  میزان کربوپول افزایش ( $56/25$ ) و لاکتوز کاهش ( $18/75$ ) یافت ولی نتایج بدست آمده نشان می دهد که افزایش میزان پلیمر و کاهش لاکتوز تا این حد نیز تاثیری بر کاهش سرعت آزادسازی در مقایسه با فرمولاسیون های  $F_5$  و  $F_8$  نداشت. در این فرمولاسیون نیز کل مقدار دارو بعد از ۳ ساعت آزاد گردید و از نظر آماری نیز تفاوت معناداری بین سرعت آزادسازی فرمولاسیون های  $F_5$  و  $F_8$  و  $F_9$  مشاهده نمی گردد ( $P=1/000$ ). از نظر خصوصیات شناوری نیز ۲ برابر کردن میزان پلیمر تاثیری بر کینتیک آزادسازی نداشته و کینتیک آزادسازی همانند فرمولاسیون های  $F_5$  و  $F_8$  از رابطه پیاس پیروی می نماید با این تفاوت که این مسئله باعث افزایش نمای رهش رابطه پیاس گردیده است ( $n=0/6987$ )، که نشان دهنده افزایش نقش فرسایش نسبت به انتشار در مکانیسم آزادسازی دارو می باشد. به منظور بررسی تاثیر پلیمر HPMC بر سرعت رهش و خصوصیات شناوری فرمولاسیون های  $F_3$  و  $F_4$  طراحی گردید. در فرمولاسیون های  $F_3$  از نسبت ۲ به ۱ دارو - پلیمر استفاده گردید. نتایج بدست آمده از بررسی سرعت انحلال فرمولاسیون  $F_3$  نشان می دهد که این میزان HPMC سرعت رهش را به میزان زیادی کاهش می دهد به طوریکه بعد از ۸ ساعت فقط ۳۵٪ دارو از شکل دارویی آزاد می گردد. از نظر خصوصیات شناوری نیز قرص ایندومتاسین در کل مدت آزمایش در محیط انحلال غوطه ور باقی ماند. از نظر کینتیک آزادسازی هم فرمولاسیون  $F_3$  از کینتیک درجه صفر پیروی می نماید. در فرمولاسیون  $F_4$  میزان پلیمر به دو برابر افزایش پیدا کرد و از نسبت ۱ به ۱ دارو - پلیمر استفاده شد. افزایش میزان پلیمر باعث کاهش ناچیز سرعت آزادسازی دارو در مقایسه با فرمولاسیون  $F_3$  گردید. بطوریکه سرعت آزادسازی بین فرمولاسیون  $F_3$  و  $F_4$  اختلاف معناداری با هم ندارند. ( $P=0/336$ ) از نظر کینتیک آزادسازی دارو نیز افزایش میزان پلیمر تاثیری در کینتیک

کینتیک آزادسازی نیز از کینتیک درجه صفر پیروی می نماید. در فرمولاسیون  $F_{14}$  میزان عامل ایجاد کننده گاز به ۲/۵٪ کاهش داده شد. این امر منجر به کاهش سرعت آزادسازی گردید بطوریکه بعد ۷ ساعت کل داروی موجود در شکل دارویی از قرص ایندومتاسین آزاد گردید. که این امر نشاندهنده تاثیر میزان عامل ایجاد کننده گاز بر سرعت آزادسازی می باشد. از طرف دیگر اگرچه کاهش عامل ایجاد کننده گاز باعث کاهش سرعت آزادسازی می گردد ولی کاهش آن باعث کاهش مدت زمان شناوری نیز می شود. کینتیک آزادسازی دارو از درجه صفر پیروی می کند. در فرمولاسیون  $F_{15}$  برای افزایش مدت زمان شناوری عامل ایجاد کننده گاز مجدداً ۵٪ افزایش داده شد این امر منجر به افزایش مدت زمان شناوری و افزایش سرعت آزادسازی دارو گردید.

در مرحله بعد از ترکیب دو پلیمر HPMC K100M و کربوپول 974 p در تهیه ماتریکس ها استفاده گردید. ( $F_{16}, F_{17}, F_{18}$ ). در فرمولاسیون  $F_{16}$  از نسبت یک به یک دارو - پلیمر، همچنین از عامل ایجاد کننده گاز به میزان ۲/۵٪ استفاده شد. استفاده همزمان از دو پلیمر منجر به کاهش آزادسازی دارو و همچنین ته نشین ماندن قرص در کل مدت زمان آزمایش شد. در فرمولاسیون  $F_{17}$  میزان کربوپول در مقایسه با  $F_{16}$  به نصف کاهش یافت. این امر منجر به ایجاد اختلاف معناداری در سرعت آزادسازی دارو در بین دو فرمولاسیون نگردید ( $P=0/088$ ). از نظر خصوصیات شناوری در کل مدت زمان آزمایش ته نشین بود و از نظر کینتیک آزادسازی دارو از درجه صفر پیروی می نماید. در فرمولاسیون  $F_{18}$  میزان HPMC در مقایسه با فرمولاسیون  $F_{16}$  به نصف کاهش یافت. این امر منجر به افزایش معناداری در سرعت آزادسازی دارو در مقایسه با فرمولاسیون  $F_{16}$  گردید ( $P=0/000$ ). از نظر خصوصیات شناوری در کل مدت زمان آزمایش ته نشین بوده و از نظر کینتیک آزادسازی از درجه صفر پیروی می نماید.

