

بررسی تاثیر ویسکوزیته، اندازه ذره ای پلیمر و نیروی تراکم بر سرعت آزاد شدن دیکلوفناک سدیم از ماتریکسهای اتیل سلولز

دکتر فاطمه صادقی^۱، دکتر هادی افراسیابی^۲ و دکتر زهرا فرزادنی^۳

Title: Effect of polymer viscosity, polymer particle size and compaction force on diclofenac sodium release from ethylcellulose matrices

Authors: Dr. F. Sadeghi¹, Dr. H. Afrasiabi Garekani², Dr. Z. Farzadnia³

Abstract: Ethylcellulose (EC) is a widely used polymer in the production of sustained release dosage form. This polymer has been used mostly in process of microencapsulation and also in film coating of pellets and granules in order to control drug release rate. Recently the application of EC in the production of hydrophobic and inert matrices has been investigated and the factors affecting drug release from these matrices have been evaluated.

The purpose of this study was to investigate the effect of polymer viscosity, polymer particle size and compaction force on the release of sparingly soluble drug (Diclofenac sodium) from ethylcellulose matrices.

The results showed that matrices prepared from higher viscosity grade of EC released their drug content in faster rate than matrices prepared from lower viscosity grade. All matrices disintegrated during dissolution test but the time taken for complete disintegration was dependent on viscosity of the polymer, being longer for lower viscosity grades of polymer. This was attributed to the decrease in tablet crushing strength with increasing viscosity of the polymer which facilitated the diffusion of dissolution medium into the matrices.

Investigation of the effect of polymer particle size on drug release showed that matrices prepared from coarser particles released their drug content slower than those prepared from smaller particles. This effect was due to more rapid disintegration of matrices prepared from smaller particle size of polymer. The results of this study also showed that compaction force has greatly affected drug release rate from EC matrices. Increasing the compaction force increased the crushing strength of matrices and subsequently the rate of drug release decreased.

In all matrices the main mechanism controlling drug release rate was found to be erosion.

Key words: Matrix, Sustain release, Ethyl cellulose, Viscosity, Compression force, Particle size.

۱- استادیار دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد. Assistant Professor, School of pharmacy, Mashhad Medical Sciences University.

۲- استادیار دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد. Assistant Professor, School of pharmacy, Mashhad Medical Sciences University.

۳- Pharm. D.

دکتر داروساز.

خلاصه

اتیل سلولز یکی از پلیمرهای پر مصرف در ساخت فرآورده های آهسته رهش می باشد که به ویژه در روکش دهی پلتها و میکروانکپسولاسیون استفاده شده است. کاربرد این پلیمر در تهیه ماتریکسهای هیدروفوب نیز مورد توجه بوده است و در تعدادی از مطالعات فاکتورهای مؤثر در رهش دارو از این ماتریکسها مورد ارزیابی قرار گرفته است. در این تحقیق تاثیر ویسکوزیته، اندازه ذره ای پلیمر و نیروی تراکم بر رهش یک داروی با محلولیت نسبتا کم (دیکلوفناک سدیم) از ماتریکسهای اتیل سلولز تهیه شده به روش پرس مستقیم مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج نشان داد که با کاهش ویسکوزیته پلیمر سختی قرصهای تهیه شده در نیروی مشابه افزایش یافته و متعاقبا سرعت آزاد سازی دارو کاهش یافت. تمامی ماتریکسها در طی تست انحلال متلاشی شده و از هم پاشیدند و زمان لازم برای متلاشی شدن آنها با افزایش ویسکوزیته پلیمر کاهش یافت. در بررسی اندازه ذره ای پلیمر ملاحظه گردید که افزایش در اندازه ذره ای پلیمر در محدوده بررسی شده، تاثیر قابل ملاحظه ای در سختی قرصها نداشته ولی نمودارهای آزاد سازی دارو به ویژه در بخشهای انتهائی تحت تاثیر اندازه ذره ای پلیمر قرار گرفتند و ماتریکسهای حاصل از اندازه ذره ای بزرگ تر پلیمر داروی خود را آهسته تر آزاد کردند. این اثر به دیرتر متلاشی شدن ماتریکسهای حاصل از اندازه ذره ای بزرگتر پلیمر نسبت داده شد. در بررسی تاثیر نیروی تراکم مشاهده گردید که با افزایش نیروی سختی قرصها افزایش یافت و در نتیجه آن سرعت آزاد سازی دارو از ماتریکسها کاهش یافت.

گل واژه گان : ماتریکس، آهسته رهش، اتیل سلولز، ویسکوزیته، نیروی تراکم، اندازه ذره ای

مقدمه

سلولز یکی از پلیمرهای هیدروفوب و بی اثر است که خصوصیات مناسب آن از قبیل عدم سمیت، پایداری در مدت زمان نگهداری و خصوصیات تراکم پذیری مطلوب، آن را به عنوان حامل مناسبی برای تهیه فرآورده های آهسته رهش ساخته است و به همین دلیل از این پلیمر به طور وسیعی در ساخت انواع فرآورده های آهسته رهش از جمله ماتریکسها استفاده شده است (۱، ۲، ۳). در این ماتریکسها ابتدا داروی موجود در سطح ماتریکس در تماس با محیط انحلال حل شده و سپس با نفوذ محیط انحلال به داخل ماتریکس از طریق منافذ، داروی موجود در بخشهای داخلی تر ماتریکس حل شده و به خارج از ماتریکس از لابه لای شبکه پلیمری انتقال می یابد. بنابراین ساختمان شبکه منافذ در روند رهش دارو از اهمیت

