

## تهیه و ارزیابی میکروسفرهای شناور شونده دیکلوفناک سدیم با آزادسازی کنترل شده

\*مریم کوچک، اسکندر مقیمی پور

### چکیده

#### هدف

سیستم های دارورسان شناور شونده مانعی مفید در برابر تخلیه زود هنگام و اتفاقی اشکال غیر قابل هضم از جمله اشکال آهسته رهش خوراکی می باشند. هدف از این مطالعه توسعه یک سیستم آهسته رهش شناور شونده در معده برای دیکلوفناک سدیم با استفاده از روش امولسیون دیفوزیون حلال می باشد. با آهسته رهش کردن آزادسازی این دارو و پایین آوردن غلظت داروی آزاد در معده می توان از عوارض گوارشی آن جلوگیری نمود.

#### مواد و روش کار

به منظور تهیه میکروسفرهای توخالی و شناور دیکلوفناک سدیم، دارو، اتیل سلولز (۱۰۰ cps) و دی بوتیل فتالات در مخلوط دی کلرومتان و اتانول حل شده و به محلول اسید کلریدریک ۰/۱ نرمال حاوی پلی سوربات ۸۰ افزوده شد. مخلوط به مدت ۳ ساعت در سرعت های مختلف چرخانده شد و میکروسفرهای حاصل توسط فیلتر از محلول جدا شد. اثر تغییر فرمولاسیون و پارامترهای مختلف پروسه میکروانکپسولاسیون از جمله سرعت چرخش امولسیون بر رفتار شناوری برون تنی، بارگیری دارو، کینتیک آزادسازی برون تنی دارو و توزیع اندازه ذره ای مورد مطالعه قرار گرفت.

#### نتایج

میکروبالونهای تشکیل شده دارای اشکال کروی و بسیار متخلخل بوده و بر مدت بیش از ۱۲ ساعت بر مایع مشابه شیره معده شناور ماندند. با افزایش سرعت چرخش از ۴۰۰rpm به ۶۰۰rpm، میانگین اندازه ذره ای میکروسفرها از  $1030 \pm 12$  به  $790 \pm 7$  میکرومتر کاهش یافت. مقدار داروی بارگیری شده در میکروبالونهای هم اندازه، صرف نظر از سرعت چرخش متفاوت، برابر بود. سرعت آزادسازی با افزودن پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰ در فرمولاسیون ها افزایش یافت. به طوری که کیفیت انحلال از ۲۲/۱ درصد به ۴۳/۴-۳۵/۱ درصد رسید. فرمولاسیون فاقد پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰ از کینتیک ریشه دوم زمان تبعیت نمود ولی حضور پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰ در فرمولاسیون ها کینتیک آزادسازی دارو را به سمت درجه صفر سوق داد.

#### نتیجه گیری

دیفوزیون سریع الکل به درون فاز مایعی و تبخیر دی کلرومتان منجر به ایجاد حفراتی در میکروسفرها می گردد که کاهش دانسیته و قابلیت شناوری آنها را سبب می شود. پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰ به دلیل محلول بودن در آب محیط انحلال پلیمر را ترک کرده و مجاری قابل نفوذی برای دیفوزیون سریعتر آب و دارو فراهم می نماید. لذا میکروبالونهای تهیه شده با پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰ از روند آزادسازی سریعتری برخوردارند.

**کلمات کلیدی:** امولسیون دیفوزیون حلال، میکروبالون، شناور سازی، دیکلوفناک سدیم، پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰.

۱- استادیار گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

\* نویسنده مسئول: تلفن ۳۳۴۲۱۹۷-۰۶۱۱، همراه: ۰۹۱۶۳۱۱۰۲۰۴، فاکس: ۰۶۱۱-۳۳۴۰۹۸۸، [koochekm@yahoo.com](mailto:koochekm@yahoo.com)

۲- استادیار گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

## مقدمه

داشتن یک زمان تخلیه معده طولانی و کنترل شده برای بسیاری از داروهایی که برای کاربردهای پیوسته رهش انتخاب می گردند یک مزیت محسوب می شود. با افزایش مدت انتقال دارو در دستگاه گوارش مقدار بیشتری از دارو فرصت جذب خواهد یافت و فراهمی زیستی آن افزایش می یابد (۱)، کل زمان انتقال قابل پیش بینی تر شده، بنابراین سیستم دارورسان را می توان با دقت بیشتر برای رهاسازی کامل دارو قبل از رسیدن به محلهای فاقد جذب برنامه ریزی نمود (۲). تاکنون روشهای مختلفی برای طولانی کردن اقامت معدی سیستمهای دارورسان به کاررفته است، از جمله این روشها استفاده از اشکال دارویی شناور شونده می باشد (۱-۵).

سیستم های دارورسان شناور FDDS<sup>۱</sup> دارای دانسیته ای کمتر از مایعات معده (۱/۰۰۴ g/ml) بوده و بنابراین بدون تاثیر بر سرعت تخلیه سایر مواد از معده، برای مدت طولانی در معده شناور می مانند. در حالی که سیستم در معده شناور است، دارو در یک سرعت مطلوب از آن آزاد می شود. نتیجه این امر کنترل بهتر نوسانات غلظت پلاسمایی داروست (۱-۳).

مفهوم سیستم های دارو رسان شناور ابتدا در سال ۱۹۶۸ و توسط Davis مطرح شد (۱، ۶، ۷). اولین سیستم های ساخته شده به سیستمهای تنظیم شده هیدرودینامیکی (HBS)<sup>۲</sup> معروف شدند، زیرا ماتریکسهای هیدروفیلی آنها بعد از فرو رفتن در مایع هیدراته شده و یک سد ژلی در سطح خارجی خود ایجاد می نمودند که سبب کاهش دانسیته فرآورده و شناوری آن می شد (۶).

