

فرمولاسیون پمپ اسموتیک نیفدیپین و بررسی رهش دارو از فرمولاسیونهای تهیه شده

جواد شکری^۱، جلال حنایی^۲، خسرو ادیب کیا^۳، محمد حسین زرین تن^۴، مریم مهر پویا^۵

تاریخ پذیرش: ۸۲/۱۰/۲۷

Title: Formulation of nifedipine osmotic pump and evaluation of drug release from prepared formulations.

Authors: Shokri J.¹, Hanaee J.², Adibkia Kh.³, Zarrintan M.H.⁴, Mehrpooya⁵

Abstract: In this study, we tried to formulate nifedipine once a day formulation by using of osmotic pump system. Several formulations was prepared and drug release from each of them was measured by dissolution tester apparatus (No. II) in 37°C and 100rpm. Nifedipine was protected from light during all of the steps. The various polymers with different viscosities and different molecular weights were used in the core formulation such as HPMC_{E50LV}, HPMC_{K100M}, HPMC_{E5LV}, PVP_{K30M}, NaCMC (200 and 1500cps) and Carbapols (934 and 940). Among these polymers, HPMC_{E50LV} was chosen as selected gelling agent for the system. KCl also selected as osmotic agent of system. The use of SLS in the core formulation markedly increased the release of the drug from osmotic pump. The drug release enhancement by SLS probably arise from the ability of SLS to suspending the drug particles in the formulation and increasing of solubility. SLS also can increase wetting of drug particles and prevent them from agglomeration after penetrating of water into the system. Cellulose acetate was used in the formulation of semi permeable membrane. Caster oil was used as plastisizers of semi permeable membrane in 1%w/w concentration. The effect of hole diameter on the release of formulations also investigated. These studies showed that the hole diameter is very effective on the release of the drug from osmotic pump and hence, the hole size of system should be optimized.

Key words: Osmotic pump, Nifedipine, Formulation, Drug release.

1- Assistant Professor, Drug Applied Research Center, , Tabriz, Iran.

3- Associate Professor, School of pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences.

2- Ph.D Student, School of pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences.

4- Professor, School of pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences.

5- Pharmasist.

۱- استادیار، مرکز تحقیقات کاربرد دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز.

۲- دانشیار، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز.

۳- رزیدنت، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز.

۴- استاد، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز.

۵- دکتر داروساز.

چکیده

در این تحقیق سعی شده است با استفاده از سیستم پمپ اسموتیک فرمولاسیونی از نیفدیپین تهیه گردد که با مصرف روزانه بتواند نیاز بیمار را مرتفع سازد. بدین منظور تعدادی فرمولاسیون مختلف تهیه شده و رهش دارو از هر فرمولاسیون با دستگاه اندازه‌گیری انحلال در دمای 37°C و 100 rpm اندازه‌گیری شد. به علت حساسیت نیفدیپین به نور تمام مراحل آزمایش در شرایط تاریک انجام شد. برای فرمولاسیون هسته سیستم، پلیمرهای مختلف با ویسکوزیته و وزنهای مولکولی متفاوتی استفاده شدند. پلیمرهای استفاده شده بعنوان ژلیفیان از انواع HPMC (K100M, E50LV و E5LV)، پلی وینیل پیرولیدون (K30M)، سدیم کربوکسی متیل سلولز 200 و 1500cps (NaCMC) و انواع کاربومر (۹۳۴ و ۹۴۰) و بعنوان عامل فعال اسمزی از CaCl_2 , NaCl , KCl و فروکتوز استفاده شد. استفاده از SLS در فرمولاسیون هسته سیستم پمپ اسموتیک رهش دارو را بمیزان قابل ملاحظه ای افزایش داد (۶۰/۲۱٪). افزایش رهش دارو به کمک SLS احتمالاً به دلیل توانایی SLS در پراکنده ساختن ذرات دارو در فرمولاسیون و همچنین افزایش دادن محلولیت آبی دارو می‌باشد. SLS همچنین بعد از نفوذ آب به درون سیستم می‌تواند باعث افزایش تر شدن ذرات دارو و جلوگیری از تجمع ذرات دارو گردد. در فرمولاسیون غشای نیمه تراوا از سلولز استات استفاده شد. از روغن کرچک با غلظت ۱٪ وزنی - وزنی بعنوان پلاستی سایزر در فرمولاسیون غشاء نیمه تراوا استفاده شد. تأثیر قطر سوراخ در رهش دارو نیز بررسی شده و مشخص شد که قطر سوراخ در رهش دارو از پمپ اسموتیک بسیار مؤثر بوده و بنابراین قطر سوراخ بایستی مقدار ایتیمم داشته باشد. KCl بعنوان عامل اسموتیک مناسب انتخاب گردید. نتایج همچنین نشان دادند که برخلاف نوع عامل اسموتیک، مقدار این عامل تأثیر زیادی بر رهش دارو از سیستم بر جای نمی‌گذارد.

