تازه‌های بیوتکنولوژی سلولی – ملکولی
دوره پنجم، شماره هفدهم، زمستان ۱۳۹۳

Research Article
مقاله تحقیقی

طراحی سیستم آهسته رهش الانزاپین با استفاده از گلیسرول مونوئولئات در سیستم‌های سل- ژل

گیتا باقری[۱*]، فرید عابدین درکوش[۲]، ابراهیم واشقانی فراهانی [۳]، مهدی ارجمند [۴]

۱. استادیار، گروه مهندسی شیمی ، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهریار- شهرقدس
۲. دانشیار، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳. استاد، گروه مهندسی شیمی ، دانشگاه تربیت مدرس
۴. استادیار، گروه مهندسی شیمی، دانشگاه دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب

چکیده

سابقه و هدف: تحقیق حاضر به منظور توسعه سامانه‌های نوین آزادسازی دارو بر پایه سیستم‌های سل – ژل صورت گرفته است. در این مطالعه نسبت به تهیه فرمولاسیون رهایش کنترل شده الانزاپین (OZ) غیر محلول در آب، با استفاده از گلیسرول مونوئولئات (GMO) و پلی اتیلن گلیکول (PEG) اقدام شده است.

مواد و روش‌ها: از روش طراحی آزمایش باکس- به نکن با متغیرهایی شامل درصد الانزاپین بارگذاری شده، نسبت وزنی آب/گلیسرول مونوئولئات و نسبت وزنی پلی اتیلن گلایکول ۳۰۰/گلیسرول مونوئولئات استفاده شده است.

یافته‌ها: فرمولاسیون سامانه آهسته رهش داروی الانزاپین بارگذاری شده بر روی ماتریس گلیسرول مونوئولئات با استفاده از روش آماری سطح پاسخ باکس – به نکن و نرم افزار® Design Expert به منظور توسعه مدلی جهت شناسایی روابط بین متغیرهای مؤثر و وابسته انجام شد.

بحث: با توجه به نتایج آزمایشات، یک مدل کوادریتیک به عنوان فرمول مناسب برای پیش‌بینی درصد بارگذاری ویک مدل مربعی برای درصد رهایش در ساعات ۱۲ام و ۱۶۸ام به عنوان بهترین مدل پیشگویی انتخاب گردید. سینتیک رهایش الانزاپین توسط مدل‌های تجربی مختلف بررسی گردید که از بین آنها مدل هیگوچی بهترین تناسب و بالاترین همبستگی را نشان داد.

نتیجه گیری: بهینه سازی سیستم ژلی بر اساس مفاهیم آماری و طرح‌ریزی تجربی انجام شد. تست اعتبارسنجی در شرایط بهینه پارامترهای پیش‌بینی شده توسط مدل چند فرمولی انجام گرفت.

کلمات کلیدی: الانزاپین، گلیسرول مونوئولئات، فاز مکعبی، رهایش برون تنی، روش سطح پاسخ باکس به - نکن

مقدمه

الانزاپین برای درمان اسکیزوفرنی و اختلالات روانی مشابه استفاده می شود و به دسته نسل دوم عوامل ضد سایکوز تعلق دارد. الانزاپین در آب نامحلول است و تنها ۶۰٪ زیست دسترس‌پذیری خوراکی داشته و نیمه عمرآن در انسان ۳۰ ساعت است (۸) و اثرات جانبی الانزاپین کمتر از آنتی سایکوتیک‌های معمول دیگر است .

