ORIGINAL ARTICLE

Investigating the Impacts of the Amount and Type of Polymer on Solid State Physical Stability and Dissolution of Diltiazem Sustained Release Tablets

Reza Enayatifard[1],
Majid Saeedi[1],
Jafar Akbari[1],
Vajiheh Shafiee[2]

[1] Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Pharmacist

(Received October 26, 2011 ; Accepted January 2, 2012)

Abstract

Background and purpose: The dissolution of a drug has an important role in its bioavailability. Any change in the physico-chemical properties can result in changes in the drug release, and furthermore in its bioavailability. In order to overcome such changes, it is necessary to determine the storage conditions required for obtaining a desired drug release.

Materials and methods: Diltiazem tablets were obtained by the Direct Compression method and using Ethylcellulose and HPMC K4M. After conducting some initial tests, these tablets were subjected in different temperatures and humilities for six months. From different formulations the Diltiazam release was analyzed and then data were fitted to Kinetic model. Differential Scanning Calorimetry (DSC) was used to determine the physical stability of tablets and possible adverse interactions between drugs with polymers or other materials.

Results: The results of drug release from different formulations showed no significant difference among various times (zero, three and six months). Also by studying the Dsc thermogram of different formulations the peak Diltiazem was seen in approximately 210°C, and the thermogram does not show any change.

Conclusion: Overall, the statistical results on dissolution showed that keeping Diltiazem tablets for three and six months in different conditions does not cause significant changes in the drug release. Moreover, no change was observed in the physical stability of tablets.

Key words: Diltiazem, stability, release

J Mazand Univ Med Sci 2012; 22(Supple 1): 216-226 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-28]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و یکم ویژه نامه ۱ اسفند سال ۱۳۹۰ (۲۲۶-۲۱۷)

بررسی تأثیر نوع و میزان پلیمر بر پایداری فیزیکی حالت جامد و انحلال قرص‌های آهسته رهش دیلتیازم

رضا عنایتی فرد[۱]
مجید سعیدی[۱]
جعفر اکبری[۱]
وجیهه شفیعی[۲]

چکیده

سابقه و هدف: انحلال یک دارو نقش مهمی را در فراهمی زیستی فرآورده ایفاء می‌کند. هر تغییر در خصوصیات فیزیک و شیمیایی می‌تواند سبب تغییر در آزادسازی دارو و در نتیجه سبب تغییر در زیست دستیابی دارو گردد. بنابراین برای غلبه بر این تغییرات لازم است که شرایط نگهداری برای حصول آزادسازی مورد نظر از دارو سنجیده شود.

مواد و روش‌ها: قرص‌های دیلتیازم به روش کمپرسیون مستقیم و با استفاده از اتیل سلولز و HPMC K4M و با نسبت‌های گوناگون تهیه گردیدند. پس از تهیه قرص‌ها و انجام آزمون‌های اولیه، قرص‌ها در شرایط مختلف دمایی و رطوبتی به مدت ۶ ماه قرار گرفتند. میزان رهش دیلتیازم از فرمولاسیون‌ها بررسی گردید و سپس داده‌های حاصل به مدل‌های کینتیکی برازش گردیدند. از روش DSC برای تعیین پایداری فیزیکی قرص‌ها و امکان تداخل بین دارو با پلیمر و یا مواد جانبی استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج حاصل از رهش دارو از فرمولاسیون‌های مختلف در زمان صفر، سه و شش ماه تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. همچنین با مطالعه ترموگرام‌های DSC فرمولاسیون‌های فوق، پیک مشخص دیلتیازم در حدود ۲۱۰ درجه سانتی‌گراد دیده شد و شکل ترموگرام‌ها تغییری را نشان نداد.

استنتاج: به‌طور کلی مطالعات آماری نتایج انحلال نشان داد که قرار دادن قرص‌های دیلتیازم تهیه شده به مدت ۳ و ۶ ماه در در شرایط مختلف تغییرات معنی‌داری در رهش دارو ایجاد نمی‌نماید. همچنین تغییری در پایداری فیزیکی قرص‌ها دیده نشد.

واژه‌های کلیدی: دیلتیازم، پایداری، رهش

مقدمه

مسیر خوراکی بیشترین کاربرد را در تجویز سیستم‌های دارورسانی مرسوم و جدید دارد. سیستم‌های دارورسانی معمولی سبب آزاد شدن سریع دارو می‌گردند و در صورتی که سرعت حذف دارو آهسته باشد، این امر ممکن است منجر به بالا رفتن سطوح خونی دارو از سطح درمانی و رسیدن آن به سطح سمی گردد.

در حالی که اگر سرعت حذف دارو سریع باشد ممکن است هرگز غلظت درمانی مورد نظر ایجاد نگردد.

مولف مسئول: دکتر رضا عنایتی فرد– ساری، کیلومتر ۱۸ جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم(ص)، دانشکده داروسازی E-mail: enayatifard_r@yahoo.cqom
۱. گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۲. دکتر داروساز، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
تاریخ دریافت : ۹۰/۸/۴ تاریخ تصویب : ۹۰/۱۰/۱۲

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-28]

برای رفع مشکل تکرار دوزها، استفاده از داروهایی با نیمه عمر طولانی‌تر می‌تواند راهگشا باشد که به معنای دستیابی، شناخت و تهیه داروهای جدیدی است که از خواص مورد نظر برخوردار باشند که امری وقت‌گیر و از نظر اقتصادی گران‌قیمت محسوب می‌گردد. به همین دلیل سیستم‌های دارورسانی پیوسته رهش به شدت مورد توجه صنایع داروسازی قرار گرفته‌اند که در این سیستم‌ها تکرا ر دوز و ورود دارو به بدن کاهش می‌یابد. قرص‌های ماتریکسی از جمله ساده‌ترین و ارزان‌ترین فرآورده‌های آهسته رهش می‌باشند که آزادسازی یک داروی حل یا پراکنده شده در آن‌ها را کنترل و به تأخیر می‌اندازد(۱). فرمولاسیون مناسب و پایدار نیاز به داشتن اطلاعات کافی در مورد پتانسیل تداخلات فیزیکی و شیمیایی بین دارو و اکسیپیانت دارد که ممکن است پایداری، حلالیت، سرعت انحلال و فراهمی زیستی دارو را تحت تأثیر قرار دهد. حفظ خصوصیات آزادشدن دارو از شکل دارویی متغیر مهمی در فراهمی زیستی دارو می‌باشد. هرگونه تغییر در خصوصیات رهش دارو می‌تواند فراهمی زیستی آن را تحت تأثیر قرار دهد. عواملی مثل اجزای فرمولاسیون و شرایط نگهداری می‌تواند بر خصوصیات رهش یک دارو مؤثر باشد(۳،۲).

