

آزادسازی کنترل شده داروی استامینوفن از سیستم تحویل پلی اتیل سلولوز

Controlled Release of Acetaminophen from Polyethylcellulose Delivery System

ایران عالم زاده، منوچهر و توفی

خ آزادی، دانشگاه صنعتی شریف، مرکز تحقیقات مهندسی بیوشیمی و کنترل محیط زیست

دریافت: ۷۷/۸/۲۴، پذیرش: ۷۸/۸/۲۲

چکیده

بطور کلی، استفاده مستقیم از مواد دارویی باعث افزایش غلظت آنها در خون بیش از سطح مجاز و کاهش سریع آن به زیر مقدار حداقل می شود که غلظت زیاد، آثار جانبی نامطلوب و مضر برای سلامتی شخص داشته و کاهش سریع غلظت نیز مصرف بیشتر دارو را ایجاب می کند. یکی از روشهای مبارزه با این مشکل و افزایش بازده مصرف این مواد، استفاده از سیستمهای آزادسازی کنترل شده است.

داروی مسکن استامینوفن با استفاده از روش پراکنندگی ماده فعال در شبکه پلیمری پلی اتیل سلولوز و با استفاده از روش تغییر حلال در تهیه سیستم ماتریسی بررسی شد. خروج عامل فعال در این سیستم از طریق نفوذ و سایش است. نتایج مطالعات اثر pH بر آزادسازی دارو در شرایط یکسان نشان می دهد که آزادسازی از اتیل سلولوز پلیمری وابسته به pH است و در pHهای پایین آزادسازی کندتر انجام می شود، ولی در pHهای بالا تغییر محسوسی مشاهده نمی گردد. با افزایش دور همزن، مقاومت در برابر نفوذ عامل فعال در فاز مایع کمتر شده و سرعت آزادسازی بیشتر می شود. با افزایش میزان دارو در پلیمر، پیچیدگی سیستم کاهش می یابد و در نتیجه آزادسازی راحت تر انجام می گیرد. مطالعه تغییرات میزان آزادسازی با اندازه ذرات ماتریس نشان می دهد که هرچه اندازه ذرات کوچکتر باشد، سطح تماس ذرات با سیال بیشتر شده و در نهایت میزان نفوذ ماده فعال بیشتر خواهد شد.

واژه های کلیدی: آزادسازی کنترل شده، سیستم تحویل پلیمری، داروی فعال، نفوذ، اتیل سلولوز

Key Words: controlled release, polymeric delivery system, active drug, diffusion, ethylcellulose

مقدمه

حذف آثار مضر این مواد لازم است که آزادسازی کنترل شده این مواد مورد توجه و بررسی قرار گیرد [۹-۱].

اساس فرمولبندی آزادسازی کنترل شده شامل یک ماده فعال مانند (دارو) سموم، آفات کشاورزی، مواد مغذی و معمولاً یک حامل از پلیمرهاست و این دو به گونه ای قرار می گیرند که ماده فعال در هدف مورد نظر و در یک محدوده زمانی با شدت کنترل شده آزاد شود. آزادسازی کنترل شده بر اساس مکانیسم کنترل کننده شدت آزادسازی

آزادسازی کنترل شده طی دو دهه گذشته در زمینه های مختلف پزشکی، دارویی، کشاورزی و بیوتکنولوژی مورد توجه بسیار واقع شده است. موادی مانند داروها، آنزیمها، مواد مغذی و سموم آفات نباتی چنانچه بی رویه و کنترل نشده مصرف شوند، می توانند آثار مخربی بر محیط زیست و سلامتی انسان داشته باشند. از این رو، برای کاهش یا

به ترتیب زیر دسته‌بندی می‌شود:

- نفوذ، در این حالت عامل فعال از درون پلیمر شدت آزادسازی را کنترل می‌کند. بسیاری از وسایل نفوذ کننده از نوع مخزنی و ماتریسی‌اند.

- سیستم فرسایشی یا واکنش شیمیایی کنترل، در این سیستم‌های انتقال دهنده، پلیمر تنها یک حامل بی‌اثر نیست بلکه به صورت عامل موثر در فرایند آزادسازی ظاهر می‌شود.

- متورم شدن، این سیستمها از پراکنده کردن ماده فعال در یک شبکه پلیمری که نسبت به ماده فعال غیر قابل نفوذ است، ساخته می‌شوند و اگر شبکه پلیمری حامل دارو در یک محیط سیال قرار گیرد، سیال باعث متورم شدن آن می‌شود. در این حالت، مجراهایی در شبکه پلیمری ایجاد می‌شود که خروج ماده فعال را سرعت می‌بخشد.

