بررسي آزاد سازي دارو از كمپلكس كلستيرامين ـ ايبوپروفن روكش داده شده با مخلوط پليمرهاي اتيل سلولز و پلي اتيلن گليكول۴۰۰۰

مريم كوچك*، لنا تمدن

دانشكده داروســازي دانشگاه عـــلوم پزشكي جندي شاپور اهواز

تاريخ دريافت: ۸۵/۱۱/۱۷ ، تاريخ پذيرش: ۸۶/۴/۳

Study of the rate of drug release from coated cholestyramine-ibuprofen complexes with ethylcellulose and polyethylene glycol 4000

Kouchak M.*, Tamadon L.

School of Pharmacy, Ahwaz Jundishapur University of Medical Sciences

Received: 2007/2/6 , Accepted: 2007/6/24

Objectives: Ibuprofen, is one of the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that due to its higher efficiency and less side effects (as compared with other NSAIDs), is widely used specially for children, but its short half life (1.8-2 hours) and requiring to multiple dosing makes it a good candidate drug for sustained release dosage forms. **Methods:** In this study, Ion-exchange resin system was used to achieve this aim. Ibuprofen was loaded on cholestyramine (an anionic exchanger resin), using a batch method. The resin-drug complex was encapsulated with different amounts of either ethyl cellulose 10cps or 100cps (as a wall – forming agent), by using a solvent evaporation technique. Fractional coat, drug content and drug release rate were determined. Different amounts of polyethylene glycol 4000 (PEG 4000), by using pretreatment method were added to the microencapsulation formula which had the lowest release rate and the later tests were done. **Results:** The mean amount of drug loaded on resin was 44.8% ± 0.81%. The In vitro release data showed that ethyl cellulose 100cps (EC 100) could not slow release rate of drug and release from these microcapsules, similar to uncoated complex, occurred via particle-diffusion (B_t) model. But ethyl cellulose 10cps (EC_{10}), had a significant inhibitory effect on drug release rate. The lowest release rate was obtained from microcapsules with 30% EC10 (C_{30}). PEG4000 caused an increase in the rate of drug release from EC10 coated complexes. All EC_{10} coated Formulations (with or without PEG4000) except for (C_{30}) followed a square root of time model, the excepted kinetics for homogeneous and granular matrix systems. The most desirable release profile was obtained from C_{30} formulation which showed a zero order kinetics. **Conclusion:** Based on the mentioned results EC_{10} can produce more uniform film than EC_{100} which has stronger cohesion force. Because of hydrophilicity of PEG 4000, it acts as a channeling agent. In dissolution medium it dissolves out of the microcapsules and leaves channels in EC_{10} film, from which drug can be released more rapidly.

Key Words: *Ibuprofen, Ion-exchange resins, Microencapsulation, Ethyl cellulose, Polyethylene glycol 4000, Cholestyramine, Solvent evaporation.*

زمينه و هدف: ايبوپروفن به دليل كارائي بالا در كنترل تب و درد و عوارض كمتر نسبت به ساير داروهاي ضد درد غير استروئيدي، مصرف گسترده اي بخصوص در بين اطفال دارد. نياز به مصرف دوزهاي متناوب بدليل نيمه عمركوتاه و مسئله تحريک گوارشي توسط اشكال معمولي رهش اين دارو لزوم طراحي يك سيستم آهسته رهش را مطرح مي كند. روشها: كلستيرامين (يک رزين مبادله كننده آنيون) با ايبوپروفن به روش بشر بارگيري شد. سپس كمپلكسهاي رزين ـ دارو، با درصدهاي مختلف از اتيل سلولز (با دو ويسكوزيته ۱۰ و ۱۰۰ سانتي پوآز)، به روش امولسيون ـ تبخير حلال ميكروكپسوله شدند. تستهاي تعيين درصد روكش، تعيين محتوي دارو و آزاد سازي بر روي ميكروكپسولها، انجام گرفت. به فرمولاسيوني كه كمترين سرعت آزادسازي را داشت، مقادير مختلفي از پلي اتيلن گليكول ۴۰۰۰ (PEG4000)، به روش آغشته سازي افزوده شد و تستهاي قبل بر روي آنها انجام شد. يافته ها: ميانگين مقدار داروي بارگيري شده بر روي كمپلكسهاي رزين ـ دارو برابر ۰/۸۱ ± ۴۴/۷ درصد بود. نتايج تست آزاد سازي نشان داد كه اتيل سلولز ۱۰۰ cps، اثر مهاري چنداني بر سرعت آزاد سازي دارو از ميكروكپسولهاي روكش شده با اين پليمر ندارد و كينتيك آزاد سازي آن مشابه نمونه بدون روكش، از مدل ديفوزيون ذره اي تبعيت نمود در حاليكه روكش اتيل سلولز ۱۰ cps به طور قابل توجهي سرعت آزاد سازي را محدود نمود. كمترين سرعت رهش دارو از ميكروكپسولهاي تهيه شده با ۳۰ درصد اتيل سلولز ۱۰cps (C_{30}) بدست آمد. حضور پلي اتيلن گليكول۴۰۰۰، سبب افزايش سرعت آزادسازي دارو گرديد و اين اثر با افزايش درصد آن افزون گرديد. كينتيك آزاد سازي دارو از كليه فرمولاسيونهاي حاوي اتيل سلولز ۱۰cps (با و بدون حضور PEG4000)، ازمدل ريشه دوم زمان تبعيت نمود كه بيانگر ديفوزيون از غشاء پليمري است. البته در مورد فرمولاسيون برتر (C_{30}) كينتيك آزاد سازي از مدل درجه صفر پيروي نمود. نتيجه گيري: فيلم روكش دهنده حاصل از اتيل سلولز ۱۰۰cps، از يكپارچگي كمتري نسبت به اتيل سلولز ۱۰cps برخوردار است. در اتيل سلولز با ويسكوزيته بالاتر نيروي بهم چسب در مقايسه با نيروي دگر چسب بين پليمر و هسته ميكروكپسول، غالب بوده و مانع از ارتباط كامل بين هسته و روكش مي شود. پلي اتيلن گليكول ۴۰۰۰، به عنوان پليمر هيدروفيل، با ايجاد كانالهايي در فيلم اتيل سلولز ۱۰cps، سبب افزايش تخلخل و نفوذپذيري روكش و افزايش سرعت آزادسازي دارو مي گردد.

