

## تهیه و ارزیابی قرصهای چند واحدی دیکلوفناک سدیم بروش اکستروژن و اسفرونایزیشن

محمد رضا عباسپور<sup>۱\*</sup>، مسعود علیمراد<sup>۱</sup>، ایمان بیگی<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup>دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران، <sup>۲</sup>شرکت داروسازی سها (هلال)

تاریخ دریافت: ۸۷/۱۲/۱۳، تاریخ پذیرش: ۸۷/۴/۴

### Preparation and evaluation of diclofenac sodium multiparticulate tablets by extrusion-spheronization

Abbaspour M.R., Alimorad M., Beygi I.

<sup>1</sup> School of Pharmacy, Ahwaz Jondishapur University of Medical Sciences, Ahwaz, Iran, <sup>2</sup> SOHA pharmaceuticals, Tehran, Iran

Received: 24 Jun. 2008, Accepted: 3 Mar. 2009

**Objectives:** One of the most popular oral drug delivery systems is the multiparticulate tablets such as compacted pellets which their benefits over single unit dosage forms have been widely studied. One challenge in the production of such tablets is maintaining the desired drug release after compaction, as the application of compaction force can damage the pellets and alter the drug release. The aim of this study was to design diclofenac sodium multiparticulate tablets which upon oral ingestion rapidly disintegrate into comprising pellets. **Methods:** In the present work pellet formulations containing 10, 20, and 30% diclofenac sodium and 20, 40 and 60% of Eudragit RS PO:RL PO (1:1) were studied and manufactured based on full factorial design and using the extrusion-spheronization. Detailed consideration was given to the effect of formulation variables on the physical and release properties of pellets. The effect of curing on the pellet properties also was studied. **Results:** Increase in amount of drug in both uncured and cured pellets led to decrease in MDT, whereas increasing amount of eudragit in uncured pellets had no considerable effect on drug release but in cured pellets, specially at lower amounts of drug, led to increase in MDT or decrease in drug release rate. Tablets containing 60% pellets and 40% filler blend with acceptable hardness and disintegration time have been produced. **Conclusion:** Results showed that no apparent damage to the pellets has occurred as a result of the compaction process. Intact pellets were rapidly released from single unit dosage form upon contact with dissolution medium.

**Keywords:** Diclofenac Na; Eudragit; Pellet; Extrusion-spheronization; Multiparticulate; Tablet.

**زمینه و هدف:** یکی از محبوبترین سیستمهای دارورسانی خوراکی، قرصهای چند واحدی از قبیل پلتهای پرس شده هستند که مزیت آنها بر اشکال دارویی تک واحدی بطور وسیعی مورد مطالعه قرار گرفته است. یکی از چالشهای موجود در تهیه چنین قرصهایی حفظ آزادسازی مطلوب دارو بعد از پرس پلتهای می باشد، چرا که اعمال نیروی پرس می تواند منجر به آسیب به پلتهای و تغییر در سرعت آزادسازی دارو از آنها شود. هدف از این مطالعه، طراحی قرصهای چندواحدی دیکلوفناک بوده بطوریکه به محض بلعیده شدن به سرعت به پلتهای سازنده شان باز شوند. **روش ها:** در این تحقیق فرمولاسیون پلتهای حاوی ۱۰، ۲۰، ۳۰ و ۴۰ درصد دیکلوفناک و ۲۰، ۴۰ و ۶۰ درصد از مخلوط پلیمرهای اودراژیت RS PO و RL PO به نسبت مساوی مورد بررسی قرار گرفت، این فرمولاسیونها بر اساس full factorial design و با استفاده از اکستروژن-اسفرونایزیشن تهیه شدند. جزئیات تاثیر متغیرهای فرمولاسیون روی خصوصیات فیزیکی و آزادسازی آنها مطالعه گردید. همچنین تاثیر curing بر خصوصیات فوق مورد بررسی قرار گرفت. **یافته ها:** افزایش میزان دارو هم در پلتهای cure شده و هم پلتهای cure نشده باعث کاهش MDT گردید، این در حالی بود که درصد اودراژیت در پلتهای cure نشده تاثیر چندانی بر سرعت آزادسازی نداشت ولی در مورد پلتهای cure شده بویژه در مقادیر پایین از دارو باعث افزایش MDT گردید. با استفاده از نسبت ۶۰ پلت و ۴۰ مخلوط پرکننده قرصهایی با سختی و زمان باز شدن مناسب بدست آمد. **نتیجه گیری:** نتایج نشان داد که ضمن پرس آسیبی به پلتهای وارد نشده و پلتهای به محض تماس با محیط انحلال بصورت سالم از شکل تک واحدی به صورت پلتهای چند واحدی آزاد می شوند.

**واژه های کلیدی:** دیکلوفناک سدیم؛ اودراژیت؛ پلت؛ اکستروژن-اسفرونایزیشن؛ قرص چندواحدی.

\*Corresponding Author: Mohammadreza Abbaspour, Assistant professor, School of pharmacy, Ahwaz Jondishapur University of Medical Sciences, Ahwaz, Iran. Tel: +98-611- 3342197; Fax: +98-611-3738381; E-mail: abbaspourmr@yahoo.com

\*نویسنده مسئول: محمد رضا عباسپور، استادیار، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران، تلفن: ۰۶۱۱-۳۷۳۸۳۷۹-۰۶۱۱-۳۷۳۸۳۸۱-۰۶۱۱

## ۱- مقدمه

در سالهای اخیر طراحی و توسعه اشکال دارویی آهسته رهش چند واحدی (multiparticulates) از جمله پلتها به لحاظ دارا بودن مزایای متعددی همچون امکان تخلیه سریع از معده و توزیع یکنواخت در دستگاه گوارش، کاهش تحریک گوارشی، جلوگیری از dose dumping، جذب یکنواخت و افزایش فراهمی زیستی دارو مورد توجه محققین و صنایع دارویی قرار گرفته است. علیرغم برتری قرص نسبت به کپسول از نظر هزینه پایین و سرعت بالای تولید، قابلیت تقسیم دوز و جلوگیری از دستکاری (tampering)، بدلیل مشکلات ناشی از پرس کردن پلتهای آهسته رهش مثل ایجاد ترک در روکش و تغییر سرعت آزاد سازی دارو، این اشکال عموماً داخل کپسولهای ژلاتینی سخت تجویز می‌گردند (۱). این در حالی است که در صورت موفقیت در تهیه قرصهای آهسته رهش چند واحدی امکان بهره‌گیری همزمان از مزایای اشکال چند واحدی و قرصها فراهم می‌گردد.

دیکلوفناک سدیم یکی از داروهای NSAID پرمصرف می‌باشد که از راه گوارشی سریعاً و بطور کامل جذب می‌شود. نیمه عمر کوتاه آن و نیاز به تکرار دوز در یک شبانه روز بویژه در درمانهای مزمن (مثل آرتريت روماتوئید) و عارضه شایع تحریک گوارشی آن لزوم تهیه یک فرآورده آهسته رهش چند واحدی از آنرا روشن می‌سازد (۲). در بین روش‌های متعددی که برای ایجاد اشکال دارویی با آزادسازی کنترل شده به کار می‌روند، سیستم ماتریکسی پر کاربردترین است. در این سیستم ذرات دارویی به طور یکنواخت در داخل ماتریکسی پراکنده شده‌اند و آزادسازی دارو را از طریق انتشار از بین ماتریکس یا فرسایش ماتریکس و یا ترکیبی از هر دو کنترل می‌کند (۳).

