

نقش پلیمرها در میکروانکپسولاسیون استیل سالیسیلیک اسید

دکتر علی نخودچی^۱ - دکتر پروین ذاکری^۲ - دکتر هادی ولیزاده^۳ - دکتر داود حسن زاده^۴

Title: Performance of polymers in Microcapsules of Acetyl salicylic Acid

Authors: Ali Nokhodchi^{1*}, Parvin ZakeriMilani², Hadi Valizadeh³, Davoud HassanZadeh⁴

Abstract: Acetyl salicylic acid (ASA) was encapsulated with cellulose acetate phthalate (CAP), ethylcellulose (EC) or their mixtures by an emulsion non-solvent addition method. The release profiles of prepared microcapsules with different ratios of drug to polymer (10:1 and 4:1) and tableted microcapsules were evaluated at pH 1.2 or 6. The results showed that a reduction in the ratio of drug to polymer resulted in a reduction in release rate. The microcapsules prepared with EC showed the lowest release rate. The *in vitro* release studies showed that the drug release rate decreased after tableting, because of the formation of a non-disintegrating matrix. Release of ASA at pH 6 is significantly higher in all microcapsules, even when using EC which is not water soluble. This is probably due to better solubility of ASA at pH 6 indicating incomplete film formation around the ASA particles. Release data were examined kinetically and the ideal kinetic models were estimated for drug release. The results showed that for tableted microcapsules the highest correlation coefficient was achieved with the zero-order release. For tableted microcapsules containing CAP or the mixture of CAP and EC contribution of erosion was higher than that of untableted microcapsules.

Keywords: *Microencapsulation, Release rate, Kinetic of release, Tableted microcapsules, Non-solvent addition technique, cellulose acetate phthalate, Ethylcellulose*

۱- استادیار دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز.

1- Assistant Professor, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences.

۲- دانشجوی دوره PhD دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز.

2- PhD. Student, school of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences.

۳- دانشجوی دوره PhD دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز.

3- PhD. Student, school of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences.

۴- دانشیار دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز.

4- Associated Professor, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences .

خلاصه

در تحقیق حاضر استیل سالیسیلیک اسید با سلولز استات فتالات (CAP) اتیل سلولز (EC) و یا مخلوط آنها به روش افزودن انحلال انکپسوله گردید و سپس منحنی های رهش دارو از میکرو کپسولهای تهیه شده با نسبتهای مختلف دارو و پلیمر و نیز رهش دارو از میکرو کپسولهای پرس شده ارزیابی شد. نتایج نشان داد که کاهش نسبت دارو به پلیمر باعث کاهش سرعت آزاد سازی دارو می گردد. میکرو کپسولهای تهیه شده با اتیل سلولز، حداقل سرعت آزاد سازی را داشته اند همچنین سرعت آزاد سازی در میکرو کپسولهای پرس شده کاهش نشان داد که احتمالاً به علت تشکیل ماتریکس غیر قابل دزانتگراسیون می باشد. مطالعات کینتیک آزاد سازی دارو از هر فرمولاسیون نشان داد که رهش دارو از میکرو کپسولهای پرس شده از کینتیک درجه صفر پیروی می کند و نیز فرسایش قابل ملاحظه ای در میکرو کپسولهای پرس شده CAP یا EC و یا مخلوط آنها در مقایسه با میکرو کپسولهای غیر پرس شده مشاهده می شود. بر اساس معادله پیاس برای میکرو کپسولهای تهیه شده با EC، کینتیک رهش تقریباً درجه صفر می باشد ($n=0.927$)

کل واژگان: میکروانکپسولاسیون، سلولز استات فتالات، اتیل سلولز، کینتیک آزاد سازی، روش افزودن انحلال، سرعت آزاد سازی، میکرو کپسولهای پرس شده

مقدمه

محتوی سدیم فنوباریتال با روکشی از اتیل سلولز را تحت فشار تراکم $39-358/9$ MPa به صورت قرص در آوردند. در همان سال Nixon و همکاران وی قرصهای آهسته رهش غیر قابل دزانتگراسیون را فرموله کردند و خاطر نشان کردند که سرعت انحلال میکرو کپسولهای پرس شده متناسب با فشار تراکم و سایز میکرو کپسولهاست (۴).

