پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره نوزدهم شماره ۶۹ فروردین و اردیبهشت سال ۱۳۸۸ (۶۱-۵۳)

بررسی تاثیر گلیسرین بر سرعت انحلال ایندومتاسین در سیستم های مایع به جامد (Liquisolid compacts)

مجید سعیدی[۱] جعفر اکبری[۱] رضا عنایتی فرد[۲] شیرین سررشته دار[۳]

چکیده

سابقه و هدف : پتانسیل سیستم‌های مایع به جامد (Liquisolid) جهت افزایش ویژگی‌های انحلال داروهای نامحلول در آب، در سال‌های اخیر مورد بررسی قرار گرفته و به اثبات رسیده است. در این مطالعه تاثیر حلال غیر فرار گلیسرین بر فرمولاسیون‌های مختلف از قرص‌های مایع به جامد ایندومتاسین مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها : در این پژوهش از آویسل (به عنوان حامل) و سیلیکا (به عنوان عامل پوشاننده) با نسبت ۲۰:۱ استفاده شد. بدین منظور پودر دارو با مقادیر افزایشی از گلیسرین مخلوط گردید و سپس در حین هم زدن آویسل و سیلیکا بدان افزوده شد. پودر نشاسته به عنوان بازکننده به تمامی فرمولاسیون‌ها اضافه شد و بمدت ۱۰ دقیقه اختلاط صورت گرفت. پس از تهیه نمونه، روند انحلال دارو مورد بررسی قرار گرفت. جهت بررسی تداخل بین ایندومتاسین و سایر اجزاء فرمولاسیون از روش DSC (Differential Scanning Calorimetery) استفاده شد.

یافته ها : نتایج نشان داد فرمولاسیون‌های مایع به جامد (Liquisolid) تهیه شده در مقایسه با نمونه قرص معمولی شاهد به شکل معنی‌داری افزایش آزادسازی را نشان می‌دهند. علت این امر را می‌توان به توان حلال در افزایش میزان ترشدن دارو در هنگام انحلال و افزایش سطح داروی در معرض محیط انحلال نسبت داد. همچنین این نتایج نشان داد که میزان فراکسیون داروی پراکنده به صورت ملکولی در فرم مایع نسبت مستقیم با سرعت انحلال دارو دارد. نکته حائز اهمیت دیگر وجود رابطه بین درصد داروی حل شده در ۱۰ دقیقه نخست آزمون انحلال و حلالیت دارو در گلیسرین می‌باشد.

استنتاج : روش تهیه سیستم‌های مایع به جامد می‌تواند بعنوان یک جایگزین مناسب برای فرمولاسیون داروهای نامحلول در آب بکار رود. این روش در خصوص داروهایی چون ایندومتاسین به آزادسازی سریع دارو از قرصهای آن منجر خواهد شد.

واژه‌های کلیدی: ایندومتاسین، Liquisolid، گلیسرین، آویسل، انحلال، DSC

مقدمه

داروهای دسته ۲ (Class II)، داروهایی با حلالیت کم و نفوذپذیری بالا می‌باشند؛ سرعت جذب خوراکی این داروها اغلب بر اساس سرعت انحلال آنها در دستگاه گوارش کنترل می‌شود(۱). بنابراین علاوه

مولف مسئول: دکتر مجید سعیدی- ساری، کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی E-mail: majsaeedi@yahoo.com

۱. متخصص فارماسیوتیکس، دانشیار مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. متخصص فارماسیوتیکس، استادیار مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳. دکترای داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت : ۸۷/۷/۱۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۸۷/۱۱/۱۳ تاریخ تصویب : ۸۸/۲/۱۶

www.SID.ir

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-02]

بر نفوذپذیری، حلالیت و ویژگی‌های انحلال دارو نیز از مهمترین عوامل موثر بر فراهمی زیستی آنها می‌باشد (۲). در طی سالیان اخیر، روش‌های متعددی برای افزایش روند انحلال و بدنبال آن کارایی جذب و فراهمی زیستی داروها به انجام رسیده است که از این میان می‌توان به استفاده از اشکال پلی مرف، کوچک کردن اندازه ذرات، پراکندگی جامد (Solid Dispersion)، ترسیب همراه (Co-Precipitation)، لیوفیلیزاسیون، میکروانکپسولاسیون و استفاده از شکل مایع یا محلول دارو در کپسول‌های ژلاتینی اشاره نمود؛ در این میان روش سیستم‌های مایع به جامد (Liquisolid compacts) جزء روش‌های جدید و مورد اقبال می‌باشد (۶-۲).