وقتی دارو به روش‌های قدیمی که مبتنی بر خوراکی و یا تزریقی است، مصرف می‌شود، ممکن است مشکلاتی چون ناپایداری و یا اثرات نامطلوب جانبی ایجاد کند و دریچه درمان باریک، حلالیت زیاد ، حساسیت‌زایی و ... ظاهر شود که کارایی روش‌های متداول قدیمی را با محدودیت مواجه می سازد. تخریب داروهای حساس در مسیر معده و روده، سوخت و ساز سریع و حذف دارو بلافاصله بعد از تزریق و هم‌چنین نیاز به

*نویسنده مسئول : دکتر گیتا باقری
پست الکترونیکی: gitabagheri_en@yahoo.com
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۰۵/۲۲
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۱۱/۰۶

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-07]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.5.17.6.0]

مصرف طولانی مدت در بیماری‌های مزمن و نیاز به تزریق دارو در یک نقطه خاص (شیمی درمانی)، حلالیت کم و ناپایداری داروهای جدید چون پپتیدها، واکسن‌ها، هورمون‌های رشد و پادتن‌ها، نیاز به طراحی سامانه‌های رهایش کنترلی دارو و اهمیت روز افزون این مسایل را روشن‌تر می سازد. با استفاده از سامانه‌های کنترل‌کننده میزان رهایش دارو، می‌توان هم غلظت دارو در خون را در بیشینه حد درمانی آن نگه داشته و هم میزان مصرف دارو را به کمترین مقدار رساند. هم‌چنین داروهایی که در چرخه بدن سریع تخریب می شوند را محافظت کرده تا از مصرف بیش از حد آن جلوگیری شود.

امروزه سامانه‌های دارویی آهسته رهش از جمله موضوعات با اهمیت در حوزه داروسازی و بیوتکنولوژی به‌شمار می‌آید زیرا در این سیستم‌ها می‌توان میزان مصرفی دارو را به میزان قابل توجهی کاهش داد و نتیجتاً عوارض جانبی آن‌ها و مسمومیت ناشی مصارف طولانی مدت به واسطه تجمع دارو در بدن را کاهش داد و هم‌چنین از دفع بی‌مورد داروها نیز جلوگیری می-شود.

در سال‌های اخیر توجه خاصی به بکارگیری اسیدهای چرب و چربی‌ها به عنوان حامل برای آزادسازی دارو در سیستم‌های رهایش کنترل شده، گردیده است و با توجه به خصایص منحصر به فرد چربی‌ها (۱۰)، آنها در فرمولاسیون-های مختلف از جمله ماتریکس‌های جامد و لیپوزوم‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. چربی‌های آب دوست به‌عنوان ماتریکس جامد جهت بارگذاری داروها استفاده می‌شود. چربی‌های دو گانه دوست تحت شرایط خاص آرایش‌های سه بعدی از خود نشان داده و این چربی‌ها وقتی با آب تماس پیدا می‌کنند لیپیدهای دولایه تشکیل می‌دهند که از لحاظ ترمودینامیکی ساختار با دوامی هستند.

گلیسرول مونوئولئات یک چربی دوگانه دوست[1] و استراسید چرب است. تقریباً تمام مواد زیست چسبنده که برای سیستم‌های انتقال دارو به‌کار می‌رود پلیمرها یا شبه پلیمرهایی با وزن مولکولی بالا هستند، اما گلیسرول مونوئولئات وزن مولکولی بسیارپایین با انحلال پذیری اندک در آب دارد و غیر اشباع و یک ماده مومی شکل دردمای اطاق است. گلیسرول مونوئولئات بر اثر هیدراسیون می‌تواند نوآرایی شود و فاز میسلار (L_2) و چندین فاز کریستالی لیتروپیک (۴) مانند لایه‌ای[2] و فاز مکعبی، فاز شش ضلعی معکوس[3] را تشکیل دهد و هر فاز ویژگی خاصی دارد.

فاز مکعبی بسیار ویسکوز بوده و یک حالت نیمه جامد و شفاف دارد واز لحاظ ترمودینامیکی پایدار می‌باشد. ویسکوزیته بالای فاز مکعبی باعث فراهم آوردن یک سیستم آهسته رهش برای آزادسازی داروها می‌شود که رهایش داروهای مختلفی مانند ویتامینE (۱۱)، مترونیدازول (۲)، سفازولین (۳) و انسولین (۵) توسط این فاز بررسی گردیده است.