در سال ۱۹۸۰ Nixon و Hassan مشاهده کردند که به هنگام تراکم میکرو کپسولها جدار آنها آسیب می بیند و همین باعث افزایش سرعت آزاد سازی دارو می گردد (۵) مطالعات *Invitro* بر روی سرعت رهش نیترو فورانتوئین از میکرو کپسولهای تهیه شده با روکش پلی اپسیلون کاپرولاکتون توسط Dubernet و همکاران وی در سال ۱۹۸۷ انجام شد نتایج حاکی از کاهش سرعت نیترو فورانتوئین بعد از پرس میکرو کپسولها بود که احتمالاً به علت تشکیل ماتریکس غیر قابل دزانتگراسیون می باشد (۶).

میکروانکپسولاسیون علاوه بر مصارف متعدد دیگر برای آهسته کردن و بهتر کردن رهش دارو نیز استفاده می شود. روکشها و پروسه های مختلفی جهت میکروانکپسولاسیون می توان بکار برد. روش افزودن نا حلال توسط بسیاری از افراد کار شده است و مقالات خیلی زیادی در مورد میکروانکپسولاسیون داروها با استفاده از یک پلیمر به تنهایی نظیر اتیل سلولز یا سلولز استات فتالات ارائه شده است (۱ و ۲) ولی هیچگونه مدرکی دال بر استفاده از دو پلیمر جهت روکش دادن ذرات وجود ندارد.

میکرو کپسولها به دلیل مشکل شکنندگی در حین تراکم، اغلب بصورت قرص تهیه نشده اند. اگر چه فرمولاسیونهای آهسته رهش متعددی از میکرو کپسولها گزارش شده اند، لیکن طراحی شان طوری است که دزانتگره نمی شوند. Jalsenjak و همکاران وی در سال ۱۹۷۸ میکرو کپسولهای

در دمای °C ۴۰-۳۵ به مدت ۱۰ دقیقه هم خورده و سپس ۵۰cc کلروفرم یا سیکلوهگزان (ناحلال) در طی ۵ دقیقه به آن اضافه می گردد و دوباره به مدت ۱۵ دقیقه همزده می شود.

در مرحله بعدی پارافین مایع دکانته شده و میکروکپسولهای جمع آوری شده، دو بار با ۵۰cc کلروفرم یا سیکلوهگزان جهت از بین بردن بقایای روغنی روی آنها شسته می شوند و تحت فشار کاهش یافته حداقل به مدت ۱۲ ساعت خشک می گردند.

اگر عامل روکش دهنده EC و یا مخلوط EC و CAP باشد بعنوان نا حلال از سیکلوهگزان می توان استفاده نمود.

آماده سازی قرصها

قرصها به روش تراکم مستقیم میکروکپسولها با سنبه ۱۰ mm و با ماشین تک ضربه ای ساخته شد (Erweka-Korch). نسبت دارو به پلیمر برای کلیه میکروکپسولهای پرس شده ۴ به ۱ بود. مخلوط های فیزیکی ASA و پلیمرها نیز تحت همان شرایط پرس گردید و سپس مطالعات آزاد سازی دارو از آنها به عمل آمد.

مطالعات سرعت انحلال

از متد Basket (USP apparatus) برای مطالعات سرعت انحلال (in vitro) مورد استفاده قرار گرفت. بعنوان محیط انحلال از دو محیط با pH = ۱/۲ (محیط معدی) بدون پیسین و pH = ۶ (محیط مایع روده ای) استفاده شد. سرعت دستگاه ۵ دور در دقیقه بود.

مقدار ۱۰۰ mg میکروکپسول را در ۹۰۰ سی سی از محیط انحلال در دمای °C ۳۷ قرار داده و در فواصل زمانی مناسب ۵ سی سی نمونه برداشته،

اهداف تحقیق حاضر عبارتند از:

- ۱- آماده کردن میکروکپسولهای ASA با استفاده از CAP و EC و مخلوط آنها (۱:۱) بعنوان روکش با استفاده از متد افزودن ناحلال (Emulsion non-solven addition method)
- ۲- مطالعه اثر مخلوط دو گانه مواد روکش دهنده روی سرعت رهش دارو
- ۳- مقایسه سرعت رهش دارو از میکروکپسولها، میکروکپسولهای پرس شده و مخلوط فیزیکی آنها. در این مطالعه همچنین کینتیک رهش دارو از فرمولاسیونهای مختلف بررسی شده است.