تهیه فرم مایع داروها به صورت توده های جامد در مطالعات چندی مورد بررسی قرار گرفته است. یاروسکی (۸،۷)، اسپایریس و همکارانش (۱۱-۹) و جوادزاده و تیم همکارش(۱۵-۶،۱۲) مطالعات مختلفی را روی تهیه سیستم‌های مایع به جامد (Liquisolid compacts) به انجام رسانده‌اند. در این روش، ابتدا با استفاده از یک حلال مناسب، دارو از شکل جامد به‌صورت محلول در آمده و سپس با اختلاط مایع فوق با اکسیپیان‌های مناسب، پودر مناسب قابل تراکم‌پذیری تهیه می‌شود. سیستم‌های مایع به جامد(Liquisolid compacts) به صورت پودرهایی با ریزش مناسب و قابلیت تراکم پذیری بالا می باشند. در این روش با استفاده ازحامل غیر فرار، شکل محلول یا سوسپانسیونی از داروی نامحلول در آب تهیه می‌گردد. سپس با استفاده از یک پودر مناسب که توان خشک نمودن این پراکندگی را داشته باشد و بتواند یک مخلوط قابل تبدیل شدن به فرم قرص را داشته باشد، محلول یا سوسپانسیون دارو مخلوط شده تا یک پودر مناسب حاصل شود(۸،۹).

ایندومتاسین از جمله داروهای ضد التهاب با حلالیت پایین می‌باشد. این ویژگی‌های فیزیکی، بعلت افزایش مدت تماس دارو با مخاط معده، احتمال بروز آسیب‌های گوارشی را افزایش می‌دهد(۱۶). مطالعات و ملاحظات گوناگونی برای برطرف نمودن این مشکل و افزایش سرعت انحلال این داروی موثر بر رماتیسم به انجام رسیده است تا بتوان به یک جذب خوراکی سریع و کامل دست یافت(۱۸-۱۷). بدین لحاظ این دارو یک انتخاب مناسب برای استفاده از روش سیستم‌های مایع به جامد می‌باشد. مطالعات نخودچی و جوادزاده نشان داد استفاده از توئین ۸۰، پروپیلن گلیکول و PEG ۴۰۰ تاثیر معنی‌داری بر افزایش سرعت انحلال ایندومتاسین در مقایسه با اشکال تجاری موجود در بازار داشت(۲،۱۲).

با عنایت به این امر که تغییر حلالیت دارو در حلال غیر فرار سبب تفاوت در الگوی آزادسازی دارو در سیستم مایع به جامد می‌گردد، لذا در این پژوهش به بررسی تاثیر گلیسرین بر روند انحلال دارو از سیستم‌های مایع به جامد تهیه شده از ایندومتاسین پرداخته شده است.

مواد و روش ها

پودر ایندومتاسین از شرکت روز دارو (تهران، ایران) تهیه شد. سلولز میکروکریستالین (Avicel PH ۱۰۱ ، FMC Biopolymer ، Ireland) و دی اکسید سیلیکون (Mingtai chemical, Taiwan) بعنوان پودرهای حامل استفاده گردید. سایر مواد شامل گلیسرین، پتاسیم هیدروژن فسفات، سدیم هیدروکساید و منیزیم استئارات ساخت شرکت مرک (آلمان) بود.

تهیه سیستم‌های مایع به جامد وقرص معمولی ایندومتاسین

قرص ساده ایندو متاسین از اختلاط دارو با آویسل و سیلیکا با نسبت ۱:۲۰ تهیه شد. بدین منظور مخلوط فوق به مدت ۱۰ دقیقه در یک مخلوط کن مکعبی(اروکا، آلمان) مخلوط گردید. مخلوط حاصل با ۱۰ درصد پودر نشاسته به عنوان باز کننده بمدت ۱۰ دقیقه دیگر مخلوط شد و پس از اضافه نمودن منیزیم

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-02]

www.SID.ir

استئارات به میزان ۱ درصد کل فرمولاسیون (به عنوان لوبریکانت) اختلاط به مدت ۵ دقیقه دیگر ادامه یافت. سپس پودر حاصل با استفاده از دستگاه قرص زنی تک سنبه (Korsch، آلمان) و با سنبه و قالب ۱۰ میلی‌متری به صورت قرص تهیه شد. میزان فشار اعمال شده به گونه‌ای بود که قرص‌هایی با سختی ۷-۶ kp به دست آمد. سختی قرص‌های مذکور با استفاده از سختی سنج (اروکا، TBH ۳۰MD، آلمان) تعیین گردید. این فرمولاسیون DCT (Directly Compressed Tablet) نامیده شد. DCT به عنوان شاهد مورد استفاده قرار گرفت. هر قرص حاوی ۲۵ میلی‌گرم ایندومتاسین، ۱۵۰ میلی‌گرم سلولز میکروکریستالین و ۷/۵ میلی گرم سیلیکا بود.