هدف اصلی بسیاری از مطالعاتی که در زمینه پرس پذیری پلتها صورت گرفته است تبدیل اشکال دارویی چند واحدی به شکل قرص می‌باشد به طوری که پس از بلع به سرعت باز شده و قابلیت تبدیل به اجزای اصلی با حفظ خصوصیات اولیه را داشته باشد. در اکثر تحقیقات انجام شده عموماً پلتهای آهسته رهش از طریق روکش دهی بدست می‌آیند (۲) ولی به دلیل مشکلات موجود در پروسه روکش دهی و آسیب دیدن روکش در طی قرص‌سازی، توجه محققین به تهیه فرمهای آهسته رهش ماتریکسی معطوف شده است. از این میان می‌توان به تهیه پلتهای ماتریکسی برون اکستروژن - اسفرونایزیشن و بر پایه میکروکریستالین سلولز (۴)، عوامل کنترل کننده رهش

دارو (۵، ۶، ۷، ۸، ۹)، مومها (۱۰، ۱۱). کیتوزان (۱۲) اشاره نمود. nakagami و kujima پلت‌های با آزادسازی کنترل شده را با استفاده از اتیل سلولز (EC) و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز استات سوکسینات (HPMCAS) به روش اکستروژن-اسفرونایزیشن و سپس حرارت دادن پلتها (annealing) تهیه کردند (۱۳). (HME) Extrusion Hot-Melt نیز برای تهیه پلت‌های ماتریکسی با آزادسازی کنترل شده و براساس بکارگیری پلیمرهای نرم شونده توسط حرارت استفاده شده است (۱۴). با وجود اینکه به نظر می‌رسد پلت‌های ماتریکسی مشکلات کمتری در فرآیند قرص‌سازی داشته باشند متأسفانه تحقیقات انگشت شماری در این زمینه انجام شده است (۱).

هدف کلی این تحقیق طراحی و ساخت قرصهای آهسته رهش چند واحدی از دیکلوفناک سدیم می‌باشد.

## ۲- مواد و روشها

### ۲-۱: مواد

دیکلوفناک (داروسازی حکیم، ایران)، سلولز میکروکریستال (آویسل PH 101) (شرکت رازک، ایران)، پلی وینیل پیرولیدون (PVP K30) و پوویدون کراس لینک (cross-linked PVP) (Fluka، سوئیس)، اودراژیت RS PO و RL PO (Rohm pharma، آلمان)، پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰، پتاسیم دی هیدروژن فسفات و هیدروکسید سدیم (Merck، آلمان)

### ۲-۲: روشها

#### ۲-۲-۱: طراحی آزمایشی (Experimental design)

برای فرمولاسیون پلت‌ها از یک طرح آزمون ۹ تایی استفاده گردید (3<sup>2</sup> full factorial design). فاکتورهای مورد مطالعه شامل درصد دیکلوفناک و درصد اودراژیت‌های RL و RS (به نسبت ۱ به ۱) بودند، متغیرهای مستقل (factors) و سطوح مورد مطالعه (levels) در جدول ۱ نشان داده شده است. بر این اساس ۹ فرمول مختلف طراحی گردیده که سطوح هر کدام از متغیرهای آنها در جدول ۲ نمایش داده شده است. اجزای فرمولاسیونها نیز در جدول ۳ گزارش شده است.

به منظور انجام آنالیزهای آماری و بیان روابط معنی دار بین متغیرها و پاسخ‌ها از روش رگرسیون توسط نرم افزار SPSS ۱۵، رابطه بین متغیرها و پاسخ‌ها در نهایت به صورت معادلات درجه ۲ چند جمله ای بیان گردیده و به کمک نرم افزار Statgraphics 5.0 به صورت

نمودارهای (Surface plot) نمایش داده شدند. الگوی کلی مدل های رگرسیون به صورت زیر است:

$$y = c + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_1^2 + b_4x_2^2 + b_5x_1x_2$$

ضرایب  $b_1$  و  $b_2$  نشانگر ارتباط خطی متغیرها با پاسخ مورد نظر و ضرایب  $b_3$  و  $b_4$  نمایانگر ارتباط غیر خطی متغیرها با پاسخ است. ضریب  $b_5$  نیز نقش تداخل فاکتورها و میزان تاثیر آن بر پاسخ را نشان می دهد. علامت مثبت نشانگر تاثیر افزایشی یا سینرژیستی و علامت منفی ضرایب نشان دهنده تاثیر منفی یا آنتاگونیستی است. C یک مقدار ثابت است.

### ۲-۲-۲: تهیه پلتها

جهت تهیه پلتها بروش اکستروژن-اسفرونایزیشن از اجزای هر یک از فرمولاسیونها با استفاده از مخلوط کن پروانه دار (AEG، آلمان) بمدت ۱۰ دقیقه مخلوط گردیدند. مقادیر کافی آب مقطر به آهستگی و حین همزدن به مخلوط پودرها افزوده شد تا خمیری با قوام مناسب بدست آید. خمیر حاصلا از دستگاه اکسترودر (Gabler، آلمان) با قطر منافذ ۱ میلیمتر با سرعت ۱۲۰ rpm عبور داده شد. رشته ها یا اکسترودیتهای حاصل توسط دستگاه اسفرونایزر (Gabler، آلمان) با سرعت ۱۰۰۰ rpm بمدت ۳ دقیقه اسفرونایز شدند. پلتهای حاصل در آون °C ۴۰ بمدت ۱۰ ساعت خشک شدند. پلتهای خشک شده از سری الکهای استاندارد ۱۴۰۰، ۱۱۸۰، ۱۰۰۰، ۷۱۰، ۶۰۰ و ۵۰۰ میکرومتری و با استفاده از دستگاه sieve shaker (Erweka، آلمان) بمدت ۱۰ دقیقه عبور داده شد. پلت های زیر الک ۵۰۰ میکرومتر به عنوان ذرات ریز و پلت های بالای الک ۱۴۰۰ میکرومتر به عنوان ذرات درشت در نظر گرفته شد. پلت های در محدوده اندازه ذره ای ۱۱۸۰-۵۰۰ میکرومتر مناسب بوده، برای ارزیابی بیشتر انتخاب شد و دز ظروف پلاستیکی در بسته تا زمان ارزیابی نگهداری گردید. درصد وزنی پلت های در محدوده ۱۴۰۰-۵۰۰ میکرومتر به عنوان راندمان پلت سازی گزارش شد.

### ۲-۲-۳: تست مکانیکی پلتها

از هر فرمولاسیون ۱۵ پلت (اندازه ذره های بین ۱۰۰۰ تا ۱۱۸۰ میکرومتر) از نظر خصوصیات مکانیکی توسط دستگاه تست مواد (Hounsfield، انگلیس) مورد ارزیابی قرار گرفت. دستگاه مجهز به load cell یک کیلونیوتی بوده سرعت حرکت پروب آن ۱mm/min تنظیم شده بود. نمودار نیرو-جابجایی توسط نرم افزار QMAT رسم گردید و سختی پلتها و الاستیک مادولوس برای هر پلت تعیین شده بصورت میانگین گزارش گردید.

### ۲-۲-۴: تهیه و ارزیابی قرص

ابتدا مخلوطی از پرکننده ها شامل ۵/۵۹% Avicel، ۱۰% PVP cross-link، ۳۰% ۴۰۰۰ PEG بصورت گرانوله و ۰/۵% استئارات منیزیم تهیه گردید. مخلوطی که شامل ۶۰% پلت و ۴۰% ترکیب پرکننده بود برای تولید قرص استفاده گردید. برای این منظور از دستگاه قرص سازی (ERWEKA، آلمان) استفاده شد. مقادیر ۱۰۰۰ میلی گرمی از مخلوط پلت و پرکننده توزین شده و به صورت دستی در یک سنبه ۱۲ میلی متری پر گردید و به کمک دستگاه قرص سازی پرس شد. قرصهای تهیه شده از نظر سختی، زمان باز شدن و سرعت آزادسازی مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفتند.

