

## تأثیر غلظت، دما و حضور پلیمر بر آزادسازی دارو از نانوکامپوزیت‌های مونت موریلونیت – دونپزیل

دکتر ناصر توکلی<sup>۱</sup>، دکتر ژاله ورشوساز<sup>۲</sup>، مظهره عباسی نیکو<sup>۳</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** دونپزیل یک مهارکننده قابل برگشت و غیر رقابتی کولین استراز است که در درمان آلزایمر کاربرد دارد. هدف از انجام مطالعه حاضر، تهیه‌ی یک شکل دارویی خوراکی از دونپزیل بود که قادر باشد علاوه بر آزادسازی تدریجی دارو، سبب کاهش عوارض گوارشی آن شود و افزایش پذیرش بیمار را برای مصرف خوراکی دارو به دنبال داشته باشد.

**روش‌ها:** پس از تهیه‌ی هیبرید دونپزیل- مونت موریلونیت اثر دو متغیر غلظت دارو و دمای محیط ساخت هیبرید بر میزان داروی بارگیری شده در مونت موریلونیت مورد مطالعه قرار گرفت. جهت دستیابی به رهش مطلوب، هیبرید دونپزیل- مونت موریلونیت تهیه شده با پلیمرهای کربومر، کیتوزان، سدیم آلژینات و اودراژیت L100-55 (به طور جداگانه) Spray drying گردید. نانوکامپوزیت‌های (دونپزیل- مونت موریلونیت- پلیمر) حاصل، از لحاظ میزان بارگیری دارو و سرعت آزادسازی دونپزیل مورد آزمایش قرار گرفتند. همچنین نانوذرات منتخب توسط میکروسکوپ الکترونی نگاره (SEM) یا Scanning electron microscope) مورد ارزیابی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** بیشترین میزان بارگیری دارو معادل ۱۶/۸ درصد مربوط به نانوکامپوزیت‌های حاوی ۲ میلی‌مول دارو بود که در دمای ۷۰ درجه‌ی سانتی‌گراد تهیه شده بود (فرمولاسیون با کد D<sub>2</sub>MMT<sub>70</sub>). از طرف دیگر، فرمولاسیون‌هایی که میزان داروی آن‌ها ۱ میلی‌مول بود و در دمای ۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد تهیه شده بودند (فرمولاسیون با کد D<sub>1</sub>MMT<sub>25</sub>)، کمترین میزان بارگیری دارو را معادل ۱۲/۳ درصد داشتند. از میان ۴ نوع پلیمر مورد استفاده در این طرح اودراژیت L100-55 و سدیم آلژینات نسبت به دو پلیمر دیگر (کربومر و کیتوزان) تأثیر بیشتری بر آزادسازی دارو از هیبرید دونپزیل- مونت موریلونیت داشتند و از میان آن‌ها فرمولاسیون با کد H<sub>1</sub>AL<sub>1</sub> درصد رهش بالاتری در دو محیط بافر هیدروکلریک اسید (۳۴ درصد) و بافر فسفات (۱۸/۸۴ درصد) از خود نشان داد.

**نتیجه‌گیری:** دما تأثیر قابل توجهی در میزان بارگیری دارو در هیبریدهای تهیه شده داشت. با این همه تغییر غلظت دارو اثر قابل توجهی بر این پارامتر نداشت. حضور دو پلیمر سدیم آلژینات و اودراژیت L100-55، اثر مطلوبی بر رهش دونپزیل از نانوکامپوزیت‌های ساخته شده داشت.

**واژگان کلیدی:** دونپزیل، مونت موریلونیت، نانوکامپوزیت، رهش کنترل شده

**ارجاع:** توکلی ناصر، ورشوساز ژاله، عباسی نیکو مظهره. تأثیر غلظت، دما و حضور پلیمر بر آزادسازی دارو از نانوکامپوزیت‌های مونت موریلونیت – دونپزیل. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۲۵): ۹۲-۱۰۳

\* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای به شماره‌ی ۳۸۹۱۴۴۵ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

۱- دانشیار، گروه فارماسیوتکس، دانشکده‌ی داروسازی و مرکز تحقیقات سیستم‌های نوین دارورسانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، گروه فارماسیوتکس، دانشکده‌ی داروسازی و مرکز تحقیقات سیستم‌های نوین دارورسانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشجوی داروسازی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

## مقدمه

آلزایمر رایج‌ترین شکل زوال عقل است که با علایمی نظیر از دست دادن قدرت حفظ اطلاعات به خصوص حافظه‌ی موقت در دوران پیری آغاز می‌شود و به تدریج با از میان رفتن قدرت تشخیص زمان، افسردگی، از دست دادن قدرت تکلم، گوشه‌گیری و سرانجام مرگ در اثر ناراحتی‌های تنفسی به پایان می‌رسد. مرگ پس از پنج تا ده سال از بروز علایم اتفاق می‌افتد، اما بیماری حدود بیست سال قبل از ظهور علایم آغاز می‌شود. این بیماری با از بین رفتن سیناپس‌های نورون‌ها در برخی مناطق مغز، نکروزه شدن سلول‌های مغز در مناطق مختلف سیستم عصبی، ایجاد ساختارهای پروتئینی کروی شکلی به نام پلاک‌های پیری (Senile plaques) در خارج از نورون‌های برخی مناطق مغز و ساختارهای پروتئینی رشته‌ای به نام (Neurofibrillary tangles) NFT در جسم سلولی نورون‌ها مشخص می‌شود.

در بیماری آلزایمر میزان استیل کولین در سیستم عصبی مرکزی (Central nervous system یا CNS) که یکی از واسطه‌های شیمیایی مداخله‌گر در حافظه است، کم می‌شود. داروهای مختلفی مانند ریواسستیگمین (Exelon)، دونپزیل (Aricept) و گالاتامین (Razadyne)، برای افزایش مقدار استیل کولین پایانه‌های عصبی استفاده می‌شوند. این داروها سبب بهبود حافظه، عملکرد شناختی و عملکرد اجتماعی بیمار می‌شوند و تا حدودی رفتارهای غیر طبیعی او را نیز اصلاح می‌کنند. مشکل عمده‌ی این داروها عوارض گوارشی، تهوع، استفراغ، دل پیچه و اسهال است (۱-۲).

