

Preparation and invitro evaluation of extend release tablets containing carbamazepine 200mg using HPMC 4000cps

Zahra Saeedinia¹, Mohammad Reza Awadi², Ramin Asgharian³

¹ MSc of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Medicinal Chemistry, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

² Research Director at Hakim Pharmaceutical Company, Tehran, Iran

³ Assistant Professor, Industrial Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract

Background: Today, extended-release drug systems are among the most important issues in the field of pharmacy and biotechnology because in these systems, drug consumption can be significantly reduced, and as a result, their side effects and poisoning. It reduces the accumulation of drugs in the body and thus increases the patient's acceptance. The aim of this study was to prepare and *in-vitro* evaluation of extended-release tablets containing carbamazepine 200 mg using hydrophilic base of hydroxy propyl methylcellulose (HPMC) 4000Cp.

Materials and methods: The tablets were produced by using wet granulation. By adding various fillers such as lactose, avisel and magnesium stearate, the flowability and press ability of the granules were increased and polyvinyl pyrrolidone was used to increase the adhesion between the granule particles. Also, studies on the hardness, erosion, the amount of active ingredient in the tablets, and the amount of *in-vitro* drug release were performed on the optimal formulation. The effect of hydrophilic base and its amount on drug release was investigated by factorial design method.

Results: According to the results of drug release studies, abc formulation (PMC: 20%, PVP: 5%, Mg-St: 5%) was selected as the best formulation for the preparation of extended-release carbamazepine tablets. This formula has a release pattern according to the range announced by the American Pharmacopoeia.

Conclusion: It seems that the abc formulation, considering the available possibilities, can be a good choice for replacement with fast-release carbamazepine due to its advantages such as less side effects and better effects. It seems that the abc formulation, considering the available possibilities, can be a suitable option for replacement with fast-release carbamazepine due to its advantages such as less side effects and better effects.

Keywords: *Extended release, Carbamazepine, HPMC 4000cps, in-vitro studies.*

Cited as: Saeedinia Z, Awadi MR, Asgharian R. Preparation and invitro evaluation of extend release tablets containing carbamazepine 200mg using HPMC 4000cps. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2021; 31(3): 290-298.

Correspondence to: Ramin Asgharian

Tel: +9122168569

E-mail: asgharian.r@iaups.ac.ir

ORCID ID: 0000-0002-6560-9859

Received: 7 Nov 2020; **Accepted:** 2 Feb 2021

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی

دوره ۳۱، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۰، صفحات ۲۹۰ تا ۲۹۸

تهیه قرص‌های آهسته رهش کاربامازپین ۲۰۰ میلی گرم با استفاده از HPMC 4000cps و بررسی خواص فیزیکوشیمیایی آن در شرایط برون تن

زهرا سعیدی نیا^۱، محمد رضا عوادی^۲، رامین اصغریان^۳

^۱ دانش آموخته کارشناسی ارشد شیمی دارویی، دانشکده شیمی دارویی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
^۲ مدیر تحقیقات داروسازی حکیم، تهران، ایران
^۳ استادیار، داروسازی صنعتی، دانشکده داروسازی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: امروزه سامانه‌های دارویی آهسته رهش از جمله موضوعات با اهمیت در حوزه داروسازی و بیوتکنولوژی به شمار می‌آیند، زیرا در این سیستم‌ها می‌توان میزان مصرفی دارو را به میزان قابل توجهی کاهش داد و در نتیجه عوارض جانبی آنها و مسمومیت ناشی از مصارف طولانی مدت به واسطه تجمع دارو در بدن را کاهش داد و باعث افزایش پذیرش بیمار شد. هدف از انجام این طرح تحقیقاتی تهیه قرص‌های آهسته رهش کاربامازپین ۲۰۰ میلی گرم با استفاده از پایه آب‌دوست هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC) 4000Cps بود.

روش بررسی: قرص‌ها با استفاده از روش گرانولاسیون مرطوب تهیه شدند. با اضافه کردن پرکننده‌های مختلف مانند لاکتوز، آویسل و منیزیم استئارات، جریان پذیری و پرس پذیری گرانول‌ها افزایش یافت و از پلی وینیل پیرولیدون برای افزایش چسبندگی بین ذرات گرانول استفاده شد. همچنین مطالعات بررسی سختی، فرسایش، مقدار ماده موثره موجود در قرص‌ها، میزان آزادسازی دارو در محیط خارج بدن بر روی فرمولاسیون بهینه انجام پذیرفت. تاثیر پایه آب‌دوست و میزان آن بر آزادسازی دارو با روش فاکتوریال دیزاین مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: طبق نتایج مطالعات آزادسازی دارو، فرمولاسیون (Mg-St: 5%، PVP: 5%، PMC: 20%) به عنوان بهترین فرمول برای تهیه قرص‌های آهسته رهش کاربامازپین تعیین شد. این فرمول دارای الگوی آزادسازی مطابق محدوده اعلام شده توسط فارماکوپه آمریکا است.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که فرمولاسیون abc با در نظر گرفتن امکانات موجود می‌تواند انتخاب مناسبی برای جایگزینی با کاربامازپین سریع‌رهش به علت داشتن مزایایی نظیر عوارض کمتر و اثرات بهتر محسوب شود.

واژگان کلیدی: قرص آهسته رهش، کاربامازپین، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، شرایط برون تن.

مقدمه

یک اختلال عصبی است و هنوز دلیل کاملاً مشخصی برای آن ارائه نشده است (۲).

