

تهیه و ارزیابی فیزیکوشیمیایی شیاف دیازپام مورد استفاده در درمان و پیشگیری تشنجات تب دار در کودکان

چکیده:

مقدمه و هدف: تشنج ناشی از تب عمومی ترین شکل تشنج و اختلالات عصبی در کودکان می باشد که همراه با تب، اما بدون علامت عفونت داخل جمجمه ای است و اغلب در کودکان بین ۳ ماه تا ۵ سال رخ می دهد. برای درمان این بیماری دیازپام، فنی توئین و فنوباریتال مورد استفاده قرار می گیرد. مطالعات انجام شده نشان می دهد که شیاف دیازپام در درمان و پیشگیری تشنج ناشی از تب مفید بوده است. در این مطالعه با استفاده از چندین نوع پایه پلی اتیلن گلیکول و یک نوع پایه چرب شیاف دیازپام ساخته و خواص فیزیکوشیمیایی آن بررسی گردید.

مواد و روش کار: این یک مطالعه تجربی - آزمایشگاهی است که در دانشکده دارو سازی و علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال ۱۳۸۰ انجام گرفته است. شیافهای دیازپام به وسیله روش ذوب تهیه گردید و بر روی آنها انواع آزمایشها فیزیکوشیمیایی شامل تست تغییرات وزنی، زمان مایع شدن، مقاومت شیاف در برابر شکنندگی و یکنواختی محتوی صورت گرفت. به منظور تعیین سرعت آزادسازی دارو از سه روش تیغه پارویی، سبد چرخان و سلول دیالیزی استفاده گردید. برای این کار دستگاه اندازه گیری انحلال فراماتست به کار رفت. به عنوان فرآورده استاندارد دیازپام تجارتي با پایه چرب انتخاب شد. جهت تعیین مقدار دارو از روش اسپکتروفتومتری اشعه ماورای بنفش در طول موج ۲۲۹ نانومتر استفاده گردید. نتایج آزمایشها با استفاده از آزمونهای آماری آنالیز واریانس یک طرفه، دانکن و مجذور کای و به وسیله نرم افزار SPSS بررسی شد.

یافته ها: مقادیر به دست آمده در اندازه گیری تغییرات وزنی نشان دهنده آن است که شیافهای ساخته شده در حد استاندارد قرار داشتند. زمان مایع شدن شیاف با پایه وایتپسول و فرآورده دیازپام تجارتي در حد قابل قبول (کمتر از ۳۰ دقیقه) اما برای شیاف با پایه پلی اتیلن گلیکول طولانی (بالتر از ۳۰ دقیقه) بود. مقاومت شیافهای ساخته شده با پایه چرب و پایه پلی اتیلن گلیکول (۳۰۰ و ۴۰۰) در برابر شکنندگی پایین تر از حد استاندارد قرار داشت ولی در مورد شیافهای با پایه پلی اتیلن گلیکول (۱۰۰۰ و ۴۰۰) و پلی اتیلن گلیکول (۱۰۰۰ و ۶۰۰) در حد استاندارد (بیش از ۱/۸ کیلوگرم) قرار داشت. در مورد یکنواختی محتوی، تمامی شیافهای ساخته شده در حد مطلوب بودند. مقدار داروی آزاد شده از پایه های پلی اتیلن گلیکول (۱۰۰۰ و ۴۰۰) و (۱۰۰۰ و ۶۰۰) و پایه چرب همراه با سورفکتانت بیشتر از مقدار آزاد شده از شیافهای تجارتي و پایه پلی اتیلن گلیکول (۳۰۰ و ۴۰۰) بود.

نتیجه گیری: شیافهای ساخته شده با پایه های پلی اتیلن گلیکول (۱۰۰۰ و ۴۰۰) و پلی اتیلن گلیکول (۱۰۰۰ و ۶۰۰) شیافهای مطلوبی بوده و می توانند در بررسی های بالینی آینده مورد آزمایش قرار گیرند.

واژه های کلیدی: دیازپام، شیاف، تشنج تب دار

دکتر ناصر توکلی *

دکتر مسعود اعتمادی فر **

دکتر سید ابولفضل مصطفوی *

دکتر پروین طباطبائیان ***

* دکترای داروسازی، استادیار و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، گروه فارماسیوتیکس
** متخصص مغز و اعصاب، دانشیار و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، بیمارستان الزهراء، گروه داخلی مغز و اعصاب
** دکتر داروساز، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده داروسازی و علوم دارویی

تاریخ وصول: ۱۳۸۳/۹/۲۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۳/۱۲/۲۵

مؤلف مسئول: دکتر ناصر توکلی

پست الکترونیکی: tavakoli@pharm.mui.ac.ir

مقدمه

تشنج ناشی از تب عمومی ترین شکل تشنج و اختلالات عصبی در کودکان می باشد که همراه با تب ، اما بدون علامت عفونت داخل جمجمه ای است و اغلب در کودکان بین ۳ ماه تا ۵ سال رخ می دهد. این بیماری به دو نوع ساده و کمپلکس تقسیم می شود. نوع ساده بیماری خوش خیم ، خود محدود شونده و بدون عواقب است . همیشه به صورت عمومی ، عمومی پیچیده یا نسبی است و فقط یک بار در روز رخ می دهد. در کمتر از ۳ درصد موارد به صرع منجر می گردد [۴ - ۱]. نوع کمپلکس آن شامل تشنجاتی است که بیش از ۱۵ دقیقه طول می کشد و ۲ بار یا بیشتر در روز رخ می دهد. خطر عواقب جدی آن مانند مرگ در اثر تشنج ، نقص عصبی دائمی ، صرع ، تغییر رفتار یا مشکلات یادگیری بسیار کم است . خطر صرع در کودکانی که از نظر عصبی غیر طبیعی هستند ۱۰ الی ۱۵ درصد می باشد. برای درمان اضطرابی تشنج ناشی از تب به ترتیب از محلول رکتال دیازپام ، دیازپام داخل وریدی ، فنی توئین و فنوباریتال داخل وریدی استفاده می شود. برای پیشگیری از این بیماری از محلول یا شیاف دیازپام به صورت متناوب استفاده می گردد [۲].