تاکنون روشهای متعددی برای تهیه سیستمهای شناور، توسعه یافته است. فرآورده های مختلفی شامل فیلمهای لایه لایه، گرانولها، پودرها، کپسولها، حب ها و میکروسفرهای توخالی (میکروبالونها) تهیه گردیده اند. بر اساس مکانیسم های شناوری دو تکنولوژی مجزا یعنی سیستم های جوشان و

غیرجوشان در توسعه FDDS به کار رفته است (۱-۳، ۶-۱۹). در ساخت سیستم های جوشان از ماتریکسهای حاوی اجزای جوشان مانند سدیم بی کربنات، اسید سیتریک یا اسید تارتاریک و یا ماتریکسهای حاوی مخازن مایع با نقطه جوش پایین استفاده می شود. این سیستم ها بعد از قرار گرفتن در مایعات گوارشی تولید گاز نموده و کاهش دانسیته داده شناور می گردند (۲۰). سیستم های غیر جوشان مکانیسم های ساخت متفاوتی دارند از جمله این مکانیسم ها می توان به ماتریکس های قابل اتساع یا HBS، ماتریکسهای چند واحدی کلسیم الژینات خشک شده به روش خشک کردن با انجماد (freeze-drying)، گرانولهای حاوی کلسیم سیلیکات، محفظه شناور شده با هوا یا گاز بی اثر، کپسولهای محتوی دو لایه کمپرس نشده از دارو و پلیمر هیدروژل، گوی های توخالی روکش شده با دارو و پلیمر و میکروسفرهای توخالی (میکروبالونها) اشاره نمود (۲۰-۲۹).

تکنیکهایی که در ساخت میکروسفرهای توخالی استفاده می شوند شامل روش ساده تبخیر حلال و روش تبخیر - دیفوزیون حلال است. تاکنون داروهای بسیاری نظیر تنوفیلین، گریزوفولونین، آسپرین، پارانیترآنیلین سالبوتامول سولفات، پیروکسیکام، ایبوپروفن و ترانیلاست در شکل میکروسفرهای توخالی تهیه و مورد مطالعه قرار گرفته اند (۱، ۳۰، ۳۱).

Kawashima و همکارانش به کمک امولسیون - دیفوزیون حلال میکروبالونهایی ساختند که دارو (ایبوپروفن و یا ترانیلاست) در دیواره خارجی آنها بارگیری شده بود در این روش ابتدا امولسیون قطرات روغن (حاوی پلیمر و دارو) در آب تهیه شد و با تبخیر حلال درون قطرات و دیفوزیون آن به بیرون میکروسفرهای توخالی حاصل می گردد (۲۷-۲۹). هدف از این تحقیق تهیه میکروسفرهای تو خالی (هالوسفرهای) محتوی دیکلوفناک سدیم است که به دلیل فضای خالی درون خود قادر به شناور ماندن بر مایعات گوارشی باشند و بتوانند در طول مدت اقامت در دستگاه گوارش داروی خود را به تدریج آزاد نمایند.

<sup>1</sup> Float Drug Delivery System  
<sup>2</sup> Hydrodynamically Balanced Systems

## مواد و روش کار

### مواد مورد استفاده

دیکلوفناک سدیم (اهدایی کارخانه سبحان)، اتیل سلولز ۱۰۰ CPs (Dow Company Chemical) اودراجیت (Röhm RS ۱۰۰، آلمان)، دی بوتیل فتالات و پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ (Merck-Schuchardt، آلمان)، متیلن کلراید، اسید کلریدریک ۳۷٪، پلی سوربات ۸۰، پلی وینیل الکل و پتاسیم دی هیدروژن فسفات (Merck، آلمان)، سدیم هیدروکساید (Merck-Darmsadt، آلمان) و اتانول (شرکت اصطکک، ایران).

### روش کار

#### فرمولاسیون و ساخت میکروبالون

برای تهیه میکروسفرهای شناور (میکروبالونهای) دیکلوفناک سدیم از روش امولسیون دیفوزیون حلال استفاده شد (۲۷-۳۲). حلال مورد استفاده مخلوطی از اتانول و دی کلرومتان به نسبت ۳:۷ بود.

مقادیر ۲۰۰ mg دیکلوفناک سدیم و ۲۰۰ mg پلیمر روکش دهنده به طور مجزا به ترتیب در ۳ ml الکل ۹۶٪ و ۷ ml دی کلرومتان حل شده و با یکدیگر مخلوط شدند. محلول نهایی در ۱۰۰ میلی لیتر فاز مایی که توسط همزن پدل دار پروانه ای در سرعت ثابتی در دمای اتاق حال چرخش بود با سرنگ و به سرعت تزریق گردید بعد از ۳ ساعت چرخش محلول و تبخیر کامل حلالهای آلی، میکروسفرها یا ذرات جامد حاصل به کمک کاغذ صافی از مایع جدا و توسط آب مقطر شستشو شدند.

#### انتخاب فاز آبی

سه محیط مایی مختلف به عنوان فاز پیوسته مورد مقایسه قرار گرفتند:

**فرمولاسیون A<sub>1</sub>**: آب حاوی ۰/۰۲٪ پلی سوربات ۸۰

**فرمولاسیون A<sub>2</sub>**: اسید کلریدریک ۰/۱ مولار حاوی ۰/۰۲٪ پلی سوربات ۸۰

**فرمولاسیون A<sub>3</sub>**: اسید کلریدریک ۰/۱ مولار حاوی ۰/۰۴٪

پلی وینیل الکل (PVA)

در کلیه موارد بعد از ۳ ساعت چرخش، مخلوط صاف شده و مقدار داروی باقیمانده در فاز آبی بعد از خشی نمودن مایع با سود ۰/۱ مولار توسط اسپکتروفتومتر و در طول موج ۲۷۵ nm اندازه گیری شد.

