

Preparation and pharmaceuticals evaluation of nicotine mucoadhesive tablet for smoking cessation

Bahri-Najafi R.^{1*}, Rezaei Z.², Shabab L.³, Peykanpour M.⁴

¹ Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. ² Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. ³ Faculty of Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. ⁴ Faculty of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Received: 17 Oct. 2011, Accepted: 23 June 2012

Objectives: Nicotine replacement therapy (NRT) with gradual decreasing of nicotine is one of the smoking cessation methods. Nicotine dosage forms on the market are including gum and skin patches. Mucoadhesive formulations are the novel drug delivery systems that are available in the form of tablets and films, and can be used for NRT. Mucoadhesive nicotine tablets (MNT) when placed in the upper gum, will release its nicotine content in a controlled manner. This will meet the need of the individual to the nicotine, such that the person can decrease his/her dependency on smoking. **Methods:** In the current study, the tablets were prepared using different conventional bioadhesive polymers such as HPMC50cps, NaCMC, and carbapol934 in singular or mixture form; magnesium hydroxide as the pH increasing agent; magnesium stearate as the lubricant; and lactose as the excipient, of different products of nicotine hydrogen tartrate, which is more stable than the nicotine. Their pharmaceutical characteristics such as the degree of adhesion and the rate of drug release were evaluated. **Results:** Increasing of HPMC50cps in the formulations decrease speed release of nicotine. The carbapol in formulations beget slow releasing of nicotine. With increasing the percent of lactose, the rate of release in formulations was increased. Formulations which have HPMC 50cps has best adhesiveness. Formulations contains carbapol had not suitable adhesiveness. Formulations contains NaCMC were very fast release and had not suitable adhesiveness. **Conclusion:** The formulation contains mixture of HPMC50cps and Cp934 with suitable adhesiveness and minimum fluctuation in release, was the best formulation.

Key words: mucoadhesive tablet, nicotine, smoking cessation

تهیه و ارزیابی خصوصیات فارماسیوتیکس قرص مخاط چسب نیکوتین برای ترک سیگار

رحیم بحری نجفی^{۱*}، زهرا رضائی^۲، لیلا شباب^۳، محمد پیکان پور^۴

^۱ گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران. ^۲ گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران. ^۳ گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران. ^۴ گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۰/۷/۲۶، تاریخ پذیرش: ۹۱/۴/۳

زمینه و هدف: یکی از روش های ترک سیگار جایگزین نمودن نیکوتین برای فرد و کاهش تدریجی آن است. برای این منظور نیکوتین به اشکالی مانند آدامس و پیچ پوستی موجود است. اشکال مخاط چسب از سیستم های دارورسانی جدید هستند که بصورت قرص و فیلم موجودند و برای بارگذاری نیکوتین می توان از آنها استفاده نمود. قرص مخاط چسب با قرار گرفتن بر روی لثه بالائی دندانهای پیشین، نیکوتین خود را به صورت تنظیم شده آزاد می نماید و نیاز به نیکوتین را برای چند ساعت برطرف می کند (۱). **روش ها:** با استفاده از پلیمرهای زیست چسب HPMC50cps، NaCMC و Carbapol 934 به عنوان پایه ی مخاط چسب، به صورت منفرد یا ترکیبی، منیزیم هیدروکساید به عنوان افزایش دهنده pH، منیزیم استئارات به عنوان لوبریکانت و لاکتوز به عنوان ماده جانبی پایه، فرمولاسیونهای متفاوتی از نیکوتین هیدروژن تارتارات که فرم پایدار نیکوتین است، تهیه شد. خصوصیات فارماسیوتیکس فرمولاسیونها مانند میزان چسبندگی و سرعت آزاد سازی دارو ارزیابی شدند. **یافته ها:** سرعت آزاد سازی نیکوتین با افزایش درصد HPMC50cps کاهش می یابد. سرعت آزادسازی نیکوتین از فرمولاسیونهای دارای کارباپول کمتر است. افزایش لاکتوز سبب افزایش سرعت آزادسازی می شود. قدرت چسبندگی فرمولاسیونهای دارای HPMC50cps بالا است ولی در فرمولاسیونهای دارای کارباپول خیلی کم است. سرعت آزاد سازی نیکوتین از فرمولاسیونهای تهیه شده از NaCMC بسیار سریع بوده و چسبندگی خوبی نداشتند. **نتیجه گیری:** فرمولاسیونهای تهیه شده از مخلوط HPMC50cps و Cp934 به دلیل چسبندگی مناسب و نوسانات کم در آزادسازی به عنوان فرمولاسیونهای برتر انتخاب شدند. **واژه های کلیدی:** قرص مخاط چسب، نیکوتین، ترک سیگار

* Corresponding Author: Rahim Bahri-Najafi, Associate Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. Tel: +98-311-7922582; Email: bahrir@pharm.mui.ac.ir

* نویسنده مسئول: رحیم بحری نجفی، دانشیار گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران. تلفن: ۰۳۱۱-۷۹۲۲۵۸۲، ایمیل: bahrir@pharm.mui.ac.ir

۱- مقدمه

طولانی فرد به نیکوتین را برطرف کنند، به طوری که فرد به تدریج با مصرف این اشکال می تواند وابستگی خود را به سیگار کاهش دهد (۵، ۴).

از جمله مزایای قرص مخاط چسب نیکوتین می توان سادگی استفاده، تولید آسان، فرآیند تهیه کم هزینه و رهش مناسب اولیه را نام برد. همچنین کاهش عوارض موضعی ناشی از آزادسازی بیش از حد و ناگهانی نیکوتین در دهان و کاهش ضایعات فک و لثه و سست شدن دندان ها، کاهش آسیب به سطح دندان ها و درد فک ناشی از جویدن آهسته و مداوم آدامس در طول روز از دیگر مزیت های آن در مقایسه با استفاده از آدامس های نیکوتین می باشد (۶، ۱).

این شکل دارویی با مخلوطی از نیکوتین هیدروژن بی تارتارات و پلیمرهای مخاط چسب مانند سدیم کربوکسی متیل سلولز، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و کارباپول که دارو را در بر می گیرند و همچنین منیزیم هیدروکساید برای افزایش جذب نیکوتین از مخاط دهان تهیه گردید.

۲- مواد و روش ها

۲-۱: مواد و دستگاه های به کار رفته

نیکوتین هیدروژن بی تارتارات (شرکت SIGMA)، 50cps HPMC (شرکت داروپخش)، Carbpol934 NF (شرکت داروپخش)، NaCMC (شرکت MERCK) و منیزیم استئارات (شرکت MERCK)، منیزیم هیدروکساید (شرکت داروپخش)، لاکتوز (شرکت MERCK).

