

## تهیه و ارزیابی خواص فیزیوشیمیایی شیاف پروژسترون

دکتر ناصر توکلی<sup>\*</sup>، دکتر سعید دانش آموز<sup>۲</sup> و فاطمه صفایی<sup>۳</sup>

### خلاصه

مقدمه: پروژسترون اصلی‌ترین پروژستین انسانی با کاربردهای متعدد است. این هورمون با مهار کردن قاعدگی و کاهش انقباضات رحمی، نقش مهمی در حفظ حاملگی و پیشگیری از سقط عادت‌ی و سقط تهدیدکننده دارد. در تجویز خوراکی، پروژسترون متابولیسم عبور اول کبدی از خود نشان می‌دهد. همچنین تزریق عضلانی آن تحریک موضعی قابل ملاحظه‌ای ایجاد کرده و بسیار دردناک است. به همین علت شیاف‌های واژینال یا رکتال پروژسترون با نام تجارتي Cyclogest® در بازارهای دارویی دنیا موجود است که در درمان سندرم پیش از قاعدگی (Premenstrual syndrome)، دپرسیون زایمانی (۲۰۰ تا ۸۰۰ میلی گرم در روز) و درمان نقص فاز لوتئال (۲۵ میلی گرم هر ۱۲ ساعت) استفاده می‌گردد. با توجه به عدم وجود شیاف پروژسترون ساخت داخل در بازار دارویی ایران، هدف تحقیق حاضر تهیه این شکل دارویی در پایه‌های مختلف هیدروفیل و هیدروفوب و مقایسه آزادسازی دارو از آنها می‌باشد.

روش: برای تهیه شیاف، پایه‌های هیدروفیل از نوع PEGs و یک نوع پایه هیدروفوب (ویتپسول H<sub>35</sub>) انتخاب شد. بعد از تعیین فاکتور جابجایی، شیاف‌ها به وسیله روش ذوب و اختلاط مواد با پایه، ساخته شد. به منظور کنترل فیزیوشیمیایی فرآورده‌ها، انواع آزمایشات نظیر تغییرات وزنی، یکنواختی محتوی، زمان مایع شدن و سرعت آزادسازی دارو انجام گرفت. برای تعیین روند آزادسازی شیاف از روش غشاء سلولزی در دستگاه سنجش انحلال (کارخانه فارماست آلمان، مدل PTSW3) استفاده گردید. تعیین مقدار نمونه‌ها به روش اسپکتروفتومتری (UV۲۴۱nm) انجام شد.

یافته‌ها: آزمایشات یکنواختی، تغییرات وزنی و زمان مایع شدن پایه‌ها نشان داد شیاف‌های تهیه شده در محدوده قابل قبول فارماکوپه‌های USP و BP قرار دارند. بررسی روند آزادسازی دارو از پایه‌های مختلف شیاف در محیط نرمال‌سالین حاوی ۰/۱٪ سدیم لوریل سولفات بیانگر آزادسازی سریع‌تر دارو از پایه‌های PEG نسبت به وایتپسول بود.

نتیجه‌گیری: پایه‌های PEG و وایتپسول پایه‌های مناسبی برای فرمولاسیون شیاف پروژسترون بوده و حضور مواد کمکی دیگر قادر است روند آزادسازی را تغییر دهد. بررسی کلینیکی شیاف‌های پروژسترون ساخته شده و نیز تعیین فراهمی زیستی آن در درون تن هدف مطالعات بعدی می‌باشد. واژه‌های کلیدی: فرمولاسیون، شیاف، پروژسترون، پلی‌اتیلن گلیکول

۱-دانشیار گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ۲-استادیار گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز ۳- کارشناس

\* نویسنده مسؤول: گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان • آدرس پست الکترونیک: [tavakoli@pharm.mui.ac.ir](mailto:tavakoli@pharm.mui.ac.ir)

دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۱/۱۹ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۵/۶/۲۵ پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۷/۲۵

## مقدمه

انگلیس، وایتپسول H<sub>35</sub> (اهدایی شرکت داروپخش)، PEG<sub>400</sub>، PEG<sub>1000</sub>، PEG<sub>4000</sub>، PEG<sub>6000</sub>، توئین ۶۵، توئین ۴۰، سدیم لوریل سولفات (SLS)، متانول و سیلیکون دی اکساید کلئیدال (همگی ساخت مرک آلمان).

پیش از ساخت شیاف، دو نوع متداول از پایه‌های محلول در آب (PEG) و چرب انتخاب شد. مقادیر (درصد) مختلفی از اجزا فرمولاسیون‌ها بر اساس تجارب قبلی محققین و گزارشات موجود (۱۴،۱۵) با همدیگر ترکیب شد تا پس از آزمایشات اولیه، فرمولاسیون‌های منتخب تهیه و مورد بررسی‌های بیشتر قرار گیرد.