از نظر کینتیک رهش نیز افزایش میزان لاکتوز باعث تغییر در کینتیک آزادسازی دارو گردید. بطوریکه کینتیک آزادسازی از صفر به یک تغییر پیدا کرد. در فرمولاسیون  $F_{11}$  از عوامل ایجاد کننده گاز به میزان ۵٪ استفاده گردید. بقیه اجزا فرمولاسیون مشابه فرمولاسیون  $F_{10}$  می باشد. استفاده از ۵٪ عوامل ایجاد کننده گاز منجر به افزایش بسیار شدید سرعت آزادسازی دارو در مقایسه با فرمولاسیون  $F_{10}$  گردید. بطوریکه بعد از ۳ ساعت تمام مقادیر داروی موجود در ایندومتاسین آزاد گردید. عوامل ایجاد کننده گاز در حضور آب با یکدیگر واکنش داده و گاز  $CO_2$  آزاد می گردد. به نظر می رسد آزاد شدن گاز  $CO_2$  و استفاده از عوامل ایجاد کننده گاز به میزان ۵٪ باعث متلاشی شدن سریع ماتریکس می گردد. از نظر آماری تفاوت معناداری بین سرعت آزادسازی فرمولاسیون  $F_{10}$  و  $F_{11}$  مشاهده گردید ( $P=0/000$ ).

از نظر خصوصیات شناوری نیز استفاده از عوامل ایجاد کننده گاز منجر به شناور ماندن قرص در کل مدت زمان آزمایش در محیط انحلال گردید. در حالیکه در فرمولاسیون  $F_{10}$  قرص ایندومتاسین در کل مدت آزمایش ته نشین بود. کینتیک آزادسازی دارو نیز از رابطه پپاس پیروی می نماید. نمای رهش رابطه پپاس هم نشان می دهد فرآیند انتشار و فرسایش در آزادسازی دارو از شکل دارویی دخالت دارند. با توجه به اینکه دارو از فرمولاسیون  $F_{11}$  با سرعت بسیار بالایی آزاد می گردد. برای کاهش سرعت آزادسازی میزان لاکتوز در فرمولاسیون  $F_{13}$  در مقایسه با  $F_{11}$  کاهش پیدا کرد. کاهش میزان لاکتوز منجر به کاهش سرعت آزادسازی گردید. بطوریکه بعد از ۴ ساعت کل مقدار داروی موجود در فرمولاسیون  $F_{13}$  آزاد شد. از نظر آماری نیز اختلاف معناداری بین سرعت آزادسازی فرمولاسیون  $F_{11}$  و  $F_{13}$  مشاهده می گردد ( $P=0/000$ ). از نظر خصوصیات شناوری نیز  $F_{13}$  مشابه با  $F_{11}$  در کل مدت آزمایش در سطح محیط انحلال شناور باقی ماند.

در فرمولاسیون  $F_{13}$  بدلیل کاهش میزان لاکتوز سرعت آزادسازی در مقایسه با  $F_{11}$  کاهش می یابد.

جدول ۱. میزان مواد تشکیل دهنده فرمولاسیون ها بر حسب میلی گرم

عامل شناوری	لاکتوز	HPMC K100M	Carbopol 974P	دارو	کد فرمولاسیون
-	-	-	۳۷/۵	۷۵	F1
-	-	-	۷۵	۷۵	F2
-	-	۳۷/۵	-	۷۵	F3
-	-	۷۵	-	۷۵	F4
-	۱۸/۷۵	-	۱۸/۷۵	۷۵	F5
-	۱۸/۷۵	۱۸/۷۵	-	۷۵	F6
-	۳۷/۵	۳۷/۵	-	۷۵	F7
-	۳۷/۵	-	۳۷/۵	۷۵	F8
-	۱۸/۷۵	-	۵۶/۲۵	۷۵	F9
-	۵۶/۲۵	۱۸/۷۵	-	۷۵	F10
۷/۵(۵٪)	۴۸/۷۵	۱۸/۷۵	-	۷۵	F11
-	۳۷/۵	۱۸/۷۵	-	۷۵	F12
۷/۵(۵٪)	۳۰	۱۸/۷۵	-	۷۵	F13
۳/۷۴(۲/۵٪)	۳۳/۷۶	۳۷/۵	-	۷۵	F14
۷/۵(۵٪)	۳۰	۳۷/۵	-	۷۵	F15
۳/۷۵(۲/۵٪)	-	۳۷/۵	۳۷/۵	۷۵	F16
۳/۲۸(۲/۵٪)	-	۳۷/۵	۱۸/۷۵	۷۵	F17
۳/۲۸(۲/۵٪)	-	۱۸/۵۷	۳۷/۵	۷۵	F18