### ۲-۲-۵: تست انحلال

تست انحلال روی پلتها ی حاوی ۴۸ میلیگرم دیکلوفناک سدیم و یا یک قرص (۶ بار تکرار) توسط دستگاه تست انحلال (Erweka، آلمان) با استفاده از روش سبب در سرعت ۱۰۰ rpm، در ۱۰۰۰ میلی لیتر محیط بافر فسفات ۷/۴ pH دردمای °C ۳۷ انجام گردید. نمونه گیری در زمانهای مختلف انجام شده و جذب آنها در طول موج ۲۷۶ نانومتر توسط دستگاه اسپکتروفوتومتر (CECIL CE2501، انگلیس) خوانده شد. به منظور سهولت مقایسه روند آزادسازی فرمولاسیونهای مختلف، از روش مستقل از مدل استفاده شد. در این روش با محاسبه متوسط زمان انحلال (mean dissolution time, MDT) در واقع می توان کلیه داده های حاصل از تست انحلال را به یک عدد تبدیل نمود. برای محاسبه MDT از رابطه های زیر استفاده شد:

$$MDT = \frac{\sum t_i \cdot \Delta M_i}{\sum \Delta M_i}$$

$$t_i = (t_i + t_{i+1}) / 2$$

$$\Delta M_i = (M_{i+1} - M_i)$$

$t_i$  نقطه میانی دوره زمانی است که کسر  $\Delta M_i$  از دارو از شکل دارویی آزاد شده است. مقدار بالای MDT برای سیستم های دارورسانی مؤید اینست که آن سیستم در شرایط in-vitro سرعت آزاد سازی پایینی دارد و بالعکس.

### ۲-۲-۶: تحلیل آماری داده ها

به منظور انجام آنالیزهای آماری و بیان روابط معنی دار بین متغیرها و پاسخ ها از روش رگرسیون توسط نرم افزار ۱۵، SPSS استفاده شد. بر این اساس ضرایب معنی دار ( $P < 0.05$ ) انتخاب گردید و رابطه بین متغیرها و پاسخ ها در نهایت به صورت معادلات درجه ۲ چند جمله ای بیان

گردیده و به کمک نرم افزار Statgraphics 5.0 به صورت نمودارهای (Surface plot) نمایش داده شدند.

### ۲-۲-۷: مطالعات میکروسکوپ الکترونی

مورفولوژی سطح قرص‌ها و پلت‌ها و مقطع عرضی قرص‌ها در این تست مورد بررسی قرار گرفت. نمونه‌ها توسط چسب دو طرفه روی پایه آلومینیومی ثابت شده و در طی ۱۰ دقیقه و تحت اثر گاز آرگون روکش نازکی از نقره روی نمونه‌ها قرار گرفت و سپس توسط میکروسکوپ الکترونی (LEO 1455 VP، انگلیس) روی آن بررسی صورت گرفت و تصاویر مورد نظر ثبت گردید.

### ۲-۲-۸: مطالعات DSC

برای انجام این تست از دستگاه (Mettler toldo DSC 822 e) (سوئیس) مجهز به نرم‌افزار STARe 7.01 (Mettler Toledo، سوئیس) استفاده شد. دستگاه توسط استاندارد ایندیوم (با دمای ذوب °C ۱۵۶/۶) کالیبره شد. نمونه‌ها به وزن (۷-۱۰ mg) توزین و داخل پن‌های آلومینیومی پلمپ شدند. سپس تست در محدوده دمای °C ۰-۳۵۰ با سرعت °C/min ۵ تحت جریان گاز ازت انجام شد.

### ۳- نتایج و بحث

اجزای به کار رفته در فرمولاسیون‌های مختلف در جدول ۳ نشان داده شده اند. با استفاده از حجم‌های مناسب از آب برای گرانولاسیون مخلوط پودرها امکان تهیه خمیر مناسب با قوام کافی برای همه فرمولاسیون‌ها وجود داشته به طوری که همه فرمولاسیون‌ها خمیر مناسب برای اکستروژن و اسفرونایزیشن ایجاد کردند. راندمان پلت سازی در تمام فرمولاسیون‌ها بالای ۸۵٪ بوده و پلت‌های حاصل از نظر یکنواختی سطح و کرویت در حد قابل قبول قرار داشتند بطوریکه تصاویر SEM مربوط به پلت‌ها (شکل ۱) مؤید این موضوع می باشد. همچنین نتایج حاصل از تست الک نشان داد که بیش از ۵۰٪ پلت‌ها در محدوده اندازه ذره ای ۸۰۰-۱۲۰۰ μm قرار داشتند. آویسل به‌عنوان ایده آل‌ترین اکسیبیانت در تهیه پلت‌های مناسب به روش اکستروژن-اسفرونایزیشن شناخته شده است. به طوری که برای به‌دست آوردن پلت‌های مطلوب حداقل نیاز به ۳۰٪ آویسل در فرمولاسیون پلت می باشد (۱۵)، این در حالی است که کلیه فرمولاسیون‌های مورد مطالعه در این پایان نامه، حتی فرمولاسیون ۹ با میزان آویسل ۸٪، پلت‌های قابل قبول ایجاد کردند. که این موضوع اهمیت تنظیم میزان آب گرانولاسیون برای بدست آوردن خمیری با قوام و پلاستیسیته مناسب را روشن می

سازد. همچنین نتایج گزارش شده در جدول ۳ نشان می دهد که میزان آب لازم برای ایجاد خمیر با قوام مناسب با کاهش میزان آویسل افزایش می یابد که نشان‌دهنده این است که آب می تواند تا حدی کاهش خاصیت پلاستیک خمیر را در اثر کاهش درصد آویسل جبران نماید و منجر به افزایش بازده پلت‌سازی و بهبود توزیع اندازه ذره‌ای و کرویت پلت‌ها شود.

برای آب دو نقش عمده در فرآیند گرانولاسیون و اکستروژن - اسفرونایزیشن ذکر گردیده است. آب بعنوان چسباننده در طی گرانولاسیون و سپس بعنوان پلاستی سایزر و لوبریکانت در طی اکستروژن و اسفرونایزیشن عمل می کند (۱۶).

نتایج تست انحلال پلت‌های cured و uncured در شکل ۲ نمایش داده شده است. با تبدیل داده‌های مربوط به تست انحلال در مورد فرمولاسیون‌های مختلف به MDT و استفاده از آنالیز رگرسیون معادله زیر برای MDT پلت‌های مذکور بدست آمد:

$$MDT_{uncured}=48.733-0.749X_2-0.021X_1^2+0.00X_2^2$$

$$R^2=0.826$$

$$MDT_{cured}=49.947-2.113X_1+0.041X_1^2+0.006X_2^2-0.02X_1X_2$$

$$R^2=0.937$$

نتایج مربوط به آنالیز واریانس نتایج MDT فرمولاسیون‌های مختلف در حالت Cured و Uncured در جدول ۴ نشان داده شده است.

نمودار ۳ بعدی مربوط به این معادلات در شکل ۳ نشان داده شده است.

نتایج بدست آمده از تست انحلال پلت‌های uncured و cured (شکل ۳) نشان می دهد که در هر ۲ حالت با افزایش میزان دارو در پلت‌ها، سرعت آزادسازی دارو افزایش می یابد (کاهش MDT). همچنین شکل ۳-الف نشان می دهد که در حالت uncured درصد اودراژیت تأثیر چندانی بر سرعت آزادسازی از پلت‌ها ندارد. در حالی که شکل ۳-ب نمایانگر تأثیر قابل ملاحظه درصد اودراژیت بر آزادسازی دارو از پلت‌های cured می باشد. به طوری که با افزایش درصد اودراژیت (به ویژه در مقادیر پایینی از دارو) سرعت آزادسازی کاهش می یابد. این مساله را می توان بدین شکل توجیه کرد که در حالت uncured ذرات پلیمر بصورت مستقل و مجزا در ساختار پلت پراکنده هستند و تأثیر چندانی بر آزادسازی دارو ندارند حتی با دقت در شکل ۳-الف می توان دریافت که با افزایش درصد اودراژیت یا به عبارت دیگر کاهش آویسل میزان آزادسازی دارو افزایش یافته است. این بدان معنی

