

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

Reza Enayatifard¹,
Majid Saeedi¹,
Jafar Akbari¹,
Vajiheh Shafiee²

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 humidities for six months. From different formulations the Diltiazem 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).

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

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 دلیتiazم 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 دلیتiazم 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 دلیتiazم 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 دلیتiazم 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: دلیتiazم، پایداری، رهش

مقدمه

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.

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

E-mail: enayatifard_r@yahoo.cqom

مؤلف مسئول: دکتر رضا عنایتی فرد - ساری، کیلومتر ۱۸ جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص)، دانشکده داروسازی

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

برای رفع مشکل تکرار دوزها، استفاده از داروهایی با نیمه عمر طولانی تر می تواند راهگشا باشد که به معنای دستیابی، شناخت و تهیه داروهای جدیدی است که از خواص مورد نظر برخوردار باشند که امری وقت گیر و از نظر اقتصادی گران قیمت محسوب می گردد. به همین دلیل سیستم های دارورسانی پیوسته رهش به شدت مورد توجه صنایع داروسازی قرار گرفته اند که در این سیستم ها تکرار دوز و ورود دارو به بدن کاهش می یابد. قرص های ماتریکسی از جمله ساده ترین و ارزان ترین فرآورده های آهسته رهش می باشند که آزادسازی یک داروی حل یا پراکنده شده در آن ها را کنترل و به تأخیر می اندازد (۱). فرمولاسیون مناسب و پایدار نیاز به داشتن اطلاعات کافی در مورد پتانسیل تداخلات فیزیکی و شیمیایی بین دارو و اکسیپانت 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 می باشد. هرگونه تغییر در خصوصیات رهش دارو می تواند فراهمی زیستی آن را تحت تأثیر قرار دهد. عواملی مثل اجزای فرمولاسیون و شرایط نگهداری می تواند بر خصوصیات رهش یک دارو مؤثر باشد (۲،۳). استفاده از ماتریکس های پلیمری جهت کنترل آزادسازی عوامل درمانی به طور روز افزونی در حال گسترش می باشد (۴). دو فرایند تورم و انحلال حقیقی پلیمر در خصوص آزادسازی دارو از ماتریکس ها گزارش گردیده است. در این ماتریکس ها بعد از تماس با محیط انحلال پلیمر هیدراته شده، با تشکیل یک لایه ژلی در اطراف ماتریکس آزادشدن دارو کنترل می گردد (۵،۶). HPMC یک پلیمر هیدروفیل بوده که در محدوده وسیعی از ویسکوزیته در دسترس است و بیشترین کاربرد را در تهیه قرص های ماتریکسی و سایر اشکال دارویی پیوسته رهش دارد. در مقابل اتیل سلولز یک پلیمر هیدروفوب می باشد که به عنوان عامل روکش دهنده، ویسکوزکننده، چسباننده قرص و به طور گسترده در فرمولاسیون فرآورده های خوراکی و

موضعی به کار می رود. پایداری انحلال یک پارامتر مهم برای فراهمی زیستی فرآورده می باشد. هرگونه تغییر در آزادسازی در یک فرآورده دارویی ممکن است فراهمی زیستی آن را تغییر دهد (۷،۸). خصوصیات فیزیکوشیمیایی جامدات دارویی به حضور دما و رطوبت بستگی دارد و گزارشات زیادی از این اثر در مقالات دیده می شود. در فرمول ها و جامدات دارویی هتروژن مطالعه رطوبت با توجه به حضور فرم های کریستالی و آمورف مواد جانبی یا مواد مؤثره بسیار پیچیده می باشد. مواد جانبی آمورف می توانند رطوبت را به داخل ساختارشان جذب کنند که تغییرات مشخص را سبب می شوند (تورم و ژله ای شدن در رطوبت های بالاتر) که ویژگی های کلی فرمولاسیون را تحت تأثیر قرار می دهند. مواد کریستالی مانند کافئین، تئوفیلین و دی فیلین پیوندهای هیدروژنی ضعیفی دارند، ملکول های آب هیدراته های پایداری از این مواد را به وسیله پر کردن فضاها تولید می کنند. این تغییرات در خصوصیات فیزیک و شیمیایی می تواند تولید تغییراتی در آزاد سازی دارو از فرمولاسیون قرص نموده که باعث تغییر فراهمی زیستی می شود. برای غلبه بر این تغییرات در آزادسازی دارو لازم است که شرایط مورد نیاز برای نگهداری دارو مشخص شود تا آزادسازی قابل پیش بینی از فرمولاسیون به دست آید (۹). در مطالعه ای شکل فیزیکی دارو در طی گرانیولاسیون، قرص سازی 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 وضعیت ها نقش بسیار مهمی دارد (۱۰). در یک کار تحقیقاتی اثر رطوبت روی پلی وینیل پیرولیدون در آزمایشات تسریع شده پایداری مورد بررسی قرار گرفت. کاهش سرعت انحلال فرمولاسیون به دنبال نگهداری در شرایط حرارتی و رطوبت بالا مشاهده گردید که به دلیل جذب آب توسط PVP بوده است (۱۱). در مطالعه دیگری تأثیر فرمولاسیون و متغیرهای تولید بر آزادسازی یک داروی بازی ضعیف

