

کاربرد پلیمرهای لیوفیل و هیدروفیل در تولید قرص‌های آهسته رهش زینک سولفات

ناصر توکلی^۱، سیدابوالفضل مصطفوی^{۲*}، احمد موحدیان عطار^۳، محمدحسین فروغی^۳

^۱مرکز تحقیقات سیستم‌های نوین دارورسانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران؛ ^۲مرکز تحقیقات علوم دارویی، گروه

فارماسیوتیکس، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران؛ ^۳دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

تاریخ پذیرش: ۹۵/۱۲/۷

تاریخ دریافت: ۹۳/۹/۱۰

چکیده:

زمینه و هدف: سولفات روی به‌منظور جبران کمبود روی تجویز می‌شود. مصرف خوراکی آن باعث عوارض گوارشی جدی گشته که گاهی اوقات منجر به عدم مصرف آن می‌شود. هدف اصلی از انجام این تحقیق استفاده از پلیمرهای لیوفیل و هیدروفیل در تهیه فرآورده آهسته رهش سولفات روی و بررسی میزان آزادسازی تدریجی دارو در طی زمان می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه با استفاده از گرما قرص‌های آهسته رهش زینک سولفات با پایه‌های مومی، ماتریکس‌های هیدروفیل یا طبیعی به روش مذاب گرم یا تراکم مستقیم تهیه گردید. مشخصات فیزیکی و شیمیایی قرص‌های تهیه شده شامل سختی، فرسایش پذیری، تغییرات وزنی، زمان فروپاشی، نسبت تورم، یکنواختی محتوی و سرعت آزادسازی اندازه‌گیری گردید. غلظت دارو در فرآورده تهیه شده به روش اسپکتروسکوپی با جذب اتمی در طول موج ۲۱۳/۸ نانومتر اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: اغلب فرمولاسیون‌های تهیه شده مشخصات فیزیکی شیمیایی لازم را کسب نمودند. در بین ۳۰ فرمولاسیون تهیه شده، قرص‌های آهسته رهش مومی پروفایل آزادسازی قابل پیش‌بینی تری نسبت به ماتریکس‌های هیدروفیل یا طبیعی از خود نشان دادند. قرص‌های حاوی کارنوبواکس آزادسازی آهسته‌تر و آن‌هایی که دارای روغن کرچک هیدروژنه بودند، آزادسازی سریع‌تری از خود نشان دادند. فرمولاسیون‌های با ماتریکس لیوفیلی که حاوی ۱۱۰ میلی‌گرم سولفات روی، موم زنبورعسل (کارنوبا) و اویسل بودند و پروفایل آزادسازی آن‌ها با معیارهای فارماکوپه آمریکا مطابقت داشت به‌عنوان فرمولاسیون برگزیده انتخاب شدند. متوسط زمان انحلال و درصد کارایی انحلال در این فرمولاسیون‌ها به ترتیب بین ۱/۶۹ تا ۱/۹۲ ساعت و ۶۹/۳٪ تا ۷۱/۸٪ بود. سختی قرص و اندازه ذره‌ای گرانول‌ها تأثیری بر سرعت رهش دارو از قرص نداشته و کینتیک آزادسازی دارو از مدل هیگوجی پیروی می‌نمود.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج حاصل قرص‌های آهسته رهش لیوفیل سولفات روی را می‌توان به‌عنوان جایگزینی برای کپسول یا شربت دارویی رایج که دارای عوارض گوارشی می‌باشند معرفی نمود.

واژه‌های کلیدی: سولفات روی، ماتریکس آبدوست، ماتریکس چربی‌دوست، قرص آهسته رهش.

مقدمه:

روی یکی از عناصر ضروری بدن انسان می‌باشد که در طیف وسیعی از غذاها موجود است. این عنصر جزء سازنده بسیاری از آنزیم‌ها می‌باشد. روی در سنتز، ذخیره و آزادسازی انسولین دخالت دارد و کمبود آن عوارض و بیماری‌های عدیده ای از جمله نقص در رشد کودکان، نقص در سیستم ایمنی، دیابت ملیتوس، مقاومت به انسولین، آترواسکلروزیس و بیماری عروق کرونری را موجب می‌گردد (۱، ۲). این عنصر در تحریک عملکرد سیستم

روی یکی از عناصر ضروری بدن انسان می‌باشد که در طیف وسیعی از غذاها موجود است. این عنصر جزء سازنده بسیاری از آنزیم‌ها می‌باشد. روی در سنتز، ذخیره و آزادسازی انسولین دخالت دارد و کمبود آن عوارض و

*نویسنده مسئول: اصفهان - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان - گروه فارماسیوتیکس - مرکز تحقیقات علوم دارویی - تلفن: ۰۹۱۳۳۱۱۱۸۶۳

E-mail: mostafavi@pharm.mui.ac.ir

بخصوص در کودکان می‌گردد. این عوارض بخصوص هنگامی که ملح سولفات با معده خالی خورده شود افزایش می‌یابد. به همین جهت به بیماران توصیه می‌گردد که دارو را همراه غذا مصرف کنند که البته این کار (بخصوص مصرف هم‌زمان دارو با غذاهای حاوی کلسیم و فسفر مانند شیر، پنیر، بستنی، خشکبار و همچنین غذاهای حاوی فیتات‌ها و نان‌های بدون خمیرمایه، فیبرها و غذاهای حاوی فیبر) باعث کاهش میزان جذب روی می‌شود. مصرف محلول خوراکی و شربت زینک سولفات در کودکان نیز باعث بروز عوارض گوارشی و استفراغ و برگرداندن دارو می‌شود که همه‌ی این عوارض و تداخلات موجب کاهش پذیرش این دو شکل خوراکی دارو توسط بیماران گردیده است (۶).

به نظر می‌رسد تهیه یک شکل خوراکی از زینک سولفات با رهش کنترل شده باعث کاهش عوارض گوارشی دارو و بهبود جذب آن، افزایش سطح سرمی و زیست‌دستیابی آن در مقایسه با فرم‌های رایج موجود در بازار دارویی کشور گردد. پیش‌بینی می‌شود فرم آهسته رهش را بتوان با معده خالی و بدون ایجاد عوارض گوارشی مصرف نمود.

با توجه به اینکه تولیدات ملی یکی از اصلی‌ترین شاخص‌های توسعه و پیشرفت است و در حال حاضر در بازار دارویی کشور هیچ فرآورده دارویی از زینک سولفات با رهش کنترل شده موجود نمی‌باشد، هدف اصلی تحقیق حاضر تهیه و ارزیابی خصوصیات فارماکوپه ای قرص آهسته رهش زینک سولفات است تا علاوه بر حذف عوارض گوارشی دارو، امکان جذب کامل‌تر آن فراهم گردد. بدین منظور پلیمرهای مختلفی شامل ماتریکس‌های لیپوفیل، هیدروفیل و صمغ‌های طبیعی مورد ارزیابی قرار گرفت. از ماتریکس‌های لیپوفیل (مومی)، موم کارنوبا، موم زنبورعسل و روغن کرچک هیدروژنه مورد بررسی واقع گردید. همچنین پلیمرهای آبدوست (هیدروفیل) شامل PVP، HPMC و سلولز میکروکریستالین و نیز پلیمرهای طبیعی شامل صمغ گوار و صمغ زانتان جهت آهسته رهش کردن دارو استفاده شد.

ایمنی شامل تنظیم سطح لنفوسیت‌ها، CD4، سلول‌های Natural killer و اینترکولین II موثر است. همچنین در بهبود زخم‌های حاصل از سوختگی یا عمل جراحی نقش مهمی دارد. از اثرات مهم روی، کاهش شدت و مدت (زمان) اسهال‌های حاد در کودکان می‌باشد (۳).

روی در حفظ سلامت چشم‌ها، پوست، مو، مفاصل، محافظت از غشاء سلول‌ها در برابر رادیکال‌های آزاد، بهبود عملکرد سیستم ایمنی، کاهش افسردگی‌های وابسته به یائسگی و افزایش تعداد اسپرم‌ها در مردان نقش دارد. این عنصر می‌تواند عامل مفیدی در کمک به محافظت قلب در برابر کاردیومیوپاتی و آتریوپاتی باشد (۳،۱).