در سالهای اخیر تلاشهای زیادی جهت طراحی اشکال داروئی خوراکی با رهش کنترل شده که دارای مزایای متعدد می باشند انجام شده است و روشهای گوناگونی برای تهیه اشکال داروئی پیوسته رهش خوراکی پیشنهاد شده است که از آن میان می توان تشکیل کمپلکسهای داروئی، روکش دادن گرانولها یا پلتهای داروئی و تهیه قرصهای ماتریکسی را نام برد. در این بین تهیه قرصهای ماتریکسی به عنوان ساده ترین و در عین حال ارزانترین شیوه تهیه اشکال داروئی خوراکی پیوسته رهش مورد توجه بوده است. سیستمهای ماتریکسی در واقع به سیستمهایی که شامل توزیع یکنواختی از دارو در یک پلیمر کنترل کننده سرعت رهش می باشد اطلاق می گردد. اتیل

زیادی برخوردار است. مطالعات بسیاری نشان داده است که عوامل متعددی می توانند ساختمان این شبکه منافذ را تحت تاثیر قرار داده و در نتیجه در رهش دارو از این ماتریکسها مؤثر باشند. اثر عواملی مثل ویسکوزیته پلیمر (۲، ۴)، نسبت دارو به پلیمر (۵، ۶)، اندازه ذره ای پلیمر (۲)، نیروی استفاده شده جهت ساخت قرص (۲، ۴) و حضور پلیمرهای دیگر (۲) در رهش داروهای محلول از این پلیمر بررسی شده است. ولی تاثیر چنین فاکتورهائی بر روی رهش داروهای کم محلول مورد مطالعه قرار نگرفته است. لذا این مطالعه با هدف بررسی عواملی مانند ویسکوزیته و اندازه ذره ای پلیمر و همچنین نیروی تراکم بر روی سرعت آزاد سازی یک داروی با محلولیت نسبتاً کم از ماتریکس اتیل سلولز انجام گردید که به این منظور از دیکلوفناک سدیم به عنوان مدل دارویی کم محلول استفاده شد.

مواد

مواد مورد استفاده در این مطالعه عبارت بودند از: اتیل سلولز با سه ویسکوزیته ۷cps و ۱۰ و ۱۰۰ (Colorcon) دیکلوفناک سدیم (شرکت داروپخش) پتاسیم دی هیدروژن فسفات و هیدروکسید سدیم (کارخانه Merk) و آب مقطر.

روشها

طرز تهیه مخلوط فیزیکی دارو و پلیمر

ابتدا دارو و هر یک از پلیمرها سائیده شده و از الک ۱۲۵ μ m عبور داده شدند جهت تهیه مخلوط فیزیکی با نسبت ۱ به ۲ از دارو به پلیمر، مقادیر مورد نیاز از هر ماده را دقیقاً توزین کرده سپس پودرها در مخلوط کن Tumbling به مدت ۱۰ دقیقه کاملاً مخلوط

تعیین مقدار دارو در مخلوط ها

به منظور ارزیابی روش تهیه مخلوط و همچنین جهت ساخت ماتریکس ها این تست انجام گردید. برای این منظور ابتدا سه نمونه ۴۰۰ mg از هر یک از مخلوط ها دقیقاً توزین شده سپس این نمونه ها به بالن ژوژه های ۱۰۰ mL محتوی اتانل منتقل گردید و بعد از اطمینان از حل شدن کامل پودر به حجم رسانده شد. سپس بعد از رقیق سازی مناسب مقدار داروی موجود در نمونه های برداشته شده توسط روش اسپکترسکوپی ماوراءبنفش در طول موج ۲۸۲ nm و با توجه به معادله خط حاصل از منحنی استاندارد رسم شده برای غلظتهای مختلف دیکلوفناک سدیم در اتانل در همین طول موج، تعیین گردید. لازم به ذکر است که در این طول موج اتیل سلولز حل شده در محلول هیچ تداخلی با جذب دیکلوفناک سدیم ندارد. باتوجه به آنکه محتوای داروی موجود در نمونه های برداشته شده از مخلوط ها بین ۱۰۲-۹۹٪ تعیین شد. لذا روش تهیه مخلوط بسیار مناسب ارزیابی گردید.

تهیه قرص ها

جهت ساخت قرص از دستگاه قرص سازی تک سنبه ای Korcsh (مدل EK-0-72) استفاده شد. این دستگاه مجهز به Strain gauge بوده که نیروی وارد بر سنبه ها را در هنگام فشار بر روی نمایشگر دیجیتال نمایش می دهد. مخلوطهای تهیه شده توسط سنبه و قالب ۱۰ mm متراکم گردیدند. مقدار لازم از هر مخلوط که محتوی ۱۰۰ mg دارو بود دقیقاً توزین شد و بصورت دستی داخل حفره قالب جای داده شد. قبل از تهیه هر یک از قرصها، با پنبه آغشته به سوسپانسیون ۱٪ استتارات منیزیم در استن اطراف

۱) انجام گردید. سرعت آزادسازی دیکلوفناک سدیم از قرص های تهیه شده در ۱۰۰۰ mL محیط بافر فسفات با pH ۶/۸ در دمای ۳۷°C بررسی گردید. سرعت چرخش سبدها ۱۰۰ rpm تنظیم گردید. بعد از شروع تست، نمونه برداری از محلول در فواصل زمانی معینی انجام گردید و سپس جذب محلولهای نمونه برداری شده در طول موج ۲۷۶nm تعیین و با کمک معادله خط حاصل از رسم منحنی استاندارد (در همین طول موج)، درصد داروی آزاد شده محاسبه گردید.

