مطالعه اثرات پلي اتيلن گليكولهاي مختلف و فرآيندهاي تهيه ديسپرسيونهاي جامد شامل همسايش و تبخير حلال مشترك بر سختي قرصهاي استامينوفن

جواد شكري[1]، علي نخودچي[2]، بدري لطفي[3]

تاريخ پذيرش: ۸۳/۵/۱۸

Title: The effects of various polyethylene glycols (PEGs) and different solid dispersion processes on compressibility characteristics of acetaminophene powder

Authors: Shokri J.[1], Nokhodchi A.[2], Lotfi B.,[1]

Abstract: The compressibility of drug powders is one of the most important factors for tablet preparing by direct compression method so, different studies have been done for compressibility improvement of poorly compressible drug powders. Acetaminophen is one of the most currently used drugs with poor compressibility features which different methods have been established for improving compressibility of that. Solid dispersion methods are effective techniques for this purpose. In this study, we tried to improve compressibility characteristics of acetaminophen by using these techniques and PEGs as drug carriers. Various PEGs (2000, 6000 and 20000) with different carrier-drug ratios (1:5, 1:10, 1:15, 1:20 and 1:30) were used for the preparation of solid dispersions by using co-grinding and co-evaporation techniques. The samples compressed to tablets under different compression forces (50, 100, 150, 200 and 250Kg/cm^2). Hardness of prepared tablets were measured and compared with the tablets prepared from pure drug (PD), treated drugs (TDs) and physical mixtures (PMs) with the same polymer- drug ratios. XRD spectra were taken from samples for determining any crystalline changes during solid dispersion processes. The results showed further compressibility in solid dispersions compared to PD, PTs and PMs with the same polymer-drug ratios. In the case of PMs, there was a direct proportionality between compressibility characteristics and polymer ratios. TDs prepared by both co-grinding and co-evaporation methods also showed greater compressibility than tablets made of PD. The compressibility improvement in the solid dispersion prepared with co-evaporation method was more predictable and reproducible than those made with co-grinding method. This study demonstrated that co-evaporation technique and PEG carriers are very useful in compressibility improvement of acetaminophen powder.

Key words: Acetaminophen, Compressibility, PEGs, Solid dispersions.

۱- استادیار، مرکز تحقیقات کاربردي دارويي، دانشگاه علوم پزشكي تبريز.
۲- دانشیار ، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز.
۳- دکتر داروساز.

1- Assistant Professor, Drug Applied research Center, Tabriz University of Medical Sciences.
2- Associate Professor, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences.
3- Pharm.D.

چکيده

براي تهيه قرص از پودرهاي دارويي بروش تـراکم مسـتقيم بايـد پـودر دارويـي مـورد نظـر از قابليـت تـراکم مناسبي برخوردار باشد. استامينوفن از جمله داروهاي بسيار پرمصرف با قابليت تراکم ضعيف مـي باشـد لـذا روش هاي افزودن تراکم پذيري اين دارو از اهميت زيادي برخوردار مي باشد. تهيه ديسپرسيون هـاي جامـد دارو با يك حامل مناسب از جمله روش هاي مؤثر براي افزودن تراکم پذيري اين داروها مي باشد لذا در اين مطالعه براي افزودن تراکم پذيري استامينوفن، ديسپرسيون هاي جامد اين دارو با انواع پلي اتيلن گليکول ها به دو روش همسايش و تبخير حلال مشترك تهيه گرديد. از سه نوع پلـي اتـيلن گليکـول (۲۰۰۰، ۶۰۰۰ و ۲۰۰۰۰) با نسبت هاي مختلف پليمر- دارو (۱:۵، ۱:۱۰، ۱:۱۵، ۱:۲۰ و ۱:۳۰) براي تهيه ديسپرسيون هاي جامـد و مخلـوط هـاي فيزيکـي بـا دو روش همسـايش (co-grinding) و تبخيـر حـلال مشـترك (co-evaporation) اسـتفاده شـده و پودرهـاي حاصـل بـا اسـتفاده از دسـتگاه پـرس قـرص تحـت فشـارهاي کمپرسيون مختلف (۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰، ۲۰۰ و ۲۵۰ کيلوگرم بر سانتيمتر مربع) به قرص تبديل شده و سختي قرص هاي حاصل مورد بررسي قرار گرفت. سختي قرصهاي حاصل با قرص هاي تهيـه شـده از پـودر خـالص دست نخورده دارو، پودر خالص treated و مخلوط هاي فيزيکي با نسبت هاي مشابه پليمر- دارو که تحـت فشار کمپرسيون يکسان به قرص تبديل شده بودند مقايسه شد. نتايج حاصـل از بررسـي سـختي قـرص هـا نشان داد که سختي قرص هاي تهيه شده با تمام نسبتهاي مخلوط هاي فيزيکي نسبت به پودر خـالص دارو افزايش قابل ملاحظه اي پيدا کرده و ميزان سختي قرص ها با ميزان پليمر بکار رفتـه نسـبت مسـتقيم دارد. قرصهاي تهيه شده با پودرهاي treated توسط هر دو روش نيز سختي بالاتري نسبت به قرص تهيه شده با پودر خالص دارو در همان فشار نشان داد اما اين ميزان در پودرهاي treated تهيه شده بـا روش همسـايش بسيار بارزتر بود. ديسپرسيون هاي جامد تهيه شـده بـا هـر دو تکنيـك نسـبت بـه مخلـوط هـاي فيزيکـي و پودرهاي خالص دارو تراکم پذيري بمراتب بيشتري نشان دادند. روند افـزايش سـختي قـرص هـا بـا افـزايش ميزان پليمر در ديسپرسيون هاي جامد تهيه شده با روش تبخير حلال مشترك منظم بود در حـالي کـه در روش همسايش اين روند نامنظم بوده و از انحراف معيار بالايي برخوردار بود لذا روش تبخير حلال مشـترك بعنوان روش مناسب تهيه ديسپرسيون هاي جامد استامينوفن به منظـور افـزودن تـراکم پـذيري آن تعيـين گرديد.