دستگاه dissolution با vessel مدل Erweka ساخت آلمان، ماشین پرس قرص دو سمبه ای Erweka مدل AR 400 ساخت آلمان، اسپکتروفتومتر uv/vis دو پرتویی Shimadzu مدل PC ۱۶۵۰ ساخت ژاپن، ترازوی Sartorius Portable مدل Pt 120 ساخت آمریکا، دستگاه اندازه گیری چسبندگی طراحی شده در دانشکده داروسازی شیراز، دستگاه اندازه گیری فرسایش ساخت ایران، دستگاه سختی سنج Erweka-Apparatebau ساخت آلمان.

۲-۲: تهیه ماتریس های نیکوتین هیدروژن بی تارتارات

ابتدا محاسبات لازم برای هر فرمولاسیون انجام و پودرهای لازم برای تهیه آنها توزین می گردد. پودرها به طور کامل مخلوط می شوند. با سوار کردن سمبه و ماتریس دو تایی به قطر ۹ میلی متر روی ماشین پرس قرص، وزن و سختی دلخواه به صورت دستی با استفاده از مقداری پودر روی ماشین پرس قرص تنظیم می گردد. وزن قرص ها ۱۲۰mg در نظر گرفته شده و بعد از تنظیم وزن مورد نظر، قرص ها به صورت دستی و به روش پرس مستقیم تهیه می شوند و میزان تغییرات وزنی (Weight Variation) محاسبه شده و

با توجه به روند رو به افزایش تعداد افراد سیگاری و افزایش بیماری های مختلف ناشی از دود سیگار مانند بیماری های قلبی عروقی، بیماری های دستگاه تنفس و سرطان به خصوص سرطان ریه، حلق و دهان و سایر مشکلات عدیده اجتماعی که افراد سیگاری برای خود و سیستم سلامت جامعه فراهم می کنند، ضروری به نظر می رسد تا برای کاهش این مشکلات و افزایش روند ترک سیگار چاره اندیشی شود. مطالعات نشان می دهند که تمایل به ترک سیگار در افرادی که در مراحل اولیه سرطان های ناحیه سر و گردن و ریه، از بیماری خود مطلع شده اند بالاست و لذا می توان شرایط فارماکوتراپی آن را برای این بیماران مهیا کرد (۲). ترک سیگار فرآیند بسیار مشکلی است که مهم ترین عامل برای انجام آن، اراده ی جدی فرد سیگاری بر ترک است. جامعه ی پزشکی می تواند با مشاوره و توصیه دارویی به افرادی که تصمیم بر ترک آن دارند کمک کند. یکی از این راه ها Nicotine Replacement Therapy می باشد که با تامین نیکوتین مورد نیاز روزانه ی فرد سیگاری، روند ترک سیگار را تسریع می نماید. با کمک این روش هم علائم ترک کاهش می یابد و هم میل به سیگار کمتر می شود (۳).

نیکوتین یک داروی آلكالوئیدی است که در برگ های گیاه تنباکو (*Nicotiana Tabaccum*) وجود دارد. نیکوتین دارای چندین اثر بر روی سیستم عصبی مرکزی و خودکار بدن است. نیکوتین آگونیست رسپتورهای کلینرژیک می باشد و باعث افزایش بزاق، حرکات معده و ترشح اسید می شود، کاتکولامین ها را آزاد می کند و سبب تحریک قلب و انقباض عروق محیطی می شود. نیکوتین یک محرک سیستم عصبی است که باعث افزایش هوشیاری، تمرکز و توجه و توقف اشتها می شود. مصرف مکرر نیکوتین باعث ایجاد تحمل و وابستگی می شود (۴، ۳).

درمان جایگزین نیکوتین (NRT) توسط اشکال مختلف نیکوتین شامل آدامس، پیچ پوستی، اسپری دهانی، اسپری بینی، قرص مکیدنی و فیلم های مخاط چسب مورد تحقیق و بررسی قرار گرفته و هم اکنون آدامس، پیچ پوستی، قرص مکیدنی، اسپری بینی و اسپری دهانی آن در بازار دارویی دنیا موجود می باشد. سیستم های دارو رسانی مخاط چسب mucoadhesion از جمله سیستم های نوین داروسازی می باشند که به علت توانائی چسبیدن و باقی ماندن بر سطوح مخاطی و آزاد سازی آهسته و پیوسته دارو، در سال های اخیر مورد توجه ویژه قرار گرفته اند و می توان از آنها برای ترک سیگار استفاده کرد. این اشکال به دلیل چسبیدن به مخاط دهان می توانند نیکوتین موجود در داخل خود را به صورت قابل تنظیم آزاد نمایند و نیاز فوری و

۴-۲: تهیه فرمولاسیون های نیکوتین هیدروژن بی تارتارات از پلیمرها

برای بررسی اثر ترکی پلیمر های HPMC 50cps و CP934 و NaCMC روی آزاد سازی نیکوتین هیدروژن بی تارتارات، از هر کدام سه نمونه ساخته شد که اجزای هر فرمولاسیون در جدول شماره یک ارائه شده است. همچنین فرمولاسیون های ترکیبی از هیدروکسی پروپیل متیل سلولز- کارباپول ۹۳۴، سدیم کربوکسی متیل سلولز- کارباپول ۹۳۴، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز- سدیم کربوکسی متیل سلولز با وجود لاکتوز و یا بدون آن برای بررسی اثر آنها روی آزاد سازی و چسبندگی قرص ها تهیه شد که در جدول شماره دو آمده است. همچنین در کلیه فرمولاسیون ها منیزیم هیدروکساید با میزان ثابت ۱۹/۸ میلی گرم، برای افزایش جذب نیکوتین از مخاط دهان و منیزیم استئارات با میزان ثابت ۲/۲ میلی گرم به کار رفتند. میزان نیکوتین هیدروژن بی تارتارات نیز در همه ی فرمولاسیون های منفرد ثابت و معادل ۵/۷ میلی گرم محاسبه گردید.

میزان تغییرات وزنی در محدوده $\pm 3\%$ درصد نگه داشته می شوند. همچنین Content Uniformity محاسبه می گردد. سختی تمام قرص های تولید شده در محدوده ۶-۴ تنظیم می شود.