استفاده از ماتریکس‌های پلیمری جهت کنترل آزادسازی عوامل درمانی به‌طور روز افزونی در حال گسترش می‌باشد(۴). دو فرایند تورم و انحلال حقیقی پلیمر در خصوص آزادسازی دارو از ماتریکس‌ها گزارش گردیده است. در این ماتریکس‌ها بعد از تماس با محیط انحلال پلیمر هیدراته شده، با تشکیل یک لایه ژلی در اطراف ماتریکس آزادشدن دارو کنترل می‌گردد(۶،۵). HPMC یک پلیمر هیدروفیل بوده که در محدوده وسیعی از ویسکوزیته در دسترس است و بیشترین کاربرد را در تهیه قرص‌های ماتریکسی و سایر اشکال دارویی پیوسته رهش دارد. در مقابل اتیل سلولز یک پلیمر هیدروفوب می‌باشد که به‌عنوان عامل روکش‌دهنده، ویسکوزکننده، چسباننده قرص و به‌طور گسترده در فرمولاسیون فرآورده‌های خوراکی و موضعی به‌کار می رود. پایداری انحلال یک پارامتر مهم برای فراهمی زیستی فرآورده می‌باشد. هر گونه تغییر در آزادسازی در یک فرآورده دارویی ممکن است فراهمی زیستی آن را تغییر دهد(۸،۷). خصوصیات فیزیکوشیمیایی جامدات دارویی به حضور دما و رطوبت بستگی دارد و گزارشات زیادی از این اثر در مقالات دیده می‌شود. در فرمول‌ها و جامدات دارویی هتروژن مطالعه رطوبت با توجه به حضور فرم‌های کریستالی و آمورف مواد جانبی یا مواد مؤثره بسیار پیچیده می‌باشد. مواد جانبی آمورف می‌توانند رطوبت را به داخل ساختارشان جذب‌کنند که تغییرات مشخص را سبب می‌شوند (تورم و ژله‌ای شدن در رطوبت‌های بالاتر) که ویژگی‌های کلی فرمولاسیون را تحت تأثیر قرار می‌دهند. مواد کریستالی مانند کافئین، تئوفیلین و دی‌فیلین پیوندهای هیدروژنی ضعیفی دارند، ملکول‌های آب هیدراته‌های پایداری از این مواد را به‌وسیله پر کردن فضاها تولید می‌کنند. این تغییرات در خصوصیات فیزیک و شیمیایی می‌تواند تولید تغییراتی در آزاد سازی دارو از فرمولاسیون قرص نموده که باعث تغییر فراهمی زیستی می‌شود. برای غلبه بر این تغییرات در آزادسازی دارو لازم است که شرایط مورد نیاز برای نگهداری دارو مشخص شود تا آزادسازی قابل پیش‌بینی از فرمولاسیون به‌دست آید(۹). در مطالعه‌ای شکل فیزیکی دارو در طی گرانولاسیون، قرص‌سازی و نگهداری ارزیابی گردید. در واقع تغییر وضعیت از شکل کریستالی به شکل آمورف مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که فرایند تولید و شرایط نگهداری در این تغییر وضعیت‌ها نقش بسیار مهمی دارد(۱۰). در یک کار تحقیقاتی اثر رطوبت روی پلی‌وینیل پیرولیدون در آزمایشات تسریع شده پایداری مورد بررسی قرار گرفت. کاهش سرعت انحلال فرمولاسیون به‌دنبال نگهداری در شرایط حرارتی و رطوبت بالا مشاهده گردیدکه به دلیل جذب آب توسط PVP بوده است(۱۱). در مطالعه دیگری تأثیر فرمولاسیون و متغیرهای تولید بر آزادسازی یک داروی بازی ضعیف

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-28]

از فرمولاسیون‌های آهسته رهش آن مورد بررسی قرار گرفت، در این تحقیق قرص‌های ماتریکسی تهیه شده در بطری‌های شیشه‌ای و در شرایط رطوبتی و حرارتی مختلف قرار داده شد و نمونه‌ها از نظر مقدار دارو و سرعت انحلال پس از گذشت ۳ و ۶ ماه مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که میزان آزاد سازی در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از شش ماه کاهش می‌یابد(۱۲). در مطالعه‌ای تداخل بین دیلتیازم و کاراگینان برای طراحی سیستم‌های ماتریکسی هیدروفیل خوراکی بررسی گردید. نتایج اهمیت پیوندهای یونی را در تداخل بین دیلتیازم و کاراگینان مشخص نمود(۱۳). هم‌چنین در یک کار تحقیقاتی دیگر پتانسیل تداخل بین داروهای مدل همانند دیلتیازم، سیانوکوبالامین، بنزوات‌ها و دکسترانها با هیدروژل پلی‌ان‌ایزوپروپیل آکریل آمید و پلیمرهای خطی وابسته به آن مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که حضور غلظت‌های بالا از داروهای هیدروفیل با میزان تورم هیدروژل تداخل دارد(۱۴). از آن‌جایی که در مطالعات قبلی پایداری فیزیکی و مطالعات آنالیز حرارتی قرص‌های آهسته رهش دیلتیازم که در فرمولاسیون آن‌ها به‌طور همزمان یک پلیمر هیدروفیل(HPMC) و یک پلیمر هیدروفوب (اتیل سلولز) بکار رفته باشد، بررسی نگردیده است، لذا در این مطالعه قرص‌های ماتریکسی از یک داروی مدل (دیلتیازم) تهیه و تأثیر نوع و میزان پلیمر بر خصوصیات انحلال و DSC فرمولاسیون‌ها پس از تهیه و همچنین پس از نگهداری آن‌ها در دو شرایط دمایی و رطوبتی به مدت ۳ و ۶ ماه بررسی گردید نتایج این پژوهش در طراحی سیستم‌های آهسته رهش پایدار و با حداقل تداخل بین اجزاء می‌تواند کاربرد داشته باشد.