گل واژگان: استامينوفن، سختي، پلي اتيلن گليکولها، ديسپرسيون هاي جامد..

مقدمه

تراکم مستقيم[4] ساده ترين، سريعترين و کم هزينه ترين روش براي قرص سازي بشمار ميرود. اين روش نسبت به روش تراکم غير مستقيم[5] که فرآيند گرانولاسيون بروش خشك يا مرطوب قبل از قرص سازي بر روي پودرهاي دارويي و غير دارويي انجام مي گيرد داراي مراحل توليد کمتر، زمان توليد کوتاهتر و هزينه ساخت پايينتري بوده و در آن تجهيزات و دستگاههاي کمتري نيز مورد نياز ميباشد بـه همين دليل، تراکم مستقيم در قرص سازي تـراکمي بعنوان اولين گزينه براي سازندگان دارو مطرح مي باشد. لازمه انجام موفق قرص سازي بروش تراکم مستقيم، تراکم پذيري مناسب پودر دارو و مواد جانبي بکار رفته در فرمولاسيون قرص ميباشد.

[1]- Direct compression
[2] -Indirect compression

پودرهاي دارويي از نظر خصوصيات تراكم پذيري[6] متفاوت مي باشند. برخي از پودرهاي دارويي تراكم پديري مناسبي داشته و تحت تاثير فشار تراكم براحتي به قرص تبديل مي شوند در حاليكه برخي ديگر از پودرهاي دارويي داراي خصوصيات تراكم پذيري متوسط يا ضعيف مي باشند. بنا به اهميت روش تراكم مستقيم در صنايع قرص سازي، روشهاي متفاوتي براي افزودن تراكم پذيري پودرهاي دارويي كم متراكم شوند (compressible Low) تاكنون بكار برده شده كه از جمله آنها مي توان به استفاده از مواد جانبي افزايش دهنده تراكم پذيري[7] (۱و۲)، استفاده از پليمرفهاي دارو با قابليت تراكم بالاتر (۵-۳)، استفاده از ديسپرسيونهاي جامد[8] اين داروها با يك حامل مناسب (۸-۶) و انجام فرآيندهاي ويژه بر روي پودرهاي دارويي (۹) اشاره كرد. از بين اين روش ها، استفاده از ديسپرسيون هاي جامد دارو با حامل هاي متراكم شونده خوب از جديدترين و مؤثرترين روش ها براي افزودن قابليت تراكم پودرهاي دارويي بشمار مي رود. استامينوفن از جمله داروهاي بسيار پرمصرف مي باشد كه قابليت تراكم پذيري ضعيفي دارد لذا يافتن يك روش مناسب براي افزودن تراكم پذيري اين دارو از اهميت خاصي برخوردار مي باشد. اين مسئله با در نظر گرفتن دز بالاي اين دارو اهميت بيشتري پيدا مي كند به اين معنا كه روش بكار برده شده بايد بتواند با حداقل مقدار حامل، تراكم پذيري استامينوفن را به ميزان قابل ملاحظه اي افزايش دهد زيرا در صورت استفاده از مقادير زياد حامل وزن قرص بيش از حد معمول خواهد شد. در اين تحقيق سعي شده تا با استفاده از انواع پلي اتيلن گليكول ها در نسبت هاي مختلف پليمر- دارو، ديسپرسيون هاي جامد دارو با دو تكنيك همسايش و تبخير حلال مشترك تهيه شده و ميزان تراكم پذيري اين ديسپرسيون ها مورد بررسي قرار گيرد تا يك سيستم مناسب با تراكم پذيري بهينه دارو مشخص گردد.

1- Compressibility
2- Compressibility enhancers
3- Solid dispersions

مواد

پودر استامينوفن خالص تهيه شده از كارخانه داروسازي زهراوي، تبريز. انواع پلي اتيلن گليكول ها (PEG2000, 6000 and 20000) و اتانول مطلق ساخت كمپاني مرك آلمان (Merck Chemical Co. LTD)

دستگاه ها

دستگاه طيف سنجي تفرق اشعه ايكس، XRD (Siemens D5000, Germany)، ترازوي حساس با دقت ۰/۱ ميلي گرم (Shimadzu LIBROR AEU-210, Japan)، ميكرومتر ديجيتالي با دقت ۱ ميكرومتر (Mitotoyo, Japan)، دستگاه قرص زني تك سمبه اي دستي مجهز به فشار سنج (Ricken, Japan)، پمپ خلا قوي (Cenco, HYVAC-7, USA)، دستگاه سختي سنج ديجيتالي (ERWEKA TBH30, Germany)، دستگاه آسياب گلوله اي (Fritsch, Germany)، هات پليت و بهم زن (Velp, Italy) و ابزار آلات شيشه اي مورد نياز.

روش كار

- تهيه ديسپرسيون هاي جامد بروش همسايش

براي تهيه ديسپرسيونهاي جامد بروش همسايش، نسبتهاي ۱ به ۵، ۱ به ۱۰، ۱ به ۱۵، ۱ به ۲۰ و ۱ به ۳۰ از دارو و هر كدام از پليمرها در مخزن دستگاه آسياب گلوله اي (Ball mil) ريخته شد. وزن دارو و حامل طوري تنظيم گرديد كه در عين برقرار بودن

نسبت مورد نظر از پليمر و دارو، مجموع وزن آنها ثابت و برابر با ۵ گرم باشد. سپس گلوله هاي فلزي با تعداد و اندازه مشخص در مخزن ريخته ميشد بطوريكه دو سوم حجم مخزن پر گردد. پس از بسته شـدن درب مخزن دستگاه و نصب آن روي محل مورد نظر، با دور ثابت ۳۶۰ دور در دقيقه براي مدت زمان يك ساعت دوران داده شده و سپس از مخزن دستگاه تخلـيه شده و براي تهيه قرص مورد استفاده قرار مي گرفت.

