

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Temperature and Moisture on Physical properties and Release of Carbamazepine from the Polyethylene Glycol and Precirol Base

Jafar Akbari¹,
Reza Enayati-Fard¹,
Majid Saeedi¹,
Katayoun Morteza-Semnani²,
Luqman mohammadian³

¹ Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
² Pharmacist, Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
³ Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received September 18, 2013 ; Accepted February 17, 2013)

Abstract

Background and purpose: Solubility plays an important role in bioavailability of drugs. Any alteration can cause changes in the physical and chemical properties of the drug release and consequently, changes in the bioavailability of the drug. It is necessary to recognize the best storage conditions to achieve desired drug release.

Material and Methods: Carbamazepine tablets containing different ratios of polyethylene glycol and Precirol were prepared by direct compression method. The tablets were then placed in various temperatures and humidity for 6 months. Carbamazepine release was investigated from formulations and the data was processed with kinetic models. DSC and FTIR method was used to determine the physical stability of tablets.

Results: The results of drug release from various formulations at zero time, 3 and 6 months showed significant differences in formulations containing PEG. The thermogram did not show any interaction between drug and excipients.

Conclusion: Statistical studies of dissolution data revealed that storing carbamazepine tablets in different situations can cause significant changes in drug release profile. No changes were observed in the physical stability of the tablets.

Keywords: Carbamazepine, Precirol, PEG6000, SLS, release

J Mazand Univ Med Sci 2014; 24(Supple 1): 95-105 (Persian).

بررسی تاثیر دعا و رطوبت بر خصوصیات فیزیکی و رهش کاربامازپین از پایه پلی اتیلن گلایکول و Precirol

جعفر اکبری^۱

رضاعنایتی فرد^۱

مجید سعیدی^۱

کتابخانه مرتضی سمنانی^۲

لقمان محمدیان^۳

چکیده

سابقه و هدف: انحلال یک دارو نقش مهمی را در فراهمی زیستی فرآورده ایفاء می‌کند. هر تغییر در خصوصیات فیزیک و شیمیایی می‌تواند سبب تغییر در آزادسازی دارو و در نتیجه سبب تغییر در زیست دستیابی دارو گردد. بنابراین اطلاع از شرایط نگهداری مناسب برای حصول آزاد سازی مورد نظر از دارو دارای اهمیت می‌باشد.

مواد و روش‌ها: قرص‌های کاربامازپین به روش کمپرسیون مستقیم و با استفاده از پلی‌اتیلن گلایکول و Precirol با نسبت‌های گوناگون تهیه گردیدند. قرص‌ها در شرایط مختلف دمایی و رطوبتی به مدت ۶ ماه قرار گرفتند. میزان رهش کاربامازپین از فرمولاسیون‌ها بررسی گردید هم‌چنین از DSC و FT-IR برای بررسی تداخلات استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج حاصل از رهش دارو از فرمولاسیون‌های مختلف در زمان صفر، ۳ و ۶ ماه در فرمولاسیون‌های حاوی پلی‌اتیلن گلایکول تغییرات معنی‌داری را در زمان‌های فوق نشان داد. هم‌چنین با مطالعه ترموگرام‌های DSC و طیف‌های FT-IR فرمولاسیون‌های فوق، تداخلی مشاهده نگردید.

استنتاج: به طور کلی مطالعات آماری نتایج انحلال نشان داد که قرار دادن قرص‌های کاربامازپین تهیه شده به مدت ۳ و ۶ ماه در شرایط مختلف تغییرات معنی‌دار در بعضی از فرمولاسیون‌ها و غیر معنی‌دار در بعضی دیگر از فرمولاسیون‌ها ایجاد می‌نماید. همچنین تغییری در پایداری فیزیکی قرص‌ها دیده نشد.

واژه‌های کلیدی: کاربامازپین، Precirol، PEG6000، SLS، آزادسازی

مقدمه

برابر عوامل محیطی استفاده می‌شود^(۱)). ناپایداری مواد جانبی و مواد فعال دارویی می‌تواند به صورت شیمیایی و ناپایداری فیزیکی طبقه‌بندی شود. در ناسازگاری شیمیایی واکنش کوالان بین دارو و مواد جانبی می‌دهد و یا هیدرولیز و اکسیداسیون سبب تخریب دارو می‌شود^(۲). به عبارت دیگر اکسیپیانت‌ها می‌توانند رخ

انتخاب صحیح مواد جانبی در فرمولاسیون می‌تواند تداخلات را در هنگام تولید و نگهداری فرم‌های دارویی کاهش دهد. تداخلات جامد-جامد بخش مهمی از ناپایداری فرمولاسیون‌ها را شامل می‌شوند. از اکسیپیانت‌ها به منظور تسهیل تجویز و آزادسازی ماده مؤثره دارویی، هم‌چنین جهت محافظت ماده موثره در

E-mail: enayatifard_r@yahoo.com

مؤلف مسئول: رضا عنایتی فرد- ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پامبر اعظم(ص)، دانشکده داروسازی

۱. گروه فارماسویتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. دکتر داروساز، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳. گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۶/۲۷ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۱۰/۱۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۱۱/۲۸