محاسبه کینتیک آزادسازی و مکانیسم رهش دیکلوفناک سدیم از ماتریکسها

جهت تعیین کینتیک رهش دارو از فرمولاسیون های مختلف از دو مدل ریاضی استفاده گردید. بار اول مشخصات خط رگرسیون درصد داروی آزاد شده در مقابل زمان (کینتیک درجه صفر) و بار دیگر مشخصات خط رگرسیون درصد داروی آزاد شده در مقابل ریشه دوم زمان (مدل هیگوشی) محاسبه گردید. بیشترین ضریب همبستگی و کمترین مجموع مربعات خطا بعنوان معیاری جهت تعیین بهترین مدل کینتیکی مورد استفاده قرار گرفت.

جهت بررسی مکانیسم رهش دارو از ماتریکس ها از معادله پیشنهاد شده توسط Peppas (۷) استفاده گردید و توان n که نشان دهنده مکانیسم آزاد سازی دارو است مشخص گردید.

$$Q = Kt^n$$

معادله ۱

Q فراکسیون داروی آزاد شده

K عدد ثابت

n توان رهش

نتایج

حفره قالب و سنبه ها لوبریفیه گردید. تهیه ماتریکسها به چند منظور انجام شد:

بررسی تاثیر ویسکوزیته در رهش دارو: به این منظور از اتیل سلولزهای ۱۰، ۷، ۱۰۰ cps استفاده گردید و مطابق روش ذکر شده در بالا مخلوطهای فیزیکی دارو و پلیمر تهیه شدند و سپس از این مخلوطها قرص تهیه گردید. نیروی مورد استفاده در ساخت قرص در این مرحله روی ۱۰ kN تنظیم گردید.

بررسی تاثیر اندازه ذره ای پلیمر در رهش دارو: جهت بررسی تاثیر اندازه ذره ای از اتیل سلولز ۷cps با فراکسیونهای اندازه ای ۱۸۰-۱۲۵، ۲۵۰-۱۸۰ و ۱۲۵ < μm استفاده گردید. در این مرحله از دو نیروی ۵ و ۱۰ kN جهت ساخت قرص استفاده گردید.

بررسی تاثیر نیروی تراکم در رهش دارو: جهت بررسی نیروی تراکم از اتیل سلولز ۷ cps استفاده شد و مخلوط هایی از دارو و پلیمر با اندازه ذره ای ۱۲۵ μm < تهیه شد و قرصهایی در نیروهای ۵، ۱۰، ۲۰ و ۳۰ kN تهیه گردیدند.

تست های انجام شده بر روی قرص ها

تست سختی

برای انجام آزمایش تعداد ۵ قرص به طور تصادفی از هر سری تولید انتخاب و با استفاده از دستگاه سختی سنج Erweka (مدل TB24)، میزان سختی هر یک از قرص ها ۲۴ ساعت بعد از تهیه تعیین گردید.

تست انحلال

این تست با استفاده از دستگاه تست انحلال ۳ فلاسکه، ساخته شده توسط شرکت شیمی فن برلمان استاندارد های فارماکوپه آمریکا (روش شماره

نتایج تست سختی

تأثیر ویسکوزیته پلیمر بر سختی ماتریکسها

سختی ماتریکس های حاصل از اتیل سلولز با ویسکوزیته های ۷؛ ۱۰ و ۱۰۰ سانتی پواز به ترتیب $14 > 14 >$ ؛ $6/6 \pm 0/6$ کیلوگرم بود. همچنانکه ملاحظه می گردد با افزایش ویسکوزیته پلیمر سختی قرص ها کاهش یافته است.

تأثیر اندازه ذره ای پلیمر بر سختی ماتریکسها

سختی ماتریکس های اتیل سلولز cps ۷ با اندازه ذره ای $125 <$ ؛ $125-180$ و $250-180$ تهیه شده در نیروی ۱۰ kN همگی $14 >$ کیلوگرم بود. حال آنکه سختی ماتریکس های حاصل از اندازه ذره ای $125 <$ ؛ $125-180$ و $250-180$ تهیه شده در نیروی ۵ kN به ترتیب $8/7 \pm 0/1$ و $8/6 \pm 0/3$ ؛ $8/4 \pm 0/3$ کیلوگرم بود.

تأثیر نیروی تراکم بر سختی ماتریکسها

نتایج تست سختی ماتریکسهای حاصل از اتیل سلولز cps ۷ با اندازه ذره ای کوچکتر از $125 \mu m$ تهیه شده در نیروی تراکم ۵ کیلونیوتن $8/4 \pm 0/3$ کیلوگرم بود حال آنکه سختی ماتریکسهای تهیه شده در نیروهای تراکم ۱۰؛ ۲۰ و ۳۰ کیلونیوتن همگی $14 >$ کیلوگرم بود.