است که ذرات پلیمر در حالت Uncured توانایی ایجاد شبکه منسجم در اطراف ذرات دارویی را ندارد. در حالیکه در طی مرحله curing ذرات پلیمر نرم شده و زنجیره های پلیمری قادرند در هم فرورفته و تشکیل شبکه پلیمری نامحلول در اطراف ذرات دارویی دهند که می تواند باعث کنترل آزادسازی دارو از پلت شود. تصاویر SEM قبل و بعد از curing تا حدی نرم و ذوب شدن ذرات پلیمر در سطح پلت را نشان می دهد (شکل ۴). در درصد های بالای دارو میزان اودراژیت موجود در پلت برای احاطه کامل ذرات دارو کافی نبوده و در نتیجه سرعت آزادسازی دارو از پلتها بیشتر است. مشاهدات نشان داد که پس از تست انحلال فرمولاسیونهای ۱ تا ۶، هم در حالت uncured و هم cured بطور دست نخورده و سالم در سبد تست انحلال باقی می ماند که این موضوع به ویژه در مورد پلت های uncured نشان دهنده قابلیت آویسل برای ایجاد ماتریکس پایدار و نامحلول و تا حدی کنترل آزادسازی دارو از پلت می باشد. این موضوع در تحقیقات دیگری نیز مورد توجه قرار گرفته است (۱۷). اگرچه فرایند curing باعث کاهش قابل ملاحظه در سرعت آزادسازی دارو از پلت ها می شود ولی در مجموع سرعت آزادسازی دارو بخصوص در یک ساعت اولیه تست انحلال بالاتر از حد مورد انتظار می باشد در حالیکه تحقیقات نشان داده اند که curing بر روی قرص های حاصل از دیکلوفناک و اودراژیت باعث کاهش قابل ملاحظه در آزادسازی دارو می شود (۱۸)، این موضوع به چند دلیل می تواند رخ دهد، اول اینکه احتمالاً فرآیند اکستروژن و اسفرونایزیشن و بدنبال آن curing نتوانسته است به اندازه نیروی پرس اعمال شده در طی قرص سازی باعث تراکم شبکه پلیمری اودراژیت در پلت ها شود. در نتیجه پلت های حاصل نسبت به قرص دارای تخلخل بالایی بوده که عامل ورود محیط انحلال بداخل ماتریکس پلت و انحلال سریع دارو و آزادسازی سریع آن بویژه از بخش های سطحی تر پلت می گردد. دلیل دیگر می تواند بالاتر بودن سطح تماس پلت ها با محیط انحلال در مقایسه با قرص باشد. از طرف دیگر مطالعه دیگر بر روی پلت های اودراژیت حاوی ایوپروفن نشان داده است که فرآیند curing بر روی این پلت ها به میزان بیشتری باعث کاهش سرعت آزادسازی می گردد (۱۹)، این پدیده به دلیل اثر پلاستی سائیزی ایوپروفن بر روی پلیمرهای اودراژیت می باشد بطوری که زنجیره های اودراژیت در حضور ایوپروفن آزادی بیشتری پیدا کرده و به میزان بالایی باعث درهم فرورفتن و ایجاد شبکه متراکم پلیمری اطراف ذرات دارو می شود.

مطالعات DSC که بر روی پودر دیکلوفناک، اودراژیت و مخلوط فیزیکی دیکلوفناک و اودراژیت انجام شد (شکل ۴) نشان داد که دیکلوفناک بر خلاف ایوپروفن تاثیر چندانی Tg پلیمر اودراژیت ندارد و در نتیجه curing پلت های حاوی دیکلوفناک نمی تواند به اندازه پلت های حاوی ایوپروفن در افزایش در هم فرورفتگی و تراکم شبکه پلیمری نقش داشته باشد. از طرف دیگر بالا بودن حلالیت دیکلوفناک نیز می تواند بعنوان عاملی در انحلال سریع دارو از بخش های سطحی پلت و ایجاد منافذ در ماتریکس پلت برای سهولت ورود محیط انحلال به داخل پلت و آزادسازی سریع دارو باشد. مساله دیگری که بخصوص در مورد نتایج تست انحلال پلت های Cured نیاز به توجه دارد عدم آزاد سازی کامل دارو از فرمولاسیون های ۱ تا ۳ است. بطوریکه بر خلاف فرمولاسیون های دیگر آزادسازی کامل دارو حتی پس از ۲۴ ساعت نیز اتفاق نمی افتد این پدیده در مطالعات دیگری نیز که بر روی تهیه اشکال دارویی حاوی دیکلوفناک سدیم و اودراژیت ها انجام گرفته است دیده شده (۲۰).

بخصوص در میکروسفرهای حاصل از اودراژیت و دیکلوفناک سدیم این پدیده به میزان بیشتری مشاهده شده است (۲۱). علت عدم آزادسازی کامل دارو احتمالاً به تداخلات الکترواستاتیکی بین دیکلوفناک (بعنوان یک مولکول آنیونی) و اودراژیت (بعنوان یک پلی کاتیون) مرتبط است. این تداخل با افزایش نسبت پلیمر به داور افزایش یافته و همچنین در پروسه هایی که مولکول های دارو و پلیمر تماس موثرتری با هم برقرار می کنند. مثل حالت محلول دارو و پلیمر با شدت بیشتری دیده می شود. در شکل ۵- الف در دمای حدود ۲۹۰ درجه پیک اندوترم مربوط به ذوب کریستال های دیکلوفناک را نشان می دهد، که بدنبال افزایش حرارت بالای ۳۱۰ درجه فرآیند تجزیه دیکلوفناک بصورت یک پیک پهن اگزوترم خود را نشان می دهد. در شکل ۵- ب یک پیک پهن اندوترم در در محدوده ۶۵ درجه نشان دهنده Tg اودراژیت RL و پیک ۲۱۰ درجه مربوط به ذوب اودراژیت می باشد. این پیکها در ترموگرام مربوط به مخلوط فیزیکی دیکلوفناک و اودراژیت نیز کاملاً مشخص است در حالیکه پیک مربوط به ذوب دیکلوفناک احتمالاً بدلیل تداخل الکترواستاتیکی بالایی که بین پلیمر مذاب و دیکلوفناک وجود دارد از ترموگرام حذف شده است. نتایج مشابهی در تحقیقی که اخیراً انجام شده است نیز گزارش گردیده است (۲۲).

تست زمان باز شدن در مورد قرصهای چند واحدی حاوی ۶۰٪ پلت نشان داد که کلیه قرص ها حداکثر طی ۵ دقیقه کاملاً از هم پاشیده و از محفظه دستگاه تست باز شدن خارج گردیدند.

استحکام مکانیکی قرصها بکمک دستگاه سختی سنج اندازه گیری گردید و سختی قرصها  $8 \pm 60 \text{ N}$  بدست آمد.

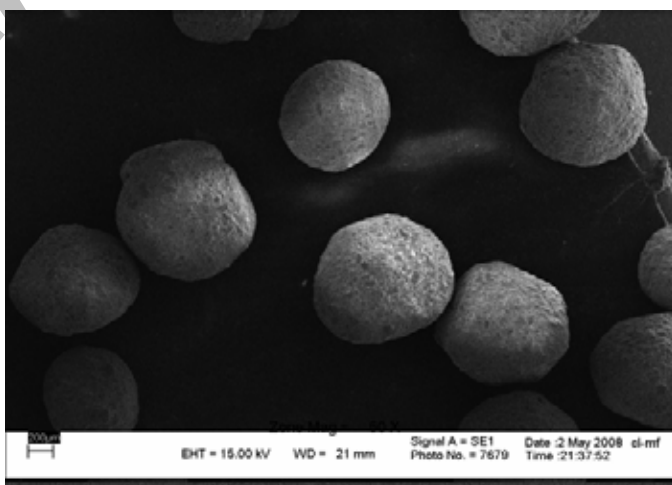
پرکننده انتخاب شده برای تهیه قرص با نسبت اجزای مشخص (۵/۵۹٪ آویسل، ۳۰٪ PEG، ۱۰٪ PVP و ۵/۰٪ استئارات منیزیم) در نسبت ۶۰٪ پلت و ۴۰٪ پرکننده قادر به ایجاد قرصهای با سختی و زمان باز شدن مناسب بود. بطوریکه قرصهای حاصل پس از قرار گرفتن در محیط انحلال ظرف چند دقیقه (حداکثر ۵ دقیقه) از هم پاشیده و به پلت‌های سازنده خود تبدیل می شود. این موضوع یکی از اهداف مهم در تهیه قرصهای چند واحدی می باشد. هدف دوم حفظ الگوی آزادسازی پلتها پس از فرآیند پرس می باشد. نتایج تست انحلال قرصهای حاصل از پلتها نشان داد که نیروی وارده بر پلتها در طی قرص سازی کوچکترین آسیبی به پلتها وارد نکرده و الگوی آزادسازی آنها تغییر نیافته است (شکل ۶).