گزارش گردیده است. در این ماتریکس‌ها بعد از تماس با محیط انحلال پلیمر هیدراته شده، با تشکیل یک لایه ژلی در اطراف ماتریکس آزاد شدن دارو کنترل می‌گردد(۹،۸). خصوصیات فیزیکوشیمیایی جامدات دارویی به حضور دما و رطوبت بستگی دارد و گزارشات زیادی از این اثر در مقالات دیده می‌شود. فرمول‌ها و جامدات دارویی هتروژن می‌توانند با توجه به حضور فرم‌های کریستالی و آمورف رطوبت را به داخل ساختارشان جذب کنند که تغییرات مشخصی را سبب می‌شوند (تورم و ژله‌ای شدن در رطوبت‌های بالاتر) و ویژگی‌های کلی فرمولاسیون را تحت تأثیر قرار می‌دهند. مواد کریستالی مانند کافئین، تیوفیلین و دی‌فیلین پیوندهای هیدروژنی ضعیفی دارند، ملکول‌های آب، هیدراته‌های پایداری از این مواد را به وسیله پرکردن فضاهای تولید می‌کنند. این تغییرات در خصوصیات فیزیکوشیمیایی می‌توانند تولید تغییراتی در آزادسازی دارو از فرمولاسیون قرص نموده که باعث تغییر فراهمی زیستی می‌شود. برای غلبه بر این تغییرات در آزادسازی دارو لازم است که شرایط مورد نیاز برای نگهداری دارو مشخص شود تا آزادسازی قابل پیش‌بینی از فرمولاسیون به دست آید(۱۰). در مطالعه‌ای شکل فیزیکی دارو در طی گرانولاسیون، قرص‌سازی و نگهداری ارزیابی گردید. در واقع تغییر وضعیت از شکل کریستالی به شکل آمورف مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که فرآیند تولید و شرایط نگهداری در این تغییر وضعیت‌ها نقش بسیار مهمی دارد(۱۱). در یک کار تحقیقاتی اثر رطوبت روی پلی‌وینیل پیرولیدون در آزمایشات تسریع شده پایداری مورد بررسی قرار گرفت. کاهش سرعت انحلال فرمولاسیون به دنبال نگهداری در شرایط حرارتی و رطوبت بالا مشاهده گردید که به دلیل جذب آب توسط PVP بوده است(۱۲). در مطالعه دیگری تأثیر فرمولاسیون و متغیرهای تولید بر آزادسازی یک داروی بازی ضعیف از فرمولاسیون‌های آهسته‌رهش آن مورد

پایداری داروهای جامد را به طور مستقیم (به واسطه ایجاد واکنش‌های شیمیایی با دارو) یا به طور غیر مستقیم (با جذب رطوبت یا کاتالیز) تحت تاثیر قرار دهند. فاکتورهای اولیه موثر در پایداری مواد دارویی در حضور اکسیپیانت‌ها شامل: خصوصیات شیمیایی ماده جانبی، نسبت دارو به ماده جانبی، رطوبت، دما و نور می‌باشند. برای بررسی تاثیر فرمولاسیون روی واکنش‌های حالت جامد باید نوع تداخلات ممکن در فرمولاسیون‌ها و مواد فعال دارویی مشخص شود(۳). با توجه به نگهداری اشکال دارویی در شرایط محیطی مختلف، بررسی تاثیر این شرایط بر سرعت آزادسازی و سایر خصوصیات اشکال دارویی دارای اهمیت می‌باشد. قرص‌های ماتریکسی از جمله ساده‌ترین و ارزان‌ترین فرآورده‌های آهسته رهش می‌باشند که آزادسازی یک داروی حل یا پراکنده شده در آن‌ها را کنترل و به تأخیر می‌اندازد(۴). فرمولاسیون مناسب و پایدار نیاز به داشتن اطلاعات کافی در مورد پتانسیل تداخلات فیزیکی و شیمیایی بین دارو و اکسیپیانت دارد که ممکن است پایداری، حلایت، سرعت انحلال و فراهمی زیستی دارو را تحت تأثیر قرار دهد. حفظ خصوصیات آزاد شدن دارو از شکل دارویی متغیر مهمی در فراهمی زیستی دارو می‌باشد. هرگونه تغییر در خصوصیات رهش دارو می‌تواند فراهمی زیستی آن را تحت تأثیر قرار دهد. عواملی مثل اجزای فرمولاسیون و شرایط نگهداری می‌تواند بر خصوصیات رهش یک دارو مؤثر باشد(۵)، مطالعه سازگاری بین دارو و مواد جانبی یکی از فرایندهای مهم در فرمولاسیون یک شکل دارویی جامد پایدار است. ناسازگاری بین دارو و مواد جانبی می‌تواند پایداری و فراهمی زیستی و در نهایت سلامت و یا کیفیت داروها را تحت تأثیر قرار دهد.

استفاده از ماتریکس‌های پلیمری جهت کنترل آزادسازی عوامل درمانی به طور روز افزونی در حال گسترش می‌باشد(۷). دو فرآیند تورم و انحلال حقیقی پلیمر در خصوص آزادسازی دارو از ماتریکس‌ها

نهایت منیزیم استثارات به عنوان باز کننده به مخلوط اضافه شد و عمل اختلاط به مدت 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 با نیروی یکسان پرس شدند. پس از تهیه قرص‌های آزمون‌های اولیه شامل یکنواختی وزن، سختی، فرسایش، زمان باز شدن و یکنواختی ماده مؤثره (تعیین مقدار ماده مؤثره در طول موج ۲۲۸ نانومتر با استفاده از روش اسپکتروفوتومتری ماوراء بنتش) انجام گرفت.

تعیین سختی و استحکام کششی قرص‌ها
با استفاده از دستگاه سختی‌سنج (Erweka) سختی پنج قرص از هر فرمولاسیون اندازه گیری گردید.

تعیین فرسایش قرص

پنج عدد قرص از هر فرمولاسیون به صورت 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 گردگیری، قرص‌ها دوباره توزین و در نهایت درصد فرسایش قرص‌ها بر مبنای درصد کاهش وزن آن‌ها تعیین شد(۱۵).

بررسی میزان آزادسازی

بررسی میزان آزادسازی دارو از قرص‌های تهیه شده با استفاده از دستگاه آزمون انحلال شماره دو فارماکوپه آمریکا در حجم ۹۰۰ml محلول سدیم لوریل سولفات در آب ۱۰ درصد جرمی- جرمی در دمای $۳۷\pm ۰/۵$ درجه سانتی گراد انجام شد. بدین منظور از ۷۵ دور در دقیقه استفاده شد و نمونه گیری در زمان‌های ۱، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷، ۸ ساعت انجام پذیرفت. در هر بار نمونه گیری ۱۰ میلی‌لیتر از نمونه برداشته شد و با محیط تازه جایگزین گردید. مقدار داروی آزاد شده با دستگاه اسپکتروفوتومتر UV در طول موج ۲۸۸ نانومتر و با استفاده از منحنی استاندارد اندازه گیری و درصد آزادسازی دارو مشخص می‌گردید(۱۶).