مواد لازم

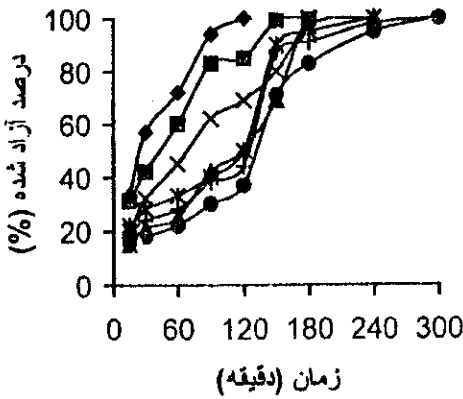
استیل سالیسیلیک اسید (ASA) - استون - کلروفرم - پارافین مایع - سلولز استات فتالات - اتیل سلولز ۱۰۰ سانتی پواز - سیکلوهگزان

روش کار

آماده سازی میکروکپسولها

میکروکپسولهای ASA به روش افزودن ناحلال (ENSA) تهیه گردید. در این روش از پلیمر EC, CAP و یا مخلوط آنها به نسبت مساوی به عنوان عامل روکش دهنده، استون به عنوان حلال پلیمر، کلروفرم و سیکلوهگزان به عنوان ناحلال و پارافین مایع به عنوان حامل استفاده شد. در مورد هر نوع روکشی، ۳ بچ تهیه شد. طرز تهیه بدین ترتیب است: ابتدا EC, CAP و یا مخلوط آنها (۱:۱) در استون حل می گردد.

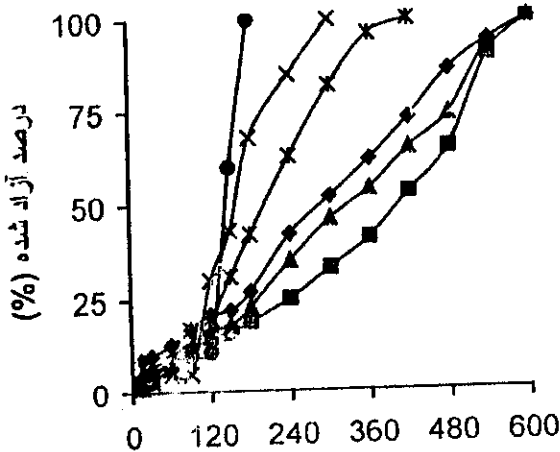
ذرات ASA در پارافین مایع در حین همزدن با سرعت ۵۰۰ دور در دقیقه پراکنده شده و محلول پلیمر به آرامی با استفاده از یک بورت در طی ۵ دقیقه به مخلوط فوق اضافه می گردد مخلوط حاصله



Aspirin powder
CAP:Drug (1:10)
EC:Drug (1:10)
CAP:EC:Drug (0.5:0.5:10)
CAP:Drug (1:4)
EC:Drug (1:4)
CAP:EC:Drug (0.5:0.5:4)

شکل ۱- پروفایل سرعت انحلال آسپیرین از میکروکپسولهای حاوی پلیمرهای مختلف

شکل ۲ نتایج حاصل از مطالعه تاثیر پرس نمودن میکروکپسولها و مخلوط فیزیکی آنها را روی رهش دارو نشان می دهد و از این شکل مشخص است که پرس نمودن میکروکپسولها باعث شده است که رهش دارو شدیداً کند شود مقایسه رهش این میکروکپسولها با مخلوط فیزیکی ساده دارو با پلیمر مربوطه نشان می دهد که چنین کاهش در رهش مخلوط های فیزیکی پرس شده این مواد ایجاد نمی شود.



Tableted:
CAP (microcapsules)
EC (microcapsules)
CAP + EC (microcapsules)
CAP (physical mixture)
EC (physical mixture)
CAP + EC (Physical mixture)

شکل ۲- پروفایل سرعت انحلال آسپیرین از مخلوطهای فیزیکی و میکروکپسولهای قرص شده

فیلتره کرد و سپس جهت ثابت نگهداشتن حجم محیط انحلال بلافاصله ۵ سی سی از محیط انحلال تازه وارد می کنیم. بعد از دو ساعت pH محیط را با استفاده از بافر استات از ۱/۲ به ۶ می رسانیم و در نهایت نمونه های گرفته شده را در طول موجهای ۲۷۸ نانومتر (برای محیط اسیدی) و ۲۴۰ نانومتر (برای محیط بافری) توسط اسپکتروفتومتر UV-Visible آنالیز می کنیم و میانگین ۳ نمونه را در مورد هر فرمول یعنی برای محاسبه سرعت رهش دارو مورد استفاده قرار می دهیم.