مواد و روش‌ها

جهت انجام پژوهش از هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC K4M) و اتیل سلولز کارخانه کالرکون انگلستان، منیزیم استئارات تهیه شده از شرکت مرک آلمان و پودر دیلتیازم هیدروکلراید اهدایی از کارخانه آریا، استفاده گردید.

• تهیه قرص

قرص‌ها به روش کمپرسیون مستقیم و با استفاده از اتیل سلولز و HPMC و با نسبت‌های گوناگون تهیه گردیدند. بدین منظور بر اساس جدول شماره یک اجزاء فرمولاسیون در هاون به‌مدت ۱۰ دقیقه به‌خوبی مخلوط می‌شود و سپس ماده Lubricant به مخلوط اضافه شده و اختلاط به‌مدت ۳ دقیقه دیگر ادامه یافت، پس از پایان عمل اختلاط، قرص‌های مورد نظر با استفاده از دستگاه قرص زنی تک سنبه و با سنبه تخت شماره ۹ و با نیروی یکسان تهیه شدند. پس از تهیه قرص‌هاآزمون‌های اولیه شامل یکنواختی وزن، سختی، فرسایش، استحکام کششی (Tensile strength)، یک‌نواختی ماده مؤثره (تعیین مقدار ماده مؤثره در طول موج ۲۳۷ نانومتر با استفاده از روش اسپکتروفتومتری ماوراء بنفش) انجام گرفت.

• تعیین سختی و استحکام کششی قرص‌ها

با استفاده از دستگاه سختی‌سنج (Erweka) سختی ده قرص از هر فرمولاسیون اندازه‌گیری گردید و با استفاده از معادله زیر استحکام کششی آن‌ها محاسبه شد(۲۱).

$$T = 2P / DH\pi$$

که T استحکام کششی دیسک بر حسب مگا پاسکان (MPa ، P) سختی دیسک بر حسب نیوتن، D و H به ترتیب قطر و ضخامت دیسک بر حسب میلی‌متر می‌باشند.

• تعیین یکنواختی وزن

ده عدد قرص از هر فرمولاسیون به‌صورت تصادفی انتخاب و توسط ترازوی دیجیتال توزین و میانگین و انحراف استاندارد وزن تعیین شد.

• تعیین فرسایش قرص

ده عدد قرص از هر فرمولاسیون به‌صورت تصادفی انتخاب و توزین گردید و در داخل دستگاه فرسایش سنج (Erweka) به مدت ۴ دقیقه با سرعت ۲۵ دور در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-28]

دقیقه قرار داده شد. پس از گردگیری، قرص‌ها دوباره توزین و در نهایت درصد فرسایش قرص‌ها بر مبنای درصد کاهش وزن آن‌ها تعیین شد.

• روش تعیین مقدار دیلتیازم هیدروکلراید در قرص‌های ماتریکسی

ده عدد قرص از هر فرمولاسیون به‌صورت تصادفی انتخاب و در هاون به پودر تبدیل شد، سپس معادل وزن یک قرص از پودر حاصله برداشته، در اسید هیدروکلریک ۰/۱ نرمال حل گردید. در نهایت محلول را صاف نموده، جذب محلول در طول موج ۲۳۷ نانومتر در مقابل بلانک قرائت شد. با استفاده از منحنی استاندارد غلظت محلول و مقدار دارو در هر قرص تعیین شد.

• بررسی میزان آزادسازی

بررسی میزان آزادسازی دارو از قرص‌های تهیه شده با استفاده از دستگاه آزمون انحلال شماره دو فارماکوپه آمریکا در حجم ۹۰۰ml آب مقطر در دمای ۰/۵ ±۳۷ درجه سانتی‌گراد انجام شد. بدین منظور از دور ۱۰۰ در دقیقه استفاده شد و نمونه‌گیری در زمان‌های ۰/۵، ۱، ۱/۵، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷ و ۸ ساعت انجام پذیرفت. در هر بار نمونه‌گیری ۱۰ میلی‌لیتر از نمونه برداشته شد و سپس با محیط تازه جایگزین گردید. مقدار داروی آزاد شده با دستگاه اسپکتروفتومتر UV در طول موج ۲۳۷ نانومتر و با استفاده از منحنی استاندارد اندازه‌گیری و درصد آزاد سازی دارو مشخص می‌گردید.

• بررسی کینتیک رهش دارو

بررسی کینتیک آزادسازی دارو بر اساس چهار مدل درجه صفر، درجه یک، هیگوشی و پپاس انجام پذیرفت. جهت بررسی کینتیک آزادسازی، داده‌های حاصل به مدل‌های درجه صفر، درجه یک و هیگوشی برازش شد و بر اساس ضریب تعیین (r^2) و مجموع مربعات تفاضل(ss)، مدل‌های کینتیکی مورد بررسی قرار گرفتند.

در مدل درجه صفر، مقدار داروی حل شده، غیر وابسته به میزان داروی اولیه است:

$$Q_t = k_0 . t$$

در این رابطه Q_t معادل مقدار داروی حل شده تا زمان t و k_0 ثابت سرعت درجه صفر دارو است. در مدل درجه یک تغییرات مقدار ماده حل نشده به زمان، با توان اول مقدار داروی حل نشده ارتباط مستقیم دارد:

$$Ln\ M = Ln\ M_0 - k_1 t$$

در این رابطه M، مقدار داروی حل نشده در زمان t، M_0 مقدار تام داروی مورد مطالعه و k_1 ثابت سرعت درجه اول است.