دونپزیل یکی از داروهای پر مصرف جهت درمان

آلزایمر است که به عنوان مهارکننده‌ی برگشت‌پذیر و غیر رقابتی استیل کولین استراز مرکزی عمل می‌کند و سبب افزایش غلظت استیل کولین برای انتقال سیناپسی در CNS می‌شود (۳). این دارو به خوبی از روده جذب می‌شود و زیست دستیابی خوراکی آن کمابیش کامل می‌باشد. غلظت پلاسمایی دارو در عرض ۳-۴ ساعت به حداکثر مقدار خود می‌رسد. دارو دارای نیمه عمری حدود ۷۰ ساعت می‌باشد. دونپزیل دارای پروتئین بایندینگ ۹۶ درصد است و در کبد متابولیزه می‌گردد و از طریق ادرار و مدفوع دفع می‌شود (۴). این دارو به دلیل افزایش فعالیت کلینرژیک موجب افزایش ترشح اسید معده می‌شود و عوارض گوارشی مختلفی ایجاد می‌نماید (۴). دونپزیل به طور معمول به شکل قرص یا کپسول‌های ۵ و ۱۰ میلی‌گرمی، به صورت روزانه و در یک دوز برای بیماران دچار آلزایمر تجویز می‌شود. با توجه به این برنامه‌ی تجویز (یک بار در روز)، چون دارو عوارض گوارشی متعددی (نظیر تهوع، اسهال و بی‌اشتهایی) و نیز تشنجات عضلانی ایجاد می‌کند که ممکن است ناشی از رهش کنترل نشده‌ی دارو از فرآورده‌های معمولی آن باشد، طراحی سیستم‌های دارویی آهسته رهش خوراکی برای این دارو مورد توجه قرار گرفته است (۵-۶).

مونت موریلونیت (MMT) یک نوع خاک رس از دسته‌ی اسمکتیت (Smectite clay) می‌باشد که در آن به جای آلومینیم (Al) کاتیون دیگری به نام منیزیم (Mg) قرار گرفته است که موجب می‌گردد صفحات تشکیل دهنده‌ی آن شارژ منفی پیدا کنند که (این بار منفی) با حضور یون‌های فلزات قلیایی مانند لیتیم (Li)، سدیم (Na) یا کلسیم (Ca) خنثی می‌شود؛

رهش کنترل شده دونه‌زیل بهره‌برداری شود و سیستمی خوراکی تهیه گردد که علاوه بر انکپسوله کردن میزان بالایی از دارو، با آزادسازی آهسته‌ی آن، عوارض جانبی گوارشی دارو را کاهش دهد. همچنین کاربرد MMT همراه با دارو می‌تواند از طریق جذب پروتون (کاتیون‌های) در دستگاه گوارش سبب کاهش اسیدیته‌ی معده و تخفیف عوارض گوارشی دونه‌زیل گردد. در سیستم تهیه شده، همراه با MMT، از خواص سودمند پلیمرهای دیگری نظیر سدیم آلزینات (پلیمر با منشأ طبیعی از دسته‌ی آنیونیک‌ها)، کربومر (پلیمر سنتتیک از گروه آنیونیک‌ها)، اودراژیت L100-55 (کوپلیمر آنیونی) و کیتوزان (پلی‌آمین کاتیونیک) جهت تنظیم مناسب‌تر رهش دارو استفاده شده است (۱۲).

### روش‌ها

موادی که در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفت، عبارت از دونه‌زیل هیدروکلراید (شرکت Hetero هند)، مونت موریلونیت (شرکت Fluka سوئیس)، کربومر P934 و کیتوزان (شرکت Sigma آمریکا)، سدیم آلزینات (شرکت Titrachem ایران) و اودراژیت L۱۰۰-۵۵ (شرکت Rhom Pharma آلمان) بود.

یک گرم از MMT در ۱۰۰ سی‌سی آب دیونیزه به مدت سه ساعت جهت به دست آوردن سوسپانسیون ۱ درصد پراکنده شد. سپس ۲ میلی‌مول دونه‌زیل هیدروکلراید که معادل دو برابر ظرفیت تعویض کاتیونی MMT بود در ۶۰ میلی‌لیتر مخلوط ۱:۱ متیلن کلراید و اتانول حل شد و به سوسپانسیون MMT به همراه تکان دادن شدید طی مدت سه ساعت در دمای ۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد اضافه گردید. محلول حاصل

یعنی لایه‌هایی با ضخامت ۰/۹۵ نانومتر و با شارژ منفی که از همدیگر حدود دو تا پنج نانومتر فاصله دارند و درون این فواصل یون‌های مثبت کوچکی شناور هستند و دافعه‌ی این صفحات را از بین می‌برند. حضور این یون‌های باردار و صفحات قطبی باعث آب دوستی، قابلیت پراکندگی بالا در آب و داشتن ظرفیت تعویض کاتیونی (CEC یا Cation exchange capacity) بالای MMT می‌شود (۷). بنابراین مونت موریلونیت توانایی جا دادن مولکول‌های آلی آب‌دوست و پروتونه‌شده متفاوتی را در خود دارد که می‌تواند این مولکول‌ها را به روش کنترل شده از طریق جایگزینی با دیگر انواع کاتیون‌ها در محیط رهش آزاد کند. به عبارت دیگر، می‌توان گفت که MMT حامل خوبی برای رهایش داروهای هیدروفیل (آب‌دوست) محسوب می‌شود (۶).

مونت موریلونیت همچنین یک ضد سم (Detoxifier) قوی است که به دلیل بالا بودن Aspect ratio (نسبت صفحه‌ای) از خصوصیات جذبی عالی برخوردار است و توانایی عبور از دستگاه گوارش و جذب توکسین‌های غذایی، توکسین‌های باکتریایی مربوط به بیماری‌های گوارشی و توکسین‌های متابولیک مانند متابولیت‌های استروئیدی مربوط به دوران بارداری را دارد. علاوه بر آن، مونت موریلونیت به دلیل جذب آب اضافی مدفوع به عنوان ضد اسهال عمل می‌کند (۸-۱۰). غیر سمی بودن MMT از طریق آنالیزهای هماتولوژیک، بیوشیمیایی و هیستوپاتولوژیک در مدل‌های موش به اثبات رسیده است (۱۱).