واژه هاي كليدي: ايبوپروفن، سيستم آهسته رهش، ميكروانكپسولاسيون، كلستيرامين، اتيل سلولز، پلي اتيلن گليكول۴۰۰۰ ، روش امولسيون- تبخير حلال.

*نويسنده مسئول: دكتر مريم كوچک، استاديار، دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي جندي شاپور اهواز، تلفن: ۳۳۴۲۱۹۷-۰۶۱۱، نمابر: ۳۳۴۰۹۸۸-۰۶۱۱

*Corresponding Author: Dr Maryam Kouchak, Assistant Professor, School of Pharmacy, Ahwaz Jundishapur University of Medical Sciences, Tel: 0611-: 3342197; Fax: 0611-3340988; E-mail: Koochekm@yahoo.com

۱- مقدمه

ايبوپروفن دارويي از دسته داروهاي ضد التهابي غير استروئيدي (NSAIDs) است كه اثرات درماني مطلوبتر و عوارض گوارشي و كليوي كمتري در مقايسه با ساير NSAIDs دارد و همين امر موجب استفاده وسيع آن به خصوص در اطفال شده است. از سوي ديگر نيمه عمر كوتاه و در نتيجه نياز به تجويز مكرر دوز در طول روز، اين دارو را نامزد مطلوب ساخت فراورده هاي آهسته رهش كرده است (۳-۱).

فرمولاسيون دارو به صورت اشكال دارويي آهسته رهش، مزاياي بسياري از جمله كاهش دفعات مصرف، كاهش اثرات جانبي و افزايش پذيرش بيمار را به همراه دارد (۵-۴). از سيستمهاي تعويض كننده يون در ساخت اشكال مختلف آهسته رهش از جمله سوسپانسيون و كپسول، استفاده مي شود. زيرا از يک سو برخي از رزينها، ويژگيهاي ذاتي در آهسته رهش كردن داروها دارند وچنين سيستمهايي از محاسني چون امكان تهيه آسان و مرتفع كردن خطر پرش دوز، برخوردارند و از سوي ديگر از آنجا كه در يک كمپلكس رزين-دارو، آزادسازي دارو از رزين، در نتيجه يک پروسه تعويض يون و در تبادل با يون هاي محيط، صورت مي گيرد، در صورت فرمولاسيون دارو در قالب اشكال مايع، مي توان با انتخاب محيطي بدون يون به عنوان حامل فرمولاسيون، آزادسازي دارو را به محيط مملو از يون دستگاه گوارش، محدود نمود (۹-۴).

از پيشرفت هايي كه در مورد ساخت اين سيستم ها حاصل آمده است، ميكروانكپسولاسيون يعني روكش دادن كمپلكس هاي رزين-دارو، با پليمرهاي هيدروفوب كنترل كننده سرعت مانند اتيل سلولز است كه آزادسازي آهسته اي را ايجاد مي كنند (۱۳-۱۰). به اين ترتيب علاوه بر كنترل رهش دارو، تحويل يک دوز دارويي به صورت تقسيم شده به واحدهاي كوچكتر، انجام مي شود كه اين مسئله موجب پراكندگي بيشتر و افزايش جذب دارو از دستگاه گوارش، مي گردد (۱۰و۱۴). در برخي از اين روش ها همانند پنكينتيک يا آغشته سازي، قبل از عمل مذكور كمپلكس رزين-دارو، با يک ماده اسقا كننده مانند پلي اتيلن گليكول ۴۰۰۰ (PEG4000)، تماس داده مي شوند. اين عمل موجب كاهش سرعت تورم رزين در هنگام تماس با محيط مايع مي گردد (۱۵) و مي تواند روند آزادسازي دارو را تغيير دهد.

هدف از اين مطالعه، تهيه يک سيستم آهسته رهش از ايبوپروفن، با استفاده از رزينهاي تعويض كننده يون وبررسي نقش پليمرهاي روكش دهنده مختلف شامل اتيل سلولز ۱۰ و ۱۰۰ سانتي پوآز و PEG4000 بر روند آزادسازي دارو از سيستم تهيه شده، مي باشد.

۲- مواد و روشها

ايبوپروفن (دكتررِدي،هند)، كلستيرامين (پرولايت،انگلستان)، اتيل سلولزcps۱۰ و cps۱۰۰، پلي اتيلن گليكول۴۰۰۰، دي كلرومتان، دي بوتيل فتالات، پلي سوربات ۸۰ ، اتانول۹٦ درجه، پتاسيم فسفات منوبازيك و هيدروكسيد سديم (همگي از مرک،آلمان).