مدل هیگوشی در بیان رهش دارو از ماتریکس‌های همگن به کار می‌رود. در این حالت رهش دارو به وسیله نفوذ مواد محلول در ماتریکس کنترل و محدود می‌شود و مکانیسم آزادسازی از دیفوزیون پیروی می‌کند. در این مدل مقدار داروی حل شده با ریشه دوم زمان در ارتباط است:

$$Q_t = kt^{1/2}$$

در مدل پپاس جزء داروی آزاد شده نسبت به داروی تام با توان n ام زمان در ارتباط می‌باشد.

$$M_t/M = kt^n$$

در این مدل اگر n معادل ۰/۵ باشد، مکانیسم رهش از قانون انتشار فیک یا پدیده دیفوزیون پیروی می‌کند. اگر مقدار n بین ۰/۵ تا ۱ باشد مکانیسم دیفوزیون و فرسایش (Erosion) ماتریکس پلیمری در رهش دارو مؤثر می‌باشند، و اگر n برابر یک باشد، رهش دارو مستقل از زمان است یا به عبارتی از مدل درجه صفر پیروی می‌کند، در سایر موارد مکانیسم خاصی را نمی‌توان برای رهش دارو عنوان نمود.

• تست پایداری

فرمولاسیون‌های تهیه شده، درون ظرف‌های پلاستیکی در دمای ۲۵° و رطوبت ۶۰ درصد و دمای ۴۰° و رطوبت ۷۵ درصد برای مدت۳ ماه و ۶ ماه نگهداری شدند. در پایان این مدت قرص‌ها خارج شده، تغییرات انحلال و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-28]

DSC آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت.

برای تهیه رطوبت ۷۵ درصد از محلول اشباع نمک NaCl و برای تهیه رطوبت ۶۰ درصد از محلول اشباع نمک NaCl و MgCl2 در درون دسیکاتور استفاده شد.

- بررسی نمونه‌ها توسط روش آنالیز حرارتی DSC

در این روش نمونه‌های ۳ تا ۶ میلی‌گرمی از ۳۰ تا ۲۵۰ درجه سانتی‌گراد گرما داده شدند که با ظرف خالی رفرانس مقایسه می‌شوند. سرعت گرمادهی ۲۰ درجه بر دقیقه بود. در این روش مساحت زیر نمودار خروجی مستقیماً با مقدار کلی انرژی جذب شده یا آزاد شده توسط نمونه متناسب است. منحنی به‌دست آمده با سرعت انتقال گرمایی(dq/dt) در هر زمان در ارتباط مستقیم است. کاهش رطوبت سطحی و نقطه ذوب در نمودار DSC معلوم و آشکار می‌گردد.

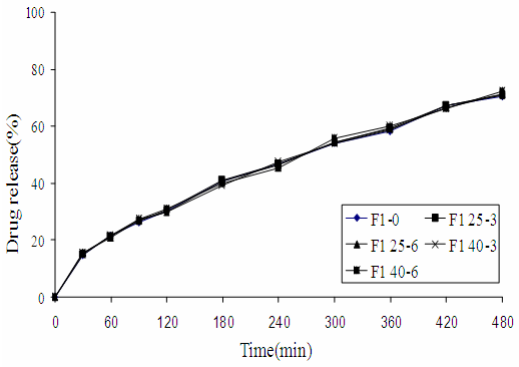
- آنالیز آماری

جهت بررسی داده‌های حاصل از آزمون رهش دارو از آنالیز واریانس و آزمون توکی (Tukey Test) استفاده گردید و ارزش P کوچک‌تر از ۰/۰۵ به عنوان مبنا در نظر گرفته شد.

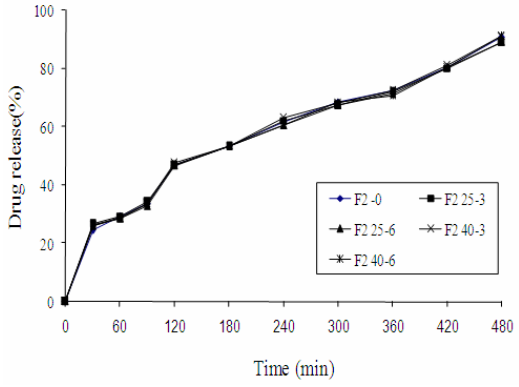
یافته‌ها

خصوصیات فیزیکی قرص‌های آهسته رهش دیلتیازم در جدول شماره ۱ مشخص گردیده است.

نتایج حاصل از مطالعات رهش دارو در نمودارهای شماره ۱ الی ۵ ذکر شده است.



نمودار شماره ۱: میزان آزادسازی دیلتیازم هیدروکلراید از فرمولاسیون F1 در شرایط مختلف در آب مقطر
(F1-0: فرمولاسیون F1 در زمان صفر، F1 25-3 و F1 25-6: فرمولاسیون F1 در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰ درصد پس از سه و شش ماه، F1 40-3 و F1 40-6: فرمولاسیون F1 در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از سه و شش ماه)



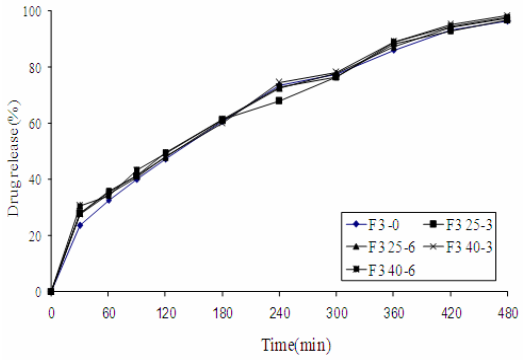
نمودار شماره ۲: میزان آزادسازی دیلتیازم هیدروکلراید از فرمولاسیون F2 در شرایط مختلف در آب مقطر
(F2-0: فرمولاسیون F2 در زمان صفر، F2 25-3 و F2 25-6: فرمولاسیون F2 در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰ درصد پس از سه و شش ماه، F2 40-3 و F2 40-6: فرمولاسیون F2 در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵درصد پس از سه و شش ماه)