#### بررسی اثر دی بوتیل فتالات در خواص میکروبالونها

جهت بررسی نقش پلاستی سایزر در ساخت فرمول B که کاملاً شبیه فرمولاسیون A<sub>2</sub> بود، دی بوتیل فتالات به میزان ۲۰٪ وزن اتیل سلولز به فاز آلی افزوده شد.

#### بررسی اثر سرعت چرخش بر خواص میکروبالون

فرمول B در سرعتهای چرخش ۴۰۰، ۵۰۰ و ۶۰۰ دور در دقیقه به ترتیب جهت تهیه فرمولاسیونهای B<sub>1</sub>، B<sub>2</sub> و B<sub>3</sub> به کار گرفته شد.

#### تهیه فرمولاسیونهای حاوی پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰

در ساخت فرمولاسیونهای C<sub>1</sub>، C<sub>2</sub>، C<sub>3</sub> که در سرعت ۷۰۰ دور در دقیقه تهیه گردیدند، به ترتیب مقادیر ۰، ۲۰، ۴۰ و ۶۰ میلی گرم پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ (PEG4000) به فاز آلی فرمولاسیون B اضافه شد.

#### بررسی خواص میکروبالونها

پس از اطمینان از خشک شدن میکروبالونها در دسیکاتور (و ثابت ماندن وزن در دو روز متوالی)، نمونه‌های مختلف مورد ارزیابی فیزیکی و شیمیایی قرار گرفتند.

#### بررسی شکل و اندازه ذره ای

جهت تعیین اندازه ذره ای، از الکهای و ارتعاش دهنده *Endecotts* ساخت انگلیس استفاده شد. به این منظور ابتدا کل میکروبالونهای هر بیج توزین و سپس به روش الک تعیین اندازه ذره‌ای (*Sieve analysis*) شدند. در نهایت میانگین هندسی قطر (*Geometric mean diameter*) کل میکروبالونهای هر بیج تعیین گردید (۳۳). جهت مطالعه مرفولوژی میکروبالونها از میکروسکوپ الکترونی SEM

ساخت کارخانه Cambridge

Bioered Sputter coater

تست شناوری (Floating Test)

در زمانهای مختلف، در مقابل زمان (t) و در مدل ریشه دوم زمان رابطه F در مقابل جذر زمان، با استفاده از پارامتر R<sup>2</sup> بررسی شد. برای مقایسه سرعت آزادسازی از پارامتر Dissolution Efficiency (DE) یا کیفیت انحلال ۱۰ ساعته (معادله ۱) استفاده شد (۳۶).

به این منظور نسبت سطح زیر منحنی درصد آزادسازی (F) در مقابل زمان t تا ساعت ۱۰، به مساحت مستطیل با طول ۱۰ ساعت و عرض معادل ۱۰۰٪ آزادسازی محاسبه و در عدد ۱۰۰ ضرب گردید.

معادله ۱

$$* DE_{10h}(\%) = \left( \frac{\int_{t=0}^{t=10} F \times dt}{10 \times 100} \right) \times 100$$

## نتایج

### کاربرد فاز آبی متفاوت

در هر سه محیط میکروبالون تشکیل شد، اما در فاز مایی فاقد اسید (A<sub>1</sub>) و فاز مایی حاوی PVA (A<sub>3</sub>) میکروبالونهای حاصل از نظر اندازه ذره ای درشت و کاملاً غیریکنواخت و غیر کروی بودند. مقادیر داروی بارگیری شده بر فرمولاسیون A<sub>2</sub> بیشتر از دو فرمولاسیون دیگر بود (جدول ۱) که این حاکی از احتباس بهتر دارو در محلول اسید کلریدریک ۰/۱ مولار حاوی ۰/۰۲ درصد پلی سوربات ۸۰ نسبت به سایر محلولهاست.

جدول ۱: مقدار داروی بارگیری شده بر میکروبالونها در محیط های مایی مختلف

فرمولاسیون	فاز مایی	درصد دیکلوفناک سدیم بارگیری شده
A <sub>1</sub>	آب + ۰/۰۲ درصد پلی سوربات ۸۰	۳ ± ۱
A <sub>2</sub>	پلی سوربات ۸۰ + HCl 0.1M + ۰/۰۲ درصد	۹۹/۵ ± ۰/۲۴
A <sub>3</sub>	PVA + HCl 0.1M + ۰/۴ درصد	۸۷ ± ۴

به طور رانندوم ۳۰ عدد از میکروبالونها انتخاب و در ۱۰۰ میلی لیتر اسید کلریدریک ۰/۱ نرمال حاوی ۰/۰۲ درصد پلی سوربات ۸۰ قرار داده شدند. بشر حاوی محیط و میکروبالونها در دستگاه روتاتور - انکوباتور قرار گرفت و در دمای ۳۷ ± ۰/۲ درجه سانتی گراد و سرعت چرخش ۱۰۰ rpm به مدت ۱۲ ساعت نگه داشته شد. در پایان این مدت با شمارش تعداد میکروبالونهای شناور مانده، درصد شناوری تعیین گردید (۳۴).

### تعیین محتوای دارویی

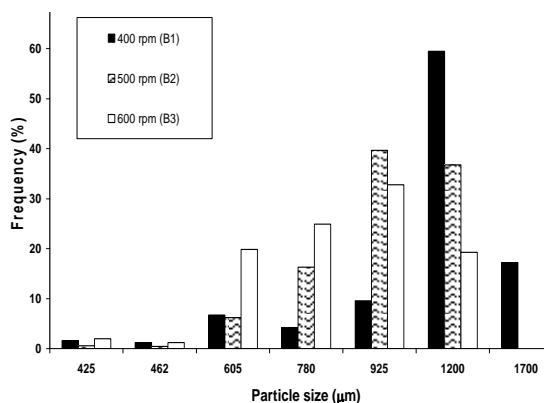
به این منظور ۱۰ میلی گرم از میکروبالونهای تهیه شده توزین شد و در ۴ میلی لیتر الکل حل شد، به طوری که دارو و پلیمر به خوبی حل گردیدند. سپس با اضافه کردن ۹۶ میلی لیتر بافر فسفات (pH= ۶/۸)، پلیمر اتیل سلولز نامحلول گردید. پس از صاف نمودن مخلوط با کاغذ صافی واتمن مقداری از محلول صاف شده در سل ریخته شد و به وسیله دستگاه اسپکتروفتومتر در طول موج ماکزیمم ۲۷۶ نانومتر جذب آن خوانده شد و با استفاده از منحنی استاندارد دارو در بافر فسفات تعیین مقدار گردید.

