

Formulation and in vitro evaluation of orally disintegrating film of alprazolam

Zahra Jafariazar¹, Seyed Kazem Sadjady², Niloufar Chamani³, Minoo Afshar²

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

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 تهران، 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 نسبتاً جدید است که با استفاده از پلیمرهای آب دوست تهیه شده، به سرعت در زبان یا حفره دهانی حل می‌شود و دارای مزایای دیگری از جمله 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 پلاستیسایزرهایی 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 باز شدن مناسب با موفقیت در این مطالعه فرموله شد.

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

مقدمه

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 بلعند، ترجیح داده می‌شوند. علاوه بر این، خاصیت سریع بازشوندگی

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

آدرس نویسنده مسئول: علوم پزشکی تهران، 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

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. فیلم‌ها با روش تبخیر حلال تهیه شدند. بدین منظور پلیمرهای گوناگون و طعم دهنده با پلاستی سائزرو گلیسرین (در صورت وجود در فرمولاسیون) 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 ۲۰۰ rpm روی استیرر قرار گرفت و در پایان در پلیت پلاستیکی با قطر ۸ cm ریخته شد. 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. 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 در بسته نگهداری شدند.

تهیه پایه‌های پلیمری حاوی دارو

پس از تهیه فرمولاسیون‌های مختلف پایه‌های پلیمری بدون دارو و بررسی خصوصیات فیزیکی و شیمیایی آنها، پایه‌های مورد قبول 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 پلی‌مر موجود مقدار دقیقی از پلاستی سائز به صورت وزنی-وزنی توزین شد. سپس پلیمر با پلاستی سائز لویگه شد. این مواد را در حداقل مقدار آب حل کرده و به مدت ۳ ساعت با سرعت ۲۰۰ rpm 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.

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 در نتیجه 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 تریازولوبنزدیازپین و یکی از پرکاربردترین بنزدیازپین‌ها در درمان اضطراب، اختلالات خواب و اختلالات هراسی است (۴). در کبد انسان، آلپرازولام به وسیله آنزیم‌های CYP3A (Cytochrome P450) به متابولیت‌های هیدروکسیله متابولیزه می‌شود. آلفا هیدروکسی آلپرازولام متابولیت جزئی، اما فعال آلپرازولام است، در حالی 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 پلاستیسایزرها مختلف برای فرمولاسیون ODF استفاده شد و اثر آنها بر تشکیل 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 دارو تهیه شد. پلی اتیلن گلیکول (PEG 400)، پروپیلن گلیکول (PG)، پلی وینیل الکل (PVA7200)، 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

جدول ۱. اجزای فرمولاسیون پایه ODFs

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

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

بررسی تاثیر اکسپانتهای دیگر بر تشکیل فیلم یکنواخت

اکسپانتهای دیگری نظیر tween 80 و بتا سیکلودکسترین به منظور بررسی 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

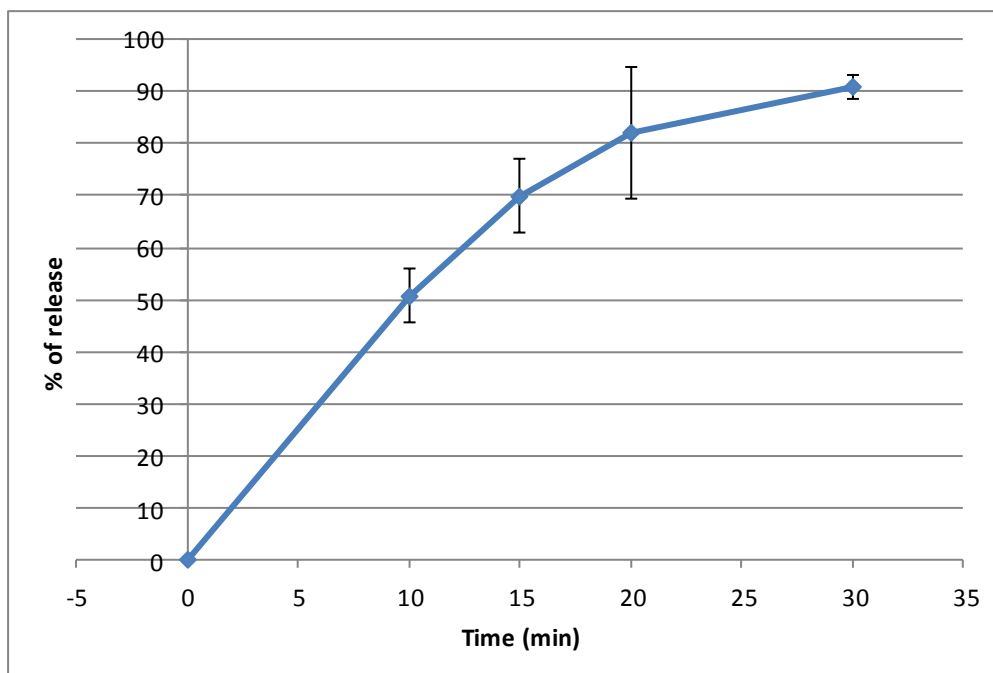
جهت انجام این آزمون، فیلم‌های ساخته شده از یک فرمولاسیون از لحاظ صاف بودن و یکنواختی و انعطاف پذیری و هرگونه مشکل ظاهری مورد بررسی قرار گرفتند.