۳-۲: اندازه گیری انحلال قرص ها

برای اندازه گیری میزان آزاد سازی دارو از ماتریس های تهیه شده از دستگاه انحلال (dissolution) استفاده شد. محیط انحلال ۵۰۰ میلی لیتر بافر فسفات با pH ۶/۸ در دمای $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ و چرخش همزن ها روی 100 ± 2 دور در دقیقه تنظیم می گردد. از هر یک از فرمولاسیون ها تعداد ۶ قرص به صورت تصادفی انتخاب گردیده و پس از توزین دقیق، قرص ها داخل سبدها و درون محیط انحلال قرار می گیرد. سپس در فواصل زمانی مناسب به ترتیب ۱۵، ۳۰، ۶۰، ۱۲۰، ۱۸۰ و ... دقیقه نمونه برداری انجام می شود. در هر زمان ۵ میلی لیتر از محلول درون ظرف توسط پیپت برداشت شده و با مقدار ۵ میلی لیتر بافر فسفات جایگزین می گردد. نمونه های برداشته شده به حدی شفاف بودند که نیازی به صاف کردن نبود. جذب محلول ها توسط اسپکتروفتومتر در مقابل شاهد بافر فسفات مشخص می شود (۸، ۷).

جدول ۱. فرمولاسیون های تهیه شده با HPMC ۵۰cps و CP934 و NaCMC به صورت منفرد

کد فرمولاسیون	HPMC (mg)	CP934 (mg)	NaCMC (mg)	Lactose (mg)
F1	۷۰	-	-	۲/۲
F2	۵۰	-	-	۲۲/۲
F3	۳۰	-	-	۴۲/۳
F4	-	۷۰	-	۲/۲
F5	-	۵۰	-	۲۲/۲
F6	-	۳۰	-	۴۲/۳
F7	-	-	۷۰	۲/۲
F8	-	-	۵۰	۲۲/۲
F9	-	-	۳۰	۴۲/۳

جدول ۲. فرمولاسیون های تهیه شده با HPMC ۵۰cps و CP934 و NaCMC به صورت ترکیبی

کد فرمولاسیون	NHT (mg)	HPMC (mg)	CP934 (mg)	NaCMC (mg)	Lactose (mg)
F10	۵/۷	۲۰	۳۰	-	-
F11	۵/۷	۲۰	۵۰	-	-
F12	۵/۷	۲۰	۲۰	-	-
F13	۵/۷	۱۵	۲۰	-	-
F14	۵/۷	-	۲۰	۲۰	-
F15	۵/۷	-	۲۵	۱۵	-
F16	۵/۷	-	۱۵	۲۵	-
F17	۵/۷	۵۰	-	۲۰	-
F18	۵/۷	۳۰	-	۲۰	-
F19	۵/۷	۴۰	-	۲۰	-
F20	۵/۷	۳۰	۲۰	-	۲۲/۳
F21	۵/۷	۳۰	۲۰	-	-
F22	۱۱/۴	۲۰	۵۰	-	۲/۱
F23	۱۱/۴	۳۰	۳۰	-	۲/۱

اندازه گیری می شود. برای این کار از هر فرمولاسیون پنج قرص در نظر گرفته می شود (۸، ۱).

۲-۷: اندازه گیری میزان فرسایش قرص های تهیه شده

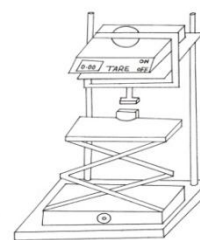
اصطکاک و ضربات وارده از عواملی هستند که باعث سائیدگی، فرسایش و یا خرد شدن قرص می گردد. میزان سائیدگی قرص را می توان با استفاده از دستگاه فرسایش سنج (Friability test) اندازه گیری نمود. این دستگاه از یک اتاقک پلاستیکی ساخته شده است که با سرعت ۲۵ دور در دقیقه می چرخد و در هر چرخش قرص ها را از یک فاصله ۱۵ سانتی متری پرتاب می نماید. به منظور اندازه گیری میزان فرسایش، ابتدا قرص ها وزن شده و به مدت چهار دقیقه (۱۰۰ دور) در دستگاه می چرخند، سپس گردهای چسبیده به قرص را جدا نموده و مجدداً توزین می شوند. در صورتی که کاهش وزن قرص ها بین ۰/۵ تا ۱ درصد باشد، قرص ها جهت بسته بندی، مناسب تشخیص داده می شوند. برای این منظور تعداد ده قرص از هر فرمولاسیون انتخاب گردید و پس از توزین دقیق، تست فرسایش برای آنها انجام شد و پس از توزین مجدد، کاهش وزن محاسبه گردید (۹، ۷).

۳- نتایج

نمودارهای مربوط به آزادسازی نیکوتین هیدروژن بی تارتارات از فرمولاسیون های دارای HPMC50cps با گرفتن میانگین ۶ نمونه و محاسبه انحراف معیار نمونه ها در شکل ۲ ارائه شده است، که نشان می دهد افزایش مقدار HPMC50cps در فرمولاسیون سبب کاهش سرعت آزادسازی نیکوتین می گردد. ضمناً این فرمولاسیون ها از نظر آزادسازی دارای نوسانات کمی می باشند و دارو را در مدت زمان کوتاهی آزاد می کنند. همچنین آزادسازی نیکوتین هیدروژن بی تارتارات از فرمولاسیون های تهیه شده با کارباپول ۹۳۴ و NaCMC به ترتیب در شکل ۳ و ۴ ارائه شده است.