تصاویر حاصل از SEM بویژه تصویر سطح مقطع عرضی قرص بخوبی موبد این موضوع می باشد که ترکیب پرکننده بکار رفته علاوه بر اینکه توانسته است بعنوان چسباننده پلتها را کنار هم نگه دارد و همچنین قادر بوده است بعنوان محافظ و ضربه گیر در طی پرس عمل کرده مانع از شکستن و آسیب به پلتها شود (شکل ۷).

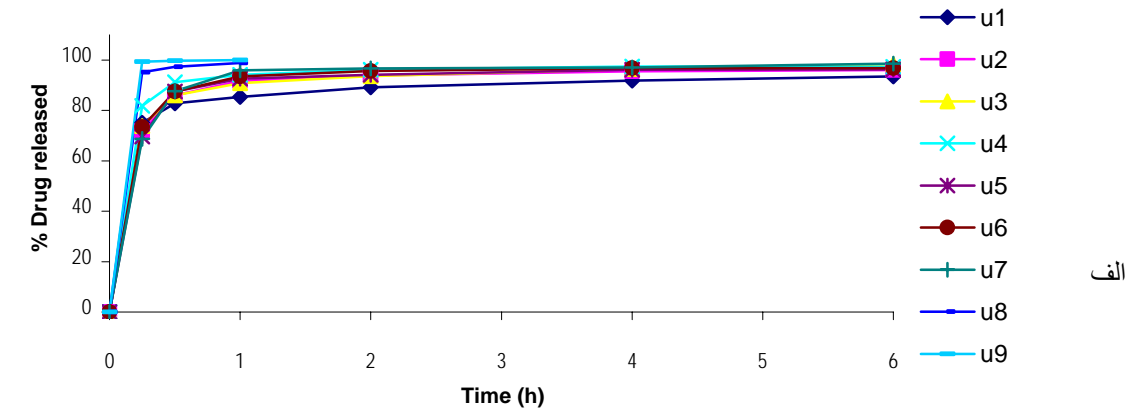
در این تحقیق کلیه پلت‌های حاصل در اثر تست مکانیکی، رفتار شکننده از خود نشان دادند. نتایج تستهای مکانیکی پلت‌های uncured و cured در جدول ۵ گزارش شده‌اند. این نتایج نشان می دهد که پلت‌های حاصل از هر ۹ فرمولاسیون دارای سختی نسبتاً بالایی در حد ۱۰ N بوده و اختلاف معنی داری با هم ندارند. نتایج Elastic Modulus هم نشان دهنده اختلاف معنی داری در انعطاف پلتها نبود. در مورد پلت‌های cure شده نیز اختلاف معنی داری در سختی و انعطاف پلت‌های حاصل از فرمولاسیون‌های مختلف وجود ندارد.

مطالعات DSC می تواند همچنین نتایج حاصل از تستهای مکانیکی بر روی پلت‌های uncured و cured را نیز توجیه نماید. بدین معنی که با توجه به عدم تاثیر دیکلوفناک بر Tg اودراژیت، پلت‌های اودراژیت در دمای اتاق پائین تر از Tg پلیمر هستند در نتیجه پلیمر در حالت شیشه ای و شکننده خود می باشد. در حالیکه در مورد پلت‌های ایوپروفن، پلتها در دمای اتاق بالاتر از Tg پلیمر قرار داشته و خاصیت پلاستیک و (rubbery) از خود نشان می دهند (۲۳).

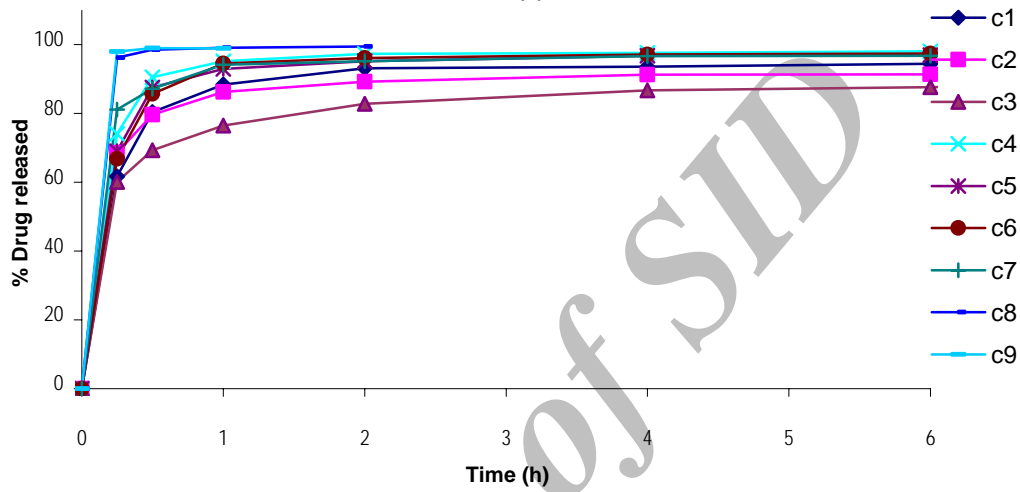
در نهایت با توجه به اینکه استحکام مکانیکی پلتها در فرمولاسیون‌های مختلف تفاوت معنی داری با هم نداشت، MDT بعنوان معیار انتخاب فرمولاسیون بهینه برای مرحله قرص سازی برگزیده شد. براین اساس فرمولاسیون ۳ cure شده که دارای بیشترین MDT می باشد، بعنوان فرمولاسیون بهینه برای بررسی فرآیند پرس بر روی پلت‌های ماتریکسی انتخاب گردید.



شکل ۱. تصویر میکروسکوپ الکترونی از پلت‌های uncured فرمولاسیون ۳

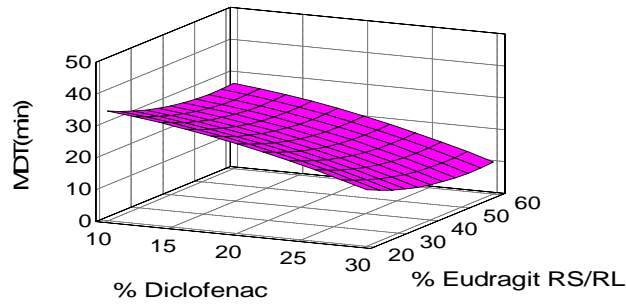


الف

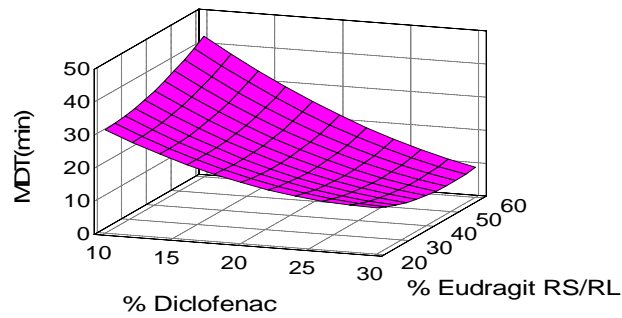


ب.