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 ۱ سانتی متر که حاوی ۰/۵ میلی گرم آلپرازولام بودند، بریده شده و جهت انجام مطالعات بعدی مورد استفاده قرار گرفت.

بررسی تاثیر pH بر تشکیل فیلم یکنواخت

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 فیلم‌ها

برای تعیین ضخامت، تعداد ۳ فیلم از یک فرمولاسیون به طور تصادفی انتخاب شده و ضخامت هریک توسط کولیس اندازه گیری و میانگین ضخامت آن‌ها 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 دور ۱۰۰ rpm استفاده شد. پس از انداختن فیلم‌ها در سبدها ۵ میلی لیتر نمونه در زمان‌های ۱۰ و ۱۵ و ۳۰ دقیقه برداشته و به سرعت با محیط تازه جایگزین شده و باروش

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 اکسپانانت‌های دیگر بر تشکیل فیلم یکنواخت افزودن توپین ۸۰ هیچ کمکی به حل شدن دارو نکرد، اما بتا سیکلودکستین 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 سیکلودکستین 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 $95/52 \pm 0/5$ ٪ محاسبه شد.

تعیین یکنواختی محتوا

این آزمایش بر روی ۶ فیلم از فرمولاسیون ۲۵ به صورت جداگانه انجام شد که نتیجه $96/36 \pm 4/65$ ٪ بود.

ضخامت فیلم

ضخامت فیلم‌های حاصل از فرمولاسیون ۲۵، $125 \pm 10 \mu m$ بود.

بحث

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

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 \times 15 cm, 5 μm) ساخت شرکت هکتور کره جنوبی و طول موج فرابنفش ۲۵۴ نانومتر بود. فاز متحرک با سرعت ۱ میلی لیتر بر دقیقه از ستون عبور داده شد. حجم تزریق نمونه به دستگاه ۲۰ μl بود.

تهیه محلول استاندارد

برای تهیه استاندارد، محلولی با غلظت ۱ $\mu g/ml$ مدنظر 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 ۱۰۰۰ $\mu g/ml$ دارد. از محلول استوک ۱ میلی لیتر برداشته با آب دیونیزه به حجم ۱۰۰ رساندیم. محلول حاصل غلظت ۱۰ $\mu g/ml$ دارد. از این محلول ۱ میلی لیتر برداشته و با آب به حجم ۱۰ می‌رسانیم. این محلول غلظت ۱ $\mu g/ml$ دارد.

آماده سازی محلول تست آلپرازولام

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

آزمون یکنواختی محتوا

مقدار آلپرازولام شش فیلم از یک فرمولاسیون را به روش مذکور در بخش تعیین مقدار دارو محاسبه 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

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 یکنواخت تر میان شبکه پلیمری جستجو کرد. رسوب آلپرازولام در pH بالاتر که در آن مقدار اسید سیتریک کمتر است، دلیل دیگری بر این مدعاست.

تویین ۸۰ و بتا سیکلودکسترین مواد جانبی شناخته شده‌ای در کمک به افزایش حلالیت هستند (۱۷). تویین ۸۰ در مقدار به کار رفته کمکی به افزایش حلالیت آلپرازولام 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 منجر شد. 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 نتیجه 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 از شرکت داروسازی داروپخش به دلیل اهدای مواد جانبی مورد نیاز سپاسگزاری می‌کنند.

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 و بلع 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 یالایی 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 در آب 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

REFERENCES

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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

6. Ding 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.