تهیه شیاف‌ها در محدوده وزنی ۱/۵ تا ۱/۹ گرم صورت گرفت. بدین منظور ابتدا فاکتور جابجایی با استفاده از فرمول  $f = d/(a-c)$  (که در آن d مقدار ماده مؤثره بر حسب گرم و (a-c) مقدار اکسیان جابه‌جا شده بر حسب گرم می‌باشد) به دست آمد (۴). سپس شیاف‌ها به وسیله روش ذوب و روی حمام آب گرم ساخته شد. برای ساخت شیاف‌های با پایه وایتپسول H<sub>35</sub>، از توئین ۴۰ و ۶۵ (سورفکتانت‌های غیریونی) و سیلیکون دی اکساید کلئیدال استفاده گردید (جدول ۱).

به منظور بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی شیاف‌های پروژسترون، آزمایش‌هایی مانند تغییرات وزنی، زمان مایع شدن، مقاومت در برابر شکنندگی (تردی)، یکنواختی محتوی و سرعت آزادسازی یا انحلال روی شیاف‌ها انجام شد.

جدول ۱: اجزا فرمولاسیون‌های گوناگون شیاف پروژسترون

F4	F3	F2	F1	فرمولاسیون
				اجزای سازنده (W/W%)
۲/۵	۲/۵	۲/۵	۲/۵	پودر پروژسترون
-	۵۸/۵	-	۵۸/۵	PEG 400
-	-	۴۸/۵	-	PEG 1000
-	-	۴۹	۳۹	PEG 4000
-	۳۹	-	-	PEG 6000
۶۶/۵	-	-	-	وایتپسول H <sub>35</sub>
۱	-	-	-	سیلیکون دی اکساید کلئیدال
۱۰	-	-	-	توئین ۴۰
۲۰	-	-	-	توئین ۶۵

پروژسترون اصلی‌ترین پروژستین انسانی است که علاوه بر اثرات مهم هورمونی، به عنوان پیش‌تاز ساخت استروژن‌ها، آندروژن‌ها و استروئیدهای آدرنوکورتیکال محسوب می‌شود (۱۳). هورمون‌های پروژستینی غالباً در فرآورده‌های کنترل‌اسپتو به صورت تنها (خوراکی یا تزریقی) و یا ترکیب با استروژن‌های خوراکی به کار می‌روند. به علاوه در اختلالات قاعدگی نظیر دیسمنوره و منوراژی، درمان اندومترئوزیس، هیروسوتیسم، اختلالات وابسته به یائسگی (ترکیب با استروژن‌ها) و بعضی انواع کارسینومای پستان، کلیه و آندومتر از پروژستین‌ها استفاده می‌شود (۱،۲). پروژستین‌ها در درمان سقط تهدید شده یا عادت‌ی و نیز درمان سندرم قبل از قاعدگی به کار رفته‌اند (۱۷). این اندیکاسیون به خاطر آنست که پروژسترون با مهار نمودن قاعدگی (menstruation) و کاهش انقباضات رحمی نقش بسیار مهمی در حفظ حاملگی دارد (۲).

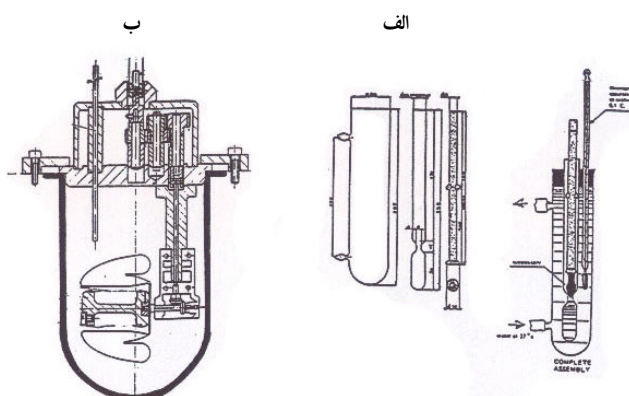
با آنکه تعدادی از پروژستین‌های سنتتیک نظیر مدروکسی پروژسترون استات، مجسترول استات، لاینسترول و نورائیندرول از راه خوراکی قابل مصرف هستند، با این حال تجویز داروی اصلی (پروژسترون) علی‌رغم جذب خوراکی سریع، به دلیل متابولیسم کبدی وسیع، عملاً از راه خوراکی غیرمؤثر است. از طرف دیگر محلول‌های تزریقی آن به دلیل حامل روغنی‌شان باید به صورت عضلانی تزریق شوند که سبب تحریک موضعی شدید و درد زیاد در محل تزریق می‌شوند (۲). به همین علت شیاف‌های رکتال یا واژینال پروژسترون تهیه و به صورت ژنریک یا با نام‌های تجارتي مختلف نظیر Cyclogest® یا Crinone® در بازارهای دارویی اروپا و آمریکا در دسترس است (۱۴).

در مطالعه حاضر، هدف آنست که ضمن تهیه شیاف پروژسترون در پایه‌های مختلف، ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی آنها کنترل و بر اساس خصوصیات آزادسازی دارو از پایه شیاف، مناسب‌ترین فرمولاسیون جهت انجام تحقیقات بیشتر درون‌تن و انجام بررسی‌های بیواکیوالانسی انتخاب شده و برای استفاده در زمینه بیماری‌های زنان و زایمان پیشنهاد گردد.

