Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 29, No.2, Summer 2019 **ORIGINAL ARTICLE**

Formulation and in vitro evaluation of orally disintegrating film of alprazolam

Zahra Jafariazar[1], Seyed Kazem Sadjady[2], Niloufar Chamani[3], Minoo Afshar[2]
[1] Associate Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University (IAU), Tehran, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University (IAU), Tehran, Iran
[3]Pharm.D. Student, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University (IAU), Tehran, Iran

Abstract

Background: Over the past years, orally disintegrating films (ODFs) have been a suitable alternative to conventional oral dosage forms such as tablets and capsules, especially for patients with dysphagia. ODF is relatively a new dosage form which is prepared using hydrophilic polymers, which rapidly dissolve on tongue or buccal cavity and has other advantages of rapid onset of action and improved bioavailability. The aim of this study was formulation of ODF dosage forms containing alprazolam, which is a short-acting anxiolytic of the benzodiazepines class of psychoactive drugs.
Materials and methods: Various polymers like hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC6cps), sodium carboxy methyl cellulose (Na CMC), polyvinyl alcohol (PVA72000), and different plasticizers like propylene glycol (PG), polyethylene glycol (PEG400) with different percentage using solvent casting technique were used to prepare ODF formulations. Physicochemical tests including weight and thickness determination, disintegration time, assay and dissolution time were performed to find the optimum formulation.
Results: The optimized formulation contained PVA72000 and PEG400 with disintegration time less than 60 seconds and acceptable dissolution rate.
Conclusion: ODT dosage form of alprazolam with acceptable dissolution behavior and proper disintegration time was successfully formulated in this study.
Keywords: *Alprazolam, Orally disintegrating films, Formulation, In vitro evaluation.*

Cited as: Jafariazar Z, Sadjady SK, Chamani N, Afshar M. Formulation and in vitro evaluation of orally disintegrating film of Alprazolam. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2019; 29(2): **117-124.**

Correspondence to: Minoo Afshar
Tel: *+98 21 22640052*
E-mail: afsharme@sina.tums.ac.ir
ORCID ID: *0000-0002-7209-9893*
Received: 20 Nov 2018; **Accepted:** 4 Dec 2018

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-04-23]

[DOI: 10.29252/iau.29.2.117]

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۹، شماره ۲، تابستان ۹۸، صفحات ۱۱۷ تا ۱۲۴

Original Article

فرمولاسیون و بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی فیلم بازشونده در دهان آلپرازولام

زهرا جعفری آذر[۱]، سید کاظم سجادی[۲]، نیلوفر چمنی[۳]، مینو افشار[۲]

[۱] دانشیار، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۲] استادیار، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، علوم پزشکی تهرا ن، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۳] دانشجوی داروسازی، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *در طول سال‌های گذشته، فیلم‌های سریع بازشونده خوراکی (ODFs) جایگزین مناسبی برای فرم‌های خوراکی سنتی مانند قرص‌ها و کپسول‌ها، به خصوص برای بیماران مبتلا به دیسفاژی بوده است. ODF یک فرم دارویی نسبتا جدید است که با استفاده از پلیمرهای آب دوست تهیه شده، به سرعت در زبان یا حفره دهانی حل می‌شود و دارای مزایای دیگری ازجمله شروع اثر سریع و بهبود فراهمی زیستی است. هدف از این مطالعه، فرموله کردن شکل دارویی ODF حاوی آلپرازولام است که یک آنکسیولیتیک کوتاه مدت از دسته داروهای بنزودیازپین است.*

روش بررسی: *پلیمرهای مختلف مانند هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC6cps)، سدیم کربوکسی متیل سلولز (Na CMC) ، پلی وینیل الکل (PVA 72000)، و همچنین پلاستیسایزرهائی مانند پروپیلن گلیکول (PG)، پلی اتیلن گلیکول (PEG400) با درصدهای مختلف با استفاده از روش تبخیر حلال برای تهیه فرمولاسیون ODF مورد استفاده قرار گرفتند. آزمایشات فیزیکوشیمیایی شامل اندازه گیری وزن و ضخامت، زمان باز شدن و زمان انحلال برای یافتن فرمول بهینه انجام شد.*

یافته‌ها: *فرمولاسیون بهینه شامل PVA72000 و PEG400 بود که زمان باز شدن آن کمتر از ۶۰ ثانیه بود، ضمن اینکه سرعت حلالیت مناسب داشت.*