سیستم‌های مایع به جامد ایندومتاسین (LS1-LS6) به روش زیر تهیه شد: ابتدا دارو در گلیسرین با نسبت‌های مختلف از ۵۵:۴۵ تا ۳۰:۷۰ پراکنده گردید. سپس مخلوط دوگانه آویسل و سیلیکا با نسبت ۲۰:۱ به پراکندگی دارو در گلیسرین اضافه شد (آویسل نقش پودر حامل و سیلیکا نقش ماده پوشاننده را داشت). براساس نسبت دارو به حامل مایع، فاکتور بارگیری مایع L_f مختلف مورد استفاده قرار گرفت (فاکتور بارگیری مایع، L_f ، نسبت وزنی مخلوط مایع دارو و پودر حامل در فرمولاسیون Liquisolid می‌باشد). این مقادیر حامل و عامل پوشاننده جهت ایجاد خواص ریزش مناسب پودر و تراکم پذیری آن کافی می‌باشد. مطابق روش تهیه قرص ساده، از نشاسته و منیزیم استئارات استفاده شد. مخلوط حاصل در دستگاه قرص زنی و با استفاده از سنبه ۱۰ میلی‌متری به صورت قرص تهیه گردید. خصوصیات فرمولاسیون‌های مورد مطالعه در جدول شماره ۱ ذکر شده است.

بررسی حلالیت

تعیین حلالیت با استفاده از روش هیگوشی و کانرز انجام پذیرفت(۲). به طور خلاصه حلالیت ایندومتاسین در بافر با pH ۷/۲ و حلال گلیسرین انجام پذیرفت. برای این امر مقادیر مازاد از دارو به حامل اضافه شد و در داخل بن ماری شیکردار با دمای ۰/۵± ۲۵ درجه سانتیگراد و سرعت ثابت، بمدت ۴۸ ساعت قرار داده شد. در فواصل زمانی مختلف نمونه‌گیری شد و میزان داروی حل شده با استفاده از اسپکتروفتومتر UV، در طول موج ۳۱۸ نانومتر و با استفاده از منحنی استاندارد (Abs.=۰/۰۱۸۹ Conc.+۰/۰۰۸۸ ، r^2=۰/۹۹۹۲) درحداقل سه نمونه تعیین گردید.

بررسی انحلال

روش انحلال شماره یک جهت بررسی آزادسازی دارو مورد استفاده قرار گرفت. دراین روش ابتدا از بافر با pH ۱/۲ بعنوان شرایط مشابه‌سازی شده محیط معده استفاده شد که با توجه به آزادسازی ناچیز دارو، سپس بافر فسفات با pH ۷/۲ به عنوان محیط انحلال مورد استفاده قرار گرفت. سرعت گردش بسکت‌ها در ۱۰۰ دور تنظیم

جدول شماره۱: اجزائ تشکیل‌دهنده و ویژگی‌های فرمولاسیون‌های Liquisolid و نمونه شاهد مورد بررسی

سیستم مایع به جامد	حامل مایع	غلظت دارو در مایع دارویی (%, w/w) (C_d)	فاکتور بارگیری مایع به جامد (L_f)	واحد دوز (mg)	فراکسیون ملکولی (F_M)
LS-1	گلیسرین	۵۵	۰/۳۷۰	۱۹۳/۵	۰/۱۸۴
LS-2	گلیسرین	۵۰	۰/۳۳۳	۲۳۰/۵	۰/۲۰۳
LS-3	گلیسرین	۴۵	۰/۳۰۳	۲۷۸/۵	۰/۲۲۵
LS-4	گلیسرین	۴۰	۰/۲۷۸	۳۳۱/۸	۰/۲۵۴
LS-5	گلیسرین	۳۵	۰/۲۵۶	۴۰۴/۲	۰/۲۹۰
LS-6	گلیسرین	۳۰	۰/۲۳۸	۵۰۰/۸	۰/۳۳۸
DCT[b]	–	–	–	۲۰۲/۷	۰/۰

Archive of SID
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-02]

www.SID.ir

شد. مقدار ایندومتاسین در تمامی فرمولاسیون‌ها ۲۵ میلی‌گرم بود. قرص‌ها در داخل ۹۰۰ میلی‌لیتر از بافر با دمای ۳۷ درجه سانتیگراد قرار داده شد. در فواصل زمانی ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، و ۳۰ دقیقه نمونه‌گیری انجام شد. بدین منظور ۵ میلی‌لیتر از نمونه برداشت و صاف شد. سپس به همان میزان محیط انحلال جایگزین گردید تا حجم کلی محیط نمونه‌گیری حفظ شود. نمونه‌ها با استفاده از اسپکتروفتومتر ماوراءبنفش در طول موج ۳۱۸ نانومتر تعیین مقدار شدند. میانگین حداقل چهار نمونه مورد اندازه‌گیری قرار گرفت.