نمک‌های محلول در آب این عنصر حیاتی به‌صورت خوراکی (ملح زینک سولفات مونوهیدرات و هپتاهیدرات) به‌عنوان مکمل غذایی در تصحیح نقایص ناشی از کمبود روی بکار می‌روند. به‌عنوان مثال در سندرم اختلال در عمل جذب در خلال تغذیه وریدی (Parenteral Nutrition)، در شرایط افزایش ضایعات بدن مثل ضربه‌های شدید (تروما) و یا درمان کمکی اسهال اطفال از مکمل‌های روی استفاده می‌شود (۴).

اطلاع دقیقی در خصوص میزان مصرف روی در ایران وجود ندارد لیکن در کشور آمریکا میزان نیاز روزانه به عنصر روی برای آقایان ۱۱ میلی‌گرم و برای بانوان ۸ میلی‌گرم روزانه ذکر شده است. نوزادان و کودکان زیر ۵ سال به مقادیر کمتری نیازمندند. این میزان برای زنان باردار و شیرده افزایش می‌یابد. همچنین افراد گیاه‌خوار به (میزان ۵۰٪ روزانه) روی بیشتری نیاز دارند که به علت افزایش فیتیک اسید و فیبر در رژیم غذایی آنان می‌باشد (۵،۱).

مصرف خوراکی ملح سولفات روی دارای عوارض جانبی گوارشی شایعی نظیر درد شکمی، دیس‌پسی، تهوع، استفراغ، اسهال، تحریک‌پذیری شدید معده و گاستریت می‌باشد. به همین دلیل فرم کپسول یا شربت خوراکی آن با عدم پذیرش این دارو توسط بیماران مواجه شده و در مواردی سبب آسیب روند بهبودی آنان

روش بررسی:

هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC K4M) (Shinetsu ژاپن) و سایر مواد شامل استتاریل الکل، استتاریک اسید، لاکتوز ۸۰ مش، PEG₆₀₀₀، PVPK30 و منیزیوم استتارات (همگی از شرکت Merck آلمان) مورد استفاده قرار گرفتند.

در این مطالعه تجربی برای تهیه قرص‌های آهسته رهش زینک سولفات با پایه مومی از روش مذاب گرم (تراکم مستقیم) و به منظور تهیه قرص‌های آهسته رهش زینک سولفات از پایه هیدروفیل و صمغ‌های طبیعی، روش تراکم مستقیم مورد استفاده قرار گرفت.

پودر زینک سولفات (شرکت Panreac اسپانیا)، کارنوبا واکس (شرکت Kahl آمریکا)، بیزوآکس (Koster keunen هلند)، روغن کرچک هیدروژنه (Kognis Deatschland آلمان)، صمغ زانتان (شرکت Arthur Branwell انگلستان)، صمغ گوار (Supercol[®]) (Hercules آمریکا)، سیلکون دی اکساید کلوتیدال (آئروزیل) (Aldrich آلمان)، Emcompress (Penvest انگلستان)، میکروکریستالین سلولز (Avicel PH101) (FMC آمریکا)،

جدول شماره ۱: اجزاء مختلف فرمولاسیون‌های قرص آهسته رهش زینک سولفات تهیه شده با پلیمرهای لیپوفیل

اجزاء فرمولاسیون (میلی گرم)										کد فرمولاسیون
PEG	کلسیم فسفات	لاکتوز	آویسل	استتاریک اسید	استتاریل الکل	HCO	BW	CW	زینک سولفات	
-	-	-	-	-	-	-	-	۲۰	۱۱۰	HF.CW
-	-	-	-	-	-	-	۲۰	-	۱۱۰	HF.BW
-	-	-	-	-	-	۲۰	-	-	۱۱۰	HF.HCO
-	-	-	-	۶	۱۲	-	-	۲۰	۱۱۰	HF.CW.SA
-	-	-	-	۶	۱۲	-	۲۰	-	۱۱۰	HF.BW.SA
-	-	-	۲۴/۳۵	۶	۱۲	-	-	۵/۶۵	۱۱۰	HF.CW.AV15%
-	-	۴۰/۹۸	-	۱/۷۵	۳/۵	-	-	۱/۷۷	۱۱۰	HF.CW.LAC25%
-	۲۴/۳۵	-	-	۳/۹۴	۷/۸۸	-	-	۱/۸۳	۱۱۰	HF.CW.EMC15%
۳۵/۷۳	-	-	-	۳/۱۱	۶/۲۳	-	-	۲/۹۳	۱۱۰	HF.CW.PEG22%
-	-	-	۲۴/۵۹	۳/۸	۶	-	۱۳/۶۱	-	۱۱۰	HF.BW.AV15%
-	-	۱۰	-	۶	۱۲	-	۲۰	-	۱۱۰	HF.BW.LAC6.1%
-	۴۰/۵۹	-	-	۱/۸۸	۳/۷۶	-	۱/۷۷	-	۱۱۰	HF.BW.EMC.25%
۲۴/۳۵	-	-	-	۳/۹۴	۷/۸۸	-	۱۱/۸۳	-	۱۱۰	HF.BW.PEG15%

در این فرمولاسیون از این اجزاء استفاده نشده است؛ CW: کارنوباواکس، BW: بیزوآکس، HCO: روغن کرچک هیدروژنه، SA: (استتاریل الکل + استتاریک اسید)؛ HF: روش (تهیه) مذاب گرم، AV: آویسل، MCC: سلولز میکروکریستالین، LAC: لاکتوز، EMC: کلسیم فسفات دی بازیک، PEG: پلی اتیلن گلیکول.

در این فرمولاسیون‌ها (با پایه مومی) به منظور تراکم‌پذیری بهتر توده گرانولی و تنظیم رهش دارو، یکی از رقیق‌کننده‌های آویسل، پلی‌اتیلن گلیکول (PEG)، کلسیم فسفات (EMC) و یا لاکتوز قبل از پرس قرص به گرانول‌ها اضافه گردید (جدول شماره ۱) (۸).

به منظور تهیه قرص‌های آهسته رهش زینک سولفات با پایه هیدروفیل از روش تراکم مستقیم استفاده شد. بدین منظور ۱۱۰ میلی گرم پودر زینک سولفات به همراه ۴۰ میلی گرم از ماتریکس هیدروفیل (شامل HPMC، PVP و MCC) به روش ژئومتریکی مخلوط شده و توسط دستگاه قرص زنی تک سنبه‌ای پرس گردید، به طوری که سختی قرص‌ها در محدوده مورد نظر تنظیم شود (جدول شماره ۲).

از میان حدود ۳۰ فرمولاسیون تهیه شده با روش مذاب گرم، نوع و مقدار اجزاء تعدادی از این فرمولاسیون‌ها در جدول شماره ۱ آورده شده است. برای ساخت قرص آهسته رهش زینک سولفات با این روش، مقدار معینی از ماتریکس مومی مورد نظر (کارنوبا واکس، بیز واکس و یا روغن کرچک هیدروژنه) به همراه مواد چرب دیگر شامل استئاریک اسید و استئاریل الکل توزین شده و توسط بن ماری بین ۷۰-۸۰ درجه سانتی‌گراد گرم شد تا ذوب شود. پودر زینک سولفات در حال به هم زدن پایه ذوب شده به آن اضافه گردید. پس از اختلاط کامل، مواد مومی مذاب سرد و منعقد شد و برای تهیه گرانول از الک با مش ۱۶ عبور داده شد. گرانول‌های زینک سولفات، به وسیله ی دستگاه قرص زنی تک سنبه‌ای (Kilian and Co. Germany) پرس شده تا قرص‌هایی با سختی مشخص تولید شود (۷).