### تست آزادسازی دارویی

این تست بر ۵۰ میلی گرم میکروبالون و توسط دستگاه شماره یک USP انجام شد محیط انحلال ۹۰۰ میلی لیتر بافر فسفات با pH ۶/۸ و دمای ۳۷ ± ۰/۵ درجه سانتی گراد انتخاب شد و آزمایش در سرعت ۱۰۰ rpm انجام شد (۳۵). در فواصل زمانی معین از محیط نمونه گیری شد و جذب نمونه ها در طول موج ۲۷۶ نانومتر توسط دستگاه اسپکتروفتومتر خوانده شد.

### تعیین کینتیک آزادسازی

کینتیک آزادسازی دارو از طریق مطابقت با دو مدل محتمل شامل کینتیک درجه صفر و مدل ریشه دوم زمان بررسی شد. در مدل درجه صفر خطی بودن رابطه F (کسر داروی آزاد شده



نمودار ۱: اثر سرعت چرخش بر توزیع اندازه ذره ای میکروبالون های تولید شده.

بررسی آماری نتایج با تست One way ANNOVA (single factor) نشان می دهد که اندازه ذره ای میکروبالونها با افزایش سرعت چرخش کاهش یافته است ( $p < 0.001$ ).

#### مقدار داروی بارگیری شده

مطابق جدول ۲ مقدار داروی بارگیری شده در میکروبالونها تابع اندازه ذره ای آنهاست ( $p < 0.001$ ) و هر چه ذرات بزرگتر باشند، میزان داروی بیشتری را در خود حبس می نمایند. در حالی که مقدار داروی بارگیری شده تابع سرعت چرخش نیست و مقدار داروی بارگیری شده بر میکروسفرهای هم اندازه حاصل از فرمولاسیونهای تهیه شده در سرعتهای مختلف مشابه است.

جدول ۲: مقدار داروی بارگیری شده بر میکروسفرهای با اندازه ذره ای مشابه تهیه شده در سرعتهای چرخش گوناگون ( $n=3$ , Mean±SD).

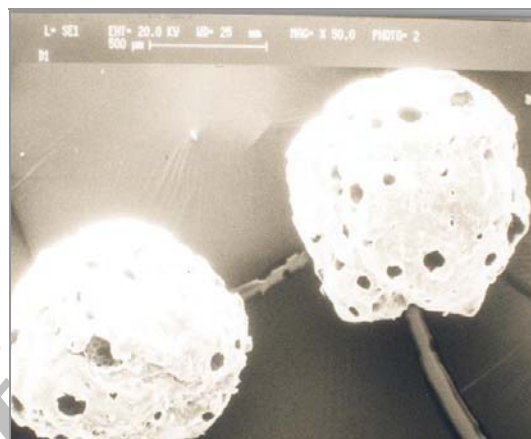
فرمولاسیون	درصد محتوای دارویی	
	۰/۹۲ mm	۱/۲۰ mm
B <sub>1</sub> (400 rpm)	۴۸/۹۸ ± ۰/۱۰	۵۲/۰۵ ± ۰/۱۱
B <sub>2</sub> (500 rpm)	۴۷/۳۹ ± ۰/۰۹	۵۰/۹۷ ± ۰/۰۹
B <sub>3</sub> (600 rpm)	۴۸/۵۲ ± ۰/۱۱	۵۴/۷۰ ± ۰/۱۶

#### آزادسازی دارو

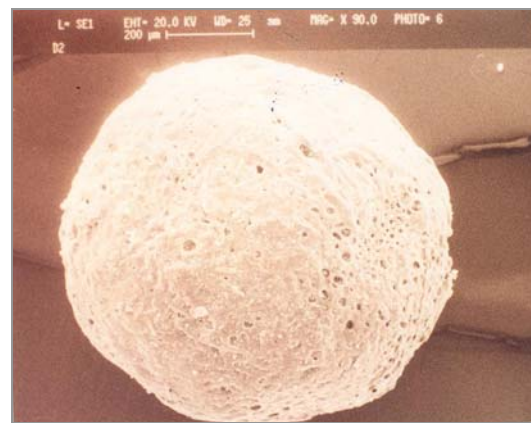
نمودار ۲ سرعت آزادسازی دارو را از میکروبالونهای با دو اندازه ذره ای مختلف (۰/۹۲ و ۱/۲ میکرون) نشان می دهد.

#### اثر دی بوتیل فتالات در خواص میکروبالونها

میکروبالونهای حاوی دی بوتیل فتالات از ظاهری یکنواخت تر و صاف تر برخوردارند در حالی که نمونه های بدون دی بوتیل فتالات سطوحی ناصاف و پر خلل و فرج دارند (شکل ۱، ۲).



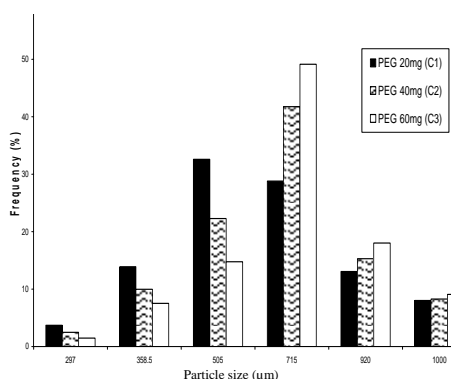
شکل ۱: تصویر میکروسکوپ الکترونی میکروبالونهای بدون دی بوتیل فتالات (فرمول A<sub>2</sub>).