هدف اصلی مطالعه‌ی حاضر آن بود که از مزایای مختلف مونت موریلونیت به عنوان حاملی برای

بارگیری شده در نمونه‌ها توسط دستگاه اسپکتروفتومتر UV (Ultraviolet) (Mini1240 Shimadzu-Japan) در طول موج ۲۷۰ نانومتر تعیین شد. برای محاسبه‌ی داروی بارگیری شده از فرمول زیر استفاده گردید:

$$\text{میزان داروی استفاده شده} / \text{وزن هیبرید} \times 100 =$$

به منظور بررسی آزادسازی دارو از هیبریدهای تهیه شده، مقدار مشخصی از هر یک از نانوکامپوزیت‌های دونپزیل- مونت موریلونیت- پلیمر به طور جداگانه در ۱۵ میلی‌لیتر محیط بافر هیدروکلریک اسید ( $\text{pH} = 1/2$ ) و بافر فسفات ( $\text{pH} = 7/4$ ) اضافه و بشر حاوی کامپوزیت‌ها در بن‌ماری شیکردار قرار داده شد. آزادسازی دارو در شرایط دمایی ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و سرعت ۵۰ دور در دقیقه انجام گرفت. در فواصل زمانی مشخص نمونه‌گیری از محیط انحلال انجام شد. پس از سانتریفوژ کردن و صاف نمودن محلول توسط فیلتر ۰/۴۵ میکرون، جذب دارو در طول موج ۲۳۰ نانومتر (معادل حداکثر جذب UV توسط دارو)، اندازه‌گیری شد (۶).

برای بررسی کینتیک آزادسازی دارو ۳ مدل آزادسازی یعنی مدل‌های درجه‌ی صفر، درجه‌ی یک و Higuchi مورد مطالعه قرار گرفت. همچنین به منظور آنالیز دقیق‌تر مکانیسم آزادسازی دارو از معادله‌ی تجربی Korsmeyer-Peppas استفاده گردید. مورفولوژی فرمولاسیون‌های منتخب توسط میکروسکوپ الکترونی ننگاره (Seron technology 2008, Korea) بعد از روکش دادن نمونه‌ها با فیلم طلا با ولتاژ ۲۰ کیلوولت انجام شد.

سانتریفوژ شد (Hettich EBA 20, Germany). به منظور حذف داروی اضافی، محلول سه مرتبه با ۵۰ میلی‌لیتر مخلوط ۱:۱ متیلن کلراید و اتانول شسته شد و در نهایت به روش Freeze drying خشک گردید تا هیبریدی از مونت موریلونیت- دونپزیل (DON-MMT) به دست آید (۱۳).

جهت بررسی تأثیر دما بر میزان داروی بارگیری شده در مونت موریلونیت، واکنش در شرایط دمایی مختلف ۴۰ تا ۸۰ درجه‌ی سانتی‌گراد انجام شد. همچنین جهت بررسی تأثیر غلظت بر میزان داروی وارد شده در مونت موریلونیت، واکنش با غلظت‌های مختلف ۱، ۴ و ۱۰ میلی‌مول از دارو انجام گردید.

جهت تهیه‌ی کامپوزیت (سه تایی) دونپزیل- مونت موریلونیت- پلیمر، هیبرید دونپزیل- مونت موریلونیت به صورت جداگانه به محلول پلیمرهای کربومر ۹۳۴ (۰/۲ درصد در آب)، کیتوزان (۰/۴ درصد در اسید استیک)، سدیم آلزینات (۰/۶ درصد در آب) و اودراژیست L100-55 (۳/۳ درصد در اتانول ۹۵ درجه) اضافه گردید. نسبت وزنی هیبرید به پلیمر معادل ۱ به ۱، ۱ به ۰/۶ و ۱ به ۰/۳ انتخاب شد. نانوکامپوزیت‌های ساخته شده توسط دستگاه Spray dryer به صورت پودر در آمد (۶).

جهت تعیین میزان داروی وارد شده در هیبریدها نیاز بود که دارو به طور کامل از MMT خارج شود. به این منظور ۵ میلی‌گرم از هر یک از فرمولاسیون‌های در ۱۵ میلی‌لیتر اسید استیک گلاسیال وارد شد و به مدت یک هفته بر روی استیرر قرار گرفت. بعد از این مدت نمونه‌ها سانتریفوژ شد و از فیلتر ۰/۴۵ میکرون عبور داده شد. سپس میزان داروی

## یافته‌ها

مقادیر به دست آمده برای میزان داروی بارگیری شده توسط هیبریدها برای هر فرمولاسیون در جدول ۱ آورده شده است.

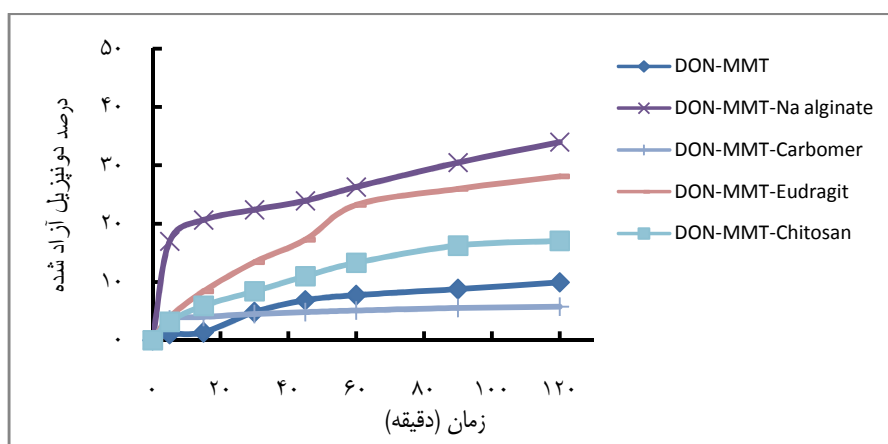
همان طور که ملاحظه می‌شود بیشترین درصد بارگیری مربوط به هیبریدهایی است که با غلظت ۲ میلی‌مول دارو و در دمای ۷۰ درجه‌ی سانتی‌گراد (فرمولاسیون با کد D<sub>2</sub>MMT<sub>70</sub>) تهیه شده بودند و کمترین میزان آن مربوط به هیبریدی است که با غلظت

۱ میلی‌مول دارو و در دمای ۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد (فرمولاسیون با کد D<sub>1</sub>MMT<sub>25</sub>) تهیه شده بود. آزادسازی دونپزیل از فرمولاسیون‌های مختلف نانوکامپوزیتی در محیط بافر هیدروکلریک اسید (pH = ۱/۲) و محیط بافر فسفات (pH = ۷/۴) بررسی شد و نتایج در قالب نمودارهای درصد آزادسازی دارو در برابر زمان رسم گردید (شکل‌های ۱ و ۲). مقادیر درصد داروی آزاد شده شامل میانگین سه بار تکرار آزمایش بود.