جدول شماره ۲: اجزاء مختلف فرمولاسیون‌های قرص آهسته رهش زینک سولفات تهیه شده با پلیمرهای هیدروفیل و طبیعی

اجزاء فرمولاسیون (میلی گرم)									کد فرمولاسیون
آویسل	اتروزیل	مینیزیم استتارات	Xanthan Gum	Guar Gum	MCC	PVP	HPMC	زینک سولفات	
-	-	-	-	-	-	-	۴۰	۱۱۰	DC.HPMC
-	-	-	-	-	-	۴۰	-	۱۱۰	DC.PVP
-	-	-	-	-	۴۰	-	-	۱۱۰	DC.MCC
۹۰	۲	۲	-	۱۲۰	-	-	-	۱۱۰	DC.G
۹۰	۲	۲	۲۴	۹۶	-	-	-	۱۱۰	DC.GX ₁
۹۰	۲	۲	۴۸	۷۲	-	-	-	۱۱۰	DC.GX ₂
۹۰	۲	۲	۷۲	۴۸	-	-	-	۱۱۰	DC.GX ₃
-	۲	۲	۱۲۰	-	-	-	-	۱۱۰	DC.X

در این فرمولاسیون از این اجزاء استفاده نشده است؛ DC روش تراکم مستقیم، HPMC هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (هایپرمولوز)، PVP: پلی وینیل پیرولیدون (پوولیدون)، MCC: سلولز میکروکریستالین (آویسل)، G: صمغ گوار، X: صمغ گزانتان.

تعیین شده از صمغ مورد نظر توزین شده و همراه با ۱۱۰ میلی گرم پودر زینک سولفات و ۹۰ میلی گرم آویسل

جهت تهیه فرمولاسیون قرص‌های آهسته رهش با پایه صمغ‌های طبیعی (شامل گزانتان و گوار)، مقدار

(مدل TB24 ساخت آلمان) مورد آزمایش قرار گرفت و میزان سختی قرص بر حسب نیوتن روی صفحه دستگاه خوانده شد. برای قرص‌های بدون روکش حداقل میزان سختی حدود ۴۰ نیوتن در نظر گرفته می‌شود (۸).

اندازه گیری میزان فرسایش قرص با دستگاه فرسایش سنج Erweka (T.A.P ساخت آلمان) و مطابق فارماکوپه آمریکا انجام شد. تعداد ۱۰ عدد قرص توزین شده و در دستگاه فرسایش سنج قرار گرفت تا به مدت ۴ دقیقه با سرعت ۲۵ دور در دقیقه بچرخد. سپس اضافه گرد قرص‌ها حذف و مجدداً توزین گردید. درصد فرسایش از فرمول زیر محاسبه شد (۸).

فرمول (۱)

$$100 \times \frac{\text{وزن قرص‌ها پس از فرسایش} - \text{وزن اولیه قرص‌ها}}{\text{وزن اولیه قرص‌ها}} = \text{درصد فرسایش}$$

محدوده ی مورد قبول فرسایش برای قرص‌ها

۱-۰/۵٪ می باشد.

برای اندازه گیری زمان از هم پاشیدن قرص‌ها، تعداد ۶ قرص از هر فرمولاسیون روی تور سیمی ته لوله دستگاه از هم پاشاننده Pharmatest (مدل PTZA کشور آلمان) قرار گرفت و کل جایگاه قرص در یک بشر یک لیتری حاوی آب مقطر فرو برده شد. سطح مایع به گونه‌ای تنظیم گردید که در بالاترین وضعیت ۲/۵ سانتی متر از سطح آب و در پایین ترین وضعیت به فاصله ۲/۵ سانتی متری از ته ظرف باشد. حرارت آب درون بشر 37 ± 2 درجه سانتی گراد بوده و سرعت بالا و پایین رفتن بازوی نگهدارنده قرص‌ها، ۲۸ تا ۳۲ دور در دقیقه بود. معمولاً روی هر قرص یک مهره پلاستیکی سوراخ دار قرار داده شد تا از شناور شدن قرص جلوگیری شود (۸).

به منظور بررسی نسبت تورم قرص‌ها، تعداد ۵ قرص به طور جداگانه در ۹۰۰ میلی لیتر آب دیونیزه در دستگاه تست انحلال قرص وارد گردید. دمای دستگاه روی 37 ± 0.5 °C و سرعت گردش پاروی چرخان ۵۰ rpm و مدت زمان آن ۸ ساعت تنظیم گردید. پس از

به مدت ۱۰ دقیقه مخلوط گردید و از الک شماره ۱۸ عبور داده شد. سپس آتروزیل و منیزیوم استتارات به مقدار ۲ میلی گرم به روش غلطاندن به توده پودر اضافه و پس از تنظیم دستگاه قرص زنی (از نظر وزن و سختی) قرص‌های مورد نظر با وزن کل ۳۲۴ میلی گرم به روش تراکم مستقیم تهیه شدند (جدول شماره ۲).

جهت بررسی خصوصیات فارماکوپه ای قرص‌های آهسته رهش ساخته شده، تغییرات وزنی قرص‌ها، سختی و فرسایش آن‌ها، زمان فروپاشی فرمولاسیون‌ها، قابلیت تورم آن‌ها، یکنواختی محتوی قرص‌ها و سرعت آزادسازی دارو از آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت.

جهت رسم نمودار استاندارد روی، ابتدا محلول استوک دارو با غلظت ۱۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر تهیه گردید. سپس در شش بالن ژوژه ۵۰ میلی لیتری به ترتیب از محلول استوک زینک مقدار ۰/۰۵ میلی لیتر، ۰/۱ میلی لیتر، ۰/۱۵ میلی لیتر، ۰/۲ میلی لیتر، ۰/۲۵ میلی لیتر و ۰/۵ میلی لیتر ریخته و با آب دیونیزه به حجم رسانده شد. بدین ترتیب محلول‌های استاندارد زینک سولفات با غلظت ۰/۱، ۰/۲، ۰/۳، ۰/۴، ۰/۵ و ۱ میکروگرم در هر میلی لیتر تهیه گردید. هر یک از این محلول‌ها در سه سری تهیه و میزان جذب آن‌ها توسط دستگاه طیف‌سنج اتمی در طول موج ۲۱۳/۹ نانومتر (که در آن زینک حداکثر میزان جذب را دارد) ثبت گردید. این آزمایش برای ۳ روز و هر روز ۳ بار تکرار گردید و سپس نمودار غلظت در برابر جذب (منحنی استاندارد دارو) رسم گردید.

به منظور بررسی تغییرات وزنی قرص‌های تهیه شده، مطابق فارماکوپه آمریکا (USP35) از هر فرمولاسیون ۲۰ قرص تک تک وزن گردید. از میان ۲۰ قرص وزن شده حداکثر ۲ قرص می تواند از محدوده ی تعیین شده خارج باشد و هیچ یک از این قرص‌ها نباید از دو برابر محدوده بیرون باشد (۸).

برای تعیین سختی قرص‌ها، تعداد ۱۰ عدد قرص از هر فرمولاسیون توسط دستگاه سختی سنج Erweka

شماره ۲ فارماکوپه USP) استفاده شد. به هر یک از ۶ محفظه دستگاه اندازه‌گیری انحلال قرص (Erweka مدل PT-700 ساخت آلمان) ۹۰۰ میلی لیتر آب دیونیزه اضافه و پس از حصول تعادل دمایی (۳۷±۰/۵ °C) یک قرص در آن قرار داده شد. سرعت گردش پاروها روی ۵۰ دور در دقیقه تنظیم و دستگاه روشن گردید.

نمونه‌برداری از هر یک از محفظه‌های دستگاه در فواصل زمانی ۰/۵، ۱، ۲، ۳، ۴، ۶ و ۸ ساعت انجام شد. در هر مرتبه نمونه‌گیری حجمی معادل ۲۰۰ میکرولیتر از محیط انحلال برداشته، به یک بالن ژورنه ۱۰ میلی لیتری انتقال داده و سپس با آب دیونیزه به حجم رسانده شد. غلظت روی موجود در هر یک از بالن‌ها در طول موج ۲۱۳/۹ نانومتر توسط دستگاه طیف سنج اتمی خوانده شد. برای کالیبره کردن دستگاه از آب دیونیزه به‌عنوان بلانک و محلول استاندارد با غلظت ۱ میکروگرم بر میلی لیتر روی استفاده گردید که دستگاه بر این اساس، غلظت روی عنصری موجود در نمونه را نشان می‌دهد.