نتایج تست انحلال

تأثیر ویسکوزیته پلیمر بر تست انحلال

نتایج مربوط به تست انحلال ماتریکسهای حاصل از ویسکوزیته های مختلف اتیل سلولز در شکل ۱ نشان داده شده است و پارامترهای حاصل از برازش داده های تست انحلال این ماتریکسها با مدلهای درجه صفر و هیگوشی در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱- نتایج حاصل از برازش داده های تست انحلال دارو از ماتریکس های اتیل سلولز با ویسکوزیته متفاوت و تهیه شده در نیروی kN

۱۰ با مدلهای کینتیکی درجه صفر و هیگوشی

ویسکوزیته اتیل سلولز (cps)	مدل درجه صفر		مدل هیگوشی	
	K_0 (%/min)	r	K_1 (%/min ^{1/2})	R
۷	۰/۲۲۴	۰/۹۴۹	۵/۳۱	۰/۸۸۹
۱۰	۰/۴۳۲	۰/۹۷۳	۷/۷۴	۰/۹۲۷
۱۰۰	۰/۵۷۴	۰/۸۹۸	۸/۱۴	۰/۹۴۵

K_0 و K_1 به ترتیب ثوابت سرعت آزادسازی درجه صفر و هیگوشی می باشند.

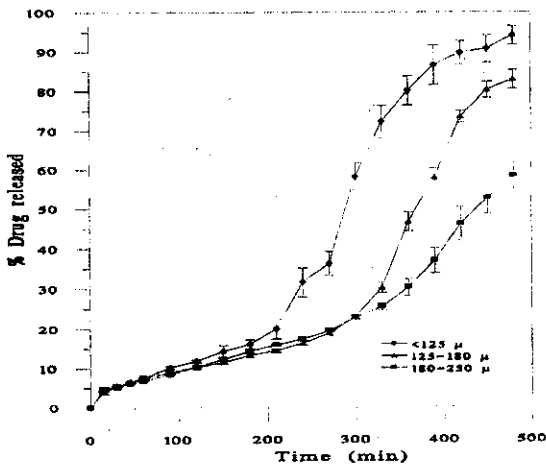
۲ ضریب همبستگی

تأثیر اندازه ذره ای پلیمر بر تست انحلال

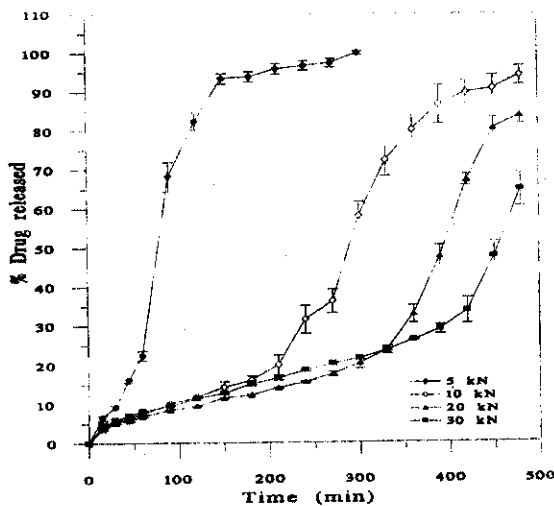
تأثیر اندازه ذره ای پلیمر بر نمودار آزاد سازی دارو در شکلهای ۲ و ۳ نشان داده شده است. مقادیر توان n مربوط به آزادسازی دیکلوفناک سدیم از ماتریکس های اتیل سلولز با اندازه ذره ای $125 <$ ؛ $125-180$ و $250-180$ میکرومتر تهیه شده در نیروی تراکم ۵ کیلونیوتن به ترتیب $1/4$ ؛ $1/1$ و $1/0$ و برای

مقادیر توان n مربوط به آزادسازی دیکلوفناک سدیم از ماتریکس های اتیل سلولز با ویسکوزیته های ۷ و ۱۰ سانتی پواز $1/5$ تعیین گردید. در مورد ماتریکسهای حاصل از اتیل سلولز ۱۰۰ سانتی پواز به علت آزاد سازی سریع دارو تعداد داده ها برای آنالیز کافی نبود.

۳۰ کیلونیوتن به ترتیب ۰/۷۳۶؛ ۰/۲۲۴؛ ۰/۱۵۱ و ۰/۰۹۲ بود.



شکل ۳- نمودار روند آزادسازی دیکلوفناک سدیم از ماتریکسهای اتیل سلولز ۷ cps با اندازه ذره ای مختلف (نیروی تراکم ۵ kN).

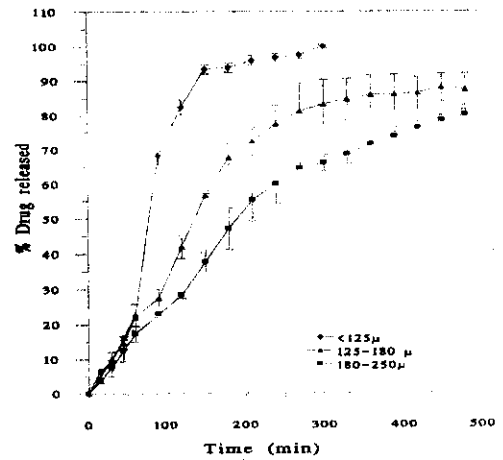


شکل ۴- نمودار روند آزادسازی دیکلوفناک سدیم از ماتریکسهای اتیل سلولز ۷ cps تهیه شده در نیروهای مختلف.