۲-۵: اندازه گیری میزان چسبندگی قرص های تهیه شده در محیط *in vitro*

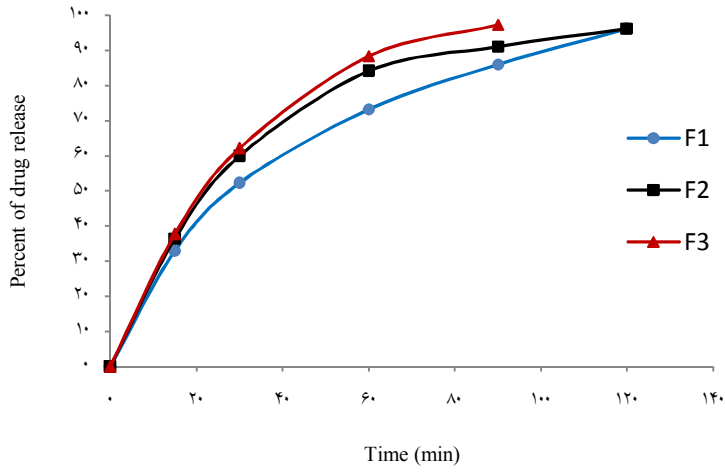
برای اندازه گیری میزان چسبندگی فرمولاسیون های مخاط چسب در محیط *in vitro* روش های زیادی وجود دارد که اغلب آنها بر پایه اندازه گیری نیروی مورد نیاز جهت جدا کردن فرآورده از یک سطح صاف استوار است. در این تحقیق دستگاه ساخته شده در دانشکده داروسازی شیراز، مورد استفاده قرار گرفت (شکل ۱). این دستگاه از یک پایه ثابت، قسمت بالابر، ترازوی دیجیتالی که به یک قاب فلزی متصل شده است و دو تکه شیشه مسطح که فرآورده بین آنها قرار می گیرد، تشکیل شده است. وقتی فرمولاسیون بین دو سطح قرار می گیرد، به کمک چرخاندن یک پیچ و پایین آمدن قسمت متحرک نیروی کششی اعمال شده (Shear stress) بین دو سطح توسط ترازوی دیجیتالی اندازه گیری می شود. برای این کار ابتدا قرص ها به مدت ۱۵ دقیقه داخل آب مقطر قرار داده شد و پس از جذب رطوبت و متورم شدن، مورد استفاده قرار گرفتند.



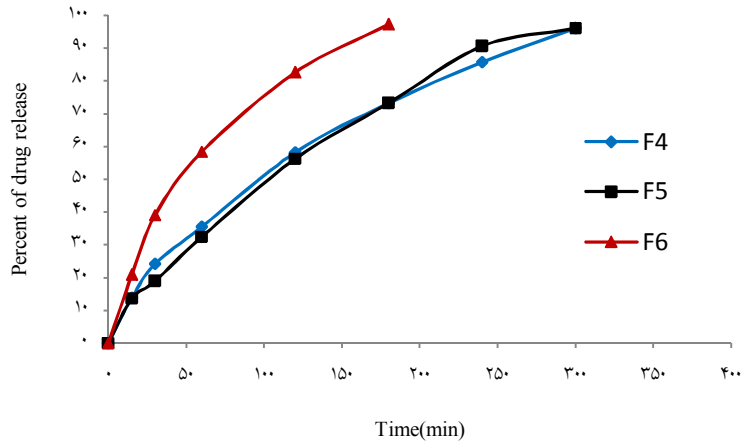
شکل ۱. دستگاه به کار گرفته شده جهت اندازه گیری میزان چسبندگی قرص ها

۲-۶: اندازه گیری میزان سختی قرص های تهیه شده

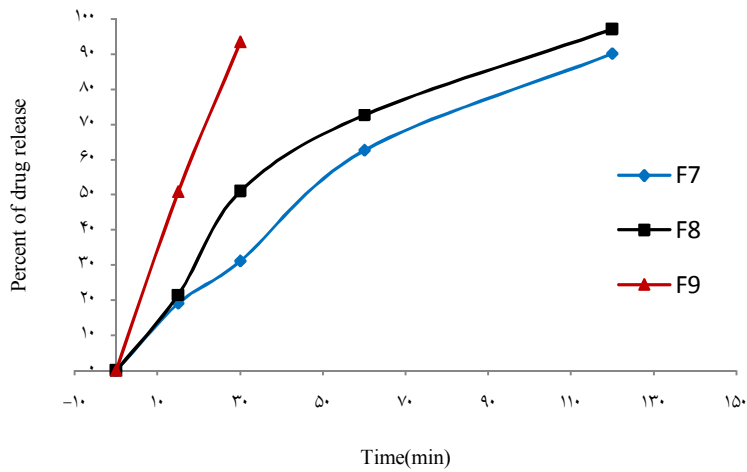
قرص ها باید دارای سختی مناسبی باشند که بتوانند ضربات وارده در موقع ساخت، بسته بندی و حمل و نقل را تحمل نمایند. همچنین تحمل فشارهای مکانیکی وارده توسط مصرف کننده (قرار گرفتن در داخل کیف، جیب و یا ظرف) را داشته باشند. بدین منظور قرص را بین دو سندان دستگاه اندازه گیری سختی قرار داده و با ایجاد فشار بر روی سندان ها در جهت محور قطری، نیروی اعمال شده ثبت و