شیافها اشکال دارویی جامد یا نیمه جامدی هستند که قابلیت نفوذ، حل و پراکنده شدن در داخل حفره های بدن را دارا بوده و به منظور اثرات موضعی یا سیستمیک از راه رکتال، واژینال و گاهی مجاری ادراری و به ندرت نیز از راه بینی و گوش استعمال می شوند [۵ و ۶]. شیافهای رکتال بزرگسالان معمولاً حدود ۲ گرم و شیافهای رکتال کودکان ۱ گرم وزن دارند [۷].

پایه های شیاف از نظر ترکیب به ۳ دسته پایه های طبیعی ، پایه های سنتتیک یا مصنوعی و پایه های نیمه سنتتیک تقسیم می شوند. پایه های چرب از انواع مواد سنتتیک یا طبیعی تولید می شوند. وایتپسول H_{35} ^(۱) از گروه چربیهای سخت می باشد. این نوع پایه ها در حین ساخت شیاف تغییر نکرده و مشکل تغییرات پلی مورفیک در مورد آنها مطرح نمی باشد. فاصله بین درجه حرارت ذوب و نرم شدن آنها کم بوده و نقطه انجمادشان فقط چند درجه پایین تر از نقطه ذوب آنها است . با حضور این پایه ها نیازی به روغن کاری قالب شیاف نمی باشد. قدرت جذب آب بالایی دارند، عاری از مواد سمی بوده و هیچ گونه تحریک موضعی ایجاد نمی کنند.

پایه های پلی اتیلن گلیکول از دسته پایه های محلول در آب هستند که با وزن مولکولی از ۲۰۰ تا ۲۰۰۰ در دسترس می باشند. هر قدر که وزن مولکولی پلی اتیلن گلیکولها بالا می رود تغییر حالت از شکل مایع و نرم به طرف جامد و سخت پیش می رود. این پایه ها اثر ملین نداشته، برای رشد باکتریها و قارچها محیط مناسبی نمی باشند، احتیاج به روغن کاری قالب شیاف ندارند، نقطه ذوب آنها عموماً بالاتر از دمای بدن انسان است ، بنابراین نیازی به نگهداری در جای خنک ندارند و برای مناطق گرمسیر مناسب می باشند [۵ و ۸].

مواد و روش ها

این یک مطالعه تجربی - آزمایشگاهی است که در دانشکده داروسازی و علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال ۱۳۸۰ انجام گرفته

1-Witepsole H35

زمانی که طول می کشید تا شیاف کاملاً نرم شده و میله شیشه ای تا نزدیکی دهانه مخزن آب مقطر پایین برود ثبت گردید. این آزمایش برای هر نوع پایه شیاف ۳ بار تکرار و میانگین و انحراف معیار زمان مایع شدن محاسبه گردید. برای بررسی اثر دارو بر زمان مایع شدن، شیافهای فاقد دارو به عنوان شاهد مورد آزمایش قرار گرفت و نمونه شیاف تجارتي^(۲) نیز بررسی شد.

جهت اندازه گیری مقاومت شیاف در برابر شکنندگی از دستگاه تعیین شکنندگی شیاف اروکا^(۳) در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد استفاده شد. دستگاه اروکا یک اتاقک دو جداره دارد که آب در میان دو دیواره آن جریان دارد. پس از قرار گرفتن شیاف بر روی صفحه مخصوص درون اتاقک ابتدا وزنه ۶۰ گرمی بر روی صفحه دیگر و سپس در فواصل یک دقیقه ای وزنه های ۲۰۰ گرمی اضافه می شود. این کار تا زمانی که شیاف شکسته شود ادامه می یابد، نیروی لازم جهت شکستن شیاف بر حسب کیلوگرم مشخص می شود.

برای بررسی و اطمینان از یکنواختی میزان مواد مؤثر موجود در فرمولاسیونهای تهیه شده مطابق فارماکوپه انگلیس از هر پایه شیاف ساخته شده ۱۰ عدد به طور تصادفی انتخاب گردید و هر شیاف را در داخل یک بالن حجمی ۱۰۰ میلی لیتری حاوی ۵۰ میلی لیتر بافر فسفات (pH = ۷/۴) انداخته، بالنهای حجمی را روی حمام آب گرم به ملایمت

است. مواد مورد استفاده در این تحقیق عبارتند از: پودر دیازپام (اهدایی شرکت داروسازی دکتر عبیدی)، وایتپسول H₃₅ (اهدایی شرکت داروپخش)، پلی اتیلن گلیکول با وزن مولکولی ۳۰۰، ۱۰۰۰، ۴۰۰۰ و ۶۰۰۰، توئین ۶۵ و ۴۰، سیلیکون دی اکساید کلئیدال و سود (همگی ساخت مرک آلمان)، اتانول (اصطک).