شکل ۲: تصویر میکروسکوپ الکترونی میکروبالونهای حاوی دی بوتیل فتالات (فرمول B).

#### اثر سرعت چرخش بر خواص میکروبالونهای سری B اندازه ذره ای

نتایج اندازه ذره ای میکروبالونهای تهیه شده با سرعت چرخش مختلف در نمودار ۱ آمده است. میانگین هندسی قطر میکروبالونهای B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub> به ترتیب معادل ۱۲ ± ۱۰۳۰، ۱۱ ± ۸۷۰ و ۷ ± ۷۹۰ میکرومتر محاسبه گردید.



نمودار ۳: مقایسه نمودار توزیع اندازه ذره ای میکروبالون های تهیه شده با مقادیر متفاوت PEG4000

میانگین هندسی قطر میکروبالونهای C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> به ترتیب معادل ۵۸۰، ۵۰۵ و ۶۱۲ میکرومتر محاسبه گردید. نتایج نشان می دهند که میانگین اندازه ذره ای میکروبالونها با افزایش پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ افزایش جزئی یافته است ( $p < 0.05$ ).

#### تعیین مقدار و درصد بارگیری

جدول ۳ میانگین محتوای دارویی میکروبالونهای تهیه شده با مقادیر مختلف پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ را نشان می دهد. افزایش جزئی در درصد محتوای دارویی با افزایش مقدار پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ به کار رفته در فرمولاسیون مشاهده می گردد که این اختلاف معنی دار نیست ( $p > 0.05$ ).

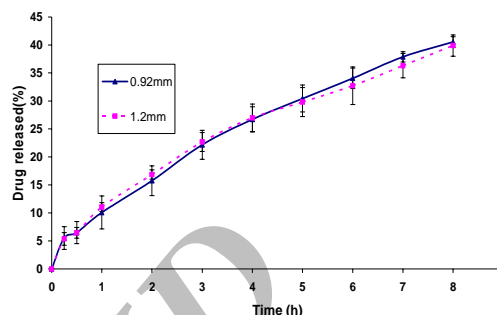
جدول ۳: میانگین و انحراف معیار محتوای دارویی میکروبالونهای حاوی PEG4000 (Mean ± SD, n= ۳)

میکروبالون	درصد محتوای دارویی
C <sub>1</sub> (PEG 20mg)	۳۹/۴۰ ± ۳/۲۹
C <sub>2</sub> (PEG 40mg)	۴۰/۱۷ ± ۱/۴۴
C <sub>3</sub> (PEG 60mg)	۴۳/۵۰ ± ۱/۵۰

#### شناوری

کلیه میکروبالونهای حاوی پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ در مدت ۲۴ ساعت روی محیط اسیدی شناور مانده و رسوب نکردند.

همچنان که مشاهده می گردد سرعت آزادسازی از این دو اندازه تقریباً یکسان است.



نمودار ۲: سرعت آزادسازی دارو از میکروبالونهای با دو اندازه ذره ای مختلف (Mean ± SD, n= ۳).

#### شناوری

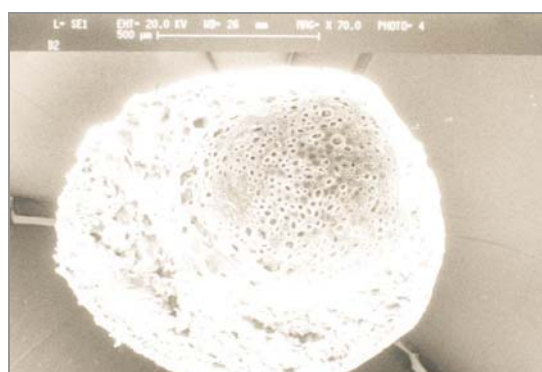
کلیه میکروبالونها به مدت بیش از ۲۴ ساعت بر محلول اسیدی حاوی پلی سوربات ۸۰ شناور ماندند.

#### اثر پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ (PEG4000) بر خواص

#### میکروبالونهای سری C

#### شکل و اندازه ذره ای

تصویر میکروسکوپ الکترونی این نمونه ها موید تشکیل حفره درونی و خلل و فرج در دیواره این میکروسفرها (مشابه میکروبالونهای فاقد پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰) است (شکل ۳).

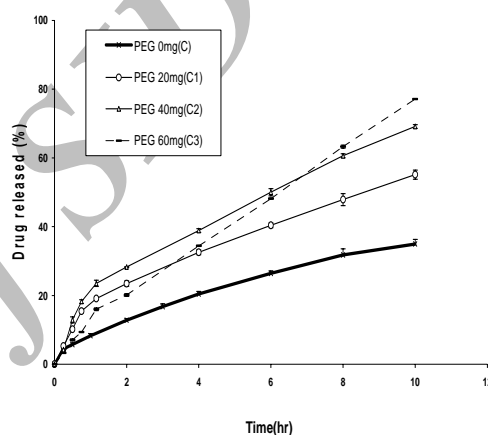


شکل ۳: حفرات ایجاد شده در درون و بدنه میکروبالون حاوی PEG4000 (C<sub>3</sub>).

نتایج اندازه ذره ای میکروبالونهای تهیه شده با مقادیر مختلف پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ در نمودار ۳ آمده است.

## سرعت آزادسازی

مطابق نمودار ۴ سرعت آزادسازی دیکلوفناک از فرمولاسیونهای حاوی پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ با افزایش درصد پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ افزایش یافته است. مقایسه این فرمولها با نمونه فاقد پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ (نمونه C) که تحت شرایط مشابه تهیه شده است بیانگر اثر مثبت پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ بر سرعت آزادسازی از میکروبالونهاست.