## روش بررسی

مواد مورد استفاده در این تحقیق عبارتند از: پودر پروژسترون میکرونایز ساخت کارخانه Synopharm آلمان، شیاف پروژسترون خارجی (Cyclogest®) ساخت کارخانه Alpha

که بر اساس مقررات USP/DAB طراحی شده، استفاده گردید (شکل ۱-الف). شیاف درون سلول دیالیز با بدنه‌ای از جنس غشای دیالیز (Separating limit 10000-15000) قرار داده شد و توسط دو حلقه لاستیکی به سلول تثبیت گردید. ۵ml از محیط انحلال (نرمال سالین حاوی ۱٪ SLS) (۳) از طریق سوراخ موجود، در سلول تزریق گردید. سلول دیالیز به اسباب کاهنده نیرو متصل گردید.



شکل ۱: طرح شماتیک دستگاه زمان مایع شدن شیاف (الف) و سلول دیالیز دستگاه انحلال شیاف (ب)

محیط انحلال ۹۰۰ml و دستگاه روی سرعت ۱۰۰rpm و دمای  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  تنظیم گردید. در فواصل زمانی مشخص ۵ml از نمونه برداشته و ۵ml از محیط انحلال با همان دما جایگزین شد. جذب نمونه‌ها در طول موج ۲۴۱nm تعیین و با در نظر گرفتن ضریب رقت، میزان داروی آزاد شده محاسبه شد. این عمل به منظور برآورد میزان واقعی داروی آزاد شده انجام گردید. محاسبه ضریب رقت به کمک فرمول زیر صورت گرفت:

$$M_n = M + \frac{M_{n-1} \times V}{V_i}$$

در این فرمول  $M_n$  مقدار حقیقی داروی آزاد شده در نمونه،  $M$  مقدار ظاهری داروی آزاد شده در نمونه،  $M_{n-1}$  مقدار حقیقی داروی آزاد شده در نمونه قبلی،  $V$  حجم نمونه برداشت شده و  $V_i$  حجم کل محیط انحلال می‌باشد.

میانگین و انحراف معیار درصد داروی آزاد شده در هر زمان محاسبه و برای تعیین سرعت کلی آزادسازی دارو از پارامتر MDT (Mean Dissolution Time) استفاده گردید. این فاکتور از تقسیم سطح بالای نمودار درصد مقدار داروی حل شده به

به منظور اندازه‌گیری تغییرات وزنی شیاف‌ها مطابق فارماکوپه انگلیس (۳) تعداد ۲۰ عدد شیاف به طور تصادفی انتخاب، توزین و میانگین وزن آنها تعیین شد.

برای اندازه‌گیری زمان مایع شدن شیاف‌ها طبق روش Krowczynski عمل شد. بدین منظور وسیله‌ای شیشه‌ای مطابق طرح Krowczynski در دانشکده داروسازی ساخته (شکل ۱-الف) و مورد استفاده قرار گرفت (۷). برای انجام آزمایش ابتدا شیاف درون لوله شیشه‌ای دستگاه بر روی مخزن کوچکی از آب مقطر قرار داده شد. اطراف لوله، آب  $37^\circ\text{C}$  در جریان بود. یک میله شیشه‌ای با وزن حدود ۳۰ گرم بر روی شیاف قرار گرفت و مدت زمانی که طول می‌کشید تا شیاف کاملاً نرم شده و میله شیشه‌ای 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. همچنین زمان مایع شدن نمونه شیاف تجارتي (Cyclogest®) بررسی شد.

جهت اندازه‌گیری مقاومت شیاف در برابر شکنندگی از دستگاه تعیین شکنندگی (تردی) شیاف در دمای  $25^\circ\text{C}$  استفاده شد. این دستگاه که ساخت کارخانه Erweka می‌باشد، یک اتاقک دوجداره دارد که آب در میان دو دیواره آن جریان می‌یابد. پس از قرار گرفتن شیاف بر روی صفحه مخصوص درون اتاقک، ابتدا وزنه ۶۰۰ گرمی بر روی صفحه دیگر و سپس در فواصل یک دقیقه‌ای وزنه‌های ۲۰۰ گرمی اضافه می‌شود. این کار تا زمانی که شیاف شکسته شود ادامه یافته و نیروی لازم جهت شکستن شیاف بر حسب کیلوگرم مشخص می‌شود.

برای بررسی و اطمینان از یکنواختی میزان مواد مؤثره موجود در فرمولاسیون‌های تهیه شده مطابق فارماکوپه انگلیس (۳) از هر پایه ۱۰ عدد شیاف به طور تصادفی انتخاب و هر شیاف در داخل یک بالن حجمی ۵۰ میلی‌لیتری وارد شده و روی حمام آب گرم تا ذوب کامل حرارت داده شد. سپس توسط متانل به نسبت ۵۰:۱ رقیق شده و توسط اسپکتروفتومتر UV در طول موج ۲۴۱ nm، جذب نمونه در برابر بلانک متانل تعیین و با توجه به منحنی استاندارد پروژسترون (در متانل)، مقدار داروی نمونه محاسبه گردید. یک شیاف فاقد دارو نیز به عنوان شاهد هم‌زمان با شیاف‌های دیگر مورد آزمایش قرار گرفت.