- تهيه پودر **treated** دارو بروش همسايش

تهيه نمونه هـاي treated بـدين منظـور انجـام شـد تـا مشخص گردد كه فرآينـد مـورد اسـتفاده بـراي تهيـه ديسپرسيون جامد سبب افزايش تـراكم پـذيري دارو شده يا حامل بكار رفته در ديسپرسـيون جامـد. بـراي اين منظور ۵ گرم پودر استامينوفن در مخزن دسـتگاه آسياب گلوله اي ريخته شده و عمل همسايش بر روي آن انجام گرفت. تمامي شرايط آزمايش از قبيل مدت زمان همسايش، دور دسـتگاه، تعـداد و انـدازه گلولـه هاي فلزي استفاده شده مشـابه بـا ديسپرسـيون هـاي جامد تنظيم شد با اين تفاوت كه در ايـن نمونـه هـا از حامل استفاده نمي شد.

- تهيه ديسپرسيونهاي جامد بروش تبخير حلال مشترك

براي تهيه اين ديسپرسيون ها، از نسبتهاي مشابه پليمر- داروي استفاده شده در تهيه ديسپرسيون هاي جامد بروش همسايش استفاده شد. مجموع وزن حامل و دارو برابر با ۵ گرم انتخاب گرديد. براي اين منظور دارو و هر كدام از پليمرها با نسبت مورد نظر در ۲۵ ميلي ليتر اتانول مطلق حل شده و به داخل دسيكاتور منتقل ميگرديد. دسيكاتور روي هات پليت با دماي تنظيم شده و ثابت براي تمام نمونه ها قرار داده شده و محتويات آن توسط يك مگنت با سرعت دوران ثابت در تمام طول آزمايش بهم زده ميشد. حلال مورد استفاده با استفاده از يك پمپ خلا متصل به دسيكاتور تبخير شده و باقيمانده هاي جامد حاصل جمع آوري مي گرديد. باقيمانده هاي جمع آوري شده سپس خرد شده و پس از عبور دادن از الك با مش ۳۰ تحت فشارهاي كمپرسيون مختلف به قرص تبديل ميشدند.

- تهيه پودر **treated** دارو بروش تبخير حلال مشترك

اين نمونه براي بررسي اين موضوع كه دليل افزايش سختي قرصهاي تهيه شده فرآيند تبخير حلال مشترك بوده يا حضور حامل سبب افزايش سختي قرصها شده است تهيه شد. براي تهيه اين نمونه مقدار ۵ گرم پودر استامينوفن خالص بدون حضور حامل در اتانول حل شده و به همان روش گفته شده براي ديسپرسيونهاي جامد تهيه شده به همين روش، حلال تبخير و باقيمانده هاي جامد جمع آوري شد. شرايط آزمايش از نظر حجم حلال بكار رفته، دماي هات پليت، سرعت دوران مگنت، نحوه خرد كردن و اندازه الك بكار برده شده براي الك كردن باقيمانده هاي جامد دقيقا مشابه با ديسپرسيونهاي جامد تهيه شده با اين روش انتخاب شد.

- تهيه مخلوطهاي فيزيكي پليمر- دارو

براي تهيه اين مخلوطها، نسبتهاي ۱ به ۵، ۱ به ۱۰، ۱ به ۱۵، ۱ به ۲۰ و ۱ به۳۰ از دارو و هر كدام از پليمرها پس از توزين دقيق توسط ترازوي ديجيتالي با روش غلطاندن[9] در يك مخزن كوچك با هم مخلوط شده و سپس تحت فشارهاي كمپرسيون مشابه با نمونه هاي قبلي به قرص تبديل شدند.

1- Tumbling

- تهيه قرص از نمونه هاي پودر

از هركدام از نمونه هاي تهيه شده شامل ديسپرسيونهاي جامد با نسبتهاي مختلف از دارو و هر كدام از پليمرها و داروي treated تهيه شده بروش همسايش، ديسپرسيون هاي جامد با نسبت هاي مختلف از دارو و هر كدام از پليمرها و داروي treated تهيه شده بروش تبخير حلال مشترك، مخلوط هاي فيزيكي با نسبت هاي مختلف و داروي خالص تعداد۳۰ عدد قرص تهيه شد. قرصهاي تهيه شده تحت ۵ فشار كمپرسيون مختلف (۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰، ۲۰۰ و ۲۵۰ كيلوگرم بر سانتيمتر مربع) و با استفاده از دستگاه پرس تك سمبه اي دستي تهيه گرديدند بطوريكه در هر فشار كمپرسيون ۶ عدد قرص از هر نمونه تهيه شد تا ميزان خطاي آزمايش به حد اقل ميزان ممكن كاهش يابد.

- اندازه گيري سختي و ضخامت قرصها

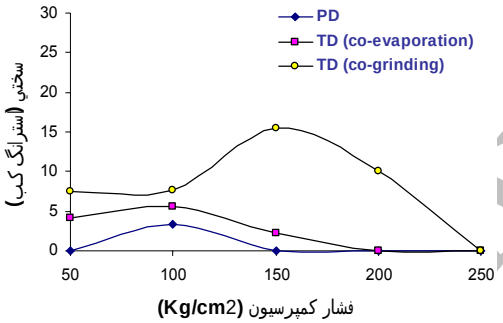
ضخامت قرصها بلافاصله پس از خروج از دستگاه پرس قرص و ۲۴ ساعت بعد از آن توسط ميكرومتر ديجيتالي با دقت ۱ ميكرون اندازه گيري شد. سختي قرص ها نيز ۲۴ ساعت پس از خروج قرص ها بوسيله دستگاه سختي سنج ديجيتالي اندازه گيري شد. جهت ممانعت از هرگونه جذب رطوبت محيط، قرصها در دسيكاتور حاوي سيليكاژل فعال نگهداري مي شدند.