تعیین محتوای دارویی میکروکپسولها

برای تعیین کل داروی موجود در میکروکپسولها، ۱۰۰ میلی گرم از میکروکپسولها را به پودر ریز تبدیل کرده و در ۱۰۰۰ سی سی HCL ۱ نرمال توسط همزدن حل می کنیم. و سپس میزان ASA موجود را در ۲۷۸ نانومتر توسط اسپکتروفتومتر تعیین می کنیم. این کار در مورد هر بیج از میکروکپسولها صورت می گیرد.

نتایج

نتایج حاصل از مطالعه تاثیر نسبت دارو به پلیمر و نوع روکش روی رهش دارو در شکل ۱ آمده است نتایج نشان می دهد که بطور کلی با افزایش میزان روکش سرعت رهش دارو کاهش می یابد ولی این کاهش در سرعت رهش دارو خیلی چشمگیر نمی باشد.

بحث

دارویی میکروکپسولهای تهیه شده از پلیمرهای مختلف در جدول (۱) آمده است. نتایج نشان می دهد که تفاوت محسوسی در محتوای دارویی میکروکپسولهای تهیه شده از پلیمرهای مختلف وجود ندارد ($P < 0/05$) جدول ۱ همچنین نشان می دهد که عملاً محتوای دارویی میکروکپسولها کمتر از مقدار تئوری محاسبه شده است و این احتمالاً به علت حل شدن بعضی از ذرات دارویی بوسیله حلال پلیمر یا نا حلال می باشد.

پروسه میکروانکپسولاسیون با استفاده از متد. ENSA، شامل پراکندن ماده دارویی در حاملی است که با حلال پلیمر غیر قابل اختلاط است و دارو و پلیمر نیز در آن حل نمی شود. سپس یک ناحلال پلیمر که قابل اختلاط با حلال پلیمر و غیر قابل اختلاط با حامل است به سیستم افزوده می شود. بنابراین رسوب پلیمر به دور ذرات دارو و تشکیل میکروکپسول صورت می گیرد. محتوای

جدول ۱- داده های مقدار داروی موجود در داخل میکروکپسولها (نسبت دارو به پلیمر ۴ به ۱ میباشد).

پلیمر	مقدار داروی موجود	
	مقدار تئوری	مقدار آزمایش شده
EC	۸۰	$71/31 \pm 1/80$
CAP	۸۰	$71/69 \pm 0/95$
EC + CAP (1:1)	۸۰	$69/69 \pm 0/74$

میکروکپسولهای با نسبت دارو به پلیمر ۴ به ۱ بدست آمد. نمودارهای سرعت انحلال در شکل ۲ نشان می دهد که کاهش نسبت دارو به پلیمر موجب تشکیل روکش ضخیم روی ذرات دارو و مانعت زیاد رهش ASA می گردد.

با افزایش غلظت پلیمر در روکش میکروکپسولها اختلافات درصد داروی آزاد شده در $pH=1/2$ میان میکروکپسولهای تهیه شده با پلیمرهای مختلف کاهش نشان می دهد جالب توجه است که تغییر pH از $1/2$ به ۶ باعث افزایش چشمگیر در سرعت رهش می گردد. (شکل ۲) که علتش احتمالاً افزایش محلولیت CAP در pH بالای ۵ و یا افزایش محلولیت EC در pH بالاتر باشد یعنی سرعت رهش دارو در مورد هر دو روکش CAP, EC وابسته به pH است.

شکل ۱ منحنی های رهش ASA از میکروکپسولهای تهیه شده با پلیمرهای مختلف را نشان می دهد. EC در $pH=1/2$ و $pH=6$ نامحلول است در حالی که CAP در pH برابر ۶ قابل حل است و محلولیت آن وابسته به pH است. بطوری که در pH های بالای ۵ حل می شود مطابق شکل ۱ میکروکپسولهای تهیه شده با EC وقتی نسبت دارو به پلیمر ۱۰ به ۱ باشد، سرعت آزاد سازی طولانی تری نسبت به بقیه میکروکپسولها نشان می دهند بعنوان مثال بعد از ۲ ساعت در $pH=1/2$ فقط ۵۰٪ و ۸۵٪ و ۶۹٪ دارو به ترتیب از EC و CAP و مخلوط آنها به نسبت مساوی آزاد شده است. این نشان می دهد که نقش EC در رنارد کردن رهش دارو بیشتر از نقش CAP و مخلوط CAP و EC است. نتایج مشابهی برای

یک نزدیکی باشد به همان اندازه کینتیک رهش دارو به درجه صفر نزدیک تر خواهد بود. نتایج حاصل از آنالیز مدل‌های کینتیکی برای انواع فرمولاسیون‌ها نشان داده که بالاترین ضریب همبستگی عمدتاً برای کینتیک درجه صفر و یا Korsmey حاصل شده است.