جهت بررسی آزادسازی دارو از پایه شیاف، از یک سلول دیالیز (Rotating dialysis cell) ساخت شرکت Pharma test آلمان

۳/۹ کیلوگرم بود. این میزان برای شیاف‌های تهیه شده با پایه وایتسول H<sub>35</sub> (فرمولاسیون F<sub>4</sub>) و پایه مخلوط پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰ و ۴۰۰۰ (فرمولاسیون F<sub>1</sub>) به ترتیب برابر ۰/۷۷ کیلوگرم و ۰/۹۶ کیلوگرم بود.

میانگین مقدار ماده مؤثره در شیاف با پایه پلی اتیلن گلیکول F<sub>1</sub> (مخلوط ۴۰۰ و ۴۰۰۰) برابر ۴۸/۲ میلی گرم، در شیاف با پایه پلی اتیلن گلیکول F<sub>2</sub> (مخلوط ۱۰۰۰ و ۴۰۰۰) برابر ۴۷/۵ میلی گرم، در شیاف با پایه پلی اتیلن گلیکول F<sub>3</sub> (مخلوط ۴۰۰ و ۶۰۰۰) برابر ۴۷/۷ میلی گرم و در شیاف با پایه وایتسول معادل ۴۸/۷ میلی گرم به دست آمد.

نتایج حاصل از بررسی صدق قانون بیر - لامبرت نشان داد (نمودار ۱ و ۲)، بین غلظت‌های ۴ تا ۲۴ میکروگرم در میلی لیتر پروژسترون در محیط متانول و نرمال سالین با جذب‌های خواننده شده در طول موج ۲۴۱ نانومتر یک رابطه خطی وجود دارد که نشانگر صدق قانون بیر - لامبرت در محدوده غلظت‌های مذکور می‌باشد (r=۰/۹۹۸).

بررسی دقت روش در طول روزهای مختلف و نیز در طول یک روز با محاسبه درصد ضریب تغییرات (CV) نشان داد میزان این متغیر کمتر از ۵٪ می‌باشد.

صورت تجمعی در برابر زمان تا بی‌نهایت بر حداکثر درصد مقدار داروی حل شده به دست آمد.

برای مقایسه دو میانگین از آزمون آماری t-test و برای مقایسه بیش از دو میانگین از آنالیز واریانس (ANOVA) و متعاقب آن از تست دانکن (Duncan) استفاده گردید. در همه آنالیزها ارزش P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. برنامه آماری به کار رفته SPSS نسخه ۱۰ بود.

### نتایج

بر اساس نتایج بررسی خصوصیات فیزیکی‌شیمیایی شیاف‌های تهیه شده، تغییرات وزنی شیاف‌ها (از میانگین وزنی آنها) در هر سری در حد استاندارد (±۵٪) بود. زمان مایع شدن شیاف پروژسترون تهیه شده با پایه چرب و شیاف پروژسترون تجارتي با پایه چرب کمتر از ۳۰ دقیقه بود. زمان مایع شدن شیاف‌های تهیه شده از انواع پایه‌های پلی اتیلن گلیکول بیشتر از ۳۰ دقیقه بود (جدول ۲).

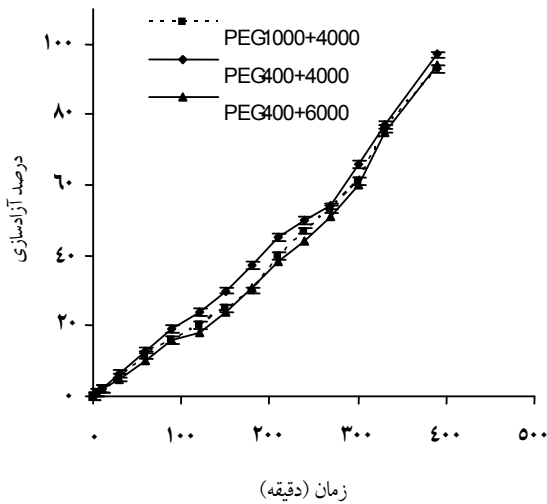
میانگین مقاومت در برابر شکنندگی شیاف‌های F<sub>2</sub> (پایه مخلوط پلی اتیلن گلیکول ۱۰۰۰ و ۴۰۰۰) و F<sub>3</sub> (پایه مخلوط پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰ و ۶۰۰۰) به ترتیب برابر ۳/۲ کیلوگرم و