- طيف سنجي تفرق اشعه ايكس

اين طيف ها بمنظور بررسي تغييرات كريستالي احتمالي دارو در حين فرآيندهاي تهيه ديسپرسيون هاي جامد يا تغييرات كريستالي احتمالي در نتيجه حضور حامل هاي بكار برده شده از نمونه هاي مورد نظر گرفته شدند. نمونه هايي كه طيف سنجي تفرق اشعه ايكس بر روي آنها انجام شد شامل پودر داروي خالص، پودرهاي خالص treated تهيه شده بروش همسايش و تبخير حلال مشترك، مخلوط هاي فيزيكي با نسبت يك به يك از دارو و هر كدام از حامل ها و ديسپرسيون هاي جامد تهيه شده بروش همسايش و تبخير حلال مشترك با نسبت ۱ به ۱ از دارو و هر كدام از حامل ها بود.

نتايج

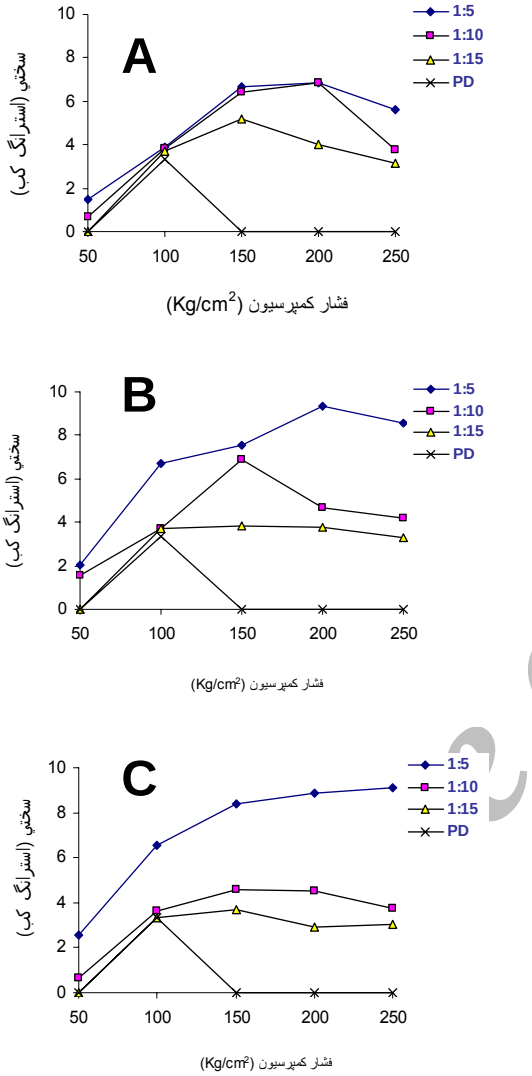
نمودار شماره ۱ سختي قرصهاي تهيه شده از پودر خالص دارو و پودرهاي خالص treated تهيه شده به روشهاي همسايش و تبخير حلال مشترك در فشارهاي كمپرسيون مختلف را نشان مي دهد.



نمودار شماره ۱: سختي قرصهاي تهيه شده از پودر خالص دارو و نمونه هاي داروي treated بروش تبخير حلال و همسايش تحت فشارهاي كمپرسيون مختلف

همان طور كه در اين شكل ديده مي شود، پودر استامينوفن خالص دست نخورده داراي خواص تراكم پذيري بسيار پاييني است بطوريكه فقط در فشار كمپرسيون ۱۰۰ كيلوگرم بر سانتي متر مربع به قرص تبديل شد كه البته از سختي بسيار پاييني (۳/۳۳ استرانگ كب) نيز برخوردار بود. فرآيند تبخير حلال مشترك پودر دارو توانسته سختي قرصها را به ميزان نسبتا قابل ملاحظه اي افزايش دهد بطوريكه براي مثال در فشار $100\ Kg/cm^2$ سختي

قرص را از ۳/۳۳ تا ۵/۹۳ استرانگ کب افزايش داد. علاوه بر اين مسئله فرآيند تبخير حلال مشترك به پودر دارو اين امکان را داده تا در محدوده وسيعتري از فشار بتواند به قرص تبديل شود بطوريکه پودر treated داروي تهيه شده به اين روش در فشارهاي کمپرسيون ۵۰ و ۱۵۰ کيلوگرم بر سانتيمتر مربع که پودر دست نخورده دارو قابليت تبديل شدن به قـرص را نداشت هم توانست به قرص هايي با سختي نسبتا منـاسب تبـديل شود. اين نمودار همچنين نشان مي دهـد که فرآيند همسايش بر افـزايـش سخـتي قرص هاي استامينوفن تاثير بسيار بيشتر و مطلوبتري نسبت به فرآيند تبخير حلال مشترك بر جـاي مي گذارد بطوري که براي مثال سختي قرص هاي تهيه شده از پودر treated داروي تهيه شده بروش همسايش در فشار Kg/cm^2 ۱۰۰ برابر با ۷/۴۷ استرانگ کب نيرو بود که در مقايسه با پودر دست نخورده و پودر treated تهيه شده بروش تبخير حلال مشترك (بترتيب برابر با ۳/۳۳ و ۵/۹۳ استـرانگ کب) افـزايش قابل ملاحظه اي را نشان مي دهد. سختي قرص هاي تهـيه شده با پودر دست نخورده دارو و پـودرهاي treated دارو به روش هاي تبخير حلال مشترك و همسايش در فشار Kg/cm^2 ۱۵۰ به تـرتيب بـرابر با ۰، ۲/۲۷ و ۱۴/۹۷ استرانگ کب اندازه گيري شد که نشان دهنده تاثير بالاي فـرآيند همسايش در افـزايش سختي قرص مي باشد. نمودار شماره ۲ سختي قرص هاي تهيه شده از مخلوط هاي فيزيکي دارو با PEG2000 (قسمت A)، PEG6000 (قسمت B) و PEG20000 (قسمت C) با نسبت هاي مختلف در فشارهاي کمپرسيون متفاوت را نشان مي دهد.