بررسی قرار گرفت، در این تحقیق قرص‌های ماتریکسی تهیه شده در بطری‌های شیشه‌ای و در شرایط رطوبتی و حرارتی مختلف قرار داده شد و نمونه‌ها از نظر مقدار دارو و سرعت انحلال پس از گذشت ۳ و ۶ ماه مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که میزان آزادسازی در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از ۶ ماه کاهش می‌یابد(۱۳). در مطالعه‌ای تداخل بین دیلتیازم و کاراژینان برای طراحی سیستم‌های ماتریکسی هیدروفیل خوراکی بررسی گردید. نتایج اهمیت پیوندهای یونی را در تداخل بین دیلتیازم و کاراژینان مشخص نمود(۱۴). در این پژوهش به بررسی اثر دو عامل رطوبت و دما بر ویژگی‌های قرص‌های کاریامازپین تهیه شده با پرسیروول و پلی‌اتیلن گلیکول ۶۰۰۰ پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها

مواد مورد استفاده

جهت انجام پژوهش از پلیمرهای Precirol® کارخانه گاتقوس فرانسه و ۶۰۰۰ PEG و منیزیم استثارات تهیه شده از شرکت مرک آلمان و پودر کاریامازپین اهدایی از کارخانه آریا، استفاده گردید.

تهیه قرص

قرص‌ها به روش کمپرسیون مستقیم و با استفاده از پرسیروول و ۶۰۰۰ PEG با نسبت‌های مختلف تهیه گردیدند. برای تهیه قرص‌ها پنج فرمولاسیون در نظر گرفته شد. چون پرسیروول ماده‌ای چرب و جامد است، در بن ماری ذوب گردید. سپس کاریامازپین به پرسیروول ذوب شده افزوده شد. پس از سرد شدن، مخلوط از ته ظرف جدا گردید و آسیاب شد. در فرمولاسیون‌های حاوی ۶۰۰۰ PEG، پودر کاریامازپین- پرسیروول با نسبت مشخص افزوده شد. بدین منظور بر اساس جدول شماره ۱ اجزاء فرمولاسیون به روش هندسی به خوبی مخلوط و در

تست پایداری

فرمولاسیون‌های تهیه شده، درون ظرف‌های پلاستیکی در دمای 25° و رطوبت 60 درصد و دمای 40° و رطوبت 75 درصد برای مدت 3 ماه و 6 ماه نگهداری شدند. در پایان این مدت قرص‌ها خارج شده، تغییرات اتحال، FTIR و DSC آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. برای تهیه رطوبت 75 درصد از محلول اشباع نمک NaCl و برای تهیه رطوبت 60 درصد از محلول اشباع نمک NaCl و MgCl₂ در درون دیسکاتور استفاده شد(۱۸).

بررسی نمونه‌ها توسط روش آنالیز حرارتی DSC در این روش نمونه‌های 3 تا 6 میلی‌گرمی از 30 تا 300 درجه سانتی‌گراد گرمایی داده شدند که با ظرف خالی رفرانس مقایسه می‌شدند. سرعت گرمادهی 10 درجه بر دقیقه بود. در این روش مساحت زیر نمودار خروجی مستقیماً با مقدار کلی انرژی جذب شده یا آزاد شده توسط نمونه متناسب است. منحنی به دست آمده با سرعت انتقال گرمایی (dq/dt) در هر زمان در ارتباط مستقیم است. کاهش رطوبت سطحی و نقطه ذوب در نمودار DSC معلوم و آشکار می‌گردد(۱۹).

طیف FTIR

طیف‌های FTIR نمونه‌های مورد بررسی توسط دستگاه FTIR ساخت Perkin elmer مدل Spectrum به تهیه گردید. بدین منظور نمونه‌های مذکور با پودر بر میل-پتانسیم محلوت شده و تحت فشار $3-6$ تن به مدت سه دقیقه پرس شدند تا دیسک‌های 10 میلی‌گرمی به دست آید. محدوده اسکن برابر با cm^{-1} $4000-400$ و دقت آن $0.5 cm^{-1}$ بود.

آنالیز آماری

جهت بررسی داده‌های حاصل از آزمون رهش دارو از آنالیز واریانس و آزمون توکی (Tukey Test)

بررسی کیتیک رهش دارو

بررسی کیتیک آزادسازی دارو بر اساس چهار مدل درجه صفر، درجه یک، هیگوشی و پیاس انجام پذیرفت. جهت بررسی کیتیک آزادسازی، داده‌های حاصل به مدل‌های درجه صفر، درجه یک و هیگوشی پردازش شد و بر اساس ضریب تعیین (R²) و مجموع مربعات تفاضل (SS)، مدل‌های کیتیکی مورد بررسی قرار گرفتند.

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

$$Q_t = k_0 \cdot t$$

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 ، مقدار تام داروی مورد مطالعه و k_1 ثابت سرعت درجه اول است. مدل هیگوشی در بیان رهش دارو از ماتریکس‌های همگن به کار می‌رود. در این حالت رهش دارو به وسیله نفوذ مواد محلول در ماتریکس کنترل و محدود می‌شود و مکانیسم آزادسازی از دیفووزیون پیروی می‌کند. در این مدل مقدار داروی حل شده با ریشه دوم زمان در ارتباط است:

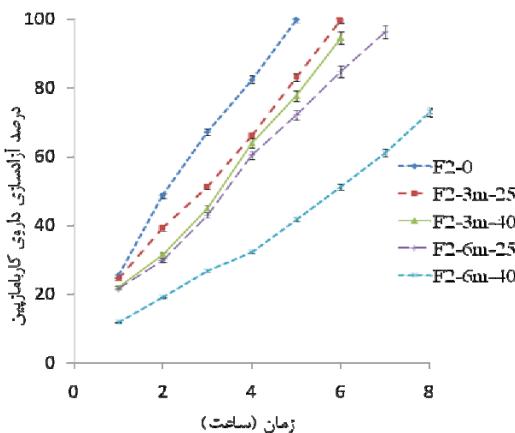
$$Q_t = kt^{1/2}$$

در مدل پیاس جزء داروی آزاد شده نسبت به داروی تام با توان n ام زمان در ارتباط می‌باشد.