جهت ارزیابی و مقایسه سرعت انحلال دارو، D_R محاسبه شد. بدین منظور، مقدار دارو برحسب میکروگرم داروی حل شده در دقیقه، در طی ۱۰ دقیقه نخست آزمون انحلال، به شکل زیر محاسبه گردید:

$$D_R = (M \times D)/ ۱۰۰۰$$

که در این رابطه M مقدار تام ایندومتاسین در هر قرص (در این پژوهش معادل ۲۵۰۰۰ میکروگرم) و D بیانگر درصد داروی حل شده در طی ۱۰ دقیقه نخست بررسی انحلال می‌باشد. با توجه به بیان D برحسب درصد و محاسبه در ۱۰ دقیقه نخست آزادسازی، عدد ۱۰۰۰ از حاصل‌ضرب ۱۰۰ در ۱۰ (دقیقه) در مخرج قرار می‌گیرد.

همچنین جهت بررسی تاثیر فراکسیون داروی حل شده (یا پراکندگی ملکولی) ایندومتاسین (F_M) در قرصهای Liquisolid تهیه شده، بر سرعت آزادسازی دارو در سیستم‌های مورد مطالعه؛ میزان F_M در مقابل D_R رسم گردید. مقدار F_M بیانگر نسبت حلالیت اشباع دارو (C_L) در حامل مایع بر غلظت دارو (C_d) در سیستم مایع (Liquid medication) می‌باشد.

آنالیز حرارتی DSC

ترموگرام‌های نمونه‌های مورد بررسی (ایندومتاسین، اکسیپیان‌ها، مخلوط فیزیکی و LS-2) توسط دستگاه Differential Scanning Calorimeter ساخت Perkin elmer مدل Pyris ۶ انجام شد. بدین منظور نمونه‌های مذکور در پن‌های آلومینیومی قرار داده شد و ویژگی حرارتی نمونه‌ها با اعمال حرارت با سرعت ۱۰ درجه سانتیگراد در دقیقه و بین ۳۰۰-۳۰ درجه سانتیگراد مورد بررسی قرار گرفت.

آنالیز آماری

جهت آنالیز آماری داده‌ها (درصد آزادسازی دارو در زمان‌های ۵،۱۰،۱۵،۲۰ دقیقه) از آنالیز واریانس و به دنبال آن از آزمون توکی استفاده شد و P<۰/۰۵ مبنای معنی‌دار بودن تفاوت بین داده‌ها تلقی گردید. آنالیز رگرسیون خطی نیز جهت بررسی وجود رابطه بین داده‌ها مور استفاده قرار گرفت.

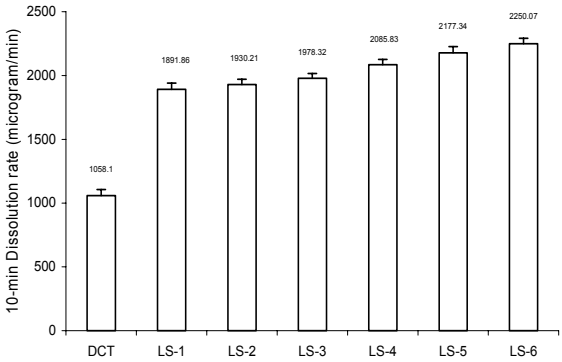
یافته ها

نتایج حاصل از بررسی حلالیت ایندومتاسین نشان می‌دهد حلالیت ایندومتاسین (pKa = ۴/۵) در بافر با pH ۷/۲ و در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد معادل ۷۳۴ ± ۴۳ µg/ml است. این مقدار برای گلیسرین معادل ۱۰۱/۵ ± ۲/۱۸ mg/ml تعیین گردید. بررسی آزادسازی دارو در بافر با pH : ۱/۲ بیانگر آزادسازی ناچیز دارو در محیط اسیدی بود. این میزان آزادسازی پس از ۲ ساعت در محدوده ۶/۱-۴/۳ درصد بود. با توجه به میزان کم آزادسازی دارو در محیط اسیدی از محیط بافر با pH : ۷/۲ بعنوان محیط اصلی آزمون انحلال استفاده شد. نمودار شماره ۱ بیانگر D_R ایندومتاسین از سیستم‌های Liquisolid مورد بررسی در مقایسه با قرص پرس مستقیم در ۱۰ دقیقه نخست آزادسازی دارو می‌باشد. همانگونه که از این نمودار مشهود است، نمونه‌های مورد مطالعه آزادسازی سریعتری را نسبت به شاهد (قرص پرس مستقیم) نشان می‌دهند (P<0.001).

