بررسی تاثیر گرانولاسیون بر خصوصیات فیزیکومکانیکی گرانولها و ویژگیهای پرس پذیری هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC) با نسبتهای متفاوت از استخلاف های متوکسی و هیدروکسی پروپیل

فاطمه صادقی*، رضا کاظمی اسکوئی، حوریه نصیرلی، هادی افراسیابی گرکانی
دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ دریافت: ۸۷/۵/۲۲ ، تاریخ پذیرش: ۸۷/۱۰/۲۸

Effect of granulation process on physicomechanical properties of granules and compaction behaviour of hydroxypropyl methylcellulose with different degrees of methoxy/hydroxypropyl substitution

Sadeghi F.,* Kazemi Oskuee R., Nassirli H., Afrasiabi Garekani H.
Pharmaceutical Research Centre and school of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Received: 12 Aug. 2008, Accepted: 17 Jan. 2009

Objectives: This study was performed in order to investigate the effect of dry and wet granulation techniques on physicomechanical properties of granules and compression behaviour of HPMC with different degrees of methoxy/hydroxypropyl substitution (HPMC K4M, HPMC E4M and HPMC F4M). **Methods:** The granules were prepared by both wet and dry procedures. Particle size distribution, mechanical properties (crushing strength, yield point and elastic modulus), bulk and tap densities, and the flow rate of granules were investigated. Then the granules and their corresponding powders were tableted at different compaction forces and their crushing strengths were determined. **Results:** The results showed that granulation process improved flowability of the polymers. However the effect of wet granulation process was more apparent. HPMC K4M exhibited the biggest size and the highest flow rate compared to other grades in both wet and dry granulation procedure. The granules produced by wet granulation were very hard and brittle compared to granules produced by dry method which exhibited plastic properties. Granules prepared from HPMC E4M were softer than other grades. Tablets made from HPMC powders were significantly harder than those prepared by wet granulation. However dry granulation affected the hardness of the tablets to lesser extent. The following order was found for the hardness of tablets: direct compression>dry granulation>wet granulation. The hardness of tablets prepared from different grades of HPMC exhibited the following trend: HPMC K4M>HPMC F4M>HPMC E4M. **Conclusion:** The physicomechanical properties of HPMC granules and their compacts were dependent on granulation method and the grade of HPMC used.

Key words: *HPMC, Mechanical properties, Compression properties, Wet granulation, Dry granulation, Direct compression.*

زمینه و هدف: در این مطالعه تاثیر گرانولاسیون بر خصوصیات گرانولها و ویژگیهای پرس پذیری سه نوع هیدروکسی پروپیل متیل سلولز(HPMC F4M و HPMC K4M, HPMC E4M) با ویسکوزیته یکسان و حاوی نسبتهای متفاوت از استخلاف های متوکسی و هیدروکسی پروپیل، بررسی گردید. **روش ها:** گرانولها با دو روش گرانولاسیون خشک و مرطوب تهیه و سپس توزیع اندازه ذره ای، خصوصیات مکانیکی (سختی، yield point و الاستیک مدولوس)، دانسیته بالک و Tap، Carr's index و سرعت جریان گرانولها تعیین شد. گرانولها و پودرها در نیروی های مختلف پرس گردیده و قرصهای حاصله از نظر سختی بررسی شدند. **یافته ها:** نتایج نشان داد که گرانولاسیون باعث افزایش در میانگین اندازه ذره ای و در نتیجه بهبود قابلیت جریان می شود ولی اثر گرانولاسیون مرطوب در این زمینه مشهودتر بود. گرانولهای حاصل از HPMC K4M دارای بزرگترین اندازه ذره ای و بهترین سرعت جریان بودند. گرانولهای حاصل از گرانولاسیون مرطوب، سخت و با خصوصیات شکننده بودند، ولی گرانولهای تهیه شده به روش خشک، از سختی کمتری برخوردار بوده و دارای ماهیت پلاستیکی بودند. گرانولهای حاصل از HPMC E4M از کمترین استحکام برخوردار بودند. قرصهای حاصل از پودر HPMC بالاترین سختی را داشته و گرانولاسیون باعث کاهش در سختی قرصها گردید. این کاهش در مورد گرانولاسیون مرطوب چشمگیرتر بود. روند سختی قرصهای حاصل از پودر و گرانول به صورت HPMC K4M>HPMC F4M>HPMC E4M بود. **نتیجه گیری:** خصوصیات فیزیکومکانیکی گرانولهای HPMC و فرم پرس شده آنها به روش گرانولاسیون و نوع HPMC وابسته می باشد.

واژه های کلیدی: *هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، خصوصیات مکانیکی، پرس پذیری، گرانولاسیون مرطوب، گرانولاسیون خشک، پرس مستقیم.*

*نویسنده مسئول: فاطمه صادقی، دانشیار دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران، تلفن ۸۸۲۳۲۵۵-۰۵۱۱، نمابر: ۸۸۲۳۲۵۱-۰۵۱۱

**Corresponding author: Dr. Fatemeh Sadeghi, Associate professor, School of Pharmacy and Pharmaceutical research center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. Tel: +98-511-8823255; Fax: +98-511-8823251, Email: sadeghif@mums.ac.ir*

Archive of SID

www.SID.ir

۱- مقدمه

در سالهای اخیر، کوششهای زیادی جهت توسعه اشکال دارویی جدید با ویژگیهای مطلوب و آزادسازی کنترل شده انجام گرفته است. تجویز خوراکی دارو به دلیل سهولت مصرف، بیشترین محبوبیت را در طراحی سیستمهای دارورسانی داشته و به همین دلیل کوششها جهت طراحی فراورده های آهسته رهش بیشتر متوجه راه خوراکی بوده است. در این میان تهیه قرصهای ماتریکسی به عنوان ساده ترین و در عین حال ارزان ترین روش تهیه اشکال دارویی پیوسته رهش، مورد توجه دانشمندان و پژوهشگران داروسازی صنعتی قرار گرفته است.