جدول ۲. خصوصیات فیزیکی قرصها ی ماتریکسی آهسته رهش ایندومتاسین

کد فرمولاسیون	وزن (mg) (n=۱۰)	سختی (N <sup>a</sup> ) (n=۱۰)	استحکام کششی (N/mm <sup>2</sup> ) (n=۱۰)	فرسایش (%)	مقدار دارو (%) (n=۴)
F1	۱۱۳ ± ۲/۲	۶۶/۶۰ ± ۴/۸۱	۳/۷۷ ± ۰/۲۷	۰/۳۰۰	۹۸/۶۸ ± ۰/۸۲
F2	۱۵۲ ± ۳/۷	۷۲/۲۰ ± ۴/۵۲	۳/۰۷ ± ۰/۱۹	۰/۳۳۰	۹۹/۳۸ ± ۱/۰۰
F3	۱۱۱ ± ۲/۶	۷۰/۶۰ ± ۳/۶۱	۳/۹۹ ± ۰/۲۰	۰/۸۸۹	۹۹/۰۸ ± ۰/۶۶
F4	۱۴۹ ± ۳/۸	۷۳/۸۰ ± ۲/۱۶	۳/۱۴ ± ۰/۰۹	۰/۶۶۶	۹۹/۶۵ ± ۰/۸۰
F5	۱۱۴ ± ۴/۱	۷۲/۶۰ ± ۳/۵۰	۴/۱۱ ± ۰/۱۹	۰/۹۲۵	۹۸/۵۲ ± ۱/۴۶
F6	۱۱۳ ± ۳/۹	۴۴/۴۰ ± ۲/۶۶	۲/۵۱ ± ۰/۱۵	۰/۶۰۱	۹۹/۲۰ ± ۰/۴۵
F7	۱۵۴ ± ۳/۴	۵۳/۶۰ ± ۵/۲۳	۲/۲۸ ± ۰/۲۲	۰/۶۶۳	۹۹/۱۳ ± ۰/۷۴
F8	۱۵۳ ± ۳/۴	۵۲/۲۰ ± ۱/۹۹	۲/۲۲ ± ۰/۰۸	۰/۴۶۲	۹۹/۵۳ ± ۰/۳۱
F9	۱۴۸ ± ۴/۵	۴۵/۰۰ ± ۲/۷۸	۱/۹۱ ± ۰/۱۱	۰/۳۹۶	۹۹/۱۰ ± ۰/۶۷
F10	۱۴۷ ± ۴/۶	۵۰/۶۰ ± ۴/۰۲	۲/۱۵ ± ۰/۱۷	۰/۵۲۸	۹۸/۲۱ ± ۱/۳۱
F11	۱۵۱ ± ۴/۴	۵۳/۲۰ ± ۳/۷۱	۲/۲۶ ± ۰/۱۵	۰/۳۳۰	۹۹/۶۸ ± ۰/۵۵
F12	۱۵۳ ± ۳/۸	۶۴/۸۰ ± ۵/۵۹	۲/۷۶ ± ۰/۲۳	۰/۸۴۴	۹۸/۸۱ ± ۱/۵۹
F13	۱۵۲ ± ۴/۸	۵۰/۲۰ ± ۳/۰۶	۲/۱۴ ± ۰/۱۳	۰/۴۵۳	۹۸/۶۸ ± ۰/۷۴
F14	۱۵۱ ± ۳/۶	۷۹/۴۰ ± ۳/۱۲	۳/۳۸ ± ۰/۱۳	۰/۳۳۰	۹۷/۵۴ ± ۱/۴۸
F15	۱۴۹ ± ۴/۳	۵۱/۰۰ ± ۲/۹۸	۲/۱۷ ± ۰/۱۲	۰/۵۲۸	۹۹/۰۷ ± ۰/۸۵
F16	۱۵۳ ± ۳/۹	۷۷/۲۰ ± ۳/۶۷	۳/۲۹ ± ۰/۱۵	۰/۷۹۲	۹۸/۲۲ ± ۱/۳۴
F17	۱۳۵ ± ۴/۴	۵۲/۲۰ ± ۲/۰۳	۲/۵۴ ± ۰/۰۹	۰/۵۳۳	۹۹/۷۳ ± ۰/۶۵
F18	۱۳۴ ± ۳/۹	۵۵/۶۰ ± ۴/۹۶	۲/۷۱ ± ۰/۲۴	۰/۷۵۶	۹۹/۲۷ ± ۰/۴۳