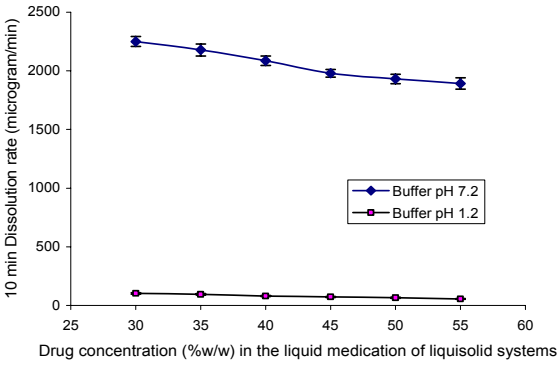
Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-02]

www.SID.ir



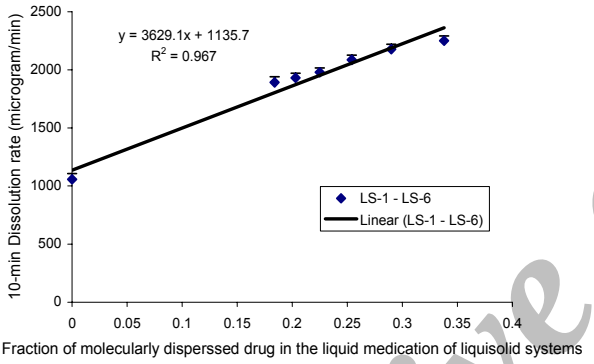
نمودار شماره ۱ : مقایسه سرعت انحلال ایندومتاسین پس از ۱۰ دقیقه آزمون انحلال در سیستم های Liquisolid حاوی گلیسرین در مقایسه با قرص شاهد



نمودار شماره ۲ : تاثیر غلظت دارو (C_d) در داروی مایع (Liquid medication) بر سرعت انحلال دارو پس از ۱۰ دقیقه در دو محیط بافر اسیدی و بافر pH ۷/۲

نمودار شماره ۲ بیانگر تاثیر غلظت دارو (C_d) در سیستم مایع (Liquid) بر سرعت آزادسازی (D_R) ایندومتاسین در ۱۰ دقیقه نخست آزمون انحلال از سیستم‌های مایع به جامد مورد مطالعه در دو محیط بافر اسیدی و بافر با pH ۷/۲ می‌باشد. همانگونه که مشاهده می‌گردد در محیط اسیدی میزان رهش دارو بسیار اندک است. همچنین با کاهش نسبت دارو در سیستم مایع (Liquid) از ۵۵ به ۳۰ درصد، سرعت انحلال دارو افزایش می‌یابد. در این سیستم‌ها کاهش غلظت دارو از میزان ۵۵ درصد به ۴۵ درصد در فرمولاسیون‌های LS-1 تا LS-3 تفاوت معنی‌داری را در رهش دارو نشان نمی‌دهد (P=۰/۱۹۸ ، P=۰/۹۴۸). درسایر فرمولاسیون‌ها با کاهش غلظت دارو (LS4-LS6)، افزایش سرعت رهش دارو در زمان‌های ۱۰، ۱۵ و ۲۰ دقیقه به شکل معنی‌داری مشاهده شد ($P< 0.01$).

جهت بررسی تاثیر فراکسیون داروی حل شده (یا پراکندگی ملکولی) ایندومتاسین (F_M) در قرص‌های مایع به جامد تهیه شده، بر سرعت آزادسازی دارو در سیستم‌های مورد مطالعه، میزان F_M در مقابل D_R رسم گردید (نمودار شماره ۳). نمودار شماره ۳ نشان می‌دهد که سرعت رهش دارو (D_R) در ۱۰ دقیقه نخست آزادسازی، با افزایش مقدار F_M در سیستم مایع به جامد، D_R به صورت خطی افزایش می‌یابد.

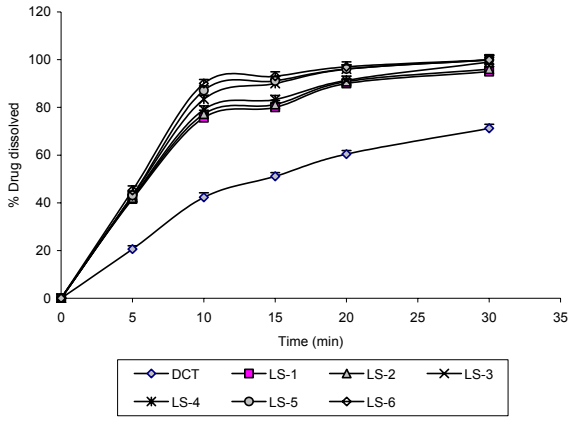


نمودار شماره ۳ : تاثیر فراکسیون ملکولی داروی پراکنده (F_M) در سیستم های Liquisolid بر سرعت انحلال ایندومتاسین پس از ۱۰ دقیقه