کل واژه‌گان: پمپ اسموتیک، فرمولاسیون، نیفدیپین، رهش دارو

مقدمه

اساس آن آزاد سازی کنترل شده دارو با مکانیسم ایجاد فشار اسمزی می‌باشد. آزادسازی دارو از این سیستمها تحت کنترل فشار اسمزی سیستم بوده و تحت تاثیر عوامل خارجی از قبیل pH دستگاه گوارشی قرار نمی‌گیرد (۱، ۲ و ۳) به همین دلیل با استفاده از این سیستمهای دارورسانی به آزادسازی دارو با کینتیک درجه صفر یا نزدیک به آن دست یافت (۴). پمپهای اسموتیک اشکال دارویی خاصی هستند که در آنها یک داروی فعال اسموتیک یا یک داروی غیر فعال به همراه یک عامل اسموتیک مانند کلرید سدیم یا پتاسیم در درون یک غشاء نیمه تراوا انکپسوله شده است (۴ و ۵). غشاء نیمه تراوی به کار رفته در این سیستمها معمولاً از جنس پلیمرهای زیست سازگار مانند سلولز استات، اتیل سلولز،

شکلهای دارویی مرسوم که هنوز قسمت عمده حجم تولیدات دارویی را تشکیل می‌دهند قادر به کنترل رهش دارو نیستند و در صورت استفاده از آنها، برای نگهداشتن سطح خونی دارو در محدوده درمانی مناسب، باید دارو را پی در پی تجویز کرد. این روش تجویز سبب بروز نوسان در سطح خونی و بافتی دارو می‌شود لذا برای ثابت نگهداشتن سطح خونی دارو و جلوگیری از نوسانات آن از سیستمهای نوین دارورسانی می‌توان بهره برد. این سیستمها در جهت ایجاد اثرات درمانی بهتر از طریق ثابت نگهداشتن سطح خونی دارو، دارورسانی طولانی تر و عوارض جانبی کمتر فرآورده های دارویی طراحی شده اند. یکی از این سیستمها پمپ اسموتیک می‌باشد که

می توان اشاره کرد که در مورد آخر منفذ در سیستم وجود نداشته و انتقال دارو از منافذ غشاء سیستم انجام می گیرد. یکی از معایب پمپهای اسموتیک آزاد سازی ناکافی دارو در زمان های اولیه (معمولا ۲ ساعت اول) می باشد. برای حل این مشکل در بعضی از سیستمها در فرمولاسیون غشاء نیمه تراوا نیز دارو استفاده می شود تا با آزاد سازی سریع دارو در زمانهای اولیه این نقیصه جبران گردد. این روش که در پمپ اسموتیک ایندومتاسین بکار گرفته شده فقط در مورد داروهایی قابل استفاده است که حساسیت بالایی به نور نداشته باشند چونکه داروهای بسیار حساس به نور مانند نیفیدپین در صورتی که در فرمولاسیون روکش نیمه تراوا استفاده شوند در نتیجه تابش نور تجزیه شده و از بین خواهند رفت.

- مواد

نیفیدپین تهیه شده از کارخانه زهراوی ایران، لاکتوز، فروکتوز، روغن کرچک، گلیسرین، اتانل مطلق، سدیم کلراید، پتاسیم کلراید و سدیم لوریل سولفات (SLS) ساخت کمپانی مرک آلمان (Merck Chemical Co. Germany)، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز انواع HPMC_{E50LV} ، HPMC_{K100M} و HPMC_{E5LV} (Clorcon-England)، سدیم کربوکسی متیل سلولز ۲۰۰ و ۱۵۰۰ سانتی پواز (Clariant-Germany)، پلی وینیل پیرولیدون PVP_{K30M} (BASF-Germany)، کربوپول ۹۳۴ و ۹۴۰ (B.F Goodrich-USA).

- دستگاهها

ماشین پرس قرص تک سنبه Erweka ساخت آلمان (Erweka-Germany)، سنبه محدب استاندارد با قطر ۱۰ میلی متر. دستگاه اندازه گیری انحلال (Kavosh-IRAN)، دستگاه

پلی استیرن یا سلولز استات بوتیرات می باشد. پمپ های اسموتیک از موققتترین سیستمهای نوین دارورسانی می باشند بطوری که فروش متوسط سالیانه اشکال دارویی تهیه شده از این تکنولوژی به دو میلیارد دلار در سال می رسد (۶).

در این سیستمها بعد از ایجاد روکش در اطراف قرص، با استفاده از یک تکنولوژی مناسب مانند اشعه لیزر یا مته های با سرعت چرخش زیاد یک سوراخ با قطر معین در سطح قرص روکش داده شده ایجاد می گردد (۷). این سوراخ در حقیقت کنترل کننده سرعت آزادسازی دارو از پمپ اسموتیک می باشد (۲ و ۷). وقتی این سیستمها در مجاورت آب قرار می گیرند، آب به طور مداوم از غشاء نیمه تراوا به درون سیستم نفوذ کرده و سبب حل شدن عامل فعال اسمزی می شود. در اثر انحلال عامل فعال اسمزی، اختلاف فشار اسمزی بین محیط خارج و درون سیستم ایجاد شده و داروی حل شده به طور مداوم و با سرعت ثابت از طریق منفذ ایجاد شده در روی غشاء به بیرون انتقال می یابد. از این نوع سیستمها به ایندومتاسین و قرصهای فنیل پروپانول آمین با نام تجارتي Acutrim می توان اشاره کرد. سیستمهای مختلفی از این نوع تاکنون به ثبت رسیده و برخی از این سیستمها نیز هم اکنون بصورت اشکال دارویی در بازار دارویی دنیا مورد استفاده قرار می گیرند. از انواع پمپ های اسموتیک به سیستمهای مونولیتیک (۴، ۶ و ۸)، سیستم Push-Pull (۴ و ۶)، مدل ساندویچ^۱ (SOTS) (۲ و ۶)، پمپ های اسموتیک با هسته متورم شونده^۲ (SCT) (۹) و پمپ های اسموتیک با غشای متخلخل^۳ (CPOP) (۳، ۶)

- 1- Sandwich osmotic tablet systems.
- 2- Swellable core tablets.
- 3- Controlled Porosity osmotic pumps.