کاربامازپین به طور متداول به عنوان یک داروی ضد تشنج و پایدار کننده رفتاری برای انواع گوناگونی از بیماری صرع مورد استفاده قرار می‌گیرد (۳). کاربامازپین با نام آیوپاک 5H یک ترکیب

دارویی بسیار قطبی است (۴) که به طور متداول به عنوان یک داروی ضد تشنج و پایدار کننده رفتاری برای انواع گوناگونی از بیماری صرع مورد استفاده قرار می‌گیرد (۵). در چند دهه اخیر، تجویز دارو به صورت خوراکی به دلیل سازگاری بیمار از نظر

اپی‌لپسی (Epilepsy) یا صرع حالتی است که یک سری از تشنجه‌ها و طوفان‌های الکتریکی در مغز به طور مرتب و با فاصله زمانی خودبخود ایجاد شده و خاموش می‌شوند (۱).

محل جرقه در مغز است که علائم و انواع مختلف صرع را مشخص می‌کند. صرع یک ناراحتی روحی و روانی نیست، بلکه

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشکده داروسازی، دانشگاه آزاد علوم پزشکی، رامین اصغریان

(email: : asgharian.r@iaups.ac.ir)

ORCID ID: 0000-0002-6560-9859

تاریخ دریافت مقاله: ۹۹/۸/۱۷

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۹/۱۲/۹

فرمولاسیون هایی بود که از لحاظ خصوصیات فیزیکوشیمیایی و آزادسازی دارو در شرایط بهینه و مشابه الگوی آزادسازی نمونه خارجی باشند. لازم به ذکر است که ساخت کلیه فرمولاسیون ها به شیوه گرانولاسیون مرطوب بود و وزن کلیه قرص ها نیز در محدوده $400 \text{mg} \pm 5\%$ قرار داشت.

جدول ۱. مواد به کار رفته در ساخت قرص آهسته رهش کاربامازپین

مواد مصرفی	شرکت سازنده
کاربامازپین	Zhejiang Jiuzhou
هیدروکسی پروپیل متیل سلولز	Nitika
منیزیم استئارات	Behansan pharmaceutical
میکرو کریستالین سلولز (۱۰۲)	یگانه سازان پارت، ایران
پلی وینیل پیرولیدون PVP k 30	ره اورد تامین، ایران
لاکتوز مونو هیدرات (مش) (۲۰۰)	DMV-DFE هلند

روش ساخت قرص های آهسته رهش کاربامازپین با روش گرانولاسیون

مواد به کار رفته در ساخت قرص آهسته رهش کاربامازپین در جدول ۱ آمده است. ابتدا ماده موثره کاربامازپین، پلی وینیل پیرولیدون، آویسل (۱۰۲) و لاکتوز (مش) (۲۰۰) توزین شد و مخلوط گردید. با استفاده از آب: الکل به نسبت ۸۰: ۲۰ با مقدار معین به مخلوط رطوبت داده شد. توده مرطوب از الک با مش شماره ۱۴ عبور داده شد و با مقدار مشخصی از HPMC4000cps مخلوط شد، سپس منیزیم استئارات به آن اضافه گردید و در نهایت به مدت یک تا دو دقیقه مخلوط شد. از گرانول های حاصل، مقداری نمونه برداشته شد و میزان رطوبت آن تعیین شد.

آزمون های کنترل فیزیکوشیمیایی انجام شده بر روی قرص های آهسته رهش کاربامازپین

بررسی خواص ظاهری

بیست عدد قرص از هر فرمولاسیون به صورت تصادفی انتخاب و از لحاظ خواص ظاهری مانند لب پدیدگی، سختی، فرسایش ضخامت، مسطح بودن و خواص ظاهری دیگر ارزیابی شدند.

میزان رطوبت گرانول ها

در داخل دستگاه رطوبت سنج یک ترازوی دیجیتال تعبیه شده است. میزان دو گرم گرانول روی ترازو گذاشته شد و رطوبت گرانول در دمای ۸۰ درجه سانتی گراد مورد ارزیابی قرار گرفت.

وزن قرص ها

ده قرص به طور تصادفی از هر فرمولاسیون انتخاب و سپس توسط ترازوی دیجیتال توزین و میانگین وزن محاسبه شد.

راحتی مصرف همواره مورد توجه قرار گرفته است (۶). هدف نهایی در دارورسانی خوراکی رسیدن به حداکثر سازگاری زیستی بعد از مصرف مقدار توصیه شده مورد نیاز و در نهایت پذیرش بیمار و مدیریت چرخه عمر ماده اولیه دارویی است (۷). بنابراین در چند دهه گذشته ساخت قرص آهسته رهش در جهت رسیدن به هدف پایداری و رها سازی در مدت ۱۲ تا ۲۴ ساعت مورد نظر قرار گرفته شده است. استفاده از HPMC با ویسکوزیته مشخص روشی با مناسب برای آهسته رهش کردن دارو به شمار می آید (۸). همچنین با مواد جانبی مانند، پلی وینیل پیرولیدون و منیزیم استئارات می توان الگوی رهش را در قرص ها اصلاح کرد. این سیستم ها مزیت هایی نسبت به قرص های معمولی دارند که می توان به کاهش دفعات مصرف دارو اشاره کرد، به طوری که با یک بار مصرف می توان غلظت دارویی را در خون برای مدت نسبتاً طولانی ثابت نگه داشت و تغییرات پلاسمایی را به حداقل رساند، در این صورت امکان فراموشی دوزهای تکراری برای بیمار به حداقل می رسد؛ همچنین می توان به اثرات بهتر، سمیت کمتر، کاهش عوارض جانبی دارو و کاهش هزینه های درمانی برای بیمار نیز اشاره کرد (۹). هدف اصلی این تحقیق تهیه قرص های آهسته رهش حاوی کاربامازپین با استفاده از پلیمرهای آبدوست و بررسی آزادسازی آن در شرایط برون تن و همچنین مقایسه آزادسازی کاربامازپین از قرص های تهیه شده با نمونه خارجی موجود در بازار است. ویل (Wael) و همکارانش اثر پلیمر آب دوست HPMC K15M, K4M و HPMC K 100 را با میزان درصد های مختلف بر روی آهسته رهش کردن کاربامازپین مورد آزمایش قرار دادند. آنها مشاهده کردند قرص های حاوی HPMC K4M بهترین عملکرد را دارند. این تحقیقات نشان داد که قرص های ماتریکسی پس از قرار گرفتن در محیط انحلال به علت وجود HPMC متورم گشته و در نتیجه خروج ماده موثره از ماتریکس قرص آهسته تر شد (۱۰).