جدول ۲: نتایج اندازه‌گیری زمان مایع شدن (n=۳)، ارزش جابجایی (n=۳) و میانگین وزن

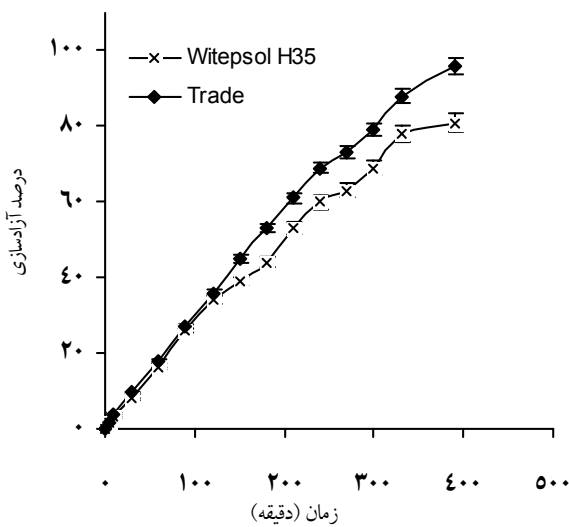
شیاف‌های پروژسترون (n=۲۰)

نوع پایه	زمان مایع شدن (min)	ارزش جابجایی	میانگین وزن (g)
وایتسول H <sub>35</sub> (محتوی دارو)	۴/۵±۰/۴۸	۱/۱۹	۱/۴۸±۰/۰۱۵
وایتسول H <sub>35</sub> (فاقد دارو)	۴/۹±۰/۵۰	-	۱/۵۳±۰/۰۱۸
شیاف خارجی	۴/۲±۰/۳۷	-	۲/۱±۰/۰۲۱
PEG <sub>400+4000</sub>	>۳۰	۱/۰۳	۱/۸۷±۰/۰۰۲
PEG <sub>1000+4000</sub>	>۳۰	۱	۱/۸۴±۰/۰۱۵
PEG <sub>400+6000</sub>	>۳۰	۱/۰۵	۱/۸۹±۰/۰۲۲

(نمودار ۳). از طرف دیگر شیاف با پایه وایتپسول H<sub>35</sub> حاوی سورفکتانت پس از ۳۹۰ دقیقه حدود ۸۰٪ داروی خود را آزاد می‌کند. در حالی که شیاف تجارتي طی این مدت ۹۶٪ از دارو را آزاد می‌نماید (نمودار ۴).



نمودار ۳: مقایسه آزادسازی پروژسترون از پایه‌های مختلف PEG توسط روش dialysis cell



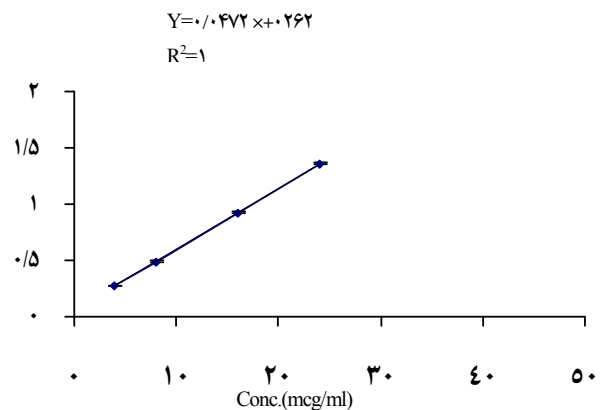
نمودار ۴: مقایسه آزادسازی پروژسترون از پایه وایتپسول و شیاف خارجی توسط روش dialysis cell

بحث

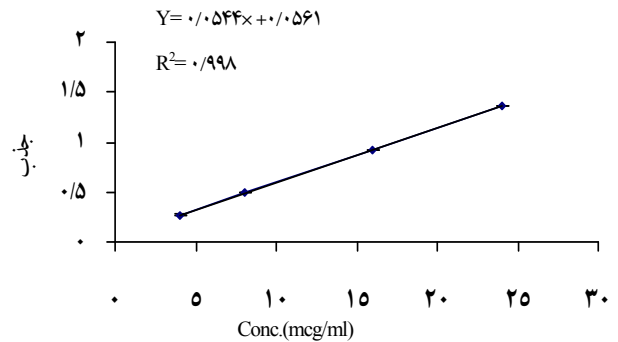
شیاف‌های واژینال یا رکتال پروژسترون که حاوی مقادیر مختلف دارو است، می‌تواند شکل دارویی انتخابی برای درمان اختلالات ناشی از کمبود پروژسترون از جمله نارسایی فاز لوتئال (Luteal phase defect) محسوب گردد. نمونه موجود این شیاف‌ها

جدول ۳: نتایج میانگین زمان انحلال در برون تن برای پنج نوع شیاف پروژسترون (n= ۶)

پایه شیاف	MDT(min)±SD
PEG <sub>400</sub> +4000	۱۲/۵±۲۱۱/۶
PEG <sub>۱۰۰۰</sub> +4000	۹/۳۲±۲۱۹/۳
PEG <sub>400</sub> +6000	۱۰/۶±۲۲۷/۴
H35 وایتپسول	۹/۷±۱۵۶/۴
Cyclogest®	۶/۳±۱۶۹/۵