غلظت‌های ۲/۵، ۵، ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میکروگرم در میلی لیتر دارو با رقیق سازی محلول استوک به دست آمد. آن گاه جذب هر یک از این غلظت ها در طول موج ۲۴۰nm تعیین شده و منحنی کالیبراسیون نیفدیپین رسم گردید.

– تهیه هسته مناسب برای روکش دادن

فرمولاسیونهای ذکر شده در جدول ۱ به عنوان هسته قرص به کار برده شدند. برای تهیه هسته‌های مرکزی پمپ اسموتیک از روش فشار مستقیم استفاده شد. بدین ترتیب که توده گرد برای هر یک از فرمولاسیونهای مختلف هسته قرص با استفاده از یک جفت سنبه محذب به قطر ۱۰ میلی متر پرس گردید تا هسته‌های محذب مناسب برای روکش دادن ایجاد گردد. سختی سنج در محدوده ۵ تا ۱۰ استرانگ کوب نیرو تنظیم گردید. لازم به ذکر است از آنجاییکه نیفدیپین بسیار به نور حساس می‌باشد تمام مراحل تهیه قرص در اتاق تاریکی که برای این منظور در نظر گرفته شده بود انجام شد.

سختی سنج (Erweka Apparatebau - Germany)، دستگاه اسپکتروفوتومتر ماوراء بنفش (Mini-1240-Japan Shimadzu)، مته با اندازه های مختلف (۲۵۰، ۳۰۰، ۳۵۰، ۴۰۰، ۴۵۰، ۵۰۰، ۵۵۰، ۶۰۰ میکرومتر)، ترازوی آنالیتیک با دقت ۰/۰۰۰۱ گرم (Shimadzu Japan LIBROR AEU-210)، میکرومتر دیجیتالی با دقت ۱ میکرومتر (Mitutoyo, Japan).

روش مطالعه

– رسم منحنی کالیبراسیون

از آنجا که محلولیت نیفدیپین در آب بسیار پایین می‌باشد لذا از محلول ۲۰ درصد متانول در آب برای تهیه محلول استوک (۸۰ میکروگرم در میلی لیتر) استفاده شد. پس از اسکن UV از نمونه ها در طول موجهای بین ۲۰۰ تا ۴۰۰ نانومتر، طول موج حداکثر جذب نیفدیپین در محیط انحلال مورد استفاده ۲۴۰ نانومتر تعیین شد. در این طول موج SLS و متانول استفاده شده برای تهیه استانداردها جذبی نشان ندادند.

جدول ۱: مواد به کار رفته در فرمولاسیون هسته قرصها بر حسب mg

فرمول	دارو	KCl	NaCl	فروکتوز	آوبسل	SLS	HPMC E50LV	HPMC E5LV	HPMC K100M	PVP K30M
F ₁	۳۰	-	-	۱۵۰	۲۰	-	-	۳۰	۳۰	-
F ₂	۳۰	-	۳۰	۱۵۰	۲۰	-	-	۳۰	۳۰	-
F ₃	۳۰	-	۳۰	۱۵۰	۲۰	-	۳۰	-	-	-
F ₄	۳۰	۱۵۰	-	-	۲۰	-	۳۰	-	-	-
F ₅	۳۰	۱۵۰	-	-	۲۰	۳۰	۳۰	-	-	-
F ₆	۳۰	۱۵۰	-	-	۲۰	۳۰	-	-	-	۱۰۰
F ₇	۳۰	۱۵۰	-	-	۲۰	۳۰	-	-	-	۱۵۰
F ₈	۳۰	۲۰۰	-	-	۲۰	۳۰	۳۰	-	-	-
F ₉	۳۰	۱۵۰	-	-	۲۰	۳۰	۲۲/۵	۷/۵	-	-
F ₁₀	۳۰	۱۵۰	-	-	۲۰	۳۰	-	-	۳۰	-
F ₁₁	۳۰	۱۵۰	-	-	۲۰	۳۰	۴۰	-	۱۰	-
F ₁₂	۳۰	۱۵۰	-	-	۲۰	۳۰	۶۰	-	-	-

درفریند روکش لایه نازک می‌باشد (۲، ۳، ۴). به منظور روکش دادن قرص‌ها با سلولز استات ابتدا می‌بایستی یک محلول پلیمری مناسب تهیه شود. بررسی‌ها نشان داد که این پلیمر به راحتی نمی‌تواند در یک حلال معین به سرعت حل گردد و بهتر است برای این منظور از مخلوط حلال‌ها استفاده شود. مخلوط حلال بکار برده شده در فرمولاسیون روکش همچنین باید در مدت زمان مناسبی خشک شود تا لایه ایجاد شده بر روی سطح قرص‌ها از یکنواختی مناسبی برخوردار گردند. خشک شدن سریع حلال می‌تواند باعث متخلخل شدن و زبر شدن لایه پلیمری شود هم‌چنین مدت زمان خشک شدن طولانی می‌تواند سبب عدم یکنواختی در ضخامت روکش‌های ایجاد شده گردد. در این مطالعه پس از آزمایش چند سیستم حلال مختلف در نهایت از مخلوط اتانول و استون برای این منظور استفاده گردید. طبق جدول ۲ محلول‌های روکشی با غلظت‌های متفاوت از سلولز استات تهیه شد. پس از انجام فرآیند روکش دهی با این فرمولاسیون‌ها و بررسی روکش‌های ایجاد شده از نظر ضخامت، یکنواختی و مقاومت مکانیکی، در نهایت فرمولاسیون روکش شماره ۳ برای روکش دهی فرمولاسیون‌ها انتخاب گردید. با استفاده از این فرمولاسیون روکش توانستیم روکش‌هایی با ظاهر مناسب، ضخامت مطلوب، یکنواختی بالا و مقاومت مناسب در برابر تورم پلیمر ایجاد کنیم. برای روکش دادن قرص‌ها از روش غوطه‌ور کردن (Deep coating) استفاده شده و تعداد دفعات روکش طوری تنظیم گردید که ضخامت نهایی روکش ۰/۰۹ میلی‌متر گردد. برای آزمایش یکنواختی روکش‌های ایجاد شده، در هر بار روکش دهی نمونه‌هایی از قرص‌ها جدا شده و ضخامت روکش