- سیستمهای پمپ کننده اسمزی، یک پمپ اسمزی ساده دارای هسته جامد فشرده است که شامل عامل فعال قابل حل در آب است. این هسته به وسیله غشای پلیمری پوشیده می‌شود و در روی آن سوراخی جهت خروج ماده فعال قرار دارد. اگر این مجموعه درون سیال قرار گیرد، آب از راه غشای پلیمری نفوذ می‌کند و یک فشار اسمزی در داخل سیستم ایجاد می‌شود. این فشار باعث می‌گردد دارو با شدت ثابت به خارج از سوراخ پمپ شود.

پلیمرهایی که برای وسایل ماتریسی بکار گرفته می‌شوند دارای مزایایی برای آزادسازی کنترل شده‌اند که از این قرار است:

این مواد پلیمری خواص مکانیکی خوبی دارند. مثلاً نسبت به ماده فعال مورد نظر نفوذ پذیرند، سمی نیستند و مصرف آنها اثر نامطلوب بر بدن انسان ندارد، براحتی قالب‌گیری شده و با فنون ساده قابلیت شکل‌گیری دارند. خاصیت نفوذ پذیری ماده فعال در آنها در صورت طولانی شدن زمان عملیات تماس با سیال تغییر نمی‌کند.

پلیمرهایی که در این زمینه کاربرد گسترده‌ای دارند عبارتند از: متیل سیلوکس‌ها، هیدروکسی آلکیل متاکریلات، کاپلیمرهای هیدروکسی اتیل متاکریلات، متیل متاکریلات، اتیل وینیل استات، پلی‌آکریل آمید، پلی‌وینیل استات پلی‌اتیلن، پلی‌اتیل سلولوز و پلی‌اتر یورتان [۵-۱۱]. از پلیمرهای یادشده، اتیل سلولوز در فرایند آزادسازی کنترل شده داروهای محلول در آب به عنوان حاملی که آزادسازی دارو از آن تدریجی و پایدار است، کاربرد گسترده‌ای دارد [۴-۲]. در مورد آزادسازی کنترل شده داروی مسکن استامینوفن در پلیمرها مطالعات زیادی انجام شده است [۱۵-۱۰، ۳]. اثر پوشش داروی استامینوفن با لایه‌های پلیمری در آزادسازی، حاکی از سرعت زیاد آزادسازی در حالت محدودیت تعداد لایه‌های پلیمری است. با افزایش تعداد لایه‌های پوشش دارو، آزادسازی بسیار طولانی می‌شود [۱۰]. مشابه‌سازی کامپیوتری اثر درمانی داروی استامینوفن در کاهش دمای بدن بر حسب

زمان، از لحاظ غلظت داروی موثر و ضخامت لایه پوششی دارو، حاکی از آزادسازی دارو طی ۱۲ ساعت به صورت تابع درجه صفر است [۱۱]. آزادسازی کنترل شده استامینوفن در پلیمر جاذب آب سدیم آلزینات با استفاده از عوامل اتصال جانبی مانند کلسیم کلرید، حاکی از آزادسازی به میزان ۹۰ درصد پس از ۶ ساعت در ذرات کروی ریز دارو بدون هیچ گونه مواد پرکننده است. در حالی که با استفاده از قرصهای متراکم حاوی پلیمر، آزادسازی پس از ۱۲ ساعت تا میزان ۹۰ درصد می‌رسد. میزان ماده فعال دارو در دو حالت یکسان در نظر گرفته شده است [۱۲].

آزادسازی کنترل شده استامینوفن در پلیمر اتیل سلولوز تهیه شده با استفاده از روشهای حلال و اختلاط فیزیکی بررسی شده است. سینتیک آزادسازی حاکی از مدل کنترل نفوذی در مورد استفاده از حلال و مدل سینتیک درجه اول در مورد اختلاط فیزیکی است [۱۳]. معلوم شد که پایداری میکروکپسول استامینوفن در پلی‌اتیل سلولوز در طول ۳/۸ سال کاملاً ثابت و میزان آزادسازی استامینوفن (در زمان ۱/۲ ساعت) پس از طی این مدت (۳/۸ سال) مشابه زمان ساخت آن است [۱۵]. در این مطالعه، داروی مسکن استامینوفن با استفاده از روش پراکنده‌سازی ماده فعال در شبکه پلیمری پلی‌اتیل سلولوز تثبیت و اثر بسیاری از عوامل بر آزادسازی کنترل شده دارو بررسی شد.