با توجه به آن‌که داروی الانزاپین جهت اختلالات سایکوتیک و اسکیزوفرنی به‌صورت خوراکی و تزریقی تجویز می‌گردد و بر حسب نوع بیماری این افراد از بلع دارو ممانعت می‌ورزند لذا بررسی فرم تزریقی دارو و با رهایش کنترل شده که با یک‌بار تزریق رهایش دارو به یک هفته افزایش یابد، حائز اهمیت می-باشد. لذا هدف در این مطالعه با توجه به نیمه عمر کم این دارو و نیاز به تعداد مصرف زیاد و عدم همکاری بیمار برای درمان، طراحی سیستم آهسته رهش دارو است که بتوان تعداد مصرف و نتیجتاً مسمومیت وتجمع دارو را در بدن کاهش داد که برای رسیدن به این هدف تأثیر هر یک از پارامترهای مستقل بر روی درصد بارگذاری دارو و میزان رهایش آن بررسی گردیده و در نهایت یک مدل ریاضی جهت پیشبینی شرایط مختلف ارائه خواهد شد و هم‌چنین به‌دست‌آوردن شرایط بهینه و فرمولاسیون نهایی از اهم سرفصل‌های این مطالعه می‌باشد .

روش کار

مواد

گلیسرول مونوئولئات از شرکت دنیسکو[4] از کشور دانمارک تهیه گردیده و پلی اتیلن گلایکول ۳۰۰ از شرکت مرک آلمان خریداری و الانزاپین از شرکت سبحان ایران تهیه شد. فیلتر سرنگ ۰/۲ میکرومتر و کیسه دیالیز ۱ کیلو دالتون از شرکت سیگمای آمریکا خریداری شد و مابقی مواد شیمیایی با خلوص بالا تهیه شدند.

طرح آزمایش

طراحی آزمایش یک روش بسیار کارا، به منظور انجام آزمایشات می‌باشد، به طوری که داده‌های به‌دست‌آمده قابل تجزیه و

[1] Amphiphilic lipid
[2] Lamellar
[3] Reversed hexagonal phase
[4] Denisco

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-07]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.5.17.6.0]

تحلیل آماری بوده و نتایج در سطح اطمینان معنی‌دار ارائه می-گردد. روش سطح پاسخ طرح آزمایشی است که از ترکیب تکنیک‌های ریاضی و آماری به‌دست‌آمده و بهترین مدل ریاضی را با توجه به پارامتراهای آماری از قبیل P-Value و F-Test به‌دست می‌آورد و نحوه تغییرات متغییرهای وابسته با متغییرهای مستقل را مورد ارزیابی قرار می دهد.

روش طراحی باکس- به نکن گزینه مناسبی برای طراحی آزمایش می‌باشد، چرا که این طراحی بر اساس نقاط مرکزی محورها می‌باشد و نه بر اساس مراکز سطوح، که این امر باعث اجتناب از مشکلات بالقوه ناشی از انجام آزمایش در نقاط گوشه می‌باشد.

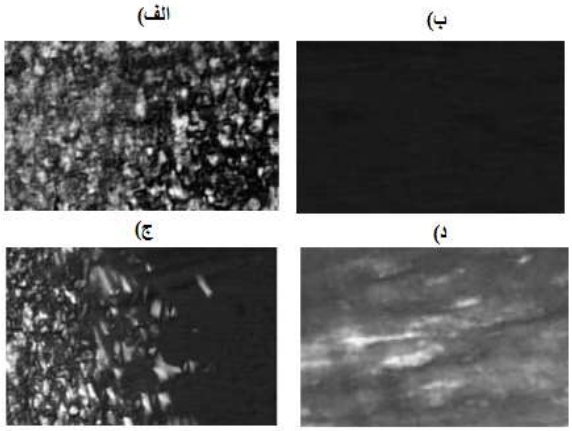
طرح آماری باکس – به نکن با استفاده از نرم‌افزار Design Expert® با سه متغییر مستقل شامل: میزان الانزاپین در محدوده ۴-۲٪، نسبت وزنی Water/GMO و نسبت وزنی PEG 300/GMO به ترتیب در محدوده ۴-۲٪ و ۶-۲٪ به‌کار برده شد. متغیرهای وابسته نیز شامل بازده بارگذاری و درصد رهایش در ساعت های ۱۲ام و ۱۶۸ام بودند. با توجه به طرح باکس – به نکن با ۳ فاکتور ، ۱۷آزمایش مورد نیاز بود تا تأثیرات ۳ فاکتور مستقل را برروی ۳ پاسخ مورد بررسی قرار گیرد.