لازم به ذکر است که برای تعیین درصد پلیمرهای مورد استفاده در فرمولاسیون هسته مرکزی، هسته‌های مختلف حاوی مقادیر ۱۰، ۲۰، ۳۰ و ۴۰ درصد از این پلیمرها تهیه شد. در مورد فرمولاسیون حاوی HPMC_{E50LV} مقادیر بالاتر از ۲۰ درصد به علت تراکم بیش از حد هسته باعث متلاشی شدن روکش هسته شد. HPMC_{K100M} که ویسکوزیته بالاتری نسبت به HPMC_{E50LV} ایجاد می‌کرد و قدرت تورم بیشتر داشت تنها به میزان ۱۰٪ قابل استفاده در فرمولاسیون هسته بود. هم‌چنین نوع دیگر HPMC با ویسکوزیته پایین ۵cps (HPMC_{E5LV}) نیز در مقادیر ۱۰، ۲۰، ۳۰ و ۴۰ درصد در فرمولاسیون هسته به کار رفت که تمام فرمولاسیون‌های ذکر شده باعث متلاشی شدن روکش قرص شدند. از کاربوپول‌ها (۹۳۴ و ۹۴۰) و سدیم کربوکسی متیل سلولز (NaCMC) با دو ویسکوزیته ۲۰۰ و ۱۵۰۰ سانتی‌پوآز نیز در مقادیر ۱، ۲/۵، ۵، ۱۰، ۲۰ و ۳۰ درصد در فرمولاسیون‌های هسته قرص استفاده شد که تمام روکش‌های ایجاد شده در مدت کوتاهی در آب متلاشی شدند.

– روکش دادن به هسته‌های تولید شده

غشاء نیمه تراوای سیستم پمپ اسموتیک باید در آب نامحلول باشد تا بتواند تمامیت خود را در کل زمان آزاد شدن ماده موثره حفظ نموده و آزاد سازی دارو را کنترل کند لذا از سلولز استات بعنوان یک پلیمر مناسب جهت ایجاد روکش بر روی فرمولاسیون هسته مرکزی سیستم استفاده شد. سلولز استات روکش‌هایی با مقاومت و انعطاف‌پذیری زیاد ایجاد می‌نماید به همین جهت کاربرد گسترده‌ای در طراحی غشاءهای نیمه تراوا دارد و یکی از پلیمرهای مهم

طرف می تواند مقداری در حدود ۱۰ برابر دوز استفاده شده از دارو (۱۰ میلی گرم در لیتر) را در خود حل کرده و شرایط سینک^۱ را ایجاد نماید و از طرف دیگر هیچ اثر مضر روی غشای نیمه تراوای سیستم در عرض ۲۴ ساعت نشان نداد. برای تعیین سرعت انحلال دارو از دستگاه شماره دو USP (مدل پارو) استفاده گردید. شرایط دستگاه انحلال به شرح زیر بود. حجم محیط انحلال: ۱۰۰۰ میلی لیتر، دور چرخش پارو: ۱۰۰ دور در دقیقه، دمای محیط انحلال: ۳۷°C، زمان های نمونه گیری: ۱، ۲، ۴، ۶، ۸، ۱۰، ۲۴ ساعت.

لازم به ذکر است در بررسی سرعت رهش هر فرمولاسیون از سه نمونه استفاده شد و در مواردی که لازم بود فرمولاسیون مربوطه با شش نمونه تکرار شد. از آن جایی که نیفدیپین و مخصوصاً محلول آن بسیار به نور حساس می باشد لذا برای حفاظت بیشتر این دارو از نور، دور تمام لوله های آزمایش و هم چنین دستگاه انحلال فویل آلومینیومی پیچیده شد. همچنین بعد از هر بار نمونه گیری بلافاصله میزان جذب UV نمونه اندازه گیری می شد تا از تخریب احتمالی دارو در نتیجه عوامل محیطی جلوگیری شود.

نتایج

تأثیر عامل اسموتیک و نوع پلیمر در رهش دارو از پمپ اسموتیک نیفدیپین در شکل ۱ نشان داده شده است. همان طور که در این شکل مشاهده می شود، میزان عامل اسموتیک بکار رفته در فرمولاسیون پمپ اسموتیک تأثیر زیادی بر رهش دارو از سیستم

آن ها با استفاده از میکرومتر دیجیتالی اندازه گیری شد. بعنوان پلاستی سایزر از روغن کرچک و انواع پلی اتیلن گلیکول ها (۳۰۰، ۴۰۰۰ و ۸۰۰۰) استفاده شد.

سیستم های روکش داده شده با این فرمولاسیونها در محیط انحلال قرار داده شد. روکش هایی که از پلی اتیلن گلیکول ها به عنوان پلاستی سایزر در آنها استفاده شده بود پس از مدتی قرار گرفتن در محیط انحلال باز شدند اما روکش حاوی روغن کرچک بعنوان پلاستی سایزر تمامیت خود را در طول مدت زمان آزمایش (۲۴ ساعت) حفظ کرد.