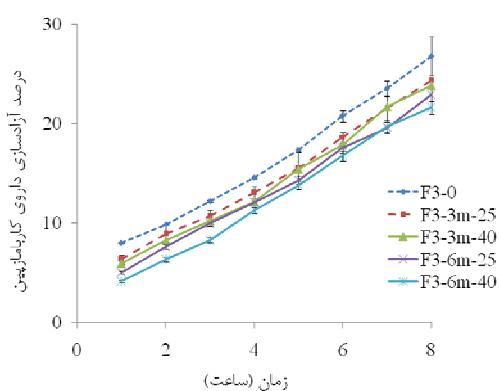
$$M_t/M = kt^n$$

در این مدل اگر n معادل 0.5 باشد، مکانیسم رهش از قانون انتشار فیک یا پدیده دیفووزیون پیروی می‌کند. اگر مقدار n بین 0.5 تا 1 باشد مکانیسم دیفووزیون و فرسایش (Erosion) ماتریکس پلیمری در رهش دارو مؤثر می‌باشد، و اگر n برابر یک باشد، رهش دارو مستقل از زمان است یا به عبارتی از مدل درجه صفر پیروی می‌کند، در سایر موارد مکانیسم خاصی را نمی‌توان برای رهش دارو عنوان نمود(۱۷).

(F1-0): فرمولاسیون F₁ در زمان صفر، F₁ 25-3 و F₁ 25-6: به ترتیب فرمولاسیون F₁ در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد و رطوبت ۶۰ درصد پس از سه ماه و شش ماه، F₁ 40-3 و F₁ 40-6: به ترتیب فرمولاسیون F₁ در دمای ۴۰ درجه سانتیگراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از سه ماه و شش ماه)



نمودار شماره ۲: درصد آزادسازی کاربامازپین از فرمولاسیون F₂ در شرایط مختلف (F2-0): فرمولاسیون F₂ در زمان صفر، F₂ 25-3 و F₂ 25-6: به ترتیب فرمولاسیون F₂ در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد پس از سه ماه و شش ماه، F₂ 40-3 و F₂ 40-6: به ترتیب فرمولاسیون F₂ در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از سه ماه و شش ماه)



نمودار شماره ۳: درصد آزادسازی کاربامازپین در فرمولاسیون F₃ در شرایط مختلف (F3-0): فرمولاسیون F₃ در زمان صفر، F₃ 25-3 و F₃ 25-6: به ترتیب فرمولاسیون F₃ در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد پس از سه ماه و شش ماه، F₃ 40-3 و F₃ 40-6: به ترتیب فرمولاسیون F₃ در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از سه ماه و شش ماه)

استفاده گردید و ارزش P کوچکتر از ۰/۰۵ به عنوان مبنای در نظر گرفته شد.

یافته ها

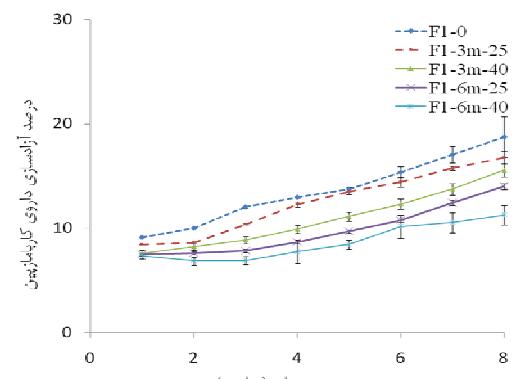
کاربامازپین به عنوان یک داروی ضد صرع رایج، مصرف بالایی در میان بیماران دارد و تشییت علاظت خونی آن برای کنترل صرع و تشنج امری ضروری است (۲۰). خصوصیات فیزیکی قرص های آهسته رهش کاربامازپین در جدول شماره ۲ مشخص گردیده است و نتایج حاصل از مطالعات رهش دارو در نمودارهای شماره ۱ الی ۵ ذکر شده است.

جدول شماره ۱: میزان کلی مواد تشکیل دهنده فرمولاسیون ها

کد فرمولاسیون	اجزای فرمولاسیون			
	Carbamazepine (mg)	Magnesium stearate (%)	PEG 6000 (mg)	Precirol (mg)
F ₁	۵۰	۱	-	۵۰
F ₂	۵۰	۱	۵۰	-
F ₃	۵۰	۱	۲۵	۲۵
F ₄	۵۰	۱	۵۰	۱۷/۵
F ₅	۵۰	۱	۱۲/۵	۳۷/۵

جدول شماره ۲: خصوصیات فیزیکی قرص های کاربامازپین در زمان صفر

کد فرمولاسیون	وزن (mg)	سخن (N ^b)	(mean±SD) (n=10)	ضخامت (mm)	فرسایش (درصد)	مقدار دارو (%) (mean±SD) (n=4)
F ₁	۱۰/۲۵±۱/۸۵	۴۰/۴±۸/۱۴	۶/۱۹±۱/۳۴	۰/۲۱	۰/۳۶±۰/۳۷	۴۵/۵۶±۰/۳۲
F ₂	۱۰/۵۴±۱/۸۲	۴۱/۴±۷/۷	۷/۰/۱±۰/۲۴	۰/۳۹	۰/۴۰±۰/۴۰	۴۵/۵۴±۰/۴۰
F ₃	۱۰/۵۴±۱/۳۲	۴۱/۰±۷/۱۹	۷/۰/۵±۰/۳۴	۰/۱۸	۰/۴۰±۰/۴۰	۴۶/۴۳±۰/۰۹
F ₄	۱۰/۸۲±۱/۳۰	۳۳/۷±۵/۲۲	۷/۰/۹±۰/۲۵	۰/۲۰	۰/۴۰±۰/۴۰	۴۵/۹۱±۰/۶۵
F ₅	۱۰/۷۸±۱/۹۴	۲۸/۸±۵/۸۶	۷/۱۲±۰/۱۹	۰/۱۸	۰/۱۳±۰/۱۹	۴۷/۵۴±۰/۸۱



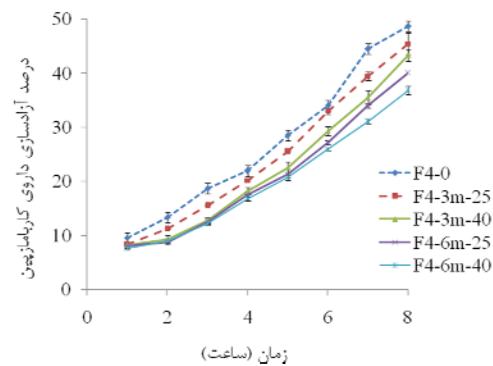
نمودار شماره ۱: درصد آزادسازی کاربامازپین از فرمولاسیون F₁ در شرایط مختلف

معنی داری را از نظر رهش دارو نشان می دهند ($p < 0.05$). میزان رهش دارو در زمان ۳ ماه با زمان ۶ ماه اختلاف معنی داری را نشان نداده است ($p = 0.259$). در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد مقایسه میزان رهش زمان صفر با ۳ ماه و نیز زمان صفر با ۶ ماه و نیز زمان صفر با ۳ ماه و ۶ ماه اختلاف معنی داری را نشان می دهد ($p < 0.05$). میزان رهش دارو در زمان ۳ ماه با زمان ۶ ماه اختلاف معنی داری را نشان نداده است ($p = 0.325$).