برای تهیه شیاف ابتدا فاکتور جابجایی با استفاده از فرمول $f = d/a-c$ به دست آمد. سپس شیافها به وسیله روش ذوب و روی حمام آب گرم ساخته شد. برای ساخت شیافهای با پایه وایتپسول H₃₅، از توئین ۴۰ و ۶۵ (سورفکتان های غیر یونی) و سیلیکون دی اکساید کلئیدال استفاده شد.

برای بررسی خصوصیات فیزیوشیمیایی شیافهای دیازپام آزمایشهایی مانند تغییرات وزنی، زمان مایع شدن، مقاومت شیاف در برابر شکنندگی، یکنواختی محتوی و سرعت آزادسازی یا انحلال روی شیافها انجام شد.

به منظور اندازه گیری تغییرات وزنی شیافها مطابق فارماکوپه انگلیس [۹] تعداد ۲۰ عدد شیاف به طور تصادفی انتخاب و توزین گردید و میانگین وزن آنها نیز تعیین شد.

برای اندازه گیری زمان مایع شدن شیافها طبق روش کروزینسکی^(۱) عمل شد. بدین منظور وسیله ای شیشه ای موسوم به دستگاه کروزینسکی طراحی و مورد استفاده قرار گرفت [۱۰]. شیاف درون لوله شیشه ایی دستگاه بر روی مخزن کوچکی از آب مقطر قرار داده شد. اطراف لوله، آب ۳۷ درجه سانتیگراد در جریان بود. یک میله شیشه ای با وزن حدود ۳۰ گرم بر روی شیاف قرار گرفت و مدت

1- Krowczynski

2- Diazepam-Ratiopharm

3- Erweka

حرارت داده تا شیافها نوب شوند. سپس محتوای بالن را با بافر فسفات به حجم رسانده و بالنها به مدت ۲ ساعت روی همزن مغناطیسی در دمای $0/5 \pm 37$ درجه سانتیگراد قرار داده شد. یک میلی لیتر از محلول آماده شده به وسیله سرنگ فیلتردار صاف و به نسبت ۲۵:۱ با بافر فسفات ($pH = 7/4$) رقیق گردید و جذب این محلول به وسیله دستگاه اسپکتروفتومتر در طول موج ۲۲۹ نانومتر تعیین شد. بافر فسفات ($pH = 7/4$) به عنوان بلانک استفاده شد. با توجه به منحنی استاندارد دیازپام خالص در بافر فسفات ، غلظت نمونه ها تعیین گردید. صدق قانون بیر-لامبرت^(۱) در محیط بافر فسفات ($pH = 7/4$) برای محلول دیازپام به وسیله دستگاه اسپکتروفتومتر و جذب ماوراء بنفش بررسی شد. جهت بررسی دقت روش در طول روزهای مختلف از دو روش مجذور کای^(۲) و درصد ضریب تغییرات^(۳) استفاده گردید. برای بررسی دقت روش در طول یک روز ۶ نمونه از ۳ غلظت مختلف دیازپام تهیه شد و پس از تعیین جذب آنها نتایج حاصل شده مورد ارزیابی قرار گرفت.

برای اندازه گیری سرعت آزادسازی یا انحلال دارو از شیاف با توجه به مطالعات انجام شده سه روش مختلف به کار گرفته شد: در هر ۳ روش از دستگاه انحلال فارماکوپه آمریکا (فارماتست مدل PTS_{W3}) استفاده شد. این روشها شامل تیغه پارویی، سبب چرخان و سلول دیالیز بود. در دو روش تیغه پارویی و سبب چرخان از هر فرمولاسیون ۶ عدد شیاف و در روش سلول دیالیز ۳ عدد شیاف به طور تصادفی انتخاب شد. محلول بافر فسفات ($pH = 7/4$) به عنوان محیط انحلال انتخاب شد.

برای شیافهای تهیه شده با پایه های چرب و شیافهای تجارتي روش تیغه پارویی استفاده گردید. بر این اساس ۹۰۰ میلی لیتر از محلول بافر در تک تک بشرهای دستگاه اندازه گیری انحلال ریخته شد. سرعت چرخش تیغه های پارویی ۵۰ دور در دقیقه ، دما بر روی $0/5 \pm 37$ سانتیگراد تنظیم و در فواصل ۵، ۱۰، ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۵۰، ۲۱۰، ۳۰۰ و ۳۷۰ دقیقه نمونه گیری انجام شد.

برای شیافهای با پایه پلی اتیلن گلیکول روش سبب چرخان انتخاب شد. ۹۰۰ میلی لیتر بافر فسفات ($pH = 7/4$) در هر بشر دستگاه انحلال ریخته و سرعت چرخش سبدها ۱۰۰ دور در دقیقه و دما بر روی ۳۷ درجه سانتیگراد تنظیم شد. در فواصل ۵، ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۵۰، ۷۵ و ۱۲۰ دقیقه نمونه گیری انجام شد. در روش سوم از سلول دیالیز استفاده شد. شیاف درون سلول دیالیز با بدنه ای از جنس غشاء دیالیز قرار داده شد. غشاء دیالیز به وسیله دو حلقه لاستیکی به خود سلول تثبیت گردید و ۵ میلی لیتر بافر فسفات ($pH = 7/4$) از طریق سوراخ موجود در سلول تزریق گردید و قبل از قرار گرفتن در داخل بشر دستگاه انحلال ، سوراخ به وسیله یک پیچ مسدود شد. سلول دیالیز به یک اسباب کاهش نیرو متصل و در داخل بشر دستگاه انحلال محتوی ۱۰۰۰ میلی لیتر بافر فسفات قرار داده شد، دور دستگاه روی ۱۰۰ دور در دقیقه و دما بر روی $0/5 \pm 37$ درجه سانتیگراد تنظیم شد. فواصل نمونه برداری در مورد هر نوع پایه مانند روش اول و دوم بود. حجم نمونه های برداشته