شکل ۲. اثر نسبت های مختلف از پلیمر HPMC 50CPS در الگوی آزادسازی NHT



شکل ۳. اثر نسبت های مختلف از پلیمر CP934 در الگوی آزاد سازی NHT

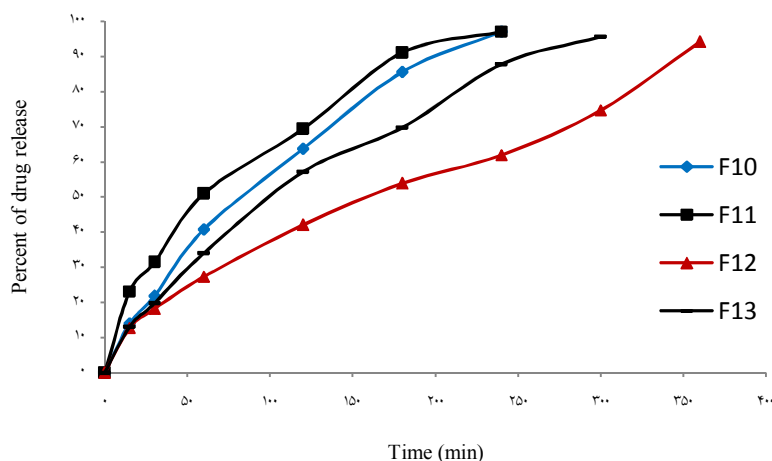


شکل ۴. اثر نسبت های مختلف از پلیمر NaCMC در الگوی آزاد سازی NHT

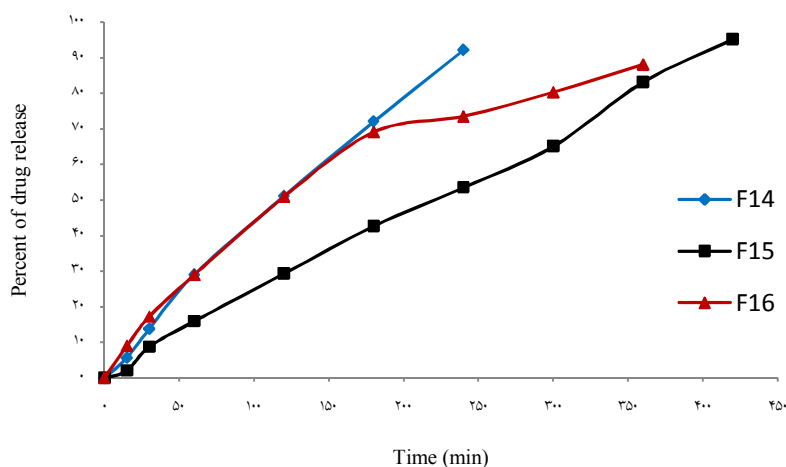
نمودارهای مربوط به آزادسازی نیکوتین هیدروژن بی تارتارات از فرمولاسیون های تهیه شده مخلوط NaCMC و HPMC ۵۰ cps در شکل ۷ آمده است و نشان می دهد HPMC با افزایش درصد کلی پلیمر در فرمولاسیون میزان آزاد سازی دارو کاهش می یابد.

نسبت مقدار HPMC 50cps به NaCMC در میزان آزاد سازی دارو در زمان معین موثر می باشد. آزاد سازی نیکوتین هیدروژن بی تارتارات از فرمولاسیون های تهیه شده با مخلوط HPMC 50cps و CP934 دارای لاکتوز و بدون لاکتوز و فرمولاسیون های تهیه شده از مخلوط CP934 و HPMC 50cps دارای نیکوتین ۴ mg بترتیب در شکل ۸ و ۹ آمده است.

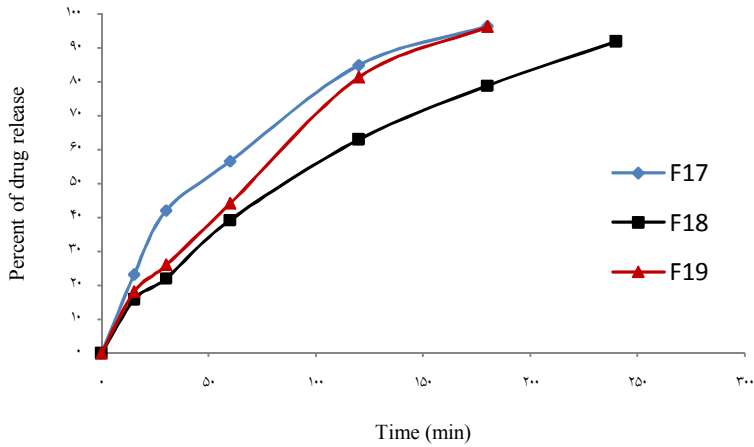
نمودارهای مربوط به آزادسازی نیکوتین هیدروژن بی تارتارات از فرمولاسیون های تهیه شده با مخلوط ۵۰cps HPMC و CP934 در شکل ۵ آمده است و نشان می دهد آزاد سازی با تأخیر صورت می گیرد و با افزایش درصد کلی پلیمرها درصد آزاد سازی نیز کاهش می یابد. نمودارهای مربوط به آزاد سازی نیکوتین هیدروژن بی تارتارات از فرمولاسیون های تهیه شده با مخلوط NaCMC و CP934 در شکل ۶ آمده است و نشان می دهد با افزایش درصد کلی پلیمر از فرمولاسیون میزان آزادسازی دارو کاهش می یابد و نسبت مقدار CP934 به NaCMC در میزان آزاد سازی دارو در زمان معین موثر است.



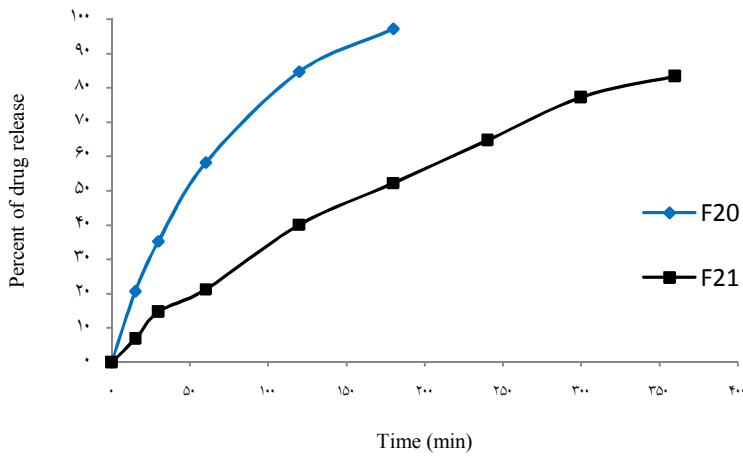
شکل ۵. اثر نسبت های متفاوت از مخلوط دو پلیمر HPMC 50cps و CP934 در الگوی آزاد سازی NHT



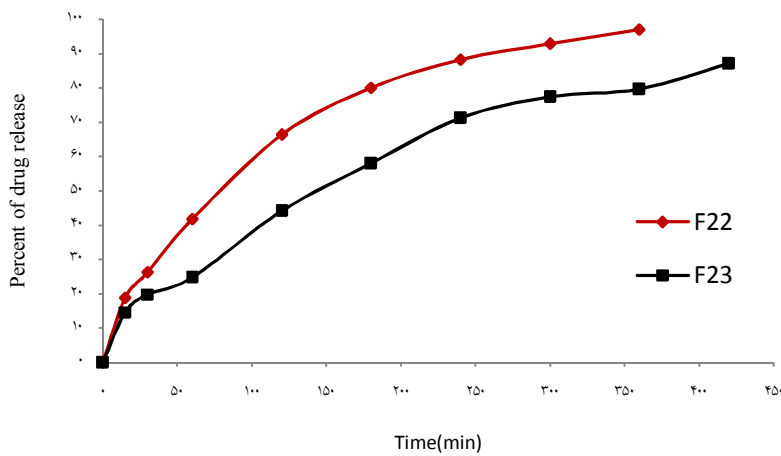
شکل ۶. اثر نسبت های متفاوت از مخلوط دو پلیمر NaCMC و CP934 در الگوی آزاد سازی NHT



شکل ۷. اثر نسبت های متفاوت از مخلوط دو پلیمر NaCMC و HPMC 50cps در الگوی آزاد سازی NHT



شکل ۸. اثر نسبت های متفاوت لاکتوز در الگوی آزاد سازی NHT



شکل ۹. اثر نسبت های متفاوت از مخلوط دو پلیمر CP934 و HPMC 50cps در الگوی آزاد سازی NHT

۳-۱: نتایج حاصل از تست چسبندگی در فرمولاسیون های تهیه شده

برای ارزیابی و مقایسه قدرت چسبندگی فرآوردهای تهیه شده با پلیمرهای مخاط چسب از دستگاهی با مکانیسم

shear stress استفاده شد (شکل ۱). نتایج حاصل بر واحد g/cm^2 در جدول شماره ۳ درج شده است. در تمامی موارد در اولین زمان جدا شدن قرص از دستگاه تست چسبندگی، عدد خوانده شده روی ترازو ثبت شد.