به عنوان مثال ضریب همبستگی برای میکروکپسول‌های حاوی سلولز استات فتالات و اتیل سلولز برای معادله توانی پیاس ۰/۹۹۷ بوده و ضریب همبستگی برای میکروکپسول‌های قرص شده حاوی CAP یا EC+CAP که از آزاد سازی درجه صفر تبعیت می‌کنند بترتیب برابر ۰/۹۹۷ و ۰/۹۹۴ می‌باشد. مقایسه مقادیر n بدست آمده از معادله ۴ برای فرمولاسیون‌های مختلف نشان می‌دهد که پرس نمودن میکروکپسول‌ها باعث افزایش مقدار n می‌گردد. بطوریکه پرس نمودن میکروکپسول‌های حاوی اتیل سلولز باعث افزایش مقدار n از ۰/۷۱۱ به ۰/۹۲۷ می‌گردد نتایج مشابهی نیز در مورد میکروکپسول‌های حاوی سلولز استات فتالات و مخلوط اتیل سلولز و سلولز استات فتالات بدست آمده بطور کلی نتایج نشان می‌دهد که نه تنها پرس نمودن میکروکپسول‌ها باعث رتارداسیون آنها می‌شود بلکه کینتیک رهش دارو را نیز تغییر داده و به درجه صفر نزدیک تر می‌کند.

شکل ۲- نمودار حاصل از اندازه گیری سرعت، انحلال دارو از میکروکپسول‌های پرس شده با نسبت دارو به پلیمر (۴ به ۱) را نشان می‌دهد. آزاد سازی دارو در پایان ۱۰ ساعت کامل می‌گردد. مطابق شکل سرعت رهش دارو بعد از پرس میکروکپسول‌ها کم می‌شود که علت آن احتمالاً تشکیل ماتریکس غیر قابل درزانتگراسیون می‌باشد. با استفاده از مدل‌های ریاضی زیر کینتیک رهش دارو از انواع فرمولاسیون‌های تهیه نشده آنالیز گردید.

$$1- \text{ کینتیک درجه صفر با معادله } Q=Q_0+K_0 t$$

$$2- \text{ کینتیک درجه اول با معادله } \ln(100-Q)=\ln Q_0-K_1 t$$

$$3- \text{ معادله هیگوشی (ریشه دوم زمان) } Q=K_H t^{1/2}$$

$$4- \text{ معادله پیاس } Q=K_p t^n$$

در معادلات فوق Q درصد داروی آزاد شده در زمان t است و K_H و K_1 و K_0 ثوابت معادلات می‌باشند.

K_p ثابتی است که به خصوصیات ژئومتریکی و ساختمانی دستگاه اندازه گیری سرعت انحلال بستگی دارد و n نمایی است که نشان دهنده مکانیسم آزاد سازی است. وقتی n به ۰/۵ نزدیک باشد آزاد سازی کنترل شده توسط دیفوزیون (اصل فیک) را خواهیم داشت و اگر $n < 1$ باشد انتقال غیر فیک است و اگر $n = 1$ باشد انتقال با کینتیک درجه صفر صورت می‌گیرد هر قدر n به

References:

- 1- Pongpaibul Y., Withworth C. W., Microencapsulation by emulsion non-solvent addition method , Drug Dev. Ind. Pharm. , 1986, 12: 2387-2402 .
- 2- Nokhodchi A., Farid Dj., Effect of various factors on microencapsulation of acetyl salicylic acid by a non-solvent method , S.T.P. Pharma Sci. , 1992 , 2: 279-283 .
- 3- Korsmeyer R. W., Gurney R., Doelker E., Buri P., Peppas N. A., Mechanisms of potassium chloride release from compressed hydrophilic polymeric matrices , J. Pharm. Sci., 1983 , 72 :1189-1191 .
- 4- Nixon J. R., Jalsenjak I., Nicolaodou C. F., Harris M., Release of drug from suspended and tableted microcapsules , Drug Dev. Ind. Pharm. , 1978 , 16: 1829-1842.
- 5- Nixon J. R., Hassan M., The effect of tableting on the dissolution behavior of thiabendazole microcapsules , J. Pharm. Pharmacol. , 1980 , 32: 857-859.
- 6- Dubernet C., Benoit J.P., Couarrage G., Duchene D. , Microencapsulation of nitrofurantoin in poly (- caprolactone) :tableting and invitro release studies , Int. J. Pharm. , 1987 , 35 :145-156 .