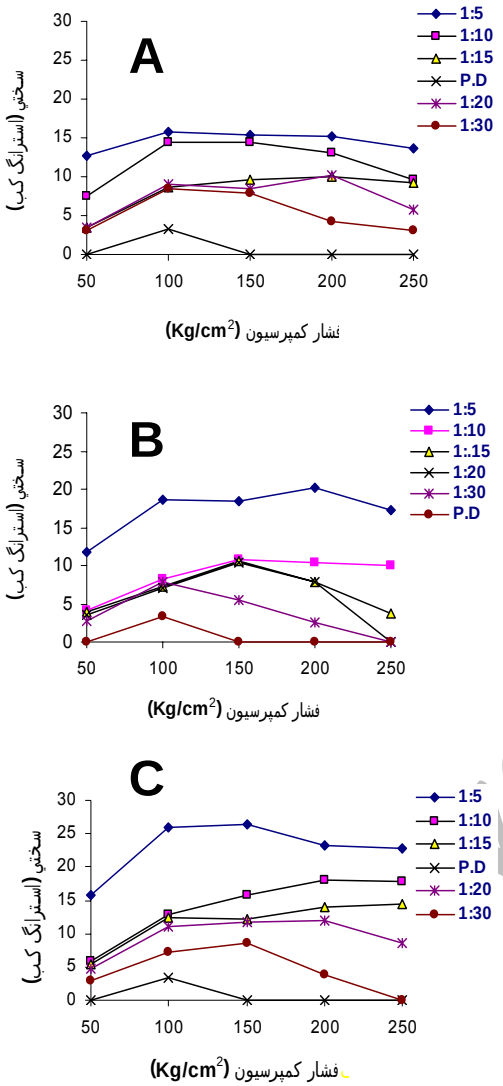
نمودار شماره ۲: سختي قرصهاي تهيه شده با مخلوطهاي فيزيکي استامينوفن- PEG2000 (قسمت A)، PEG6000 (قسمت B) و PEG20000 (قسمت C) با نسبتهاي مختلف پليمر- دارو (۱:۵، ۱:۱۰، ۱:۱۵) تحت فشارهاي کمپرسيون مختلف.

همان طور که دراين شکل مشاهده مي شود، اضافه شدن پليمرها به پودر دارو با تمام نسبتهاي استفاده شده، سبب افزايش قابل ملاحظه در قابليت تبديل شدن به قرص و سختي قرصهاي تهيه شده مي گردد. در مخلوط هاي فيزيکي دارو- PEG20000، افزايش

فشار كمپرسيون سبب افزايش سختي قرص ها شده و اين روند تا بالاترين فشار بكار برده شده همچنان بطور منظم ادامه يافته است.

در مورد مخلوط هاي فيزيكي نيز همين روند كمابيش وجود دارد با اين تفاوت كه در فشارهاي كمپرسيون بالا يك افت در سختي ملاحظه مي گردد اين در حالي است كه در پودر خالص دارو با افزايش فشار از يك حد معين (۱۰۰ Kg/cm^2)، قابليت قرص شدن دارو به شدت كاهش يافته و تقريبا به صفر مي رسد. در مخلوط هاي فيزيكي دارو با هر سه نوع پليمر، نسبتهاي كمتر از ۱ به ۱۵ از پليمر- دارو به قرص تبديل نشدند. نكته ديگر قابل توجه در اين نمودار اين است كه نسبت پليمر بكار رفته در مخلوط فيزيكي با سختي قرص هاي حاصله رابطه مستقيم دارد بدين معنا كه با افزايش ميزان پليمر استفاده شده در مخلوط فيزيكي، سختي قرص هاي تهيه شده از آنها افزايش مي يابد. نمودار شماره ۳ نشان دهنده سختي قرص هاي تهيه شده از ديسپرسيون هاي جامد دارو با نسبت هاي مختلف PEG2000 (قسمت A)، PEG6000 (قسمت B) و PEG20000 (قسمت C) بروش تبخير حلال مشترك ميباشد.

همان طور كه در اين نمودارها مشاهده ميشود، ميزان سختي ايجاد شده از ديسپرسيون هاي جامد تهيه شده بروش تبخير حلال مشترك در فشار ثابت بسيار بيشتر از مخلوط هاي فيزيكي با همان نسبت ميباشد براي مثال سختي قرص هاي تهيه شده از ديسپرسيون جامد استامينوفن- PEG2000 در فشارهاي كمپرسيون ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ كيلوگرم بر سانتيمتر مربع بترتيب برابر با ۱۲/۷، ۱۵/۷ و ۱۵/۳ است در حاليكه اين مقادير براي مخلوط فيزيكي استامينوفن- PEG2000 بترتيب برابر با ۱/۵، ۳/۸۷ و ۶/۶۷ اندازه گيري شد كه بطور معني داري كمتر از قرص هاي تهيه شده با ديسپرسيون هاي جامد است.



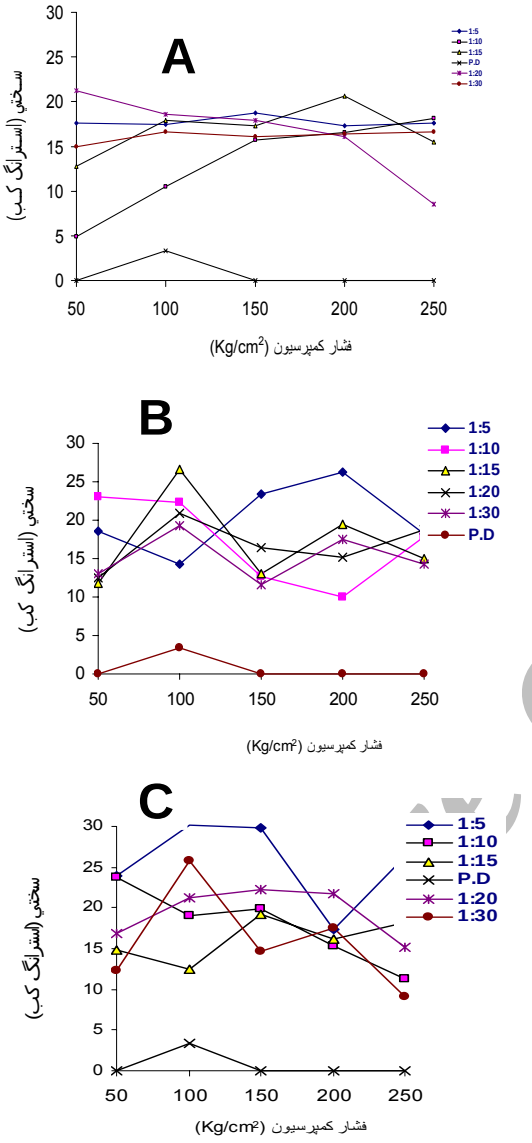
نمودار شماره ۳: سختي قرصهاي تهيه شده با ديسپرسيونهاي جامد استامينوفن- PEG2000 (قسمت A)، PEG6000 (قسمت B) و PEG20000 (قسمت C) بروش تبخير حلال مشترك با نسبتهاي مختلف پليمر- دارو (۱:۵، ۱:۱۰، ۱:۱۵، ۱:۲۰ و ۱:۳۰) تحت فشارهاي كمپرسيون مختلف