نمودار ۴: اثر PEG بر سرعت آزادسازی دارو از میکروبالونهای سری (Mean± SD, n= ۳)

## کینتیک آزادسازی

مطابق جدول ۴ کینتیک آزادسازی از میکروبالونهای فاقد پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ (C) بر مدل ریشه دوم زمان منطبق بوده که بیانگر تبعیت از مکانیسم انتشار از پلیمر است. میکروبالونهای حاوی پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ با افزایش پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰، از این مدل منحرف شده و به طرف درجه صفر نزدیکتر شده اند. در فرمولاسیونهای حاوی پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰، آزادسازی اولیه نیز مشاهده گردید.

جدول ۴: بررسی کینتیک آزادسازی دارو از فرمولاسیونهای سری C

میکروبالون	C	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	
PEG4000 (mg)	۰	۲۰	۴۰	۶۰	
کینتیک	R <sup>2</sup>	۰/۹۷۹	۰/۹۹۸	۰/۹۹۸	۰/۹۹۷
درجه صفر	Slope	۲/۹۷	۳/۹۳	۵/۰۳	۶/۸۶
کینتیک ریشه دوم زمان	R <sup>2</sup>	۰/۹۹۸	۰/۹۸۸	۰/۹۸۵	۰/۹۶۱
DE <sub>10h</sub> (%)		۲۲/۱±۰/۲	۳۵/۱±۰/۳	۴۳/۴±۰/۱۸	۴۱/۵±۰/۱۴

برای مقایسه سرعت آزادسازی از پارامتر DE (کیفیت انحلال) استفاده شد. طبق جدول ۴ در نمونه های حاوی پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰، DE به طور قابل توجهی افزایش یافته است. در نمونه های C<sub>2</sub> و C<sub>3</sub>، DE تقریباً مشابه بوده و علی رغم سرعت آزادسازی بیشتر نمونه C<sub>3</sub> (با توجه به شیب نمودار آزادسازی) اما در نمونه C<sub>2</sub> به دلیل آزادسازی اولیه سریعتر، پارامتر کیفیت انحلال تا حدی نیز بیش از نمونه C<sub>3</sub> گردیده است.

## بحث و نتیجه گیری

هدف این مطالعه تهیه میکروبالونها یا هالوسفرهای شناور شونده دیکلوفناک با استفاده از روش امولسیون دیفوزیون حلال بود که به این منظور از پلیمر اتیل سلولز ۱۰۰ CPS در مخلوط حلالهای آلی دی کلرومتان و الکل استفاده شد. حضور الکل به عنوان حلال دیفوزیون کننده به فاز مایعی علت اصلی تهیه میکروسفرهای توخالی بود (۲۷-۲۹). انتشار الکل از فاز آلی به مایعی، سبب کاهش حلالیت پلیمر و دارو در فاز آلی شده و به تشکیل سریع میکروسفرهای نامحلول کمک می کند. در این میان دی کلرومتان که با آب قابل امتزاج نبوده و فرار می باشد در درون میکروسفرها محبوس شده و بر اثر چرخش محلول و دمای حاصل، به گاز تبدیل می شود. در اثر فشار این گاز حفره بزرگی در درون هر میکروسفر تشکیل می گردد. دی کلرومتان ضمن خروج از میکروسفرها در بدنه آنها نیز منافذ و خلل و فرج به جا می گذارد (اشکال ۳-۱).

این ساختمان توخالی و حفره دار سبب کاهش دانسیته میکروسفرها و تشکیل میکروبالونهایی می گردد که قادر به شناور شدن بر مایع مشابه معده هستند. انتخاب محلول اسید کلریدریک ۰/۱ مولار حاوی ۰/۰۲ درصد پلی سوربات ۸۰ به عنوان فاز مایعی به بارگیری بیشتر میکروبالونها در مرحله میکروانکپسولاسیون کمک نمود. دیکلوفناک یک اسید ضعیف با pKa= ۴ است و حلالیت کمی در محیط اسیدی دارد (۳۷، ۳۸). در واقع اسیدکلریدریک به نامحلول شدن سریعتر دیکلوفناک در تماس با فاز مایعی کمک نموده و انباشته

آزاد شدن سریع تر داروی موجود در بخشهای سطحی میکروبالونها می نماید.

در مورد C<sub>3</sub> (60mg PEG) اختلاف شیب منحنی بین فاز اولیه و ثانویه کمتر از نمونه های C<sub>1</sub> (20mg PEG) و C<sub>2</sub> (40mg PEG) است. این نتیجه نشان می دهد که مقادیر زیاد پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ می تواند با بالا بردن ویسکوزیته مایع نفوذ نموده در کانالها، تا حدی سبب کند شدن پروسه دیفوزیون اولیه دارو در این مجاری قبل از خروج کامل پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ گردد. با افزایش مقدار پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ بکار رفته در فرمولاسیونها، سرعت آزادسازی افزایش یافته است. علت این امر به قابلیت انحلال این پلیمر در آب برمی گردد که در محیط تست انحلال به سرعت حل شده و میکروسفر را ترک می نماید لذا کانالهایی در میکروسفر ایجاد می نماید که به آزاد شدن سریعتر دارو کمک می کنند. Pongpaibul, Mandal و همکارانش در تحقیقات خود افزایش سرعت آزادسازی دارو را از روکشهای اتیل سلولزی در حضور پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ گزارش نموده اند. طبق بررسی این محققین عنوان نمودند که، پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ با ایجاد کانالهای دیفوزیونی، افزایش خلل و فرج و در نتیجه کاهش مسیر دیفوزیون دارو موجب این پدیده می گردد. همچنین تغییر مناطق کریستالی فیلم به آمورف توسط پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰، دلیل دیگری بر افزایش نفوذپذیری روکش اتیل سلولزی، اعلام شده است (۴۱،۴۰).