مطالعات آماری بر روی فرمولاسیون F_2 که در آن به جای پرسیرول از PEG 6000 استفاده شده است، نشان می دهد که در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد زمان صفر با ۳ ماه، زمان صفر با ۶ ماه و زمان صفر با ۳ ماه و ۶ ماه اختلاف معنی داری از نظر رهش دارو نشان داده اند ($p < 0.001$). آزادسازی دارو از قرص ها در فرمولاسیون F_2 در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد در سه ماه با آزادسازی دارو از قرص های ۴۰ درجه سانتی گراد در سه ماه اختلاف معنی داری وجود ندارد ($p > 0.05$). مقایسه بر روی این فرمولاسیون در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد و از زمان صفر تا ۳ ماه ($p < 0.001$) و همین طور از زمان صفر تا ۶ ماه ($p < 0.001$) و نیز زمان صفر با ۳ ماه و ۶ ماه ($p < 0.001$) اختلاف معنی دار در رهش نشان داد.

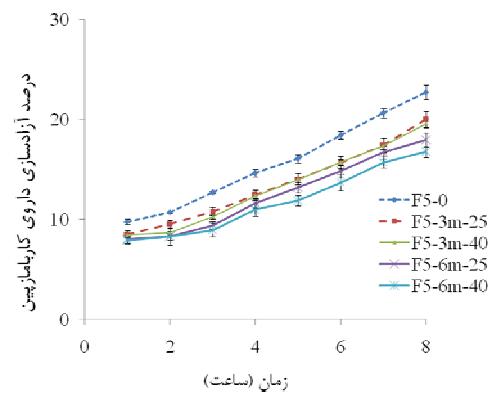
بین آزادسازی دارو از قرص های فرمولاسیون F_3 در تمام زمان های مورد مطالعه با قرص های زمان صفر اختلاف معنی داری وجود ندارد. در فرمولاسیون F_4 آزادسازی دارو از قرص های سه ماه و ۲۵ درجه سانتی گراد با قرص های زمان صفر اختلاف معنی داری ندارد ($p > 0.05$). اما بین آزادسازی دارو قرص های زمان صفر با سایر قرص ها اختلاف معنی داری وجود دارد ($p < 0.001$).

آزادسازی دارو از قرص های فرمولاسیون F_5 در تمام زمان های مورد مطالعه با قرص های زمان صفر اختلاف معنی داری دارد ($p < 0.001$). نتایج حاصل نشان



نمودار شماره ۴: درصد آزادسازی کاربامازپین از فرمولاسیون F_4 در شرایط مختلف

(F4-0: فرمولاسیون F_4 در زمان صفر، F4 25-3 و F4 6-25: به ترتیب فرمولاسیون F_4 در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد پس از سه ماه و شش ماه، F4 40-3 و F4 40-6: به ترتیب فرمولاسیون F_4 در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از سه ماه و شش ماه)



نمودار شماره ۵: درصد آزادسازی کاربامازپین در فرمولاسیون F_5 در شرایط مختلف

(F5-0: فرمولاسیون F_5 در زمان صفر، F5 25-3 و F5 6-25: فرمولاسیون F_5 در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد پس از سه ماه و شش ماه، F5 40-3 و F5 40-6: فرمولاسیون F_5 در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از سه ماه و شش ماه)

بر اساس نتایج به دست آمده از بررسی سرعت انحلال ماتریکس ها بعد از قرار گرفتن در شرایط دمایی و رطوبتی مختلف نشان می دهند که فرمولاسیون F_1 در زمان صفر با زمان ۳ ماه در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد همین طور زمان صفر با زمان ۶ ماه در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد رطوبت ۶۰ درصد اختلاف

محل پیک مربوط به ارتعاشات کششی گروه $\text{C}=\text{O}$ آمید کاربامازین تغییر به وجود آمده است. در فرمولاسیون F_4 در ۲۵ درجه سانتی گراد، هیچ گونه تغییری در محل پیک مربوط به ارتعاشات کششی گروه کربونیل و $\text{NH}-$ کاربامازین بوجود نیامده است. اما در محل پیک مربوط به ارتعاشات کششی گروه کربونیل پرسیروول تغییر بوجود آمده است. در فرمولاسیون F_5 در ۲۵ درجه سانتی گراد، هیچ گونه تغییری در محل پیک مربوط به ارتعاشات کششی گروه کربونیل و $\text{NH}-$ بوجود نیامده است. پس در قرص‌های فرمولاسیون F_5 در ۲۵ و ۴۰ درجه سانتی گراد هیچ گونه تخریبی به وجود نیامده است. با توجه به ترموگرام DSC در تصویر شماره ۲ پیک اندولترم ذوب مربوط به فرم III کاربامازین است. فرم III کاربامازین در دمای ۱۶۲ تا ۱۷۵ درجه سانتی گراد ذوب و سپس کریستالیزاسیون مجدد می‌گردد(۲۱). پیک‌های یکسان در فرمولاسیون‌های مشابه، در زمان صفر، بیانگر عدم تخریب ماده اصلی و مواد جانبی و عدم تداخل بین کاربامازین و مواد جانبی است. این حالت در شرایط دمایی ۲۵ درجه سانتی گراد طی ۳ ماه نیز مشاهده شد. بر این اساس سرعت و میزان پایین آزادسازی کاربامازین از فرمولاسیون F_1 به تداخل بین دارو و مواد جانبی ارتباطی ندارد.