a : Newton



جدول ۳. پارامترهای کینتیکی رهش ایندومتاسین از قرصهای ماتریکسی<sup>۱</sup>

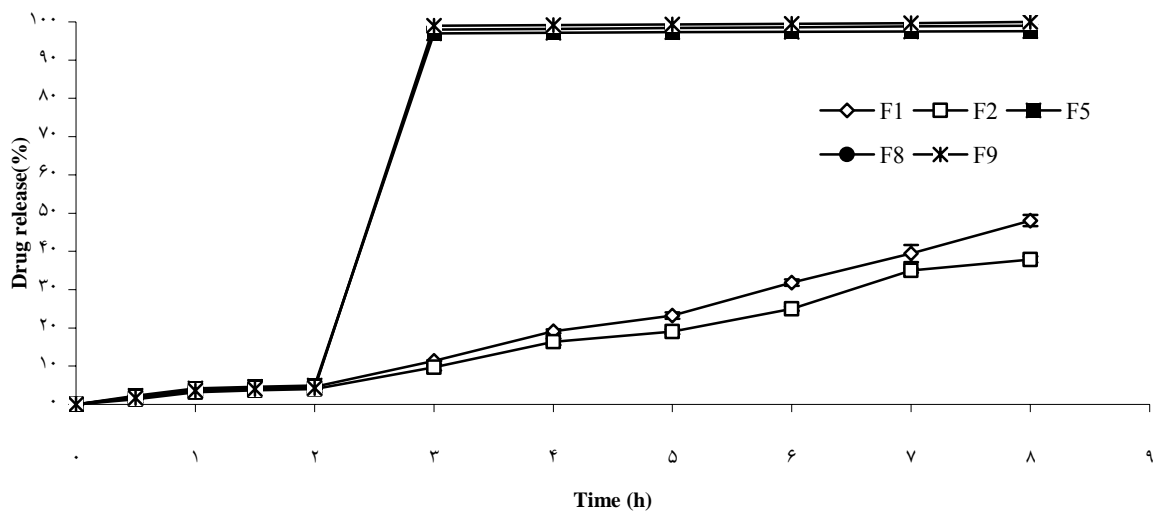
پاس			هیگوشی		درجه یک		درجه صفر		کد فرمولاسیون
R <sup>2</sup>	n	K <sub>kp</sub> (%h <sup>-n</sup> )	R <sup>2</sup>	k <sub>H</sub> (%h <sup>-1/2</sup> )	R <sup>2</sup>	k <sub>1</sub> (h <sup>-1</sup> )	R <sup>2</sup>	k <sub>0</sub> (%h <sup>-1</sup> )	
۰/۹۵۳۵	۱/۱۹۷۳	۳/۴۰	۰/۹۰۹۳	۲۱/۶۴	۰/۹۵۱۹	۰/۰۸۳۰	۰/۹۷۶۸	۶/۱۹	F1
۰/۹۶۶۹	۱/۲۱۹۹	۲/۷۴	۰/۹۱۳۰	۱۷/۷۶	۰/۹۵۸۸	۰/۰۶۳۱	۰/۹۷۵۱	۵/۰۷	F2
۰/۹۷۲۲	۱/۲۵۳۶	۲/۳۸	۰/۹۰۷۱	۱۶/۵۶	۰/۹۵۷۲	۰/۰۷۹۰	۰/۹۷۳۴	۴/۷۴	F3
۰/۹۵۳۹	۱/۲۱۵۶	۲/۰۲	۰/۸۷۹۱	۱۳/۹۱	۰/۹۴۰۸	۰/۰۴۷۴	۰/۹۵۸۶	۴/۰۱	F4
۰/۹۱۴۵	۰/۵۸۲۷	۳/۶۰	۰/۵۶۸۵	۸۲/۸۳	-	-	۰/۶۸۳۲	۴/۸۹	F5
۰/۹۰۸۵	۱/۵۳۸	۳/۱۸	۰/۹۴۰۶	۳۵/۱۱	۰/۹۴۳۵	۰/۱۶۱۹	۰/۹۶۶۲	۹/۸۳	F6
۰/۹۳۰۹	۱/۵۶۷۵	۲/۷۰	۰/۹۴۰۹	۳۲/۳۳	۰/۹۵۶۰	۰/۱۴۰۷	۰/۹۷۹۷	۹/۱۱	F7
۰/۹۱۳۹	۰/۶۰۱۲	۳/۰۸	۰/۵۶۵۸	۸۳/۱۱	-	-	۰/۶۸۰۸	۴/۹۱	F8
۰/۹۰۱۶	۰/۷۰۳۲	۲/۹۵	۰/۵۶۷۸	۸۳/۳۱	-	-	۰/۶۸۲۵	۴/۹۲	F9
۰/۹۰۲۹	۱/۵۴۴۶	۳/۵۴	۰/۹۴۴۶	۳۸/۵۶	۰/۹۴۹۲	۰/۱۹۱۰	۰/۹۶۲۹	۱۰/۷۵	F10
۱/۰۰۰	۰/۷۲۰۸	۵۵/۳۱	۰/۹۴۲۱	۱۰۲/۴۴	-	-	۹۲/۷۶	۲/۲۰	F11
۰/۹۲۵۰	۱/۴۸۵۴	۳/۱۷	۰/۹۳۸۳	۳۰/۶۱	۰/۹۷۵۲	۰/۱۲۳۸	۰/۹۵۰۵	۸/۴۶	F12
۰/۹۴۱۷	۰/۵۹۰۴	۳۰/۳۲	۰/۹۳۵۷	۶۶/۷۲	-	-	۰/۹۷۰۰	۷/۵۲	F13
۰/۹۵۴۵	۰/۷۳۵۷	۲۲/۵۸	۰/۹۸۲۱	۴۵	-	-	۰/۹۸۳۳	۱۲/۵۶	F14
۰/۹۶۶۶	۰/۴۸۶۰	۲۶/۷۳	۰/۹۶۸۲	۴۹/۱۸	-	-	۰/۹۶۹۷	۱۲/۲۲	F15
۰/۸۹۴۷	۰/۶۳۷۰	۹/۱۷	۰/۸۷۶۰	۱۶/۵۵	۰/۹۲۱۵	۰/۰۶۳۵	۰/۹۵۲۹	۴/۸۱	F16
۰/۸۹۰۴	۰/۶۸۵۴	۱۰/۰۹	۰/۸۸۲۳	۲۱/۲۶	۰/۹۲۳۴	۰/۰۸۹۷	۰/۹۶۱۴	۶/۱۳	F17
۰/۸۹۷۶	۰/۷۶۴۰	۱۲/۰۵	۰/۹۱۹۲	۳۵/۵۰	۰/۹۵۲۳	۰/۲۰۱۲	۰/۹۸۰۹	۱۰/۱۳	F18

۱: مقادیر جدول میانگین چهار داده رهش می باشد.

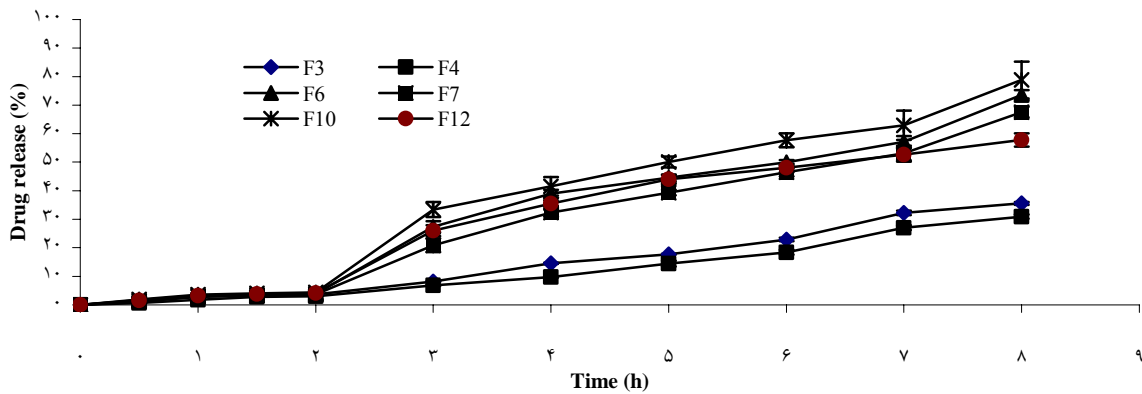
جدول ۴. نتایج مدت زمان شناوری و زمان تاخیر شناور شدن فرمولاسیونهای مختلف<sup>۱</sup> (n = ۶)