در عصر حاضر، مشتقات سلولزی، جزء پلیمرهایی هستند که بیشترین مصرف را در تهیه اشکال دارویی پیوسته رهش خوراکی دارند. از بین مشتقات سلولزی، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC) در تهیه ماتریکسهای هیدروفیلیک مورد استفاده قرار گرفته است. استفاده از این پلیمرها به صورت پودر در ساخت ماتریکسها، به دلیل عدم جریان مناسب موجب بروز مشکلاتی در استفاده از ماشینهای قرص سازی با سرعت بالا میگردد. بنابراین استفاده از روشهای گرانولاسیون جهت بهبود خصوصیات جریان این پلیمرها ضروری می باشد.

در بین پلیمرهای هیدروفیلیک، HPMC به دلیل عدم سمیت و سهولت تولید بیشترین کاربرد را در تهیه قرصهای ماتریکسی دارد. عملکرد خوب این پلیمر در تهیه ماتریکسهای هیدروفیلیک پیوسته رهش مربوط به تشکیل سریع لایه ژلی در سطح قرص میباشد که هیدراسیون مخزن دارو در ماتریکس را به تأخیر انداخته و از پاشیدگی قرص جلوگیری میکند (۱). سرعت هیدراسیون پلیمرهای هیدروفیلیک به طبیعت و تعداد استخلاف های آنها بستگی دارد. pH، دمای محیط انحلال و اندازه ذره ای پلیمر نیز ممکن است در سرعت هیدراسیون تأثیر داشته باشند. میزان هیدراسیون HPMC با افزایش محتوای هیدروکسی پروپیل آن افزایش می یابد (۲).

هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC) یک اتر پروپیلن گلیکول از متیل سلولز است که از واکنش سلولز قلیایی با مخلوط متیل کلراید و پروپیلن اکساید به دست آمده و با نام تجارتی Methocel توسط کمپانی Dow Chemical به بازار عرضه می شود.

نوع HPMC شامل: F، K و E در دسترس هستند که به ترتیب در USP تحت عنوان HPMC 2208, HPMC 2906 و HPMC 2910 نام برده شده اند. تفاوت این سه نوع HPMC در محتوای گروه های متوکسی و هیدروکسی پروپیل موجود در ساختمان آن ها می باشد به طوریکه دو شماره نخست سمت چپ مربوط به درصد تقریبی گروههای متوکسی و دو رقم بعدی مربوط به درصد تقریبی گروههای هیدروکسی پروپیل موجود در ساختمان HPMC می باشد. محتوای گروه متوکسی در نوع K کمترین، در نوع F بیشترین و در نوع E مقدار متوسط می باشد. بنابراین میزان هیدروفیلیسیته در این سه نوع پلیمر به صورت HPMC K4M>HPMC E4M>HPMC F4M می باشد (۱،۳،٤).

HPMC به تنهایی و یا مخلوط با سایر پلیمرها در تهیه قرصهای پیوسته رهش مورد استفاده قرار گرفته است (۷-۵). همچنین به دلیل کاربرد زیاد این پلیمر در فرآورده های آهسته رهش مطالعات زیادی در زمینه تاثیر روش های مختلف تهیه ماتریکسهای HPMC جهت بهبود قابلیت جریان و خصوصیات پرس پذیری آن صورت گرفته است. به عنوان مثال تأثیر روش گرانولاسیون خشک برای افزایش قابلیت جریان HPMC و متیل سلولز مورد مطالعه قرار گرفته و مشخص شده است که این روش می تواند جهت افزایش سرعت جریان این پلیمرها به کار رود (۸). مطالعات دیگری نیز در زمینه امکان کاربرد روشهای مختلف گرانولاسیون مرطوب برای فرمولاسیونهای آهسته رهش که محتوی پلیمرهای هیدروفیلیک نظیر HPMC هستند صورت گرفته است (۱۰،۹).

از عوامل موثر در رهش دارو از ماتریکسهای حاوی HPMC به طور خلاصه می توان به میزان پلیمر در ماتریکس (۱۰)، ویسکوزیته پلیمر (۱۲،۱۱)، نوع محلول بایندر (۱۳)، اندازه و شکل ذرات (۱٤،۱۱) اشاره کرد. از آنجائیکه پلیمرهای کنترل کننده سرعت رهش دارو، قسمت اعظم یک قرص آهسته رهش خوراکی را تشکیل می دهند لذا بررسی خصوصیات پرس پذیری آنها و تاثیر روش ساخت بر این خصوصیات، می تواند اهمیت بسزایی در تهیه این فرآورده ها داشته باشد. با توجه به فقدان اطلاعات

Archive of SID

www.SID.ir

کافی در مورد خصوصیات پرس پذیری انواع مختلف این پلیمرها، این پژوهش با انگیزه بررسی تاثیر گرانولاسیون بر خصوصیات فیزیکو مکانیکی گرانولهای حاصله و ویژگیهای پرس پذیری سه نوع مختلف هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC K4M, HPMC E4M, HPMC F4M) که دارای ویسکوزیته یکسان (٤٠٠٠ سانتی پوآز) ولی حاوی نسبتهای متفاوت از استخلاف های متوکسی و هیدروکسی پروپیل می باشند، انجام گردید.

۲- مواد و روش ها

۲-۱:مواد

انواع مختلف هیدروکسی پروپیل متیل سلولز شامل HPMC K4M و HPMC E4M و HPMC F4M (ویسکوزیته ٤٠٠٠ cps) از شرکت Colorcon انگلیس تهیه شد.