۲-۱: تهيه كمپلكس ايبوپروفن-كلستيرامين و محاسبه درصد بارگيري

به منظور شستشو و خالص سازي رزين، كلستيرامين با استفاده از آب دوبار تقطير و اتانول ۹٦ درصد، به طورمتناوب، شستشوگرديد. سپس عمل فعال سازي، توسط سود و اسيد كلريدريک ۱ مولار، به طور متناوب و در دو نوبت صورت گرفت و پس از هر نوبت تماس شستشو تا مرحله خنثي سازي محلول خروجي ادامه يافت (١٦).

به منظور بارگيري ماده دارويي، طي ۱۲ سري هر بار ۱ گرم رزين فعال شده و خشک شده، درون يک ارلن با ۱۵۰ ميلي ليتر محلول w/v ۱/۵% ايبوپروفن در سود ۰/۱ نرمال، به مدت ۴ ساعت با عمل چرخش در دستگاه روتاتور با سرعت ۱۶۰ دور در دقيقه مجاور گرديد و سپس ۲۴ ساعت در حالت سكون بارگيري شد (۱۷). پس از اتمام پروسه فوق، رزينهاي بارگيري شده صاف و با ۱۰۰ ميلي ليتر آب دوبار تقطير، شستشو شده و در دماي اتاق خشک گرديدند. ميزان داروي بارگيري شده بر اساس اختلاف وزن قبل و بعد از بارگيري محاسبه شد. همچنين داروي بارگيري شده از طريق اندازه گيري آزادسازي دارو در محلول بافر فسفات USP با pH=۷/۲ و تعيين جذب نوري نمونه ها با استفاده از دستگاه اسپكتروفتومتر UV/VIS در طول موج ۲۶۴ نانومتر در فواصل زماني معين تا ۲۴ ساعت (جهت اطمينان از ثابت شدن جذب نوري نمونه ها)، نيز تعيين مقدار گرديد.

۲-۲: ساخت ميكروكپسولها

تهيه ميكروكپسولها به روش امولسيون- تبخير حلال صورت گرفت. در همه فرمولاسيونها، به ۵۰۰ ميلي گرم كمپلكس رزين-دارو (فرمولاسيونA) ۱۵ ميلي ليتر محلول دي كلرومتان حاوي پليمر روكش دهنده اتيل سلولز cps۱۰ يا cps۱۰۰ ،به ميزان ۱۰،۲۰ و يا ۳۰% (نسبت به وزن كمپلكس رزين-دارو) و دي بوتيل فتالات (به ميزان ۲۰% وزن پليمر) به عنوان پلاستي سايزرافزوده شد. مخلوط حاصل در زير دستگاه همزن مجهز به پدل پروانه اي، ابتدا با سرعت ٤۰۰ دور در دقيقه و پس از افزودن ۶۰ ميلي ليتر آب دوبارتقطير حاوي ۰/۱ درصد توئين ۸۰ (به عنوان فاز خارجي)، با سرعت ۸۰۰ دور در دقيقه، به مدت ۲ ساعت و تا تبخير كامل حلال آلي، قرار گرفت. ميكروكپسولهاي حاصل توسط صافي جدا و خشک شدند. تهيه هر فرمولاسيون ۳ بار تكرار شد.

در تهيه ميكروكپسولهاي با روكش داراي PEG4000، در ابتدا به ۵۰۰ ميلي گرم كمپلكس رزين-دارو، ۵ قطره آب دوبار تقطير حاوي وزن مشخصي از PEG4000 (۰، ۵، ۱۰، ۱۵ و ۲۰ درصد وزن كمپلكس) افزوده شد و مجاورت به مدت يک شبانه روز ادامه يافت. سپس كمپلكس رزين –دارو با محلول پليمري حاوي اتيل سلولز۱۰و پلاستي سايزر آغشته و ميكروكسپولها به روش قبل تهيه گرديدند. جدول ۱، نوع و درصد پليمرهاي بكار رفته در ساخت ميكروكپسولها را نشان مي دهد.

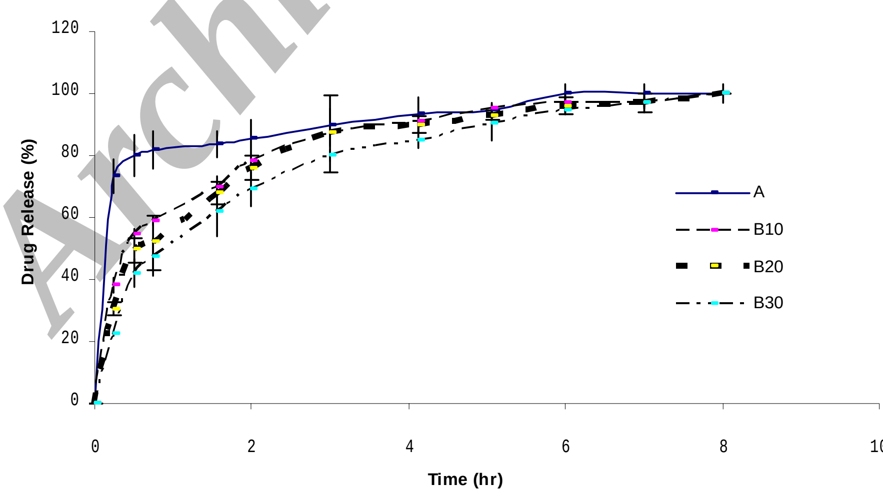
۳-۲: تست آزادسازي دارو از فرمولاسيونهاي مختلف