میانگین زمان تاخیر شناوری (ثانیه)	میانگین مدت شناوری (دقیقه)	کد فرمولاسیون
۲۵ ± ۳/۵	۱۰ ± ۰/۵	F1
۲۸ ± ۴/۶	۱۸ ± ۰/۶	F4
۴۰ ± ۵/۶	۴۸۰ ± ۱۵	F11
۳۸ ± ۶/۷	۴۸۰ ± ۱۲	F13
۳۲ ± ۴/۴	۹۰ ± ۲/۲	F14
۳۵ ± ۶/۶	۴۸۰ ± ۲/۸	F15

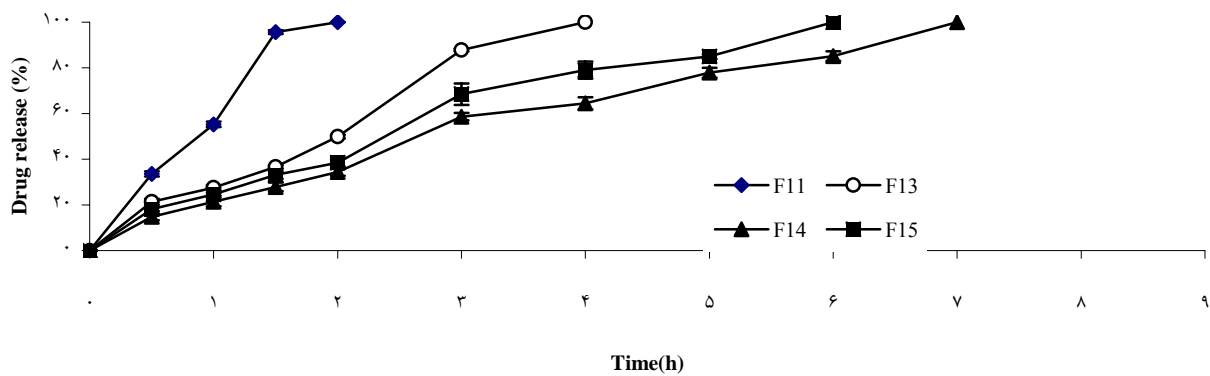
۱: سایر فرمولاسیونها شناوری در سطح محیط آزمایش نداشتند.



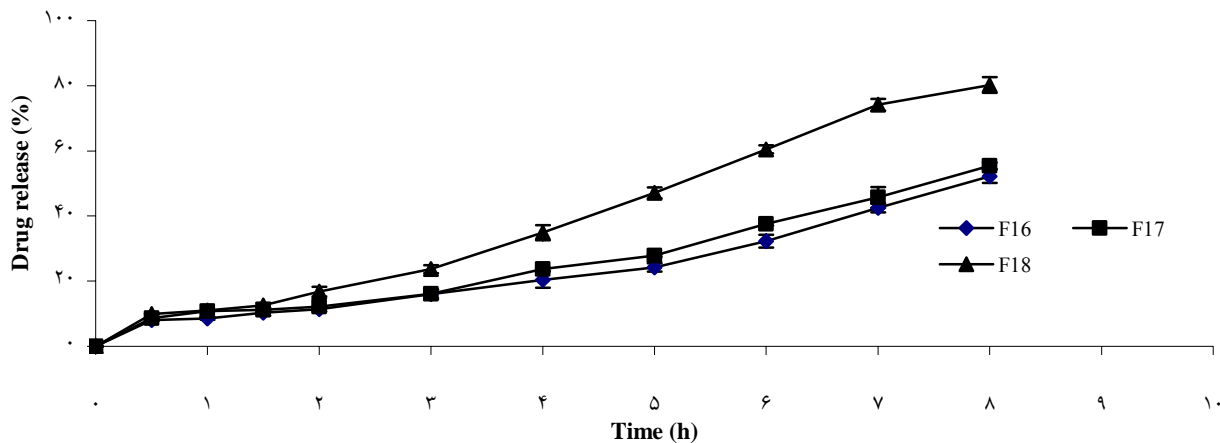
نمودار ۱. مقایسه درصد ایندومتاسین آزاد شده از فرمولهای F1, F2, F5, F8, F9 در دو ساعت اول در محلول با pH, ۱/۲ و سپس در محلول با pH = ۷/۲ (انحراف استاندارد ± میانگین، n=۴)



نمودار ۲. مقایسه درصد ایندومتاسین آزاد شده از فرمولهای F3, F4, F6, F7, F10, F12 در دو ساعت اول در محلول با pH, ۱/۲ و سپس در محلول با pH = ۷/۲ (انحراف استاندارد ± میانگین، n=۴)



نمودار ۳. مقایسه درصد ایندومتاسین آزاد شده از فرمولهای F11, F13, F14, F15 در دو ساعت اول در محلول با pH, ۱/۲ و سپس در محلول با pH = ۷/۲ (انحراف استاندارد ± میانگین، n=۴)



نمودار ۴. مقایسه درصد ایندومتاسین آزاد شده از فرمولهای F16, F17, F18 در دو ساعت اول در محلول با pH ۱/۲ و سپس در محلول با pH=۷/۲ (انحراف استاندارد ± میانگین، n=۴)

#### ۴ - بحث

دو پارامتر طبق استانداردهای مربوطه را نشان می دهد (۲۷ و ۲۸).