آماده‌سازی ژل‌های بارگذاری شده با الانزاپین

یک گرم گلیسرول مونوئولئات با پلی اتیلن گلایکول در نسبت‌های وزنی مختلف (۰/۲ و ۰/۴و ۰/۶ w/w) توسط ورتکس مخلوط شده و سپس الانزاپین با درصدهای وزنی مختلف (۲و۳و۴٪) به آن‌ها اضافه شد و pH محلول‌ها اندازه-گیری شد. pH تمام نمونه‌ها زیر ۴ تعیین شد و با توجه به آن‌که الانزاپین یک داروی چربی دوست است، بنابراین در pHهای پایین میزان بارگذاری و بهم آمیختگی ماتریس افزایش یافت. سپس آب در سه نسبت (۰/۲و ۰/۳ و ۰/۴ w/w .) به محلول آماده شده اضافه شد و توسط ورتکس برای ۱۰ دقیقه مخلوط گردید و برای ۴۸ ساعت در دمای اتاق برای رسیدن به تعادل نگه‌داری شد و سپس نوع فاز تشکیل شده توسط میکروسکوپ نوری پلاریزه بررسی گردید.

میکروسکوپ نوری پلاریزه

لایه نازکی از نمونه زیر میکروسکوپ نوری پلاریزه (نیکون ، کاناگارا، ژاپن) قرار گرفت. برای تمام نمونه‌ها از بزرگ نمایی ۴۰۰ استفاده شد. فاز مکعبی به وسیله ی پس زمینه تیره مشخص شد زیرا بر طبق خاصیت ایزوتروپیک[5] خود نور پلاریزه را از خود عبور می‌داد و پس زمینه تیره دیده می‌شد و فازهای لایه‌ای ساختار موزائیکی مانند داشت. شکل (۱) ساختار فازهای لایه‌ای و مکعبی و شش ضلعی را در زیر میکروسکوپ پلاریزه نشان داده است.



شکل ۱- ساختار فازهای کریستالی مایع در زیر میکروسکوپ پلاریزه الف) فاز لایه‌ای ب) فاز مکعبی ج) فاز مکعبی و لایه‌ای د) فاز شش ضلعی

میزان بارگذاری دارو در ماتریس

منحنی استاندارد جذب دارو

محلولی از ۲ میلی‌لیتر آب و ۱ میلی‌لیتر اسید استیک ۲٪ را تهیه شد و از آن به‌عنوان شاهد استفاده شد. سپس شاهد به همراه داروی الانزاپین در سلول آنالیز قرار داده شد و طیف جذب دارو در محدوده ۶۰۰-۲۰۰ نانومتر به‌دست آمد. غربال-گری توسط دستگاه مشخص نمود که داروی الانزاپین در طول موج ۲۶۵ نانومتر دارای حداکثر میزان جذب است. برای اطمینان از عدم تداخل جذب بین پلیمر و ماده دارویی محلول-هایی از گلیسرول مونوئولئات و پلی اتیلن گلایکول ۳۰۰ با غلظت مشخص تهیه شد و در طول موج ۲۶۵ نانومتر میزان جذب آن‌ها خوانده شد و مشاهده شد که در این طول موج پلیمرهای مذکور جذبی نداشت.