مواد و روشها

پس از انجام مطالعات پیش فرمولاسیون، مواد جانبی و عوامل متغیر در دو سطح پایین (Low) و بالا (High) انتخاب شدند و ساخت و ارزیابی قرص ها به روش فاکتوریال دیزاین انجام شد. در فرمولاسیون های با پایه پلیمر آبدوست، PVP k30 HPMC4000cps و منیزیم استئارات به عنوان عوامل متغیر مورد بررسی قرار گرفت. برای تعداد آزمایش از روش طراحی فاکتوریال (۲^۳) استفاده شد. یعنی ۸ آزمایش انجام شد که هدف ساخت

بررسی یکنواختی ضخامت

بیست قرص از هر فرمولاسیون به طور تصادفی انتخاب شدند و به وسیله کولیس دیجیتالی ضخامت اندازه گیری و میانگین اندازه آن ثبت شد.

سختی قرص‌ها

در این آزمون ۱۰ قرص از هر فرمولاسیون انتخاب و در دستگاه سختی سنج دیجیتالی قرار گرفت و میزان سختی هر یک ثبت شد. مقدار نیروی به کار برده شده جهت شکستن قرص‌ها با واحد kp مشخص شد.

فرسایش قرص‌ها

برای این آزمون ۱۰ قرص از یک سری ساخت انتخاب و توزین شدند. سپس در دستگاه فرسایش سنج قرار گرفته، به مدت ۴ دقیقه با سرعت ۲۵ دور در دقیقه آزمایش انجام شد. سپس قرص‌ها از محفظه خارج و گردگیری شده و دوباره توزین و درصد فرسایش آنها مطابق رابطه زیر محاسبه شد.

$$\%F = (1 - W_2/W_1) * 100$$

W1: وزن اولیه قبل از فرسایش، W2: وزن ثانویه بعد از فرسایش، F: درصد فرسایش

تعیین مقدار ماده موثره

این آزمایش جهت اطمینان از وجود میزان واقعی ماده موثره موجود در هر فرمولاسیون انجام گرفت. روش تعیین مقدار ماده موثره مطابق دستورالعمل تک نگار قرص کاربامازپین آهسته رهش USP41 انجام شد.

جهت تعیین مقدار از روش سیستم کروماتوگرافی مایع (HPLC) با استفاده از آشکارسازی UV در طول موج بیشینه ۲۳۰ نانومتر با مشخصات زیر استفاده شد:

- ستون L7 به ابعاد ۴۶۰ در ۳۰ میلی متر
- اندازه ذره ای ۷ میکرومتر
- سرعت جریان ۲ میلی لیتر در دقیقه
- حجم تزریق ۱۰ میکرولیتر

بررسی سرعت آزاد سازی ماده موثره

به منظور بررسی میزان و سرعت آزادسازی کاربامازپین از قرص‌های تهیه شده، آزمایش تعیین سرعت آزادسازی توسط دستگاه آزمایش انحلال (Dissolution Tester) انجام گرفت. روش تعیین الگوی آزادسازی با استفاده از دستگاه انحلال در زمان‌های ۳، ۶، ۱۲، ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انجام شد. مطابق دستورالعمل فارماکوپه USP 41 دور دستگاه روی ۱۰۰ rpm تنظیم شد و در هر ظرف دستگاه انحلال یک قرص قرار داده شد.

در زمان‌های ذکر شده ۵ میلی لیتر نمونه برداشته شد و سپس ۳ میلی لیتر از آن با محیط انحلال به حجم ۵۰ میلی لیتر رقیق شده و جذب نمونه با استفاده از دستگاه طیف بینی نوری در طول موج بیشینه ۲۸۴ نانومتر خوانده و ثبت شد. سپس بعد از هر بار نمونه گیری به همان حجم (۵ میلی لیتر) محیط انحلال جایگزین شد. جذب‌های خوانده شده در معادله حاصل از منحنی کالیبراسیون قرار گرفته و درصد آزاد سازی محاسبه شد.

بررسی میزان رطوبت گرانول‌ها

همان طور که در قسمت قبل توضیح داده شد، رطوبت گرانول‌ها پس از تهیه گرانولاسیون مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌های حاصل از رطوبت تمامی فرمولاسیون‌ها نشان می‌دهد که تمامی نتایج ذکر شده وجود رطوبت کمتر از ۳ درصد است. لازم به ذکر است با این رطوبت تمامی فرمولاسیون‌ها به راحتی تحت عملیات تراکم پذیری قرار گرفته و هیچ گونه اثری حاصل از capping یا چسبیدن ذرات به سمبه و ماتریس مشاهده نشد.

بررسی میزان یکنواختی ضخامت قرص‌ها

نتایج حاصل از اندازه‌گیری ضخامت فرمولاسیون بهینه را برحسب میلی متر نشان داد که تغییرات و محدوده ابعاد قرص فرمولاسیون بهینه در حد قابل قبول (کمتر از ده درصد) قرار دارد.