در فرمولاسیون های F<sub>1</sub>، F<sub>2</sub> از مقادیر مختلف کربوپول به تنهایی استفاده گردید. هر دو فرمولاسیون در pH اسیدی آزادسازی بسیار ناچیزی دارند ولی با افزایش pH آزادسازی افزایش پیدا کرد و این بدلیل حالیت کم ایندومتاسین در محیط اسیدی می باشد. نتایج حاصل از بررسی سرعت رهش فرمولاسیون های F<sub>1</sub> و F<sub>2</sub> نشان داد که سرعت آزادسازی دارو بسیار کند و آهسته می باشد به همین دلیل به منظور افزایش سرعت رهش دارو از فرمولاسیون های حاوی کربوپول، از لاکتوز که یک پرکننده محلول در آب می باشد استفاده گردید (فرمولاسیون های F<sub>5</sub> و F<sub>8</sub> و F<sub>9</sub>). لاکتوز باعث کم شدن درصد پلیمر در ماتریکس شده و بنابراین با کاهش درصد پلیمر، استحکام و قوام لایه ژلی تشکیل شده در اطراف ماتریکس نیز کاهش می یابد و محیط انحلال راحت تر و آسان تر به داخل ماتریکس نفوذ کرده و دارو نیز از آن به درون محیط انحلال انتشار پیدا می نماید. از طرف دیگر افزایش مقدار اجزای محلول در آب مثل لاکتوز در داخل ماتریکس باعث افزایش تخلخل شبکه پلیمری موجود شده، بنابراین سرعت رهش دارو افزایش می یابد. افزایش لاکتوز به عنوان یک پرکننده محلول در آب رهش دارو را عمدتاً به وسیله تغییر دادن قابلیت نفوذ دارو در لایه ژلی تغییر می دهد. سرعت انحلال ماتریکسی به طور معکوس با نسبت پلیمر - لاکتوز متناسب می

مصرف دارو بصورت خوراکی تابحال مقبول ترین روش دارو رسانی بوده است که این امر به سبب سهولت تجویز و مصرف، پذیرش بیمار و انعطاف پذیری در فرمولاسیون می باشد. تلاش های بسیاری در زمینه ایجاد شکل های دارویی که زمان طولانی تری در معده باقی بمانند انجام گرفته است که یکی از این تلاش ها تهیه سیستم های دارورسانی شناور می باشد. در این تحقیق نیز تلاش شده است که با استفاده از پلیمرهای HPMC K100M و کربوپول 974P قرص های ماتریکسی شناور از ایندومتاسین تهیه گردد. بدین منظور ابتدا تصمیم به تهیه قرص های ماتریکسی از هر یک دو پلیمر به تنهایی و در مرحله بعد ترکیبی از دو ترکیبی از دو پلیمر گرفته شد.

آزمایشات اولیه روی خصوصیات فیزیکوشیمیایی قرصهای ماتریکسی شامل یکنواختی وزن، سختی، فرسایش، استحکام کششی و تعیین مقدار انجام گردید. نتایج نشان می دهد که میزان دارو در تمام فرمولاسیونها در محدوده ۹۷/۵۴٪ تا ۹۹/۷۳٪ قرار دارد که می توان نتیجه گرفت مقدار دارو در این فرمولاسیونها در حد قابل قبولی می باشد. همچنین میزان سختی قرصها در محدوده ۴۴/۴۰ نیوتن تا ۷۹/۴۰ نیوتن و درصد فرسایش بین ۰/۳۰ تا ۰/۹۲ بود که با توجه به اینکه حداقل سختی قرصهای خوراکی ۳۹ نیوتن و میزان فرسایش مورد قبول کمتر از ۱ درصد می باشد، نتایج مناسب بودن این

آزاد شدن دارو در محیط قلیایی در نتیجه افزایش یافتن میزان حلالیت ایندومتاسین می باشد. جهت بررسی تاثیر پلیمر HPMC بر سرعت رهش و خصوصیات شناوری فرمولاسیون های  $F_3$  و  $F_4$  طراحی گردید. از دلایل اصلی انتخاب HPMC، قدرت هیدراتاسیون بالا و متعاقب آن تشکیل سریع لایه ویسکوز، امکان ساخت قرص توسط روش کمپرسیون مستقیم و عدم وابستگی به pH محیط است.

در فرمولاسیون هایی که از HPMC به تنهایی استفاده شد سرعت آزادسازی دارو بسیار پایین بود. بنابراین برای افزایش سرعت آزادسازی دارو در فرمولهای بعدی ( $F_6$  و  $F_7$  و  $F_{10}$  و  $F_{12}$ ) یا میزان HPMC کاهش داده شد و یا از لاکتوز به عنوان پر کننده محلول در آب استفاده گردید.

عوامل ایجاد کننده گاز جهت کمک به ایجاد حالت شناوری بوسیله آزاد کردن گاز و ایجاد حباب های هوا در فرمولاسیون های اشکال دارویی شناور استفاده می گردد. رهش دارو از قرصهای تهیه شده حاوی مقادیر بیشتر عوامل ایجاد کننده گاز ( $F_{15}$ ) در مقایسه با آنهایی که مقادیر کمتری از عوامل ایجاد کننده گاز دارند ( $F_{14}$ )، سریعتر بود. دلیل این پدیده بیشتر بودن تخلخل یا حجم داخلی غشاء پلیمری و در نهایت تماس آسانتر محیط انحلال با دارو در قرصهای حاوی مقادیر بیشتر عوامل ایجاد کننده گاز می باشد.