با توجه به آزادسازی بسیار آهسته دارو از میکروبالونهای فاقد پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ (کمتر از ۳۵٪ در عرض ۱۰ ساعت) که مطمئناً فراهمی زیستی بسیار کمی را برای یک فرآورده خوراکی به همراه خواهد داشت، حضور پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ توانست به بهبود روند آزادسازی و اصلاح فرمولاسیون کمک نماید. همچنین حضور این پلیمر هیدروفیل در فرمولاسیون سبب شد که کینتیک آزادسازی دارو از مدل ریشه دوم زمان انحراف یافته و به درجه صفر که کینتیک

شدن آن را در قطرات پراکنده شده فاز آلی در مایه موجب گردیده است. پلی سوربات ۸۰ نقش امولسیون کننده داشته و کمک به پراکنده شدن فاز آلی در مایع نموده است.

افزودن دی بوتیل فتالات به فاز آلی سبب یکنواخت تر شدن ظاهر میکروبالونها گردیده است. در واقع این ماده به دلیل خاصیت پلاستی سایزری خود سبب افزایش انعطاف پذیری و شکل گیری فیلم اتیل سلولز شده است و لذا در حضور فشار گاز دی کلرومتان مقاومت نموده و از پاره شدن یک باره سطح میکروبالونها ممانعت نموده است. مطالعات هنگ و همکاران بر روی اثر پلاستی سایزرها بر خواص مکانیکی فیلم های اتیل سلولز نشان داد، دی بوتیل فتالات به دلیل زنجیره بلند آلکیلی از خاصیت هیدروفیلی بالایی برخوردار است و با پلیمر نامحلول در آب اتیل سلولز سازگاری زیادی به عنوان پلاستی سایزر دارد. به طوری که در مقایسه با دی اتیل فتالات و استیل تری اتیل سترات فیلمهای نرمتر، یکنواخت تر و با قدرت کششی بالاتر ایجاد می نماید (۳۹).

افزایش سرعت چرخش پدل در مرحله میکروانکسپولاسیون به ریزتر شدن قطرات فاز پراکنده و در نتیجه ایجاد میکروبالونهای ریزتر کمک نموده است. دسای و بولتون به نتایج مشابهی در تهیه یک سیستم دارورسان شناور شونده دست یافتند (۲۶).

مقدار داروی بارگیری شده در میکروبالونهای هم اندازه، صرف نظر از متفاوت بودن سرعت چرخش در مرحله تهیه، یکسان بوده است و در میکروبالونهای بزرگتر این مقدار بیشتر بوده که شاید علت آن کاهش سطح تماس داروی موجود در قطرات بزرگتر با فاز آبی باشد.

افزودن پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ به فاز آلی ممانعتی در شکل گیری میکروبالونها نداشته است. در پروفایل آزادسازی دارو از این فرمولاسیونها یک آزادسازی سریع اولیه مشاهده می گردد. این پدیده می تواند ناشی از تر شوندگی سریع میکروبالونهای حاوی این پلیمر هیدروفیل باشد که کمک به



## تشکر و قدردانی

این تحقیق بر اساس طرح پژوهشی مصوب شورای محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز انجام پذیرفت. بدین وسیله از همکاری آن دانشگاه در تامین مالی این مطالعه صمیمانه تشکر به عمل می آید.

ایده ال برای یک سیستم آهسته رهش است نزدیک تر شود. سیستم آهسته رهش شناور شونده حاصل قادر خواهد بود مدت طولانی در معده باقی مانده سبب طولانی کردن اثر دارو و کاهش نوسانات غلظتی آن در خون گردد. این آزادسازی تدریجی از آسیبهای موضعی دیکلوفناک بر معده که ناشی از تماس مستقیم غلظت زیاد آن با مخاط است نیز ممانعت می نماید (۳).

## References

1. Bardonnnet PL, Faivre V, Pugh WJ, Piffaretti JC, Falson F. Gastroretentive dosage forms: Overview and special case of Helicobacter pylori. *J Control Release* 2006; 111(1-2):1-18.
2. Singh BN, Kim KH. Floating drug delivery systems: An approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. *J Control Release* 2000; 63: 235-259.
3. Fell JT, Whitehead L, Collett JH. Prolonged gastric retention using floating dosage forms, *Pharmaceu Techno* 2000; Mar: 82-86.
4. Davis SS, Hardy JG, Taylor MJ, Whalley DR, Wilson CG. A comparative study of the gastrointestinal transit of a pellet and tablet formulation. *Int J Pharm* 1984; 21:167-170.
5. Sugito K, Ogata H, Goto H, Noguchi M, Kogure T, Takano M, Maruyama Y, Sasaki Y. Gastrointestinal transit of non-disintegrating solid formulations in humans. *Int J Pharm*, 1990; 60: 89-97.
6. Sheth PR, Tossounian J. The hydrodynamically balanced system (HBS<sup>TM</sup>): a novel drug delivery system for oral use. *Drug Dev Pharm* 1984; 10: 313-339.
7. Chawala G, Gupta D, Koradia V, Bansal AK. Gastroretention a means to address regional variability in intestinal drug absorption. *Pharm Tech*, 2003; 27(7): 50-68.
8. Atyabi F, Kouchak M. In vitro evaluation of a new buoyant system for oral application. *Daru* 1999; 7(3): 26-30.
9. Atyabi F, Sharma HL, Mohammad HAH, Fell JT. A novel floating system using ion exchange resins. *Proc Int Symp Control Release Bioact. Mater* 1994; 21: 806-807.
10. Atyabi F, Sharma HL, Mohammad HAH, Fell JT. Controlled drug release from coated floating ion exchange resin beads. *J Control Release* 1996; 42: 25-28.
11. Atyabi F, Sharma HL, Mohammad HAH, Fell JT. In vivo evaluation of a novel gastric retentive formulation based on ion exchange resins. *J Control Release* 1996; 42: 105-113.
12. Iannuccelli V, Coppi G, Bernabei MT, Cameroni R. Air compartment multiple-unit system for prolonged gastric residence. Part I Formulation study *Int J Pharm* 1998; 174: 47-54.
13. Ichikawa M, Watanabe S, Miyake Y. A new multiple-unit oral floating dosage system, I: preparation and in vitro evaluation of floating and sustained-release characteristics. *J Pharm Sci* 1991; 80:1062-1066.
14. Oth MP, Timmermans J, Moës AJ. Bilayer floating capsule: a stomach directed drug delivery system for Misoprostol. *Pharm Res* 1992; 9(3): 298-302.
15. Katayama H, Nishimura T, Ochi S, Tsaruta Y, Yamazaki Y. Sustained release liquid preparation using sodium alginate for eradication of Helicobacter pylori, *Biol. Pharm Bull* 1999; 22: 55-60.
16. Fabregas JL, Claramunt J, Cucala J, Pous R, Siles A. In vitro testing of an antacid formulation with prolonged gastric residence time (Almagate Flot – Coat) *Drug Dev Ind Pharm* 1994; 20: 1199-1212.
17. Washington N, Washington C, Wilson CG, Davis SS. What is "liquid gaviscon"? A comparison of four international formulations. *Int J Pharm* 1986; 34: 105-109.
18. Washington N, Washington C, Wilson CG, Davis SS. The effect of inclusion of aluminum hydroxide in alginate-containing raft-forming antacid. *Int J Pharm* 1986; 28: 139-143.
19. Washington N, Washington C, Wilson CG, Davis SS. Gastric distribution and residence time of two anti-reflux formulations *Int J Pharm* 1987; 39: 163-171.
20. Rubinstein A, Friend DR. Specific delivery to the gastrointestinal tract. *Gastrol* 1994; 89: 282-283.