بررسی فرسایش قرص‌ها

داده‌های حاصل از فرسایش برای تمامی فرمولاسیون‌ها را نشان می‌دهد. محدوده مجاز مطابق فارماکوپه‌های معتبر بین المللی کمتر از یک درصد است. نکته قابل توجه این است که باید فرمولاسیون جهت مقیاس صنعتی به گونه‌ای طراحی شود که نه تنها این محدوده کمتر از یک درصد باشد، بلکه باید فرایند تهیه قرص به گونه‌ای صورت پذیرد که عدد فرسایش کمتر از ۰/۵ درصد شود که در نتیجه استحکام بیشتری برای فرایند روکش دهی داشته باشد و دچار فرسایش یا لب پدیدگی در هنگام عملیات روکش دهی نشود.

بررسی وزن قرص‌ها

بر اساس نتایج، وزن قرص تمام فرمولاسیون‌ها در محدوده قابل قبولی هستند. براساس فارماکوپه بین المللی بریتانیا (BP) برای قرص‌های کم تر از ۱۳۱ میلی گرم ۱۰ درصد انحراف، برای قرص‌های بیشتر از ۱۳۱ میلی گرم و کم تر از ۳۲۴ میلی گرم $\pm 7/5$ درصد انحراف و برای وزن‌های بیشتر از ۳۲۴ میلی گرم ± 5 درصد انحراف وزنی مجاز است (۴)، زیرا عدم یکنواختی وزن بیانگر عدم یکنواختی میزان ماده موثره موجود در قرص است.

بررسی سختی قرص ها

نتایج حاصل از آزمون سختی قرص برای کلیه فرمولاسیون ها نشان داد که همگی در محدوده مجاز استاندارد تعیین شده هستند.

یافته‌ها

نتایج حاصل از بررسی آزاد سازی ماده موثره از فرمولاسیون ۱

جدول ۲. میزان آزاد سازی در برابر زمان در طول موج ۲۸۴ نانومتر (n=۳)

زمان (بر حسب ساعت)	۳	۶	۱۲	۲۴
۱	۶۵/۴۰	۸۴/۵۰	۹۵/۵۰	۱۰۲/۱۰
۲	۶۷/۶۰	۸۶/۸۰	۹۸/۳۰	۹۹/۶۰
۳	۶۸/۸۰	۸۹/۲۰	۱۰۱/۵۰	۱۰۲/۰۰
میانگین	۶۷/۲۰	۸۶/۸۰	۹۸/۲۰	۱۰۱/۲۰
انحراف از معیار	۱/۷۲	۲/۳۵	۲/۷۵	۱/۴۱

جدول ۳. میزان آزاد سازی در برابر زمان در طول موج ۲۸۴ نانومتر (n=۳)

زمان (بر حسب ساعت)	۳	۶	۱۲	۲۴
a ₁	۵۴/۰۰	۷۰/۹۰	۸۱/۳۰	۹۶/۶۰
a ₂	۵۵/۹۰	۷۲/۶۰	۸۴/۹۰	۹۹/۶۰
a ₃	۵۳/۹۰	۷۵/۱۰	۸۳/۹۰	۹۸/۶۰
میانگین	۵۴/۶۰	۷۲/۸۰	۸۳/۳۰	۹۸/۲۰
انحراف از معیار	۱/۱۲	۲/۱۱	۱/۸۵	۱/۵۲

نتایج حاصل از بررسی آزاد سازی ماده موثره از فرمولاسیون b

جدول ۴. میزان آزاد سازی در برابر زمان در طول موج ۲۸۴ نانومتر (n=۳)

زمان (بر حسب ساعت)	۳	۶	۱۲	۲۴
b ₁	۶۲/۱۰	۸۰/۲۰	۹۸/۸۰	۹۹/۶۰
b ₂	۶۱/۱۰	۸۳/۶۰	۹۲/۹۰	۹۷/۲۰
b ₃	۶۰/۳۰	۸۴/۹۰	۹۴/۶۰	۹۸/۶۰
میانگین	۶۱/۱۰	۸۲/۹۰	۹۵/۲۰	۹۸/۴۰
انحراف از معیار	۱/۱۰	۲/۵۰	۲/۶۵	۱/۲۰

نتایج حاصل از بررسی آزاد سازی ماده موثره از فرمولاسیون a

سه فرمول a, b و c در هر کدام تنها یک متغیر (به ترتیب در فرمول a: HPMC4000, b: PVP k30 و c: Mg-st) در هر گروه در سطح بالا قرار دارد.

نتایج حاصل از بررسی آزاد سازی ماده موثره از فرمولاسیون c

در فرمول b (PVP در سطح بالا) و c (Mg-St در سطح بالا) قرار گرفت. همان طور که مشاهده می شود نقش Mg-St نسبت به PVP در جهت کند شدن آزادسازی دارو بیشتر است.