تجربی

مواد و دستگاهها

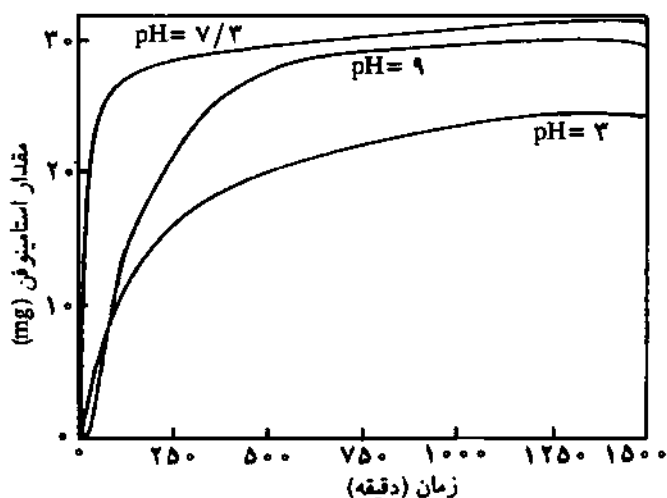
ماده فعال مورد استفاده استامینوفن خالص است که از شرکت داروسازی آریا تهیه گردید. ترکیب پلیمری مصرفی پلی‌اتیل سلولوز است. برای تهیه وسایل ماتریسی از روش تبخیر حلال استفاده شد [۲].

پلی‌اتیل سلولوز یک ترکیب اتیل اتری سلولوز است و به شکل جامدی سفید رنگ با ۴۸ درصد اتوکسی است. با توجه به طول موج جذب ۲۴۴ nm برای استامینوفن، غلظتهای متفاوت از استامینوفن در بافر با pH های، ۳، ۷/۳ و ۹ تهیه و با استفاده از نور طیف سنج UV-vis میزان جذب نوری (OD) نمونه‌ها بر حسب غلظت استامینوفن مشخص گردید که نتایج در شکل ۱ نشان داده شده است. ارقام مشاهده شده در واقع میانگین میزان جذبه‌های بدست آمده در غلظتهای مشخص در سه pH مختلف است.

روشها

تبخیر حلال برای تهیه وسایل ماتریسی

روش کار بدین ترتیب است که مقدار مشخصی پلیمر اتیل سلولوز در



شکل ۲ - مقایسه مقادیر آزادسازی استامینوفن با زمان در pHهای مختلف در دمای 38°C ، دور 125 rpm ، قطر ذرات بین $177-84\text{ }\mu\text{m}$ و درصد دارو $49/19$.

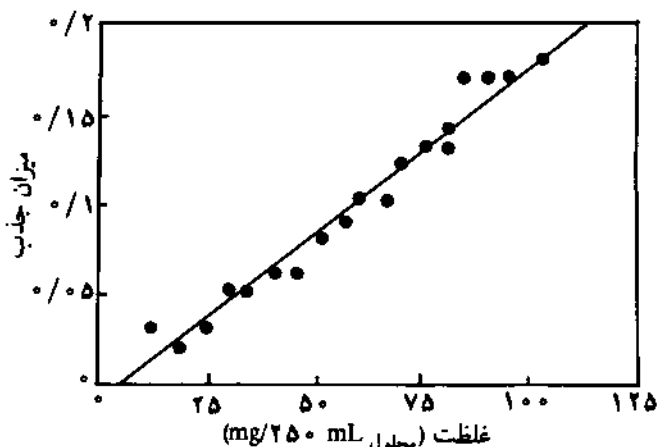
آزادسازی دارو از پلیمر اندازه گیری می شود. در این آزمایشها عواملی مانند دور همزن، pH و میزان داروی موجود در ماتریسها بررسی شده اند. میزان استامینوفن با استفاده از روش طیف نورسنجی فرابنفش در طول موج 242 nm مشخص گردید [۲].

از آنجا که به هنگام تهیه دانه ها با اندازه های متفاوت مقداری اتلاف در سیستم صورت می گیرد و مقادیر پلیمر و دارو، با مقادیر اولیه که با یکدیگر مخلوط شده برابر نیست، لازم است که آزمایش جهت تعیین میزان استامینوفن در دانه ها انجام گیرد [۲]. به همین جهت دانه ها با اندازه های مشخص ابتدا در حلال اتیل کلرید حل شده و جهت انحلال کامل پلیمر و آزاد شدن دارو برای مدت 30 دقیقه در تکان دهنده با دور 90 rpm مخلوط می شوند. سپس، با افزودن مقداری از محلول بافر و انجام طیف نورسنجی در 242 nm ، میزان دارو در نمونه ها مشخص می شود. همان طور که در جدول ۱ نشان داده شده در این مطالعه درصدهای مختلفی از دارو در دانه ها تثبیت شده اند.