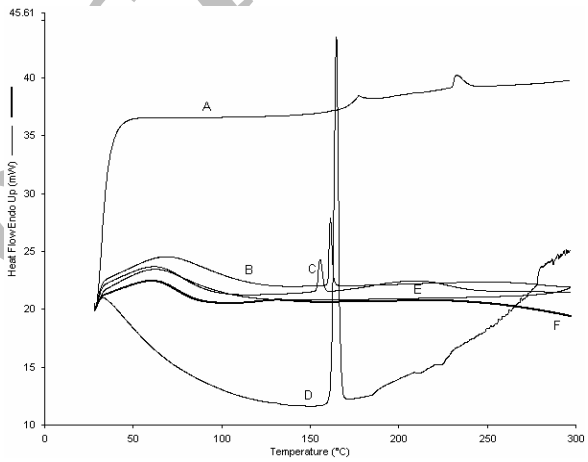
نمودار شماره ۴ بیانگر تاثیر حامل گلیسرین بر روند آزادسازی ایندومتاسین از سیستم‌های مایع به جامد مورد مطالعه است. همانگونه که مشاهده می‌شود در تمامی مقادیر حامل، سرعت آزادسازی دارو در مقایسه با نمونه شاهد (قرص تراکم مستقیم) به مراتب افزایش یافته است ($P<0.000$).

ترموگرام DSC نمونه‌های مورد مطالعه در شکل شماره ۵ نشان داده شده است. همانگونه که ملاحظه می‌شود ایندومتاسین در اطراف نقطه ذوب خود یک پیک اندوترم را نشان می‌دهد. سیستم مایع به جامد و مخلوط فیزیکی همان نمونه که فاقد حامل گلیسرین می‌باشد، نیز همان پیک را نشان می‌دهند.

Archive of SID
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-02]
www.SID.ir



نمودار شماره ۴: روند آزادسازی ایندومتاسین از سیستم های Liquisolid حاوی مقادیر افزایشی از گلیسرین در مقایسه با قرص شاهد



نمودار شماره ۵: ترموگرام DSC نمونه های مورد بررسی :
A: silica, B: physical mixture of directly compressed tablet, C: LS-1 (containing glycerin), D: indomethacin, F: Avicel,

بحث

در این مطالعه ایندومتاسین به عنوان داروی مدل انتخاب شد. علت این امر حلالیت اندک دارو در آب است؛ بدین لحاظ کاندیدای مناسبی برای تهیه شکل دارویی سریع الرهش سیستم‌های مایع به جامد می‌باشد. علاوه بر این، این دارو براحتی بروش اسپکتروفتومتری تعیین مقدار می شود و در محدوده غلظت‌های مورد مطالعه منحنی استاندارد کاملا خطی بود. حلالیت ایندومتاسین (pKa = 4.5) در بافر با pH ۷/۲ و در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد معادل ۷۳۴ μg/mlتعیین گردید.

بنابراین، مطابق با ویژگی‌های قید شده در فارماکوپه ایالات متحده، ایندومتاسین یک داروی با حلالیت کم (Slightly soluble) در بافر pH ۷/۲ است. نتایج حاصل از بررسی حلالیت بیانگر افزایش حلالیت این دارو در حضور گلیسرین می‌باشد. این مقدار برای گلیسرین معادل ۱۰۱/۵ mg/mlتعیین شد که ۱۳۸/۸ برابر حلالیت دارو در محیط بافر با pH ۷/۲ می‌باشد.

نتایج حاصل از بررسی آزادسازی دارو در محیط اسیدی بیانگر آزادسازی ناچیز دارو در این محیط می‌باشد. این نتایج به شکل مشابهی در پژوهش نخودچی و همکاران گزارش شد(۲). بررسی آزادسازی دارو در ۱۰ دقیقه نخست آزمون رهش، نشان‌دهنده تاثیر مستقیم حضور گلیسرین در فرمولاسیون در مقایسه با قرص شاهد می‌باشد. بر اساس رابطه کلاسیک Noyes and Whitney (۱۹) :

$$D_R = (D/h)\ S\ (Cs-C)$$

سرعت انحلال دارو (D_R) رابطه مستقیم با شیب غلظت (Cs-C) در لایه ساکن نفوذ و سطح انحلال (S) دارو دارد. Cs برابر با حلالیت اشباع دارو در محیط انحلال است و بنابراین یک ویژگی ثابت دارو است که به دارو و محیط انحلال بستگی دارد. از آنجاییکه تمامی آزمایش‌های انحلال در یک نوع محیط و سرعت ثابت (۱۰۰ دور در دقیقه) به انجام رسید، بنابراین می‌توان فرض نمود که ضخامت لایه ساکن نفوذ (h) و ضریب دیفوزیون ملکول‌های دارو (D) تقریبا ثابت می‌ماند؛ پس سرعت انحلال بیشتر ایندومتاسین از این سیستم‌های مورد مطالعه را می‌توان به افزایش سطح ملکول‌های ایندومتاسین پراکنده شده نسبت داد(۲۰).