نتیجه‌گیری: *شکل دارویی ODT آلپرازولام با رفتار انحلال قابل قبول و زمان بازشدن مناسب با موفقیت در این مطالعه فرموله شد.*

واژگان کلیدی: *آلپرازولام ، فیلم سریع بازشونده دهانی، فرمولاسیون ، خصوصیات فیزیکوشیمیایی.*

مقدمه

به تازگی سیستم‌های سریع بازشونده دهانی (Orally Disintegrating Systems) مانند قرص‌های سریع بازشونده (Orally Disintegrating Tablets :ODTs)، فیلم‌های سریع بازشونده (Orally Disintegrating Films :ODFs) و ویفرها در میان سایر فرم‌های دارویی به علت پذیرش بالای بیماران از جایگاه ویژه‌ای برخوردار شده‌اند. هنگامی که این فرم‌های دارویی بر روی زبان قرار می‌گیرند، ظرف چند ثانیه باز شده، سوسپانسیون یا محلولی ایجاد می‌کنند که بدون آب می‌تواند به راحتی بلعیده شود. بنابراین، این سیستم‌ها در میان بیماران مبتلا به تهوع، دیسفاژی، بیماری حرکتی، و اختلالات روانی که نمی‌توانند مقدار زیادی آب را همراه با داروها ببلعند، ترجیح داده می‌شوند. علاوه بر این، خاصیت سریع بازشوندگی

آدرس نویسنده مسئول: ، علوم پزشکی تهرا ن ، دانشگاه آزاد اسلامی ، گروه فارماسیوتیکس، مینو افشار
(**email**: afsharme@ sina.tums.ac.ir)
ORCID ID: 0000-0002-7209-9893
تاریخ دریافت مقاله: ۹۷/۸/۲۹
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۷/۹/۱۳

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-04-23]
[DOI: 10.29252/iau.29.2.117]

آنها باعث افزایش فراهمی زیستی همراه با شروع اثر سریع‌تر دارو در مقایسه با فرم‌های خوراکی معمولی می‌شود (۱).

ODFs در مقایسه با ODTs انعطاف پذیرتر هستند، در نتیجه به بسته بندی خاصی در حین حمل و نقل و نگهداری نیاز ندارند. علاوه بر این، به منظور جلوگیری از شکستن در حین حمل و نقل و نگهداری، قرص‌ها باید با نیروی زیاد پرس شوند که این باعث افزایش سختی قرص درنتیجه زمان باز شدن آن حتی در صورت استفاده از بازکننده‌ها می‌شود (۲).

یک فرمولاسیون معمولی ODF علاوه بر مواد دارویی موثر، حاوی پلیمرهای هیدروفیل، پلاستیسایزرها، پرکننده‌ها و عامل طعم دهنده است. از میان روش‌های تولید ODF می‌توان به روش تبخیر حلال و اکستروژن اشاره کرد که روش اول به علت سادگی رایج‌تر است (۳).

آلپرازولام نوعی تریازولوبنزودیازپین و یکی از پرکاربردترین بنزودیازپین‌ها در درمان اضطراب، اختلالات خواب و اختلالات هراسی است (۴). در کبد انسان، الپرازولام به وسیله آنزیم‌های CYP3A (Cytochrome P450) به متابولیت‌های هیدروکسیله متابولیزه می‌شود. آلفا هیدروکسی آلپرازولام متابولیت جزئی، اما فعال آلپرازولام است، درحالی که چهار هیدروکسی آلپرازولام متابولیت عمده ولی غیرفعال آن است (۵). با توجه به کلاس دارویی و عبور اولیه کبدی بالای آلپرازولام، این دارو کاندید مناسبی برای فرموله شدن به فرم ODF است.

هدف اصلی این پژوهش ساخت فیلم سریع بازشونده نیم میلی گرمی از آلپرازولام به منظور استفاده در دهان بود. بدین منظور از پلیمرها و پلاستیسایزرهای مختلف برای فرمولاسیون ODF استفاده شد و اثر آنها برتشکیل یک فیلم یکنواخت بررسی شد و در پایان آزمایش سرعت حلالیت و تعیین مقدار دارو بر روی فرمولاسیون بهینه انجام شد.

مواد و روشها

مواد

آلپرازولام با درجه خلوص ۹۹/۵٪ از شرکت تحقیقاتی مهندسی توفیق داروتهیه شد. پلی اتیلن گلایکول(PEG 400)، پروپیلن گلایکول (PG)، پلی وینیل الکل (PVA72000)، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC 6cps)، سدیم کربوکسی متیل سلولز (Na CMC)، بتا سیکلودکسترین و آسپارتام اهدایی از شرکت دارویی داروپخش بودند. بقیه واکنش‌گرها دارای خلوص آنالیتیکال و ساخت شرکت مرک آلمان بودند. آب مقطر توسط دستگاه آب مقطر گیری آزمایشگاه صنعتی واحد علوم دارویی تهیه شد.