به‌منظور تعیین کینتیک انحلال دارو، داده‌های آزادسازی دارو در ۴ مدل آزادسازی یعنی مدل درجه صفر، درجه یک، هیگوجی و هیسکون-کراول (هیسکون-کراول) مورد مطالعه قرار گرفت (۱۰). همچنین جهت بررسی مکانیسم آزادسازی دارو از ماتریکس آهسته رهش معادله کورسمیر پیپاس (Korsmeyer Peppas) مورد استفاده واقع شد (فرمول ۳).

فرمول (۳)

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k.t^n$$

در این فرمول M_t مقدار تجمعی داروی آزاد شده در زمان t ، حداکثر مقدار تجمعی داروی آزاد شده در زمان بی نهایت و n عدد نشان دهنده شاخص انتشار می باشد که مکانیسم آزادسازی دارو را نشان می‌دهد. فرم

گذشت این زمان و اطمینان از آزاد شدن دارو، قرص‌ها توسط کاغذ صافی بیرون آورده شد و وزن مرطوب آن‌ها ثبت گردید. آنگاه هر ۵ قرص در آون گرم قرار داده شد و پس از چند روز و اطمینان از خشک شدن کامل، قرص‌ها دوباره توزین شده و با استفاده از فرمول زیر، نسبت تورم آن‌ها محاسبه گردید (۹).

فرمول (۲)

$$SR(\text{Swelling Ratio}) = \frac{W_{wet} - W_{dry}}{W_{dry}}$$

که در این فرمول W_{wet} وزن مرطوب دارو و W_{dry} وزن خشک دارو می‌باشد. جهت تعیین مقدار ماده موثره در قرص‌ها (assay)، تعداد ۱۰ قرص توزین شده و در هاون صلایه گردید تا کاملاً به پودر تبدیل شود. آنگاه وزنی معادل یک قرص از نمونه پودر برداشته و در ۵۰۰ میلی لیتر بافر استات با pH=۵/۶، حل گردید. ۵ سی سی از محلول حاصل سانتریفیوژ شده و از آن ۱ میلی لیتر برداشته و با بافر به حجم ۵۰ سی سی رسانده و جذب آن توسط دستگاه طیف سنج اتمی در طول موج ۲۱۳/۹ نانومتر تعیین گردید. مقدار روی عنصری موجود در نمونه با مقایسه میزان جذب دارو با منحنی استاندارد محاسبه گردید (۹).

برای تعیین یکنواختی محتوی قرص‌ها (Content Uniformity) ۱۰ قرص از هر یک از فرمولاسیون‌های منتخب به‌صورت جداگانه پودر شده و در ۵۰۰ میلی لیتر بافر استات (pH=۵/۶) حل گردید. ۵ سی سی از محلول حاصله سانتریفیوژ شده و از آن ۱ میلی لیتر برداشته و با بافر به حجم ۵۰ سی سی رسانده و جذب آن توسط دستگاه طیف سنج اتمی در طول موج ۲۱۳/۹ نانومتر (λ_{max}) خوانده شد. غلظت هر نمونه با مقایسه میزان جذب دارو با منحنی استاندارد برحسب میلی گرم در لیتر به‌دست آمده و از روی آن مقدار روی عنصری موجود در نمونه محاسبه گردید (۸).

به‌منظور بررسی سرعت انحلال و میزان آزادسازی دارو از روش پاروی چرخان (روش

(Assay) و درصد فرسایش پذیری ۴ فرمولاسیون برگزیده، محاسبه گردید. بر اساس این نتایج یکنواختی محتوای قرص‌های تهیه شده (هر ۴ فرمولاسیون برگزیده) در محدوده ی ۹۰-۱۱۰٪ میانگین قرار داشت. میزان فرسایش پذیری کمتر از ۱٪، سختی قرص بین ۵۰ الی ۶۰ نیوتن و مقدار ماده موثره در محدوده فراما کوپه قرار داشت.

نتایج بررسی نسبت تورم که فقط در مورد فرمولاسیون حاوی بیژواکس و آویسل با کد HF.BW.AV15% انجام شد نسبت تورم (Swelling index) معادل 1.057 ± 0.058 بود. این تنها فرمولاسیونی بود که در طی آزادسازی شکل اولیه خود را حفظ نمود.

بررسی زمان از هم پاشیدن قرص‌های ماتریکسی منتخب حاوی بیژواکس (کارنوباواکس) همراه با آویسل (کلسیم فسفات دی بازیک) که به روش مذاب گرم تهیه شده بودند (فرمولاسیون‌های با کد HF-BW، HF.BW.AV15%، HF.BW.EMC25% و HF.CW.AV15%) نشان داد هر ۴ فرمولاسیون به دلیل داشتن ماتریکس مومی پس از گذشت ۳ ساعت بدون هیچ تخریبی باقیمانده و شکل اولیه خود را حفظ کردند. در طی انجام آزمایشات آزادسازی دارو از پایه‌های ماتریکسی مومی مشخص گردید که روش تهیه ماتریکس (مذاب گرم در برابر تراکم مستقیم) می‌تواند بر الگوی آزادسازی دارو تأثیرگذار باشد. لازم به ذکر است در این گونه ماتریکس‌ها به دلیل درصد بالای موم و چسبندگی ناشی از آن کاربرد روش تراکم مستقیم عملاً دشوار بوده و انجام گرانولاسیون به طریق مذاب گرم اجتناب‌ناپذیر می‌نماید. درحالی‌که در ماتریکس‌های هیدروفیل و نیز صمغ‌های طبیعی می‌توان به راحتی از روش تراکم مستقیم استفاده نمود.

نتایج مربوط به تأثیر انواع مختلف پایه‌های مومی، پایه‌های هیدروفیل و نیز نوع صمغ طبیعی (گوار در برابر زانتان) بر آزادسازی دارو مورد بررسی قرار گرفت. این نتایج نشان می‌دهد از بین پایه‌های مومی بیژواکس بیشترین آزادسازی دارو را داشته و کارنوبا

لگاریتمی معادله پیاس که برای رسم خط راست از آن استفاده می‌شود به شکل زیر است (فرمول ۴).
فرمول (۴)

$$\log\left(\frac{M_t}{M_\infty}\right) = \log k + n \log t$$

جهت مقایسه پروفایل‌های آزادسازی دارو از قرص‌های آهسته رهش زینک سولفات از دو پارامتر کارایی انحلال (%DE) و میانگین زمان انحلال (MDT) بهره‌برداری شد (۱۰).

در مطالعات آماری مربوطه، برای مقایسه بیش از دو میانگین از تست ANOVA یک طرفه و جهت تعیین محل اختلاف گروه‌ها از تست Duncan استفاده گردید. در صورتی که مقدار $P < 0.05$ باشد، اختلاف میانگین‌ها معنی دار تلقی گردید. جهت رسم منحنی‌ها از نرم افزار Excel 2010 تحت ویندوز XP استفاده گردید.

یافته‌ها:

نمودار جذب دارو در برابر غلظت آن، برای محلول‌های استاندارد سولفات روی در محیط آب دیونیزه در محدوده ۱-۰/۱ میکروگرم بر میلی لیتر رسم گردید. ضریب همبستگی بالای $(r^2 = 0.9986)$ محاسبه شده بیانگر صدق قانون بیر-لامبرت برای این محلول‌ها در غلظت‌های مورد استفاده می‌باشد.