روند افزايشي سختي قرص ها با افزوده شدن نسبت پليمر در اين نمونه ها نيز قابل مشاهده است براي مثال سختي قرص ها در فشار ۱۰۰ Kg/cm^2 كه در پودر خالص ۳/۳۳ استرانگ كب بود در نسبت هاي ۱:۳۰، ۱:۲۰، ۱:۱۵، ۱:۱۰ و ۱:۵ از ديسپرسيون هاي جامد دارو- PEG20000 تهيه شده بروش تبخير

حلال مشترك بترتيب برابر با ۷/۱۷، ۱۱/۱۳، ۱۲/۴۳، ۱۲/۹ و ۲۵/۹۳ استرانگ کب اندازه گيري شد که نشان دهنده تاثير مستقيم نسبت پليمر بر سختي قرص هاي حاصله مي باشد. در فشار و نسبت مساوي، سختي قرص هاي تهيه شده با ديسپرسيون هاي جامد بروش تبخير حلال با وزن مولکولي پليمر بکار رفته نسبت مستقيم نشان داد براي نمونه سختي قرص هاي تهيه شده با ديسپرسيون هاي ۱:۵ تحت فشار کمپرسيون ۵۰ Kg/cm^2 از ۱۵/۷ استرانگ کب در ديسپرسيون هاي دارو- PEG20000 به ۱۱/۷۷ در ديسپرسيون هاي دارو- PEG6000 کاهش يافته است. اين کاهش در فشارهاي ۱۰۰ و ۱۵۰ کيلوگرم بر سانتي متر مربع نيز قابل مشاهده مي باشد.

نمودار شماره ۴ سختي قرص هاي تهيه شده از ديسپرسيون هاي دارو با PEG2000 (قسمت A)، PEG6000 (قسمت B) و PEG20000 (قسمت C) تهيه شده با روش همسايش با نسبت هاي مختلف پليمر- دارو در فشارهاي کمپرسيون متفاوت را نشان مي دهد.

همان طور که در اين نمودار ديده مي شود، اين ديسپرسيون ها داراي سختي هاي بسيار بالاتري نسبت به مخلوط هاي فيزيکي و پودر داروي خالص مي باشد اما روند منظم و منطقي موجود در ديسپرسيون هاي جامد تهيه شده به روش تبخير حلال مشترك در مورد ديسپرسيون هاي تهيه شده بروش همسايش به چشم نمي خورد به عبارت بهتر نمي توان يك رابطه منطقي بين سختي قرص ها، فشارهاي کمپرسيون، نسبت دارو به پليمر و وزن مولکولي پليمرهاي بکار رفته ايجاد نمود.



نمودار شماره ۴: سختي قرصهاي تهيه شده با ديسپرسيون هاي جامد استامينوفن- PEG2000 (قسمت A)، PEG6000 (قسمت B) و PEG20000 (قسمت C) بروش همسايش با نسبتهاي مختلف پليمر- دارو (۱:۵، ۱:۱۰، ۱:۱۵، ۱:۲۰ و ۱:۳۰) تحت فشارهاي کمپرسيون مختلف

با در نظر گرفتن انحرافات معيار سه با آزمايش مشخص گرديد که در روش همسايش برخلاف روش تبخير حلال تکرار پذيري مطلوبي در آزمايشات وجود ندارد.

در ديسپرسيون هاي جامد تهيه شده بروش همسايش افت سختي قرص هاي ساخته شده با پليمرهاي سبكتر با شدت بيشتر و در فشارهاي كمپرسيون پايين تري اتفاق افتاده است.