تهیه پایه‌های پلیمری بدون دارو

جدول ۱ اجزای فرمولاسیون پایه ODFs را نشان می‌دهد. فیلم ها با روش تبخیر حلال تهیه شدند. بدین منظور پلیمرهای گوناگون و طعم دهنده با پلاستی سایزرو گلیسرین (درصورت وجود درفرمویاسیون) لویگه شده و سپس در مقدار مناسبی آب یا آب و الکل حل شد. سپس محلول پلیمری به مدت ۳ تا ۴ ساعت با سرعت ۲۰۰rpm روی استیرر قرار گرفت و در پایان در پلیت پلاستیکی با قطر ۸cm ریخته شد. در مواقعی که PVA7200 در فرمولاسیون موجود بود، لازم بود که از حرارت ۷۰ تا۸۰ درجه سانتی‌گراد نیز هنگام به هم خوردن محلول استفاده شود. پلیت‌ها به مدت ۲۴ تا ۴۸ ساعت در دمای اتاق قرار داده شدند. فیلم‌های خشک شده جهت انجام مطالعات بعدی نظیر بررسی شکل ظاهری و زمان انحلال کامل فیلم در محیط برون تنی و انعطاف مورد مطالعه قرار گرفتند(۶). فیلم‌های خشک شده با دقت از پلیت خارج شده و به نوارهایی به ابعاد یک در یک سانتی متر برش داده شدند. فیلم‌ها تا زمان استفاده در کیسته پلاستیکی دربسته نگهداری شدند.

تهیه پایه‌های پلیمری حاوی دارو

پس از تهیه فرمولاسیو ن‌های مختلف پایه‌های پلیمری بدون دارو و بررسی خصوصیات فیزیکی و شیمیایی آنها، پایه‌های موردقبول از نظر شفافیت، زمان باز شدن و میزان انعطاف پذیری فیلم‌ها جهت افزودن دارو برگزیده شدند. به منظور تهیه این فیلم‌ها دو بشر حاوی فاز آبی و الکلی مورد نیاز بود. ابتدا مقدار مورد نیاز از پودر آلپرازولام توسط ترازوی آنالیتیکال وزن شد. این مقدار بر اساس مساحت پلیت محاسبه شد. سپس پلی‌مر مورد نظر نیز به دقت توزین شده و با توجه به مقدار پلی مر موجود مقدار دقیقی از پلاستی سایزر به صورت وزنی-وزنی توزین شد. سپس پلیمر با پلاستی سایزر لویگه شد. این مواد را در حداقل مقدار آب حل کرده و به مدت ۳ساعت با سرعت ۲۰۰rpm روی استیرر قرار دادیم. در مواقعی که PVA7200 در فرمولاسیون موجود بود، لازم بود که از حرارت ۷۰ تا ۸۰ درجه سانتی‌گراد نیز هنگام به هم خوردن محلول استفاده شود. سپس مقدار مورد نظر از دارو و طعم دهنده هم در مخلوط آب و الکل حل شد تا محلولی شفاف به دست آید. این محلول فاز الکلی را تشکیل می‌داد.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-04-23]

[DOI: 10.29252/iau.29.2.117]