شکل ۲. نمودار آزادسازی پلت های الف (uncured ، ب) cured

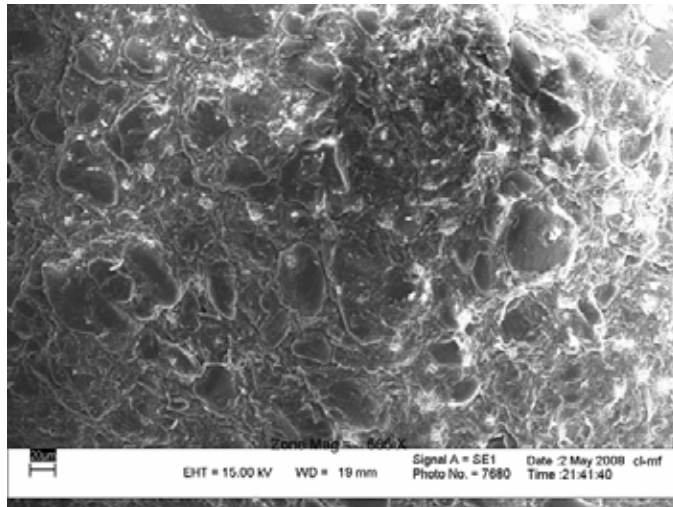


الف

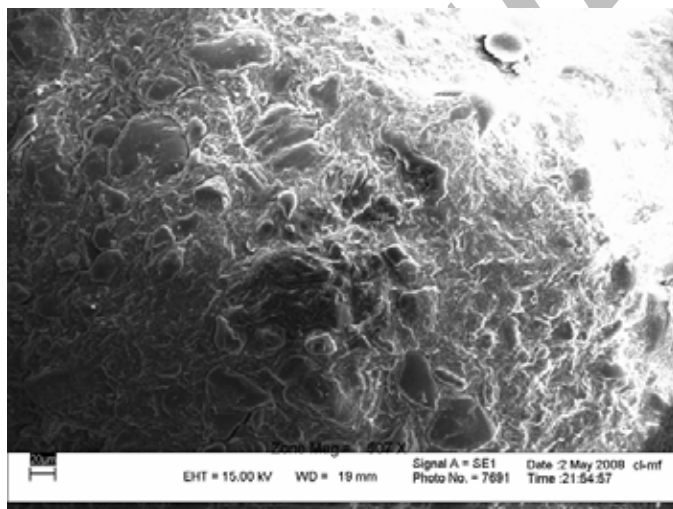


ب.

شکل ۳. نمودار سه بعدی (surface plot) مربوط به MDT پلت های الف (uncured ، ب) cured



( )



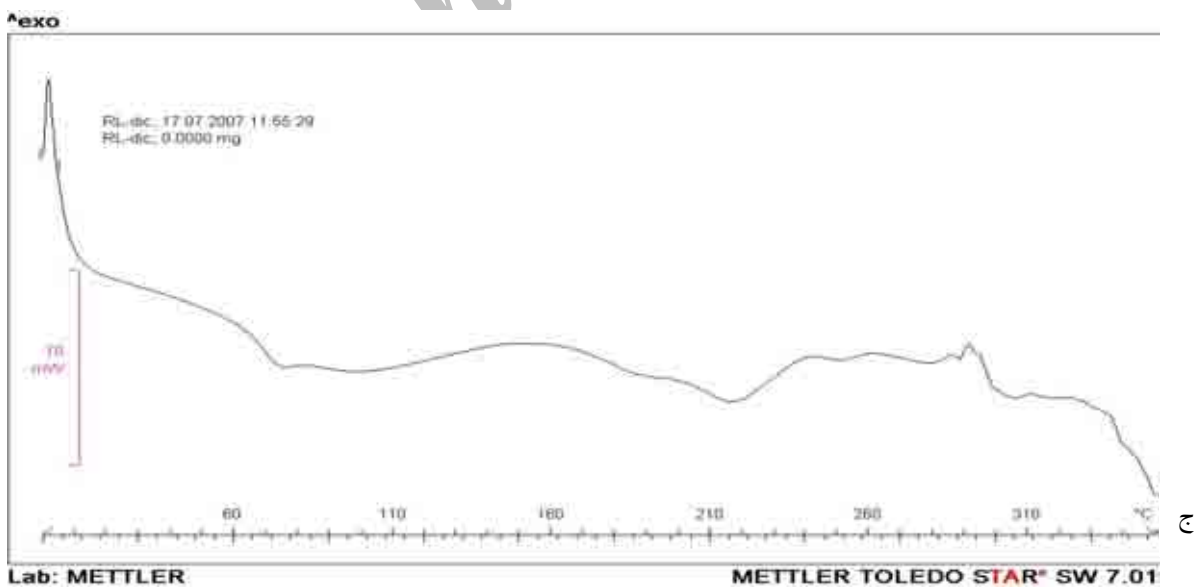
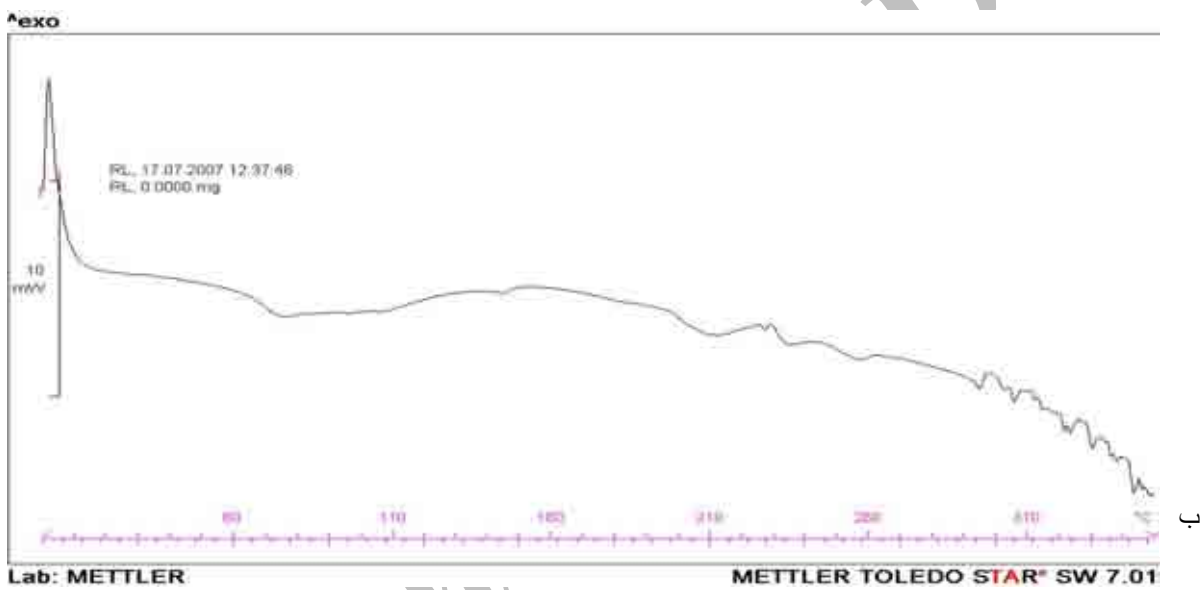
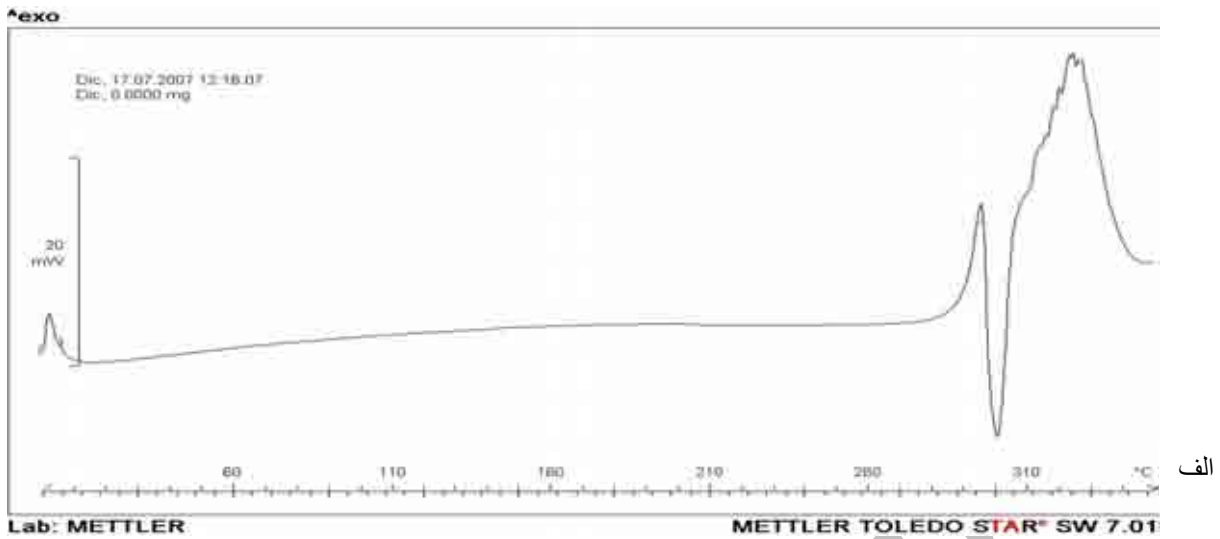
( )

