

فرمولاسیون و تهیه قرص سفوروکسیم اکستیل به روش کمپرسیون مستقیم

پروین ذاکری میلانی^{۲،۱}، محمد حسین زرین تن^۱، مرجان محبوب^{۱،۳}، هادی ولیزاده^{۱،۴*}

^۱دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. ^۲مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. ^۳مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. ^۴مرکز تحقیقات ریزفناوری دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

تاریخ دریافت: ۸۹/۱۱/۷، تاریخ پذیرش: ۹۰/۴/۱۴

Formulation and prepration of cefuroxime axetil tablets by direct compression

Zakeri-Milani P.^{1,2}, Zarrintan MH.¹, Mahboub M.^{1,3}, Valizadeh H.^{1,4*}

¹Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. ²Liver and Gastrointestinal Diseases Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. ³DrugApplied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. ⁴Research Center for Pharmaceutical Nanotechnology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

Received: 27 Jan. 2011, Accepted: 5 July 2011

Objectives: Cefuroxime axetil is a broad-spectrum second-generation cephalosporin which has activity against gram-positive and gram-negative microorganisms. The aim of the present study is designing and formulation of cefuroxime axetil tablets (250 mg) using direct compression technique which is nowadays considered as a cost effective and simple method of tablet manufacturing. **Methods:** In order to obtain the optimized products, different formulations were designed using Cefuroxime axetil and 6 different excipients (lactose, avicel, aerosol, PVP, croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol) and Magnesium stearate). After measuring the powder flow rate and hardness of formulation, five formulations were selected for dissolution test. **Results:** All the selected formulations having accepted flow and hardness, released more than 60% drug in 30 minutes. **Conclusion:** It is concluded that using appropriate statistical methods and direct compression, suitable formulations of Cefuroxime axetil could be reached. **Key words:** Cefuroxime axetil, direct compression, Dissolution

زمینه و هدف: سفوروکسیم اکستیل از سفالوسپورین های وسیع الطیف نسل دوم می باشد که دارای فعالیت وسیعی علیه میکروارگانیزم های گرم مثبت و گرم منفی می باشد. هدف این مطالعه، طراحی و فرمولاسیون قرص های ۲۵۰ میلی گرمی سفوروکسیم اکستیل به روش کمپرسیون مستقیم می باشد که از روش های ساده و مقرون به صرفه قرص سازی است. **روش ها:** برای به دست آوردن فرمولاسیون بهینه، فرمولاسیونهای مختلف با استفاده از سفوروکسیم اکستیل و ۶ اکسیپیان مختلف (لاکتوز، آویسل، آئروزیل، پلی وینیل پیرولیدون، کراس کارملوز سدیم (Ac-Di-Sol) و منیزیوم استئارات) طراحی شده و بعد از انجام فرمولاسیون و اندازه گیری زمان ریزش پذیری پودر اولیه و سختی قرصهای مربوطه، پنج فرمولاسیون بهینه برای تست انحلال انتخاب گردید. **یافته ها:** همه فرمولاسیون های انتخابی دارای زمان ریزش پذیری و سختی مناسب بوده و بیش از ۶۰٪ دارو را در ۳۰ دقیقه آزاد کردند. **نتیجه گیری:** با استفاده از روش های آماری مناسب و روش کمپرسیون مستقیم می توان به فرمولاسیونهای مطلوبی از قرص سفوروکسیم اکستیل دست یافت. **واژه های کلیدی:** سفوروکسیم اکستیل، کمپرسیون مستقیم، انحلال

*Corresponding Author: Hadi Valizadeh, Associate Professor, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of medical sciences, Tabriz, Iran. Email: valizadeh@tbzmed.ac.ir. Tel: +98-411-3392649; Fax: +98-411-3344798

*نویسنده مسئول: هادی ولیزاده، دانشیار، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۷۷۴۵۹-۳۳۷۷۴۵۹، نمابر: ۰۴۱۱-۳۳۴۴۷۹۸-۳۳۴۴۷۹۸