بحث و بررسي

افزايش تراكم پذيري پودر استامينوفن در نتيجه دو فرآيند همسايش و تبخير حلال مشترك را مي توان به ايجاد تغييرات در ساختمان كريستالي دارو در نتيجه اين فرآيندها نسبت داد. براي اين منظور طيف هاي XRD از پودر خالص و پودرهاي treated به روش هاي همسايش و تبخير حلال مشترك تهيه شده و بررسي گرديد. همان طور كه در اين طيف ها مشاهده مي شود، اين فرآيندها تغييراتي در ساختمان كريستالي دارو ايجاد كرده اند. در طيف XRD پودر خالص دارو پيك هايي در نواحي $2\theta^\circ$ معادل ۱۲، ۱۳/۶، ۱۵/۱، ۱۶/۵، ۱۸، ۲۰/۲، ۲۳/۲، ۲۴/۵، ۲۶/۵، ۲۷، ۳۱/۱، ۳۲/۵، ۴۳/۵ و ۵۶/۸ ديده مي شود. اين پيك ها در طيف پودر treated دارو بروش تبخير حلال مشترك از نظر ارتفاع تغيير زيادي كرده اند همچنين پيك ها در برخي از مناطق ناپديد شده و در مناطق ديگر ظاهر شده اند. كاهش شدت برخي پيك ها و افزايش شدت برخي ديگر همچنين تغيير مكان برخي از پيك هاي موجود در طيف XRD از تغييرات در درجه كريستالينيتي و جهت گيري بلورهاي دارو در پودر treated نسبت به پودر دست نخورده دارو حكايت مي كند. سطح زير منحني در طيف XRD داروي treated بروش تبخير حلال بيشتر از داروي دست نخورده است. اين امر نشان دهنده بيشتر شدن درجه كريستالي دارو در نتيجه فرآيند حل شدن و كريستاليزاسيون مجدد در فرآيند تبخير حلال مي باشد. سطح زير منحني بيشتر طيف XRD داروي treated به روش همسايش نسبت به پودر دست نخورده و پودر treated نشان مي دهد كه درجه كريستالينيتي اين نمونه نسبت به پودر خالص و روش تبخير حلال بيشتر است. اين نتايج خلاف تصور كلي است زيرا فرآيند همسايش اغلب سبب كاهش كريستالينيتي و آمورف شدن پودرهاي دارويي مي شود. اين نتايج نشان مي دهد كه ميزان كريستالينيتي و خصوصيات بلوري در رابطه مستقيم با قابليت تراكم پذيري پودر استامينوفن مي باشد. مكانيسم عمده تراكم استامينوفن مكانيسم فراگمانتاسيون مي باشد. اين خاصيت وابسته به اندازه ذره اي پودر دارويي داشته و با بزرگ شدن اندازه ذره اي دارو افزايش مي يابد (۹) به همين دليل پودر دست نخورده استامينوفن در فشار $100\ Kg/cm^2$ به قرص تبديل مي شود ولي در فشارهاي بالاتر قابليت تراكم كمتري داشته و تبديل به قرص نمي گردد. مكانيسم كمپرسيون با اضافه شدن حامل هاي پليمري مي تواند دستخوش تغيير گردد. اين تغيير در مكانيسم مي تواند از ذوب تمام يا قسمتي از پليمر در حين كمپرسيون بدليل گرماي ايجاد شده در نتيجه فشار بالا ناشي شود. علاوه بر مطالب گفته شده، پليمرهاي اضافه شده به دارو به دليل توانايي خود در افزودن چسبندگي ذرات دارو مي توانند سختي قرص هاي حاصل را افزايش دهند. اين پليمرها هم چنين با تغييرات پلاستيك در حين كمپرسيون مي توانند بازيابي الاستيك (Elastic recovery) كاهش داده و بر طول عمر قرص هاي تهيه شده بيفزايند. همان طور كه در قسمت نتايج ذكر شد، با اضافه شدن پليمر به دارو به صورت مخلوط ساده فيزيكي، سختي قرص ها افزايش قابل ملاحظه اي پيدا كرده است (نمودار شماره ۲). اين افزايش تراكم پذيري مي تواند به دليل نقش پليمر به عنوان يك ماده افزايش دهنده چسبانندگي ذرات دارو باشد. با

افزايش ميزان پليمر به دليل ايجـاد خاصيت چسبندگي بيشتر، سختي قرص ها افزايش يافته است. به نظر مي رسد که اين خاصيت پلي اتيلن گليکول ها به تنهايي نتواند اين مقدار افزايش در سختي قرص ها را توجـيه نمايد. براي مشخص شدن اين موضـوع مي توان به روند افزايش سختي قرص هاي حاصل از يك نسبت مشخص پليمر- دارو با افزايش فشار کمپرسيون به کار برده شده توجه نمود. با توجه دقيق تر به نمودار شماره ۲ ديده مي شود که در اغلب نسبت هاي مخلوط هاي فيزيکي پليمر- دارو با افزايش فشار کمپرسيون، سختي قرص ها افزايش پيدا کرده است. اين درحالي است که در پودر دست نخورده دارو عکس اين حالت ديده مي شود. اين مسئله را اين طور مي توان توضيح داد که افزوده شدن پليمر به دارو سبب تغيير در مکانيسم غالب کمپرسيون دارو در نتيجه فشار مي گردد. اين فرضيه با در نظر گرفتن اينکه مکانيسم کمپرسيون استامينوفن از نوع فراگمانتاسيون و مکانيسم غالب کمپرسيون پلي اتيلن گليکول ها از نوع دفرماسيون پلاستيك است بيشتر تقويت مي گردد. عدم ايجاد قرص از مخلوط هاي فيزيکي با نسبت پليمر- داروي کمتر از ۱ به ۱۵ در هر سه نوع پليمر بکار رفته احتمالا به ناکافي بودن ميزان پليمر در ايجاد خاصيت چسبنـدگي يـا تغيير مکانيسم کمپرسيون مربوط مي گـردد. افزايش سختي قرص ها در ديسپرسيـون هاي جامد با چـند مکـانيسم بطور همزمان انجام مي گيرد به عبارت بهتر اثرات فرآيندهاي تهيه ديسپرسيون هاي جـامد بـر سختي که ناشي از تغييرات بلوري دارو مي باشد با اثرات حامل هاي بکار رفته به طور همزمان سبب ايجاد قرص هايي با سختي مناسب مي گردد. اثرات حامل هاي بکار رفته در ديسپرسيون هاي جامد قويتر و کارآمدتر از مخلوط هاي فيزيکي است زيرا عمل اختلاط ذرات دارو با ذرات حامل بصورت يکنواخت تر و بسيار بهتـري انـجام مي پذيرد. علت افزايش سختي قرص هاي تهيه شده از ديسپرسيون هاي جامد با افزايش وزن مولکولي پليمر را به زيادتر بودن قدرت چسبانندگي پليمرهاي سنگينتر يا تفاوت مکانيسم کمپرسيون در پليمرهاي با وزن مولکولي سبك و سنگين مي توان نسبت داد. نقطه ذوب پلي اتيلن گليکول ها با افزايش وزن مولکولي آنها افزايش مي يابد لذا احتمال ذوب پليمر در نتيجه حرارت ناشي از فشار بالاي وارده به مخلوط در فرآيند کمپرسيون در پليمرهاي سبکتر بالاتر مي رود به عبارت بهتر در يك فشار ثابت کمپرسيون، فراکسيون ذوب شده در پليمرهاي با وزن مولکولي سبکتر بيشتر خواهد بود. علاوه بر حرارت ايجاد شده در حين کمپرسيون، نسبت پليمر بکار رفته در ديسپرسيون جامد نيز حائز اهميت مي باشد بدين معنا که با افزايش ميزان پليمر، فراکسيون حامل ذوب شده کاهش مي يابد. اين اثر در نمودارهاي شماره ۲ تا۴ کاملا قابل مشاهده است براي مثال در ديسپرسيون هاي جامد دارو-PEG6000 افت سختي در فشار ۱۰۰ Kg/cm^2 با نسبت هاي ۱:۳۰ پليمر- دارو اتفاق افتاده در حالي که اين افت فشار در نسبت هاي ۱:۲۰ و ۱:۱۵ در فشار ۱۵۰ Kg/cm^2 ايجاد شده و در نسبت هاي ۱:۱۰ و ۱:۵ افت سختي محسوسي مشاهده نمي شود. در مورد روش همسايش همان طور که در بخش نتايج اشاره شد در ديسپرسيون هاي تهيه شده به اين روش برخلاف مخلوط هاي فيزيکي و روش تبخير حلال مشترك، روند منطقي و منظمي بين پارامترهاي مورد مطالعه مشاهده نشد. اين امر احتمالا از ناکارآمد بودن روش همسايش در اين مورد خاص حکايت مي کند. اگر چه سختي قرص هاي تهيه شده از اين ديسپرسيون ها از تکرار پذيري و قابليت پيش بيني پاييني بـرخوردار بودند اما