جدول ۲: درصد اجزاء فرمولاسیون روکش (w/w)

فرمولاسیون	۱	۲	۳
سلولز استات	۲/۵	۴	۵
استون	۶۶/۴	۶۶/۴	۶۶/۴
الکل مطلق	۲۷/۱	۲۴/۶	۲۳/۶
گلیسرین	۲	۲	۲
آب	۲	۲	۲
روغن کرچک	-	۱	۱

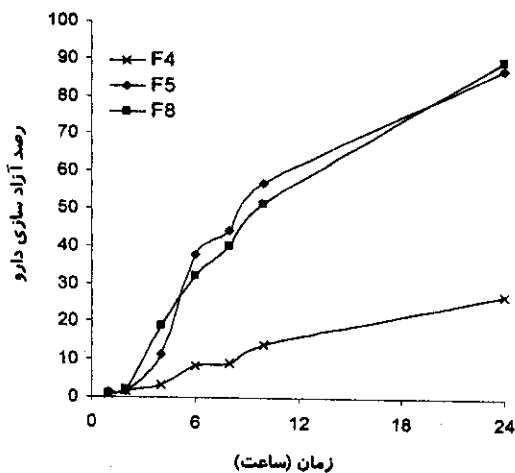
برای ایجاد سوراخ بر روی روکش فرمولاسیونها از مته های با قطرهای متفاوت (از ۲۵۰ تا ۸۰۰ میکرومتر) استفاده شد. روکش فرمولاسیونهای F₁ تا F₁₀ با مته ۵۰۰ میکرومتری سوراخ گردید. برای بررسی تأثیر اندازه سوراخ بر رهش دارو، فرمولاسیونهای F₅ و F₁₂ با سوراخ ۳۵۰ میکرومتری (F_{12a}، F_{5a}) و فرمولاسیونهای F₅ و F₈ با دو سوراخ ۴۵۰ میکرونی (F_{8a}، F_{5b}) تهیه شدند.

– اندازه گیری سرعت انحلال

سدیم لوریل سولفات (SLS) با غلظت ۱٪ بعنوان محیط انحلال نیفدیپین تعیین گردید زیرا از یک

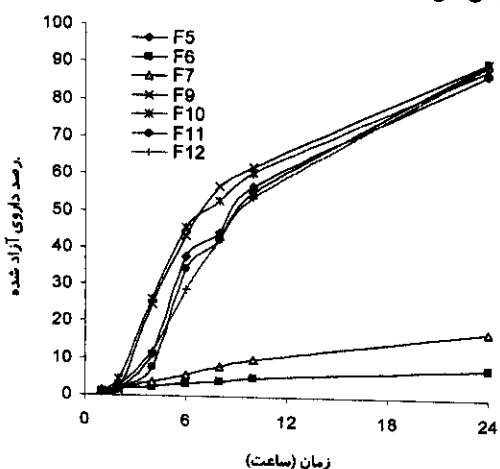
1- Sink conditions

پلیمرها نشان داده اند (رهش ۲۴ ساعته به ترتیب برابر با ۷/۸۸ و ۱۷/۸۹ درصد) این در حالی است که برخی از فرمولاسیونهای حاوی سایر پلیمرهای مورد استفاده توانسته اند بیش از ۸۰٪ از داروی خود را آزاد نمایند.



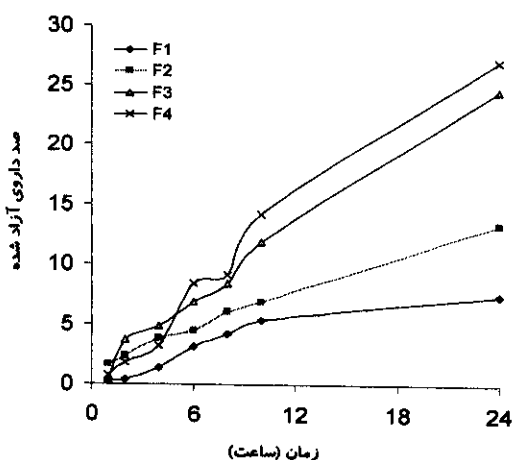
شکل ۲: تاثیر SLS و میزان عامل اسموتیک بر رهش دارو

در میان فرمولاسیونهایی که از پلیمرهای هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز در آنها استفاده شده میزان اختلاف رهش دارو در زمانهای اولیه بارزتر از زمانهای پایانی می باشد.



شکل ۳: تاثیر نوع و درصد پلیمرها بر رهش دارو از پمپ اسموتیک نیفدیپین

نداشته در حالیکه نوع پلیمر رهش دارو را به میزان قابل توجهی تحت تاثیر قرار داده است بطوریکه درصد داروی رهش یافته ۲۴ ساعته از ۱۳/۲۳٪ در فرمولاسیون حاوی مخلوط پلیمرهای HPMCK100M و HPMCE50LV به ۲۴/۴۵٪ در فرمولاسیون حاوی HPMCE50LV رسیده است.



شکل ۱: تاثیر عامل اسموتیک و نوع پلیمر بر رهش دارو

میزان تاثیر SLS در رهش دارو از پمپ اسموتیک نیفدیپین در شکل شماره ۲ نشان داده شده است. همانطور که در این شکل مشاهده می شود اضافه شدن SLS به فرمولاسیون هسته مرکزی پمپ اسموتیک تاثیر بسیار قابل توجهی در رهش دارو از سیستم داشته است بطوریکه درصد داروی آزاد شده در زمان آخر را از ۲۶/۹٪ (فرمولاسیون F4) به ۸۷/۱۶٪ (فرمولاسیون F5) رسانده است.