۱- مقدمه

سفوروکسیم اکستیل استر ۱- استوکسی اتیل داروی سفوروکسیم می باشد. این دارو از سفالوسپورین های نسل دوم بوده و در شرایط برون تن، دارای فعالیت وسیعی علیه میکروارگانیسم های گرم مثبت و گرم منفی می باشد (۱). علت مصرف فرم پیش داروی سفوروکسیم، عدم جذب خوراکی مناسب آن است. بعد از مصرف خوراکی، سفوروکسیم اکستیل از مخاط روده جذب شده و سریعاً توسط استراژهای موجود در موکوس روده به سفوروکسیم هیدرولیز می شود (۲). این دارو در مقابل آنزیم های بتالاکتاز مقاوم بوده و اثر خود را با اتصال به Penicillin binding protein (PBP) و مهار سنتز دیواره سلولی باکتری اعمال می کند. بعد از ورود دارو به خون، ۵۰٪ آن به پروتئین های پلاسما متصل شده و ۹۲٪ آن محل به عفونت می رسد. سفوروکسیم با ترشح فعال توبولی و فیلتراسیون گلومرولی دفع می شود (۲).

سه روش عمده برای قرص سازی وجود دارد که معیار انتخاب این روش ها بستگی به دوز و خواص فیزیکی (از جمله تراکم پذیری و ریزش پذیری پودر) دارو دارد (۳). کمپرسیون مستقیم روشی است که در آن پودر حاوی ماده مؤثره و اکسیپیان ها به صورت خشک و با فشار مستقیمی که توسط دستگاه قرص زنی وارد می شود فشرده شده و تبدیل به قرص می شود (۴).

صنعت قرص سازی به روش کمپرسیون مستقیم بدلیل مزایای آن نسبت به سایر روش های قرص سازی از جمله گرانولاسیون مرطوب روز به روز در حال توسعه است (۵). این روش باعث کاهش زمان لازم برای ساخت شده و مقرون به صرفه تر است در حالی که گرانولاسیون مرطوب نه تنها باعث افزایش زمان پروسه می شود بلکه در مورد مواد مؤثره حساس به رطوبت و حرارت نیز دارای محدودیت هایی می باشد (۶).

همچنین قرص های تهیه شده به روش کمپرسیون مستقیم دارای بار میکروبی پایین تری نسبت به قرص های تهیه شده با گرانولاسیون مرطوب هستند که به علت خشک بودن پروسه و همچنین اثر کشنده کمپرس سازی روی میکروارگانیسم ها می باشد (۷). بعلاوه این قرص ها در محیط گوارشی به جای تبدیل شدن به گرانول، مستقیماً به ماده فعال دارویی تبدیل می شوند که باعث تماس سریع با محیط انحلال و سرعت انحلال بالای این نوع قرص ها می شود (۸).

عمده ترین محدودیت روش کمپرسیون مستقیم لزوم استفاده از ماده فعال دارویی حداقل به میزان ۳۰٪ (بویژه در

مورد مواد دارویی با ریزش نامناسب) در فرمولاسیون می باشد (۹).

روش های آماری پیشرفته از قبیل طرح های عاملی (Factorial Design) ابزار مناسبی جهت توصیف فرایندهای چند متغیره می باشند. با استفاده از این روش ها می توان عوامل مهم و تأثیر گذار را از عوامل غیر مؤثر تشخیص داده و نیز بر هم کنش احتمالی این پارامترها را شناسایی کرده و با کنترل آنها فرآیند فرمولاسیون و ساخت را بهینه و تسریع نمود (۱۰).

با توجه به اهمیت درمانی داروی سفوروکسیم اکستیل و ویژگی های روش کمپرسیون مستقیم و با توجه به این که تاکنون فرمولاسیون قرص این دارو به این روش ارائه نگردیده است و کلیه مطالعات انجام شده به روش تجربی و آزمون و خطا صورت گرفته اند، لذا در این مطالعه بر آن شدیم تا با طراحی فرمولاسیون های این فرآورده دارویی توسط روش های آماری پیشرفته به فرمول مناسبی از دارو با سرعت انحلال مناسب در مایعات گوارشی دست پیدا کنیم.