نمودار ۱: منحنی استاندارد محلول پروژسترون در متانول



نمودار ۲: منحنی استاندارد محلول پروژسترون در نرمال سالین حاوی SLS1%

نتایج آزمایش آزادسازی دارو از شیاف‌ها نشان داد شیاف با پایه پلی اتیلن گلیکول F<sub>1</sub> (مخلوط ۴۰۰ و ۴۰۰۰) پس از ۳۹۰ دقیقه ۹۷٪ دارو، پایه پلی اتیلن گلیکول F<sub>2</sub> (مخلوط ۱۰۰۰ و ۴۰۰۰) در مدت زمان مذکور ۹۳٪ و شیاف با پایه پلی اتیلن گلیکول F<sub>3</sub> (مخلوط ۴۰۰ و ۶۰۰۰) ۹۵٪ دارو را آزاد می‌نماید

صورت گرفت، نشان داده شد که پایه PEG مناسب‌ترین پایه برای داروی مذکور می‌باشد (۹). همچنین طی مطالعات دیگری معلوم شد که میزان آزادسازی داروهای هیدروفوبی نظیر دیازپام (۱۰) و سالبوتامول (۸) از پایه‌های چرب (دسته وایتپسول‌ها) توسط مواد سورفکتانت یونی (SLS) و غیریونی (Tween 80) افزایش یافته است. از طرف دیگر کاربرد پایه‌های وایتپسول و PEG برای میکروسفرهای ایندومتاسن قادر است الگوی آهسته رهشی را برای آزادسازی دارو ارائه نماید (۱۸).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد، میان شیاف‌های تهیه شده با پایه PEG (فرمولاسیون‌های  $F_1$ ،  $F_2$  و  $F_3$ ) اختلاف معنی‌داری از لحاظ آزادسازی دارو وجود ندارد ( $P < 0.05$ )؛ با این حال مقایسه میزان داروی آزاد شده از دو دسته پایه‌های چرب و آبدوست (PEG) در پایان آزمایش آزادسازی نشان‌دهنده وجود اختلاف معنی‌دار در آزادسازی دارو است ( $P > 0.05$ ). این افزایش در میزان آزادسازی دارو از پایه‌های PEG در مقایسه با پایه‌های چرب را می‌توان به تمایل کمتر پروژسترون به پایه آبدوست و نتیجتاً افزایش حلالیت دارو در محیط انحلال نسبت داد (۱۰).

Dibbern در مطالعه‌ای که بر روی آزادسازی دارو از شیاف‌های هیدروفوب انجام داده است، اظهار داشته است که مرحله تعیین‌کننده سرعت جذب داروی هیدروفیل از پایه چرب در رکتوم، انتشار آن از پایه لیپوفیل به داخل فاز آبکی نسبتاً کم (مایع رکتال) می‌باشد (۵). پس یک سلول دیالیز که به این طریق عمل می‌کند به عنوان مدل مناسب می‌باشد. این سلول دیالیز که به دور محور استوانه‌ای خود می‌چرخد مانند سطح مشترک بین دو فاز عمل می‌کند که برای انتشار دارو از پایه چرب به داخل آب ضروری است. وی اظهار می‌دارد که تماس مستقیم با یک فاز آبکی بزرگ (مانند روش‌های استفاده از سید چرخان و تیغه پارویی) با شرایط انحلال در داخل بدن مخصوصاً در رکتوم (با حجم مایع کم) مطابقت ندارد. همچنین نوع جریان (از پایین به بالا یا از بالا به پایین) در شرایط انحلال مؤثر می‌باشد. به هم زدن زیاد که به پخش شدن سریع‌تر منجر می‌شود، موجب خواهد شد که قطرات چربی به محلول (که غلظت دارو باید در آن اندازه‌گیری شود) برسد و فیلترها را پوشانده یا در عمل اندازه‌گیری اسپکتروفتومتری اختلالی ایجاد کند. به همین دلیل غشاء یا سلول‌های دیالیز با طراحی‌های مختلف در دستگاه‌های آزادسازی دارو از شیاف مورد استفاده قرار می‌گیرد (۶).

در بازار دارویی Cyclogest® است. از آنجا که فرم دارویی شیاف پروژسترون با منشأ (تولید) داخلی در مجموعه دارویی کشور وجود ندارد، تهیه آن می‌تواند گام مؤثری در پیشگیری از اختلالات ناشی از کمبود پروژسترون در فاز لوتئال محسوب گردد. علاوه بر آن، این فرم به علت دسترسی آسان، راحتی کاربرد، عدم لزوم آموزش خاص به بیمار و ارائه یک غلظت درمانی مناسب و کافی مفید است.