جدول ۵. میزان آزاد سازی در برابر زمان در طول موج ۲۸۴ نانومتر (n=۳)

زمان (بر حسب ساعت)	۳	۶	۱۲	۲۴
c ₁	۵۶/۹۰	۷۸/۱۰	۹۰/۸۰	۹۳/۶۰
c ₂	۵۹/۱۰	۸۰/۲۰	۸۸/۹۰	۹۸/۶۰
c ₃	۵۸/۹۰	۸۲/۲۰	۸۹/۱۰	۹۵/۶۰
میانگین	۵۸/۳۰	۸۰/۱۰	۸۹/۶۰	۹۵/۹۰
انحراف از معیار	۱/۲۱	۱/۰۵	۱/۰۴	۲/۵۰

نتایج حاصل از بررسی آزاد سازی ماده موثره از فرمولاسیون ab

جدول ۶. میزان آزاد سازی در برابر زمان در طول موج ۲۸۴ نانومتر (n=۳)

زمان (بر حسب ساعت)	۳	۶	۱۲	۲۴
ab ₁	۴۷/۲۰	۵۸/۱۰	۷۰/۹۰	۹۰/۹۰
ab ₂	۴۶/۲۰	۶۰/۳۰	۷۳/۹۰	۹۲/۳۰
ab ₃	۴۷/۳۰	۶۲/۱۰	۷۲/۴۰	۹۵/۳۰
میانگین	۴۶/۹۰	۶۰/۱۰	۷۲/۴۰	۹۵/۳۰
انحراف از معیار	۱/۰۶	۲/۰۰	۱/۵۰	۲/۸۲

نتایج حاصل از بررسی آزاد سازی ماده موثره از فرمولاسیون ac

جدول ۷. میزان آزاد سازی در برابر زمان در طول موج ۲۸۴ نانومتر (n=۳)

زمان (بر حسب ساعت)	۳	۶	۱۲	۲۴
ac ₁	۳۷/۱۰	۵۲/۴۰	۶۷/۶۰	۹۱/۹۰
ac ₂	۳۷/۹۰	۵۳/۳۰	۶۶/۱۰	۹۲/۳۰
ac ₃	۳۹/۱۰	۵۴/۹۰	۶۸/۸۰	۹۳/۳۰
میانگین	۳۸/۳۰	۵۳/۵۰	۶۷/۵۰	۹۲/۵۰
انحراف از معیار	۱/۱۰	۱/۲۹	۱/۳۵	۱/۰۵

نتایج حاصل از بررسی آزاد سازی ماده موثره از فرمولاسیون bc

مطالعات بر روی الگوی آزادسازی این فرمولاسیون ها نشان داد که اگرچه PVP در سطح بالا (فرمول های b) نمی تواند به تنهایی تاثیر چندانی روی کاهش آزادسازی دارو داشته باشد، اما زمانی که دو متغیر PVP و Mg-St با یکدیگر در سطح بالا مورد

بحث

با توجه به این که عوامل متغیر PVPk30، HPMC4000cps و Mg-St هستند و با توجه به مقالات موجود هر سه عامل می‌توانند تاثیر در سرعت آزادسازی دارو بگذارند. هدف رسیدن به فرمولاسیون بهینه با آزادسازی تعیین شده مطابق با فارماکوپه آمریکا برای شکل آهسته رهش کاربامازپین است. طبق نتایج نشان داده شده در جدول ۲ در فرمولاسیون گروه ۱ تمامی متغیرها در سطح پایین قرار دارند و طبق نتایج به دست آمده از میزان درصد آزاد سازی، این گروه دارو در ۳ ساعت اول بیشترین میزان آزاد سازی را داشتند و رهش نامناسبی را بر اساس آزمایش تک نگار کاربامازپین آهسته رهش نشان دادند.

همچنین طبق نتایج نشان داده شده در جدول‌های ۳، ۴ و ۵ با مقایسه سه فرمول a، b و c که در هر کدام تنها یک متغیر (به ترتیب در فرمول a: HPMC4000، b: PVP k30، c: Mg-st) در سطح بالا قرار دارد، با توجه به این که آزادسازی در فرمول a که دارای HPMC4000 در سطح بالا است، از دو فرمول دیگر که HPMC4000cps در سطح پایین‌تری قرار دارد، می‌توان نتیجه گرفت که هنگامی که متغیر HPMC4000 در سطح بالا قرار می‌گیرد، بیش از PVPk30 و Mg-st باعث کاهش آزادسازی دارو می‌شود. مطابق نتایج مطالعه حاضر به نظر می‌رسد که HPMC4000cps به عنوان عامل اصلی در رهش آهسته دارو محسوب می‌شود. نتایج حاصل از یک سری پایان نامه‌ها که از این ماده آهسته رهش کننده استفاده کرده‌اند نیز تاییدی بر مطالب فوق است.

در مطالعات رانا و همکارانش، استفاده از HPMC4000cps برای آهسته رهش کردن قرص Lamivudine تاثیر مقدار ویسکوزیته آن و همچنین اثر نیروی استفاده شده در تراکم قرص بر رهش دارو مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به دست آمده نشان داد HPMC4000cps پلیمر مناسبی جهت آهسته رهش کردن دارو است و هرچه مقدار ویسکوزیته آن بالاتر باشد، رهش دارو کندتر خواهد شد و همچنین زیاد شدن نیروی تراکم قرص باعث کاهش سرعت آزادسازی دارو می‌شود (۱۱).

همچنین ماده‌یو و همکارانش در مطالعاتی اثر هیدروکسی پروپیل متیل سلولز را بر روی آهسته رهش کردن کاربامازپین مورد بررسی قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که درصد رهش کاربامازپین وابسته به غلظت HPMC است. همچنین آنها موفق به تولید قرص آهسته رهش با آزادسازی و ماندگار بیش از ۱۱ ساعت شدند (۱۲).

ارزیابی قرار می‌گیرند (فرمول bc) باعث کاهش آزادسازی نسبت به الگوی فرمولاسیون های ۱ و b می‌شوند.