۲- مواد و روش ها

۲-۱: مواد بکار رفته

سفوروکسیم اکستیل (دانا، ایران)، لاکتوز (DMV, Netherland)، آویسل PH102 (اکسیر، ایران)، کراس کارملوز سدیم Ac-Di-Sol (اکسیر، ایران)، آئروزیل (اکسیر، ایران)، پلی وینیل پیرولیدون PVP (Merck, Germany)، منیزیم استئارات (زهرای، ایران).

۲-۲: دستگاه های بکار رفته

ترازوی حساس آنالیتیک (Sartorius, Swiss)، دستگاه همزن پودرها، دستگاه اندازه گیری ریزش پودر (Erweka, Germany)، دستگاه قرص زنی دستی با روش فشار مستقیم (Beckman, Finland)، دستگاه سنجش سختی قرصها (Erweka, Germany)، دستگاه اندازه گیری سرعت انحلال (Erweka, Germany)، اسپکتروفوتومتر UV (Shimadzu, Japan).

۲-۳: طراحی فرمولاسیون ها

برای طراحی فرمولاسیون ها از روش Mixture design در نرم افزار Minitab version 15 استفاده شد. به این ترتیب تعداد ۴۱ فرمولاسیون شامل ۴ گروه C.B.A و D که دارای ۴۰، ۵۰، ۶۰ و ۳۰ درصد سفوروکسیم اکستیل و درصد های مختلف سایر اجزاء بکار رفته، بودند، به دست آمد.

۲-۴: تهیه پودر اولیه

برای تهیه فرمولاسیون ها، هر یک از اجزاء فرمولاسیون ها با دقت توزین شده و بعد از عبور از الک (به منظور اختلاط اولیه)، به مدت ۱۰ دقیقه با دستگاه هم زن مخلوط گردید. در فرمولاسیون های حاوی منیزیم استئارات، این ماده در انتها افزوده شده و به مدت ۵ دقیقه مخلوط گردید. پودرهای تهیه شده برای تست زمان ریزش پذیری مورد ارزیابی قرار گرفتند و تا زمان انجام تست در ظروف ۱۰۰ گرمی و در جای خشک و خنک نگهداری شدند.

۲-۵: تهیه قرص های ۲۵۰ میلی گرمی سفوروکسیم اکستیل

در این مرحله از پودرهای تهیه شده در مرحله قبل، برای ساخت قرص ها به روش کمپرسیون مستقیم استفاده گردید، به این صورت که مقدار معین معادل ۲۵۰ میلی گرم سفوروکسیم اکستیل از هر پودر توزین شده و تحت فشار ثابت دستگاه قرص زنی (۱۰۰Mpa) قرار گرفته و قرص مربوطه تهیه شد. سپس تعدادی از قرص های تهیه شده برای تعیین میزان سختی توسط دستگاه سختی سنج مورد استفاده قرار گرفتند. همچنین تعدادی از قرص های مربوط به فرمولاسیون های مناسب از لحاظ زمان ریزش پذیری و سختی برای تست انحلال انتخاب شدند.

۲-۶: رسم منحنی کالیبراسیون و تست انحلال

رقتهای متوالی از محلول استوک سفوروکسیم اکستیل 250mg/L تهیه شده و جذب آنها توسط دستگاه UV در طول موج 278nm قرائت گردید و معادله کالیبراسیون با R^2 برابر ۰.۹۹۷. بدست آمد. تست انحلال برای ۳ قرص از هر گروه از فرمولاسیون ها توسط دستگاه شماره (Paddle)IIUSP انجام شد. سرعت پدل دستگاه ۵۵ دور در دقیقه بوده و نمونه ها در 900ml 0.1N HCl در دمای 37°C قرار گرفتند. نمونه برداری از محیط انحلال در زمان های مختلف ۵، ۱۰ و ۱۵ و ۳۰ و ۴۵ و ۶۰ دقیقه انجام شد و بعد از عبور نمونه ها از صافی $0.45\mu\text{m}$ میکرون، جذب هر یک از آنها توسط دستگاه اسپکتروفوتومتر UV در طول موج 278nm نانومتر تعیین گردید.