نتایج

اثر pH بر آزادسازی داروی استامینوفن در دمای 38°C و دور 125 rpm در شکل ۲ مشاهده می شود.

نتایج حاکی از آن است که در pHهای پایین آزادسازی کندتر است و در pHهای بالاتر تغییر محسوس نیست. هرچه اختلاط بیشتر شود، مقاومت در برابر نفوذ عامل فعال در فاز مایع کمتر می شود و



شکل ۱ - منحنی استاندارد میانگین میزان جذب استامینوفن در غلظتهای مختلف در pHهای ۳، ۷/۳ و ۹.

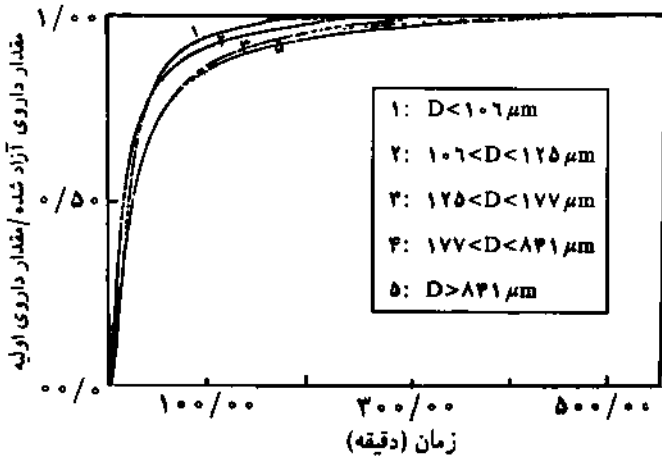
حلال اتیل کلرید حل می شود. پس از انحلال کامل، مقدار معینی استامینوفن به مجموعه اضافه و ترکیب حاصل به مدت 30 دقیقه در تکان دهنده با دور ملایم 90 rpm قرار می گیرد تا استامینوفن بطور یکنواخت در محلول پراکنده شود. فاز آبی محلول سیر شده آمونیم کلرید است که در دمای 60°C و دور 650 rpm قرار می گیرد. سپس، فاز آبی به صورت مداوم به فاز آبی اضافه می شود. به علت تلاطم موجود در سیستم، فاز آبی در فاز آبی پراکنده شده و در دمای بالای فاز آبی، حلال از درون قطرات پراکنده شده در این فاز تبخیر می شود. پس از 5 ساعت محلول صاف شده و دانه های اتیل سلولوز حاوی استامینوفن جدا می گردد. دانه ها سه بار با آب مقطر شسته شده و در خلاء در 50°C خشک، آسیاب و دانه بندی می شوند.

آزادسازی استامینوفن از دانه ها

این بررسی در ارلتهای 500 mL دارای 100 mg از دانه های پلیمری حاوی استامینوفن صورت می گیرد که به آن 250 mL بافر در دمای 37°C در تکان دهنده با دور مشخص قرار گرفته و در زمانهای مشخص میزان

جدول ۱ - مقادیر استامینوفن موجود در پلیمر برای ماتریسهای مختلف.

نوع ماتریس	درصد دارو در پلیمر
۱	۹۰/۵۳
۲	۵۹/۶۵
۳	۴۹/۱۹
۴	۳۲/۴۵
۵	۲۵/۱۲
۶	۱۸/۵۳



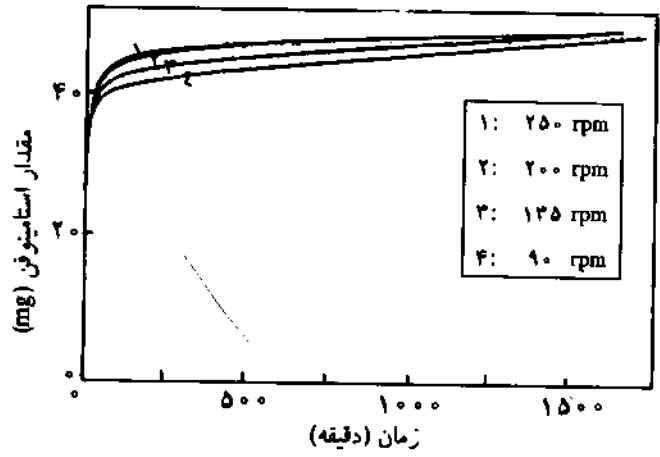
شکل ۵- مقایسه تغییرات مقدار داروی آزاد شده از ماتریسهای پلیمری در اندازه‌های مختلف با زمان در شرایط دمای ۳۷°C، pH=۷/۳ و دور ۱۳۵ rpm و درصد دارو ۹۰/۵۳.