در فرمولاسیون  $F_{16}$  و  $F_{17}$  و  $F_{18}$  که از ترکیب HPMC و کربوپول استفاده شده با این که از عامل ایجاد کننده گاز به میزان ۲/۵٪ استفاده شد ولی هیچ کدام شناور نبودند که احتمالاً بدلیل استفاده از کربوپول همراه با HPMC می باشد. کربوپول دارای تاثیری منفی بر رفتار شناوری است که بدلیل جذب رطوبت بالا توسط کربوپول در مقایسه با HPMC می باشد که این جذب بالای رطوبت توسط کربوپول باعث افزایش دانسیته و کاهش شناوری می شود (۱۶).

جهت تعیین مکانیسم آزادسازی دارو از مدل های مختلف کینتیکی استفاده و ضرایب تعیین حاصل از آنها با هم مقایسه شد. با توجه به جدول ۳ مشخص می شود که فرمولاسیونهای  $F_5$ ,  $F_8$ ,  $F_9$ ,  $F_{11}$  از مدل پپاس و فرمولاسیون  $F_{12}$  از مدل درجه یک پیروی می کند. کینتیک رهش در مورد سایر فرمولاسیونها با مدل درجه صفر تطابق دارد. در فرمولاسیونهایی که

باشد. قابلیت نفوذ آب به داخل ماتریکسی فقط به غلظت کل عوامل ایجاد کننده ژل صرف نظر از ماهیت شیمیایی یا بعد پلیمریزاسیون آن بستگی دارد. بنابراین وارد کردن لاکتوز سبب کاهش عامل ایجاد کننده ژل شده و نفوذ آب به داخل ماتریکس تسهیل می گردد. با ورود آب به داخل ماتریکس، لاکتوز در آن حل شده و از طریق انتشار از ماتریکس تخلیه می گردد. این امر سبب تفاوت در ترکیب ژل در بین فرمولاسیون های مختلف دارای مقادیر متفاوت از لاکتوز می گردد.

هر چه مقدار لاکتوز در ماتریکس بیشتر باشد، نیاز به زمان کوتاهتری برای تبدیل هسته خشک ماتریکس به ژل مورد نیاز می باشد. لاکتوز همچنین پیچ و خم منافذ مسیر انتشار دارو را کاهش می دهد که این امر نیز خود به آزاد شدن سریع دارو کمک می نماید (۲۹).

پلیمر کربوپول خاصیت رتارد کننده و زیست چسبی خوبی دارد. کربوپول هنگامیکه به آب یا سایر محلول های پلار افزوده گردد، به سرعت تر می شود و به شکل توده هایی متراکم می گردد. سطح این توده های مرطوب به سرعت حل شده و لایه محافظی را تشکیل می دهد که از تر شدن بخش خشک داخلی ممانعت می نماید.

برای افزایش ویسکوزیته بایستی مولکول پلیمر کاملاً از حالت حلقوی خارج گردد. به این منظور خنثی سازی پلیمر توسط یک باز صورت می گیرد. این خنثی کننده رزین رایونیزه نموده و بار منفی در طول زنجیره پلیمر ایجاد می کند. دفع بارهای منفی موجب بسط و توسعه مولکول شده و در نتیجه موجب غلیظ شدن محلول خواهد شد. با توجه به این مسئله که کربوپول در محیط قلیایی قادر به تشکیل ژل می باشد و محیطی با ویسکوزیته بالاتر نسبت به محیط اسیدی ایجاد می نماید پیش بینی می شد که سرعت آزادسازی در محیط قلیایی نسبت به محیط اسیدی کندتر باشد ولی نتایج بدست آمده خلاف این مسئله را نشان می دهد.

از طرفی حلالیت ایندومتاسین در دو محیط اسیدی و قلیایی بسیار متفاوت می باشد. بطوریکه حلالیت با افزایش pH به میزان بسیار زیادی افزایش می یابد. از آنجایی که میزان حلالیت داروی موجود در ماتریکس فاکتور مهمی در سرعت آزادسازی دارو از ماتریکس می باشد می توان نتیجه گرفت که افزایش سرعت

نتایج این تحقیق می توان در کارهای تحقیقاتی مشابه استفاده نمود. با توجه به نتایج، فرمولاسیون F15 که رهش دارو از آن با مدل درجه صفر تطابق داشته و طی دو ساعت اول حدود ۳۸ درصد ایندومتاسین را آزاد نموده و همچنین در تمام طول مدت آزمایش (۸ ساعت) شناور بوده، می تواند به عنوان الگوی مناسبی جهت تحقیقات بیشتر مورد نظر قرار گیرد.

#### ۶- تشکر و قدردانی

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران در پشتیبانی مالی این تحقیق تشکر می گردد. این تحقیق حاصل نتایج پایان نامه انجام شده در دانشکده داروسازی ساری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مازندران می باشد.

با مدل پیاس تطابق دارند مقدار توان رهش (n) بیان کننده مکانیسم رهش دارو می باشد. با توجه به مقادیر n در جدول ۳ مشاهده می شود که این مقدار برای فرمولاسیونهای مطابق با مدل پیاس بین ۰/۵۸۲۷ و ۰/۷۶۴۰ می باشد، بنابراین مکانیسم آزادسازی ایتدومتاسین از این فرمولاسیونها غیر فیکسی است، و هر دو مکانیسم انتشار و فرسایش در رهش دارو تاثیر دارند. به عبارت دیگر علاوه بر پدیده انتشار، پدیده باز شدن زنجیره پلیمر نیز بر مکانیسم آزاد سازی دارو تاثیر می گذارد.