۲-۲: روشها

۲-۲-۱:گرانولاسیون مرطوب

در گرانولاسیون مرطوب HPMC، از آب جوش به عنوان مرطوب کننده استفاده شد. ابتدا پودر را داخل ظرفی ریخته و سپس آب جوش را با استفاده از آبفشان دستی اضافه نموده و همزمان با استفاده از همزن برقی عمل مخلوط کردن را ادامه داده تا توده مرطوب کاملاً یکنواخت به دست آمد. توده مرطوب به دست آمده را از دستگاه گرانولاتور (ERWEKA AR 400, Germany) با الک ۸۰۰ میکرون عبور داده و گرانولهای حاصل در یک سینی پهن کرده و در گرمخانه با دمای ۵۰ درجه سانتی گراد به مدت ٢٤ ساعت خشک شد.

۲-۲-۲: گرانولاسیون خشک

ابتدا توسط دستگاه پرس قرص تک سنبه ای و با استفاده از سنبه و دای با قطر ١٦ میلی متر، اسلاگهایی با سختی بین ۸ــ ٦ کیلوگرم نیرو تهیه گردید. اسلاگهای به دست آمده را توسط آسیاب خرد کرده و مخلوط به دست آمده از دستگاه گرانولاتور (ERWEKA AR 400, Germany) با الک ۸۰۰ میکرون عبور داده و سپس گرانولهای خشک حاصل جمع آوری شد.

۲-۲-۳: تعیین خصوصیات مکانیکی گرانولها

از هر بچ تعداد ۱۵ گرانول با اندازه بین ٤٢٠-۳۰۰ میکرومتر، از نظر خصوصیات مکانیکی توسط دستگاه تست مواد (Hounsfield, UK) مورد ارزیابی قرار گرفت. دستگاه مجهز به load cell یک کیلو نیوتنی بوده و سرعت حرکت پانچ فوقانی mm/mim ۱ تنظیم شده بود. نمودارهای نیرو- جابجایی و استرس - استرین توسط سیستم کامپیوتری متصل به دستگاه رسم گردید. سختی و یا yield point گرانولها از نمودار نیرو- جابجایی، و الاستیک مدولوس گرانولها با استفاده از نمودار استرس-استرین حاصله برای هر گرانول تعیین شد و سپس میانگین ها گزارش گردید.

۲-۲-٤: تعیین سرعت جریان(flow) نمونه ها

برای تعیین قابلیت جریان نمونه ها از دستگاه جریان سنج (ERWEKA GDT, Germany) با دقت ۰/۰۱ ثانیه استفاده شد. میزان ۱۰ گرم از هر نمونه را در قیف دستگاه ریخته و زمان لازم برای عبور نمونه توسط دستگاه ثبت شد. میزان جریان نمونه ها با تقسیم مقدار وزن نمونه بر زمان عبور آن به صورت g/sec گزارش گردید.

۲-۲-۵: تعیین توزیع اندازه ذره ای به روش الک کردن

مقدار ۵۰ گرم از هر یک از نمونه ها روی یک سری الک مکانیکی (Endocotts SW19 3BR, England) منتقل و به مدت ۳ دقیقه تحت تکان و لرزش قرار گرفتند. در مورد گرانولها به ترتیب از الکهای به اندازه ١٤٩، ١٧٧، ٢٥٠، ٤٢٠ و ٨٤٠ میکرون و در مورد پودرها از الکهای به اندازه ۵۳، ۸۸، ١٢٥، ١٤٩، ١٧٧ و ٢٥٠ میکرون استفاده شد. با توزین مقدار نمونه باقیمانده روی هر الک، منحنی توزیع اندازه ذره ای رسم شد. جهت تعیین میانگین اندازه ذره ای، منحنی درصد کل وزن کوچکتر از هر اندازه در مقیاس احتمالات، در برابر لگاریتم اندازه ذرات رسم گردید.

در این منحنی اندازه مربوط به احتمال ۵۰٪، برابر با میانگین هندسی اندازه ذرات (dg) میباشد.

۲-۲-٦: تعیین دانسیته بالک و Tap

به این منظور مقداری از نمونه پودر و یا گرانول پس از توزین به یک مزور ۲۰ میلی لیتری منتقل و حجم اشغال شده یادداشت گردید. از آنجایی که نحوه ریختن نمونه ها در مزور برحسب شدت ریختن میتواند منجر به نتایج مختلفی گردد، لذا برای یکنواختی کار ابتدا ۳ ضربه با پایین انداختن مزور از فاصله ۵ cm به آن وارد کرده و حجم بالک را خوانده سپس تعداد ۲۰ ضربه وارد کرده و حجم حاصله جهت تعیین دانسیته Tap یادداشت گردید. سپس نمونه ها

Archive of SID

www.SID.ir

را توزین نموده و از فرمول زیر دانسیته بالک و Tap را محاسبه می شد:

$$\rho = m/v\ (g/cm^3)$$

محاسبه Carr's Index: با داشتن دانسیته های بالک و Tap میتوان Carr's Index (Compressibility Index) را از فرمول زیر محاسبه کرد:

$$\%\ \text{Carr's Index} = (\text{tapped density} - \text{bulk density})/\text{tapped density} \times 100$$

۲-۲-۷: تهیه قرص

برای تهیه قرص از دستگاه پرس تک سنبه ای (Korcsh, EK-0-72) استفاده گردید. این دستگاه مجهز به Strain gauge بوده که نیروی وارد بر سنبه ها را بر روی نمایشگر دیجیتالی نشان می دهد. عمل پرس توسط سنبه و دای با قطر ۱۲mm در نیروهای ۵، ۱۰، ۱۵ و ۲۰ کیلونیوتن (kN) صورت گرفت. مقدار لازم از پودر یا گرانول دقیقا توزین شده و به صورت دستی داخل حفره دای جای داده شد.

۲-۲-۸: تست سختی

جهت انجام این تست پس از گذشت ۲٤ ساعت از تهیه هر سری قرص، تعداد ۱۰ قرص به طور تصادفی انتخاب و با استفاده از دستگاه سختی سنج (ERWEKA TB24, Germany) سختی هر یک از قرصها تعیین گردید. جهت مقایسه سختی قرصها از آنالیز واریانس یکطرفه استفاده گردید.