شکل شماره ۳ نشاندهنده تاثیر نوع و مقدار پلیمر ژلیفیان بر میزان و الگوی رهش نیفدیپین از پمپ اسموتیک می باشد. بر اساس این نمودار، نوع پلیمر ژلیفیان بکار رفته در فرمولاسیون می تواند میزان و الگوی رهش دارو از پمپ اسموتیک را به میزان قابل توجهی تحت تاثیر قرار دهد برای مثال فرمولاسیونهای حاوی PVPK30M با میزان ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی گرم رهش بسیار کمتری نسبت به سایر

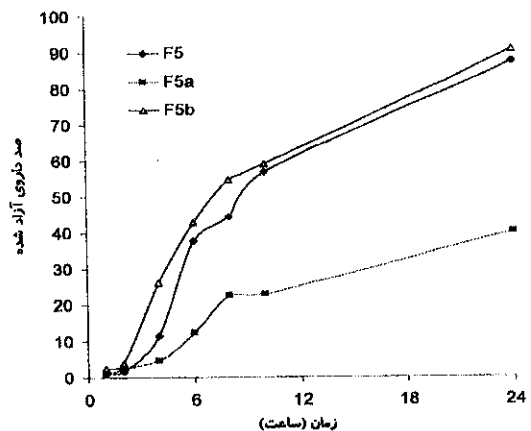
به غشاء نیمه تراوا و عوامل مربوط به هسته مرکزی سیستم آورده شده است.

– عوامل مربوط به غشاء نیمه تراوا

در فرمولاسیون غشاء نیمه تراوا پارامترهای مؤثری وجود دارد که تاثیر بسزایی در میزان و الگوی رهش دارو از سیستم بر جای می گذارند. یکی از این عوامل غلظت پلیمر روکش دهنده یا ایجاد کننده لایه نازک (Film former) در فرمولاسیون مایع روکش دهنده می باشد.

برای تعیین غلظت مناسب از سلولز استات در مایع روکش، عمل روکش دهی قرصها با استفاده از غلظت های مختلف این پلیمر انجام شده و در نهایت غلظت ۵٪ از پلیمر برای این منظور تعیین گردید. استفاده از غلظتهای پایین تر و بالاتر از این مقدار روکشهای نامناسبی ایجاد نمود. استفاده از غلظت پایین سلولز استات سبب ایجاد روکشهای نازکتر از حد معمول شد که با افزایش دادن تعداد دفعات روکش دهی نیز اصلاح نگردید. این مسئله به این ترتیب می توان توضیح داد که با هر بار فرو بردن قرص در مایع روکش مقداری از پلیمر روکش داده شده در مرحله قبل مجددا در سیستم حلال بکار برده شده حل می شود. با اضافه کردن غلظت پلیمر روکش دهنده از میزان اپتیمم در فرمولاسیون مایع روکش، روکش ایجاد شده از صافی و یکنواختی کمتری برخوردار خواهد شد. یکی دیگر از عوامل مؤثر مربوط به فرمولاسیون روکش نوع و میزان پلاستی سایزر بکار رفته در فرمولاسیون مایع روکش می باشد. همان طور که در قسمتهای قبل نیز اشاره شد، روکش های حاوی پلی اتیلن گلیکولها بعنوان پلاستی سایزر پس از مدت کوتاهی قرار گرفتن در محیط انحلال باز شدند. این مسئله احتمالا در نتیجه نفوذ سریع آب در روکش بدلیل حل شدن پلاستی سایزر در محیط انحلال و از

شکل شماره ۴ رهش دارو از فرمولاسیونهای F_{5a} , F_5 و F_{5b} را نشان می دهد که فقط از نظر قطر سوراخ سیستم با هم تفاوت دارند. فرمولاسیون F_5 دارای سوراخ ۵۰۰ میکرونی، فرمولاسیون های F_{5a} و F_{5b} به ترتیب دارای یک سوراخ ۳۵۰ میکرونی و دو سوراخ ۴۵۰ میکرونی در دو طرف سیستم می باشند. استفاده از سیستم های واجد دو سوراخ در دو طرف پمپ اسموتیک در برخی مقالات بررسی شده و در برخی از انواع پمپ های اسموتیک مانند مدل ساندویچ کاملا رایج می باشد (۲ و ۶).



شکل ۱: تاثیر قطر سوراخ بر رهش دارو سیستم

همان طور که در این شکل مشاهده می شود که میزان داروی آزاد شده از فرمولاسیون F_{5a} به میزان قابل توجهی کمتر از دو فرمولاسیون دیگر می باشد. این مسئله می تواند نشان دهنده این موضوع باشد که قطر منفذ در سیستم های اسموتیک نباید از یک حداقل بیشتر باشد تا میزان قابل قبولی از داروی خود را آزاد نماید.

بحث

در این قسمت برای ساده تر شدن بررسی نتایج بدست آمده بحث در دو قسمت شامل عوامل مربوط

شدن قطر منفذ از یک مقدار مینیمم، میزان داروی رهش یافته از سیستم به شدت کاهش پیدا می کند (F_{5a} و F_5 ۸۷/۱۶ و ۴۰/۰۷ به ترتیب برای فرمولاسیون های F_{5a} و F_5). این مسئله خصوصاً در سیستمهای حاوی داروهای بسیار نامحلول مانند لیدپین که عمدتاً به صورت ذرات جامد از سوراخ تعبیه شده در سیستم دارو رسانی خارج می شوند بیشتر مصداق پیدا می کند (۲ و ۴). استفاده از دو سوراخ در طرفین پمپ تاثیر زیادی در میزان نهایی داروی آزاد شده نداشت اما میزان داروی آزاد شده در زمان های ابتدایی را اندکی بهبود بخشید.