جدول ۳. نتایج قدرت چسبندگی فرمولاسیون های تهیه شده با پلیمرهای مختلف بر واحد g/cm^2

کد فرمولاسیون	میانگین چسبندگی	SD	CV%
F1	۶۵/۴	۱/۶۷	۲/۵۶
F2	۵۹/۶	۱/۵۲	۲/۵۴
F3	۵۴/۴	۲/۳۰	۴/۲۳
F4	۴۵/۴	۴/۳۴	۹/۵۵
F5	۳۲/۲	۱/۴۸	۴/۶۱
F6	۱۹/۲	۲/۵۹	۱۳/۴۸
F7	۲۰	۱/۲۲	۶/۱۲
F8	۱۸/۴	۱/۱۴	۶/۲۰
F9	۱۴/۸	۱/۶۴	۱۱/۱۰
F10	۸۲	۳/۰۸	۳/۷۶
F11	۱۰۸/۶	۳/۲۱	۲/۹۶
F12	۸۸/۸	۷/۴۰	۸/۳۳
F13	۶۷/۴	۱/۹۵	۲/۸۹
F14	۴۴/۴	۲/۷۴	۶/۲۲
F15	۷۸/۴	۴/۱۶	۵/۳۱
F16	۵۹/۶	۱/۹۵	۳/۲۷
F17	۵۸/۴	۲/۷۰	۴/۶۳
F18	۴۸/۸	۲	۴/۰۸
F19	۵۱/۲	۱/۷۹	۳/۴۹
F20	۵۶/۲	۲/۳۹	۴/۲۵
F21	۱۲۱/۲	۳/۹۶	۳/۲۷
F22	۱۱۱	۲/۷۴	۲/۴۷
F23	۱۱۸	۵/۲۴	۴/۴۴

۳-۲: نتایج حاصل از تست فرسایش در فرمولاسیون های تهیه شده

پس از توزین اولیه ۱۰ قرص که مجموعاً $12171 mg$ بود، پس از انجام آزمایش و جدا نمودن گردهای چسبیده به قرص، وزن ثانویه $12135 mg$ شده بود، که در کل $36 mg$ از وزن اولیه کسر شده بود که کاهش وزن از $0/5$ تا 1 درصد کمتر می باشد، در نتیجه قرص ها جهت بسته بندی مناسب تشخیص داده می شوند. در مورد تمامی فرمولاسیون ها کاهش وزن در حد ایده آل بوده و قابل بسته بندی کردن می باشند.

۴- بحث

بر طبق آنچه طرح شد از مهم ترین روش های ترک سیگار طی سالیان اخیر، جایگزین نمودن نیکوتین برای فرد و کاهش تدریجی نیاز به آن محسوب می شده است، که برای

تامین نیکوتین اشکال مختلف از آن مانند شامل آدامس، پیچ پوستی، اسپری دهانی، اسپری بینی، لوزنج تولید گردید. مطالعات Wern ، Shiffman و همکارانشان نحوه ی تاثیرگذاری این اشکال در روند کاهش وابستگی به سیگار را به خوبی نشان می دهد (۲، ۱۰). همچنین اشاره شد که اشکال مخاط چسب از سیستم های دارورسانی جدید بوده اند که به صورت قرص، ژل و فیلم وجود دارند. این سیستم ها به علت توانائی چسبیدن به مخاط و سهولت مصرف و باقی ماندن بر سطوح مخاطی و آزادسازی آهسته و پیوسته دارو، در سال های اخیر مورد توجه ویژه قرار گرفته اند. مطالعات Kumar و همکارانش از جمله مطالعاتی است که استانداردهای فیلم های مخاط چسب را بیان می کند (۱۱). پلیمرهای زیست چسب متداولی در طی بررسی های جامع و توأم با داروهای مختلفی مانند میکونازول، دکسترومتورفان، پیوگلیتازون، فنی توئین و ...

در تهیه ی فرآورده‌های مخاط چسب استفاده شده اند که مقالات متعددی از آنها به چاپ رسیده است. مطالعات Miller و همکارانش به توصیف کامل این پلیمرهای مخاط چسب پرداخته است (۱۲). در این پژوهش با استفاده از نیکوتین هیدروژن بی تارتارات (فرم پایدار نیکوتین)، و با کمک پلیمرهای گوناگون قرص مخاط چسبی تهیه شد که بتواند داروی خود را طی مدت زمان طولانی تری آزاد نماید تا دفعات مصرف دارو کاهش یابد.

از بین فرمولاسیون‌های دارای پلیمر HPMC 50cps فرمولاسیون F1 از مدل هیگوشی و F2 و F3 از مدل درجه یک پیروی می کنند. از آنجایی که HPMC50cps از پلیمرهای هیدروفیل محلول در آب است، ایجاد فرمول‌هایی می کند که دارو را باید مطابق با مدل هیگوشی یا کتیک درجه یک آزاد کند. در فرمولاسیون‌های F1, F2, F3 افزایش درصد پلیمر منجر به افزایش ویسکوزیته سیستم و کاهش پروژیتی (خلل و فرج) قرص و در نتیجه کاهش آزادسازی دارو می شود. فرمولاسیون F1 به دلیل داشتن درصد بالای HPMC دارای کمترین سرعت آزاد سازی است و بعد از آن به ترتیب فرمولاسیون های F2 و F3 قرار دارند. در عین حال آزاد سازی دارو از F1 به F3 افزایش می یابد. فرمولاسیون های F1, F2, F3 از فرمولاسیون‌های با ترکیب پلیمرهای HPMC و CP934 یا NaCMC آزادسازی سریعتری داشتند. همانگونه که انتظار می رود با افزایش درصد HPMC کاهش در سرعت آزاد سازی مشاهده می شود (شکل ۲).