جدول ۱. اجزای فرمولاسیون پایه ODFs

آسپارتام (میلی‌گرم)	گلیسرین (میلی‌گرم)	پلاستیسایزر (میلی‌گرم)		پلیمر (میلی‌گرم)			فرمولاسیون
		PEG400	PG	PVA7200	Na MC	HPMC6cps	
۱۲/۷	۲۲/۸	-	۴۵/۶	-	-	۲۲۸	۱
۱۲/۷	۸۶/۴	-	-	-	-	۴۳۲	۲
۱۲/۷	-	-	۸۶/۴	-	-	۴۳۲	۳
۱۲/۷	۸۶/۴	-	۴۳/۲	-	-	۴۳۲	۴
۱۲/۷	۱۷۲/۸	-	۸۶/۴	-	-	۸۶۴	۵
۱۲/۷	-	-	۴۳/۲	-	۴۳۲	-	۶
۱۲/۷	۸۶/۴	-	۴۳/۲	-	۴۳۲	-	۷
۱۲/۷	-	-	۸۶/۴	-	۴۳۲	-	۸
۱۲/۷	۱۰۸	-	۸۶/۴	-	۴۳۲	-	۹
۱۲/۷	-	-	۸۶/۴	-	۸۶۴	-	۱۰
۱۲/۷	۸۶/۴	-	۴۳/۲	-	۲۱۶	۲۱۶	۱۱
۱۲/۷	۱۲۹/۶	-	-	-	۲۸۸	۱۴۴	۱۲
۱۲/۷	۱۲۹/۶	-	-	-	۱۴۴	۲۸۸	۱۳
۱۲/۷	۱۲۹/۶	-	-	-	۳۲۴	۱۰۸	۱۴
۱۲/۷	-	۴۳/۲	-	۴۳۲	-	-	۱۵
۱۲/۷	-	۴۳/۲	-	۲۱۶	-	۲۱۶	۱۶
۱۲/۷	-	۴۳/۲	-	۲۸۸	-	۱۴۴	۱۷
۱۲/۷	-	۴۳/۲	-	۱۴۴	-	۲۸۸	۱۸
۱۲/۷	-	۴۳/۲	-	۱۰۸	-	۳۲۴	۱۹
۱۲/۷	-	۴۳/۲	-	۲۱۶	۲۱۶	-	۲۰
۱۲/۷	-	۸۶/۴	-	۱۴۴	۲۸۸	-	۲۱
۱۲/۷	-	۸۶/۴	-	۲۸۸	۱۴۴	-	۲۲
۱۲/۷	-	۸۶/۴	-	۳۲۴	۱۰۸	-	۲۳

فاز الکلی به صورت سرپوشیده به مدت ۲-۳ ساعت روی استیرر با سرعت ۲۰۰ rpm قرار داده شد. پس از یکنواختی محلول‌ها فاز آبی به طور آهسته و قطره قطره به فاز الکلی اضافه شد. محلول حاصل باید با سرعت بسیار کم به مدت ۴ تا ۵ ساعت روی استیرر قرار گیرد (سرعت زیاد انحلال سبب تشکیل حباب در محلول می‌شود). در پایان محلول در پلیت ریخته شده و به مدت ۷۲ ساعت در دمای اتاق قرار داده شد . محل قرارگیری پلیت باید صاف و بدون تکان باشد. در پایان فیلم پس از خشک شدن در ابعاد ۱ در ۱سانتی متر که حاوی ۰/۵ میلی گرم آلپرازولام بودند، بریده شده و جهت انجام مطالعات بعدی مورد استفاده قرارگرفت.

بررسی تاثیر pH بر تشکیل فیلم یکنواخت

به منظور تنظیم pH از اسید سیتریک استفاده شد و فرمولاسیون‌هایی با pH ۵ و ۶ تهیه شد.

بررسی تاثیر اکسیپانت‌های دیگر بر تشکیل فیلم یکنواخت

اکسیپانت‌های دیگری نظیر tween 80 و بتا سیکلودکسترین به منظوربررسی تاثیر بر افزایش حلالیت دارومورد بررسی قرار گرفتند (۷). جزئیات فرمولاسیون‌های تهیه شده در جدول ۲ خلاصه شده است.