1- Beer- Lambert
2- Chi-Square
3- C.V%

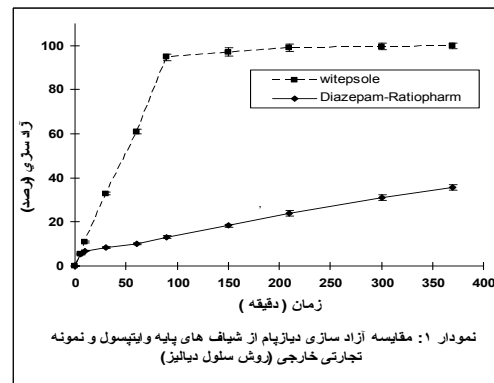
چرب و شیاف دیازپام تجارتي با پایه چرب کمتر از ۳۰ دقیقه بود. زمان مایع شدن شیافهای تهیه شده از انواع پایه های پلی اتیلن گلیکول بیشتر از ۳۰ دقیقه بود.

مقاومت در برابر شکنندگی شیافهای تهیه شده با پایه های پلی اتیلن گلیکول (۱۰۰۰ و ۴۰۰۰) و (۱۰۰۰ و ۶۰۰۰) محتوی دارو و فاقد دارو بیشتر از ۱/۸ کیلوگرم می باشد. مقاومت در برابر شکنندگی شیافهای تهیه شده با پایه وایتپسول H₃₅ و پایه پلی اتیلن گلیکول (۳۰۰ و ۴۰۰۰) محتوی دارو و فاقد دارو کمتر از ۱/۸ کیلوگرم می باشد.

میانگین مقدار ماده مؤثره در شیاف با پایه پلی اتیلن گلیکول (۳۰۰ و ۴۰۰۰) برابر ۴/۸۷۲ میلی گرم، در شیاف با پایه پلی اتیلن گلیکول (۱۰۰۰ و ۴۰۰۰) برابر ۴/۹۵۵ میلی گرم و در شیاف با پایه پلی اتیلن گلیکول (۱۰۰۰ و ۶۰۰۰) برابر ۴/۹۸۴ میلی گرم می باشد.

نتایج حاصل از بررسی صدق قانون بیر-لامبرت را نشان داد، بین غلظتهای ۰/۵ تا ۵ میکروگرم در میلی لیتر دیازپام در محیط بافر فسفات (pH = ۷/۴) و جذب های خوانده شده در طول موج

شده در هر ۳ روش ۵ میلی لیتر بود که پس از هر بار نمونه گیری به وسیله همین حجم از بافر فسفات جایگزین شد. نمونه ها به وسیله سرنگ فیلتردار صاف شده و جذبشان در طول موج ۲۲۹ نانومتر تعیین شد. آنگاه با در نظر گرفتن ضریب رقت و با استفاده از فرمول $M_n = M + \frac{M_{n-1} \times V}{V_t}$ ، میزان داروی آزاد شده تعیین شد. میانگین و انحراف معیار درصد داروی آزاد شده در هر زمان محاسبه و برای تعیین میزان آزادسازی دارو در محیط آزمایشگاهی از پارامتر میانگین زمان انحلال^(۱) استفاده گردید. این فاکتور از تقسیم سطح بالای نمودار درصد مقدار داروی حل شده به صورت جمعی در برابر زمان تا بی نهایت بر حداکثر درصد مقدار داروی حل شده به دست آمد (نمودار ۱).

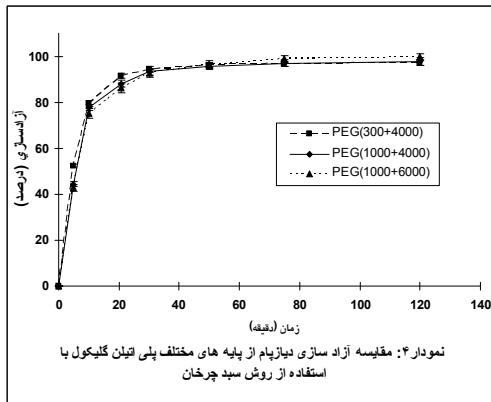
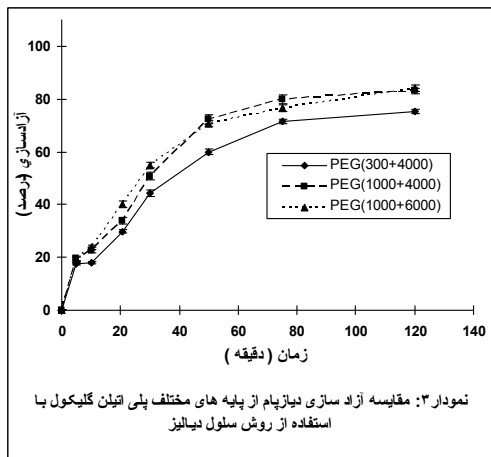
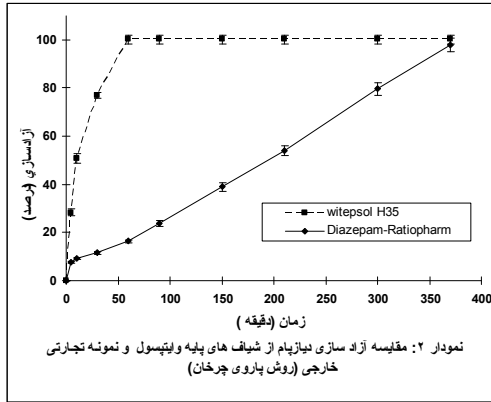