به منظور اندازه گيري سرعت آزادسازي دارو، بدليل سبكي گرانولها و شناوري آنها، از دستگاه شمارهI (بسكت)، استفاده شد. بدين منظور، طي ۳ سري همزمان، از هر فرمولاسيون به ميزان ۱۰۰ ميلي گرم، توزين و در۵۰۰ ميلي گرم بافر فسفاتUSP بـــا pH=۷/ ۲ بـــه عنوان محيط انحلال، در دماي ۰/۵±۳۷ درجه سانتي گراد و سرعت چرخش ۱۰۰ دور در دقيقه، قرار داده شد. نمونه برداري درفواصل زماني معين، انجام شد و جذب نمونه ها با استفاده از دستگاه اسپكتروفتومتر UV/VIS در طول موج ۲۶۴ نانومتر، قرائت شد. با توجه به درصد روكش فرمولاسيونها و تعيين مقدار داروي موجود در هر فرمولاسيون (به روش ذكر شده براي كمپلكسهاي بدون روكش)، درصد آزادسازي محاسبه گرديد. جهت تعيين درصد روكش، ۱۰۰ ميلي گرم از هر فرمولاسيون خشک شده، در سه مرحله، ابتدا با ۱۰ ميلي ليتر و در ادامه دو مرتبه، هر بار با ۵ ميلي ليتر دي كلرو متان ،شستشو شد و پس از خشک شدن، از طريق تعيين اختلاف وزن قبل و بعد از شستشو، درصد روكش محاسبه گرديد. ميزان انطباق كينتيک آزادسازي دارو از هر فرمولاسيون با مدلهاي كينتيكي مختلف شامل درجه صفر (درصد آزادسازي در مقابل زمان)، هيگوشي (درصد آزادسازي در مقابل ريشه دوم زمان)، درجه يک يا ديفوزيون فيلمي (لگاريتم درصد باقيمانده آزادسازي در مقابل زمان) و مدل ديفوزيون ذره اي (Bt در مقابل زمان)، توسط تست آناليز واريانس ANOVA، بررسي گرديد.

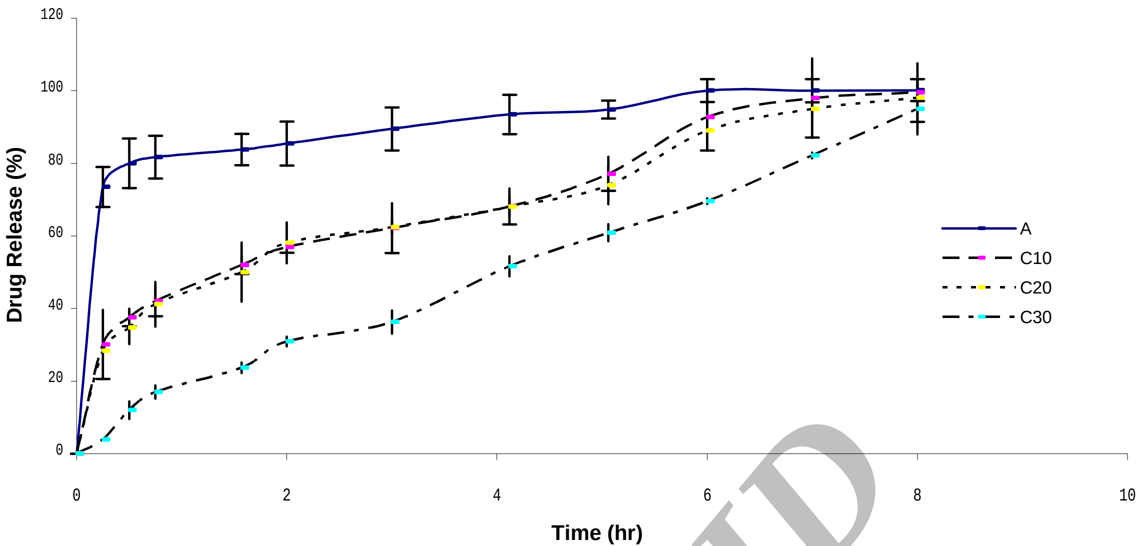
براي مقايسه سرعت آزادسازي فرمولاسيونها از دو پارامتر درصد كارايي انحلال (DE) و زمان لازم براي آزادسازي ۵۰ درصد از دارو ($T_{50\%}$) استفاده شد.

۳- نتايج و بحث

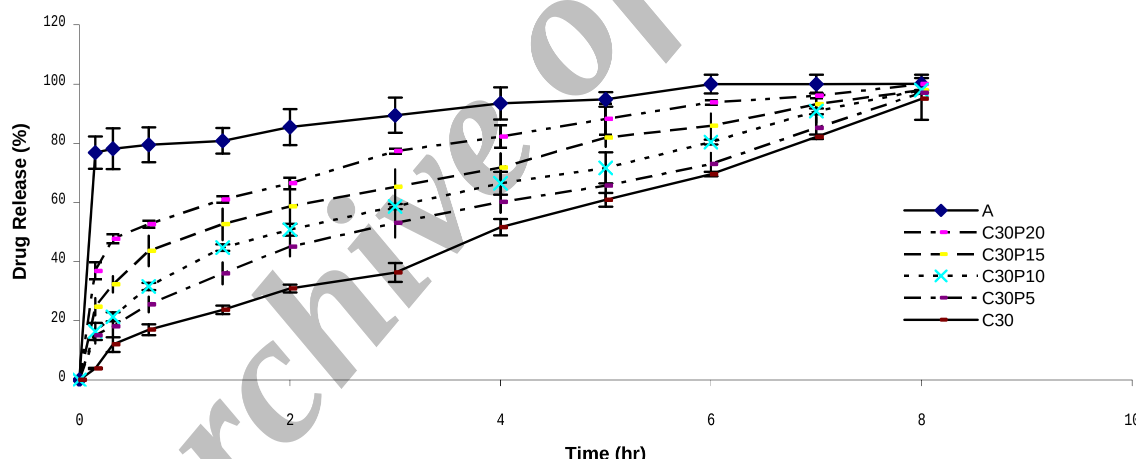
ميزان بارگيري دارو برروي كلستيرامين ۰/۸۱ ± ۴۴/۷ درصد بود. حصول چنين درصد بارگيري نسبتا بالايي را مي توان به كم بودن درصد پلهاي عرضي (۲-۱ درصد) موجود در ساختمان اين رزين كه دسترسي يونهاي محيطي را به محلهاي اتصال دروني رزين آسان تر مي سازد، نسبت داد (۶ و۱۸). با بررسي روند آزادسازي دارو (مطابق نمودارهاي ۳-۱) مشاهده شد كه سرعت آزادسازي از فرمولاسيون بدون روكش، بسيار سريع مي باشد.