۳-نتایج

نتایج تست تعیین اندازه میانگین اندازه ذره ای در جدول ۱ نشان داده شده است.

نتایج تست مکانیکی برای گرانولهای حاصل از گرانولاسیون مرطوب و خشک به ترتیب در جداول ۲ و ۳ نشان داده شده است. در جدول ٤ نتایج مربوط به دانسیته بالک و Tap برای هر یک از پلیمرها لیست شده است. سرعت جریان برای پودر و گرانولهای مربوطه در جدول ۵ آورده شده است. جدول ٦ نتایج تست سختی را برای قرصهای حاصله از پودر و گرانولها در نیروهای پرس مختلف نشان می دهد.

جدول۱. میانگین هندسی اندازه(µm) و انحراف استاندارد هندسی ذرات پودری و گرانولهای تهیه شده به روش خشک و مرطوب از گریدهای مختلف HPMC.

	HPMC K4M	HPMC E4M	HPMC F4M
گرانولاسیون خشک	۱٦٤/۵ ± ۱/۹	۱٤۵/۱ ± ۱/٦	۱۳۹/۳ ± ۲/۸
گرانولاسیون مرطوب	۳۵۸/۲ ± ۱/۵	۳۰۵/۵ ± ۱/٤	۳۱۸/۷ ± ۱/۳
پودر	۹۱/۷ ± ۲/۵	۱۰٦/۵ ± ۱/٤	۹۳/٦ ± ۱/۷

جدول ۲. نتایج تست مکانیکی برای گرانولهای تهیه شده به روش گرانولاسیون مرطوب

نوع HPMC	Elastic Modulus (MPa)	Crushing strength(N)
F4M	۱۷۳/۱٤±۹/۳	۸/٤±۰/۱۱
E4M	۱۵۵/٤۳±۸/۷	۹/۲±۰/۰۸
K4M	۱۹۲/۷۱±٦/۲	۱۳/۲±۰/۱۲

جدول ۳. نتایج تست مکانیکی برای گرانولهای تهیه شده به روش گرانولاسیون خشک

نوع HPMC	Elastic Modulus (MPa)	Yield point (N)
F4M	٦٤/٤۲±٤/۲۷	۱/۹±۰/۱۱
E4M	۵۷/٤۳±۵/۷	۱/۲±۰/۰۸
K4M	۷۷/۷۱±٦/۲	۳/۲±۰/۱۲

Archive of SID

www.SID.ir

جدول٤. دانسیته بالک و Tap(g/cm3) و Carr's Index(CI) پودر و گرانولهای تهیه شده به روش خشک و مرطوب مربوط به گریدهای مختلف HPMC

نوع	پودر			گرانولاسیون خشک			گرانولاسیون مرطوب		
HPMC	Bulk Density	Tap Density	CI(%)	Bulk Density	Tap Density	CI(%)	Bulk Density	Tap Density	CI(%)
HPMC F4M	۰/۳۰۷	۰/٤۰۰	۲۳/۲	۰/۲۸۵	۰/۳۲۵	۱۸/۵	۰/۲۸۹	۰/۳۲۲	۱۰/۲
HPMC E4M	۰/٤٤۵	۰/۵۵۵	۱۹/۸	۰/٤۲۵	۰/۵۱۳	۱۷/۱	۰/۲۹۵	۰/۳۳۸	۱۲/۷
HPMC K4M	۰/۳۳۹	۰/۳۹۹	۱۵/۰	۰/۳۰٤	۰/۳٤٤	۱۱/٦	۰/۲۷۰	۰/۲۸۵	۵/۲

جدول ۵. سرعت جریان پودر و گرانولهای تهیه شده به روش خشک و مرطوب مربوط به گریدهای مختلف HPMC.

نوعHPMC	سرعت جریان **(g/sec)**		
	گرانولاسیون مرطوب	گرانولاسیون خشک	پودر
HPMC F4M	۱/۸±۰/۰٦	۱/۱±۰/۱٤	۰/۵±۰/۲۰
HPMC E4M	۱/۹±۰/۰۸	۱/۰±۰/۱۱	۰/٦±۰/۱٦
HPMC K4M	۳/۱±۰/۱۰	۱/٤±۰/۱٦	۰/۹±۰/۲۵

جدول ٦. سختی قرصهای تهیه شده از پودر و گرانولهای حاصل از روش خشک و مرطوب در نیروهای پرس متفاوت.

Compression force				Type of HPMC	
۵ kN	۱۰ kN	۱۵ kN	۲۰ kN		
۱/٤±۰/۱	۲/٦±۰/۱	۳/۵±۰/۲	٤/۲±۰/۱	F4M	
۰/۳±۰/۰	۱/۱±۰/۱	۱/۵±۰/۱	۲/٦±۰/۳	E4M	Wet
۳/۰±۰/۱	٦/٦±۰/۳	۹/۵±۰/۲	۹/۹±۰/۷	K4M	granulation
۲/٤±۰/۲	۵/۱±۰/۵	۷/۷±۰/٦	۸/۹±۰/۳	F4M	
۰/٤±۰/۰	۱/۵±۰/۱	۲/۳±۰/۱	۲/۸±۰/۱	E4M	Dry
۵/۲±۰/۲	۱۱/۳±۰/٦	۱٤/۱±۰/۱	۱٤/۲±۰/۱	K4M	granulation
۳/۲±۰/۲	٦/۵±۰/٦	۹/٦±۰/۵	۱۱/۸±۰/۷	F4M	
۰/٦±۰/۱	۲/۷±۰/۲	٤/۲±۰/۲	٤/٦±۰/۲	E4M	Powder
۷/٦±۰/۲	۱٤/۰±۰/۰	۱۵/۳±۰/۲	۱٦/۳±۰/۲	K4M	