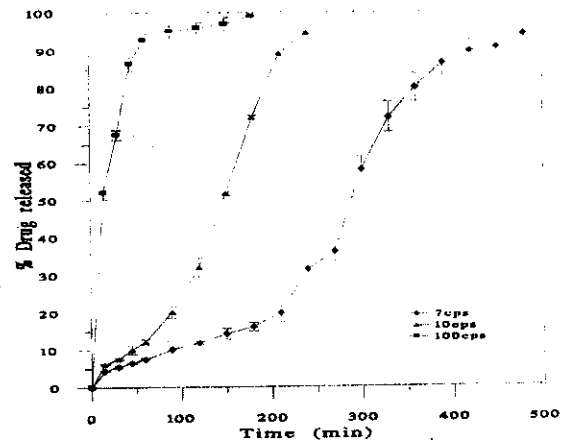
بحث

نتایج تست سختی ماتریکسهای حاصل از ویسکوزیته های مختلف پلیمر نشان می دهد که با افزایش ویسکوزیته پلیمر سختی قرص ها کاهش یافته است. نتایج مشابهی در مقالات منتشر شده برای تاثیر ویسکوزیته در سختی ماتریکس های اتیل سلولز بیان

ماتریکسهای تهیه شده در نیروی تراکم ۱۰ کیلونیوتن ۱/۵ بود.



شکل ۱- نمودار روند آزادسازی دیکلوفناک سدیم از ماتریکسهای اتیل سلولز با ویسکوزیته های مختلف.



شکل ۲- نمودار روند آزاد سازی دیکلوفناک سدیم از ماتریکسهای اتیل سلولز ۷ cps با اندازه ذره ای مختلف (نیروی تراکم ۱۰ kN).

تاثیر نیروی تراکم بر تست انحلال

اثر نیروی تراکم بر رهش دارو از ماتریکس های اتیل سلولز ۷cps با اندازه ذره ای کوچکتر از $125 \mu\text{m}$ در شکل ۴ دیده می شود. سرعتهای رهش درجه صفر (%/min) دیکلوفناک سدیم از ماتریکس های اتیل سلولز تهیه شده در نیروی تراکم ۵؛ ۱۰؛ ۲۰ و

همکاران متفاوت می باشد. این محققین نشان دادند که با کاهش در اندازه ذره ای پلیمر ($105-74 \mu\text{m}$)، $149-105$ و $177-149$) سختی ماتریکس های اتیل سلولز 10 cps حاوی پزدوافدرین هیدروکلراید افزایش یافت و آنها این نتیجه را به افزایش در تعداد نقاط تماس بین ذرات با کاهش اندازه ذره ای و در نتیجه اتصال بهتر ذرات به یکدیگر مربوط دانستند (۴). تفاوت مشاهده شده بین نتایج حاصل از این تحقیق و تحقیق فوق الذکر می تواند ناشی از متفاوت بودن ویسکوزیته پلیمر و همچنین داروی موجود در ماتریکس باشد.

در بررسی نتایج تست سختی ماتریکسهای حاصل از اتیل سلولز 7 cps با اندازه ذره ای کوچکتر از $7 \mu\text{m}$ 125 تهیه شده در نیروهای تراکم مختلف ملاحظه می گردد که با افزایش نیرو از 5 به 10 kN سختی به میزان زیادی افزایش یافته است در مورد تأثیر نیروی بالاتر از 10 کیلونیوتن بر روی سختی قرص ها به علت عدم کفایت دستگاه سختی سنج اظهار نظر قطعی نمی توان کرد. افزایش در سختی قرص ها با افزایش نیروی تراکم ناشی از اتصال بهتر ذرات می باشد.

تست انحلال

نتایج مربوط به تست انحلال ماتریکسهای حاصل از ویسکوزیته های مختلف اتیل سلولز در شکل ۱ نشان داده شده است و پارامترهای حاصل از برآزش داده های تست انحلال با مدلهای درجه صفر و هیگوشی در جدول ۱ آمده است. همچنانکه ملاحظه می گردد کینتیک درجه صفر به جز در مورد ماتریکسهای حاصل از اتیل سلولز 100 cps ، مدل بهتری برای برآزش داده های تست انحلال بوده است. شکل ۱ نشان می دهد که با افزایش در ویسکوزیته اتیل سلولز درصد داروی آزاد شده در هر زمان نمونه

شده است. Upadrashta و همکاران درمقایسه قرص های اتیل سلولز با ویسکوزیته های $20, 45, 100 \text{ cps}$ و 10 به این نتیجه رسیدند که با کاهش در ویسکوزیته خصوصیات تراکم پذیری پلیمر بهبود یافته و در نیروهای یکسان قرص های سخت تری تولید می شود. آنها این پلیمرها را از نظر نشان دادن خصوصیات الاستیکی به شکل زیر دسته بندی کردند: $10 \text{ cps} > 45 \text{ cps} > 100 \text{ cps}$ و بیان کردند که هرچه انرژی الاستیکی کار انجام شده درموقع تهیه قرص بیشتر باشد اتصالات بین ذره ای در آن ماده از پایداری کمتری برخوردار هستند (۸). همچنین Shileout و همکارانش در مقایسه اتیل سلولز با ویسکوزیته های 50 و 22 و 7 و Lin و همکارانش در مقایسه اتیل سلولز با ویسکوزیته 107 و 22 بیان نمودند که اتیل سلولز با کمترین ویسکوزیته سخت ترین قرص ها را تولید کرد (۹۳). Shileout و همکارانش اظهار داشتند که سرعت فراگمنته شدن اتیل سلولز با ویسکوزیته کمتر، بیشتر از اتیل سلولز با ویسکوزیته بالاتر بوده و همین امر علت قابلیت تراکم پذیری بهتر این نوع اتیل سلولز می باشد (۳). پس با افزایش ویسکوزیته پلیمر به علت افزایش خصوصیات الاستیکی پلیمر، سختی ماتریکس های ایجاد شده در نیروهای مشابه کاهش می یابد.