– عوامل مربوط به فرمولاسیون هسته مرکزی سیستم

از مهمترین این عوامل به نوع و میزان پلیمر ژلیفیان می توان اشاره کرد. خصوصیات مهم این پلیمرها که یکی از مهمترین پارامترهای مؤثر در خروج دارو از سیستمهای مونولیتیک خصوصاً انواع حاوی مواد مؤثره دارویی بسیار کم محلول می باشد شامل ظرفیت تورم و سرعت تورم پلیمر در نتیجه جذب آب و ویسکوزیته ژل ایجاد شده از پلیمر در داخل سیستم پمپ اسموتیک می باشد. در این مطالعه از انواع پلیمرها بعنوان ژلیفیان در فرمولاسیون هسته مرکزی استفاده شد. این پلیمرها شامل انواع HPMC ($E50LV$, $E5LV$, $K100M$) انواع کاربومر ($NaCMC$ ۲۰۰ و ۱۵۰۰ سانتی پواز)، انواع کاربومر (۹۳۴ و ۹۴۰) و PVP_{K30M} با درصدهای مختلف بود. همان طور که در قبل نیز اشاره شد، روکش سیستم های حاوی پلیمرهای کاربومر و $NaCMC$ حتی با غلظت های پایین این پلیمرها در مدت زمان کوتاهی پس از قرار گرفتن در محیط انحلال متلاشی شد. این مسئله احتمالاً به دلیل قدرت تورم بالا و سرعت ژل شدن بالای این پلیمرها

دست رفتن تمامیت غشاء نیمه تراوا ایجاد می گردد. حل شدن سریع پلاستی سایزر محلول در آب مانند پلی اتیلن گلیکولها از یک طرف سبب افزایش نفوذپذیری آن نسبت به آب و افزایش فشار سیستم شده و از سوی دیگر مقاومت غشاء نیمه تراوا در برابر فشار ناشی از تورم پلیمر ژلیفیان و فشار اسمزی را کاهش می دهد لذا در برابر فشار داخلی سیستم مقاومت نکرده و متلاشی می شود. باز نشدن روکش حاوی پلاستی سایزر لیپوفیل (روغن کرچک) این فرضیه را تایید می کند. قطر سوراخ ایجاد شده در روکش نیمه تراوا از سایر پارامترهای مؤثر و کلیدی در رهش دارو از پمپ های اسموتیک می باشد البته مطالعات قبلی نیز بر این نکته تاکید کرده اند که قطر سوراخ از عوامل تعیین کننده در میزان و الگوی رهش دارو از سیستم می باشد (۲، ۴، ۵). قطر اپتیمم منفذ پمپ اسموتیک به عواملی از جمله فشار داخلی و ویسکوزیته ژل ایجاد شده در داخل سیستم بستگی دارد (۲، ۸، ۹). علاوه بر قطر سوراخ، تعداد سوراخ ایجاد شده در غشاء نیز می توان در رهش دارو از سیستم مؤثر باشد برای مثال در برخی از مطالعات رهش دارو از سیستمهای حاوی دو سوراخ در طرفین پمپ اسموتیک از نوع مونولیتیک بررسی شده است (۴).

در این مطالعه برای مطالعه اثر این عوامل بر رهش دارو از سیستم سعی شد که با ثابت نگه داشتن سایر عوامل، تاثیر قطر و تعداد سوراخ بر آزاد سازی دارو بررسی گردد. در شکل ۴ دیاگرام های آزاد سازی نیفدیپین از سه فرمولاسیون مشابه از نظر هسته مرکزی و غشاء نیمه تراوا نشان داده شده است. در فرمولاسیون F_5 و F_{5a} قطر سوراخ به ترتیب ۵۰۰ و ۳۵۰ میکرومتر و در فرمولاسیون F_{5b} دو سوراخ ۳۵۰ میکرومتری در سیستم تعبیه شده است. همان طور که در این شکل دیده می شود با کوچک

مقدار ماده دارویی کمتری آزاد کردند و به همین دلیل این ماده کنار گذاشته شد. فرمولاسیون های مختلف نشان دادند که بهترین عامل اسموتیک از بین مواد نامبرده شده KCl می باشد. SLS استفاده شده در فرمولاسیون هسته مرکزی از دیگر پارامترهایی بود که میزان رهش دارو را به میزان چشمگیری بهبود داد. افزودن این ماده به فرمولاسیون، میزان رهش ۲۴ ساعته دارو را از ۸۷/۹۵ درصد در فرمولاسیون F₄ به حدود ۸۷/۱۶ درصد در فرمولاسیون F₅ رساند که افزایش بسیار قابل توجهی به شمار می آید. این افزایش رهش دارو در نتیجه اضافه شدن SLS به فرمولاسیون را با مکانیسم های مختلفی می توان توضیح داد. این ماده می تواند به عنوان ماده سوسپانسیون کننده عمل کرده و ذرات دارو را به صورت یکنواخت در ژل ایجاد شده داخل سیستم پراکنده کند. این ماده هم چنین یا اعمال اثرات ترکنندگی خود می تواند از به هم چسبیدن ذرات دارو به یکدیگر و در شت تر شدن آنها جلوگیری کرده و خروج دارو به صورت ذرات ریز از سیستم را تسهیل نماید.

علاوه بر اثرات فوق، ماده SLS قادر است محلولیت بسیاری از داروهای کم محلول از جمله نیفدیپین را به میزان زیادی افزایش دهد. این افزایش دهندگی محلولیت می تواند به حل شدن دارو در داخل سیستم کمک کرده و میزان داروی رهش یافته به صورت فراکسیون محلول را افزایش دهد. البته افزایش رهش دارو از سیستم های اسموتیک در نتیجه افزودن محلولیت اجزاء فرمولاسیون در مطالعات قبلی نیز گزارش شده است (۷، ۱۰). SLS هم چنین به عنوان عامل اسموتیک نیز می تواند عمل کرده و فشار اسمزی داخل سیستم پمپ اسموتیک را بالا ببرد.