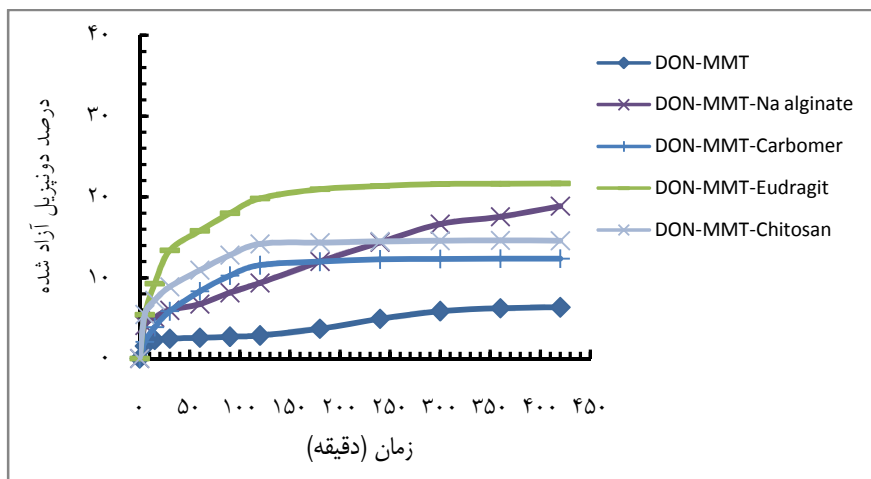
جدول ۱. تأثیر دمای محیط ساخت و غلظت دارو بر میزان بارگیری دونپزیل در هیبریدهای DON-MMT

کد فرمولاسیون	دمای محیط ساخت (درجه‌ی سانتی‌گراد)	میزان دونپزیل (میلی‌مول)	درصد بارگیری دونپزیل انحراف معیار ± میانگین
D <sub>2</sub> MMT <sub>25</sub> *	۲۵	۲	۱۵/۵۵ ± ۰/۹۳
D <sub>2</sub> MMT <sub>40</sub>	۴۰	۲	۱۸/۱۹ ± ۱/۶
D <sub>2</sub> MMT <sub>50</sub>	۵۰	۲	۱۸/۴۷ ± ۰/۶۳
D <sub>2</sub> MMT <sub>60</sub>	۶۰	۲	۱۹/۷۷ ± ۱/۶۳
D <sub>2</sub> MMT <sub>70</sub>	۷۰	۲	۲۴/۳۴ ± ۱/۷
D <sub>2</sub> MMT <sub>80</sub>	۸۰	۲	۲۰/۳۷ ± ۱/۴۶
D <sub>1</sub> MMT <sub>25</sub>	۲۵	۱	۱۲/۳۴ ± ۱/۲۷
D <sub>4</sub> MMT <sub>25</sub>	۲۵	۴	۱۶/۲۴ ± ۱/۱۷
D <sub>10</sub> MMT <sub>25</sub>	۲۵	۱۰	۱۶/۸ ± ۰/۹۳

در کدگذاری فرمولاسیون‌ها عدد مربوط به D به معنای غلظت دارو (میلی‌مول) در هیبرید ساخته شده است و عدد مربوط به MMT نشانگر شرایط دمایی (درجه‌ی سانتی‌گراد) ساخت هیبرید می‌باشد.



شکل ۱. پروفایل آزادسازی دونپزیل از هیبریدهای نانوکامپوزیت در محیط بافر اسید کلریدریک با pH = ۱/۲



شکل ۲. پروفایل آزادسازی دونیزیل از هیبریدهای نانوکامپوزیت در محیط بافر فسفات با  $\text{pH} = 7/4$

جدول ۲. ضرایب همبستگی کینتیک آزادسازی دارو از نانوکامپوزیت‌های پلیمری DON-MMT

بافر هیدروکلریک اسید ( $\text{pH} = 1/2$ )			بافر فسفات ( $\text{pH} = 7/4$ )			محیط آزادسازی دارو
Higuchi	درجه‌ی یک	درجه‌ی صفر	هیگوچی	درجه‌ی یک	درجه‌ی صفر	کد فرمولاسیون
۰/۹۴۷	۰/۸۷۷	۰/۸۸۸	۰/۸۷	۰/۹۴۷	۰/۹۴۸	*H
۰/۹۷۹	۰/۹۹۱	۰/۹۹۱	۰/۹۸۸	۰/۹۵۶	۰/۹۵۵	**H <sub>1</sub> Cr <sub>0.3</sub>
۰/۹۹۶	۰/۹۹	۰/۹۸۹	۰/۹۸۸	۰/۹۰۵	۰/۹۰۴	H <sub>1</sub> Cr <sub>0.6</sub>
۰/۹۹۸	۰/۹۵۴	۰/۹۵۳	۰/۹۶۴	۰/۸۶۶	۰/۸۵۸	H <sub>1</sub> Cr <sub>1</sub>
۰/۹۸۷	۰/۹۳۵	۰/۹۲۶	۰/۹۶۷	۰/۹۸۸	۰/۹۸۷	H <sub>1</sub> Cs <sub>0.3</sub>
۰/۹۸۴	۰/۹۵۳	۰/۹۵۱	۰/۹۷۶	۰/۹۲۳	۰/۹۲۰	H <sub>1</sub> Cs <sub>0.6</sub>
۰/۹۶۲	۰/۹۸۳	۰/۹۸۲	۰/۹۹۹	۰/۹۶۸	۰/۹۶۴	H <sub>1</sub> Cs <sub>1</sub>
۰/۹۷۸	۰/۹۹۲	۰/۹۹۱	۰/۹۷۶	۰/۹۸۳	۰/۹۸۲	H <sub>1</sub> Al <sub>0.3</sub>
۰/۹۷۹	۰/۹۸۰	۰/۹۷۷	۰/۹۴۱	۰/۸۸۹	۰/۸۸۵	H <sub>1</sub> Al <sub>0.6</sub>
۰/۹۷۲	۰/۹۹۶	۰/۹۹۷	۰/۹۸۲	۰/۹۸۷	۰/۹۸۴	H <sub>1</sub> Al <sub>1</sub>
۰/۹۸۴	۰/۹۵۸	۰/۹۴۸	۰/۸۶۵	۰/۹۳۶	۰/۹۳۶	H <sub>1</sub> Eu <sub>0.3</sub>
۰/۹۷۵	۰/۹۱۷	۰/۹۰۳	۰/۹۴۴	۰/۸۳۶	۰/۸۱۸	H <sub>1</sub> Eu <sub>0.6</sub>
۰/۹۶۶	۰/۸۸۹	۰/۸۷۳	۰/۹۵۵	۰/۸۹۳	۰/۸۸۵	H <sub>1</sub> Eu <sub>1</sub>