با توجه به ترموگرام DSC در تصویر شماره ۲ پیک PEG 6000 در دمای ۶۷/۱ درجه سانتی گراد ذوب می‌گردد(۲۲). پیک‌های یکسان در فرمولاسیون‌های مشابه، در زمان صفر، بیانگر عدم تخریب ماده اصلی و مواد جانبی و عدم تداخل بین کاربامازین و PEG 6000 است. این حالت در شرایط دمایی ۲۵ درجه سانتی گراد طی ۳ و ۶ ماه نیز مشاهده شد. بر این اساس سرعت و میزان پایین آزادسازی کاربامازین از فرمولاسیون F_2 به تداخل بین دارو و مواد جانبی ارتباطی ندارد، اما در دمای بالاتر (۴۰ درجه سانتی گراد) تخریب PEG 6000 صورت پذیرفت. اندولترم ترموگرام پرسیروول نیز در محدوده F_4 و F_5 در ۴۰ درجه سانتی گراد در

می‌دهد با کاهش نسبت پرسیروول به ۶۰۰۰ PEG، میزان رهش به شکل معنی‌داری بیشتر از فرمولاسیون‌های F_1 حاوی تنها پرسیروول می‌باشد ($>0/001$).^(۲۳)

نتایج به دست آمده از بررسی طیف‌های FTIR نتایج به دست آمده از طیف سنجی مادون قرمز نشان دهنده ارتعاشات کششی پیوند $\text{C}=\text{C}$ حلقه آروماتیک در 1489cm^{-1} و 1606cm^{-1} برای کاربامازین خالص است. این پیک‌ها در تمام فرمولاسیون‌های دمای ۲۵ درجه سانتی گراد وجود داشت. ارتعاشات کششی باند دوگانه اکسیژن-کربن مربوط به گروه آمید در 1677cm^{-1} و ارتعاشات کششی N-H متقارن در 3467cm^{-1} و نامتقارن در 3341cm^{-1} مشاهده می‌شوند. ارتعاشات کششی کربن-کربن (پیوند دوگانه درون حلقه آروماتیک) در 1606cm^{-1} دیده می‌شوند. و این پیک‌ها در تمام فرمولاسیون‌های دمای ۲۵ درجه سانتی گراد مشاهده آردوون-کربن مربوط به حلقة آرماتيك در 3050cm^{-1} 3010cm^{-1} مشاهده گردید. و این پیک‌ها در تمام فرمولاسیون‌های دمای ۲۵ درجه سانتی گراد وجود داشت.

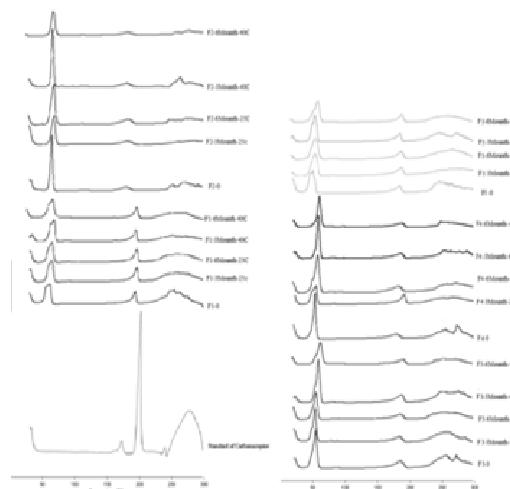
نتایج به دست آمده از طیف سنجی مادون قرمز PEG6000 نشان دهنده ارتعاش کششی H در 2890cm^{-1} و ارتعاش کششی C-O در 1100cm^{-1} است. ارتعاش کششی OH در 3450cm^{-1} وجود دارد و این پیک‌ها در تمام فرمولاسیون‌های دمای ۲۵ درجه سانتی گراد وجود داشت. نتایج به دست آمده از طیف سنجی مادون قرمز Precirol نشان دهنده وجود ارتعاش کششی H در 2850cm^{-1} و ارتعاش کششی C-O در 3444cm^{-1} است. ارتعاش کششی OH در 1181cm^{-1} و ارتعاش کششی کربونیل در 1731cm^{-1} مشاهده می‌شود. و این پیک‌ها در تمام فرمولاسیون‌های دمای ۲۵ درجه سانتی گراد وجود داشت. در قرص‌های فرمولاسیون F_3 و F_4 در ۴۰ درجه سانتی گراد در

تغییر دادن مکانیسم رهش دارو استفاده شده است. اخیراً از پلیمرهای هیدروفوب مثل گلیسریل بنیهات به دلیل داشتن مزایای چون بی اثر بودن از نظر شیمیایی و خصوصیات جریان‌پذیری مناسب برای تهیه فراورده‌های آهسته رهش استفاده شده است. مطالعاتی زیادی در رابطه با رهش دارو از ماتریکس‌های تشکیل شده از پلیمرهای هیدروفیل و لیپوفیل انجام گرفته است.^(۲۴) در مرحله بعد پایداری فیزیکی ماتریکس‌های تهیه شده در شرایط رطوبتی و دمایی مختلف مورد بررسی قرار گرفت. همانگونه که در نمودار ۱ ملاحظه شد گذشت زمان پس از قرار دادن قرص در دمای ۲۵ درجه و رطوبت ۶۰ درصد سبب تأثیر بر رهش دارو می‌گردد، اگرچه تفاوتی بین سه و شش ماه مشاهده نمی‌شود. این مشاهدات به گونه مشابهی در دمای ۴۰ درجه و رطوبت ۷۵ درصد دیده شد.

بررسی آزادسازی دارو در فرمولاسیون F2 نشان می‌دهد که جایگزینی پرسیروول با پلی‌اتیلن گلیکول سبب تغییر آزادسازی در اثر اعمال رطوبت و دما می‌گردد، البته تغییر شرایط دما و رطوبت تاثیر معنی‌داری در رهش نمی‌گردد. این امر در فرمولاسیون F5 نیز مشاهده شد. در فرمولاسیون F3 اختلافی در رهش با اعمال شرایط دما و رطوبت دیده نشد، اما در F4 در زمان صفر با سایر زمان‌ها اختلاف معنی‌دار مشاهده می‌گردد.