جدول شماره ۱: میزان کلی مواد تشکیل‌دهنده فرمولاسیون‌ها بر حسب میلی‌گرم و خصوصیات فیزیکی قرص‌های ماتریکسی آهسته رهش دیلتیازم (در تمام فرمولاسیون‌ها مقدار دیلتیازم ۹۰ میلی‌گرم می‌باشد)

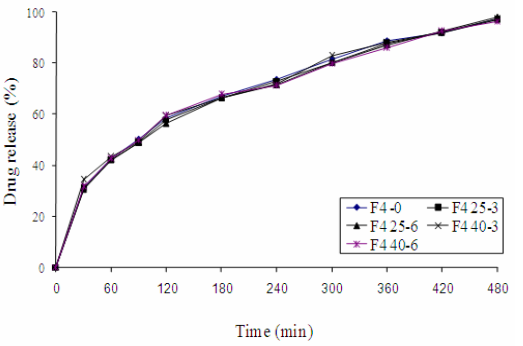
کد فرمولاسیون	اجزای فرمولاسیون				خصوصیات فیزیکی قرصها			
	HPMC K4M	اتیل سلولز	استئارات منیزیم	وزن (mg) (n=۱۰)	سختی (N^a) (n=۱۰)	استحکام کششی(N/mm^2) (n=۱۰)	فرسایش (٪)	مقدار دارو (٪) (n=۴)
F1	۱۸۰	–	۲/۷	۲۷۵/۵±۴/۵	۴۳ ± ۳/۴	۱/۰۱۴ ±۰/۰۰۵	۰/۴۹۰	۹۹/۰۹۵± ۰/۹۵
F2	۹۰	۹۰	۲/۷	۲۷۱±۷/۸۵	۹۰/۶ ± ۳/۰۵	۲/۱۳۷ ± ۰/۰۰۴	۰/۴۳۷	۹۹/۳۴۷ ± ۰/۳۸
F3	۶۷/۵	۱۱۲/۵	۲/۷	۲۷۲ ± ۷/۶۱	۷۷/۲ ± ۶/۵	۱/۸۲۱± ۰/۱۵۳	۰/۲۹۳	۹۸/۹۶۸± ۰/۷۴
F4	–	۱۸۰	۲/۷	۲۷۵/۱۷± ۳/۸۷	۴۷/۸ ± ۵/۱۱	۱/۱۲۷± ۰/۱۲۰	۰/۶۵۲	۹۹/۰۳۵ ± ۰/۶۰
F5	۴۵	۹۵	۲/۳	۲۲۱/۳ ± ۶/۵	۲۸/۵ ± ۴/۱۶	۰/۶۷۲ ±۰/۰۹۸	۱/۸۸۵	۹۹/۴۴۵ ± ۰/۵۳

a : Newton

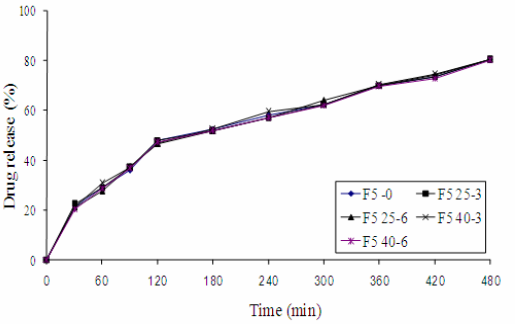
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-28]



نمودار شماره ۳: میزان آزادسازی دیلتیازم هیدروکلراید از فرمولاسیون F3 در شرایط مختلف در آب مقطر
(F3-0: فرمولاسیون F3 در زمان صفر، F3 25-3 و F3 25-6: فرمولاسیون F3 در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد پس از سه و شش ماه، F3 40-3 و F3 40-6: فرمولاسیون F3 در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از سه و شش ماه)

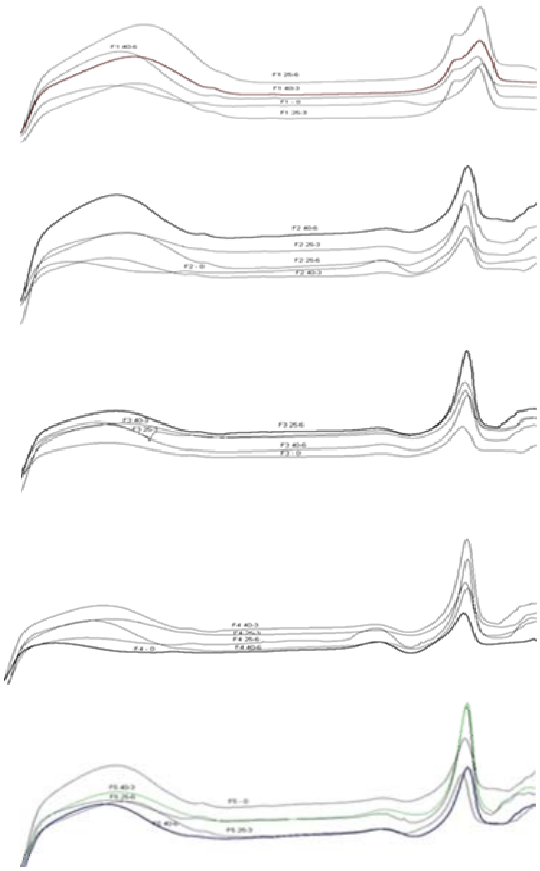


نمودار شماره ۴: میزان آزادسازی دیلتیازم هیدروکلراید از فرمولاسیون F4 در شرایط مختلف در آب مقطر
(F4-0: فرمولاسیون F4 در زمان صفر، F4 25-3 و F4 25-6: فرمولاسیون F4 در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد پس از سه و شش ماه، F4 40-3 و F4 40-6: فرمولاسیون F4 در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از سه و شش ماه)



نمودار شماره ۵: میزان آزادسازی دیلتیازم هیدروکلراید از فرمولاسیون F5 در شرایط مختلف در آب مقطر
(F5-0: فرمولاسیون F5 در زمان صفر، F5 25-3 و F5 25-6: فرمولاسیون F5 در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد پس از سه و شش ماه، F5 40-3 و F5 40-6: فرمولاسیون F5 در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از سه و شش ماه)

ترموگرام‌های مربوط به فرمولاسیون‌های دیلتیازم آهسته رهش تحت شرایط مختلف در تصویر شماره ۱ نشان داده شده است.