21. Whitehead L, Fell JT, Collett JH. Development of a gastroretentive dosage form. *Eur J Pharm Sci* 1996; 4:182-187.
22. Whitehead L, Fell JT, Collett JH, Sharma HL, Smith AM. Floating dosage forms: and in vivo study demonstrating prolonged gastric retention. *J Control Release* 1998; 55: 3-12.
23. Yuasa H, Takashima Y, Kanaya Y. Studies on the development of intragastric floating and sustained release preparation, application of calcium silicate as a floating carrier. *Chem Pharm Bull* 1996; 44: 1361-1366.
24. Harrigan RM. Drug delivery device for preventing contact of undissolved drug with the stomach lining. *US Patent* 4, 1977; 055,178.
25. Dennis A, Timmins P, Lee K. Bouyant controlled release powder formulation *US Patent* 5, 1922; 169,638.
26. Desai S, Bolton S. A floating controlled-release drug delivery system: in vitro–in vivo evaluation. *Pharm. Res* 1993; 14: 815-819.
27. Kawashima Y, Niwa T, Takeuchi H, Hino T, Ito Y. Preparation of multiple unit hollow microspheres (microballoons) with acrylic resin containing tranilast and their drug release characteristics (in vitro) and floating behavior (in vivo). *J Control Release* 1991; 16: 279-290.
28. Kawashima Y, Niwa T, Takeuchi H, Hino T, Ito Y. Hollow microspheres for use as a floating controlled drug delivery system in the stomach. *J Pharm Sci* 1992; 81: 135-140.
29. Soppimath K. Development of hollow microspheres as floating controlled-release systems for cardiovascular drugs: Preparation and release characteristics. *Drug Dev Ind Pharm* 2001; 27(6): 507-515.
30. Kale RD, Tayade PT. A multiple unit floating drug delivery system of piroxicam using eudragit polymer. *Indian J Pharm Sci* 2007; 69:120-123.
31. Nocent M, Bertocchi L, Espitalier F, Baron M, Couarraze G. Definition of a solvent system for spherical crystallization of salbutamol sulfate by quasi-emulsion solvent diffusion (QESD) method. *J Pharm Sci* 2001; 90(10): 1620 – 1627.
32. Watts PJ, Davies MC, Melia CD. Microencapsulation using emulsification / solvent evaporation: An overview of techniques and application. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1990; 6: 235-258.
33. Martin A. *Physical pharmacy*. 4<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1993. 427-29.
34. Timuermans J, Moes AJ. How well do floating dosage forms float? II, *Int J Pharm* 1998; 65: 505-508.
35. USP/NF, The united state pharmacopoeia-National formulary (USP25/NF20). New York: 2002; 234, 878.
۳۶. رفیعی تهرانی، مرتضی. مبادی فرمولاسیون اشکال دارویی پیوسته رهش خوراکی، تهران، مرکز انتشارات علمی دانشگاه آزاد اسلامی، ۱۳۷۴، ۲۳۷-۸.
37. Torres D, Garcia-Encina G, Seijo B, Vila-Jato JL. Biopharmaceutical evaluation of microcapsulated ion exchange resins containing diclofenac. *Eur J Pharm Biopharm* 1995; 41: 127-134.
38. Ming-Jhau S, Huei-Lan C, Ching-Cheng K, Cheng-Hsiung L, Sokoloski TD. Dissolution of diclofenac sodium from matrix tablets. *Int J Pharm* 1992; 85: 57-63.
39. Heng, PWS, Chan LW, Ong KT. Influence of storage conditions and type of plasticizers on ethylcellulose and acrylate films formed from aqueous dispersions. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2003; 6(3):334-344.
40. Mandal M, Mandal SC, Gupta Bk. Effects of polyethylene glycol as additive in micropellet formulations of pentazocine hydrochloride. *Pharma Sci* 1995; 5(2): 122-127.
41. Pongpaibul Y, Abdel Monem sayed H, Withworth CW. Effect of process variables on drug release from microparticles containing a drug-resin complex. *Drug Dev Ind Pharm* 1989; 15(14-16): 2547-2558.