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 به مدت ۱۰ دقیقه به خوبی مخلوط می‌شود و سپس ماده Lubricant به مخلوط اضافه شده و اختلاط به مدت 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 قرص‌ها آزمون‌های 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 سختی سنج (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 به صورت تصادفی انتخاب و توسط ترازوی دیجیتال توزین و میانگین و انحراف استاندارد وزن تعیین شد.

• تعیین فرسایش قرص

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

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، سیانو کوبالامین، بنزوات‌ها و دکستران‌ها با هیدروژل پلی‌انیزوپروپیل 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

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 دلتیازم هیدروکلراید در قرص‌های ماتریکسی

ده عدد قرص از هر فرمولاسیون به صورت 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 ۹۰۰ ml آب مقطر در دمای ۰/۵±۳۷ درجه سانتی گراد انجام شد. بدین منظور از دور ۱۰۰ در دقیقه استفاده شد و نمونه‌گیری در زمان‌های ۰/۵، ۱، ۱/۵، ۲، 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 پیاس 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:

$$Q_t = k_0 \cdot t$$

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:

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

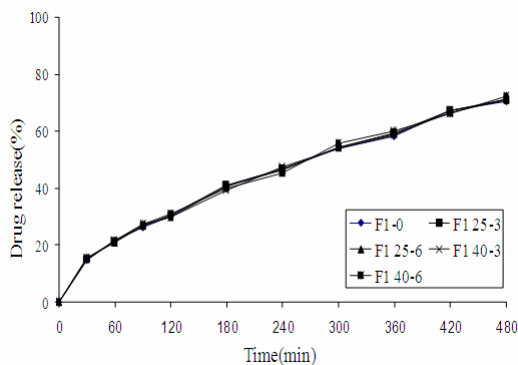
در مدل پیاس جزء داروی آزاد شده نسبت به داروی تام با توان n ام زمان در ارتباط می‌باشد.

$$M_t/M = kt^n$$

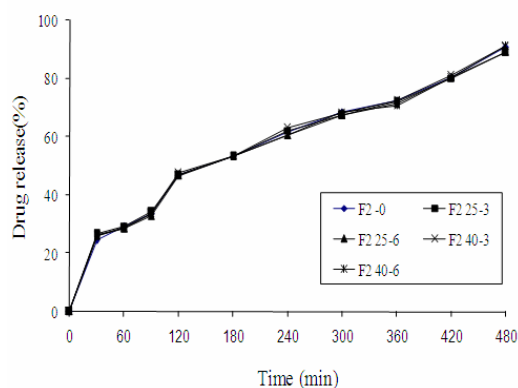
در این مدل اگر n معادل ۰/۵ باشد، مکانیسم رهش از قانون انتشار فیک یا پدیده دیفوزیون پیروی می‌کند. اگر مقدار n بین ۰/۵ تا ۱ باشد مکانیسم دیفوزیون و فرسایش (Erosion) ماتریکس پلیمری در رهش دارو مؤثر می‌باشند، و اگر n برابر یک باشد، رهش دارو مستقل از زمان است یا به عبارتی از مدل درجه صفر پیروی می‌کند، در 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 مدت ۳ ماه و ۶ ماه نگهداری شدند. در پایان این مدت قرص‌ها خارج شده، تغییرات انحلال و