با توجه هدف اصلی مطالعه که مستقیماً با سرعت رهش دارو از فرمولاسیون ارتباط دارد، بررسی آزادسازی دارو از همه ماتریکس‌های تهیه شده صورت گرفت و بر مبنای نتایج حاصله، منتخبی از آن‌ها (۴ فرمولاسیون برگزیده) مورد ارزیابی‌های بیشتر قرار گرفت. این آزمایشات شامل تغییرات وزنی، سختی، فرسایش پذیری، یکنواختی محتوی، نسبت تورم و زمان فروپاشی تنها روی فرمولاسیون‌هایی انجام گرفت که شرایط مطلوبی از لحاظ آزادسازی آهسته دارو ارائه نمودند.

میانگین نتایج مربوط به اندازه گیری تغییرات وزنی ۲۰، تعیین سختی، تعیین مقدار ماده ی موثره

بدون توجه به نوع رقیق‌کننده هرچه میزان آن‌ها افزایش یابد آزادسازی دارو از فرآورده نیز بیشتر می‌گردد. لذا در این مطالعه بکارگیری ۲۵٪ از هر کدام از رقیق‌کننده‌های در فرمولاسیون بهترین آزادسازی را نشان داد. البته بیشترین مقدار استفاده شده برای آویسل به میزان ۱۵٪ از کل فرآورده بود که بهترین آزادسازی را از خود نشان داد.

نتایج مربوط به بررسی مکانیسم آزادسازی دارو از قرص‌های آهسته رهش سولفات روی و نیز نتایج تعیین درصد کارایی انحلال پس از گذشت ۸ ساعت ($DE_{8\%}$) همراه با میانگین زمان انحلال (MDT) در جدول شماره ۳ نشان داده شده است. این پارامترها تنها در مورد منتخبی از فرمولاسیون‌ها ذکر شده است. همچنین نتایج حاصل از تعیین کینتیک آزادسازی سولفات روی از ماتریکس‌های آهسته رهش در جدول شماره ۴ نشان داده شده است.

واکس مخلوط شده با استتاریل الکل دارای کمترین میزان آزادسازی می‌باشد. همچنین پایه‌هایی که دارای هیدروکسی پروپیل متیل سلولز بود، در مقایسه با دیگر موم‌های چرب آزادسازی بهتری نشان داد. به علاوه هرچه میزان گوار گام در فرآورده به نسبت گزانتان بیشتر می‌شد آزادسازی بهتری مشاهده می‌شد تا جایی که فرآورده‌هایی که دارای گوار گام تنها بود بیشترین آزادسازی و فرآورده‌های حاوی گزانتان تنها کمترین آزادسازی را از خود نشان دادند.

حضور یک رقیق‌کننده می‌تواند بر آزادسازی دارو از پایه‌های مومی تأثیرگذار باشد. در این زمینه تأثیر درصد‌های مختلف رقیق‌کننده‌های هیدروفیل (لاکتوز، آویسل و PEG) و یک رقیق‌کننده معدنی (کلسیم فسفات) بر آزادسازی سولفات روی از ماتریکس‌های مومی با پایه بیزواکس و کارنوباواکس مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل نشان می‌دهد

جدول شماره ۳: پارامترهای انحلال و مکانیسم آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌های منتخب قرص آهسته رهش

زینک سولفات

مکانیسم آزادسازی	$R^2 \pm SD$	$n \pm SD$ (نمای انتشار)	$DE_{8\%}$	MDT	کد فرمولاسیون
غیر فیکسی	0.965 ± 0.01	0.523 ± 0.02	68.08 ± 0.81	1.97 ± 0.06	DC.G
غیر فیکسی	0.987 ± 0.02	0.601 ± 0.02	61.80 ± 1.29	2.47 ± 0.06	DC.G.X ₁
نامشخص	0.988 ± 0.02	0.303 ± 0.01	71.19 ± 1.17	1.69 ± 0.03	HF.CW.AV15%
نامشخص	0.839 ± 0.01	0.124 ± 0.01	55.19 ± 0.65	1.67 ± 0.03	HF.CW.PEG22%
نامشخص	0.993 ± 0.01	0.300 ± 0.01	71.79 ± 0.83	1.71 ± 0.02	HF.BW
نامشخص	0.990 ± 0.01	0.169 ± 0.01	73.41 ± 1.11	1.22 ± 0.02	HF.BW.SA
نامشخص	0.992 ± 0.02	0.278 ± 0.01	69.30 ± 0.59	1.95 ± 0.02	HF.BW.AV15%
نامشخص	0.994 ± 0.02	0.294 ± 0.01	71.79 ± 1.04	1.71 ± 0.02	HF.BW.EMC25%

DC: تراکم مستقیم، HF: روش (تهیه) مذاب گرم، G: صمغ گوار، X: صمغ زانتان، AV: آویسل، PEG: پلی اتیلن گلیکول، CW: کارنوباواکس، BW: بیزواکس، SA: استتاریل الکل + استتاریک اسید، EMC: کلسیم فسفات دی بازیک.

جدول شماره ۴: ضرایب همبستگی و ثابت‌های آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌های منتخب قرص آهسته رهش زینک

سولفات

درجه صفر		درجه یک		هیگوجی		هیگسون- کراول		کد فرمولاسیون
$K_0 \pm SD$	$R^2 \pm SD^{(\%hr-1)}$	$R_1 \pm SD^{(hr-1)}$	$R^2 \pm SD$	$K_h \pm SD^{(\%hr-1)}$	$R^2 \pm SD$	$R^2 \pm SD$	$K \pm SD^{mg(hr-1)}$	
۱۰/۶۰±۰/۳۱	۰/۸۲±۰/۰۱	۰/۱۶۳±۰/۰۱	۰/۷۲±۰/۰۳	۳۴/۵۶±۰/۹۱	۰/۹۷±۰/۰۱	۰/۹۳±۰/۰۱	۰/۳۲±۰/۰۲	DC.G
۱۰/۸۵±۰/۷۵	۰/۹۱±۰/۰۱	۰/۱۹۵±۰/۰۸	۰/۷۹±۰/۰۵	۳۴/۰۹±۰/۸۰	۰/۹۹±۰/۰۱	۰/۹۸±۰/۰۱	۰/۳۱±۰/۰۰	DC.G.X1
۸/۹۲±۰/۵۷	۰/۷۱±۰/۰۶	۰/۰۹۸±۰/۰۵	۰/۷۹±۰/۰۵	۳۰/۶±۰/۸۵	۰/۹۳±۰/۰۱	۰/۸۸±۰/۰۱	۰/۲۷±۰/۰۲	HF.CW.AV15%
۵/۳۵±۰/۴۲	۰/۵۱±۰/۰۳	۰/۰۴۸±۰/۰۵	۰/۹۹±۰/۰۸	۱۹/۳۵±۰/۶۲	۰/۷۵±۰/۰۲	۰/۶۳±۰/۰۱	۰/۱۳±۰/۰۳	HF.CW.PEG22%
۸/۸۸±۱/۰۶	۰/۷۴±۰/۰۱	۰/۱۰۰±۰/۰۳	۰/۸۴±۰/۰۲	۳۰/۱۳±۱/۰۵	۰/۹۴±۰/۰۲	۰/۹۱±۰/۰۲	۰/۲۷±۰/۰۱	HF.BW
۸/۹۸±۰/۰۷	۰/۷۲±۰/۰۴	۰/۰۵۶±۰/۰۱	۰/۸۴±۰/۰۱	۲۶/۵۸±۰/۹۲	۰/۸۰±۰/۰۱	۰/۷۳±۰/۰۰	۰/۲۲±۰/۰۱	HF.BW.SA
۸/۹۵±۰/۱۱	۰/۷۶±۰/۰۱	۰/۰۹۸±۰/۰۱	۰/۹۱±۰/۰۱	۲۹/۷۲±۰/۶۵	۰/۹۴±۰/۰۱	۰/۹۳±۰/۰۱	۰/۲۸±۰/۰۲	HF.BW.AV15%
۸/۹۸±۰/۵۸	۰/۸۲±۰/۰۱	۰/۱۶۳±۰/۰۱	۰/۷۲±۰/۰۳	۳۰/۷۳±۰/۵۵	۰/۹۳±۰/۰۲	۰/۹۰±۰/۰۰	۰/۲۸±۰/۰۱	HF.BW.EMC25%

DC: تراکم مستقیم، HF: روش (تهیه) مذاب گرم، G: صمغ گوار، X: صمغ زانتان، AV: آویسل، PEG: پلی اتیلن گلیکول، CW: کارنوبواکس، BW: بیرواکس، SA: استتاریل الکل + استتاریک اسید، EMC: کلسیم فسفات دی بازیک.