۳- نتایج

فرمولاسیون های طراحی شده توسط روش Mixture design در جداول ۱ الی ۴ آورده شده است. همان طور که مشاهده می شود در هر گروه از فرمولاسیون ها مقدار ماده مؤثره دارویی ثابت بوده، لیکن دارای مقادیر متفاوتی از اکسیپیان ها می باشد تا تاثیر هر جزء بر روی فرمولاسیون مشخص گردد.

جدول ۱. فرمولاسیون های گروه A حاوی ۶۰٪ دارو و درصدهای مختلف اکسیپیان ها

	Avicel	Lactose	Aerosil	MgStearate	PVP	AcDiSol	Cefuroxime
F1	۲۰	۱۰	۲	۰/۵	۵	۲/۵	۶۰
F2	۰	۲۰	۲	۰	۱۰	۸	۶۰
F3	۱۰	۱۰	۲	۰	۱۰	۸	۶۰
F4	۱۰	۱۰	۰	۲	۱۰	۸	۶۰
F5	۲۰	۱۰	۰/۵	۲	۲/۵	۵	۶۰
F6	۲۰	۰	۲	۲	۸	۸	۶۰
F7	۲۰	۰	۰	۲	۸	۱۰	۶۰
F8	۱۰	۱۰	۰	۰	۱۰	۱۰	۶۰
F9	۱۰	۱۰	۲	۰	۸	۱۰	۶۰
F10	۱۰	۱۰	۰	۲	۸	۱۰	۶۰
F11	۲۰	۱۰	۰	۰	۵	۵	۶۰

جدول ۲. فرمولاسیون های گروه B حاوی ۵۰٪ دارو و درصدهای مختلف اکسیپیان ها

	Avicel	Lactose	Aerosil	MgStearate	PVP	AcDiSol	Cefuroxime
F12	۴۰	۰	۰/۵	۲	۵	۲/۵	۵۰
F13	۴۰	۰	۲	۰/۵	۵	۲/۵	۵۰
F14	۱۰	۲۰	۰	۲	۸	۱۰	۵۰
F15	۱۰	۲۰	۲	۰	۱۰	۸	۵۰
F16	۱۰	۲۰	۲	۲	۸	۸	۵۰
F17	۰	۴۰	۲	۰/۵	۲/۵	۵	۵۰
F18	۲۰	۲۰	۰/۵	۲	۵	۲/۵	۵۰
F19	۱۰	۲۰	۰	۰	۱۰	۱۰	۵۰
F20	۲۰	۱۰	۲	۰	۸	۱۰	۵۰
F21	۲۰	۱۰	۰	۰	۱۰	۱۰	۵۰
F22	۲۰	۲۰	۰/۵	۲	۲/۵	۵	۵۰
F23	۴۰	۰	۰/۵	۲	۲/۵	۵	۵۰

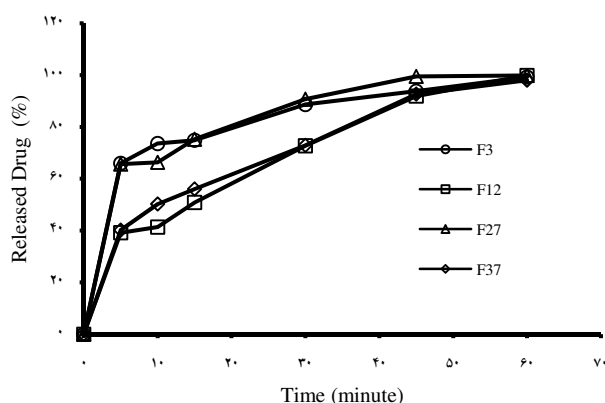
جدول ۳. فرمولاسیون های گروه C حاوی ۴۰٪ دارو و درصدهای مختلف اکسیبیان ها