نمودار شماره ۱: میزان آزادسازی دیلتیازم هیدروکلراید از فرمولاسیون F1 در شرایط مختلف در آب مقطر (F1-0): فرمولاسیون F1 در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد پس از سه و شش ماه، F1 40-3 و F1 40-6: فرمولاسیون F1 در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد 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 سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد پس از سه و شش ماه، F2 40-3 و F2 40-6: فرمولاسیون F2 در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از سه و شش ماه)

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

کد فرمولاسیون	اجزای فرمولاسیون			خصوصیات فیزیکی قرصها		
	HPMC K4M	اتیل سلولز	استئارات منیزیم	وزن (mg) (n=10)	سختی (N ^a) (n=10)	استحکام کششی (N/mm ²) (n=10)
F1	۱۸۰	-	۲/۷	۲۷۵/۵±۴/۵	۴۳±۳/۴	۱/۰۱۴±۰/۰۰۵
F2	۹۰	۹۰	۲/۷	۲۷۱±۷/۸۵	۹۰/۶±۳/۰۵	۲/۱۳۷±۰/۰۰۴
F3	۶۷/۵	۱۱۲/۵	۲/۷	۲۷۲±۷/۶۱	۷۷/۲±۶/۵	۱/۸۲۱±۰/۱۵۳
F4	-	۱۸۰	۲/۷	۲۷۵/۱۷±۳/۸۷	۴۷/۸±۵/۱۱	۱/۱۲۷±۰/۱۲۰
F5	۴۵	۹۵	۲/۳	۲۲۱/۳±۶/۵	۲۸/۵±۴/۱۶	۰/۶۷۲±۰/۰۰۸

a: Newton

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 میلی گرمی از ۳۰ تا ۲۵۰ درجه سانتی گراد 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 به دست 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

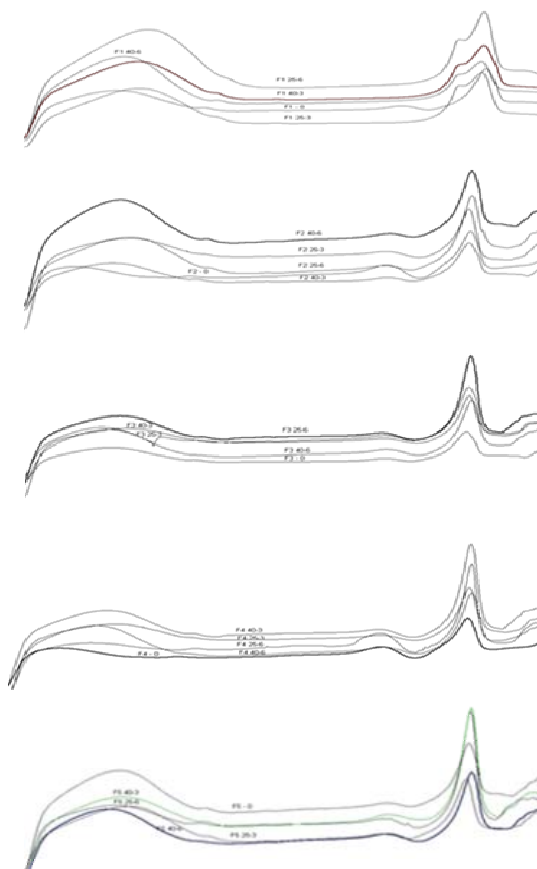
جهت بررسی داده‌های حاصل از آزمون رهش دارو از آنالیز واریانس و آزمون توکی (Tukey Test) استفاده گردید و ارزش P کوچک‌تر از ۰/۰۵ به عنوان مبنا در نظر گرفته شد.

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.