#### ۵- نتیجه گیری

با توجه به اینکه هدف از این تحقیق بررسی تاثیر دو پلیمر HPMC K100M و کربوپول ۹۷۴ بر خصوصیات شناوری و رهش ایندومتاسین بوده، از

#### References

- Rouge N., Buri P., Doelker E. Drug absorption site in the gastrointestinal tract and dosage forms for site-specific delivery, *Int. J. Pharm.*, 1996, 136: 117-139.
- Deshpande A.A., Rhodes C.T., Shah N.H., Malick A.W. Development of a novel controlled release system for gasteric retention, *Pharm. Res.*, 1997, 14: 815-819.
- Menon A., Ritschel W.A., Sakr A. Development and evaluation of a monolithic floating dosage form for furosemide, *J. Pharm. Sci.*, 1994, 83: 239-245.
- Singh B.N., Kim K.H. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention, *J. Controlled. Release*, 2000, 63: 235-259.
- Bulgarelli E., Forni F., Bernabi M.T. Effect of matrix composition and process condition on casein-gelatin beads floating properties, *Int. J. Pharm.*, 2000, 198: 157-165.
- Deshpande A.A., Rhodes C.T., Shah N.H., Malick A.W. Controlled release drug delivery systems for prolonged gasteric residence, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1996, 22: 531-539.
- Santus G., Lazzarini G., Bottoni G., Sandefer E.P. An invitro invivo investigation of oral bioadhesive controlled release furosemide formulation, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 1997, 44: 39-52.
- Whitehead L., Fell J.T., Collett J.H., Shurma H.L., Smith A.M. Floating dosage forms: an in vivo study demonstrating prolonged gastric retention, *J. Control. Release*, 1998, 55: 3-12.
- Ali J., Arora S., Ahuja A., Babbar A.K., Sharma R.K., Khar R.K. Formulation and development of floating capsules of celecoxib: in vitro and in vivo evaluation, *AAPS PharmSciTech.*, 2007, 8(4): 312-319.
- Martinez I.J., Barrera T.Q., Robles L.V. Sustained delivery of captopril from floating matrix tablets, *Int. J. Pharm.*, 2008, 362: 37-43.
- Patel A., Modasiya M., Shah D., Patel V. Development and in vivo floating behavior of verapamil HCl intragastric floating tablets, *AAPS PharmSciTech.*, 2009, 10(1): 310-315.
- Garg R., Gupta G.D. Preparation and evaluation of gastroretentive floating tablets of silymarin, *Chem. Pharm. Bull.*, 2009, 57(6): 545-549.
- Sunghongjeen S., Sriaornsak P., Puttipatkhachorn S. Design and evaluation of floating multi-layer coated tablets based on gas formation, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2008, 69: 255-263.
- El-Gibaly I. Development and in vitro evaluation of novel floating chitosan microcapsules for oral use: comparison with non-floating chitosan microspheres, *Int. J. Pharm.*, 2002, 249: 7-21.
- Desai S., Bolton S. A floating controlled release drug delivery systems: in vitro-in vivo evaluation, *Pharm. Res.*, 1993, 10: 1321-1325.

16. Shoufeng L., Senshang L., Daggy B.P., Mirchandani H.L., Chien Y.W. Effect of HPMC and carbopol on release and floating properties of gastric floating drug delivery system using factorial design, *Int. J. Pharm.*, 2003, 235:13-22.
17. El-Kamel A.H., Sokar M.S., Al-Gamal S.S., Naggar V.F. Preparation and evaluation of ketoprofen floating oral delivery system, *Int. J. Pharm.*, 2001, 220: 13-21.
18. Baumgartner S., Kristl J., Vrečer F., Vodopivec P., Zorko B. Optimization of floating matrix tablets and evaluation of their gastric residence time, *Int. J. Pharm.*, 2000, 192: 125-135.
19. Choi B.Y., Park H.J., Hwang S.J., Park J.B. Preparation of alginate beads for floating drug delivery systems: effect of CO<sub>2</sub> gas-forming agents, *Int. J. Pharm.*, 2002, 239: 81-91.
20. Dave B.S., Amin A.F., Patel M.M., Gastroretentive drug delivery system of ranitidine hydrochloride: formulation and in vitro evaluation, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2004, 5(2): 1-6.
21. Kiran G., Kumar M., Shah M.H., Ketkar A., Mahadik K.R., Paradkar A. Effect of drug solubility and different excipients on floating behaviour and release from glyceryl monooleate matrices, *Int. J. Pharm.*, 2004, (272): 151-160.
22. Hou W.M., Miyazaki S., Takada M., Komai T. Sustained release of indomethacin from chitosan granules, *Chem. Pharm. Bull.*, 1985, 33(9): 3986-3992.
23. Miyazaki S., Yamaguchi H., Yokouchi C., Takada M., Hou W.M. Sustained release and intragastric floating granules of indomethacin using chitosan in rabbits, *Chem. Pharm. Bull.*, 1988, 36(10): 4033-4038.
24. Sato Y., Kawashima Y., Takeuchi H., Yamamoto H. In vitro evaluation of floating and drug releasing behaviors of hollow microspheres (microballoons) prepared by the emulsion solvent method, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2004, 57: 235-243.
25. Azarmi S., Farid J., Nokhodchi A., Bahari-Saravi S.M., Valizadeh H. Thermal treating as a tool for sustained release of indomethacin from Eudragit RS and RL matrices, *Int. J. Pharm.*, 2002, 246: 171-177.
26. Yang M., Cui F., You B., You J., Wang L., Zhang L., Kawashima Y. A novel pH-dependent gradient-release delivery system for nitrendipine, *J. Control. Release* 2004, 98: 219-229.
27. Gennaro A. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 19<sup>th</sup> ed. Mack, Easton, PA, 1995, 1639.
28. United States Pharmacopoeia (USP 30, NF 25). United States Pharmacopoeial convention Inc., Rockville, 2007 <1216>.
29. Rowe R.C., Sheskey P.J., Weller P.J. Hand book of Pharmaceutical excipients. 4<sup>th</sup> ed. London: Pharmaceutical press, 2003, 323-332.