برای ارائه نتایج آماری از تست دانکن^(۲)، آنالیز واریانس یک طرفه^(۳) و مجذور کای استفاده شد، برنامه آماری به کار رفته SPSS^(۴) بود.

یافته ها

تغییرات وزنی شیافهای تهیه شده با میانگین وزنی شیاف در هر سری در حد استاندارد (±۵٪) بود. زمان مایع شدن شیاف دیازپام تهیه شده با پایه

1-Mean Dissolution Time (MDT)
2- Duncan
3- One Way Anova
4-Statistical Package for Social Science



میانگین زمان انحلال پس از محاسبه سطح بالای نمودارهای درصد داروی آزاد شده در واحد زمان بر حسب دقیقه به دست آمد. نتایج بر اساس نوع پایه شیاف و روش به کار رفته به طور جداگانه بررسی و در جدول ۱ نشان داده شد.

۲۲۹ نانومتر یک رابطه خطی وجود دارد که نشانگر صدق قانون بیر - لامبرت در محدوده غلظتهای مذکور می باشد ($r = 0.9999$).

با توجه به نمودارهای (۱ و ۲) در روش سلول دیالیز ، شیاف با پایه وایتپسول H₃₅ حاوی سورفکتانت پس از ۲۲۰ دقیقه حدود ۱۰۰ درصد داروی خود را آزاد می کند، در صورتی که در روش تیغه پارویی پس از ۷۵ دقیقه ۱۰۰ درصد داروی خود را آزاد می سازد. در مورد شیاف تجارتي در روش سلول دیالیز پس از ۳۷۰ دقیقه ۳۵/۶۹ درصد دارو و در روش تیغه پارویی حدود ۱۰۰ درصد دارو آزاد می شود. با توجه به نمودارهای (۳ و ۴) شیاف با پایه پلی اتیلن گلیکول (۳۰۰ و ۴۰۰۰) در روش سلول دیالیز پس از ۱۲۰ دقیقه ۷۵/۲۹ درصد دارو و در روش سبب چرخان طی مدت زمانی کوتاه (پس از ۳۰ دقیقه) ۹۷/۱۶ درصد دارو را آزاد می سازد. میزان داروی آزاد شده از شیاف با پایه پلی اتیلن گلیکول (۱۰۰۰ و ۴۰۰۰) در روش سلول دیالیز پس از ۱۲۰ دقیقه ۸۳/۱۱ درصد و در روش سبب چرخان ۹۷/ ۷۱ درصد می باشد. شیاف با پایه پلی اتیلن گلیکول (۱۰۰۰ و ۶۰۰۰) در روش سلول دیالیز و سبب چرخان بعد از ۱۲۰ دقیقه به ترتیب ۸۴/۰۵ درصد و ۹۹/۸۵ درصد دارو را آزاد می نماید (نمودارهای ۴-۲).

جدول ۱: نتایج میانگین زمان انحلال در برون تن برای پنج نوع شیاف و با استفاده از روشهای سبد چرخان، تیغه پارویی و سلول دیالیز

روش تیغه پارویی انحراف معیار ± میانگین	روش سبد انحراف معیار ± میانگین	روش سلول دیالیز انحراف معیار ± میانگین	میانگین زمان انحلال پایه شیاف
۱۸/۱ ± ۰/۸۱	-	۵۱/۵ ± ۲/۰۲	وایتپسول H35
-	۷/۶ ± ۰/۳۳	۳۰/۶ ± ۰/۳۵	پلی اتیلن گلیکول (۳۰۰ و ۴۰۰)
-	۹/۲ ± ۰/۳۲	۲۷/۸ ± ۰/۹	پلی اتیلن گلیکول (۴۰۰ و ۱۰۰۰)
-	۱۰/۸ ± ۰/۶	۲۸/۹ ± ۰/۳۶	پلی اتیلن گلیکول (۱۰۰۰ و ۶۰۰۰)
۱۸۴/۸ ± ۱/۷۴	-	۱۵۰/۶ ± ۲/۴	شیاف تجارتي

بحث و نتیجه گیری

تاکنون مطالعات بسیاری پیرامون پیشگیری و درمان تشنج ناشی از تب انجام شده است. در روش پیشگیری متناوب به طور گسترده از دیازپام به صورت محلول رکتال و شیاف استفاده می شود. در چندین مطالعه بالینی تاثیر پیشگیری به وسیله دیازپام در کاهش عود بیماری به میزان ۵۰ تا ۷۵ درصد ثابت شده است [۲ و ۳]. از آنجا که فرم دارویی شیاف دیازپام در مجموعه دارویی کشور وجود ندارد تهیه آن می تواند گام مؤثری در پیشگیری از عود بیماری تشنج ناشی از تب در کودکان محسوب گردد. علاوه بر آن، این فرم به علت دسترسی آسان، راحتی کاربرد، عدم لزوم آموزش خاص به والدین و ارائه یک غلظت درمانی مناسب و کافی برای پیشگیری از عود بیماری تشنج ناشی از مفید خواهد بود.