(یعنی از ۱۸/۵۳ تا ۹۰/۵۳ درصد) در این صورت تخلخلهای پیوسته یا مجراهایی در درون ماتریس حاصل می‌شود که نفوذ دارو از درون این مجراها صورت گرفته و ماده فعال راحت‌تر از این مجراها به خارج هدایت می‌شود. این پدیده با توجه به تخلخل دانه‌های ماتریس حاوی دارو و همچنین شکل ۴ قابل پیش‌بینی است. این نتایج با مطالعات سایر محققان نیز مطابقت دارد [۳-۸].

همچنین، جدول ۲ نشان‌دهنده مقدار اولیه داروی تثبیت‌شده و میزان درصد آزادسازی حالت تعادل نمونه‌های ماتریس تهیه شده است. در این جدول مشاهده می‌شود که با افزایش مقدار اولیه داروی تثبیت شده در ماتریسها، میزان آزادسازی دارو در نهایت بیشتر است و با کاهش مقدار اولیه دارو، آزادسازی بشدت کاهش می‌یابد که نشان دهنده سهولت آزادسازی ماده فعال در غلظت زیاد داروی تثبیت‌شده در ماتریسهاست. نتایج حاصل از اثر اندازه ذرات روی آزادسازی دارو در شکل ۵

جدول ۲- مقایسه درصد داروی اولیه تثبیت شده در ماتریسها بر میزان نهایی آزادسازی دارو در pH=۷/۳، قطر ذرات بین ۱۷۷-۸۴۱ μm و دور ۱۳۵ rpm.

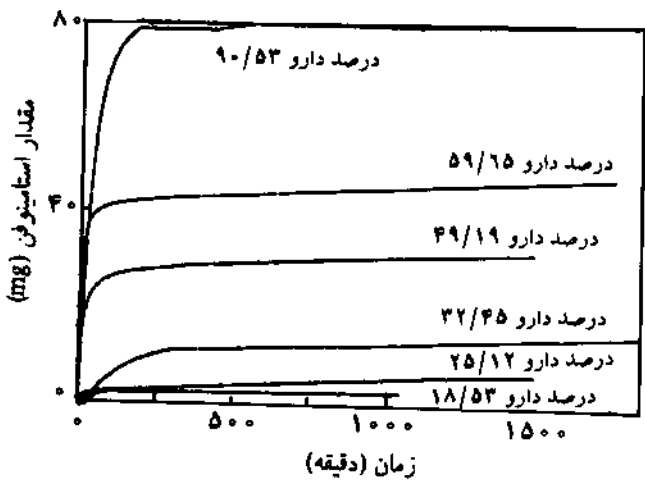
درصد آزادسازی نهایی دارو	درصد داروی اولیه
۸۷/۶۶	۹۰/۵۳
۷۹/۸۴	۵۹/۶۵
۶۲/۵۵	۴۹/۱۹
۴۸/۰۹	۳۲/۴۵
۱۸/۶۰	۲۵/۱۲
۱۷/۸۶	۱۸/۵۳



شکل ۳- مقایسه مقادیر آزادسازی استامینوفن در دوره‌های مختلف در شرایط دمای ۳۷°C، pH=۷/۳، قطر ذرات بین ۱۷۷-۸۴۱ μm و میزان دارو در پلیمر ۵۹/۶۵ درصد است.

در نتیجه با افزایش دور همزن مقدار آزادسازی بیشتر می‌شود. نتایج اثر دور همزن بر آزادسازی دارو در شکل ۳ نشان داده شده است.