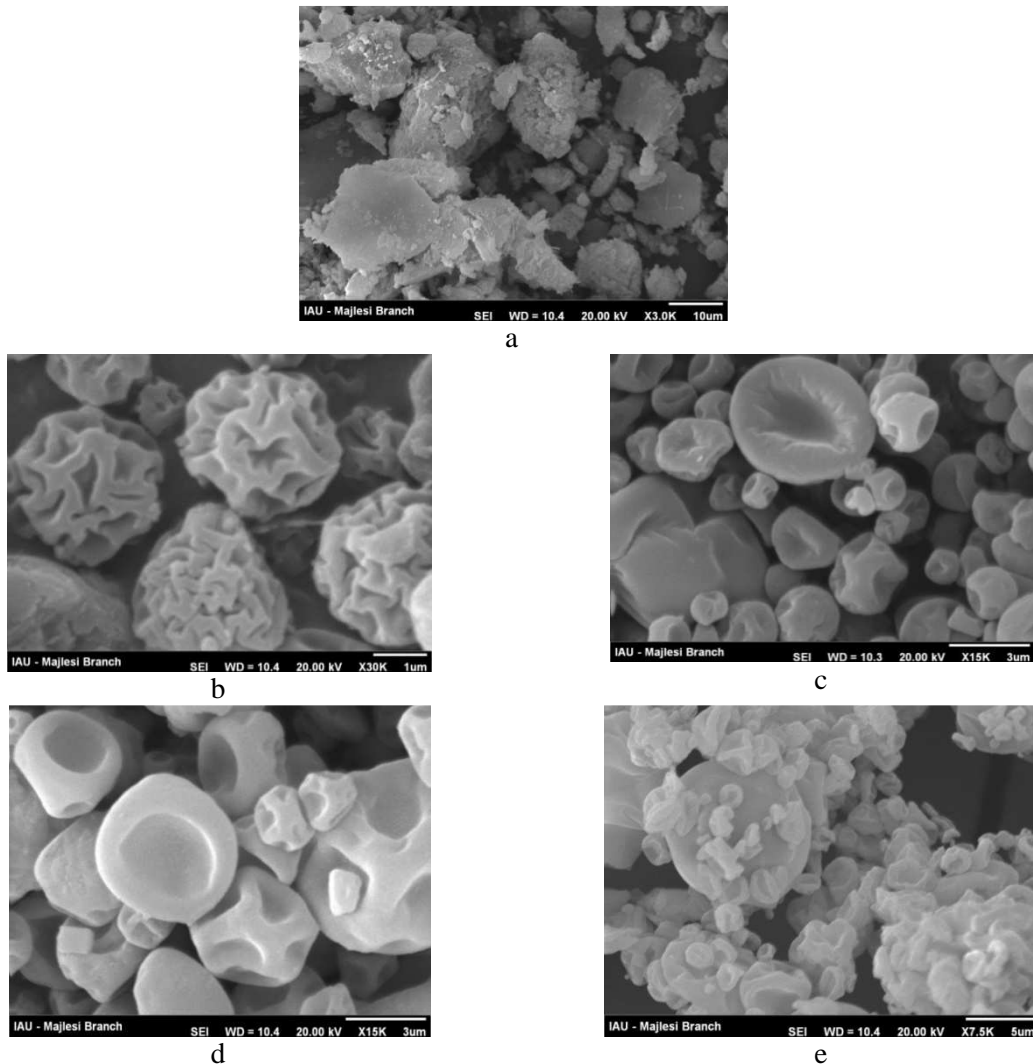
\*H<sub>70</sub> D<sub>2</sub>MMT (نانوکامپوزیت انتخابی متشکل از ۱ گرم مونت موریلونیت و ۲ میلی‌مول دونیزیل که در دمای ۷۰ درجه‌ی سانتی‌گراد تهیه شده است).

Cr: کربومر، Cs: کیتوزان، Al: سدیم آلزینات، Eu: اودراژیت L100-55

\*\*H<sub>1</sub>Cr<sub>0.3</sub>: نانوکامپوزیتی که در آن نسبت هیبرید به پلیمر ۱ به ۰/۳ می‌باشد.

یک، لگاریتم درصد داروی باقی‌مانده در برابر زمان رسم گردید. در مدل Higuchi نیز درصد داروی آزادشده در برابر جذر زمان رسم شد. نتایج مربوط به محاسبه‌ی ضریب همبستگی مربوط به فرمولاسیون‌ها در جدول ۲ آمده است.

برای بررسی کینتیک آزادسازی دارو، ۳ مدل آزادسازی دارو یعنی مدل‌های درجه‌ی صفر، درجه‌ی یک و Higuchi مورد مطالعه قرار گرفت. بدین ترتیب برای بررسی کینتیک درجه‌ی صفر، درصد داروی آزادشده در برابر زمان و برای بررسی کینتیک درجه‌ی



شکل ۳. تصاویر SEM (a) MMT (b) HCr (c) HCs (d) HEu (e) Hal

تصاویر حاصل از مورفولوژی کامپوزیت‌های منتخب در شکل ۳ نشان داده شده است.

### بحث

میزان دارویی که در فرمولاسیون هیبریدی متشکل از ۲ میلی‌مول دونپزیل و در دمای ۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد تهیه شده است (فرمولاسیون با کد  $MMT_{25}D_2$ ) برابر ظرفیت تعویض کاتیونی  $MMT_{25}$  می‌باشد (۷). افزایش میزان دارو به ۲ و ۵ برابر (فرمولاسیون  $MMT_{25}D_4$  و  $MMT_{25}D_{10}$ ) تأثیر

چندانی بر میزان داروی بارگیری شده در هیبرید نداشت، در حالی که کاهش غلظت دارو به نصف (فرمولاسیون  $MMT_{25}D_1$ ) باعث ۳ درصد کاهش در میزان بارگیری شد. با کاهش بیشتر غلظت احتمال داشت که این اختلاف معنی‌دار شود.