در این تحقیق نیز از پرسیروول برای تهیه ماتریکس‌های لیپوفیل از داروی کاربامازین استفاده گردید. سپس اثر استفاده از پلی‌اتیلن گلیکول 6000 بر سرعت آزادسازی مورد بررسی قرار گرفت. سرعت آزادسازی مشاهده شده از ماتریکس‌ها وابسته به مقدار پلی‌اتیلن گلیکول 6000 در فرمولاسیون‌ها می‌باشد. کمترین سرعت آزادسازی دارو از فرمولاسیون F1 که فقط حاوی پرسیروول می‌باشد مشاهده می‌گردد در حالی که با افزایش یافن مقدار پلی‌اتیلن گلیکول 6000 که یک ماده هیدروفیل و محلول در آب می‌باشد

۵۹ تا ۶۵ درجه سانتی گراد، یانگر محدوده ذوب این ماده می‌باشد. در فرمولاسیون F₂ اندوترم ذوب PEG 6000 و داروی مورد نظر همین برهم‌کنش را نشان می‌دهد. در فرمولاسیون‌های F₃ و F₄ و F₅ اندوترم ذوب دارو و تخریب آن مشاهده می‌گردد و اندوترم ذوب PEG 6000 و پرسیروول به شکل منطبق بر هم دیده می‌شود که شدت آن بستگی به وجود درصد متفاوت از هر یک از مواد فوق دارد. این نتایج حاکی از عدم برهم‌کنش مواد فوق با دارو در هنگام ساخت و زمان ۳ ماه می‌باشد اما با توجه به پیک‌های ۶ ماه در دمای ۴۰ درجه، در تمامی فرمولاسیون‌ها تخریب مواد جانبی مشاهده می‌شود.^(۲۳، ۲۲)



تصویر شماره ۲: ترموگرام DSC کاربامازین خالص و فرمولاسیون‌های مختلف

بحث

تهیه اشکال دارویی آهسته رهش به دلیل داشتن مزایایی چون حضور طولانی مدت دارو در بدن و عدم وجود نوسانات خونی دارو امروزه به شدت مورد توجه واقع شده‌اند. در بسیاری از موارد از ترکیب پلیمرهای هیدروفیل و لیپوفیل باهم برای کنترل کردن رهش دارو استفاده شده است. به عنوان نمونه از ترکیب انواع مختلف پلیمرهای سلولزی با پلیمرهای هیدروفوب برای

کربونیل کاربامازپین و گروه کربونیل پرسیرول مشاهده می شود. پس در قرص های فرمولا سیون F₁ در ۴۰ درجه سانتی گراد تخریب به وجود آمده است. در فرمولا سیون F₂ در ۲۵ درجه سانتی گراد، هیچ گونه تغییری در محل پیک های مربوط به ارتعاشات کششی گروه کربونیل و نیتروژن- کربن بوجود نیامده است. پس در قرص های فرمولا سیون F₂ در ۲۵ درجه سانتی گراد هیچ گونه تخریبی در ماده اولیه قرص به وجود نیامده است. در فرمولا سیون F₂ در ۴۰ درجه سانتی گراد، در محل پیک های مربوط به ارتعاشات کششی گروه کربونیل و NH- کاربامازپین تغییر به وجود نیامده است. در فرمولا سیون F₃ در ۲۵ درجه سانتی گراد، هیچ گونه تغییری در محل پیک های مربوط به ارتعاشات کششی گروه کربونیل و NH- بوجود نیامده است. پس در قرص های فرمولا سیون F₃ در ۲۵ درجه سانتی گراد هیچ گونه تخریبی به وجود نیامده است.

در مطالعه Krahn و همکارانش در سال ۱۹۹۸، اثر اشکال پلی مورف بر حلایت کاربامازپین بررسی شد. سیگنانال های مشخصه در cm^{-1} ۳۴۷۳ و $1673 cm^{-1}$ و 1393 ؛ باند در $1271 cm^{-1}$ از باند در $1249 cm^{-1}$ شدت کم تری دارد، به همین دلیل پلی مورف سوم رخ داده است(۱۸)، و باندهای $954 cm^{-1}$ و 853 نیز ضعیف هستند(۲۶).

افزایش دما سبب تغییر فرم کریستالی از ۳ به ۱ می گردد. فرم ۳ دمای ذوب کمتری نسبت به فرم ۱ دارد. در واقع، تنها قرار گرفتن در مععرض حرارت آهسته سبب تیز شدن پیک اندوترم (ذوب فرم I) می شود، یک فرایند ذوب گسترده به دلیل ذوب شدن فرم III مشاهده و تبلور به فرم I مشاهده می گردد

سپاسگزاری

این تحقیق حاصل پایان نامه دکترای داروسازی آقای لفمان محمدیان دانشجوی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران می باشد.

سرعت آزادسازی افزایش می یابد. به طوری که بیشترین سرعت آزاد سازی در مورد فرمولا سیون F₂ که در تهیه آن فقط از پلی اتیلن گلیکول 6000 استفاده شده است مشاهده می گردد. پرسیرول ماده ای چرب و غیر متورم شونده می باشد. آزادسازی دارو از ماتریکس های پرسیرول از طریق انتشار از منافذ و مجاری موجود در سطح قرص صورت می گیرد. ماتریکس هایی که دارای ترکیبی از پرسیرول و پلی اتیلن گلیکول 6000 می باشند هنگامی که در محیط انحلال قرار بگیرند در اثر حل شدن ماده قابل حل در آب پلی اتیلن گلیکول 6000 میزان منافذ و مجاری موجود در ماتریکس افزایش یافته و سرعت انتشار و در نهایت آزادسازی دارو از ماتریکس افزایش پیدا خواهد نمود. به همین دلیل بعد از ۸ ساعت از فرمولا سیون های حاوی پرسیرول تنها فقط ۱۸ درصد دارو آزاد شده است در حالیکه از فرمولا سیون های F₄ که در آن ها از نسبت ۳ به ۱ پلی اتیلن گلیکول 6000 به پرسیرول استفاده شده است میزان آزادسازی دارو بعد از ۸ ساعت به حدود ۵۰ درصد افزایش پیدا می نماید. در تحقیقی ماتریکس لیپوفیل فنیل پروپانول آمین هیدروکلراید تهیه و تاثیر پر کننده لاکتوز بر سرعت آزاد سازی مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج به دست آمده نشان داده است که افزودن لاکتوز به ماتریکس لیپوفیل و حل شدن لاکتوز بعد از قرار گرفتن ماتریکس لیپوفیل در محیط انحلال سبب افزایش میزان تخلل و سرعت انتشار دارو از ماتریکس و در نهایت افزایش سرعت آزاد سازی می گردد(۲۵).