برای رسم منحنی استاندارد ۱۰ میلی‌گرم از دارو با استفاده از ترازو وزن شد و در بالن ژوژه ۱۰۰ میلی‌لیتری با حلال‌های آب

° Isotropic

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.5.17.6.0]

و اسید استیک به حجم رسانده شد. غلظت محلول استوک به‌دست‌آمده ۱۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر بود. از محلول استوک، محلول‌هایی با رقت‌های ۱۰،۱۵، ۲۰، ۲۵،۳۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر از دارو با برداشتن حجم مناسب از محلول اولیه و رقیق نمودن توسط حلال‌ها تهیه شد و میزان جذب هر یک از آن‌ها در طول موج ۲۶۵ نانومتر خوانده شد و به این ترتیب منحنی استاندارد جذب و معادله آن تعیین گردید.

تعیین مقدار داروی بارگذاری شده در ماتریس

محتوای دارویی در سیستم ژل با رقیق‌سازی ۱۰میلی‌گرم از ژل در ۱۰ میلی لیتر از اتانول تعیین می‌شد و سپس محلول با استفاده از یک فیلتر سرنگی ۰/۲ میکرومترصاف شده و جذب محلول توسط اسپکتروفتومتر در ۲۶۵ نانومتر اندازه‌گیری می‌گردید. با استفاده از منحنی استاندارد جذب و معادله‌ای که حاصل شد میزان غلظت محلول و داروی موجود در آن محاسبه شد. با توجه به اینکه مقدار داروی اولیه موجود در محلول مشخص است از تفاضل این دو مقدار، میزان دارویی که در ماتریس محصورشده به‌دست‌آمد. سپس با استفاده از اطلاعات به‌دست‌آمده و با استفاده از فرمول زیر مقدار درصد داروی بارگذاری شده محاسبه شد.

معادله ۱

$$EE\% = \frac{A}{B} * 100$$

A: غلظت الانزاپین در ژل و B: غلظت اولیه الانزاپین در سیستم است.

اندازه‌گیری میزان آزادسازی کنترل شده دارو در شرایط برون تنی

رهایش برون تنی الانزاپین ازسیستم ژل به وسیله روش کیسه دیالیز گزارش شده توسط Yang (۶ و ۱۳) مورد ارزیابی قرار گرفت. میزان ژل قرارگرفته در کیسه دیالیز با توجه به حلالیت دارو در محیط بافر و ایجاد شرایط کاملاً سینک[۶] اندازه‌گیری شد. بدین‌منظور ۱۰ میلی‌گرم از ماتریس پلیمر-دارو به‌دست‌آمده در غلظت‌های مختلف را همراه با ۲ میلی‌لیتر بافر فسفات داخل کیسه دیالیز ۱ کیلو دالتون که از شب قبل در آب دیونیزه خیس شده بود، ریخته و این کیسه داخل ۱۰۰ میلی‌لیتر از بافر فسفات غوطه‌ور شد (میزان ژل قرارگرفته در کیسه دیالیز با توجه به حلالیت دارو در محیط بافر و ایجاد شرایط سینک اندازه‌گیری شد). بشر حاوی بافر فسفات و کیسه دیالیز را در انکوباتور لرزان در دمای ^{o}C ۳۷ قرار داده شد.

یک میلی‌لیتر از محیط داخل کیسه دیالیز در زمان‌های تعیین شده (۲و ۴ و ۶ و ۸ و ۱۰و ۱۲و ۲۴ و ۴۸ و۷۲ و ۹۶و۱۲۰و۱۴۴و ۱۶۸ ساعت) از محیط خارج و حجم برابری از بافر تازه جایگزین می‌شد. نمونه‌ها با فیلتر سرنگ ۰/۲ میکرومتر فیلتر شده و سپس با اسپکتروفتومتر در ۲۶۵ نانومتر آنالیز می‌شدند و درصد رهایش دارو اندازه‌گیری می‌شد. با استفاده از مقدار جذب استاندارد، غلظت دارو و در نتیجه میزان داروی آزادشده در محلول بافر فسفات به‌دست آمد. اندازه‌گیری داروی آزادشده تا زمانی که تغییری در غلظت محلول ایجاد نشد، ادامه پیدا کرد. برای دقت کار، تمام آزمایش‌ها تحت شرایط مشابه سه بار تکرار شدند.