٤- بحث

٤-۱: بـــــــررسی تأثیر گرانولاسیون بر توزیع اندازه ذره ای

میانگین اندازه ذره ای پودر و گرانولهای تهیه شده با دو روش مرطوب و خشک مربوط به انواع مختلف HPMC در جدول ۱ نشان داده شده است. نتایج به دست آمده نشان می دهد که عمل گرانولاسیون باعث افزایش میانگین اندازه ذره ای در تمام نمونه ها شده است. در مقایسه بین دو روش گرانولاسیون مرطوب و خشک نیز مشخص می شود که میانگین اندازه ذره ای گرانولهای حاصل از روش گرانولاسیون مرطوب بزرگتر از میانگین اندازه ذره ای گرانولهای حاصل از روش خشک می باشد. حضور آب باعث هیدراته شدن پلیمر و در نتیجه متورم شدن ذرات و

Archive of SID

www.SID.ir

افزایش اتصالات بین آنها میگردد و در نتیجه اندازه ذره ای گرانولها افزایش مییابد. جدول ۱ همچنین نشان می دهد که در هر دو روش گرانولاسیون خشک و مرطوب، گرانولهای حاصل از HPMC K4M دارای بزرگترین میانگین اندازه ذره ای می باشند (P< ۰/۰۵). این می تواند به هیدروفیل تر بودن HPMC K4M و در نتیجه جذب سریعتر و بیشتر آب نسبت به دو نوع دیگر مرتبط باشد (٤). همچنین به علت حضور مقادیر کمتر از گروه های غیر قطبی متوکسی، ایجاد پیوندهای هیدروژنی و اتصالات بین ذره ای بین گروه های هیدروکسی پروپیل HPMC K4M بیشتر رخ می دهد و منجر به تولید گرانولهای بزرگتر در پروسه گرانولاسیون خشک می گردد (٤).

در دو مطالعه جداگانه گزارش داده شد که افزایش درصد آب جهت گرانولاسیون مرطوب مخلوطهای هیدروفیل موجب افزایش متوسط اندازه ذره ای گرانولها میگردد (۱۰،۱۵). در مطالعه ای Liu و همکارانش نشان دادند که در روش گرانولاسیون مرطوب، با افزایش مقدار آب، میانگین اندازه ذره ای گرانولهای تهیه شده از HPMC و دیکلوفناک سدیم افزایش مییابد (١٦).

نتایج مطالعه حاضر همچنین نشان می دهد که میزان ذرات ریز در گرانول های تهیه شده به روش خشک بیشتر از گرانول های تهیه شده به روش مرطوب می باشد. واگر چه میانگین اندازه ذره ای گرانولهای حاصل از روش خشک بیشتر از میانگین اندازه ذره ای پودرها میباشد(P< ۰/۰۵) ولی این تفاوت چندان قابل ملاحظه نمی باشد. نتیجه مشابهی توسط Sheskey و همکاران در گرانولاسیون خشک HPMC F4M و HPMC E4M توسط Roller compactor گزارش گردیده است (۸).

۲-٤: بررسی تاثیر گرانولاسیون بر خصوصیات مکانیکی گرانولها

همانگونه که از جدول ۲ ملاحظه می گردد، گرانولهای تهیه شده از انواع مختلف HPMC به روش گرانولاسیون مرطوب، ماهیت سخت و شکننده داشته و سختی آنها به صورت crushing strength گزارش گردیده است. گرانولهای تهیه شده به روش خشک، ضمن آنکه از استحکام بسیار کمتری برخوردار می باشند (جدول ۳)، تحت استرس نیز رفتار پلاستیکی از خود نشان داده که به صورت yield point گزارش گردیده است.

این جداول (۲و۳) به وضوح نشان می دهند که الاستیک مدولوس گرانولهای تهیه شده به روش مرطوب حدود سه برابر بزرگتر از الاستیک مدولوس گرانولهای حاصل از روش خشک می باشد، که نشانگر سخت بودن این گرانولها می باشد. این جداول به طور کلی نشان می دهند که در هر دو روش گرانولاسیون خشک و مرطوب، گرانول های حاصل از HPMC K4M از بیشترین استحکام برخوردار می باشند(P< ۰/۰۵)، و تفاوت معنی داری بین استحکام گرانولهای حاصل از HPMC F4M و HPMC E4M مشاهده نمی گردد (P>۰/۰۵). کاهش استحکام گرانولهای حاصل از HPMC F4M و HPMC E4M را می توان به علت حضور درصد زیادی از گروه هیدروفوب متوکسی در این دو نوع HPMC مربوط دانست، که منجر به ایجاد پیوند ها و اتصالات ضعیف بین این گروه ها می گردد (٤). مسلما استحکام گرانولهای حاصل از HPMC K4M به علت حضور درصد کمتری از گروه متوکسی می باشد که باعث افزایش هیدروفیلیسیته این پلیمر شده و در تماس با آب منجر به جذب آب بیشتر و در نتیجه استحکام بیشتر پس از خشک شدن می گردد.