مطالعاتی که در زمینه شیاف دیازپام انجام شده بخوبی نشان می دهد که پایه های محلول در آب مثل پلی اتیلن گلیکول خیلی بهتر از پایه های چرب، دارو را از خود آزاد می کنند که این خود به دلیل

طبیعت چربی دوست دیازپام می باشد [۱۱ و ۱۲]:

در مطالعه ایی که بر روی فرمولاسیون و انحلال شیاف دیازپام از پایه های ماسوپول، نوواتا، گلیکوژلاتین و پلی اتیلن گلیکول استفاده گردید؛ نشان داده شد که پایه پلی اتیلن گلیکول مناسب ترین پایه برای شیاف دیازپام می باشد [۱۲]. در چندین تحقیق دیگر بر روی فرمولاسیون شیاف دیازپام نیز برتری پایه های پلی اتیلن گلیکول بر انواع دیگر پایه ها مشخص شده است [۱۵-۱۳]. همچنین چندین پایه چرب از دسته وایتپسولها نیز مورد مطالعه قرار گرفته است که میزان آزادسازی دارو از این پایه ها به وسیله مواد سورفکتانت غیریونی افزایش یافته است [۱۳ و ۱۶]. در مطالعه ایی که تی ویریک و همکاران^(۱) [۱۷] روی آزادسازی دارو از پایه های چرب انجام دادند مشخص کردند که به علت طبیعت چربی دوست دیازپام (ضریب تفکیک روغن در آب = ۴۷۳) شیافهای

1-Te weirik etal

و همکاران^(۴)، روش سبب چرخشان (پاروت و همکاران^(۵))، روش غشاء دیالیز، روشهای مختلف جریانی^(۶) و روش تیغه پاروئی (روش پیشنهادی فارماکوپه آمریکا) مورد استفاده قرار گرفته است [۲۴ - ۲۰].

دیبیرن^(۷) [۲۴] اظهار می‌دارد که تماس مستقیم شیفاف با یک فاز آبی بزرگ (مانند آنچه در روشهای استفاده از سبب چرخان و تیغه پارویی وجود دارد) با شرایط انحلال در داخل بدن مخصوصاً در رکتوم (با حجم مایع کم) مطابقت ندارد. به هم زدن زیاد که به پخش شدن سریع منجر می‌شود، موجب خواهد شد که قطرات چربی فیلترها را پوشانده یا در اندازه گیری دارو به روش اسپکتروفتومتری اختلالی ایجاد کند. به همین دلیل غشاء یا سلولهای دیالیز با طراحی های مختلف در دستگاههای آزادسازی دارو از شیفاف مورد استفاده قرار می‌گیرد. به عقیده نیشیهاتا^(۸) [۲۵] آزادسازی دارو از میان غشاء سلولزی بیشتر از آزادسازی دارو از شیفاف محدود کننده سرعت است. چون انتقال دارو از میان غشاء سلولزی به غلظت داروی حل شده در داخل لوله بستگی دارد.

حاوی دارو با پایه چرب اصلاً دیازپام را از خود آزاد نکردند و در طی ۱۸۰ دقیقه آزمایش، فقط در حدود ۷ درصد کل مقدار داروی موجود در شیفافها آزاد شده است. ایسمل و همکاران^(۱) [۱۳] در مطالعه‌ای بر روی شیفاف دیازپام با انواع پایه‌ها نشان دادند که ترکیب پایه پلی اتیلن گلیکول به طور مشخص روی سرعت آزادسازی اثر می‌گذارد. آنها افزایش قابل توجه در میزان آزادسازی دارو از پایه‌های پلی اتیلن گلیکول در مقایسه با پایه‌های چرب را به افزایش حلالیت دیازپام در محیط انحلال در حضور پایه های پلی اتیلن گلیکول نسبت می‌دهند. پایه پلی اتیلن گلیکول با وزن ملکولی ۴۰۰۰ علاوه بر افزایش قابلیت حل دیازپام در آب سرعت حلالیت آن را نیز افزایش می‌دهد. توماس و مک کورماک^(۲) [۱۸] عقیده دارند که سرعت آزادسازی دارو در ۳۷ درجه سانتیگراد به خصوصیات ذوب شیفافهای چرب وابسته است، به طوری که تعیین نقطه ذوب اطلاعاتی راجع به آزادسازی این نوع شیفافها ارائه می‌دهد. در مورد پایه‌های محلول در آب، اندازه‌گیری کمی آزادسازی مطلوب ترین پارامتر برای دستیابی به داروست. فصیحی و همکاران^(۳) [۱۹] در مطالعه ای بر روی تأثیر مواد کمکی شیفافهای پلی اتیلن گلیکول روی خصوصیات فیزیکی و فراهمی دارو در خرگوشها دریافتند که به دلیل حلالیت بالای پایه پلی اتیلن گلیکول در آب اثر پارامترهای فرمولاسیون روی آزادسازی دارو پوشیده می‌شود. تاکنون برای مطالعه میزان آزاد سازی دارو از شیفاف چند روش مختلف نظیر؛ روش بشر (پاجی