تصویر شماره ۱: ترموگرام‌های DSC فرمولاسیون‌های F1، F2، F3، F4 و F5 در شرایط مختلف
(F-0: فرمولاسیون در زمان صفر، F 25-3 و F 25-6: فرمولاسیون در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد پس از سه و شش ماه، F 40-3 و F 40-6: فرمولاسیون در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از سه و شش ماه)

فرمولاسیون F1 که دارای HPMC K_4M به میزان ۱۸۰mg می‌باشد در زمان صفر تا ۳ ماه و ۶ ماه در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد اختلاف

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-28]

معنی‌داری از نظر رهش دارو نشان نمی‌دهد(p=۰/۵۶۶)، هم چنین میزان رهش در زمان صفر با زمان ۳ ماه (p=۰/۶۴۹) و همین طور زمان صفر با زمان ۶ ماه (p=۰/۵۹۹) و هم چنین زمان ۳ ماه با زمان ۶ ماه در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰ درصد (p=۰/۹۹۶) اختلاف معنی‌داری را نشان نداده اند. در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد مقایسه زمان صفر با زمان ۳ ماه و ۶ ماه اختلاف معنی‌داری را در رهش دارو نشان نمی‌دهد (p=۰/۱۸۶) و همین طور این مقایسه در زمان صفر با ۳ ماه (p=۰/۱۶۴) و زمان صفر با زمان ۶ ماه (p=۰/۵۴۱) و زمان ۳ ماه با ۶ ماه (p=۰/۶۴۱) اختلافی را مشخص نمی‌کند.

برازش داده‌های حاصل از آنالیز کینتیکی نشان می‌دهد این فرمولاسیون از مدل پیاس پیروی می کند و هر دو مکانیسم انتشار و فرسایش در آزادسازی دارو نقش دارد. مطالعات آماری بر روی فرمولاسیون F۲ که میزان HPMC K_4M آن از ۱۸۰mg به ۹۰ mg کاهش می‌یابد و EC به میزان ۹۰mg اضافه می‌شود در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰ درصد مشخص نموده است که از زمان صفر تا زمان ۳ ماه (p=۰/۹۵۱) و از زمان صفر تا زمان ۶ ماه (p=۰/۸۸۶) و از زمان ۳ ماه تا زمان ۶ ماه (p=۰/۹۸۴) اختلاف معنی‌داری در رهش دارو ایجاد نشده است و به‌طور کلی مقایسه زمان صفر با زمان ۳ ماه و ۶ ماه اختلاف معنی‌داری را در آزاد سازی نشان نداده است (p=۰/۸۹۱). مقایسه بر روی فرمولاسیون F۲ اختلاف معنی‌داری را از زمان صفر تا ۳ ماه و ۶ ماه در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد نشان نمی‌دهد (p=۰/۳). مقایسه بر روی این فرمولاسیون در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد و از زمان صفر تا ۳ ماه (p=۰/۲۹۷) و همین طور از زمان صفر تا ۶ ماه (p= ۰/۹۲۲) و از ۳ ماه تا ۶ ماه (p= ۰/۹۷۹) هیچ اختلاف معنی‌داری را در رهش مشخص نمی‌کند. رهش دارو در این فرمولاسیون از مدل هیگوشی پیروی می‌کند. مقایسه در مورد فرمولاسیون F۳ در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰ درصد نشان می‌دهد با افزایش EC به ۱۱۲/۵ mg و کاهش HPMC K_4 M به ۶۷/۵ mg اختلاف معنی‌داری از زمان صفر تا ۳ ماه و تا ۶ ماه (p=۰/۸۴۷) و از زمان صفر تا ۳ ماه (p=۰/۹۶۹) و از زمان صفر تا ۶ ماه (p=۰/۸۳۴) و از ۳ ماه تا ۶ ماه (p=۰/۹۳۹) ایجاد نمی‌شود. در مورد این فرمولاسیون مقایسه‌ها در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد از زمان صفر تا ۳ ماه و تا ۶ ماه اختلاف معنی داری را نشان نمی‌دهد (p=۰/۲۲۳) و همین‌طور اختلاف معنی‌داری از زمان صفر تا ۳ ماه (p=۰/۲۴۳) و از زمان صفر تا ۶ ماه (p=۰/۳۴۷) و ۳ ماه تا ۶ ماه (p=۰/۹۶۹) مشاهده نشده است. رهش دارو در فرمولاسیون F۳ از مدل هیگوشی تبعیت می‌کند. در فرمولاسیون F۴ که تنها EC به میزان ۱۸۰mg وجود دارد از زمان صفر تا زمان ۳ ماه و ۶ ماه در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰ درصد هیچ اختلاف معنی‌داری در آزاد سازی دارو مشخص نشده است (p=۰/۵۱۹) و هم چنین اختلاف معنی‌داری از زمان صفر تا ۳ ماه (p=۱) و از زمان صفر تا ۶ ماه (p=۰/۵۷۳) مشاهده نگردیده است. آنالیز داده‌های آماری این فرمولاسیون در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد اختلاف معنی‌داری را از زمان صفر تا ۳ ماه و تا ۶ ماه (p=۰/۷۱۷) و از زمان صفر تا ۳ ماه (p=۰/۹۱) و از زمان صفر تا ۶ ماه (p=۰/۶۹۴) و از ۳ ماه تا ۶ ماه (p=۰/۹۱) مشخص نکرده است. مکانیسم رهش فرمولاسیون ذکر شده مدل هیگوشی می باشد. با مقایسه فرمولاسیون F۵ در دمای ^{oc} ۲۵ و رطوبت ۶۰ درصد از زمان صفر تا ۳ ماه و ۶ ماه مشخص شده با تغییر EC به ۹۰ mg و HPMC به۴۵ mg اختلاف معنی‌داری ایجاد نگشته است (p=۰/۰۷۹) و همین‌طور اختلاف معنی‌داری از زمان صفر تا ۳ ماه (p=۰/۳۶۹) و از زمان صفر تا ۶ ماه (p=۰/۰۶) و از زمان ۳ ماه تا ۶ ماه (p=۰/۴۵۴) ایجاد نشده است. اختلاف معنی‌داری در فرمولاسیون F۵ در دمای ^{oc} ۴۰ و رطوبت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-28]