بررسی اثر اندازه ذره ای پلیمر بر روی سختی ماتریکسها نشان می دهد که در نیروی 10 kN به علت عدم کفایت دستگاه سختی سنج نمی توان اظهار نظری در مورد تأثیر اندازه ذره ای بر سختی قرص نمود ولی در نیروی 5 kN سختی ماتریکس های حاصل از اندازه ذره ای متفاوت پلیمر مشابه بوده و تفاوت معنی داری ($P > 0.05$) بین آنها دیده نمی شود. این نتیجه با نتایج حاصل از کار Katikaneni و

(۴). Dabbagh و همکاران نیز در بررسی رهش پروپرانولول هیدروکلراید از ماتریکس های اتیل سلولز ۱۰ و ۷cps نشان دادند که آزادسازی دارو از ماتریکس های اتیل سلولز ۷cps کمی آهسته تر از اتیل سلولز ۱۰cps بود (۲). همچنین Upadrashta و همکاران در بررسی سرعت آزادسازی تتوفیلین از ماتریکس های اتیل سلولز با ویسکوزیته های ۱۰۰، ۴۵، ۲۰ و ۱۰ نشان دادند که ویسکوزیته های پایین تر اتیل سلولز کنترل بیشتری بر سرعت رهایش دارو داشتند (۱۰).

بررسی مکانیسم آزادسازی دارو از این ماتریکس ها نشان می دهد که مکانیسم عمده کنترل کننده سرعت رهش از این ماتریکس ها فرسایش پلیمر و انحلال دارو می باشد. این نتیجه با نتیجه مشاهده شده توسط Dabbagh همکاران (۲) متفاوت می باشد که علت آن کمتر بودن میزان محلولیت دارو می باشد.

تاثیر اندازه ذره ای پلیمر بر نمودار آزاد سازی دارو در شکلهای ۲ و ۳ نشان داده شده است. بررسی نمودارهای رهش دارو از ماتریکس های حاوی فراکسیونهای اندازه ای مختلف نشان می دهند که در هر دو نیروی تراکم تفاوت بین ماتریکس ها در قسمت انتهایی پروفایل رهش دارو بسیار مشهودتر می باشد به عبارت دیگر ماتریکس های حاصل از ذرات پلیمر با اندازه های متفاوت در قسمتهای ابتدایی پروفایل رهش با هم مشابه بوده و تفاوت آنها در بخش های انتهایی تست ملاحظه می گردد.

مکانیسم کنترل کننده رهش دارو از کلیه این ماتریکس ها فرسایش می باشد. این ماتریکس ها در طی تست انحلال تجزیه و متلاشی شدند. در واقع تفاوت بین ماتریکس های حاوی ذرات با اندازه های مختلف اتیل سلولز ۷cps ناشی از تفاوت در سرعت تجزیه و متلاشی شدن ماتریکس بود. تا زمانیکه

گیری افزایش یافته است و تفاوت قابل ملاحظه ای بین نمودارهای آزاد سازی دارو از ویسکوزیته های مختلف پلیمر وجود دارد. ماتریکسهای حاوی اتیل سلولز ۱۰۰cps به محض قرار گرفتن در محیط انحلال از هم پاشیدند و در همان ۱۵ دقیقه اول بیش از ۵۰٪ داروی خود را آزاد کردند در حالیکه این زمان برای ماتریکس های حاوی اتیل سلولز ۱۰cps و ۷ به ترتیب ۵۲ ساعت بود. بررسی سرعتهای درجه صفر رهش دارو از این ماتریکسها نشان می دهد که سریعترین سرعت آزاد سازی مربوط به ماتریکس حاوی اتیل سلولز ۱۰۰cps: ۰/۵۷۴%/min و آهسته ترین مربوط به ماتریکس حاوی اتیل سلولز ۷cps: ۰/۲۲۴%/min بوده است.

لازم به ذکر است که کلیه ماتریکس ها در طی تست انحلال تجزیه شده و از هم پاشیدند. ولی زمان لازم برای از هم پاشیدن ماتریکسها وابسته به ویسکوزیته پلیمر بود. ماتریکسهای حاصل از ویسکوزیته بالاتر پلیمر خیلی زود از هم پاشیده شدند. علت افزایش در سرعت آزادسازی دارو با افزایش در ویسکوزیته می تواند مربوط به کمتر بودن سختی ماتریکس های حاصل از ویسکوزیته بالاتر پلیمر و در نتیجه عدم اتصال مناسب ذرات با یکدیگر و ایجاد تخلخل زیاد در ماتریکس باشد. این مسئله موجب نفوذ آسانتر محیط انحلال به داخل قرص شده و لذا سرعت آزادسازی دارو افزایش می یابد.