بحث:

می‌تواند منجر به dose dumping شود) نمی‌گردند. از طرف دیگر انسداد منافذ ماتریکس و مهار آزادسازی دارو با این ماتریکس‌ها اتفاق نمی‌افتد (۱۳). به همین جهت مواد لیپوفیل ماتریکسی به‌وفور در تهیه قرص‌های آهسته رهش از داروهای با محلولیت بالا در آب به کار می‌روند. به‌عنوان مثال گرانول‌های ماتریکسی مترونیدازول با استفاده از کارنوبواکس، بیرواکس، استتاریک اسید، روغن کرچک هیدروژنه، پریسیرول و کمپریتول به روش مذاب گرم تهیه‌شده و با پرس کردن گرانول‌ها، قرص‌های مومی تهیه‌شده‌اند (۱۴). در تحقیق دیگری، گرانول‌های استامینوفن توسط فرایند گرانولاسیون مذاب تهیه‌شده‌اند. بدین منظور پودر استامینوفن با موم کارنوبواکس یا گلیسیرول مونواسترات (ذوب‌شده) مخلوط شده و پرس پذیری گرانول‌های تهیه‌شده و نیز مخلوط گرانول‌ها با گرانول‌های رقیق‌کننده (لاکتوز و آویسل) بررسی شده است (۷).

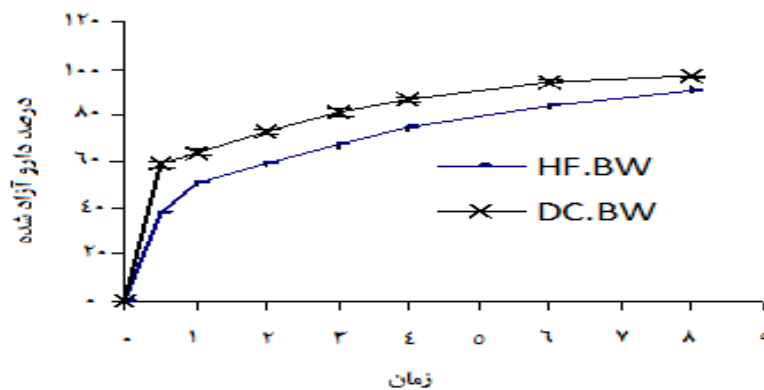
در سال‌های اخیر، موضوع هزینه‌ها و پیچیدگی‌های عرضه محصولات دارویی، باعث افزایش روزافزون اشکال دارویی جدید گشته است که همگام با آن توجهات زیادی به مزیت‌های درمانی داروهای آهسته رهش و داروهای با رهش کنترل‌شده مبذول گشته است (۱۱). مواد چرب و موم‌ها کاربردها و مزایای فراوانی در آهسته رهش نمودن داروهای دارند که دارای محلولیت بالایی در آب هستند. ازجمله مزایای استفاده از این مواد در تهیه قرص‌های آهسته رهش، پایداری آن‌ها در مقابل تغییرات pH دستگاه گوارش و رطوبت است. ضمناً موم‌ها عوارضی در انسان ایجاد نمی‌کنند (۱۲). هنگامی که سیستم لیپوفیل ماتریکسی از دستگاه گوارش عبور می‌کند، ماده‌ی موثره به آرامی آزادشده و جذب می‌شود. به دلیل عدم انحلال در آب و نداشتن خاصیت تورم پذیری، قرص‌های ماتریکسی حاصله هیدراته نشده و دچار شکاف در لایه پلیمری (نظیر آنچه در مورد ماتریکس‌های هیدروفیل رخ می‌دهد که

با توجه به هدف اصلی مطالعه که تأثیر نوع و میزان پلیمر، روش ساخت و نقش مواد جانبی موجود در فرمولاسیون بر رهش سولفات روی از ماتریکس می‌باشد؛ آزمایشات متعدد آزادسازی دارو در محیط آب دیونیزه (با توجه به محلولیت بالای سولفات روی) صورت گرفت.

به منظور بررسی نقش روش تهیه گرانول مومی بر آزادسازی دارو، دو گروه از گرانول‌ها بر پایه بیژواکس که با متد مذاب گرم یا تراکم مستقیم تهیه شده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. نتایج نشان داد سرعت آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌هایی که به روش مذاب گرم تهیه شده‌اند نسبت به فرمولاسیون‌هایی که به روش تراکم مستقیم ساخته شده‌اند، آهسته‌تر می‌باشد ($P < 0.05$) (نمودار شماره ۱). سرعت آزادسازی آهسته‌تر دارو از ماتریکس مومی تهیه شده به روش مذاب گرم ناشی از پوشاندن کامل ذرات دارو توسط پلیمرهای ذوب شده در روش مذکور می‌باشد. در مطالعه‌ای که بر روی داروی خیلی محلول ترامادول هیدروکلراید انجام شده، نتایج مشابهی به دست آمده است. در مطالعه مزبور از گلیسرین به‌عنوان ماتریکس مومی استفاده شده و سرعت رهش دارو از گرانول‌های ماتریکسی تهیه شده به روش مذاب گرم به مراتب آهسته‌تر از روش تراکم مستقیم بود (۱۳).

در زمینه تهیه قرص آهسته رهش سولفات روی مطالعات زیادی در دسترس نبود. نتایج جستجوهای ما نشان داد که تنها مطالعه‌ای که در این زمینه انجام شده است، تحقیقی است که در دانشگاه Uppsala سوئد انجام شده و در آن برای تهیه قرص‌های آهسته رهش زینک سولفات، دارو با پروتئین کمپلکس داده شده است. بدین ترتیب زینک سولفات در یک ماتریکس کلوئیدی وارد شده و کمپلکس کلوئیدی حاصله به‌عنوان یک ترکیب بافره کننده عمل می‌کند. ادعا شده که کمپلکس نمودن زینک و پروتئین سبب افزایش جذب دارو و کاهش عوارض جانبی گوارشی (عارضه جانبی شایع دارو) سولفات روی می‌گردد (۱۵).

در تحقیق حاضر، سه دسته پلیمر هیدروفیل، لیپوفیل و طبیعی برای تهیه قرص‌های آهسته رهش سولفات روی مورد استفاده قرار گرفت و آزادسازی دارو از این پایه‌های پلیمری با همدیگر مقایسه شد. نتایج آزمایشات فیزیکوشیمیایی روی قرص‌های تهیه شده نشان داد اکثر آن‌ها از لحاظ حدود مجاز تغییرات وزنی بر اساس فارماکوپه USP برای قرص‌های ۱۳۰ تا ۳۲۴ میلی‌گرم $7/5\%$ ، حداقل سختی (۴۰ نیوتن)، میزان فرسایش پذیری (کمتر از ۱٪) و میزان ماده موثره موجود در هر قرص به‌طور میانگین در محدوده ۹۰-۱۱۰ مطابق با معیارهای فارماکوپه آمریکا (USP) می‌باشند.



نمودار شماره ۱: تأثیر روش ساخت قرص بر آزادسازی دارو از ماتریکس‌های حاوی بیژواکس (روش تهیه مذاب گرم HF.BW در برابر تراکم مستقیم DC.BW)

ساختار موم‌ها نسبت داد. به‌عنوان مثال کارنوبواکس حاوی درصد کمتری از اسیدهای چرب آزاد (با قدرت اسیدی برابر ۷-۲) نسبت به بیزواکس (با قدرت اسیدی برابر ۲۴-۱۷) می‌باشد. از طرف دیگر میزان استرهای چرب کارنوبواکس (با قدرت استری ۸۵-۷۵) بیش از بیزواکس (با قدرت استری ۷۹-۷۲) می‌باشد. علاوه بر این کارنوبواکس حاوی ۵٪ از ترکیبات رزینی است (۱۷).