1-Ismail etal
2-Thomas & McCormack
3-Fassih etal
4-Pagay etal
5-Parrot etal
6-Flow - Through
7- Dibbern
8- Nishihata

در مطالعه حاضر سه روش تیغه پارویی، سبد چرخان و سلول دیالیز برای بررسی سرعت آزادسازی دارو (دiazپام) از شیافها به کار رفت. بررسی مقایسه ای سه روش بکار گرفته شده برای هر چهار نوع پایه شیاف، نشان داد که بین دو روش سبد چرخان و تیغه پارویی از لحاظ سرعت آزادسازی دارو از پایه (با استفاده از میانگین آزادسازی تعدیل شده) از نظر آماری اختلاف معنی داری وجود ندارد، ولی در مورد پایه های پلی اتیلن گلیکول بین دو روش سبد چرخان و سلول دیالیز از نظر آماری اختلاف معنی دار وجود دارد ($p < 0/05$). در شیافهای با پایه چرب بین دو روش تیغه پارویی و سلول دیالیز اختلاف معنی داری وجود ندارد. میزان داروی آزاد شده از شیاف تجارتي با پایه چرب در مقایسه با سایر شیافهای ساخته شده کمتر است و از این لحاظ اختلاف معنی داری از نظر آماری بین شیاف با پایه چرب و شیافهای پلی اتیلن گلیکول وجود دارد ($p < 0/05$). در میان شیافهای تهیه شده با پایه پلی اتیلن گلیکول اختلاف زیادی از لحاظ آزادسازی دارو مشاهده نمی شود.

در فرمولاسیونهای تهیه شده و نیز نمونه تجارتي، میانگین سرعت آزادسازی دارو در روش سلول دیالیز کمتر از دو روش دیگر می باشد. نکته قابل توجه دیگر آنست که میزان داروی آزاد شده از شیاف تجارتي با پایه چرب در مقایسه با سایر شیافهای ساخته شده کمتر است و از این لحاظ

اختلاف معنی داری از نظر آماری بین شیاف با پایه چرب و شیافهای پلی اتیلن گلیکول وجود دارد ($p < 0/05$). در میان شیافهای تهیه شده با پایه پلی اتیلن گلیکول اختلاف زیادی از لحاظ آزادسازی دارو مشاهده نمی شود، اما میزان آزادسازی دارو از پایه پلی اتیلن گلیکول (۱۰۰۰ و ۶۰۰۰) بیشتر از پایه پلی اتیلن گلیکول (۴۰۰۰ و ۱۰۰۰) بوده و آزادسازی از پایه اخیر نیز بیشتر از پایه پلی اتیلن گلیکول (۳۰۰ و ۴۰۰۰) می باشد.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد؛ میانگین زمان انحلال شیافهای ساخته شده با پایه های پلی اتیلن گلیکول در روش سبد چرخان از بقیه کمتر است و نشان دهنده آزاد شدن سریعتر دارو از این پایه ها در این روش می باشد، اما میزان میانگین زمان انحلال در این پایه ها با استفاده از روش غشاء دیالیز بالاتر است. بنابراین در روش غشاء دیالیز آزادسازی دارو از شیاف کندتر انجام می گیرد. میانگین زمان انحلال در شیاف تجارتي (پایه چرب) حداکثر و در مورد شیاف با پایه وایتپسول نیز در روش تیغه پارویی کمتر از روش غشاء دیالیز می باشد. پارامتر میانگین زمان انحلال به وسیله نیشیهاتا و همکاران [۲۵] بر روی شیاف دیکلوفناک آهسته رهش نیز مورد استفاده قرار گرفته است. لذا پیشنهاد می گردد که شیافهای ساخته شده با پایه های پلی اتیلن گلیکول (۱۰۰۰ و ۴۰۰۰) و پلی اتیلن گلیکول (۱۰۰۰ و ۶۰۰۰) مطلوب بوده و می توانند در بررسی های بالینی آینده مورد

آزمایش قرار گیرند. علاوه بر آن اطلاعات حاصل از روشهای مختلف انحلال دارو می تواند در مراحل طراحی فرمولاسیون و کنترل کیفیت مورد بهره برداری قرار گیرد.

تقدیر و تشکر

با تشکر از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که با حمایتهای خود ما را در انجام این پژوهش یاری نمودند.

Preparation and Physicochemical Evaluation of Diazepam Suppository in Infantile Febrile Seizures

Tavakoli N*,
Etemadyfar M**,
Mostafavi SA*,
Tabatabaian P***.

*Assistant Professor of
Pharmaceutics, School of Pharmacy,
Isfahan University of Medical
Sciences,

**Associate Professor of Neurology,
School of Medicine, Al-zahra Hospital,
Isfahan University of Medical
Sciences,

***Pharmacist, Isfahan University of
Medical Sciences, School of
Pharmacy

KEYWORDS:
Suppository,
Febrile seizure,
Diazepam

Received: 21/9/1383

Accepted: 25/12/1383

Corresponding Author: Tavakoli N
E-mail: tavakoli@pharm.mui.ac.ir

ABSTRACT

Introduction & Objective: Febrile seizures are the most common form of convulsions in childhood. Rectal diazepam in solution is very suitable for acute treatment of febrile convulsions. Furthermore, diazepam suppositories are used prophylactically. The aims of this study were to prepare a suitable and efficient formulation of diazepam suppository and to elucidate the influence of suppository base on dissolution rate using various techniques.