در تحقیق حاضر، زمان مایع شدن در هر سه نوع شیاف ساخته شده با پایه PEG بیشتر از زمان معمول ذکر شده (۳۰ دقیقه) بود؛ در صورتی که زمان مایع شدن شیاف با پایه وایتپسول (حاوی دارو) و شیاف پروژسترون خارجی در حد معمول قرار داشته و اختلاف آماری معنی‌داری بین دو فرآورده وجود ندارد ( $P < 0.05$ ) (جدول ۲). این موضوع به تفاوت ماهیت دو نوع پایه چرب و هیدروفیل برمی‌گردد. پایه‌های چرب نظیر کره کاکائو و وایتپسول‌ها به سبب نزدیکی دمای ذوبشان با درجه حرارت بدن، مدت زمان کوتاهی پس از شروع تست مایع شدن ذوب شده و داروی خود را آزاد می‌نمایند. در حالی که پایه‌های PEG اساساً ذوب نمی‌شوند بلکه آزادی دارو از این پایه‌ها در نتیجه عمل انحلال پایه شیاف است و نقطه ذوب آنها عموماً بالاتر از دمای بدن می‌باشد (۱۱، ۱۶). لذا بالا بودن زمان مایع شدن این شیاف‌ها خللی در روند آزادسازی دارو ایجاد نخواهد کرد. به عقیده Gold زمان مایع شدن عامل مهمی است که رفتار فیزیکی یک شیاف را در حداکثر درجه حرارت عملی آن ( $37^{\circ}\text{C}$ ) نشان می‌دهد (۷).

مطالعاتی که در زمینه شیاف پروژسترون انجام شده نشان می‌دهد که هر دو دسته پایه‌های محلول در آب مانند پایه‌های PEG یا گلیسرول‌لاتین و پایه‌های چرب مانند کره کاکائو یا انواع وایتپسول ( $H_{35}$ ،  $H_{15}$ ،  $W_{35}$ ) را می‌توان برای دارورسانی پروژسترون مورد استفاده قرار داد (۱۱، ۱۲، ۱۶). در حالی که وایتپسول به علت ذوب سریع، تمایل دارد که دارو را به سرعت آزاد نماید، افزودن مواد جانبی مانند سدیم کاپرات (۱۲) و یا همراه نمودن پایه وایتپسول با کوپلیمرهایی نظیر اتیلن وینیل استات می‌تواند الگوی آزادسازی دارو را تغییر داده و آن را آهسته نماید (۱۱).

پایه‌های محلول در آب مانند PEG سریع‌تر از پایه‌های چرب داروهای هیدروفوب را از خود آزاد می‌کنند (۱۰). در تحقیقی مقدماتی که در زمینه آزادسازی یک داروی هیدروفوب (دیازپام) از پایه‌های ماسوپول، نواتا، گلیکوژلاتین و PEG

پروژسترون بیانگر آزادسازی تدریجی دارو از هر دو دسته پایه هیدروفیل (PEG) و هیدروفوب (وایتپسول) می‌باشد.

### نتیجه‌گیری نهایی

شیاف‌های ساخته شده با پایه‌های پلی‌اتیلن گلیکول و وایتپسول شیاف‌های مطلوبی بوده و می‌توانند در بررسی‌های بالینی آینده مورد آزمایش قرار گیرند. علاوه بر آن اطلاعات حاصل از روش‌های مختلف انحلال دارو می‌تواند در مراحل طراحی فرمولاسیون و کنترل کیفیت مورد بهره‌برداری قرار گیرد.

### سپاسگزاری

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

در مطالعه فعلی نیز روش سلول دیالیز برای بررسی سرعت آزادسازی دارو (پروژسترون) از شیاف‌ها به کار برده شد. بررسی نتایج کاربرد این روش در هر ۴ نوع پایه شیاف نشان داد آزادسازی دارو به صورت تدریجی و طی مدت زمانی حدود ۸ ساعت تکمیل می‌گردد.

شیاف با پایه وایتپسول H<sub>35</sub> که حاوی سورفکتانت به عنوان کمک حلال است (فرمولاسیون F<sub>4</sub>)، در پایان آزمایش آزادسازی، حدود ۸۰٪ داروی خود را آزاد می‌سازد که این میزان کمتر از شیاف تجارتي بوده و با آن اختلاف معنی‌دار دارد (P>۰/۰۵). در صورتی که در مورد شیاف‌های با پایه PEG میزان داروی آزاد شده بالاتر از ۹۵٪ است.

علاوه بر آن، در مطالعه‌ای که بر روی آزادسازی داروی کم محلول دیزپام از پایه‌های مختلف شیاف انجام شده، پایه PEG به طور مشخص سرعت آزادسازی دارو را افزایش داده است (۱۰). نتایج تحقیق حاضر در مورد داروی نامحلولی مانند

## Summary

### Preparation and Physicochemical Evaluation of Progesterone Suppository

Tavakoli N., PhD.<sup>1</sup>, Daneshamouz S., PhD.<sup>2</sup>, Safaie F., MSc.<sup>3</sup>

1. Associate Professor of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences and Health Services, Isfahan, Iran 2. Assistant Professor of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences and Health Services, Shiraz, Iran 3. Researcher

**Introduction:** Progesterone, the most important progestin in humans, is indicated in several conditions. Progesterone suppresses menstruation and uterine contractility that is very important for the maintenance of pregnancy. After oral administration, it is almost completely metabolized in the first passage through the liver and its intramuscular injection causes local irritation and pain. Therefore rectal or vaginal suppositories of progesterone are used in the treatment of premenstrual syndrome, puerperal depression (Cyclogest®, 200-800 mg/day) and luteal phase defects (25 mg/12h) in patients with infertility and sterility. The main objectives of this study were to prepare different formulations of progesterone suppository in hydrophilic and lipophilic bases and to select the suitable formulation based on drug release from the bases.