مقایسه آزادسازی دارو از ماتریکس‌های هیدروفیل نشان داد، در بین سه ماتریکس هیدروفیل (هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، سلولز میکرو کریستالین-آویسل- و پلی وینیل پیرولیدون) بالاترین میزان آزادسازی سولفات روی مربوط به HPMC می‌باشد. همچنین در میان صمغ‌های طبیعی نیز، ماتریکس تهیه شده با گوار، سرعت آزادسازی بالاتری را برای دارو فراهم می‌نماید.

در زمینه تأثیر حضور عوامل رقیق‌کننده مختلف بر آزادسازی دارو از ماتریکس هیدروفوب، نتایج این مطالعه نشان داد که آویسل و PEG بارزترین نقش را بر افزایش سرعت آزادسازی زینک سولفات از ماتریکس‌های مومی دارند. این موضوع در مورد آویسل احتمالاً ناشی از خواص تورم‌پذیری بالاتر این رقیق‌کننده است که منجر به تخریب سریع‌تر قرص می‌شود. با این حال در مورد PEG، افزایش نسبی آبدوستی ماتریکس (در مقادیر بالای حدود ۲۵٪) سبب آزادسازی بیشتر سولفات روی می‌شود. تأثیر لاکتوز و کلسیم فسفات دی‌بازیک (Emcompress) بر سرعت رهش دارو از ماتریکس‌های مومی تقریباً مشابه همدیگر است. همچنین مشخص گردید با افزایش نسبت هر یک از این رقیق‌کننده‌ها در فرمولاسیون، سرعت رهش دارو از فرمولاسیون افزایش می‌یابد. در مطالعه انجام شده توسط Elshanawany نیز نتایج مشابهی به دست آمد. در مطالعه مزبور نشان داده شد که رهش

آزادسازی دارو از قرص‌های ماتریکسی ممکن است تحت تأثیر دامنه اندازه ذره‌ای گرانول‌های تهیه شده و نیز سختی ماتریکس قرار گیرد. به‌منظور مطالعه اثر این پارامترها بر آزادسازی سولفات روی از ماتریکس‌های مومی، دو فرمولاسیون با پایه چرب یعنی فرمولاسیون‌های حاوی بیزواکس (کارنوبواکس) و ۱۵٪ آویسل (فرمولاسیون‌های با کد HF.CW.AV15% و HF.BW.AV15% از جدول شماره ۱) با دو توده گرانولی جدا از هم (یکی در محدوده اندازه‌های ذره‌ای ۴۲۵-۳۰۰ میکرون و دیگری در محدوده اندازه ذره‌ای ۸۰۰-۶۵۰ میکرون) تهیه و از لحاظ آزادسازی دارو مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد در هر دو فرمولاسیون، آزادسازی دارو مستقل از اندازه ذره‌ای گرانول‌ها می‌باشد. همچنین مطالعه تأثیر سختی ماتریکس (در حین پرس قرص) بر آزادسازی دارو از ماتریکس‌های فوق در سه محدوده سختی ۵۰-۴۰ نیوتن، ۶۰-۵۰ نیوتن و ۷۰-۶۰ نیوتن نشان داد که سختی ماتریکس نیز بر آزادسازی بی‌تأثیر است (منحنی‌ها آزادسازی نشان داده نشد). بررسی اثر نیروی پرس روی آزادسازی فیل پروپانول آمین از قرص‌های حاوی لاکتوز نیز نشان داد که نیروی کمپرس اثر فراوانی روی سرعت آزادسازی دارو از ماتریکس ندارد (۱۶). در مطالعه آزادسازی ترامادول هیدروکلراید از ماتریکس مومی گلیسرول بهنات نیز مشاهده شد که تغییر نیروی پرس تأثیر زیادی در آزادسازی دارو از قرص ایجاد نمی‌کند (۱۳).

مقایسه آزادسازی دارو از ۳ ماتریکس مومی بیزواکس، کارنوبا واکس و روغن کرچک هیدروژنه نشان داد که کارنوبواکس آهسته‌ترین رهش و روغن کرچک هیدروژنه بیشترین سرعت رهش را ایجاد می‌کند. علاوه بر آن اضافه کردن استتاریل الکل و استتاریک اسید به این پایه‌های مومی سبب کندتر شدن بیشتر رهش دارو از فرمولاسیون خواهد شد. این تفاوت در سرعت رهش دارو را می‌توان به تفاوت

دیفوزیون Fickian مواجه هستیم. از طرف دیگر وقتی نمای انتشار در محدوده $n > 0.45$ تا $n > 0.89$ باشد، مکانیسم انتشار non-Fickian یا anomalous است که نشان می‌دهد علاوه بر پدیده انتشار، ماتریکس پلیمری نیز دچار تغییر حالت (ایجاد تورم یا خوردگی) شده یا زنجیره پلیمری از هم باز شده است. این حالت معمولاً در پلیمرهای هیدروفیلیک که در تماس با آب متورم می‌شوند دیده می‌شود (۱۹).

در مطالعه حاضر، مقدار نمای انتشار (n) فرمولاسیون‌های تهیه شده در محدوده $0.124-0.601$ قرار دارد. بدین ترتیب دو فرمولاسیون DC.G و DC.GX1 که در ساختمان آن‌ها از پلیمرهای گوار و زانتان استفاده شده است، دارای نمای انتشاری بزرگ‌تر از 0.45 بوده و مکانیسم آزادسازی دارو در آن‌ها از نوع دیفوزیون غیرفیککی است ولی برای سایر فرمولاسیون‌ها که در ساختمانشان پلیمرهای هیدروفوب به صورت تنها یا همراه با مقادیر مختلفی از رقیق‌کننده‌های آویسل، PEG و کلسیم فسفات وجود دارد، مقدار n کوچک‌تر از 0.45 و خارج از محدوده مدل کورسمیر-پپاس بوده و بنابراین نمی‌توان نحوه آزادسازی دارو از این ماتریکس‌ها را به روشنی پیش‌بینی نمود. به نظر می‌رسد در این گونه دستگاه‌های آهسته رهش مکانیسم کمپلکسی شامل تورم، دیفوزیون، خوردگی و تغییر حالت ماتریکس دخالت داشته باشد (۱۹).

نتیجه‌گیری:

قرص‌های آهسته رهش ماتریکسی سولفات روی که به روش مذاب گرم و از موم‌هایی مانند کارنوبواکس یا بیزواکس تهیه شده‌اند، قادرند پروفایل آزادسازی یکنواخت و پیوسته‌ای ایجاد نمایند که می‌تواند ضمن حذف عوارض گوارشی دارو (ناشی از آزادسازی تدریجی) سبب جذب بهتر روی از دستگاه گوارش در مقایسه با اشکال دارویی معمولی آن گردد.

نیتروفورانتوئین از قرص‌های مومی (تهیه شده به روش مذاب گرم) حاوی آویسل نسبت به قرص‌های حاوی Emcompress سریع‌تر می‌باشد (۱۸).

در مجموع با توجه به پروفایل آزادسازی زینک سولفات از ماتریکس‌های مومی مختلف و با در نظر داشتن معیارهای فارماکوپه ای در مورد داروهای با خواص فیزیکوشیمیایی مشابه سولفات روی (که در ماتریکس‌های مومی فرموله شده و در فارماکوپه آمریکا دارای منوگراف مستقل هستند، نظیر پتاسیم سیترات) می‌توان ۴ فرمولاسیون HF.BW.AV15%، HF.BW.EMC25%، HF.CW.AV15% و آزاد شده در نیم ساعت اول از محدود $10 \pm 45\%$ خارج نیست و در یک ساعت اول در محدوده $10 \pm 60\%$ و پس از ساعت ۳ بیشتر از 80% دارو را آزاد نموده‌اند، به عنوان فرمولاسیون‌هایی با الگوی آزادسازی مطابق با استانداردهای فارماکوپه آمریکا (USP) انتخاب نمود (۸). زمان متوسط انحلال (MDT) برای این ۴ فرمولاسیون در محدوده ۲-۱/۶ ساعت و درصد کارایی انحلال ($DE_8\%$) آن‌ها در محدوده ۷۲-۶۹٪ می‌باشد (جدول شماره ۳).