شکل ۴: تصویر میکروسکوپ الکترونی از سطح پلت‌های فرمولاسیون ۳:  
الف) uncured (ب) cured

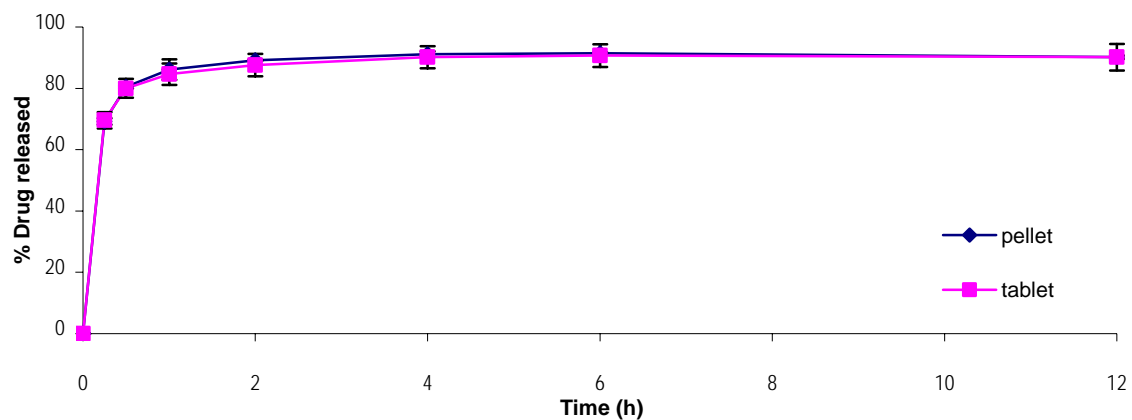
جدول ۱. متغیرهای مستقل و سطوح full factorial design جهت تهیه پلت‌های دیکلوفناک

سطح (level)			متغیر مستقل (factor)
+۱	۰	-۱	
۳۰	۲۰	۱۰	X <sub>۱</sub> : مقدار دیکلوفناک سدیم (درصد)
۶۰	۴۰	۲۰	X <sub>۲</sub> : مقدار اودرازیت (درصد)

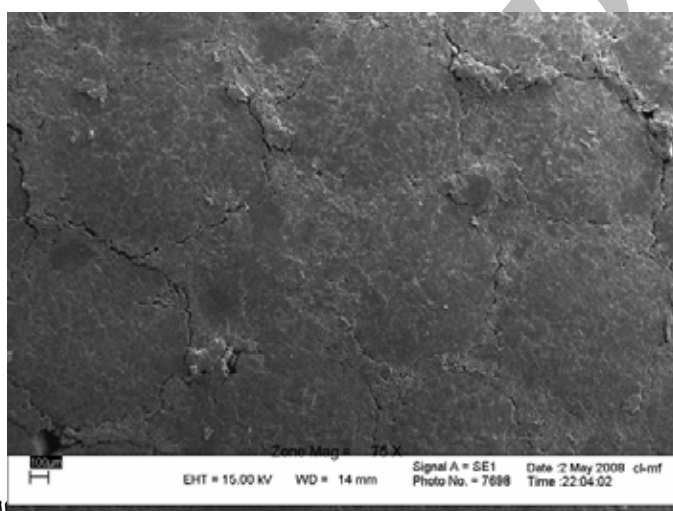




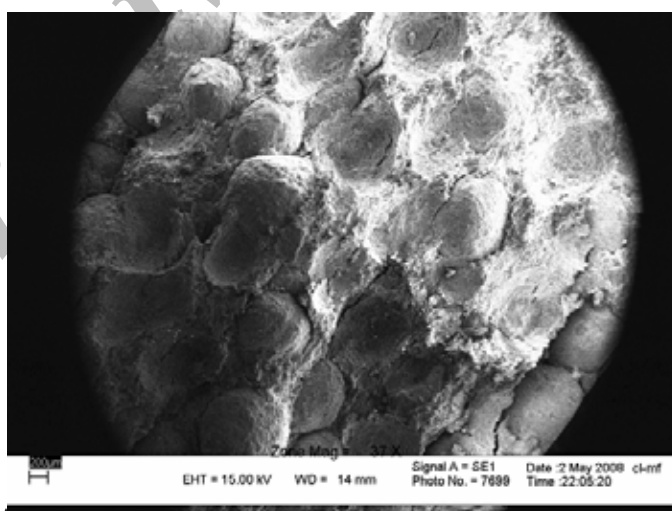
شکل ۵. نمودار حاصل از آنالیز حرارتی (DSC): الف) پودر خالص دیکلوفناک (ب) پودر Eudragit RL PO (ج) مخلوط فیزیکی پودر دیکلوفناک و پودر Eudragit RL PO



شکل ۶. نمودار آزادسازی پلت‌های cured فرمولاسیون ۳ و قرص های حاوی ۶۰٪ پلت



الف



ب

شکل ۷. تصویر میکروسکوپ الکترونی از یک قرص چند واحدی حاوی ۶۰٪ پلت : الف) سطح قرص، ب) سطح مقطع عرضی

جدول ۲: طراحی آزمون  $3^2$  full factorial

فرمولاسیون	factors	
	$X_1$	$X_2$
۱	-۱	-۱
۲	-۱	۰
۳	-۱	+۱
۴	۰	-۱
۵	۰	۰
۶	۰	+۱
۷	+۱	-۱
۸	+۱	۰
۹	+۱	+۱

جدول ۳: اجزای تشکیل دهنده فرمولاسیون های مختلف پلت ها

No	Diclofenac(%)	Eudragit RS(%)	Eudragit RL(%)	PVP K30 (%)	Avicel(%)	Water(%v/w)
۱	۱۰	۱۰	۱۰	۲	۶۸	۱۲۵
۲	۱۰	۲۰	۲۰	۲	۴۸	۹۷
۳	۱۰	۳۰	۳۰	۲	۲۸	۷۲
۴	۲۰	۱۰	۱۰	۲	۵۸	۸۱
۵	۲۰	۲۰	۲۰	۲	۳۸	۶۵
۶	۲۰	۳۰	۳۰	۲	۱۸	۵۱
۷	۳۰	۱۰	۱۰	۲	۴۸	۷۲
۸	۳۰	۲۰	۲۰	۲	۲۸	۵۵
۹	۳۰	۳۰	۳۰	۲	۸	۴۰

جدول ۴: نتایج ANOVA در مورد نتایج MDT پلت های Cured و Uncured

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	
MDT	Regression	۳۳۶۳/۰۱۱	۴	۷۴۰/۷۵۳	۸۱/۳۱۱	۰/۰۰۰
Cured	Residual	۲۲۷/۴۸۰	۲۲	۱۰/۳۴۰		
	Total	۳۵۹۰/۴۹۱	۲۶			
MDT	Regression	۱۵۳۷/۴۱۶	۳	۵۱۲/۴۷۲	۳۶/۳۴۷	۰/۰۰۰
Uncured	Residual	۳۲۴/۲۹۱	۲۳	۱۴/۱۰۰		
	Total	۱۸۶۱/۷۰۷	۲۶			