نمودار شماره ۲ بیانگر تاثیر معکوس غلظت دارو (C_d) در سیستم‌های مایع (Liquid) بر سرعت آزادسازی (D_R) ایندومتاسین در ۱۰ دقیقه نخست آزمون انحلال از سیستم‌های مایع به جامد مورد مطالعه می‌باشد. این نمودار بیانگر این امر است که غلظت دارو در حالت مایع (Liquid medication) یکی از عوامل اساسی در

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-02]

www.SID.ir

کارآیی سیستم‌های مایع به جامد است و تاثیر قابل ملاحظه‌ای بر سرعت رهش دارو در ۱۰ دقیقه نخست آزمون انحلال دارد. همانگونه که مشاهده می‌شود، در این سیستم‌ها کاهش غلظت دارو از میزان ۵۵ درصد به ۴۵ درصد تفاوت معنی‌داری را در رهش دارو نشان نمی‌دهد. این یافته به شکل مشابهی توسط جوادزاده و همکارانش ارائه شد. در مطالعه این افراد، در مقادیر ۳۰ تا ۵۰ درصد وزنی از پیروکسیکام، تفاوت معنی‌داری در سرعت رهش دارو در ۱۰ دقیقه نخست رهش مشاهده نشد؛ ولی با کاهش نسبت دارو این تغییر سرعت بارز بود(۶).

در مطالعه دیگری که روی سیستم‌های مایع به جامد ایندومتاسین انجام پذیرفت میزان D_R در ۱۰ دقیقه نخست در حضور پروپیلن گلیکول معادل با غلظت دارویی ۵۰ درصد، در محیط مشابه‌سازی شده رودی ۱۹۳۱/۵ میکروگرم بر دقیقه گزارش شده است؛ که مقدار D_R در فرمول مشابه حاوی گلیسرین در این مطالعه مقدار ۱۸۲۶/۲ میکروگرم در دقیقه را نشان داد. مقایسه میزان حلالیت در خصوص دو حامل فوق نشان می‌دهد که حلالیت اشباع ایندومتاسین در پروپیلن گلیکول معادل ۱۱۲/۴ گرم بازائ هزار گرم حلال است در حالیکه این مقدار برای گلیسرین ۱۰۱/۵ گرم بازائ هزار گرم حلال است. بدیهی است تفاوت حلالیت این دو حامل توجیه کننده این تفاوت می‌باشد(۲).

این افزایش سرعت آزادسازی دارو را می‌توان به تفاوت حلالیت دارو در حالت پراکنده ملکولی (molecular dispersion state) نسبت داد. بر اساس داده‌های بررسی حلالیت، در فرمولاسیون LS-1 که حاوی ۵۵ درصد دارو و ۴۵ درصد گلیسرین می‌باشد، حدود ۴۵/۷ درصد از دارو به صورت شکل محلول، در این پراکندگی دیده می‌شود؛ در حالی‌که در فرمولاسیون LS-6، که حاوی ۳۰ درصد ایندومتاسین و ۷۰ درصد گلیسرین است، حدود ۷۱/۱ درصد از دارو به صورت شکل محلول در پراکندگی فوق دیده می‌شود. این امر توجیه‌کننده افزایش سرعت انحلال دارو، بویژه در ۱۰ دقیقه نخست آزمون انحلال می‌باشد.

نمودار شماره ۳ نشان می‌دهد که سرعت رهش دارو (D_R) در ۱۰ دقیقه نخست آزادسازی، با افزایش مقدار F_M در سیستم‌های مایع به جامد به صورت خطی افزایش می‌یابد. ترسیم D_R در مقابل F_M در شرایطی که $۰/۱۸۴ < F_M < ۰/۳۳۸$ می‌باشد، بیانگر آن است که تغییرات D_R به صورت خطی با F_M تغییر می‌کند:

$$D_R = ۳۶۲۹/۱\ F_M + ۱۱۳۵/۷ \quad (r^2 = ۰/۹۸۳)$$

بر اساس نمودار شماره ۴ در تمامی مقادیر حامل، سرعت آزادسازی دارو در مقایسه با نمونه شاهد (قرص تراکم مستقیم) بمراتب افزایش یافته است. این افزایش سرعت انحلال دارو ممکن است ناشی از این حقیقت باشد که ایندومتاسین بعنوان یک داروی کم محلول در آب، در یک سیستم‌های مایع به جامد، پیشتر به صورت شکل محلول در آمده است و توسط پودرهای حامل آویسل و سیلیکا حمل می‌شود. بنابراین با افزایش میزان تریذیری (wetability) و افزایش مساحت سطح ذرات در دسترس، سرعت آزادسازی دارو افزایش می‌یابد(۲).

همانگونه که در ترموگرام DSC ملاحظه می‌شود ایندومتاسین در اطراف نقطه ذوب خود یک پیک اندوترم را نشان می‌دهد. سیستم‌های مایع به جامد و مخلوط فیزیکی همان نمونه که فاقد حامل گلیسرین می‌باشد نیز همان پیک را نشان می‌دهند. این امر بیانگر آن است که داروی ایندومتاسین هیچ تداخل وبرهم‌کنشی با اجزای فرمولاسیون ندارد. همچنین در طی فرایند تهیه سیستم‌های مایع به جامد تغییری درکریستالیتی ایندومتاسین ایجادنشده است. با توجه به موارد ذکرشده، افزایش سرعت انحلال ناشی از ایجاد کمپلکس بین ایندومتاسین و اجزاء فرمولاسیون نمی‌باشد.