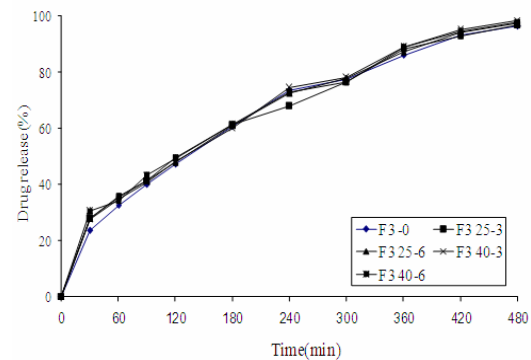
F5 در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد پس از سه و شش ماه، F5 40-3 و F5 40-6: فرمولاسیون F5 در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از سه و شش ماه)

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

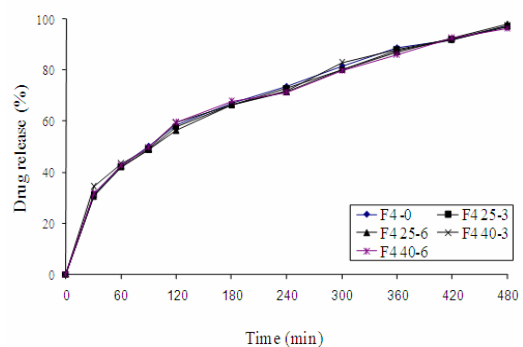


تصویر شماره ۱: ترموگرامهای DSC فرمولاسیونهای F3، F2، F1، F5 و F4 در شرایط مختلف (F: فرمولاسیون در زمان صفر، F 25-3 و F 25-6: فرمولاسیون در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد پس از سه و شش ماه، F 40-3 و F 40-6: فرمولاسیون در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از سه و شش ماه)

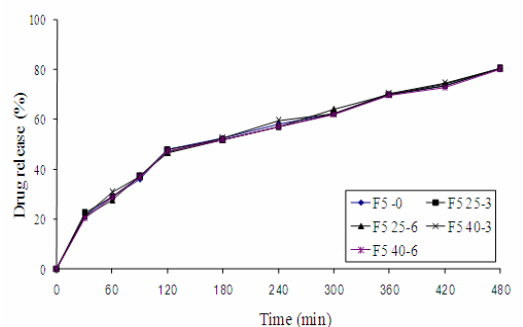
فرمولاسیون F1 که دارای HPMC K4M به میزان ۱۸۰mg می باشد در زمان صفر تا ۳ ماه و ۶ ماه در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد اختلاف



نمودار شماره ۳: میزان آزادسازی دلتیازم 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 دلتیازم 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 دلتیازم 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

معنی داری از نظر رهش دارو نشان نمی دهد ($p=0/566$)، هم چنین میزان رهش در زمان صفر با زمان ۳ ماه ($p=0/649$) و همین طور زمان صفر با زمان ۶ ماه ($p=0/599$) و هم چنین زمان ۳ ماه با زمان ۶ ماه در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد ($p=0/996$) اختلاف معنی داری را نشان نداده اند. در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد مقایسه زمان صفر با زمان ۳ ماه و ۶ ماه اختلاف معنی داری را در رهش دارو نشان نمی دهد ($p=0/186$) و همین طور این مقایسه در زمان صفر با ۳ ماه ($p=0/164$) و زمان صفر با زمان ۶ ماه ($p=0/541$) و زمان ۳ ماه با ۶ ماه ($p=0/641$) اختلافی را مشخص نمی کند.

برآزش داده های حاصل از آنالیز کینتیکی نشان می دهد 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 K₄M آن از ۱۸۰ mg به ۹۰ mg کاهش می یابد و EC به میزان ۹۰ mg اضافه می شود در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد مشخص نموده است که از زمان صفر تا زمان ۳ ماه ($p=0/951$) و از زمان صفر تا زمان ۶ ماه ($p=0/886$) و از زمان ۳ ماه تا زمان ۶ ماه ($p=0/984$) اختلاف معنی داری در رهش دارو ایجاد نشده است و به طور کلی مقایسه زمان صفر با زمان ۳ ماه و ۶ ماه اختلاف معنی داری را در آزاد سازی نشان نداده است ($p=0/891$). مقایسه بر روی فرمولاسیون F۲ اختلاف معنی داری را از زمان صفر تا ۳ ماه و ۶ ماه در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد نشان نمی دهد ($p=0/3$). مقایسه بر روی این فرمولاسیون در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد و از زمان صفر تا ۳ ماه ($p=0/297$) و همین طور از زمان صفر تا ۶ ماه ($p=0/922$) و از ۳ ماه تا ۶ ماه ($p=0/979$) هیچ اختلاف معنی داری را در رهش مشخص نمی کند. رهش دارو در این فرمولاسیون از مدل هیگوشی پیروی می کند. مقایسه در مورد