فرمولاسیون‌های دارای کارباپول (F4, F5, F6) از نظر آزاد سازی دارای سرعت آزادسازی کمتری هستند. فرمولاسیون F6 که دارای کمترین مقدار کارباپول است سریعترین آزاد سازی را دارد. فرمولاسیون F4 با بیشترین درصد کارباپول دارای سرعت آزاد سازی کمتری است و دارو را در مدت زمان بیشتری آزاد می کند (۵ ساعت). در فرمولاسیون F6 علاوه بر داشتن کمترین مقدار کارباپول و مقادیر بیشتر لاکتوز، سرعت آزادسازی به دلیل ایجاد ویسکوزیته کمتر افزایش می یابد (شکل ۳).

از بین فرمولاسیون‌های F4, F5, F6 فرمولاسیون F4, F5, F6 به هیگوشی نزدیک‌ترند. کارباپول به دلیل خاصیت تورم پذیری بیش از حد و آب دوستی بسیار زیاد در تمامی فرمولاسیون‌ها کتیک آزاد سازی را تغییر می دهد. تولید کمپلکس‌های بین پلیمری و تغییرات ویسکوزیتی سیستم نیز از جمله تاثیرات کارباپول در روند آزاد سازی داروها می باشد. در سه فرمولاسیون F7, F8, F9 از پلیمر NaCMC استفاده شد. در فرمولاسیون شماره F9 که دارای میزان

NaCMC کمتری است، بیش از ۹۰٪ دارو طی ۳۰ دقیقه آزاد می شود، در صورتی که در فرمولاسیون F7 که دارای درصد بالاتری از NaCMC است، در زمان مشابه حدود ۳۰٪ از کل دارو آزاد می شود که می تواند به دلیل کاهش پروژیتی سیستم و افزایش ویسکوزیته باشد (شکل ۴).

فرمولاسیون های F10, F11, F12, F13 دارای ترکیب HPMC50cps و CP934 می‌باشند که از بین آنها F11 از مدل هیگوشی پیروی می کند. به طور کلی در این فرمولاسیون‌ها با افزایش درصد پلیمر سرعت آزاد سازی دارو کاهش می یابد. فرمولاسیون‌های با ترکیب این دو پلیمر آزاد سازی آهسته ای دارند به طوری که عمدتاً ۹۰٪ دارو را در مدت ۶-۸ ساعت آزاد می کنند (شکل ۵).

فرمولاسیون‌های شماره F14, F15, F16 با استفاده از دو پلیمر NaCMC و CP934 تهیه شدند. فرمولاسیون F15 به دلیل افزایش نسبت CP934 به NaCMC سرعت آزاد سازی بسیار آهسته و در حدود ۷ ساعت داشتند، زیرا با افزایش CP934 ویسکوزیته افزایش می یابد و سرعت آزاد سازی کاهش می یابد (شکل ۶). از این میان فرمولاسیون‌های F14 و F15 از مدل درجه صفر پیروی می کنند ولی نوسان قابل توجهی در روند آزاد سازی از خود نشان می دهند که علت آن را می توان حساسیت زیاد مخلوط این دو پلیمر در برابر فشار کمپرس دانست.

در فرمولاسیون‌های با ترکیب دو پلیمر NaCMC و HPMC50cps انتظار می رود که F17 که دارای درصد بیشتری HPMC50cps است (۵۰٪) دارو را با سرعت کمتری آزاد کند ولی اینگونه نشد و بالعکس فرمولاسیون F18 که دارای درصد HPMC50cps کمتری است (۳۰٪) دارو را در مدت زمان بیشتری آزاد می کند که می تواند بعلاوه حساسیت دو پلیمر به فشار باشد و اگر فشار زیاد شود آزاد سازی کاهش می یابد و بالعکس (شکل ۷). در فرمولاسیون‌های F20 (دارای لاکتوز) و F21 (فاقد لاکتوز) با داشتن درصد و نوع پلیمر یکسان میزان تاثیر لاکتوز در سرعت آزاد سازی دارو مقایسه شد. به نظر می رسد که هر چه مقدار لاکتوز بیشتر باشد پروژیتی قرص پس از انحلال کامل لاکتوز بیشتر می گردد و سرعت انتشار نیز افزایش می یابد. به همین دلیل فرمولاسیون F20، ۱۰۰٪ دارو را در مدت ۳ ساعت آزاد می کند، در صورتی که فرمولاسیون F21 که فاقد لاکتوز بود حدود ۹۰٪ دارو را در مدت زمان ۶ ساعت آزاد می کند (شکل ۸).

F22 و F23 دارای نیکوتین ۱ mg می باشد. فرمولاسیون F23 با دارا بودن میزان CP934 بیشتر، دارو را آهسته تر آزاد می کند (شکل ۹). در مورد تمامی فرمولاسیون‌ها

در تهیه ی فرآورده‌های مخاط چسب استفاده شده اند که مقالات متعددی از آنها به چاپ رسیده است. مطالعات Miller و همکارانش به توصیف کامل این پلیمرهای مخاط چسب پرداخته است (۱۲). در این پژوهش با استفاده از نیکوتین هیدروژن بی تارتارات (فرم پایدار نیکوتین)، و با کمک پلیمرهای گوناگون قرص مخاط چسبی تهیه شد که بتواند داروی خود را طی مدت زمان طولانی تری آزاد نماید تا دفعات مصرف دارو کاهش یابد.

از بین فرمولاسیون‌های دارای پلیمر HPMC 50cps فرمولاسیون F1 از مدل هیگوشی و F2 و F3 از مدل درجه یک پیروی می کنند. از آنجایی که HPMC50cps از پلیمرهای هیدروفیل محلول در آب است، ایجاد فرمول‌هایی می کند که دارو را باید مطابق با مدل هیگوشی یا کتیک درجه یک آزاد کند. در فرمولاسیون‌های F1, F2, F3 افزایش درصد پلیمر منجر به افزایش ویسکوزیته سیستم و کاهش پروژیتی (خلل و فرج) قرص و در نتیجه کاهش آزادسازی دارو می شود. فرمولاسیون F1 به دلیل داشتن درصد بالای HPMC دارای کمترین سرعت آزاد سازی است و بعد از آن به ترتیب فرمولاسیون های F2 و F3 قرار دارند. در عین حال آزاد سازی دارو از F1 به F3 افزایش می یابد. فرمولاسیون های F1, F2, F3 از فرمولاسیون‌های با ترکیب پلیمرهای HPMC و CP934 یا NaCMC آزادسازی سریعتری داشتند. همانگونه که انتظار می رود با افزایش درصد HPMC کاهش در سرعت آزاد سازی مشاهده می شود (شکل ۲).