براساس یافته‌های این پژوهش، روش تهیه سیستم‌های مایع به جامد به عنوان یکی از روش‌های مناسب جهت افزایش سرعت انحلال داروهای کم محلولی مانند ایندومتاسین می‌تواند مفید باشد.

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-02]

www.SID.ir

سپاسگزاری

بدینوسیله از حمایت مالی حوزه معاونت محترم تحقیقات و فنآوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تشکر می‌گردد. این تحقیق حاصل پایان نامه دکترای داروسازی خانم شیرین سررشته دانشجوی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران می‌باشد.

References

1. Lobenberg R, Amidon G.L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system; new scientific approaches to international regulatory standards. Eur J Pharm Biopharm 2000; 50: 3-12.
2. Nokhodchi A, Javadzadeh Y, Siahi-Shadbad M.R, Barzegar-Jalali M. The effect of type and concentration of vehicles on the dissolution rate of a poorly soluble drug (indomethacin) from liquisolid compacts. J Pharm Pharmaceut Sci 2005; 8: 18-25.
3. Kapsi S.G, Ayres J.W. Processing factors in development of solid solution formulation of itraconazole for enhancement of drug dissolution and bioavailability. Int J Pharm 2001; 229: 193-203.
4. Aguiar A.J, Zelmer A.J, Kinkel A.W. Deagglomeration behaviour of relatively insoluble benzoic acid and its sodium salt. J Pharm Sci 1967; 56: 1243-1252.
5. Finholt P, Solvang S. Dissolution kinetics of drugs in human gastric juice, the rule of surface tension. J Pharm Sci 1968; 57: 1322-1326.
6. Javadzadeh Y, Siahi-Shadbad M.R, Barzegar-Jalali M, Nokhodchi A. Enhancement of dissolution rate of piroxicam using liquisolid compacts. Il Farmaco 2005; 60: 361-365.
7. Yang K.Y, Glemza R, Jarowski C.I. Effect of amorphous silicone dioxide on drug dissolution. J Pharm Sci 1979; 68: 560-565.
8. Liao C, Jarowski C.I. Dissolution rate of corticoid solutions dispersed on silica. J Pharm Sci 1984; 73: 401-403.
9. Spireas S, Sadu S. Enhancement of prednisolone dissolution properties using liquisolid compacts. Int J Pharm 1998; 166: 177-188.
10. Spireas S, Sadu S, Grover R. In vitro release evaluation of hydrocortisone liquisolid tablets, J Pharm Sci 1998; 87: 867-872.
11. Spireas S, Wang T, Grover R. Effect of powder substrate on the dissolution properties of methylclothiazide liquisolid compacts. Drug Dev Ind Pharm 1999; 25: 163-168.
12. Javadzadeh Y, Jafari-Navimipour B, Nokhodchi A. Liquisolid technique for dissolution rate enhancement of a high dose water-insoluble drug (carbamazepine). Int J Pharm 2007; 341: 26-34.
13. Javadzadeh Y, Siahi-Shadbad M.R, Asnaashari S, Nokhodchi A. Liquisolid technique as a tool for enhancement of poorly water-soluble drugs and evaluation of their physicochemical properties. Acta Pharm 2007; 57: 99-109.
14. Javadzadeh Y, Siahi-Shadbad M.R, Asnaashari S, Nokhodchi A. An investigation of physicochemical properties of piroxicam liquisolid compacts. Pharm Dev Tech 2007; 12: 337-343.
15. Javadzadeh Y, Musaalrezaei L, Nokhodchi A. Liquisolid technique as a new approach to sustain propranolol hydrochloride release from tablet matrices. Int J Pharm 2008. in press.

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-02]

www.SID.ir

16. Alsaidan S.M, Alsughayer A.A, Eshra A.G. Improved dissolution rate of indomethacin by adsorbents. Drug Dev Ind Pharm 1998; 24: 389-394.
17. Karsowska H. Solubilization of indomethacin and cinmetacin by non-ionic surfactants of the polyoxyethylene type, Il Farmaco, 1976; 31: 463-472.
18. Karsowska H. Effect of micellar solubilization on the gastrointestinal absorption of indomethacin in the rat. Int J Pharm 1980; 7: 137-143.
19. Noyes A.A, Whitney W.R. The rate of solution of solid substances in their own solutions. J Am Chem Soc 1897; 19: 930-934.
20. Habib M.J,Akogyeram C,Ahmadi B.Improved dissolution of indomethacin in coprecipitates with pospholoipids, Part I. Drug Dev Ind Pharm 1993; 19: 499-505.

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-02]

www.SID.ir