جدول ۸. میزان آزادسازی در برابر زمان در طول موج ۲۸۴ نانومتر (n=۳)

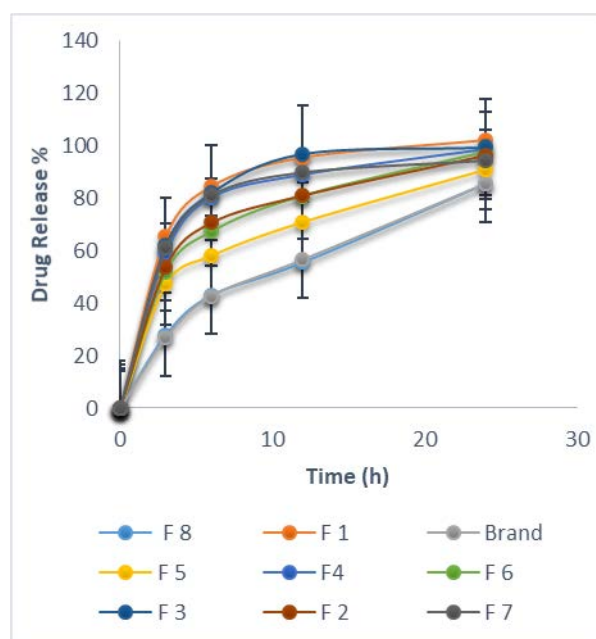
زمان (بر حسب ساعت)	۳	۶	۱۲	۲۴
bc ₁	۵۰/۱۰	۶۵/۱۰	۷۸/۲۰	۹۵/۶۰
bc ₂	۵۱/۹۰	۶۷/۳۰	۸۰/۹۰	۹۷/۶۰
bc ₃	۵۲/۹۰	۶۹/۹۰	۷۹/۹۰	۹۵/۹۰
میانگین	۵۱/۳۰	۶۷/۴۰	۷۹/۶۰	۹۶/۳۰
انحراف از معیار	۱/۴۱	۱/۴۰	۱/۳۶	۱/۰۸

نتایج حاصل از بررسی آزاد سازی ماده موثره از فرمولاسیون abc

در این فرمولاسیون هر سه متغیر HPMC، PVP و Mg-st با هم در سطح بالا قرار گرفتند و فرمول (abc) توانست اثرات بیشتری در کاهش آزادسازی دارو داشته باشد.

جدول ۹. میزان آزادسازی در برابر زمان در طول موج ۲۸۴ نانومتر (n=۳)

زمان (بر حسب ساعت)	۳	۶	۱۲	۲۴
abc ₁	۲۷/۷۰	۴۲/۶۰	۵۶/۵۰	۸۲/۴۰
abc ₂	۲۶/۲۰	۴۳/۰۰	۵۵/۵۸۰	۸۵/۶۰
abc ₃	۲۹/۵۰	۴۱/۵۰	۵۷/۳۰	۸۶/۲۰
میانگین	۲۷/۱۰	۴۲/۳۰	۵۶/۵۰	۸۴/۷۰
انحراف از معیار	۲/۰۶	۱/۷۷	۱/۷۵	۱/۰۴



نمودار ۱. نتایج حاصل از بررسی آزادسازی ماده موثره از فرمولاسیون‌های ۸-۱ و نمودار آزادسازی آن و نمونه خارجی در برابر زمان

انواع مختلفی از پلیمر های آبدوست با وزن مولکولی بالاتر جهت آهسته رهش کردن قرص ها به روش ماتریکسی استفاده می شود. از میان این پلیمرها HPMC بیشترین استفاده را دارد. مطالعات زیادی در مورد HPMC صورت گرفته است. مواردی از علت های استفاده زیاد از این پلیمر در این جا ذکر می شود:

-پایداری بسیار خوب و غیر یونی بودن

-راحتی استفاده از آن در روش گرانولاسیون خشک و یا مرطوب و قابل استفاده بودن در انواع قرص ها با میزان آزادسازی مختلف (به علت دارا بودن درجات مختلف ویسکوزیته)

-بدون بو و مزه بودن

مکانیسم آزادسازی قرص آهسته رهش با ماتریکس آبدوست پس از بلع پیچیده است. اما به نظر می رسد آزادسازی بر اساس حل شدن دارو و انتشار آن منافذ موجود در ماتریکس و فرسایش سطح خارجی پلیمر آبدوست که در سطح بیرونی قرص قرار دارد، صورت می گیرد. به صورت طبیعی هنگامی که یک قرص ماتریکسی در محیط آبی و یا مایع موجود در دستگاه گوارش قرار می گیرد، سطح بیرونی قرص تر شده و ساختار ژله ماندی در اطراف ماتریکس ایجاد می کند که لایه ژله ای نام دارد. این مرحله از تر شدن به مکانیسم متورم شدن (swelling) یا (relaxation) معروف است که در این حالت زنجیره های پلیمری آبدوست در نتیجه جذب آب از یکدیگر باز شده و در محیط انحلال متورم می شوند. پس از مدتی به دلیل نفوذ آب به سمت هسته قرص، لایه ژله ای ضخیم تر گشته و یک لایه انتشار برای آزاد شدن دارو ایجاد می کند. هنگامی که لایه بیرونی به طور کامل هیدراته شد، زنجیره های پلیمر به طور کامل باز شده و نمی توانند بیش از آن تمامیت لایه ژله ای را حفظ کنند. در نتیجه این امر سبب فرسایش و ساییده گشتن سطح بیرونی ماتریکس می شود، به این مرحله نیز تحت عنوان مرحله فرسایش اشاره می شود. سرعت آزادسازی دارو با فاکتورهایی مانند نوع و مقدار پلیمر، انحلال و دوز دارو، نسبت میزان دارو به پلیمر، نسبت میزان پلیمر به پرکننده، اندازه ذره ای پلیمر و دارو، میزان منافذ و شکل ماتریکس و هم چنین استفاده از HPMC با ویسکوزیته مناسب در ارتباط است (۱۳).