فرمولاسیون‌های دارای کارباپول (F4, F5, F6) از نظر آزاد سازی دارای سرعت آزادسازی کمتری هستند. فرمولاسیون F6 که دارای کمترین مقدار کارباپول است سریعترین آزاد سازی را دارد. فرمولاسیون F4 با بیشترین درصد کارباپول دارای سرعت آزاد سازی کمتری است و دارو را در مدت زمان بیشتری آزاد می کند (۵ ساعت). در فرمولاسیون F6 علاوه بر داشتن کمترین مقدار کارباپول و مقادیر بیشتر لاکتوز، سرعت آزادسازی به دلیل ایجاد ویسکوزیته کمتر افزایش می یابد (شکل ۳).

از بین فرمولاسیون‌های F4, F5, F6 فرمولاسیون F4, F5, F6 به هیگوشی نزدیک‌ترند. کارباپول به دلیل خاصیت تورم پذیری بیش از حد و آب دوستی بسیار زیاد در تمامی فرمولاسیون‌ها کتیک آزاد سازی را تغییر می دهد. تولید کمپلکس‌های بین پلیمری و تغییرات ویسکوزیتی سیستم نیز از جمله تاثیرات کارباپول در روند آزاد سازی داروها می باشد. در سه فرمولاسیون F7, F8, F9 از پلیمر NaCMC استفاده شد. در فرمولاسیون شماره F9 که دارای میزان

فرمولاسیون های ساخته شده با HPMC 50cps و NaCMC، فرمولاسیون F17 دارای میزان بیشتری HPMC 50cps می باشد و همچنین در کل دارای درصد پلیمر بیشتری است، در نتیجه چسبندگی بیشتری نسبت به F18 و F19 دارد. در فرمولاسیون های F20 و F21 درصد پلیمر نوع پلیمر یکسان انتخاب شده اند با این تفاوت که لاکتوز در فرمولاسیون F21 حذف گردید. فرمولاسیون F21 که فاقد لاکتوز بود، چسبندگی بیشتر داشت.

۵- نتیجه گیری

در کل فرمولاسیون های تهیه شده از مخلوط CP934 و HPMC 50 cps به ویژه فرمولاسیون های F11, F12 و F21 به دلیل چسبندگی مناسب، نوسانات کم در آزادسازی به عنوان فرمولاسیون های برتر انتخاب شدند.

۶- تشکر و قدردانی

هزینه این فعالیت پژوهشی با حمایت های مالی دانشگاه علوم پزشکی شیراز تامین شده است. از دانشگاه علوم پزشکی شیراز قدردانی و تشکر بعمل می آید.

کینتیک واکنش تا میزان ۶۰٪ آزادسازی تعیین می شود و پس از آن ممکن است کینتیک واکنش تغییر کند. در ارزیابی و مقایسه قدرت چسبندگی فراوردها، همانگونه که ملاحظه می شود در فرمولاسیون های ساخته شده با HPMC 50cps به دلیل ویسکوزیته بالا، قدرت چسبندگی زیاد است. مثلاً در فرمولاسیون F1, F2, F3 فرمولاسیون F1 با بیشترین مقدار پلیمر دارای بیشترین قدرت چسبندگی می باشد (چسبندگی: $F1 > F2 > F3$ ، آزادسازی: $F3 > F2 > F1$). فرمولاسیون های دارای کارباپول دارای چسبندگی خیلی کمی می باشند. فرمولاسیون های ساخته شده با HPMC 50cps و CP934 دارای بیشترین قدرت چسبندگی در واحد سطح می باشند و سایر فرمولاسیون ها به نسبت درصد پلیمر دارای قدرت چسبندگی متوسطی بودند. در این بین فرمولاسیون F11، بیشترین قدرت چسبندگی را دارد که علت آن افزایش تعداد محل های تماس بافت مورد نظر و افزایش قدرت چسبندگی است ($F11 > F12 > F10 > F13$). در فرمولاسیون های دارای NaCMC و CP934، با افزایش نسبت CP934 به NaCMC، چسبندگی افزایش داشت. تشکیل کمپلکس های بین مولکولی بین این پلیمرها می تواند یک علت عمده افزایش چسبندگی باشد. در

References

- Lewis S, Subramanian G, Pandey S, and Udupa N. Design, evaluation and pharmacokinetic study of mucoadhesive buccal tablets of nicotine for smoking cessation. Department of pharmaceutics. 2006; 68:829-831.
- Shiffman S, Hughes JR, Pillitteri JL, and Burton SL. Persistent use of nicotine replacement therapy: An analysis of actual purchase patterns in a population based sample. Tobacco Control. 2003; 12: 310-316.
- Ikinci G, Senel S, Tokgozoglu L, Wilson CG, and Sumnu M. Development and in vitro/in vivo evaluations of bioadhesive buccal tablets for nicotine replacement therapy. Pharmazie. 2006; 61:203-207.
- PDR physician desk reference edition 60. 2006; nicotine monograph. Page 1632-1634.
- Rubinstein ML, Benowitz NL, Auerback GM, and Moscicki AB. A randomized trial of nicotine nasal spray in adolescent smokers. Pediatrics. 2008; 22:595-600.
- Noha AN, Fatma AI, Nobila AB, and Lobna MM. Mucoadhesive drug delivery system. Evaluation of mucoadhesive polymers for buccal tablet formulation. Drug Development and Industrial Pharmacy. 2004; 30:985-993.
- Metia PK, and Bandyopadhyay AK. In vitro evaluation of novel mucoadhesive buccal tablet of oxytocin prepared with Diospyros peregrina fruit mucilage's. Yakugaku Zasshi. 2008; 128:603-609.
- Bouckaert S, Schautteet H, Lefebvre RA, Remon JP, and Clooster R. Comparison of salivary miconazole concentrations after administration of a bioadhesive slow-release buccal tablet and an oral gel. Eur J Clin Pharmacol. 1992; 43:137-140.
- Patel Geeta M., Anita P. A novel effervescent bioadhesive vaginal tablet of ketoconazole: formulation and invitro evaluation. International Journal of PharmTech Research. Vol.2, No.1: 656-667.
- Wern ME. Medications to aid smoking cessation. Adv Stud Med. 2003; 3: 507-516.
- Kumar SV, Gavaskar B, Sharan G, Rao YM. Overview on Fast Dissolving Films. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2010; Supple 3, vol 2: 29-33.
- Salamat_Miller N, Chittchang M, Johnston TP. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2005; 57: 1666-1691.