فرمولاسیون F۳ در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد نشان می دهد با افزایش EC به ۱۱۲/۵ mg و کاهش HPMC K₄M به ۶۷/۵ mg اختلاف معنی داری از زمان صفر تا ۳ ماه و تا ۶ ماه ($p=0/847$) و از زمان صفر تا ۳ ماه ($p=0/969$) و از زمان صفر تا ۶ ماه ($p=0/834$) و از ۳ ماه تا ۶ ماه ($p=0/939$) ایجاد نمی شود. در مورد این فرمولاسیون مقایسه ها در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد از زمان صفر تا ۳ ماه و تا ۶ ماه اختلاف معنی داری را نشان نمی دهد ($p=0/223$) و همین طور اختلاف معنی داری از زمان صفر تا ۳ ماه ($p=0/243$) و از زمان صفر تا ۶ ماه ($p=0/347$) و ۳ ماه تا ۶ ماه ($p=0/969$) مشاهده نشده است. رهش دارو در فرمولاسیون F۳ از مدل هیگوشی تبعیت می کند. در فرمولاسیون F۴ که تنها EC به میزان ۱۸۰ mg وجود دارد از زمان صفر تا زمان ۳ ماه و ۶ ماه در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد هیچ اختلاف معنی داری در آزاد سازی دارو مشخص نشده است ($p=0/519$) و هم چنین اختلاف معنی داری از زمان صفر تا ۳ ماه ($p=1$) و از زمان صفر تا ۶ ماه ($p=0/573$) مشاهده نگردیده است. آنالیز داده های آماری این فرمولاسیون در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد اختلاف معنی داری را از زمان صفر تا ۳ ماه و تا ۶ ماه ($p=0/717$) و از زمان صفر تا ۳ ماه ($p=0/91$) و از زمان صفر تا ۶ ماه ($p=0/694$) و از ۳ ماه تا ۶ ماه ($p=0/91$) مشخص نکرده است. مکانیسم رهش فرمولاسیون ذکر شده مدل هیگوشی می باشد. با مقایسه فرمولاسیون F۵ در دمای ۲۵ °C و رطوبت ۶۰ درصد از زمان صفر تا ۳ ماه و ۶ ماه مشخص شده با تغییر EC به ۹۰ mg و HPMC به ۴۵ mg اختلاف معنی داری ایجاد نگشته است ($p=0/079$) و همین طور اختلاف معنی داری از زمان صفر تا ۳ ماه ($p=0/369$) و از زمان صفر تا ۶ ماه ($p=0/06$) و از زمان ۳ ماه تا ۶ ماه ($p=0/454$) ایجاد نشده است. اختلاف معنی داری در فرمولاسیون F۵ در دمای ۴۰ °C و رطوبت

۷۵ درصد از زمان صفر تا ۳ ماه و ۶ ماه ($p=0/053$) و از صفر تا ۳ ماه ($p=0/173$) و از زمان صفر تا ۶ ماه ($p=0/051$) و همین طور از زمان ۳ ماه و تا ۶ ماه ($p=0/7$) مشخص نشده است. رهش دارو در این قرص ها مدل هیگوشی می باشد.

در تصویر شماره ۱ و در ترموگرام مربوط به فرمولاسیون F۱ در زمان صفر و ۳ ماه و ۶ ماه در دمای 25°C و رطوبت ۶۰ درصد و در دمای 40°C و رطوبت ۷۵ درصد یک پیک اندوترم در محدوده 220°C - 200°C و در حدود 209°C دیده می شود. در تصویر شماره ۱ و در ترموگرام پایداری فرمولاسیون F۲ یک دیتیازم در حدود 210°C به وضوح نمایان می باشد. در تصویر شماره ۱ و در ترموگرام فرمولاسیون F۳ یک تک شاخه دیتیازم در محدوده 220°C - 200°C ملاحظه می شود. در تصویر شماره ۱ و در ترموگرام مربوط به فرمولاسیون F۴ مشخص شده است پیک دیتیازم حدود 210°C می باشد. در تصویر شماره ۱ و در ترموگرام مربوط به فرمولاسیون F۵ یک دیتیازم در حدود 210°C نشان داده شده است.