سختي هاي بدست آمده از آنها در کـل بيشتر از قرص هاي تهيه شده با مخلوط هاي فيزيکي و ديسپرسيون هاي جامد تهيه شده با روش تبخير حلال مشترك پود. اين مسئله احتمالا از تاثير قابل ملاحظه خود فرآيند همسايش (نمودار شماره ۱) بر سختي قرص ها ناشي مي گردد. نتايج گفته شده ثابت مي کند که روش همسايش بدليل عدم توانايي در اختلاط يکنواخت دارو و حامل ها، روش مناسبي براي اين منظور نمي باشد. اين مسئله به طبيعت فرآيند همسايش و طبيعت حامل هاي بکار برده شده مربوط مي گردد. در فرآيند همسايش بدليل اصطحکاك بين گلوله هاي فلزي با يکديگر و با جداره داخلي مخزن فولادي دستگاه حرارت ايجاد مي شود. حرارت ايجاد شده به دليل نقطه ذوب پايين پلي اتيلن گليکول ها سبب نرم شدن و ايجاد حالت خميري در مخلوط دارو و پليمر شده و از اختلاط کامل آنها ممانعت مي کند. اين توده خميري در نتيجه سايش بجاي اختلاط و ريز شدن، بصورت صفحه اي يا ورقه اي با يکنواختي پايين در مي آيند. با اين توجيه پيشبيني مي شود که ديسپرسيون هاي تهيه شده با پلي اتيلن گليکول هاي سبکتر، بي نظمي بيشتري را نشان دهند که اين مسئله دقيقا توسط نمودار شماره ۴ تاييد مي گردد.

References:

1- P. Lennartz and J. B. Mielck**:** Minitabletting: improving the compactability of paracetamol powder mixtures**,** *International Journal of Pharmaceutics, Volume 173, Issues 1-2, 30 October 1998, Pages 75-85*

2- Fredrik Nicklasson and Göran Alderborn**:** Modulation of the tabletting behaviour of microcrystalline cellulose pellets by the incorporation of polyethylene glycol, *European Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 9, Issue 1, October 1999, Pages 57-65*

3- Hirofumi Takeuchi, Takehiko Yasuji, Tomoaki Hino, Hiromitsu Yamamoto and Yoshiaki Kawashima**:** Spray-dried composite particles of lactose and sodium alginate for direct tabletting and controlled releasing**,** *International Journal of Pharmaceutics, Volume 174, Issues 1-2, 15 November 1998, Pages 91-100*

4- Jonas Berggren, Göran Frenning and Göran Alderborn**:** Compression behaviour and tablet-forming ability of spray-dried amorphous composite particles, *European Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 22, Issues 2-3, June 2004, Pages 191-200*

5- Tatsuya Suzuki and Hiroaki Nakagami: Effect of crystallinity of microcrystalline cellulose on the compactability and dissolution of tablets**,** *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,*

Volume 47, Issue 3, 1 May 1999, Pages 225-230

6- F. Ndindayino, D. Henrist, F. Kiekens, G. Van den Mooter, C. Vervaet and J. P. Remon**:** Direct compression properties of melt-extruded isomalt, *International Journal of Pharmaceutics, Volume 235, Issues 1-2, 20 March 2002, Pages 149-157*

7- F. Ndindayino, C. Vervaet, G. Van den Mooter and J. P. Remon**:** Direct compression and moulding properties of co-extruded isomalt/drug mixtures, *International Journal of Pharmaceutics, Volume 235, Issues 1-2, 20 March 2002, Pages 159-168*

8- F. Ndindayino, D. Henrist, F. Kiekens, C. Vervaet and J. P. Remon**:** Characterization and evaluation of isomalt performance in direct compression, *International Journal of Pharmaceutics, Volume 189, Issue 1, 28 October 1999, Pages 113-124*

9- Ching-Wei Lin and Thau-Ming Cham: Compression behavior and tensile strength of heat-treated polyethylene glycols, *International Journal of Pharmaceutics, Volume 118, Issue 2, 16 May 1995, Pages 169-179*

10- H.A. Garekani, J.F. Ford, M.H. Rubistein, A.R. Rajabi-Siahbomi: Effect of compression force, compression speed, and particle size on the compression properties of paracetamol *Drug development and industrial pharmacy, Volume 27, Issue 9, October 2001, Pages 935-942 (2001)*