	Avicel	Lactose	Aerosil	MgStearate	PVP	AcDiSol	Cefuroxime
F۲۴	۴۰	۰	۰	۲	۸	۱۰	۴۰
F۲۵	۱۰	۴۰	۰/۵	۲	۵	۲/۵	۴۰
F۲۶	۴۰	۱۰	۰/۵	۲	۵	۲/۵	۴۰
F۲۷	۴۰	۱۰	۰/۵	۲	۲/۵	۵	۴۰
F۲۸	۴۰	۰	۲	۰	۱۰	۸	۴۰
F۲۹	۰	۴۰	۲	۲	۸	۸	۴۰
F۳۰	۲۰	۲۰	۱	۱	۸	۱۰	۴۰
F۳۱	۲۰	۲۰	۲	۰	۸	۱۰	۴۰
F۳۲	۱۰	۴۰	۲	۰/۵	۵	۲/۵	۴۰
F۳۳	۲۰	۲۰	۱	۱	۱۰	۸	۴۰
F۳۴	۰	۴۰	۱	۱	۸	۱۰	۴۰
F۳۵	۰	۴۰	۰	۰	۱۰	۱۰	۴۰

جدول ۴. فرمولاسیون های گروه C حاوی ۳۰٪ دارو و درصدهای مختلف اکسیبیان ها

	Avicel	Lactose	Aerosil	MgStearate	PVP	AcDiSol	Cefuroxime
F۳۶	۴۰	۲۰	۲	۰/۵	۲/۵	۵	۳۰
F۳۷	۴۰	۱۰	۱	۱	۸	۱۰	۳۰
F۳۸	۱۰	۴۰	۲	۲	۸	۸	۳۰
F۳۹	۴۰	۱۰	۰	۰	۱۰	۱۰	۳۰
F۴۰	۱۰	۴۰	۱	۱	۸	۱۰	۳۰
F۴۱	۴۰	۱۰	۲	۰	۸	۱۰	۳۰

شکل ۱ منحنی های درصد رهش دارو در برابر زمان برای فرمولاسیون های منتخب را نشان می دهد.



شکل ۱. درصد آزادسازی دارو در محیط انحلال برای فرمولاسیون های منتخب (داده های وارد شده میانگین ۳ نمونه قرص برای هر نوع فرمولاسیون می باشد)

برای بررسی رهش دارو از قرص های ساخته شده، از هر گروه از فرمولاسیون های طراحی شده، یک نمونه مناسب و قابل قبول بر اساس خصوصیات ریزش پذیری پودر اولیه و سختی قرص ساخته شده، برای تست انحلال انتخاب شد که فرمولاسیون های منتخب در جدول ۵ آورده شده اند.

جدول ۵. ریزش پذیری پودر و سختی قرص ساخته شده فرمولاسیون های انتخاب شده برای تست انحلال

	Flow (s)	Hardness (N)
F۳	۴/۶۸±۰/۲۲	۱۵۳/۰۰±۳/۰۰
F۱۲	۵/۹۲±۰/۴۳	۱۸۰/۰۰±۷/۵۴
F۲۷	۵/۵۹±۰/۳۹	۱۶۰/۳۳±۲/۰۸
F۳۷	۵/۴۹±۰/۲۴	۱۷۷/۰۰±۷/۸۱

۴- بحث

نتایج نشان داد که قرص های تهیه شده به روش کمپرسیون مستقیم براساس فرمولاسیون های طراحی شده توسط طرح های عاملی، علاوه بر داشتن خصوصیات ریزش پذیری و سختی مطلوب، قادرند دارو را به طور قابل قبول

پس از ثبت میزان جذب نمونه ها توسط دستگاه اسپکتروفتومتر UV، از معادله به دست آمده از منحنی کالیبراسیون برای به دست آوردن غلظت دارو در محیط انحلال در هر زمان و نیز درصد رهش آن استفاده شد.

سفوروکسیم اکستیل در ۳۰ دقیقه نباید کمتر از ۶۰٪ باشد (۱۱). با توجه به شکل ۲ فرمولاسیون های منتخب F_{۳۷}، F_{۲۷}، F_{۱۲}، F_۳ در عرض ۳۰ دقیقه به ترتیب ۸۹٪، ۷۳٪، ۹۱٪، و ۷۳٪ ماده مؤثره خود را آزاد نموده اند که در تطابق کامل با استانداردهای موجود می باشد. همچنین این فرمولاسیون ها قادرند کل مقدار داروی خود را در عرض یک ساعت، یعنی در طول مدت اقامت قرص در معده آزاد کنند.