نمودار۱: مقايسه روند آزاد سازي دارو از فرمولاسيونهاي بدون روكش (A)، با روكش اتيل سلولز ۱۰۰ به ميزان ۱۰، ۲۰ و ۳۰درصد (B_{10}, B_{20}, B_{30})(Mean±SD,n=3)



نمودار ۲: مقايسه روند آزاد سازي دارو از فرمولاسيونهاي بدون روکش (A) داراي روکش اتيل سلولزي ۱۰ به ميزان ۱۰، ۲۰ و ۳۰ درصد C30, C20, C10 (Mean ± SD, n=3) (C30, C20, C10))



نمودار ۳: مقايسه روند آزاد سازي دارو از فرمولاسيونهاي بدون روکش (A)، با روکش اتيل سلولز ۱۰ به ميزان ۳۰ درصد به تنهايي (C30) و همراه با PEG ۴۰۰۰ به ميزان ۵ ، ۱۰، ۱۵ و ۲۰ درصد(C30P5، C30P10، C30P15، C30P20)(Mean ± SD, n=3)

همانطور که در جدول ۲ ذکر شده است، زمان آزادسازي ۵۰% از دارو کمتر از ۱۰ دقيقه مي باشد (۹/۸ دقيقه = $T_{50\%}$). اين آزادسازي سريـــع مي تواند مربوط به ريز بودن دانه هاي کلستيرامين و پايين بودن درصد پلهاي عرضي آن باشد (۱۹). با توجه به نتايج کسب شده لازم بنظر رسيد که جهت کاهش سرعت آزادسازي، از يک پليمر هيدروفوب روکش دهنده، کمک گرفته شود که بدين منظور اتيل سلولز بخاطر ويژگيهايي از جمله بي خطري، پايداري، توانايي در تشکيل روکشهاي فشرده و قابليت نفوذپذيري نسبت به آب بدون حل شدن در آن، انتخاب شد (۱۹). اتيل سلولز با دو ويسکوزيته ۱۰cps و ۱۰۰cps و در مقادير ۱۰،۲۰ و۳۰ درصد (نسبت به وزن کمپلکس رزين-دارو)، مورد استفاده قرار گرفت. همانطور که در نمودار ۱ و جدول ۲، مشاهده مي شود، اتيل سلولز cps ۱۰۰، با ايجاد تاثيري اندک در روند آزادسازي، نتوانست خصوصيات مطلوب رهايش را ايجاد کند بطوريکه از نظر پارامتر کارايي انحلال (DE)، تفاوت آماري معنا داري با نمونه بدون روکش ايجاد نکرد (P>۰/۰۵). مطابق

جدول ۳، كينتيک آزادسازي دارو از اين فرمولاسيونها همگي مشابه نمونه بدون روكش، از مدل ديفوزيون ذره اي (Bt)، كه كينتيک مورد انتظار در سيستمهاي تعويض يوني است، پيروي نموده است. مطابق نمودار ۲ و جدول ۲، روكش حاصل از اتيل سلولز ۱۰cps، كاهش محسوسي در سرعت آزادسازي دارو ايجاد نمود بطوريكه $T_{50\%}$ را تا حد ۲۶۰ دقيقه (روكش ۳۰% اتيل سلولز)، افزايش داد. ارزيابي آماري نتايج $T_{50\%}$ و DE فرمولاسيونهاي A، C20،C10 و C30، با استفاده از تست آناليز واريانس ANOVA يكطرفه وجود اختلاف معنادار بين اين فرمولاسيون ها را نشان داد (P<۰/۰۵). با بررسي كينتيک آزادسازي، مشاهده شد كه روند آزادسازي از ميكروكپسولهاي با روكش ۱۰ و ۲۰ درصد بر مدل ريشه دوم زمان و براي ميكروكپسولهايي با روكش۳۰ درصد بر كينتيک درجه صفر، منطبق است (جدول ۳).