**Method:** Hydrophilic (PEGs), hydrophobic (Witepsol H<sub>35</sub>) bases and additive ingredients were used to manufacture the suppositories. The replacement factor was determined and suppositories were prepared by using the fusion method. In order to control the physicochemical characteristics, various parameters such as weight variation, liquefaction time (Krowczynski method) and content uniformity were determined. Dissolution testing was done by dialysis cell method in dissolution apparatus (Pharmatest, PTSW3-Germany). The amount of drug released during dissolution test was determined by using UV spectrophotometer at 241 nm.

**Results:** Content uniformity, weight variation and liquefaction times of manufactured bases were acceptable according to official pharmacopoeia (BP and USP). Releasing profiles in normal saline containing 0.1% Sodium Lauryl Sulfate showed that the rate of release from PEGs formulations is faster than Witepsol bases.

**Conclusion:** PEGs and Witepsol bases could be successfully used to prepare progesterone suppositories. In vivo bioavailability of progesterone after rectal and vaginal administration and the clinical assessment of the selected formulations are future plans.

**Key Words:** Formulation, Progesterone, Suppository, PEG

*Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2006; 13(3): 173-180*

## منابع

- ۱- ادیب، عباس؛ قفقازی، تقی و حاج هاشمی، ولی...: فارماکولوژی پزشکی. چاپ سوم، انتشارات مانی، اصفهان، ۱۳۸۱، ص ۵۳-۳۴۸.
2. Brunton LL: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11<sup>th</sup> ed., USA, McGraw-Hill, 2006; pp1561.
3. Calam DH: British pharmacopoeia. London. The Stationary Office, Vol. 3, 2003; pp 2049-50.
4. Collett DM. Suppositories and pessaries. In: Collett D.M., Aulton M.E. (editors). Pharmaceutical practice. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1990; pp135-44.
5. Dibbern HW, Wirbitzki E. Possibilities for determining the active substance release from hydrophobic carriers, especially as suppositories. *Pharm Ind* 1983; 45(10): 985-90.
6. Fassihi AR, Dowse R and Daya S. Influence of adjuvants of polyethylene glycol suppositories on the physical characteristics and drug bioavailability in rabbits. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1989; 15(2): 235-251.
7. Gold M: Suppository development & production. In: Leiberman HA, Rieger MM, Banker GS (editors), Pharmaceutical Dosage forms (Dispers systems). Marcel Dekker, Inc, New York, Basel. Volume 2, 1996; P533.
8. Hanaee J, Javadzadeh Y, Taftachi S, Farid D, Nokhodchi A. The role of various surfactants on the release of salbutamol from suppositories. *IL Farmaco* 2004; 59(11): 903-6.
9. Hughes S, Mortimer A and Roller L. A preliminary investigation into the formulation and dissolution of diazepam suppository. *Aust J Hosp Pharm* 1984; 14(2): 73-75.
10. Ismail S, El- Shanawany S. *In vitro* release of diazepam from different suppository formulations. *Bull Pharm Sci Assuit Univ* 1993; 16(1): 36-46.
11. Iwata M, Shirotake S, Hirahara F. Clinical effect of suppository and development of double phase suppository with sustained release property, *Journal of Pharmaceutical Sciences and Technology* 1993; 53: 148-154.
12. Iwata M, Takahashi YU, Shirotake S, Takagama K, Machida Y, Hirahara F, et al. Effect of sodium caprate on the absorption of progesterone from mixed suppositories administered to the vagina of rabbits. *Drug Dev Ind Pharm* 1997; 23(2): 167-72.
13. Katzung BG: Basic and clinical pharmacology. 8<sup>th</sup> ed., Norwalk, CN, Appleton and Lange, 2001; P690.
14. Mehta DK: British National Formulary (BNF), 51<sup>st</sup> ed., London, BMJ Publishing Group Ltd, 2006; P376.
15. Murray L: Physician's Desk Reference (PDR), 60<sup>th</sup> ed., USA, Thomson Healthcare Inc, 2006; pp3154.
16. Price JH, Ismail H, Gorwill HR, Sarda IR. Effect of the suppository base on progesterone delivery from the vagina. *Fertil Steril* 1983; 39(4): 490-3.
17. Sweetman SC, Martindale: The complete drug reference, 34<sup>th</sup> ed., UK, The Pharmaceutical Press, 2005; pp1914.
18. Uzunkaya G, Bergisadi N. *In vitro* drug liberation and kinetics of sustained release indomethacin suppository. *IL Farmaco* 2003; 58(7): 509-12.