جدول ۵: نتایج تست های مکانیکی پلت های uncured و cured

فرمولاسیون	پلت های Uncured				پلت های Cured			
	Crushing Strength (N)		Elastic Modulus(MPa)		Crushing Strength(N)		Elastic Modulus(MPa)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
۱	۱۰/۰۳۲	۰/۰۴۵	۳۰۰/۳۱۱	۶۷/۸۱۸	۱۰/۰۲۹	۰/۰۴	۳۱۱/۲	۶۶/۴۵۷
۲	۱۰/۰۲۹	۰/۰۴۲	۳۰۱/۱	۲۴/۴۶۷	۱۰/۰۱۵	۰/۰۱۵	۲۵۷/۷۰۹	۵۶/۵۱۳
۳	۱۰/۰۲۲	۰/۰۳۷	۳۵۰/۵۱	۷۵/۶۳۷	۱۰/۰۲۲	۰/۰۳۸	۲۱۳/۵۸۸	۲۶/۵۷۲
۴	۱۰/۰۳۹	۰/۰۳۳	۳۴۳/۹۶۶	۴۵/۱۴۰	۱۰/۰۲۷	۰/۰۳۱	۳۳۶/۵۵۵	۴۵/۵۶۹
۵	۱۰/۰۶۵	۰/۰۸۶	۳۷۶/۱۵۵	۵۱/۱۰۱	۱۰/۰۲۲	۰/۰۲۲	۳۲۰/۲۲	۷۳/۵۵۳
۶	۱۰/۰۰۶	۰/۰۱۲	۲۷۲/۲۸	۲۹/۰۶۳	۱۰/۰۲۲	۰/۰۲۹	۲۸۸/۲۵۵	۶۰/۵۸۵
۷	۱۰/۰۰۵	۰/۰۱۱	۲۳۵/۸۰۹	۵۲/۵۱۷	۱۰/۰۳۶	۰/۰۷	۲۸۵/۷۴	۵۱/۸۳۳
۸	۹/۷۶۰	۰/۵۸۴	۲۷۰/۵۶۱	۶۱/۶۰۱	۹/۹۸۲	۰/۱۵۶	۲۴۳/۷۲۵	۴۹/۷۶۵
۹	۹/۴۸۸	۰/۸۰۷	۲۵۲/۴	۴۲/۰۲۳	۹/۰۶	۱/۲۰۷	۲۶۴/۲۷۲	۶۱/۶۱۹

#### ۴- نتیجه گیری

قابل تهیه هستند - میزبان دارو و پلیمر و فرآیند curing تاثیر قابل توجهی بر سرعت

پلت های ماتریکسی اودراژیت حاوی دیکلوفناک با موفقیت توسط تکنیک اکستروژن-اسفرونایزیشن

## ۵- تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل طرح تحقیقاتی دانشجویی مصوب دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز می باشد، بدینوسیله از حمایت مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز قدردانی میگردد. همچنین از همکاری صمیمانه شرکت داروسازی سها (هلال) جهت در اختیار نهادن دستگاه اکستروژن-اسفرونایزیشن و نیز از دانشکده داروسازی مشهد برای همکاری در انجام تستهای مکانیکی و DSC تشکر و قدردانی میگردد.

آزادسازی دارو از پلت ها دارد ولی بر روی خصوصیات مکانیکی آنها بی تأثیر می باشد. با توجه به استحکام بالای پلت های حاصل حتی در مقادیر بالای دارو، پلت های بدست آمده قابلیت روکش دهی برای کنترل بیشتر آزادسازی دارو را دارا هستند. انتظار می رود پلت های روکش دار حاصل توانایی تحمل نیروی پرس را داشته و دچار شکستگی و تغییر در الگوی آزادسازی نشوند.

## Referencec:

1. Bodmeier R. Tableting of coated pellets. Eur. J. Pharm. Biopharm. 1997, 43: 1-8.
2. Kramar, A., Turk, S., Vreecer, F. Statistical optimisation of diclofenac sustained release pellets coated with polymethacrylic films. Int. J. Pharm. 2003, 256:43-52.
3. Gandhi R., Kaul C. L., Panchagnula R. Extrusion and spheronization in the development of oral controlled-release dosage forms. Pharm. Sci. Tech. Today. 1999, 2(4): 160-170.
4. Ghali E. S., Klinger G. H., Schwartz J. B. Modified drug release from beads prepared with combinations of two grades of microcrystalline cellulose. Drug Dev. Ind. Pharm. 1989, 15(9): 1455-1473.
5. Mehta K. A., Kislalioglu, M. S., Phuapradit, W., Malick, A. W., Shah, N. H. Effect of formulation and process variables on porosity parameters and release rates from a multi-unit erosion matrix of a poorly soluble drug. J. Control. Rel. 2000, 63: 201-211.
6. Deasy P. B., Gouldson M. P. In-vitro evaluation of pellets containing enteric coprecipitates of nifedipine formed by non-aqueous spheronization. Int. J. Pharm. 1996, 132: 131-141.
7. Varshosaz J., Kennedy R. A., Gipps E. M. Use of enteric polymers for production of microspheres by extrusion-spheronization, Pharm. Act. Hel. 1997, 72(3): 145-152.
8. Marvola M., Nykanen P., Rautio S., Isonen N., Autere A. M. Enteric polymers as binders and coating materials in multiple-unit site-specific drug delivery systems. Eur. J. Pharm. Sci. 1999, 7: 259-267.
9. Krogars K., Heinamaki J., Vesalahti J., Marvola M., Antikainen O., Yliruusi J. Extrusion-spheronization of pH-sensitive polymeric matrix pellets for possible colonic drug delivery. Int. J. Pharm. 2000, 199: 187-194.
10. Zhou F., Vervaeet C. and Remon J. P. Influence of processing on the characteristic of matrix pellets based on microcrystalline waxes and starch derivatives. Int. J. Pharm. 1997, 147: 23-30.
11. Zhou M. X., Chang T. M. S. Control release of prostaglandin E2 from polylactic acid microcapsules, microparticles and modified microparticles. J. Microencapsul. 1988, 5: 27-36.
12. Steckel H., Mindermann-Nogly F. Production of chitosan pellets by extrusion/spheronization. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2004, 57(1): 107-114.
13. Kojima M., Nakagami, H. Development of controlled release matrix pellets by annealing with micronized water-insoluble or enteric polymers. J. Control. Rel. 2002, 82: 335-343.
14. Young C. R., Koleng J. J., McGinity J. W. Production of spherical pellets by a hot-melt extrusion and spheronization process. Int. J. Pharm. 2002, 242: 87-92.
15. Tapia C., Buckton G., Newton J. M. Factors influencing the mechanism of release from sustained release matrix pellets, produced by extrusion/spheronization. Int. J. Pharm. 1993, 92(1-3): 211-218.
16. Wan L.S.C., Heng P.W.S., Liew C.V. Spheronization conditions on spheroid shape and size, Int. J. Pharm. 1993, 96: 59-65.
17. Kleinebudde P., The crystallite-gel-model for microcrystalline cellulose in wet-granulation, extrusion and spheronisation, Pharm. Res. 1997, 14(6): 804-809.
18. Billa N., Yuen K., Peh K. Diclofenac release from Eudragit-containing matrices and effects of thermal treatment. Drug Dev. Ind. Pharm. 1998, 24: 45-50.
19. Abbaspour M. R., Sadeghi F., Afrasiabi Garekani H. Thermal treating as a tool to produce plastic pellets based on Eudragit RS PO and RL PO aimed for tableting. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2007, 67: 260-267.
20. Daniela A. Q., Veronica R. R., Alvaro F. J. K., Maria E. O., Ruben H. M., Daniel A. A. Interaction between a cationic polymethacrylate (Eudragit E100) and anionic drugs, Eur. J. Pharm. Sci. 2008, 33: 72-79.
21. Sadeghi F., Eidi M., Ansariipoor N., Afrasiabi Garekani H. Preparation and evaluation of microcapsules containing diclofenac sodium and Eudragit RS or RL as oral sustained release multiparticulate delivery system. Pharm. Sci. J. Tabriz Fac. Pharm. 2008, 9-18.
22. Sipos P., Szucs M., Szabo A., Eros I., Szabo-Revesz B. An assessment of the interactions between diclofenac sodium and ammonio methacrylate copolymer using thermal analysis and Raman spectroscopy. J. Pharm. Biomed. Anal. 2008, 46: 288-294.
23. Siepmann F., Le Brun V., Siepmann J. Drugs acting as plasticizers in polymeric systems: A quantitative treatment. J. Control. Rel. 2006, 115: 298-306