Joshi و همکاران به منظور دارورسانی خوراکی یک داروی بلوک‌کننده‌ی گیرنده‌های بتا (تیمولول)، از مونت موریلونیت استفاده کردند. آن‌ها در بررسی‌های خود متوجه شدند که غلظت دارو و pH محیط می‌تواند بر میزان جای‌گیری (Intercalation) دارو در

نشان داد افزایش دما به تغییر معنی‌داری در میزان بارگیری پروکاین امید منجر نشده است (۱۵). این تفاوت ممکن است به دلیل اختلاف در نقطه‌ی جوش دو دارو باشد. نقطه‌ی جوش دونپزیل برابر با ۲۲۴ درجه‌ی سانتی‌گراد و نقطه‌ی جوش پروکاین امید ۱۶۵ درجه‌ی سانتی‌گراد می‌باشد.

از مجموع نتایج تحقیق حاضر و مطالعات Joshi و همکاران (۱۴) و Kevadiya و همکاران (۱۵) چنین بر می‌آید که با ورود دونپزیل به فضای MMT، یک جاذبه‌ی قوی بین مولکول‌های دارو و MMT به وجود می‌آید؛ به طوری که داروی موجود در هیبرید دونپزیل- مونت موریلونیت نمی‌تواند به راحتی و به طور کامل وارد محیط رهش شود و تنها درصد کمی از آن توانایی عبور از لایه‌های MMT و رسیدن به محیط رهش را دارد. به همین دلیل در این مطالعه برای دستیابی به رهشی کامل‌تر و اصلاح خصوصیات مونت موریلونیت، ورود برخی پلیمرها (از دستجات گوناگون) در سیستم هیبریدی مورد بررسی قرار گرفت.

سدیم آلزینات پلیمری با منشأ طبیعی از دسته‌ی آنیونیک‌ها می‌باشد که به طور گسترده در تهیه‌ی فرآورده‌های کنترل رهش استفاده می‌شود (۱۵). هیبرید دونپزیل- مونت موریلونیت با سه غلظت مختلف از سدیم آلزینات توسط روش Spray drying روکش داده شد. در هر سه غلظت، حضور سدیم آلزینات توانست داروی بیشتری را از هیبرید دونپزیل- مونت موریلونیت- سدیم آلزینات (نسبت به فرمولاسیون مشابه دونپزیل- مونت موریلونیت با کد  $D_2MMT_{70}$  که فاقد پلیمر بود) وارد محیط رهش کند. تأثیر نسبت‌های ۱ به ۰/۶ و ۱ به ۰/۳ از هیبرید به پلیمر، بر میزان آزادسازی دارو یکسان بود، ولی در

بین لایه‌های مونت موریلونیت تأثیرگذار باشد. بدین ترتیب که در مراحل اولیه با افزایش غلظت دارو، میزان بارگیری افزایش می‌یابد که ممکن است به دلیل گرادیان غلظت بیشتر در مرحله‌ی اول باشد، ولی با افزایش بیشتر غلظت دارو تغییری در میزان بارگیری ایجاد نمی‌شود (۱۴).

Kevadiya و همکاران نیز در مطالعه‌ای که در زمینه‌ی جای‌گیری داروی ضد آرتیمی پروکاین امید در مونت موریلونیت انجام دادند، نتیجه گرفتند که با افزایش غلظت دارو، میزان بارگیری تا حد معینی افزایش می‌یابد؛ ولی بعد از آن بالا بردن میزان دارو تأثیری بر بارگیری آن ندارد (۱۵). بنابراین به نظر می‌آید MMT قادر است میزان مشخصی از دارو را در خود جا دهد که این مقدار برابر با ظرفیت تعویض کاتیونی مونت موریلونیت می‌باشد.

یکی دیگر از اهداف این مطالعه، بررسی اثر دما بر میزان داروی وارد شده در MMT بود. با افزایش دما تغییرات چشمگیری در میزان داروی بارشده در هیبریدها رخ داد؛ به طوری که در محدوده‌ی دمایی ۴۰ تا ۸۰ درجه‌ی سانتی‌گراد، بیشترین میزان بارگیری دارو در دمای ۷۰ درجه‌ی سانتی‌گراد صورت گرفت و بعد از آن در دمای ۸۰ درجه‌ی سانتی‌گراد، درصد بارگیری کاهش یافت. بنابراین دمای ۷۰ درجه‌ی سانتی‌گراد به عنوان دمای محیط ساخت هیبریدهای دونپزیل- مونت موریلونیت انتخاب شد. بر اساس داده‌های حاصل از بارگیری دارو می‌توان گفت که دما روی برهم‌کنش دارو با MMT تأثیر داشته و افزایش آن سبب جای‌گیری بیشتر دونپزیل در بین لایه‌های مونت موریلونیت شده است.

با این حال نتایج مطالعه‌ی Kevadiya و همکاران



نسبت ۱ به ۱ (هیبرید به پلیمر)، آزادسازی دارو از هیبرید سه تایی دونپزیل- مونت موریلونیت- سدیم آلزینات نزدیک به دو برابر فرمولاسیون‌های دیگر شد. به علاوه، هیچ یک از این ۳ فرمولاسیون رهش ناگهانی در محیط آزادسازی از خود نشان ندادند. بنابراین می‌توان گفت که در مورد سدیم آلزینات، با تغییر غلظت پلیمر به کاررفته می‌توان علاوه بر رهشی کنترل‌شده به میزان بالاتری از آزادسازی دارو دست پیدا کرد. این نتایج با یافته‌های Kevadiya و همکاران که با استفاده از آلزینات به رهشی کنترل‌شده از هیبرید پروکابین آمید- مونت موریلونیت دست یافتند (۱۵)، هماهنگی داشت.

بر خلاف سدیم آلزینات، حضور کربومر در کنار هیبریدهای دونپزیل- مونت موریلونیت نه تنها قادر به بهبود آزادسازی دارو نبود، بلکه سبب کاهش میزان درصد داروی آزادشده در هر دو محیط بافر هیدروکلریک اسید و بافر فسفات گردید و تنها نسبت ۱ به ۱ هیبرید به پلیمر توانست میزان رهش بیشتری در مقایسه با فرمولاسیون بدون پلیمر در محیط بافر فسفات از خود نشان دهد.