آزمون‌های کنترل فیزیکوشیمیایی

بررسی خواص ظاهری فیلم

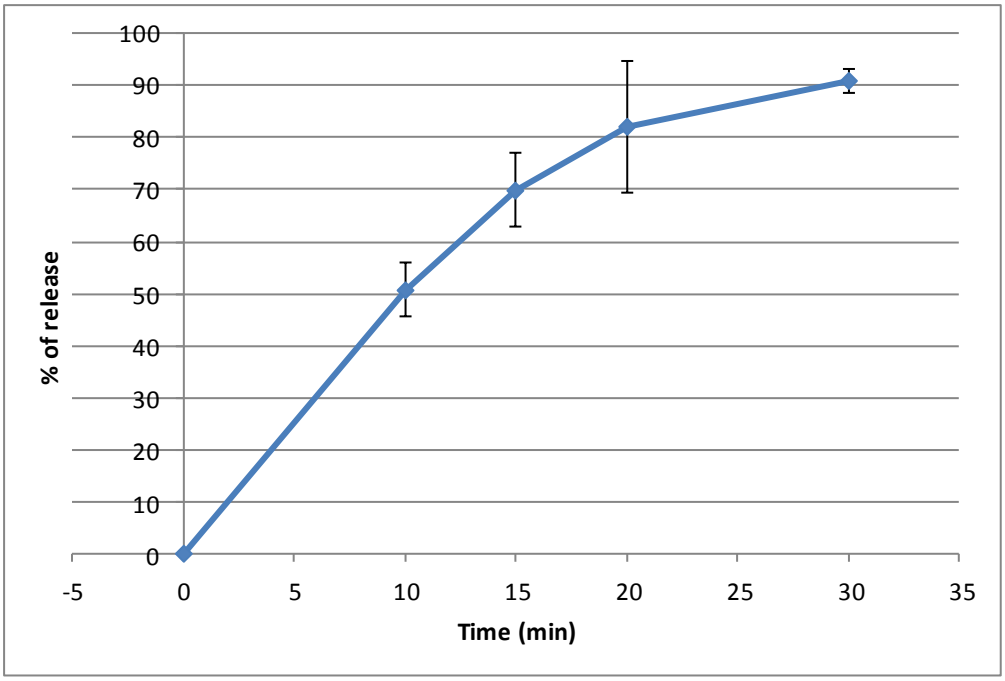
جهت انجام این آزمون، فیلم‌های ساخته شده از یک فرمولاسیون از لحاظ صاف بودن و یکنواختی و انعطاف پذیری و هرگونه مشکل ظاهری مورد بررسی قرار گرفتند.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-04-23]

[DOI: 10.29252/iau.29.2.117]

جدول ۲. اجزای فرمولاسیون ODFs حاوی دارو

فرمولاسیون	PVA7200 (mg)	PEG400 (mg)	Tween 80 (mg)	β-cyclodextrin (mg)	آسپارتام (mg)	آلپرازولام (mg)	سیتریک اسید (mg)
۲۴	۴۳۲	۴۳/۲		-	۱۲/۷	۲۵/۱	-
۲۵	۴۳۲	۴۳/۲		-	۱۲/۷	۲۵/۱	۱۲/۷
۲۶	۴۳۲	۴۳/۲		-	۱۲/۷	۲۵/۱	۱۰/۱
۲۷	۴۳۲	۴۳/۲	۵/۰	-	۱۲/۷	۲۵/۱	-
۲۸	۴۳۲	۴۳/۲		۲۵/۱	۱۲/۷	۲۵/۱	-
۲۹	۴۳۲	۴۳/۲		۱۲/۶	۱۲/۷	۲۵/۱	-
۳۰	۴۳۲	۴۳/۲		۸/۴	۱۲/۷	۲۵/۱	-



شکل ۱. آزادسازی دارو از فرمولاسیون منتخب

تعیین ضخامت فیلم ها

برای تعیین ضخامت، تعداد ۳ فیلم از یک فرمولاسیون به طور تصادفی انتخاب شده و ضخامت هریک توسط کولیس اندازه گیری و میانگین ضخامت آن ها و همین طور درصد انحراف معیار ضخامت برای آنها محاسبه و بررسی شد.

آزمون زمان باز شدن فیلم‌ها

آزمون زمان باز شدن فیلم‌ها بر اساس گزارش‌های قبلی انجام شد (۸). برای این منظور، ۲۰ میلی لیتر بافر فسفات با pH ۶/۸ در یک پلیت ریخته، فیلم داخل آن قرار گرفت و زمان لازم برای متلاشی شدن کامل فیلم محاسبه شد. آزمایش ۶ بار برای هر فرمولاسیون تکرار شد.

تعیین pH فیلم‌ها

pH فیلم‌ها با حل کردن یک فیلم در ۲ میلی لیتر آب و اندازه گیری به کمک pH متر انجام شد (۹).

آزمون سرعت حلالیت

برای انجام این آزمون از روش ذکر شده در فارماکوپه آمریکا (منوگراف قرص آلپرازولام) استفاده شد (۱۰). طبق این روش از ۵۰۰ میلی لیتر بافر فسفات با pH ۶ در دمای ۳۷ درجه به عنوان محیط آزمون حلالیت و از دستگاه شماره یک (سبد) با دورrpm ۱۰۰ استفاده شد. پس از انداختن فیلم‌ها در سبدها ۵ میلی لیتر نمونه در زمان‌های ۱۰ و ۱۵و۲۰ و۳۰ دقیقه برداشته (۱۱) و به سرعت با محیط تازه جایگزین شده و باروش

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-04-23]
[DOI: 10.29252/iau.29.2.117]

کروماتوگرافی مایع (HPLC: High Performance Liquid Chromatography) ذکر شده در بخش تعیین مقدار دارو مورد آنالیز قرار گرفت و نمودار درصد آزادسازی در برابر زمان رسم شد.