Materials & Methods: Suppositories containing diazepam (5 mg) were manufactured with Witepsol H₃₅, PEG₃₀₀ plus PEG₄₀₀₀, PEG₁₀₀₀ plus PEG₄₀₀₀ and PEG₁₀₀₀ plus PEG₆₀₀₀, by the fusion method. Physical characteristics of suppositories such as weight variation, liquefaction time, mechanical strength, content uniformity and percent of drug released were studied and compared to a brand of diazepam suppository. Dissolution testing was done by three methods: the USP basket, paddle and dialysis cell.

Results: The results showed that the release of drug from PEG₁₀₀₀₊₄₀₀₀, PEG₁₀₀₀₊₆₀₀₀ and Witepsol H₃₅ is greater than PEG₃₀₀₊₄₀₀₀ and brand one. In dialysis cell method drug was released slower than the paddle and basket methods.

Conclusions: It was recognized that a dissolution testing method would be useful in both formulation design and also in quality procedures relating to the products.

REFERENCES:

- [1] Mikati Mohamad A, Rahi Amal C. Febrile seizures in children. *Practical Neurology* 2003; 3: 78-85.
- [2] Knudsen FU. Optimum management of febrile seizures in childhood. *Drugs* 1988; 36: 111-120.
- [3] Knudsen FU. Intermittent diazepam prophylaxis in febrile convulsions. *Acta Neurol Scan Suppl* 1991; 135: 1-24.
- [4] Behrman M, Kliegman I, Arvin R. *Nelson Textbook of pediatrics*. USA: Saunders; 2004; 1994-1995 .
- [5] Coben LJ, Lieberman HA. Suppositories. In: Lachman L. *The theory and practice of industrial Pharmacy*. USA: Lea and Febiger; 1986; 564-588.
- [6] Tukker J. *Pharmaceutics*. In: Aulton, M. *The science of dosage form design*. Edinburgh: Churchill livingstone; 2002; 534.
- [7] Plaxco JM. Suppositories. In: Hoover J.E. *Dispensing of Medication*. USA: Mack Publishing Co; 1976; 163-176.
- [8] Gennaro AR. *Remington the science and practice of pharmacy*. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000; 851.
- [9] *British pharmacopoeia*. London(UK): The Stationary Office; 2001; 551, 2013.
- [10] Lieberman HA, Rieger MM, Banker GS . *Pharmaceutical Dosage forms (Dispers systems)*, NewYork : Marcel Dekker Inc: 1996; 533.
- [11] Sweetman SC. *Martindale the complete drug reference*. London: Pharmaceutical Press; 2002; 674.
- [12] Hughes S, Mortimer A, Roller L. A preliminary investigation into the formulation and dissolution of diazepam suppository. *Aust J Hosp Pharm* 1984; 14: 73-75.
- [13] Ismail S, El-Shanavary S. In vitro release of diazepam from different suppository formulations. *Bull Pharm Sci Assuit Univ* 1993 ;16: 36-46.
- [14] Regdon G. Formulation of diazepam containing rectal suppositories and experiences of their biopharmaceutical study . *Pharmazie* 1994; 49: 346-349.
- [15] Bacskey I, Regdon G, Kata M, et al. Formulation of diazepam suppositories results of the rheological and biopharmaceutical studies. Part 2. In Vitro membrane diffusion and in vivo absorption results. *Acta Pharm Hung* 1993; 63: 277-283.
- [16] Fischer W, Knie U. Melting behavior of suppository bases containing hydrated surfactants. *Arch Pharm* 1985; 318: 142-148.
- [17] Te wierik GHP, Eissens AC, Lerk CF. Preparation, characterization, and pharmaceutical application of linear dextrans. III. Drug release from fatty suppository bases containing amyloextrin. *Pharmaceutical Research* 1994; 11: 108-110.
- [18] Thomas WH, Mc Cormack R. The drug release characteristics of various rectal suppositories as determined by specific ion electrodes. *J Pharm Pharmac* 1971; 23: 490-494.
- [19] Fassihi AR, Dowse R, Daya S. Influence of adjuvants of polyethylene glycol suppositories on the physical characteristics and drug bioavailability in rabbits. *Drug Dev Ind Pharm* 1989; 15: 235-251.
- [20] Collett DM. Suppositories and pessaries. In: Aulton ME. *Pharmaceutical practice*. London: Churchill Livingstone; 1990; 135-144.
- [21] McElnay JC, Nicol AC. The comparison of a novel continuous flow dissolution apparatus for suppositories with the rotating basket technique. *International Journal of Pharmaceutics* 1984; 19: 84-96.
- [22] Archondikis A, Papaioannou G. Comparative study of two dissolution methods for indomethacin suppositories from fatty and water soluble bases. *Int J Pharm* 1989; 55: 217-220.
- [23] Banakar UV. *Pharmaceutical Dissolution testing*. New York: Marcel Dekker Inc; 1992; 281.
- [24] Dibbern HW, Wirbitzki E. Possibilities for determining the active substance release from hydrophobic carriers, especially as suppositories. *Pharm Ind* 1983; 45: 985-990.
- [25] Nishihata T, Tsutsumi A, Ikawa Ch, Sakai K. Sustained release suppository of sodium diclofenac: Use of water absorbable polymer. *Drug Dev Ind Pharm* 1990; 16: 1675- 1686.