اگر در خصوص رهش دارو از سیستم های ماتریکسی آبدوست به طور کامل بررسی صورت گیرد، باید به ۴ مکانیسم مهم در آزادسازی دارو ها از این سیستم ها اشاره کرد که تحت عنوان مکانیسم های تورم (swelling)، فرسایش (Erosion)، انتشار (Diffusion) و انحلال (Dissolution) شناخته می شوند. هر یک از مراحل که کندترین سرعت را در آزاد سازی دارو به عهده داشته باشند به عنوان مرحله تعیین کننده سرعت در سیستم

از مقایسه دو فرمول b (PVPk30 در سطح بالا) و c (Mg-St در سطح بالا) می توان نتیجه گرفت نقش Mg-St نسبت به PVPk30 در جهت کند شدن آزادسازی دارو بیشتر است. به نظر می رسد یکی از علت های مهم در این مورد خصوصیت فیزیکوشیمیایی ماده جانبی Mg-St است که دارای گروه چرب اسید استئاریک است که به صورت منیزیم استئارات در فرمول ارائه شده و بنابراین خاصیت آب گریزی مناسبی دارد. این خصوصیت باعث می شود، زمانی که قرص در محیط انحلال قرار می گیرد به دلیل خاصیت آب گریزی منیزیم استئارات از ورود آب و یا محیط انحلال به درون قرص های آهسته رهش جلوگیری و آب گیری توسط پلیمرهای HPMC4000cps و به دنبال آن پدیده تورم در ماتریکس به تعویق افتاده و در نتیجه باعث کند شدن فرایند آزادسازی می شود.

بر اساس نتایج نشان داده شده در جدول های ۶ و ۸، مقایسه فرمول bc با فرمول ab که دارای PVPk30 در سطح بالا و HPMC4000cps در سطح بالا است، می توان نتیجه گرفت هنگامی که PVPk30 در سطح بالا با HPMC4000cps در سطح بالا همراه شود بیشتر از زمانی که PVPk30 در سطح بالا با Mg-st در سطح بالا همراه می شود، آزادسازی دارو کاهش می یابد. همان طور که در داده های به دست آمده مشاهده می شود، سطح بالای HPMC4000cps بیشتر از سطح بالای Mg-st در آهسته رهش کردن دارو تاثیر گذار است و این مطلب مجددا نشان دهنده این نکته است که HPMC4000cps عامل اصلی در آهسته رهش کردن دارو است و Mg-st تنها عاملی کمکی در کنار HPMC4000cps جهت کند کردن رهش دارو است. از طرف دیگر مطابق با نتایج جدول شماره ۷ زمانی که Mg-st در سطح بالا با HPMC4000cps در سطح بالا به کار برده می شود در فرمول ac رهش دارو نسبت به زمانی که PVPk30 در سطح بالا همراه با HPMC4000cps در سطح بالا فرمول ab قرار گرفته شده است، بیشتر کاهش می یابد و این مطلب تأییدی بر تاثیر بیشتر Mg-St نسبت به PVPk30 در کاهش رهش دارو است.

به طور کلی با ارزیابی نتایج حاصل از فرمولاسیون های تشکیل شده با پایه آبدوست می توان به موارد زیر اشاره کرد: زمانی که متغیرهای Mg-st، PVPk30 و HPMC4000cps هر سه با هم در سطح بالا قرار می گیرند، فرمول abc می تواند اثرات بیشتری در کاهش آزادسازی دارو داشته باشد (جدول ۹). در این جا لازم است در مورد این پلیمر و مکانیسم عمل آن هنگامی که جهت آهسته رهش کردن دارو مورد استفاده قرار می گیرد بیشتر بحث شود.

طریق تغییر متغیر HPMC4000، Mg-st و PVP به دست آمد و ۳. در میان فرمولاسیون‌ها، فرمولاسیون abc (20% PMC، 5% Mg-St، 5% PVP) به عنوان فرمولاسیون بهینه برگزیده شد و از لحاظ خصوصیات فیزیکوشیمیایی شامل رطوبت گرانول‌ها، خصوصیات ظاهری قرص‌ها، میانگین وزن، قطر و ضخامت، میزان سختی، فرسایش و ماده موثره در حد تعیین شده بود. از لحاظ آزادسازی نیز این فرمول در محدوده‌های استاندارد تعیین شده توسط فارماکوپه آمریکا است و رهایش آهسته و یکنواخت ماده موثره را تا مدت ۲۴ ساعت پس از ورود به بدن فراهم می‌کند. بنابراین ضمن رسیدن به اهداف درمانی مورد نظر، حداکثر استفاده از مواد دارویی، بهبود سازگاری بیمار و کاهش مسمومیت مصرفی دارو نیز به دست می‌آید.

از آنجا که در این مطالعه ارزیابی قرص‌های آهسته رهش به شیوه طراحی فاکتوریال انجام گرفت و سطح متغیرها برای رسیدن به فرمول بهینه مطابق این روش تغییر کرد، به نظر می‌رسد که روش طراحی فاکتوریال شیوه مناسبی برای ارزیابی متغیرها است. همچنین به علت انتخاب روش ساخت قرص‌ها به شیوه ماتریکسی که ساده‌ترین روش ساخت قرص‌های آهسته رهش است، به نظر می‌رسد که فرمولاسیون abc با در نظر گرفتن امکانات موجود می‌تواند انتخاب مناسبی برای جایگزینی با کاربامازپین سریع‌رهش به علت داشتن مزایایی نظیر عوارض کمتر و اثرات بهتر محسوب شود.

پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی آزمایشات مربوط به پایداری قرص مطابق دستورالعمل ICH بررسی و انجام شود، مطالعات Scale up و تولید انبوه قرص‌های آهسته رهش کاربامازپین صورت پذیرد و برای بررسی کارآمدی قرص‌های تهیه شده در مقیاس با نمونه خارجی مطالعات بالینی طراحی و اجرا شود.