آزمون تعیین مقدار دارو

روش HPLC

روش مورد استفاده روش ذکر شده در فارماکوپه آمریکا (منوگراف قرص آلپرازولام) بود که با استفاده از دستگاه یانگلین ساخت کره جنوبی انجام شد. به طور خلاصه فاز متحرک بافر فسفات با pH ۶، استونیتریل و تتراهیدروفوران به نسبت ۶۰:۳۵:۵ و ستون مورد استفاده C8(6/4 mm ×15 cm, 5µm) ساخت شرکت هکتور کره جنوبی و طول موج فرا بنفش ۲۵۴ نانومتر بود. فاز متحرک با سرعت ۱ میلی لیتر بر دقیقه از ستون عبور داده شد. حجم تزریق نمونه به دستگاه ۲۰µl بود.

تهیه محلول استاندارد

برای تهیه استاندارد، محلولی با غلظت۱µg/mlمدنظر است. برای این منظور ۱۰ میلی گرم پودر آلپرازولام وزن کرده و با اتانول به حجم ۱۰ رساندیم. به این طریق محلول استوک ساخته شد که غلظت ۱۰۰۰µg/ml دارد. از محلول استوک ۱ میلی لیتر برداشته با آب دیونیزه به حجم ۱۰۰ رساندیم. محلول حاصل غلظت ۱۰µg/ml دارد. از این محلول ۱ میلی لیتر برداشته و با آب به حجم ۱۰ می‌رسانیم. این محلول غلظت ۱µg/ml دارد.

آماده سازی محلول تست آلپرازولام

یک فیلم را در بالن ۲۵ میلی لیتری انداخته با بافرفسفات آن را حل کرده ، به حجم می رسانیم. ۵۰۰ µl از این محلول برداشته در بالن ۱۰ با فاز متحرک به حجم می‌رسانیم. محلول حاصل غلظت ۱µg/ml دارد. ۲۰ میکرولیتر از محلول تست و استاندارد را به کروماتوگراف تزریق کرده، مقدار داروی موجود در فیلم محاسبه می گردد. آزمایش سه بار انجام شد.

آزمون یکنواختی محتوا

مقدار آلپرازولام شش فیلم از یک فرمولاسیون را به روش مذکور در بخش تعیین مقدار دارومحاسبه کرده، نتایج میانگین و انحراف معیار بررسی شد.

یافته‌ها

پایه‌های پلیمری بدون دارو

از میان فرمولاسیون‌های ذکر شده در جدول ۱ تنها فرمولاسیون شماره ۱۵ از نظر زمان باز شدن فیلم (کمتر از ۶۰ ثانیه)، یکنواختی و شفافیت مورد قبول بود که به عنوان پایه برتر برای اضافه کردن دارو در مرحله بعدی انتخاب شد.

پایه‌های پلیمری دارای دارو

پس از تهیه فرمولاسیون شماره ۲۴ رسوب دارو در قسمت-های مختلف فیلم مشاهده شد که به منظور افزایش حلالیت دارو فرمولاسیون‌های ۳۰-۲۵ تهیه شد.

بررسی تاثیر pH بر تشکیل فیلم یکنواخت

کاهش pH در فرمولاسیون شماره ۲۵ تا ۵ کمک بزرگی به حلالیت آلپرازولام کرد، طوری که فیلمی یکنواخت بدون رسوب دارو تهیه شد، درحالی که زمان بازشدن فیلم همچنان کمتر از یک دقیقه بود. رسوب دارو کماکان در فرمولاسیون شماره ۲۶ با pH ۶ مشاهده شد.

بررسی تاثیر اکسیپانت‌های دیگر بر تشکیل فیلم یکنواخت افزودن توین ۸۰ هیچ کمکی به حل شدن دارو نکرد، اما بتا سیکلودکسترین زمانی که به میزان یک سوم دارو به فرمولاسیون اضافه شد (فرمولاسیون ۳۰) باعث حل شدن دارو و تشکیل فیلم یکنواخت شد. اگرچه زمان بازشدن فیلم افزایش یافته، بیشتر از یک دقیقه شد.

آزمون سرعت حلالیت

این آزمون برای فرمولاسیون شماره ۲۵ و ۳۰ انجام شد. نتایج آزمایش‌ها نشان دادند برخلاف تصور، افزودن بتا سیکلودکسترین باعث کاهش سرعت حلالیت می‌شود، طوری که فرمولاسیون شماره ۳۰ کمتر از ۵۰٪ از دارو را بعد از ۳۰ دقیقه آزاد کرد. در حالی که آزادسازی فرمولاسیون ۲۵ رضایت بخش بود. شکل ۱ آزادسازی فرمولاسیون شماره ۲۵ را نشان می‌دهد.