در مطالعه ای که توسط Katikaneni و همکاران نیز انجام گردید، ملاحظه شد که سرعت رهش پزدوافدرین هیدروکلراید از ماتریکس های اتیل سلولز با ویسکوزیته های ۱۰، ۲۰، ۴۵ و ۱۰۰ به میزان کمی با هم تفاوت داشته و قرصهای تهیه شده با ویسکوزیته پائین پلیمر سرعت رهش آهسته تری را نسبت به پلیمر با ویسکوزیته بالاتر ایجاد کرده است

ماتریکس ها تشکیل شود. و این امر منجر به متلاشی شدن سریعتر این ماتریکس ها و در نتیجه آزاد سازی سریعتر دارو شده است. مقدار n نشان می دهد که مکانیسم عمده کنترل کننده سرعت رهش دارو از تمامی این ماتریکس ها فرسایش می باشد و تغییر در اندازه ذره ای پلیمر تغییری در مکانیسم رهش دارو ایجاد نکرده است. در حالی که Dabbagh و همکاران بیان کردند که با تغییر در اندازه ذره ای پلیمر به سمت ذرات بزرگتر مکانیسم رهش پروپرانولول هیدروکلراید از دیفوزیون به فرسایش تغییر یافت (۲). علت تفاوت ملاحظه شده بین نتیجه حاصل از این تحقیق و تحقیق Dabbagh و همکاران ناشی از متفاوت بودن محلولیت دارو می باشد. دیکلوفناک سدیم دارای محلولیت بسیار کمتری نسبت به پروپرانولول هیدروکلراید بوده و به همین علت مکانیسم کنترل کننده رهش آن فرسایش ماتریکس و انحلال دارو می باشد.

اثر نیروی تراکم بر رهش دارو از ماتریکس های اتیل سلولز $7c$ ps با اندازه ذره ای کوچکتر از $125\mu m$ (شکل ۴) نشان می دهد که نیروی مورد استفاده در ساخت قرص نیز بر روند رهش دارو موثر بوده و افزایش آن موجب کاهش درصد داروی آزاد شده در زمانهای نمونه برداری شده است. مقایسه سرعتهای رهش دارو نیز نشان می دهد که افزایش نیرو از ۵ به 30 kN موجب کاهش قابل ملاحظه سرعت رهش از $0.736\% / \min$ به $0.092\% / \min$ شد. این کاهش در سرعت رهش دارو می تواند به افزایش در سختی ماتریکس های حاصله نسبت داده شود. همچنانکه ملاحظه می شود افزایش نیرو از ۵ به 30 کیلو نیوتن موجب افزایش در سختی قرصها از $8/4$ kg به بیشتر از 14 kg شده است.

ماتریکس ها در طی تست انحلال شکل خود را حفظ کرده و دست نخورده باقی مانده بودند، کلیه ماتریکس های با سایز متفاوت در کنترل سرعت رهش دارو یکسان عمل کردند اما هنگامیکه ماتریکسها شروع به از هم پاشیدن کردند تفاوت بین آنها ظاهر گشت و ماتریکس های حاصل از اندازه ذره ای کوچکتر پلیمر سریعتر متلاشی شده و محتوای دارویی خود را آزاد کردند.

این نتیجه گیری در تضاد با نتایج مطالعات Dabbagh و همکاران و Katikaneni و همکاران می باشد. این محققین در بررسی اثر اندازه ذرات پلیمر در سرعت آزاد سازی پروپرانولول هیدروکلراید و پزدوافدرین هیدروکلراید نشان دادند که ماتریکس های حاصل از فراکسیون های ریزتر پلیمر محتوای دارویی خود را آهسته تر آزاد کردند و این اثر را بواسطه سخت تر و محکم تر بودن ماتریکس های حاصل از ذرات ریزتر پلیمر دانستند (۲و۴). با توجه به سختی ماتریکس های حاوی ذرات با سایزهای متفاوت اتیل سلولز ملاحظه می گردد که در نیروی 5 kN تفاوت قابل ملاحظه ای بین سختی ماتریکس های حاصل از اندازه ذره ای های متفاوت اتیل سلولز وجود ندارد. بنابراین علت متلاشی شدن سریعتر ماتریکس های حاصل از اتیل سلولز با اندازه ذره ای ریزتر نمی تواند ناشی از تفاوت در سختی ماتریکس ها باشد.

مطالعات (Differential Scanning Calorimetry) DSC انجام شده توسط Dabbagh و همکاران نشان داده است که پلیمر اتیل سلولز به مقدار ناچیزی توانایی جذب آب دارد (۲). بنابراین انتظار می رود که ذرات ریز پلیمر که به تعداد بیشتری مولکولهای دارو را احاطه کرده اند با جذب آب به انحلال سریعتر دارو کمک کرده و با حل شدن و خروج دارو، منافذ و در نتیجه نقاط ضعف با سرعت بیشتری در این

تأحد ۳۰ کیلونیوتن موجب کاهش در سرعت رهش دارو گشت.

نتیجه گیری

نتایج حاصل از بررسی اثر ویسکوزیته و اندازه ذره ای پلیمر و نیروی تراکم بر رهش دیکلوفناک سدیم از ماتریکس اتیل سلولز نشان داد که:

سرعت رهش دیکلوفناک سدیم از ماتریکس ها با کاهش ویسکوزیته پلیمر به طور قابل ملاحظه ای کاهش یافت. این اثر به افزایش در سختی قرص های حاصل از ویسکوزیته پائین تر پلیمر مربوط بود که موجب از هم پاشیده شدن آهسته تر ماتریکس بعد از تماس با محیط انحلال شده و در نتیجه موجب کاهش در سرعت رهش دارو گردید.