کیتوزان از جمله پلیمرهایی است که کاربرد زیادی در سیستم‌های دارورسانی دارد. یکی از معایب کیتوزان در این سیستم‌ها، رهش ناگهانی دارو می‌باشد که جهت حل این مسأله علاوه بر کیتوزان از پلیمرها و مواد دیگری (نظیر آلزینات و مونت موریلونیت) در این سیستم‌ها استفاده می‌شود (۱۶-۱۷). این ویژگی (رهش سریع دارو از پلیمر) کیتوزان شاید اثر مثبتی بر روی رهش دارو از هیبرید دونپزیل- مونت موریلونیت داشته باشد و بتواند علاوه بر تأثیر مثبت بر آزادسازی کنترل شده، داروی حبس شده در

MMT را وارد محیط رهش کند. بدین منظور در مطالعه‌ی حاضر، فرمولاسیون انتخابی از هیبریدهای دونپزیل- مونت موریلونیت ( $D_2MMT_{70}$ ) با ۳ نسبت مختلف توسط کیتوزان پوشش داده شد. با توجه به نتایج به دست آمده، با آن که کیتوزان توانست میزان درصد آزادسازی دارو را تا حدودی افزایش دهد، ولی قادر به آزاد کردن بخش زیادی از داروی حبس شده در سیستم نشد.

اودراژیت L100-55 پلیمری آنیونی از دسته‌ی پلی متاکریلات‌ها می‌باشد. این پلیمرها با توجه به ویژگی‌های متنوعی که دارند در زمینه‌های مختلف از جمله روکش لایه‌ی نازک (Film coating)، روکش‌های روده‌ای (Enteric coating) و آهسته رهش نمودن ذرات و قرص‌ها، به کار می‌روند (۱۲). در مطالعه‌ای که Park و همکاران انجام دادند از اودراژیت E100 که یک پلی متاکریلات کاتیونی می‌باشد، جهت افزایش رهش دارو از MMT استفاده شد (۶). اودراژیت E100 در محیط اسیدی معده به راحتی محلول است، در حالی که اودراژیت L100-55 که یک پلی متاکریلات آنیونی است، در محیط‌هایی با  $pH = 5/5$  و بالاتر حل می‌شود. در مطالعه‌ی Park و همکاران تنها از یک نسبت هیبرید به پلیمر (Eudragit E100) یعنی نسبت ۱ به ۰/۶ استفاده شد که نتیجه‌ی آن رسیدن به درصد بالاتری از آزادسازی دارو در مقایسه با هیبرید بدون پلیمر بود (۶). با این حال در هیبریدهای مورد اشاره الگوی رهش دو فازی (آزادسازی سریع و متعاقب آن رهشی آهسته) مشاهده شد که در مجموع قادر به آزادسازی تنها ۴۳ درصد از داروی حبس شده در MMT درون محیط اسیدی بود (۶).

بررسی این ضرایب نشان داد آزادسازی دارو از اغلب فرمولاسیون‌های نانوکامپوزیتی در محیط بافر هیدروکلریک از کیتیک Higuchi پیروی می‌کند. تنها در دو فرمولاسیون  $H_1Al_{0.3}$  و  $H_1Al_{0.6}$  ضرایب همبستگی کیتیک درجه‌ی صفر و درجه‌ی یک خیلی نزدیک به هم و از ضرایب همبستگی Higuchi بیشتر بود. آزادسازی دارو در محیط بافر فسفات  $(pH = 7/4)$ ، از فرمولاسیون هیبرید دو تایی با کد  $D_2MMT_{70}$  از کیتیک درجه‌ی صفر و فرمولاسیون‌های هیبریدی سه تایی (حاوی پلیمر) از کیتیک Higuchi یا درجه‌ی یک تبعیت می‌کرد. با توجه به میزان شاخص انتشار به دست آمده از معادله‌ی Peppas، آزادسازی دارو از بیشتر فرمولاسیون‌ها در محیط بافر هیدروکلریک اسید از مکانیسم غیر فیکسی و در محیط بافر فسفات از مکانیسم غیر فیکسی یا درجه‌ی صفر پیروی می‌کند.

تصاویر تهیه شده با میکروسکوپ الکترونی نشان داد که هیبرید (دو تایی) دونپزیل- مونت موریلونیت دارای اشکال زاویه‌دار و ناهموار بود، در حالی که هیبریدهای (سه تایی) حاوی پلیمر به نسبت کروی و دارای سطح صاف بودند. این تفاوت نشان می‌دهد که هر چهار نوع پلیمر سبب تغییر در مورفولوژی سطحی هیبرید شده‌اند و در نتیجه این موضوع می‌تواند توجیهی برای رهش بیشتر دارو از هیبریدهای سه تایی محسوب گردد (۱۶).

### تشکر و قدردانی

از حمایت مالی معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان برای انجام این طرح پژوهشی قدردانی می‌شود.

در مطالعه‌ی حاضر نسبت‌های مختلفی از هیبرید به اودراژیت به کار رفت تا تأثیر تفاوت نسبت‌ها بر آزادسازی دارو مشخص شود. بدین ترتیب معلوم شد که افزودن پلیمر به هیبرید با هر نسبتی (از مقادیر مورد استفاده) می‌تواند سبب افزایش آزادسازی دارو در مقایسه با هیبریدهای فاقد پلیمر (فرمولاسیون با کد  $D_2MMT_{70}$ ) گردد. میزان رهش دارو از کامپوزیت دونپزیل- مونت موریلونیت- اودراژیت L100-55 با نسبت ۱ به ۰/۶ بیشتر از دو نسبت دیگر بود. این مقدار برابر با ۴۴/۸۴ درصد بود که مقدار ۲۳/۱۸ درصد از آن در محیط اسیدی آزاد شد. این مقدار کمتر از میزان رهش دارو از هیبرید- اودراژیت E100 می‌باشد که می‌تواند به تفاوت طبیعت دو پلیمر مربوط باشد.

در مطالعات بسیاری، مکانیسم و کیتیک آزادسازی دارو از سیستم‌های کامپوزیتی مختلف بیان شده است. واضح است که مکانیسم آزادسازی دارو از کامپوزیت‌ها تنها از طریق انتشار ساده نمی‌باشد و تحت تأثیر عواملی نظیر تبادل یون بین کامپوزیت و مایعات بدن، تشکیل مواد فعال زیستی روی سطح کامپوزیت‌ها و تجزیه‌ی دارو از کمپلکس تشکیل‌شده با کامپوزیت است (۱۸). آزادسازی دارو از سیستم‌های حامل بستگی به عوامل مختلفی دارد. اگر دارو در ماتریکس به همراه یک پلیمر وجود داشته باشد و یا اگر دارو به وسیله‌ی تشکیل باندها یا کمپلکس سطحی روی پلیمر یا سرامیک جذب شده باشد، رهش آن می‌تواند تحت تأثیر قرار گیرد (۱۸).