جدول ۱: نتايج تعيين درصد روكش ميكروكپسولها ($Mean \pm SD, n=3$)

ميكروكپسول	درصد پليمرهاي بكار رفته نسبت به وزن كمپلكس رزين-دارو			درصد روكش محاسبه شده
	EC100cps	EC10cps	PEG 4000	
B_{10}	۱۰	–	—	۹/۱٦ ± ۰/۸
B_{20}	۲۰	–	—	۱۹/۳۳ ± ۱/۵
B_{30}	۳۰	–	—	۲٦/٦ ± ۱/۵
C_{10}	–	۱۰	—	۹/۹ ± ۱/۰۱
C_{20}	–	۲۰	—	۱۷/۳ ± ۱/۵۳
C_{30}	–	۳۰	—	۲۷/٦ ± ۱/٦
$C_{30}P_5$	–	۳۰	۵	۲۳ ± ۰/۵
$C_{30}P_{10}$	–	۳۰	۱۰	۲٦ ± ۲
$C_{30}P_{15}$	–	۳۰	۱۵	۲۸ ± ۱/٦
$C_{30}P_{20}$	-	۳۰	۲۰	۳۰ ± ۲

جدول ۲ : پارامتر كارايي انحلال (DE) و زمان آزاد سازي ۵۰% دارو (t ۵۰%) از فرمولاسيونهاي مختلف

فرمولاسيون	A	B_{10}	B_{20}	B_{30}	C_{10}	C_{20}	C_{30}	$C_{30}P_5$	$C_{30}P_{10}$	$C_{30}P_{15}$	$C_{30}P_{20}$
$T_{50\%}$(min)	۹/۸	۲۷	۲۹	٤۸	۷۲	۹۲/٤	۲٦۰	۱۹٦	۱۲۰/۲	۷۹/۸	۳۷/٤
DE	۰/۸۵	۰/۸۳	۰/۸۲	۰/۷۸	۰/۷۱	۰/٦۷	۰/۵۰	۰/۵۹	۰/٦۳	۰/٦۹	۰/۷۸

جدول شماره ۳: بررسي كينتيك آزاد سازي دارو از فرمولاسيون‌هاي مختلف

	فرمولاسيون	A	B_{10}	B_{20}	B_{30}	C_{10}	C_{20}	C_{30}
درجه صفر	R^2	۰/۷۵	۰/۸	۰/۷۹	۰/۷۹	۰/۹۰	۰/۹۲	۰/۹۸
	F-statistic	۲۷/۱۳	۳۰/۰۰	۳٤/۹۱	۳٤/۵	۹۱/٤٤	۸٤/۲	۵۸۹/۷
درجه‌يك (ديفوزيون فيلمي)	R^2	۰/۹٦	۰/۹٦	۰/۹٦	۹۸/۲	۰/۸۵	۰/۹	۰/۸۹
	F-statistic	۲٤۰	۷۲/۲٦	۲۷۰	٤۵۲	۵۱/۳۸	۸٤	۷۸/۲۹
هيگوشي	R^2	۰/۷۷	۰/۸٦	۰/۸۸	۰/۹۳	۰/۹۸	۰/۹۸	۰/۹٤
	F-statistic	۵۷/۳۳	۸۸/٦۲	۸۰/۲۱	۱۲۸/۷	٤۵۵	٤۵۰/۷	۱۷۳
Bt (ديفوزيون ذره اي)	R^2	۰/۹۸	۰/۹۸	۰/۹۸	۰/۹۸	۰/۸٤	۰/۸	۰/۷۷
	F-statistic	۷۲۲/٦	٦۳۷	۵٦۱/۷	٤۵۹	۵٤	٤۱/۷۹	۳۳/٤۸

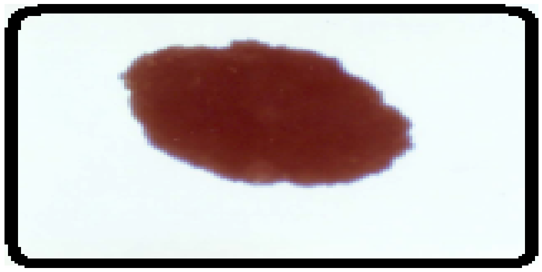
جدول شماره ۴: بررسي كينتيك آزاد سازي دارو از ميكروكپسولهاي حاوي PEG 4000

	فرمولاسيون	$C_{30}P_5$	$C_{30}P_{10}$	$C_{30}P_{15}$	$C_{30}P_{20}$
درجه صفر	R^2	۰/۹٤	۰/۹۱	۰/۸۵	۰/۷٦
	F-statistic	۱۷٦/۳۸	۱۱۰/۱۱	۵۹/۹	۳۱/۹
درجه‌يك (ديفوزيون فيلمي)	R^2	۰/۹۵	۰/۹٤	۰/۹۵	۰/۹٦
	F-statistic	۲۰۱	۱٤۹/٦	۱۹۰/۳۱	۲۷۳
هيگوشي	R^2	۰/۹۷	۰/۹۸	۰/۹۷	۰/۹۸
	F-statistic	٤۷۹/۳	٦۰۷/٦۹	٤۲٤	٤۳۰
Bt (ديفوزيون ذره اي)	R^2	۰/٦۲۸	۰/۷۲	۰/۷۹	۰/۹۱
	F-statistic	۱۹٦	۲۵/۸۳	۳٤/٦	۱۰۰/٤۵