در بررسی اثر اندازه ذره ای پلیمر ملاحظه شد که افزایش اندازه ذره ای پلیمر تأثیر قابل ملاحظه ای در سختی قرص ها نداشته ولی بررسی روند آزادسازی دارو نشان داد که رهش دارو از ماتریکسهای حاصل از اندازه ذره ای بزرگتر پلیمر با سرعت کمتری صورت گرفت. این اثر به دلیل از هم پاشیده شدن دیرتر این ماتریکس ها بعد از تماس با محیط انحلال بود. نیروی تراکم ماتریکس نیز تأثیر مهمی در روند رهش دارو داشته و با افزایش نیروی سختی قرص ها افزایش و متعاقباً سرعت آزاد سازی دارو از ماتریکس کاهش یافت. نتایج نشان داد که مکانیسم رهش دارو در تمامی موارد فرسایش پلیمر و انحلال دارو بود.

Dabbagh و همکاران نشان دادند که افزایش نیروی استفاده شده جهت ساخت قرص از $7/8 \text{ MNm}^{-2}$ تا $78/7 \text{ MNm}^{-2}$ موجب کاهش سرعت آزادسازی دارو گردید ولی افزایش آن از $78/7 \text{ MNm}^{-2}$ به بعد تأثیری در سرعت رهش دارو نداشت (۲). Katikaneni و همکاران نیز نشان دادند که افزایش نیرو از 4 kN به 22 kN موجب کاهش مختصری در سرعت رهش دارو از ماتریکس های حاوی اتیل سلولز 10 cps شد و این اثر به کاهش در میزان تخلخل و افزایش در تورئوسیتی نسبت داده شد (۴). مشابهها Stamm و Tritsch نشان دادند که افزایش نیروی استفاده شده در ساخت قرص و در نتیجه افزایش در سختی ماتریکس های حاوی متوکلوپرامید هیدروکلراید و اتیل سلولز 20 cps تأحد معینی منجر به کاهش در سرعت آزادسازی دارو شده ولی افزایش بیشتر نیرو تأثیری بر سرعت رهش دارو نداشته است (۱۱). در حالیکه Sarisuta، Mahahpant گزارش کردند که افزایش نیرو هیچگونه تأثیری بر سرعت رهش دیکلوفناک از ماتریکس های حاوی ادراجیت RS و Emcompress نداشته است و در واقع سرعت های آزاد شدن دارو از این ماتریکس ها مستقل از نیروی استفاده شده در تهیه آنها بوده است. آنها ادعا کردند که هنگامیکه نیروی تراکم از یک حد بحرانی فراتر رود تسوده فشرده، تغییر شکل الاستیک می دهد به صورتی که در ابتدا با افزایش نیروی تراکم تخلخل تا یک حد کم سقوط کرده و سپس ثابت می ماند (۱۲). ولی در مطالعه حاضر ملاحظه شد افزایش در نیروی تراکم

References:

- 1- Chattaraj, S.C. and Das, S.K. (1996). Effect of formulation variables on dissolution profile of diclofenac sodium from ethyl-and hydroxy propyl methyl cellulose tablets. *Drug. Dev. Ind. Pharm*; 22, 555-559.
- 2- Dabbagh, M. A., Ford, J.L., Rubinstein, M.H. and Hogan, J. E. (1996). Effect of polymer particle size, compaction pressure and hydrophilic polymers on drug release from matrices containing ethylcellulose. *Int. J. Pharm*; 140, 85-95.
- 3- Shileout, G. and Zessin, G. (1996). Investigation of ethylcellulose as a matrix former and a new method to regard and evaluate the compaction data. *Drug. Dev. Ind. Pharm*; 22, 313-319.
- 4- Katikaneni, P. R., Upadrashta, S. M., Neau, S. H. and Mitra, A. K. (1995). Ethylcellulose matrix controlled release tablets of a water-soluble drug. *Int. J. Pharm*; 123, 119-125.
- 5- Aithal, K.S. and Udupa, N. (1994). Controlled fluoride release tablets using ethylcellulose and hydroxypropylmethyl-cellulose. *Indian Drugs*; 31, 298-301.
- 6- Pather, S.I., Russell, I., Syce, J. A. and Neau, S.H. (1998). Sustained release theophylline tablets by direct compression part 1. Formulation and in vitro testing. *Int. J. Pharm*; 164, 1-10.
- 7- Peppas, N. Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers. (1985). *PHARM ACTA HELV*; 60, 110-111.
- 8- Upadrashta, S.M., Katikaneni, P.R., Hileman, G. A., Neau, S.H. and Rowlings, C.E. (1994). Compressibility and compactibility properties of ethylcellulose. *Int. J. Pharm*; 112, 173-179.
- 9- Lin, S.Y. and Lin, K. H. (1995). Comperssion behavior of different grades of ethylcellulose. *J. Pharm. Sci. Tech*; 55, 254-260.
- 10- Upadrashta, S. M., Katikaneni, P.R. Hileman, G.A. and Keshary, P.R. (1993). Direct compression controlled release tablets using ethylcellulose matrices. *Drug. Dev. Ind. Pharm*; 19, 449-460.

11- Stamm, A. and Tritsch, J.C. (1986). Some consideration on the liberation of drugs from inert matrices. Drug. Dev. Ind. Pharm; 12, 2337-2353.

12- Sarisuta, N. and Mahahpant, P. (1994). Effect of compression force and type of fillers on release of diclofenac sodium from matrix tablets. Drug. Dev. Ind. Pharm; 20, 1049-1061.