در فرمولا سیون F₁ در ۲۵ درجه سانتی گراد، با توجه به نقاط جذب مشخص مربوطه هیچ گونه تغییری در محل پیک های مربوط به ارتعاشات کششی گروه کربونیل و نیتروژن- کربن مشخص نگردید. پس در قرص های فرمولا سیون F₁ در ۲۵ درجه سانتی گراد هیچ گونه تخریبی در ماده اولیه قرص به وجود نیامده است. در فرمولا سیون F₁ در ۴۰ درجه سانتی گراد، تغییراتی در محل پیک های مربوط به ارتعاشات کششی گروه

References

1. Tomassetti M, Catalani A, Rossi V, Vecchio S. Thermal analysis of interactions between acetaminophen and excipients in solid dosage forms and in some binary mixtures. *J Pharm Biomed Anal* 2005; 37(1): 949-955.
2. Prajapati BG, Patel B. Formulation, evaluation and optimization of orally disintegrating tablet of piroxicam. *Int J Pharm Tech Res* 2010; 2(3): 1893-1899.
3. Drebushchak V, Shakhtshneider TP, Apenina SA, Drebushchak T, Medvedeva A, Safronova L, et al. Thermoanalytical investigation of drug-excipient interaction. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 2006; 84(3): 643-649
4. Lobenberg R, Amidon GL. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system; new scientific approaches to international regulatory standards. *Eur J Pharm Biopharm* 2000; 50: 3-12.
5. Amidon GL, Lennernas JR, Shah VP, Crison A. A theoretical basis for biopharmaceutics drugs classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *vivo* bioavailability. *Pharm Res* 1995; 12(3): 413-420.
6. Barzegar-Jalali M, Valizadeha H, Dastmalchi S, Siahi Shabdar MR, Barzegar-Jalali M, Adibkia K, et al. Enhancing dissolution rate of carbamazepine via cogrinding with copovidone and hydroxypropylmethyl cellulose. *Iranian J Pharm Res* 2007; 6: 156-165.
7. Kapsi SG, Ayres JW. Processing factors in development of solid solution formulation of itraconazole for enhancement of drug dissolution and bioavailability. *Int J Pharm* 2001; 229(1-2): 193-203.
8. Aguiar AJ, Zelmer AJ, Kinkel AW. Deagglomeration behaviour of relatively insoluble benzoic acid and its sodium salt. *J Pharm Sci* 1967; 56: 1243-1252.
9. Finholt P, Solvang S. Dissolution kinetics of drugs in human gastric juice, the rule of surface tension. *J Pharm Sci* 1968; 57: 1322-1326.
10. Yang KY, Glemza R, Jarowski CI. Effect of amorphous silicon dioxide on drug dissolution. *J Pharm Sci* 1979; 68: 560-565.
11. Liao C, Jarowski CI. Dissolution rate of corticoid solutions dispersed on silica. *J Pharm Sci* 1984; 73: 401-403.
12. Doherty C, York P. Accelerated stability of an X-ray amorphous frusemide-polyvinylpyrrolidone solid dispersion. *Drug Dev Ind Pharm* 1989; 15(12): 1969-1987.
13. Raoux S, Rettner CT, Jordan-Sweet JL, Kellock AJ, Topuria T, Rice PM, et al. Direct observation of amorphous to crystalline phase transitions in nanoparticle arrays of phase change materials. *J App Physics* 2007; 102(9): 094305-094308.
14. Tayel SA, Soliman II, Louis D. Improvement of dissolution properties of carbamazepine through application of the liquisolid tablet technique. *J Eur Pharm Biopharm* 2008; 69(1): 342-347.
15. Katzhendler I, Hoffman A, Goldberger A, Friedman M. Modeling of drug release from erodible tablets. *J Pharm Sci* 1997; 86(1): 110-115.
16. Morselli P, Gerna M, Garattini S. Carbamazepine plasma and tissue levels in

- the rat. *Biochem Pharmacol* 1971; 20(8): 2043-2047.
17. Uekama K, Fujinaga T, Hirayama F, Otagiri M, Yamasaki M. Inclusion complexes of steroid hormones with cyclodextrins in water and in solid phase. *Int Jour Pharm* 1982; 10(1): 1-15.
 18. Shah VP, Konecny JJ, Everett RL, McCullough B, Noorizadeh AC, Skelly JP. In vitro dissolution profile of water-insoluble drug dosage forms in the presence of surfactants. *Pharm Research* 1989; 6(7): 612-618.
 19. Moneghini M, Kikic I, Voinovich D, Perissutti B, Filipović-Grčić J. Processing of carbamazepine-PEG 4000 solid dispersions with supercritical carbon dioxide: preparation, characterisation, and in vitro dissolution. *Inter J Pharm* 2001; 222(1): 129-138.
 20. Goldberg AH, Gibaldi M, Kanig JL. Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures II: Experimental evaluation of a eutectic mixture: Urea-acetaminophen system. *J Pharm Sci* 1966; 55(5): 482-487.
 21. Rustichelli C, Gamberini G, Ferioli V, Gamberini M, Ficarra R, Tommasini S. Solid-state study of polymorphic drugs: carbamazepine. *J Pharm Biomedl Analysis* 2000; 23(1): 41-54.
 22. Naima Z, Siro T, Juan-Manuel GD, Chantal C, René C, Jerome D. Interactions between carbamazepine and polyethylene glycol (PEG) 6000: characterisations of the physical, solid dispersed and eutectic mixtures. *Euro J Pharm Sci* 2001; 12(4): 395-404.
 23. Hamdani J, Moës AJ, Amighi K. Physical and thermal characterisation of Precirol® and Compritol® as lipophilic glycerides used for the preparation of controlled-release matrix pellets. *Int J Pharm* 2003; 260(1): 47-57.
 24. Barakat NS, Elbagory IE, Almurshedi AS. Controlled release carbamazepine granules and tablets comprising lipophilic and hydrophilic matrix components. *AAPS Pharm Sci Tech* 2008; 9(4): 1054-1062.
 25. Hamdani J, Moës AJ, Amighi K. Physical and thermal characterization of precirol and compritol as lipophilic glycerides used for the preparation of controlled release matrix tablets. *Int J Pharm* 2003; 260: 47-57.
 26. Krahn FU, Mielck JB. Effect of type and extent of crystalline order on chemical and physical stability of carbamazepine. *Int J Pharm* 1989; 53(1): 25-34.