تعیین مقدار دارو

آزمون تعیین مقدار برای فرمولاسیون ۲۵ انجام شد و این مقدار ۹۵/۵۲±۰/۵ ٪ محاسبه شد.

تعیین یکنواختی محتوا

این آزمایش بر روی ۶ فیلم از فرمولاسیون ۲۵ به صورت جداگانه انجام شد که نتیجه ۹۶/۳۶±۴/۶۵ ٪ بود.

ضخامت فیلم

ضخامت فیلم‌های حاصل از فرمولاسیون ۲۵، ۱۰±۱۲۵µm بود.

بحث

امروزه سیستم‌های دارورسانی مختلفی در بازار دارویی جهان وجود دارد که سهولت در امر دارورسانی و بالا بودن پذیرش

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-04-23]
[DOI: 10.29252/iau.29.2.117]

بیمار از جمله اهداف بسیار مهم در طراحی آنهاست. در این راستا سیستم‌های دارورسانی سریع حل شونده در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته‌اند و در این تحقیق نیز هدف تهیه شکل دارویی خوراکی سریع حل شونده آلپرازولام به صورت فیلم بود. فیلم سریع حل شونده قادر به تبدیل شدن به حالت مایع در اثر تماس با بزاق دهان و آزاد ساختن داروی خود در محیط دهان است که این امر منجر به جذب پری گاستریک دارو شده و در نتیجه شروع اثر دارو را سریع‌تر کرده و نیز فراهمی زیستی آن را به دلیل مصونیت از متابولیسم کبدی بیشتر می‌کند (۱۲). علاوه بر این، فیلم سریع حل شونده مانند اشکال دارویی مایع است و به دلیل سریع باز یا حل شدن در دهان دارای مزیت مهم شکل دارویی مایع یعنی بلع راحت هم است که این مزیت برای کودکان و سالمندان و افراد دارای مشکل در جویدن وبلع حایز اهمیت است (۱۳). بنابراین با توجه به جدید بودن این شکل دارویی در بازار جهانی و نبودن آن در بازار دارویی ایران، به دلیل مزایای ذکر شده در قسمت فوق وجود آن در بازار دارویی ایران سودمند خواهد بود.

آلپرازولام رایج‌ترین بنزودیازپین برای درمان اختلال‌های هراسی است (۱۴). به علاوه این دارو عبور اولیه کبدی بالایی دارد. بنابراین به دلایل مذکور در پارگراف بالا، آلپرازولام کاندید مناسبی برای فرمولاسیون سریع بازشونده دهانی است. در این مطالعه سعی شد فیلم سریع بازشونده از آلپرازولام با استفاده از رایج‌ترین و ایمن‌ترین مواد جانبی مورد استفاده در صنایع دارویی ایران تهیه شود.

آلپرازولام یک پودر کریستالی است که در متانول یا اتانول محلول است اما درآب در pH فیزیولوژیکی قابل حل نیست (۱۵). همین موضوع فرمولاسیون دارو را چالش برانگیز می‌کند. همان طور که در قسمت نتایج گفته شد، افزودن دارو به پایه منتخب حاوی PVP و PEG400 منجر به تشکیل رسوب دارو شد. این مشکل با کاهش pH فرمولاسیون به ۵ برطرف شد. با توجه به عدم حلالیت آلپرازولام در pH فیزیولوژیک و pKa آن که ۲/۸ است (۱۶) علت این امر را باید در کمک اسید سیتریک به آلپرازولام در پراکندگی یکنواخت‌تر میان شبکه پلیمری جستجو کرد. رسوب آلپرازولام در pH بالاتر که در آن مقدار اسید سیتریک کمتر است، دلیل دیگری بر این مدعاست.

توین ۸۰ و بتا سیکلودکسترین مواد جانبی شناخته شده‌ای در کمک به افزایش حلالیت هستند (۱۷). توین ۸۰ در مقدار به کار رفته کمکی به افزایش حلالیت آلپرازلام نکرد. در صورتی که بتا سیکلودکسترین وقتی به نسبت یک سوم دارو به فرمولاسیون اضافه شد باعث افزایش حلالیت دارو شد، هرچند که این امر به کاهش سرعت حلالیت دارو منجرشد. با توجه به افزایش زمان باز شدن فیلم، علت این موضوع را می‌توان تشکیل کمپلکس بین پایه فرمولاسیون و بتا سیکلودکسترین نسبت داد که باعث رهش آهسته‌تر دارو می‌شود.