نتایج جاسازی (Fitting) داده‌های آزادسازی در مدل‌های درجه صفر، درجه یک، هیگوجی و هیسکون-کراول نشان داد که در هر ۴ فرمولاسیون منتخب ضریب همبستگی مدل هیگوجی بیشتر از سایر مدل‌ها بوده و با آن‌ها اختلاف معنی‌دار دارد ($P < 0.05$)؛ بنابراین می‌توان گفت آزادسازی دارو وابسته به ریشه دوم زمان بوده و از مدل هیگوجی تبعیت می‌کند.

همچنین با وارد نمودن داده‌های آزادسازی دارو (در محدوده 60% تا 200%) در معادله Korsmeyer peppas و تعیین نمای انتشار (n) می‌توان به مکانیسم آزادسازی دارو پی برد. زمانی که $n = 0.45$ باشد، دیفوزیون ساده مولکول‌های دارو تحت تأثیر گرادیان غلظت رخ داده و با مکانیسم موسوم به

تشکر و قدردانی:

داروسازی و علوم دارویی اصفهان به ثبت رسیده است
می‌باشد. بدین وسیله از حمایت دانشگاه علوم پزشکی
اصفهان در انجام این پژوهش قدردانی می‌شود.

این طرح برگرفته از پایان‌نامه دانشجویی به
شماره ۴۲۴ که در اردیبهشت ماه ۱۳۸۹ در دانشکده

منابع:

1. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book. Elsevier Health Sciences; 2012.
2. Hashemipour M, Kelishadi R, Shapouri J, Sarrafzadegan N, Amini M, Tavakoli N, et al. Effect of zinc supplementation on insulin resistance and components of the metabolic syndrome in prepubertal obese children. *Hormones (Athens)*. 2009; 8(4): 279-85.
3. Bishop L, Fody P, Schoe HL. Clinical chemistry principles, procedures correlations. 5th ed. Philadelphia: Lippinocch Williams and Wilkins; 2004.
4. Prasad AS. Zinc deficiency: Has been known of for 40 years but ignored by global health organisations. *Brit Med J Pub Group*. 2003; 32(6): 409-10.
5. Shrimpton R, Gross R, Darnton-Hill I, Young M. Zinc deficiency: What are the most appropriate interventions? *Brit Med J*. 2005; 330(7487): 347-9.
6. European Food Safety Authority (EFSA), scientific opinion on safety and efficacy of zinc compounds as feed additives. *EFSA J*. 2012; 10(11): 2970. Available from: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2572>.
7. Uhumwangho M, Okor R. Studies on the compressibility of wax matrix granules of acetaminophen and their admixtures with various tableting bases. *Pak J Pharm Sci*. 2006; 19(2): 103-7.
8. The United States pharmacopeia, The National formulary; 1980. Available from: <https://searchworks.stanford.edu/view/10824871>.
9. Kim IH, Park JH, Cheong IW, Kim JH. Swelling and drug release behavior of tablets coated with aqueous hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP) nanoparticles. *J Control Release*. 2003; 89(2): 225-33.
10. Samaha D, Shehayeb R, Kyriacos S. Modeling and comparison of dissolution profiles of diltiazem modified-release formulations. *Diss Technol*. 2009; 16(2): 41-6.
11. Banker GS. Modern pharmaceuticals. 4th ed. New York: Marcel Dekker Inc; 2002.
12. Cao Q-R, Kim T-W, Lee B-J. Photoimages and the release characteristics of lipophilic matrix tablets containing highly water-soluble potassium citrate with high drug loadings. *Int J Pharm*. 2007; 339(1-2): 19-24.
13. Obaidat AA, Obaidat RM. Controlled release of tramadol hydrochloride from matrices prepared using glyceryl behenate. *Eur J Pharm Biopharm*. 2001; 52(2): 231-5.
14. Ozyazıcı M, Gokce EH, Ertan G. Release and diffusional modeling of metronidazole lipid matrices. *Eur J Pharm Biopharm*. 2006; 63(3): 331-9.
15. Dunstan DE, Hagfeldt A, Almgren M, Siegbahn HO, Mukhtar E. Importance of surface reactions in the photochemistry of zinc sulfide colloids. *J Phys Chem*. 1990; 94(17): 6797-804.
16. Liu J, Zhang F, McGinity JW. Properties of lipophilic matrix tablets containing phenylpropanolamine hydrochloride prepared by hot-melt extrusion. *Eur J Pharm Biopharm*. 2001; 52(2): 181-90.
17. Boylan JC. Handbook of pharmaceutical excipients. *J Am Pharm Assoc*. 1996; 22(6): 49-50.
18. El-Shanawany S. Sustained release of nitrofurantoin from inert wax matrixes. *J Control Release*. 1993; 26(1): 11-9.
19. Nalluri B, Jyothermayi D, Anusha D, Maheswari K. Controlled release tablet formulations of carvedilol. *J Chem Pharm Res*. 2012; 4: 4266-74.

Use of lipophilic and hydrophilic polymers in production of sustained release zinc sulfate tablets

Tavakoli N¹, Mostafavi SA^{2*}, Movahedian-Attar A², Foroughi MH³

¹Novel Drug Delivery Systems Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran; ²Pharmaceutical Sciences Research Center, Pharmaceutics Dept., Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran; ³Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran.

Received: 1/Dec/2014

Accepted: 25/Feb/2017

Background and aims: Zinc sulfate administered to correct zinc deficiency. Its oral administration has shown serious digestive side effects and sometimes it has led to the lack of use it. The main aim of the present study was to use lipophilic and hydrophilic polymers in production of sustained release zinc sulfate tablets over an extended period of time.

Methods: Sustained release (SR) zinc sulfate tablets were prepared using either lipophilic-based matrix or hydrophilic matrix system or natural polymers by either hot-fusion (HF) granulation or direct compression (DC) method. Physical and chemical features of provided SR tablets including hardness, friability, and weight variation, disintegration time, swelling index, content uniformity and drug release behavior were evaluated. The drug concentration was assayed by an atomic absorption spectrophotometer at 213.8 nm.

Results: Most of the prepared formulations showed acceptable physicochemical properties. Among 30 formulations, SR tablets with lipophilic matrix-based showed more predictable release profiles compared to tablets prepared based on hydrophilic or natural matrixes. Tablets containing carnauba wax showed slower release while tablets with hydrogenated castor oil represented faster release profile. A few lipophilic matrix tablets containing zinc sulfate (110 mg), beeswax (or carnauba wax) and Avicel (or Emcompress) were selected as the optimum formulations showing release profiles based on USP criteria for lipophilic-based SR tablets. The mean dissolution time (MDT) and dissolution efficiency (DE8%) of selected formulations were 1.69-1.95 hr and 69.3-71.8%, respectively. Tablet hardness and granule size had no effects on release rate. The drug release kinetic followed Higuchi model.

Conclusion: Lipophilic based SR tablets of zinc sulfate is suggested as an alternative for capsule or syrup of the drug which have digestive side effects.

Keywords: Zinc sulfate, Lipophilic matrix, Hydrophilic matrix, Sustained release tablets.

Cite this article as: Tavakoli N, Mostafavi SA, Movahedian-Attar A, Foroughi MH. Use of lipophilic and hydrophilic polymers in production of sustained release zinc sulfate tablets. *J Shahrekord Univ Med Sci.* 2018; 20(1): 22-35.

***Corresponding author:**

Pharmaceutical Sciences Research Center, Pharmaceutics Dept., Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran. Tel: 00989133111863, E-mail: mostafavi@pharm.mui.ac.ir