۷۵ درصد از زمان صفر تا ۳ ماه و ۶ ماه (p=۰/۰۵۳) و از صفر تا ۳ ماه (p=۰/۱۷۳) و از زمان صفر تا ۶ ماه (p=۰/۰۵۱) و همین‌طور از زمان ۳ ماه و تا ۶ ماه (p=۰/۷) مشخص نشده است. رهش دارو در این قرص‌ها مدل هیگوشی می‌باشد.

در تصویر شماره ۱ و در ترموگرام مربوط به فرمولاسیون F1 در زمان صفر و ۳ ماه و ۶ ماه در دمای ۲۵ ^{oc} و رطوبت ۶۰ درصد و در دمای ۴۰ ^{oc} و رطوبت ۷۵ درصد یک پیک اندوترم در محدوده ۲۲۰ ^{oc}- ۲۰۰ و در حدود ۲۰۹ ^{oc} دیده می شود. در تصویر شماره ۱ و در ترموگرام پایداری فرمولاسیون F۲ پیک دیلتیازم در حدود ۲۱۰ ^{oc} به وضوح نمایان می باشد. در تصویر شماره ۱ و در ترموگرام فرمولاسیون F۳ پیک تک شاخه دیلتیازم در محدوده ۲۲۰ ^{oc}- ۲۰۰ ملاحظه می‌شود. در تصویر شماره ۱ و در ترموگرام مربوط به فرمولاسیون F۴ مشخص شده است پیک دیلتیازم حدود ۲۱۰ ^{oc} می‌باشد. در تصویر شماره ۱ و در ترموگرام مربوط به فرمولاسیون F۵ پیک دیلتیازم در حدود ۲۱۰ ^{oc} نشان داده شده است.

بحث

در این پژوهش قرص‌های ماتریکسی از یک داروی مدل (دیلتیازم) تهیه و تأثیر نوع و میزان دو پلیمر HPMC K_4 M و اتیل سلولز بر خصوصیات انحلال و DSC فرمولاسیون‌ها پس از تهیه و همچنین پس از نگهداری آن‌ها در دو شرایط دمایی و رطوبتی به مدت ۳ و ۶ ماه بررسی گردید.

آزمایشات اولیه روی خصوصیات فیزیکوشیمیایی قرص‌های ماتریکسی دیلتیازم شامل یکنواختی وزن، سختی، فرسایش، استحکام کششی و تعیین مقدار انجام گردید. نتایج نشان می‌دهد که میزان دارو در تمام فرمولاسیون‌ها در محدوده ۹۸/۹۶ درصد تا ۹۹/۴۴ درصد قرار دارد که می‌توان نتیجه گرفت مقدار دارو در این فرمولاسیون‌ها در حد قابل قبولی می‌باشد. همچنین میزان سختی قرص‌ها در محدوده ۲۸/۵۰ نیوتن تا ۹۰/۶۰ نیوتن و درصد فرسایش بین ۰/۲۹ تا ۱/۸۸ می‌باشد که نشان دهنده مناسب بودن این دو متغیر طبق استانداردهای مربوطه می‌باشد.

بررسی نتایج حاصل از رهش دارو از فرمولاسیون‌های مختلف مشخص می‌سازد که افزایش میزان پلیمر HPMC K4M باعث کاهش آزادسازی دارو می گردد. به دلیل حضور دیلتیازم که یک داروی محلول در آب می‌باشد، گرادیان اسمزی بالایی در میان ماتریکس ایجاد شده و بنابراین پلیمر با سرعت بالاتری متورم می گردد و در نهایت ضخامت لایه ژلی افزایش پیدا می کند، که باعث کاهش چشم‌گیر ضریب انتشار دارو از خلال لایه ژلی می‌شود. نتایج حاصله در این تحقیق با مطالعات قبلی Pham and Kee، Skoug و همکارانش قابل انطباق می‌باشد(۱۵ح،۱۶). از طرف دیگر با افزایش میزان پلیمر اتیل سلولز رهش دارو از فرمولاسیون‌های مربوطه افزایش پیدا می کند، که به دلیل وجود ملکول‌های بزرگ هیدروفوب اتیل سلولز در ساختار لایه ژلی و در نتیجه تشکیل سد ضعیف‌تر و نفوذ بیشتر محیط انحلال به داخل ماتریکس می‌باشد(۱۷).

به‌طور کلی مطالعات آماری نتایج انحلال نشان می‌دهد که قرار دادن قرص‌های دیلتیازم تهیه شده به مدت ۳ و ۶ ماه در دمای ۲۵^{oc} و رطوبت ۶۰ درصد و همین‌طور در دمای ۴۰^{oc} و رطوبت ۷۵ درصد تغییرات معنی‌داری در رهش دارو ایجاد نمی‌نماید. نتایج مشابه در یک تحقیق انجام شده بر روی HPC که مشابه HMPC می‌باشد، نشان می‌دهد که در شرایط شبیه به این پژوهش هیچ تغییری در انحلال دارو دیده نشده است(۱۱). در مقاله منتشر شده توسط Ohara ذکر شده که عامل کلیدی انحلال در ترکیب یک پلیمر آب دوست و آب گریز توسط پلیمر آب دوست مشخص می‌شود(۱۸) که در این تحقیق EC به عنوان پلیمر آب گریز و HPMC به عنوان پلیمر آب دوست می‌باشد. در یک تحقیق صورت گرفته مشخص شده است در صورتی که محتوای

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-28]

رطوبت HPMC بین ۱۰/۸۵-۲/۲۵ درصد باشد تفاوتی در آزادسازی داروی هیدروکلروتیازید دیده نمی‌شود(۱۹).