بحث

در این پژوهش قرص های ماتریکسی از یک داروی مدل (دیتیازم) تهیه و تأثیر نوع و میزان دو پلیمر HPMC K₄M و اتیل سلولز بر خصوصیات انحلال و DSC فرمولاسیون ها پس از تهیه و همچنین پس از نگهداری آن ها در دو شرایط دمایی و رطوبتی به مدت ۳ و ۶ ماه بررسی گردید.

آزمایشات اولیه روی خصوصیات فیزیکوشیمیایی قرص های ماتریکسی دیتیازم شامل یکنواختی وزن، سختی، فرسایش، استحکام کششی و تعیین مقدار انجام گردید. نتایج نشان می دهد که میزان دارو در تمام فرمولاسیون ها در محدوده ۹۸/۹۶ درصد تا ۹۹/۴۴ درصد قرار دارد که می توان نتیجه گرفت مقدار دارو در این فرمولاسیون ها در حد قابل قبولی می باشد. همچنین

میزان سختی قرص ها در محدوده ۲۸/۵۰ نیوتن تا ۹۰/۶۰ نیوتن و درصد فرسایش بین ۰/۲۹ تا ۱/۸۸ می باشد که نشان دهنده مناسب بودن این دو متغیر طبق استانداردهای مربوطه می باشد.

بررسی نتایج حاصل از رهش دارو از فرمولاسیون های مختلف مشخص می سازد که افزایش میزان پلیمر HPMC K₄M باعث کاهش آزادسازی دارو می گردد. به دلیل حضور دیتیازم که یک داروی محلول در آب می باشد، 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 چشم گیر ضریب انتشار دارو از خلال لایه ژلی می شود. نتایج حاصله در این تحقیق با مطالعات قبلی Skoug, Pham and Kee و همکارانش قابل انطباق می باشد (۱۵، ۱۶). از طرف دیگر با افزایش میزان پلیمر اتیل سلولز رهش دارو از فرمولاسیون های مربوطه افزایش پیدا می کند، که به دلیل وجود ملکول های بزرگ هیدروفوب اتیل سلولز در ساختار لایه ژلی و در نتیجه تشکیل سد ضعیف تر و نفوذ بیشتر محیط انحلال به داخل ماتریکس می باشد (۱۷).

به طور کلی مطالعات آماری نتایج انحلال نشان می دهد که قرار دادن قرص های دیتیازم تهیه شده به مدت ۳ و ۶ ماه در دمای 25°C و رطوبت ۶۰ درصد و همین طور در دمای 40°C و رطوبت ۷۵ درصد تغییرات معنی داری در رهش دارو ایجاد نمی نماید. نتایج مشابه در یک تحقیق انجام شده بر روی HPC که مشابه HPMC می باشد، نشان می دهد 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 می شود (۱۸) که در این تحقیق EC به عنوان پلیمر آب گریز و HPMC به عنوان پلیمر آب دوست می باشد. در یک تحقیق صورت گرفته مشخص شده است در صورتی که محتوای

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

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

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 به کار 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 دiltiazem تهیه شده به مدت ۳ و ۶ ماه در دمای ۲۵°C و رطوبت ۶۰ درصد و همین‌طور در دمای ۴۰°C و رطوبت ۷۵ درصد تغییرات معنی‌داری در رهش دارو ایجاد نمی‌نماید. قرار دادن قرص‌های دiltiazem در معرض دمای ۲۵°C و رطوبت ۶۰ درصد و همین‌طور در دمای ۴۰°C و رطوبت ۷۵

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, Shirma HL, Smith AM. Floating dosage forms: an in-vivo study demonstrating prolonged 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, tableting and storage. *Int J Pharm* 2004; 275: 29-39.
11. Fitzpatrick S, McCabe JF, Petts CR, Booth SW. Effect of moisture on polyvinylpyrrolidone in accelerated stability

- 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 poly (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.