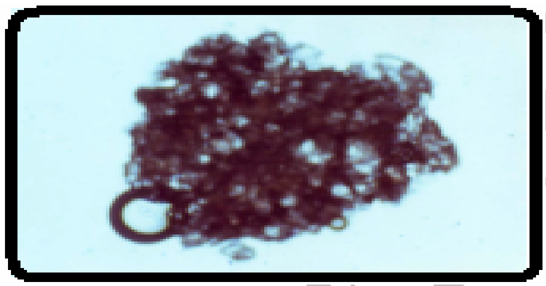
اين تفاوتها نشان مي دهند كه ويسكوزيته اتيل سلولز، بر كيفيت روكش دهندگي پليمر برروي رزين و در نتيجه بر روند آزادسازي دارو موثر است، بطوري كه در ويسكوزيته بالا، كاهش چنداني در سرعت رهايش دارو ايجاد نمي نمايد. پديده مشابهي از تاثير ويسكوزيته اتيل سلولز توسط محققيني همانند Zhang و همكارانش برروي كمپلكس رزين-ترامادل و Dashevsky، برروي گرانولهاي پروپرانولول نيز گــزارش شده است (۲۰و۲۱). Zhang اين پديده را به امكان تشكيل فيلم متراكمتر توسط اتيل سلولز با ويسكوزيته پايينتر نسبت داد. وي قوي تر بودن نيروهاي دگر چسب بين فيلم پليمري و هسته ميكروكپسول را در اتيل سلولز كم ويسكوز، علت اصلي دانست. در مورد اتيل سلولز cps۱۰۰، نيروهاي بهم چسب درون پليمري به حدي قوي است كه محلول پليمري ويسكوز آن، به سختي مي تواند برروي سطح كمپلكس رزين-دارو، گسترش يابد و در نتيجه پوششي غير يكنواخت بر روي ميكروكپسولها، تشكيل مي دهد (۲۰).

فرمولاسيون C30، كه كمترين سرعت آزادسازي را داشت بعنوان پايه اي براي بررسي نقش PEG4000 ، بر روند آزادسازي انتخاب شد. نمودار ۳، روند آزادسازي دارو از فرمولاسيون پايه (C30) در حضور مقادير مختلف از PEG4000 را نشان مي دهد. چنانچه مشاهده مي شود، افزايش PEG4000 ، سبب افزايش سرعت آزادسازي دارو گرديده است. بطوريكه $T_{50\%}$ از ۲۶۰ دقيقه در مورد فرمولاسيون فاقد PEG4000 به ترتيب به ۷۹،۱۲۰،۱۶۹ و ۳۷/۴ دقيقه در مورد فرمولاسيونهاي با مقادير ۵ ، ۱۰، ۱۵ و۲۰ درصد PEG4000، كاهش يافت. همچنين در اين بين، DE اين فرمولاسيونها نيز افزايش يافت (جدول۲). بطوري كه تفاوت آماري معنا داري، بينDE فرمولاسيون C30P20 و نمونه بدون روكش، وجود نداشت. بــــا بررسي مدل آزادسازي نيز، مشاهده شد كه كينتيک از درجه صفر در مورد فرمـولاسيون بدون PEG4000 (C30)، به ريشه دوم زمان، تغيير يافت (جدول ۴).

گزارشات متفاوتي درخصوص اثر PEG4000، بر سرعت آزادسازي دارو از كمپلكس رزين-داروي روكش دار، بدست آمده است. Raghunatan در مطالعه اي با بررسي نقش PEG4000 بر روند آزادسازي دارو از كمپلكس فنيل پروپانولامين – رزين روكش داده شده با اتيل سلولز ، كاهش سرعت آزادسازي دارو را در فرمولاسيونهاي حاوي PEG4000 تهيه شده به روش پنكينتيک، گزارش نمود. او اين مسئله را به نقش PEG4000 در بهبود كيفيت و كارايي روكش اتيل سلولزي، افزايش زمان جذب آب و كاهش سرعت و ميزان تورم كمپلكس هاي آغشته به PEG4000 در محيط حلاليت، نسبت داد (۲۲). در مقابل، در مطالعه ديگري كه توسط Mandal و همكارانش و Pongpaibul انجام شد، PEG4000، بعنوان عامل افزاينده سرعت رهش دارو معرفي شد. اين محققين عنوان نمودند كه در اين فرمولاسيونها، PEG4000 با ايجاد كانالهاي ديفوزيوني، افزايش خلل و فرج و در نتيجه كاهش ضخامت فيلم، موجب اين پديده مي گردد. همچنين تغيير مناطق كريستالي فيلم به آمورف توسط PEG4000، دليل ديگري برافزايش نفوذ پذيري روكش اتيل سلولزي، اعلام شده است (۲۳و۲۴). نتايج بدست آمده در اين مطالعه نيز با نتيجه اخير مطابقت دارد. در تصاوير ميكروسكوپي ۱و۲ كه مربوط به فرمولاسيون حاوي ۲۰% PEG4000 به ترتيب به صورت خشک و مرطوب مي باشند، وجود كانالهاي ديفوزيوني پس از افزودن چند قطره آب بخوبي مشخص است.



شکل ۱: تصویر میکروسکوپي حاصل از فرمولاسیون C30P20 به صورت خشك (بزرگنمايي ٤٠)



شکل۲: تصویر میکروسکوپي حاصل از فرمولاسیون $C_{30}P_{20}$ به صورت مرطوب (بزرگنمايي ٤٠)

۴- نتیجه گیري

ایبوپروفن، یک داروي آنیوني است که به منظور آهسته رهش کردن آن به یک رزین مبادله کننده آنیوني قوي مانند کلستیرامین نیاز مي باشد. نتایج این مطالعه و مطالعات پیشین نشان داد که این رزین به تنهایي نمي تواند موجب کاهش سرعت آزادسازي دارو شود. میکروکپسوله کردن کمپلکس رزین _ دارو با پلیمر اتیل سلولز ۱۰cps، کاهش قابل توجه سرعت آزادسازي دارو را به همراه دارد و کینتیک آزادسازي را به مدل درجه صفر تبدیل مي نماید. حضور پلي اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ در فرمولاسیون، سرعت آزادسازي را افزایش مي دهد در حالیکه استفاده از مقادیر ۳۰ درصد اتیل سلولز ۱۰cpsبه تنهایي رهش دارو را تا حد مطلوبي کند و کینتیک آزادسازي را به مدل درجه صفر تبدیل نموده و سیستم آهسته رهش مطلوبي ایجاد مي کند.