در نتیجه جذب آب می باشد. این امر سبب ایجاد فشار بالای داخل سیستم شده و چون ژل ایجاد شده فرصت خروج از سیستم را پیدا نمی کند لذا غشاء نیمه تراوا متلاشی می گردد. در طرف مقابل سیستمهای حاوی پلیمر PVP_{K30M} حتی در زمان های آخر مقدار کمی از داروی محتوی خود را آزاد کردند به طوری که فرمولاسیون F₆ (حاوی ۱۰۰ میلی گرم PVP_{K30M}) و فرمولاسیون F₇ (حاوی ۱۵۰ میلی گرم PVP_{K30M}) پس از ۲۴ ساعت تنها ۷/۸۸ و ۱۷/۸۹ درصد از دارو را آزاد کردند. عدم آزادسازی مقدار کافی از دارو در سیستم های حاوی پلیمر PVP_{K30M} احتمالاً به دلیل تورم بسیار آهسته و قدرت تورم کم این پلیمر می باشد که نمی تواند فشار لازم برای خروج ماده دارویی به صورت یکنواخت از سیستم را فراهم کند. سایر پلیمرها با درصدهای پایین (اغلب کمتر از ۲۰٪) خصوصیات مناسبی نشان دادند اما همین پلیمرها نیز با درصدهای بالاتر سبب از بین رفتن غشاء نیمه تراوا شدند. نوع و میزان عامل اسموتیک به کار رفته در پمپ های اسموتیک از سایر عوامل مؤثر بر رهش دارو از این سیستمها می باشد. در این مطالعه از عوامل اسموتیک متعدد شامل فروکتوز، NaCl، CaCl₂ و KCl در فرمولاسیون پمپ اسموتیک استفاده شد. روکش های فرمولاسیون های حاوی CaCl₂ با درصدهای مختلف (۵، ۱۰ و ۱۵ درصد) پس از قرار گرفتن سیستم در محیط انحلال باز شدند. باز شدن روکش این فرمولاسیون ها احتمالاً به دلیل هیدراتاسیون شدید، سریع و گرمای این ماده پس از تماس با آب می باشد. بالا رفتن حرارت داخل سیستم در نتیجه هیدراتاسیون سریع و فشار اسمزی بالای ناشی از این ملح دو ظرفیتی می تواند سبب باز شدن غشاء سیستم گردد. سیستم های حاوی فروکتوز به دلیل قدرت این ماده در ایجاد فشار اسمزی،

نتیجه گیری

نتایج نشان دادند که به کارگیری SLS در فرمولاسیون هسته سیستم بیشترین تاثیر را در افزایش رهش دارو از پمپ اسموتیک آن داشت در ضمن قطر سوراخ هم یک عامل بسیار موثر در رهش دارو از پمپ اسموتیک می باشد.

تقدیر و تشکر

در پایان از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز که با حمایت مالی خود از این تحقیق در قالب طرح تحقیقاتی ما را در انجام این مطالعه یاری کرده اند تقدیر و تشکر می نمایم.

References:

- 1- Rajan K. Verma, Aditya M. Kaushal, Sanjay Garg: Development and evaluation of extended release formulations of isosorbide mononitrate based on osmotic technology, *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 263, 2003, Pages 9-24
- 2- Longxiao Liu, Jeong Ku, Gilson Khang, Bong Lee, John M. Rhee and Hai Bang Lee: Nifedipine controlled delivery by sandwiched osmotic tablet system, *Journal of Controlled Release*, Volume 68, Issue 2, 10 August 2000, Pages 145-156
- 3- Sapna N. Makhija and Pradeep R. Vavia: Controlled porosity osmotic pump-based controlled release systems of pseudoephedrine: I. Cellulose acetate as a semipermeable membrane, *Journal of Controlled Release*, Volume 89, Issue 1, 14 April 2003, Pages 5-18
- 4- Longxiao Liu, Gilson Khang, John M. Rhee and Hai Bang Lee: Monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery, *Journal of Controlled Release*, Volume 67, Issues 2-3, 3 July 2000, Pages 309-322
- 5- Nurten Özdemir and Jülide Sahin: Design of a controlled release osmotic pump system of ibuprofen, *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 158, Issue 1, 1 December 1997, Pages 91-97.
- 6- Giancarlo Santus, Richard W. Baker: Osmotic drug delivery: A review of the patent literature., *Journal of Controlled Release*, Volume 35, 1995, Pages 1-21
- 7- Rajan K. Verma, Divi Murali Krishna and Sanjay Garg: Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems, *Journal of Controlled Release*, Volume 79, Issues 1-3, 19 February 2002, Pages 7-27
- 8- Prabakaran D., Paramjit Singh, Parijat Kanaujia and Suresh P. Vyas: Effect of hydrophilic polymers on the release of diltiazem hydrochloride from elementary

osmotic pumps, *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 259, Issues 1-2, 18 June 2003, Pages 173-179

9- Thombre A. G., Appel L. E., Chidlaw M. B., Daugherty P. D., Dumont F., Evans L. A. F and Sutton S. C: Osmotic drug delivery using swellable-core technology, *Journal of Controlled Release*, Volume 94, Issue 1, 8 January 2004, Pages 75-89

10- Bittner B., Thelly Th., Isel H. and R. J. Mountfield: The impact of co-solvents and the composition of experimental formulations on the pump rate of the ALZET® osmotic pump, *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 205, Issues 1-2, 15 September 2000, Pages 195-198.