در این پژوهش روش DSC برای تعیین ناسازگاری‌ها به‌کار رفته است. این روش یک متد سریع برای بررسی سازگاری بین دارو با مواد جانبی و پلیمر می‌باشد.

به‌طور کلی مطالعات آماری نتایج انحلال نشان می‌دهد که قرار دادن قرص‌های دیلتیازم تهیه شده به مدت ۳ و ۶ ماه در دمای ^{oc} ۲۵ و رطوبت ۶۰ درصد و همین‌طور در دمای ^{oc} ۴۰ و رطوبت ۷۵ درصد تغییرات معنی‌داری در رهش دارو ایجاد نمی‌نماید. قرار دادن قرص‌های دیلتیازم در معرض دمای ^{oc} ۲۵ و رطوبت ۶۰ درصد و همین‌طور در دمای ^{oc} ۴۰ و رطوبت ۷۵ درصد پس از ۳ ماه و ۶ ماه باعث تغییر در شکل ترموگرام‌های پلیمرهای HPMC و EC و دارو نمی‌شود و با توجه به عدم تغییر در شکل پیک‌های دارو با پلیمرها، تغییری در پایداری فیزیکی قرص‌ها دیده نمی‌شود.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله از حمایت مالی حوزه معاونت محترم تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تشکر می‌گردد. این تحقیق حاصل پایان‌نامه دکترای داروسازی خانم وجیهه شفیعی دانشجوی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران می‌باشد.

References

1. Gustafson C, Benferon MC, Carmella C, Hennholm H, Nystrom C. Characterization of particle properties and compaction behavior of hydroxy propyl methyl cellulose with different degree of methoxy/hydroxy propyl substitution. Eur J Pharm Sci 1999; 9: 171-184.
2. Crowley P, Martin L. Drug-excipient interactions. Pharm Technol Eur 2000; 13(3): 26-28.
3. Novoa GAG, Heinamaki J, Mirza S, Antikainen O, Colarte A I, Paz AS, et al. Physical solid state properties and dissolution of sustained release matrices of polyvinylacetate. Eur J Pharm Biopharm 2005; 59(1): 343-350.
4. Enayatifard R, Saeedi M, Akbari J, Haeri Tabatabaee Y. Effect of Hydroxypropyl Methylcellulose and Ethyl Cellulose Content on Release Profile and Kinetics of Diltiazem HCl from Matrices. Trop J Pharma Res 2009; 8(5): 425-432.
5. Santus G, Lazzarini G, Bottoni G, Sandefer EP. An in-vitro in-vivo investigation of oral bioadhesive controlled release furosemide formulation. Eur J Pharm Biopharm 1997; 44: 39-52.
6. Whitehead L, Fell JT, Collett JH, Shrma HL, Smith AM. Floating dosage forms: an in-vivo study demonstrating polonged gastric retention. J Control Release 1998; 55: 3-12.
7. Murty KS, Ghebre-Sellassie I. Current perspectives on the dissolution stability of solid oral dosage forms. J Pharm Sci 1993; 82: 113-126.
8. Chowhan ZT. Factors affecting dissolution of drugs and their stability upon aging in solid dosage forms. Pharm Technol 1994; 18: 60-93.
9. Goskonda VR, Reddy IK, Durrani MJ, Wilber W, Khan MA. Solid-state stability assessment of controlled release tablets containing Carbopol 971P. J Control Rel 1998; 54: 87-93.
10. Williams AC, Cooper VB, Thomas L, Griffith LJ, Petts CR, Booth SW. Evaluation of drug physical form during granulation, tabletting and storage. Int J Pharm 2004; 275: 29-39.
11. Fitzpatrick S, McCcabe JF, Petts CR, Booth SW. Effect of moisture on polyvinylpyrolidone in accelerated stability

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-28]

testing. Int J Pharm 2002; 246(1-2): 143-151.
12. Kranz H, Wagner T. Effects of formulation and process variables on the release of a weakly basic drug from single unit extended release formulations. Eur J Pharm Biopharm 2006; 62(1): 70-76.
13. Bonferoni MC, Rossi S, Ferrari F, Bettinetti GP, Carmella C. Characterization of a diltiazem-lambda carrageenan complex. Int J Pharm 2000; 200(2): 207-216.
14. Coughlan DC, Corrigan OI. Drug-polymer interactions and their effect on thermoresponsive polu (N-isopropylacrylamide) drug delivery systems. Int J Pharm 2006; 313(1-2): 163-174.
15. Pham AT, Lee PI. Probing the mechanisms of drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices. Pharm Res 1994; 11: 1379-1384.
16. Skoug JW, Mikelsons MV, Vigneron CN, Stemm NL. Qualitative evaluation of the mechanism of release of matrix sustained release dosage forms by measurement of polymer release. J Control Rel 1993; 27: 227-245.
17. Ahrabi SF, Madsen G, Dyrstad K, Sande SA, Graffner C. Development of pectin matrix tablets for colonic delivery of model drug Ropivacaine. Eur J Pharm Sci 2000; 10(1): 43-52.
18. Ohara T, Kitamura S, Kitagawa T, Terada K. Dissolution mechanism of water-soluble drug from extended release solid dispersion system with ethylcellulose and HPMC. Int J Pharm 2005; 302(1-2): 95-102.
19. Nokhodchi A, Javadzadeh Y. The effect of storage conditions on the physical stability of tablets. Pharm Tech Eur 2007; 19(1): 20-26.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-28]