REFERENCES

1. Dalby MA. Antiepileptic and psychotropic effect of carbamazepine (Tegretol) in the treatment of psychomotor epilepsy. *Epilepsia* 1971;12: 325-334.
2. Meldrum BS, Porter RJ, Editors. Current problems in epilepsy: new anticonvulsant drugs. London: John Libbey; 1986.
3. Jain KK, Editor. Drug Delivery Systems. USA: Humana Press; 2008.
4. Clara M, Strenn B, Kreuzinger N. Carbamazepine as a possible anthropogenic marker in the aquatic environment: Investigations on the behaviour of Carbamazepine in wastewater treatment and during groundwater infiltration. *Water Res* 2004;38: 947-954.
5. Schramm C, Gans O, Uhl M, Grath J, Scharf S, Zieritz I, et al, Editors. Carbamazepin Und Koffein -Potenzielle Screeningparameter Fur Verunreinigungen Des Grundwassers Durch Kommunales Abwasser. Wien: Umweltbundesamt; 2006.
6. Marino SE, Pakhomov SV, Han S, Anderson KL, Ding M, Eberly LE, et al. The effect of topiramate plasma concentration on linguistic behavior, verbal recall and working memory. *Epilepsy Behav* 2012;24:365-72.
7. Katzhendler I, Azoury R, Friedman M. Crystalline properties of carbamazepine in sustained release hydrophilic matrix tablets based on hydroxypropyl methylcellulose. *J Control Release* 1998;54:69-85.

آهسته رهش معرفی می‌شود. از آنجایی که در قرص‌های آهسته رهش کاربامازپین از پلیمر آبدوست HPMC4000cps استفاده شده است و با توجه به اینکه محلولیت کاربامازپین در آب عملاً نامحلول است، لذا باید سه گزینه تورم پلیمر، عمل فرسایش و انحلال دارو و در نتیجه انتشار به درون ماتریکس و خروج دارو را مد نظر قرار داد. همان طور که در قسمت فوق توضیح داده شد با توجه به نامحلول بودن این ماده و همچنین بحث متورم شدن پلیمر در محیط آبی، مرحله تعیین کننده سرعت رهش دارو تحت تاثیر دو مکانیسم تورم و انحلال از ۴ مکانیسم فوق است که باید در هنگام طراحی سیستم آهسته رهش به آن توجه لازم کرد و درصد مقدار پلیمر آهسته رهش کننده را به گونه‌ای تعیین کرد که بتواند با الگوی آزاد سازی نمونه خارجی انطباق لازم را داشته باشد. به همین منظور، با دانستن اطلاعات فوق بهترین درصد برای HPMC4000cps به کار گرفته شده در این فرمول ۲۰ درصد انتخاب شد.

در چند دهه اخیر، هدف نهایی در دارورسانی خوراکی رسیدن به حداکثر سازگاری زیستی بعد از مصرف مقدار توصیه شده مورد نیاز و در نهایت راحتی بیمار و مدیریت چرخه عمر عناصر کلیدی است (۱۴). بنابراین در چند دهه گذشته ساخت قرص آهسته رهش در جهت رسیدن به هدف پایداری و رها سازی در مدت ۱۲ تا ۲۴ ساعت مورد نظر قرار گرفت. استفاده از HPMC روشی مناسب برای آهسته رهش کردن دارو به شمار می‌آید (۱۵، ۱۶). همچنین با مواد جانبی مانند Mg-st و PVP می‌توان الگوی رهش را در قرص‌ها تغییر داد. با تحلیل داده‌های مطالعه حاضر، نتایج زیر به دست آمد: ۱. قابلیت روش گرانولاسیون مرطوب جهت تولید قرص کاربامازپین آهسته رهش مورد تایید است، ۲. مطالعات به روش طراحی فاکتوریال انجام شد و فرمول بهینه از

8. Free patents online. Controlled release solid dosage Carbamazepine formulations - United States Patent 6572889. Available from: <https://patents.google.com/patent/US6572889B1/en>.
9. Guneyssel O, Onur O, Denizbasi A, Saritemur M. Carbamazepine overdose after exposure to simethicone: a case report. *J Med Case Rep* 2008;2:242.
10. Philip F. Builders 1 and Mathew I. Arhewoh2 Pharmaceutical applications of native starch in conventional drug delivery 68, 1–10 DOI 10.1002/star.201500337. September 2016
11. Chein YW. Oral Drug delivery and delivery systems. In: Novel drug delivery systems. New York: Marcel Dekker Inc.; 2002.
12. Ali W, Badawi AA, Mahdy MA, El-Nahas HM. Formulation and Evaluation of Carbamazepine 200 mg Controlled Release Tablets Using Different HPMC Grades. *J Pharm Res Int* 2013;3:632-647.
13. Ju R.T.C, Nixon P.R, Patel M.V, Tong D.M. Drug release from hydrophilic matrices. 2. Amathematical model based on the disentanglement concentration and the diffusion layer. *J Pharm Sci* 1995;84:1464–1477.
14. Nagar M. formulation and evaluation of carbamazepine extended release tablet by controlled erosion technologyinternational. *J Pharm Sci* 2012; 4:0975-1491.
15. Charulatha R, Rajan K. Design and Evaluation of Carbamazepine Controlled Release Drug Delivery System International. *J PharmTech Res* 2012;4: 0974-4304.
16. Goldensohn ES, Porter RJ, Schwartzkroin PA. The American Epilepsy Society: an historic perspective on 50 years of advances in research. *Epilepsia* 1997;38:124-50.