۳-٤: بررسی تاثیر گرانولاسیون بر دانسیته بالک و Tap

مقایسه نتایج دانسیته بالک و Tap در مورد انواع HPMC (جدول ٤) نشان می دهد که بیشترین دانسیته بالک و Tap مربوط به پودرها می باشد. با توجه به توزیع اندازه ذره ای گرانولها و پودرها میتوان گفت بدلیل کمبود ذرات ریز در گرانولها، به خصوص گرانولهای تهیه شده به روش مرطوب، فضاهای خالی بین آنها زیاد می باشد و در نتیجه حجم اشغال شده توسط مقدار معینی گرانول افزایش یافته و این امر باعث کاهش دانسیته می شود. در مطالعه ای که توسط Sheskey و همکاران انجام گردید، نشان داده شد که در گرانولاسیون مرطوب هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، میزان متورم شدن ذرات و در نتیجه اندازه و دانسیته بالک و Tap آنها، به مقدار آب اضافه شده جهت تهیه گرانولها بستگی دارد (۱۵). بنابراین هیدراته شدن ذرات پلیمر در تماس با آب و متورم شدن آنها عاملی است که باعث افزایش اندازه ذره ای

Archive of SID

www.SID.ir

و کاهش دانسیته در گرانولهای تهیه شده به روش مرطوب میشود.
در مورد گرانولهای تهیه شده به روش مرطوب ملاحظه میشود که گرانول های تهیه شده از HPMC K4M دارای بزرگترین میانگین اندازه ذره ای و کمترین دانسیته بالک (جداول ۱ و ٤) نسبت به سایر انواع HPMC می باشد.
بیشتر بودن دانسیته در مورد گرانولهای تهیه شده به روش خشک را نیز می توان به توزیع اندازه ذره ای آنها نسبت داد که به علت حضور ذرات ریز، فضاهای خالی بین گرانولها توسط ذرات کوچکتر پر شده و در نتیجه حجم اشغال شده کاهش یافته و دانسیته افزایش می یابد.
در مطالعه ای Sheskey و همکاران گزارش کردند که گرانولاسیون خشک متیل سلولز و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز با استفاده از roller compactor باعث افزایش دانسیته بالک و Tap میشود (۸).

٥-٤:بررسی تاثیر گرانولاسیون بر سرعت جریان

با توجه به جدول ٥ ملاحظه میشود که سرعت جریان پودر انواع مختلف HPMC بسیار کم بوده و گرانولاسیون باعث افزایش معنی داری در سرعت جریان آنها شده است($P< ۰/۰٥$). کاهش Carr's Index که با استفاده از دانسیته های بالک و Tap (جدول ٤) به دست آمده است نیز مؤید بهبود جریان گرانولها نسبت به پودرها بوده و در تایید کامل با نتایج سرعت جریان می باشد. علت بهبود جریان توسط عمل گرانولاسیون را میتوان به توزیع اندازه ذره ای آنها نسبت داد به طوریکه افزایش اندازه ذره ای در اثر گرانولاسیون باعث کاهش سطح تماس و در نتیجه کاهش اصطکاک بین ذرات می گردد، و لذا سرعت جریان افزایش می یابد. در مقایسه بین گرانولهای حاصل از گرانولاسیون مرطوب و گرانولاسیون خشک می توان گفت که به علت بیشتر بودن درصد ذرات ریز در گرانولهای حاصل از گرانولاسیون خشک و کمتر بودن میانگین اندازه ذره ای آنها، سرعت جریان آنها از گرانولهای حاصل از گرانولاسیون مرطوب کمتر میباشد.
جدول ٥ به وضوح نشان می دهد که گرانولهای حاصل از گرانولاسیون خشک و مرطوب HPMC K4M دارای بالاترین سرعت جریان می باشند، که به بزرگتر بودن اندازه گرانولهای آنها (جدول ۱) مربوط می گردد.
Timmins و همکاران در بررسی تاثیر افزایش مقادیر مختلف آب در گرانولاسیون مرطوب ماتریکس های HPMC گزارش کردند که با افزایش میزان آب در توده پودر، اندازه گرانولها افزایش یافته و این امر موجب بهبود جریان گرانولها می شود (۱۰).
Sheskeyو همکاران به این نتیجه رسیدند که گرانولاسیون خشک ماتریکس های هیدروفیل حاوی متیل سلولز و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز با استفاده ازRoller compactor باعث بهبود قابلیت جریان آنها می شود و دلیل آن را به افزایش اندازه ذرات گرانولها نسبت دادند (۸).

٦-٤: بررسی تاثیر گرانولاسیون بر سختی قرصها

جدول ٦ سختی قرصهای ساخته شده از پودر و گرانولهای حاصل از روش خشک و مرطوب را در نیروهای مختلف نشان می دهد. با توجه به این نتایج مشخص می شود که در تمامی نیروهای پرس بیشترین سختی مربوط به قرصهای حاصل از پودر (روش پرس مستقیم) می باشد و پس از آن قرصهای به دست آمده از روش گرانولاسیون خشک بالاترین سختی را دارند و کمترین سختی مربوط به قرصهای حاصل از روش گرانولاسیون مرطوب میباشد.
جدول ٦ به وضوح نشان می دهد که HPMC K4M از بهترین خصوصیات پرس پذیری برخوردار بوده و به شکل پودر و یا گرانول، قرصهایی با بیشترین سختی را تولید می کند. این جدول همچنین نشان می دهد که ضعیف ترین خصوصیات پرس پذیری مربوط به HPMC E4M است که قرصهای حاصل از آن، کمترین سختی را دارند. به طور کلی خصوصیات پرس پذیری سه نوع HPMC مورد بررسی در این مطالعه روند ذیل را نشان می دهند: HPMC K4M>HPMC F4M>HPMC E4M. همانگونه که قبلا ذکر گردید HPMC K4M به دلیل حضور مقادیر کمتر گروه متوکسی، از هیدروفیلیسیته بیشتری برخوردار است و لذا تعداد پیوندهای هیدروژنی بوجود آمده بین گروه های قطبی هیدروکسی پروپیل افزایش یافته که این منجر به ایجاد اتصالات قوی تر بین ذرات می گردد (٤). اگر چه HPMC E4M دارای درصد کمتری از گروه متوکسی نسبت HPMC F4M می باشد و لذا از هیدروفیلیسیته بیشتری برخوردار می باشد، ولی نتایج این مطالعه نشان می دهد که HPMC E4M از ضعیف ترین خصوصیات پرس پذیری برخوردار است.
Nokhodchi و Rubinstein گزارش کردند که قرصهای