نتایج آزادسازی استامینوفن با میزان اولیه داروی تثبیت شده در پلیمر در شکل ۴ نشان داده شده است. با توجه به این شکل هرچه مقدار دارو در پلیمر بیشتر باشد، میزان پیچیدگی سیستم کاهش می‌یابد و در نتیجه آزادسازی راحت‌تر انجام می‌شود. این نتایج با نتایج مطالعات محققان دیگر نیز مطابقت دارد [۳-۸]. از آنجا که در این مطالعه میزان داروی تثبیت شده در پلیمر با غلظت زیاد ۱۰ درصد مطرح است،



شکل ۴- مقایسه مقادیر آزادسازی استامینوفن با زمان در مقادیر مختلف استامینوفن در شرایط دمای ۳۷°C و pH=۷/۳، قطر ذرات بین ۱۷۷-۸۴۱ μm و دور ۱۳۵ rpm.

- Ind. Pharm.*; **20**, 5, 769-78, 1994.
3. Shaikh N. A., Abidi S. E. and Bloch L. H.; *Drug Dev. Ind. Pharm.*; **13**, 8, 1345-69, 1987.
 4. Shaikh N. A., Abidi S. E. and Bloch L. H.; *Drug Dev. Ind. Pharm.*; **13**, 14, 2495-818, 1987.
 5. Sefton M. V., Brown L. R. and Langer R. S.; *J. Pharm. Sci.*; **73**, 2, 21-24, 1984.
 6. Reinhart C. T. and Peppas N. A.; *J. Membr. Sci.*; **18**, 227-39, 1984.
 7. Langer R. S., Hsieh D. S. T., Peil A., Bawa R. and Rhine W.; AICHE Symposium Series; Chandrasekaran S. K. (Ed.), **77**, 1981.
 8. Susoki K. and Price J. C.; *J. Pharm. Sci.*; **74**, 1, 21-4, 1985.
 9. Bindschaedler C., Leong K., Mathiowitz E. and Langer R.; *J. Pharm. Sci.*; **77**, 696-8, 1988.
 10. Altaf S. A., Hoag S. W. and James W.; *Drug Dev. Ind. Pharm.*; **24**, 8, 737-46, 1998.
 11. Hossain M. and Ayres J. W.; *J. Pharm. Sci.*; **8**, 5, 444-8, 992.
 12. Rubio M. R. and Ghaly E. S.; *Drug Dev. Ind. Pharm.*; **20**, 7, 1239-51, 1994.
 13. Hernandez J. I., Ghaly E. S., Malave A. and Marti A.; *Drug Dev. Ind. Pharm.*; **20**, 7, 1253-65, 1994.
 14. Fujimori J., Machida Y., Tanaka S. and Nagai T.; *Int. J. Pharm.*; **119**, 47-55, 1995.
 15. Bakan J. A. and Powell T. C.; *Controlled Release Delivery Systems*; Roseman T. J. and Mandorf S. Z. (Eds.); Burand American, Dayton, Ohio; 1983.

نشان داده شده است. با توجه به این شکل مشاهده می شود که هرچه اندازه ذرات کوچکتر باشد، آزادسازی سریعتر صورت می گیرد و در واقع با کوچک شدن اندازه ذرات، سطح تماس آنها با سیال بیشتر شده و از این رو، نفوذ ماده فعال بیشتر خواهد شد. در این مطالعه قطر ذرات از $10.6 \mu\text{m}$ تا $8.4 \mu\text{m}$ متغیر بود.

نتیجه گیری

ماده فعال استامینوفن با استفاده از روش تبخیر حلال در پلیمر اتیل سلولوز به صورت ماتریسی تثبیت و میزان آزادسازی دارو در شرایط مختلف در محیط خارج بررسی شد. اثر pH بر آزادسازی دارو حاکی از آن است که میزان آزادسازی در pH بالا سریعتر از pH پایین است. اثر دور همزن بر میزان آزادسازی حاکی از آن است که با افزایش دور همزن سرعت آزادسازی بیشتر می شود، لیکن در نهایت به علت نفوذ کنترل کننده سیستم جداکننده آزادسازی ثابت است. تاثیر میزان اولیه دارو بر سرعت آزادسازی نیز بررسی شد و نتایج نشان می دهد که هرچه میزان اولیه داروی تثبیت شده در سیستم بیشتر باشد، آزادسازی راحت تر انجام می شود. قطر ذرات پلیمر نیز در آزادسازی ماده فعال استامینوفن موثر است و برای ذرات با قطر کمتر، به دلیل تماس بیشتر ذرات در محیط مایع، نفوذ ماده استامینوفن از ماتریس راحت تر است.

مراجع

1. Fan L. T. and Singh S. K.; *Controlled Release*; Springer-Verlag, Berlin, Heiden Berg, 1989.
2. Kristmunds Doltir T. K. and Ingvarsdottir K.; *Drug Dev.*