در پایان می‌توان نیتیجه گرفت فرمولاسیون شماره ۲۵ که حاوی PVA27000، PEG400، سیتریک اسید و آسپارتام است، با توجه به خصوصیات ظاهری، زمان باز شدن و سرعت انحلال فرمولاسیون مناسبی است.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل نتایج پایان نامه دانشجویی خانم نیلوفر چمنی برای دریافت درجه دکتری حرفه‌ای در رشته داروسازی است. بدین وسیله، نویسندگان مقاله ازشرکت داروسازی داروپخش به دلیل اهدای مواد جانبی مورد نیاز سپاسگزاری می‌کنند.

REFERENCES

1. Goel H, Rai P, Rana V, Tiwary AK. Orally disintegrating systems: innovations in formulation and technology. Recent Pat Drug Deliv Formul 2008;2:258-74.

2. Lee Y, Thapa P, Jeong SH, Woo MH, Choi DH. Formulation Optimization and in Vitro Characterization of Orally Disintegrating Films Using a Factorial Design and Mathematical Modeling for Drug Release. Chem Pharm Bull (Tokyo) 2017;65:166-77.

3. Malallah OS, Garcia CMA, Proctor GB, Forbes B, Royall PG. Buccal drug delivery technologies for patient-centred treatment of radiation-induced xerostomia (dry mouth). Int J Pharm 2018;541:157-66.

4. Isbister GK, O'Regan L, Sibbritt D, Whyte IM. Alprazolam is relatively more toxic than other benzodiazepines in overdose. Br J Clin Pharmacol 2004;58:88-95.

5. Agarwal V, Kommaddi RP, Valli K, Ryder D, Hyde TM, Kleinman JE, et al. Drug metabolism in human brain: high levels of cytochrome P4503A43 in brain and metabolism of anti-anxiety drug alprazolam to its active metabolite. PLoS One 2008;3:e2337

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-04-23]

[DOI: 10.29252/iau.29.2.117]

6. Dinge A, Nagarsenker M. Formulation and evaluation of fast dissolving films for delivery of triclosan to the oral cavity. AAPS PharmSciTech 2008;9:349-56.

7. Samprasit W, Akkaramongkolporn P, Kaomongkolgit R, Opanasopit P. Cyclodextrin-based oral dissolving films formulation of taste-masked meloxicam. Pharm Dev Technol 2017;7:1-10.

8. Liu C, Chang D, Zhang X, Sui H, Kong Y, Zhu R, et al. Oral fast-dissolving films containing lutein nanocrystals for improved bioavailability: formulation development, in vitro and in vivo evaluation. AAPS PharmSciTech 2017;18:2957-64.

9. Garsuch V. Preparation and characterization of fast-dissolving oral films for pediatric use [PhD dissertation]. Düsseldorf: Heinrich-Heine University; 2009.

10. United States Pharmacopeia (USP): 2019. Available from: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/alprazolam-tabs-rb-notice-20190301.pdf

11. Londhe VY, Umalkar KB. Formulation development and evaluation of fast dissolving film of telmisartan. Indian J Pharm Sci 2012;74:122-6.

12. Dahiya M, Saha S, Shahiwala AF. A review on mouth dissolving films. Curr Drug Deliv 2009;6:469-76.

13. Kathpalia H, Gupte A. An introduction to fast dissolving oral thin film drug delivery systems: a review. Curr Drug Deliv 2013;10:667-84.

14. Rabinowitz JD, Lloyd PM, Munzar P, Myers DJ, Cross S, Damani R, et al. Ultra-fast absorption of amorphous pure drug aerosols via deep lung inhalation. J Pharm Sci 2006;95:2438-51.

15. RxList website. https://www.rxlist.com/xanax-drug.htm

16. Oo CY, Kuhn RJ, Desai N, Wright CE, McNamara PJ. Pharmacokinetics in lactating women: prediction of alprazolam transfer into milk. Br J Clin Pharmacol 1995;40:231-6.

17. Pacheco PA, Rodrigues LNC, Ferreira JFS, Gomes ACP, Veríssimo CJ, Louvandini H, et al. Inclusion complex and nanoclusters of cyclodextrin to increase the solubility and efficacy of albendazole. Parasitol Res 2018;117:705-12.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-04-23]

[DOI: 10.29252/iau.29.2.117]