سیستم طراحي شده در این مطالعه داراي امتیازاتي مانند امکان فرموله کردن آن به صورت کپسول براي بزرگسالان و سوسپانسیون آهسته رهش براي اطفال، نداشتن خطر پرش دوز، کاهش اثر تحریکي معده و افزایش فراهمي زیستي دارو در مقایسه با اشکال آهسته رهش تک واحدي مي باشد.

5- References:

1. Cox P.J., Karrar, A.K., Munday, D.L., Sujja-areevath, J. Development and evaluation of a multiple-unit oral sustained release dosage form for S(+)- ibuprofen: preparation and release kinetics. Int .J. pharm.1999, 193 (1): 73-84.
2. Kawashima Y., Lwamoto, T., Niwa,T., Takeuch, H., Itoh, Y. Preparation and characterization of a new controlled release ibuprofen suspension for improving suspendability. Int. J. pharm. 1991, 75 (1): 25-36.
3. Dalal P.S., Narurkar, M.M. In vitro and in vivo evaluation of sustained release suspensions of ibuprofen. Int. J. Pharm. 1991, 73 (2):157-162.
4. Banker G.S., Rhodes G.T. editor. Modern Pharmaceutics. 4th ed. New York: Marcel Dekker, 2002, Vol ,121 .50l –514.
5. Donald L.W., editor. Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology. New York: Marcel Dekker, Inc, 2002, 301-3, 332-6, 475, 487.
6. Cherng-Ju K. Controlled Release Dosage Form Design. Lancaster: Technomic Publishing Company. Inc; 2000, 1-11, 187-211.
7. Vikas A., Raghupathi K. and Sanjay G. Ion –exchange resins: Carrying drug delivery forward. Drug Discovery Today. 2001, 6 (17): 905-914.
8. Guna M., Vila Jato J.L. and Torres D. Controlled release liquid suspensions based on ion exchange particles entrapped within acrylic microcapsules. Int. J. Pharm. 2000, 199 (2): 151-158.
9. Seong Hoon Jeons , Nahar Haddish Berhane, Kamyar Haghighi, Kinam Paok. Drug release Properties of polymer coated ion –exchange complexes: Exprimental and theoretical evaluation.J. Pharm. Sci. 2006, 96 (3): 618-632.
10. Ansel H.C., Allen L.V., Popovich N.G. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. 8th ed. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins, 2005, 233-4, 261-5, 356,397.

11. Siepmann F., Hoffman A., Leclercq B., Carlin B. and Siepmann J. How to adjust desired drug released patterns from ethyl cellulose –coat dosage forms. J. Control. Release.2007, 119 (2):182-189.
12. Cheu S.J., Chen R.R., Chen P.F. and Lin W.J., In vitro modified release of acyclovir from ethylcellulose microspheres .J.Microencapsul. 2001, 18 (5):559-565.
13. Saravanan M., Bhasker K., Srinivasa Rao G. and Dhanaraju M.D. Ibuprofen-loaded ethylcellulose/polystyrene microsphere, an approach to get prolonged drug release with reduced burst effect and low ethylcellulose content. J. Microencapsul. 2003, 20 (3):289-302.
14. Swarbrick J., Boylan J., Boylan J.C. editor. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 2nd ed. New York, Marcel Dekker, 2002, 1. 829.
15. Swarbrick J. ,Boylan J.C. editors. Encyclopedia of Pharmacutical Technology. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 2002, 2. 1783-1788.
16. BDH, Ion-exchange resins. 5th ed. Chemical Ltd Poole England, 1977, 11-37.

۱۷. گل محمديان حميده. اثر پليمرهاي روكش دهنده مختلف بر روند آزادسازي ايبوپروفن از كمپلكس‌هاي رزين ـ داروي روكشدار. پايان نامه دكتري داروسازي. دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي اهواز : ۱۳۸۳.

18. Irwin W.J., Machale R., Watts P.J. Release of acidic drugs from anionic exchange resinate complex. Drug Dev Pharm. 1990; 16 (6): 883-898.
19. Moldenhauer G., Nairn J.G. Formulation parameters affecting the preparation and properties of micronencapsulated ion-exchange resins containing theophylline. J. Pharm.Sci., 1990, 79(8): 659-666.
20. Zhang Z.Y., Ping Q.N., Xiao B. Microencapsulation and characterization of tramadol-resin complexes. J. Control. Release. 1999, 66:107-13.
21. Dashevsky A., Zessin G. The effect of ethylcellulose molecular weight on the properties of theophylline microspheres. J. Microencapsul. 1992, 9: 53-62.
22. Raghunathan Y., Amsel L., Hinsvark O., Bryant W. sustained-release drug delivery system I: coated Ion-exchange resin system for phenylpropanolamine and other drugs. J. Pharm.Sci. 1981, 70(4): 379-84
23. Mandal M., Mandal S.C., Gupta B.k. Effects of polyethylene glycol as additive in micropellet formulations of pentazocine hydrochloride. J.Pharm. Sci. 1995, 5 (2): 122-7.
24. Pongpaibul Y., Abdel Monem sayed H., Withworth C.W. Effect of process variables on drug release from microparticles containing a drug-resin complex. Drug Dev. Ind. Pharm.1989, 15 (14-16): 2547-58.