Archive of SID

www.SID.ir

حاصل از HPMC F4M از سختی بیشتری نسبت به دیگر انواع HPMC برخوردار می باشند (۱۷). Bonferoni و همکاران نیز گزارش دادند که سختی ماتریکسهای حاصل از HPMC F4M تهیه شده از مخلوط پودر پلیمر و دارو بیش از سختی ماتریکسهای حاصل از HPMC E4M و دارو می باشد و این اثر به متفاوت بودن شکل ذرات پلیمر در این دو گرید نسبت داده شد.HPMC F4M عمدتاً از ذرات فیبری تشکیل شده در حالیکه HPMC E4M متشکل از مخلوطی از ذرات فیبری و کروی می باشد. مطالعات نشان داده است که در مواد فیبری متحد شدن و اتصال ذرات بهتر رخ داده و همین امر موجب تقویت و استحکام ساختمان ماتریکس میگردد (۱٤).

همانگونه که در بالا اشاره شد گرانولاسیون مرطوب باعث کاهش شدید (حدود ۵۰٪-٤۰٪) در سختی قرصها می گردد، که می تواند ناشی از تشکیل گرانولهای سختی باشد که در مقابل نیروی پرس مقاومت نشان داده و براحتی عمل deformation در آنها صورت نمی گیرد. همانگونه که قبلا ذکر گردید گرانولهای مرطوب حاصل از سه نوع HPMC مورد مطالعه، در مقایسه با گرانولهای حاصل از روش خشک، از سختی و الاستیک مدولوس بسیار بالاتری برخوردار بوده (جداول ۲ و ۳) که حاکی از مقاومت آنها به پدیده های تغییر شکل (deformation) و یا خرد شدن (fragmentation) در هنگام پرس می باشد. Hardy و همکاران نشان دادند که با افزایش پلاستی سایزر به گرید های مختلف HPMC 2208 ، فشار متوسط تمکین (Mean Yield pressure) کاهش می یابد که حاکی از افزایش پلاستیسیته در هنگام پرس می باشد و این منجر به افزایش سختی قرصهای حاصله گردید (۱۸).

در مطالعه Liu و همکاران نشان داده شد که گرانولاسیون ماتریکسهای HPMC با آب منجر به کاهش در سختی قرصهای حاصله میشود (۱٦). در تحقیقی دیگر Milli و Schwartz گزارش کردند که گرانولهای میکروکریستالین سلولز تهیه شده به وسیله آب در مقابل عمل پرس مقاومت نشان دادند که این امر ناشی از قدرت اتصال زیاد بین ذرات و در نتیجه استحکام زیاد گرانولها میباشد که در طی پرس نسبت به تغییر شکل و خرد شدن مقاومت نشان میدهند و این مسئله منجر به ایجاد قرصهای ضعیفتر با سختی کمتر میشود (۱۳).

بزرگتر بودن اندازه ذره ای گرانولهای تهیه شده به روش مرطوب نیز میتواند علت دیگر کاهش سختی قرصهای حاصل از گرانولاسیون مرطوب باشد بدین صورت که به علت بزرگتر بودن اندازه ذره ای گرانولهای تهیه شده به روش مرطوب نقاط تماس بین گرانولها نیز کاهش می یابد و در نتیجه تعداد اتصالات بین گرانولها کاهش یافته و سختی قرصهای مربوطه کم می شود. این مطلب در تطابق با یافته های Nokhodchi و همکاران می باشد. این محققین در بررسی اثر اندازه ذره ای بر روی خصوصیات پرس پذیری هیدروکسی پروپیل متیل سلولز گزارش کردند که اندازه ذره ای HPMC نقش مهمی در سختی قرصهای حاصل از آن داشته و با کاهش اندازه ذره ای سختی قرصها افزایش می یابد (۱۹).

نتایج این تحقیق همچنین نشان می دهد که سختی قرصهای حاصل از گرانولاسیون خشک، کمتر از سختی قرصهای حاصل از پودرهای اولیه می باشد. نتایج مشابهی توسط Sheskey و همکاران در گرانولاسیون HPMC E4M و HPMC F4M با roller compactor نشان داده شد و گزارش گردید که گرانولهای حاصل از گرانولاسیون خشک سخت بوده و نسبت به نیروی پرس مقاومت نشان میدهند (۸).

علت کمتر بودن سختی قرصهای حاصل از گرانولهای تهیه شده به روش خشک نسبت به قرصهای تهیه شده از پودر را می توان به افزایش اندازه ذره ای این گرانولها نسبت به پودر و در نتیجه کاهش نقاط تماس بین ذرات و کاهش تعداد اتصالات نیز نسبت داد. همچنین در طی پرس اولیه و به وجود آمدن گرانولها از اسلاگها، گرانولهای نسبتاً محکمی به وجود می آیند که مقاومت بیشتری در برابر نیرو نشان میدهند.

Malkowska و Khan نیز در بررسی تأثیر گرانولاسیون خشک بر خصوصیات پرس پذیری برخی از اکسیپانتهای پرس مستقیم (دی کلسیم فسفات دی هیدرات و میکروکریستالین سلولز) نشان دادند که گرانولاسیون خشک باعث کاهش سختی قرصها میشود و این امر را به افزایش مقاومت گرانولها در برابر تغییر شکل در هنگام پرس نسبت دادند (۲۰).

در تمام گریدها و در تمام روشها، با افزایش نیروی پرس سختی قرصها نیز افزایش می یابد. Nokhodchi و همکاران نیز گزارش کردند که با افزایش نیروی

Archive of SID

www.SID.ir

پرس سختی قرصهای حاصل از HPMC افزایش می یابد (۱۹).