۵- نتیجه گیری

استفاده از طرح های عاملی در طراحی فرمولاسیون های مطلوب قرص سفوروکسیم اکستیل، باعث کوتاه تر شدن پروسه ساخت توسط فرمولاتور می گردد. هم چنین با استفاده از این ابزار آماری و با روش کمپرسیون مستقیم بدون نیاز به گرانولاسیون می توان قرص سفوروکسیم اکستیل با خواص مطلوب تهیه کرد و با جلوگیری از دگراداسیون این دارو در طول پروسه ساخت، پایداری آن را تضمین نمود.

در محیط انحلال آزاد کنند به گونه ای که همه آن ها دارای (Q) Tolerance مطابق فارماکوپه هستند.

همان طور که در جدول ۵ مشاهده می کنید هر ۴ فرمولاسیون F_{۳۷}، F_{۲۷}، F_{۱۲}، F_۳ دارای زمان ریزش پذیری ۵/۵-۴/۵ ثانیه و سختی ۱۸۰-۱۵۰ نیوتن می باشند که مطلوب است. فرمولاسیون F_۳ که دارای ۶۰ درصد سفوروکسیم اکستیل، و ماکزیمم مقدار پلی وینیل پیرولیدون (PVP) و آئروزیل نسبت به فرمولاسیون های منتخب دیگر بود، در زمان ۵ دقیقه ۶۵ درصد دارو را آزاد کرد. از طرفی فرمولاسیون F_{۲۷} که دارای ۴۰ درصد سفوروکسیم اکستیل، و کمترین مقدار پلی وینیل پیرولیدون (PVP) و آئروزیل نسبت به دیگر فرمولاسیون ها بوده است همان میزان ۶۵ درصد دارو را در ۵ دقیقه آزاد نمود. فرمولاسیون F_{۱۲} با ۵۰ درصد سفوروکسیم اکستیل و حداقل مقدار کراس کارملوز سدیم (Ac-Di-Sol)، و فرمولاسیون F_{۳۷} با ۳۰ درصد سفوروکسیم اکستیل، و حداکثر مقدار کراس کارملوز سدیم (Ac-Di-Sol)، ۴۰ درصد دارو را در ۵ دقیقه آزاد کردند. بر اساس فارماکوپه USP مقدار ماده مؤثره آزاد شده از قرص

References:

1. Mcevoy G.K., Cephalosporins: Cefuroxime sodium. Cefuroxime axetil, in: AHFS information, American society for hospital pharmacistsinc., MD, 2003, 223-231.
2. Can N., Altiokka G., Aboul-Enein H. Determination of cefuroxime axetil in tablets and biological fluids using liquid chromatography and flow injection analysis. *Analytica. Chemica. Acta*, 2008, 576: 246-252.
3. Halbert G.W. Pharmaceutical development. In: Griffin JP, Grady JO, Wells FO. The text book of pharmaceutical medicine. Greystone Books Ltd., Caulside Drive, Antrim, N. Ireland, 1993, 39-40.
4. Shangraw R.F. Direct compression tableting. In: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Vol. 4, 2nd ed. Marcel Dekker, USA, 1988, 85-246.
5. *Pharmaceutical Codex, Principles and practice of pharmaceutics*, 12th ed., Pharmaceutical Press, London, 1994, 9-11.
6. Shangraw R.F. In: Liberman Ha, Lachman L, Schwartz JB. *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*, vol. 1, Marcel Dekker, New York, 1989, 109-164.
7. Ibrahim Y.K. and Olurinola P.F.. Comparative microbial contamination levels in wet granulation and direct compression methods of tablet production. *Pharm. Acta. Helv.*, 1991, 66: 293-301.
8. Gohel M.C. A review of co-pressed directly compressible excipients. *J. Pharm. Sci.*, 2005, 8 (1): 76-93.
9. Jivraj M., Martini L.G., Thomson C.M. An overview of different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharm. Sci. Technol.*, 2000, 3 (2): 58-63.
10. Armstrong N.A., James K.C. *Understanding Experimental Design and interpretation in Pharmaceutics*. Ellis Horwood, New York, 1990, 27-54.
11. U. S. Pharmacopeia. *The official compendia of standards*, 2009, 1864.