جهت تعیین مکانیسم آزادسازی دارو از مدل‌های کیتیکی آزادسازی مختلف بر مبنای کیتیک درجه‌ی صفر، درجه‌ی یک و Higuchi استفاده شد و ضرایب همبستگی حاصل از آن‌ها با هم مقایسه گردید.

## References

1. Stahl SM. The new cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease, Part 2: illustrating their mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(11): 813-4.
2. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD005593.
3. Banker GS, Siepmann J, Rhodes CT. *Modern pharmaceuticals*. 4<sup>th</sup> ed. New York, NY: 2002. p. 501-27.
4. Gennaro AR. *Remington, the science and practice of pharmacy*. 12<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p.1660-3.
5. Aulton ME, Taylor KMG. *Pharmaceutics: The science of dosage form design*. 2<sup>nd</sup> ed. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone; 2001. p. 290-1, 413-8.
6. Park JK, Choy YB, Oh JM, Kim JY, Hwang SJ, Choy JH. Controlled release of donepezil intercalated in smectite clays. *Int J Pharm* 2008; 359(1-2): 198-204.
7. Haddadi Asl V. *Principles of polymerization engineering*. 1<sup>st</sup> ed. Tehran, Iran: Tehran Polytechnic Press; 2001. p. 619-22.
8. Dong Y, Feng SS. Poly (d,l-lactide-co-glycolide)/montmorillonite nanoparticles for oral delivery of anticancer drugs. *Biomaterials* 2005; 26(30): 6068-76.
9. Feng SS, Mei L, Anitha P, Gan CW, Zhou W. Poly(lactide)-vitamin E derivative/montmorillonite nanoparticle formulations for the oral delivery of Docetaxel. *Biomaterials* 2009; 30(19): 3297-306.
10. Depan D, Kumar AP, Singh RP. Cell proliferation and controlled drug release studies of nanohybrids based on chitosan-g-lactic acid and montmorillonite. *Acta Biomater* 2009; 5(1): 93-100.
11. Lee Y, Kuo T, Chen B, Feng Y, Wen Y, Lin W, et al. Toxicity assessment of montmorillonite as a drug carrier for pharmaceutical applications: yeast and rats model. *Biomed Engin Appl, Basis and Communications* 2005; 17(2): 12-8.
12. Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 4<sup>th</sup> ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association; 2003. p. 89,132, 464, 543.
13. Ansel HC, Allen LVJ, Popovich NG. *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
14. Joshi GV, Kevadiya BD, Patel HA, Bajaj HC, Jasra RV. Montmorillonite as a drug delivery system: intercalation and in vitro release of timolol maleate. *Int J Pharm* 2009; 374(1-2): 53-7.
15. Kevadiya BD, Joshi GV, Bajaj HC. Layered bionanocomposites as carrier for procainamide. *Int J Pharm* 2010; 388(1-2): 280-6.
16. Hua S, Yang H, Wang A. A pH-sensitive nanocomposite microsphere based on chitosan and montmorillonite with in vitro reduction of the burst release effect. *Drug Dev Ind Pharm* 2010; 36(9): 1106-14.
17. Chen F, Zhang ZR, Yuan F, Qin X, Wang M, Huang Y. In vitro and in vivo study of N-trimethyl chitosan nanoparticles for oral protein delivery. *Int J Pharm* 2008; 349(1-2): 226-33.
18. Soundrapandian C, Sa B, Datta S. Organic-inorganic composites for bone drug delivery. *AAPS PharmSciTech* 2009; 10(4): 1158-71.

## Effects of Concentration, Temperature and Polymer Type on Drug Release from Montmorillonite-Donepezil Nanocomposites

Naser Tavakoli PhD<sup>1</sup>, Jaleh Varshosaz PhD<sup>2</sup>, Motahareh Abbasi Niko<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Donepezil (DON) is a reversible and non-competitive cholinesterase inhibitor and a well-known drug for treatment of Alzheimer's disease. The main objective of this study was to prepare an oral dosage form of DON with gradual drug release characteristics in order to reduce the gastrointestinal side effects and increase patient compliance. For this purpose DON was intercalated into montmorillonite (MMT) and drug release was manipulated by inclusion of different polymers into DON-MMT hybrids.

**Methods:** DON-MMT hybrids were prepared and the effects of drug concentration and temperature on drug loading were evaluated. To achieve the desired release profile, DON-MMT hybrids were dispersed separately into a solution of carbomer, chitosan, sodium alginate, or Eudragit. The resultant suspensions were spray-dried separately. The weight fraction of hybrid to the polymers was 1.0:1.0, 1.0:0.6, and 1.0:0.3. All prepared nanocomposites were tested for drug loading capacity and drug release profiles. The surface morphology of optimized nanoparticles was analyzed by scanning electron microscopy.

**Findings:** The highest drug loading (16.8%) was achieved by nanocomposites containing 2 mM DON prepared at 70°C (formulation coded D<sub>2</sub>MMT<sub>70</sub>). The lowest drug loading (12.3%) belonged to hybrids coded D<sub>1</sub>MMT<sub>25</sub> prepared at 25°C. Among four polymers, Eudragit L100-55 and sodium alginate had more distinct effect than carbomer or chitosan on drug release from the DON-MMT hybrids. Cumulative drug release from nanocomposites coded as H<sub>1</sub>AL<sub>1</sub> was 34.0% and 18.84% in hydrochloric acid and phosphate buffer, respectively.

**Conclusion:** Increasing temperature to 70°C could increase drug loading during the preparation of hybrids. Drug release rate from hybrids could be certainly manipulated by the presence of sodium alginate or Eudragit L100-55.

**Keywords:** Donepezil, Montmorillonite, Controlled release

**Citation:** Tavakoli N, Varshosaz J, Abbasi Niko M. **Effects of Concentration, Temperature and Polymer Type on Drug Release from Montmorillonite-Donepezil Nanocomposites.** J Isfahan Med Sch 2013; 31(225): 92-103

\* This paper is derived from a medical doctorate thesis No. 389445 in Isfahan University of Medical Sciences.  
1- Associate Professor, Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences AND Novel Drug Delivery Systems Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
2- Professor, Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences AND Novel Drug Delivery Systems Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
3- Student of Pharmacy, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
**Corresponding Author:** Naser Tavakoli PhD, Email: tavakoli@pharm.mui.ac.ir