۵- نتیجه گیری

به طور کلی نتایج حاصل از این مطالعه نشان می دهد که گرانولاسیون بخصوص گرانولاسیون مرطوب به نحو مؤثری باعث بهبود جریان انواع مختلف پودرهای HPMC می شود. در بررسی خصوصیات پرس پذیری انواع مختلف HPMC مشخص شد که گرانولاسیون به طور کلی باعث کاهش در سختی قرصها می شود. همچنین مقایسه فرآیندهای گرانولاسیون مرطوب و خشک نشان میدهد که گرانولاسیون مرطوب با استفاده از آب، گرانولهایی بسیار سخت تر و با میانگین اندازه ذره ای بزرگتر و قابلیت جریان بهتر نسبت به گرانولاسیون خشک ایجاد میکند، اما قرصهای تهیه شده از گرانولهای حاصل از گرانولاسیون مرطوب دارای سختی کمتری نسبت به قرصهای حاصل از گرانولهای خشک و پودرها می باشند.

در میان سه نوع HPMC مورد بررسی در این مطالعه که دارای نسبتهای مختلفی از استخلاف های متوکسی و هیدروکسی پروپیل می باشند، نشان داده شد که HPMC K4M که حاوی کمترین مقدار استخلاف متوکسی بوده و از هیدروفیلیسیته بیشتری برخوردار می باشد، گرانولهایی بزرگتر، سخت تر، و با سرعت جریان بیشتر و قرصهایی با استحکام بیشتر از دیگر انواع HPMC پدید می آورد. نشان داده شد که اگرچه HPMC E4M دارای مقدار کمتری از گروه متوکسی و در نتیجه هیدروفیلیسیته بیشتری نسبت به HPMC F4M می باشد ولی از خصوصیات پرس پذیری ضعیف تری برخوردار می باشد و قرصهایی با استحکام کمتر بوجود می آورد.

References:

1. Colombo P. Swelling controled-release in hydrogel matrices for oral route. Advance Drug Delivery Reviews, 1993, 11: 37-57.
2. Kumar V., Banker, G.S. Chemically-modified cellulose polymers. Drug Dev. Ind. Pharm., 1993, 19: 1-31.
3. Anonymous, The United States Phamacopeia (USP 24, NF 19), 24th ed. 1995, 843. Rockville: The United Stats Pharmacopeial Convension Co.
4. Gustafsson C., Bonferoni M.C., Caramella C., Lennholm H., Nystrom C. Characterization of particle properties and compaction behavior of hydroxypropyl methylcellulose with different degrees of methoxy/hydroxypropyl substitution. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 1999, Vol. 9, 171-184.
5. Perez-Marcos B., Ford J.L., Armstrong D.J., Elliott P.N., Hogan J.E. Release of propranolol hydrochloride from matrix tablets containing hydroxypropylmethylcellulose K4M and Carbopol 974. Int. J. Pharm., 1994, 111: 251-259.
6. Pabon C.V., Frutos P., Lartres J.L., Frutose G. In vitro study of mixed controlled release matrix tablets containing HPMC and polyamide 12. Drug Dev. Ind. Pharm., 1992, 18: 2163-2171.
7. Aitthal K.S., Udupa N. Controlled fluride release tablets using ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose. Indian-Drugs, 1994, 31: 298-301.
8. Sheskey P.J., Cabelka T.D., Robb R.T., Boyce B.M. Use of roller compaction in preparation of controlled release hydrophilic tablets containing methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose polymers. Pharm. Technol., 1994, 132-150.
9. 22-Dahl T.C., Bormet A.P. Naproxen Controled released tablets: fluid bed granulation feasability. Drug Dev. Ind. Pharm., 1990, 16: 581-590.
10. Timins P., Delargy A.M., Hoeward J.R., Rowlands E.A. Evaluation of the granulation of a hydrophilic matix sustained release tablet. Drug Dev. Ind. Pharm., 1991, 17: 531-550.
11. Dortunc B., Gunal, N. Release of acetazolamid from swellable hydroxypropylmethylcellulose tablets. Drug Dev. Ind. Pharm., 1997, 21(12): 1389-1397.
12. Campos M.E., Villafuerte R.L. Influence of the viscousity grade and the particle size of HPMC on metronidazole release from matrix tablet. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 1997, 43(2): 173-178.
13. Milli G.P., Schwarts J.B. The strenght of microcrystalline cellolose pellets: The effect of granulation with water ethanol mixtures. Drug Dev. Ind. Pharm., 1990, 16: 1411-1426.
14. Bonferoni M.C., Rossi S., Ferrari F. A study on hydroxypropylmethylcellulose particle size and shape: relevance hydrophilic matrix performance, 14th Pharmaceutical Technology Conference; Barcelona: Spain, 1995, Ia: 438-446.
15. Sheskey P.J., Williams D.M. Comparison of Low-shear and high-shear wet granulation tachniques and the influence of percent water addition in the preparation of a controlled-release matrix tablet containing

Archive of SID

www.SID.ir

HPMC and a highly water soluble drug. Pharm. Tech., 1996, 80-92.
16. Liu C.H., Chen S.C., Kao Y.H.D., Sheu M.T. Properties of HPMC granules produced by water spraying. Int. J. Pharm., 1993, 10(8): 241-248.
17. Rajabi-Siahboomi A.R., Nokhodchi A. Compression properties of methylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose polymers. Pharm. Pharmacol., 1996, 5(2): 67-71.
18. Hardy I.J., Cook W.G., Melia C.D. Compression and compaction properties of plastisized high molecular weight hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) as a hydrophilic matrix carrier. Int. J. Pharm., 2006, Vol. 311, 26-32.
19. Nokhodchi A., Rubinstein M.H., Ford J.L. The effect of particle size and viscousity grade on the compaction properties of hydroxypropylmethylcellulose 2208. Int. J. Pharm., 1995, 126: 189-197.
20. Malkowska S., Khan K.N. Effect of recompression on the properties of tablets prepared by dry granulation. Drug Dev. Ind. Pharm., 1993, 9(3): 331-347.

Archive of SID

www.SID.ir