جهت محاسبه درصد رهایش دارو در زمان‌های تعیین‌شده، پس از هربار نمونه‌گیری، میزان جذب دارو با استفاده از دستگاه اسپکترو فتومتر به‌دست‌آمد و سپس مقدار داروی آزادشده در محیط بافر در هر مرحله توسط مقادیر حاصل از معادله خط منحنی کالیبراسیون جذب دارو محاسبه گردید.

طرح آزمایش

طرح آزمایش با روش باکس – به نکن برای آزمودن کارایی مدل پیشنهاد شد و آزمایش‌ها براساس روش ارائه‌شده انجام گرفت. مقدار متغیرهای مطلق و داده‌های تجربی مربوطه در جدول (۱) گردآوری شده است.

آنالیز رگراسیون داده‌ها جهت بررسی دقت معادلات کوادریتیک و درجه دوم پیش‌بینی شده انجام گرفت. مدل‌های هر یک از پاسخ ها بر اساس F-test برای آنالیز واریانس (ANOVA) که نشان دهنده میزان اهمیت هریک از پارامترها است، مشخص شد. منحنی‌های سه بعدی سطح هریک از پاسخ‌ها بر حسب متغیرهای مستقل رسم گردید تا درک بهتری از تأثیرات هریک از فاکتورهای مؤثر بدست آید.

جدول ۱- نتایج طرح آزمایشی

[۶] Perfect sink condition

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.5.17.6.0]

تعداد	X_1	X_2	X_3	Y_1 (%) (mean±SD)	Y_2 (%) mean±SD)	Y_3 (%) (mean±SD)
۱	۰/۳	۰/۴	۳	۸۷±۲۵/۸۷	۵۷/۵۴±۱/۰۶	۹۱/۹±۰/۰۷
۲	۰/۳	۰/۲	۲	۸۹±۳۸/۶۰	۱۵/۷۵±۲/۴۸	۶۱/۸±۰/۰۸
۳	۰/۲	۰/۴	۴	۹۳±۱۷/۲۱	۲۷/۳۴±۲/۲۶	۷۳/۸±۰/۰۶
۴	۰/۳	۰/۲	۴	۹۰±۱۷/۸۲	۱۹±۲/۵	۶۵/۶±۰/۰۴
۵	۰/۳	۰/۶	۴	۸۶±۲۱/۲۷	۱۵/۵۴±۱/۶۴	۶۱/۸±۰/۰۵
۶	۰/۴	۰/۶	۳	۹۲±۳۰/۵۴	۳۶/۳۶±۲/۹۲	۸۱/۹±۰/۰۴
۷	۰/۲	۰/۲	۳	۸۶±۲۱/۱۳	۴۳/۲۲±۲/۶۲	۸۸/۳±۰/۰۵
۸	۰/۲	۰/۴	۲	۸۵±۲۳/۹۱	۵۵/۵۲±۲/۸۱	۸۹/۴±۰/۰۷
۹	۰/۳	۰/۴	۳	۸۸±۳۵/۵۶	۴۱±۱/۵۳	۸۶/۳±۰/۰۵
۱۰	۰/۲	۰/۶	۳	۸۳±۴۲/۱	۴۴/۷۴±۰/۸۷	۸۹/۲±۰/۰۱
۱۱	۰/۳	۰/۶	۲	۸۶±۴۳/۹۵	۳۰/۰۷±۲/۴۶	۷۶/۴±۰/۰۷
۱۲	۰/۴	۰/۲	۳	۸۹±۲۳/۰۰	۱۶/۹۵±۲/۸۵	۶۳/۵±۰/۰۳
۱۳	۰/۳	۰/۴	۳	۸۶/۵±۳۵/۰۱	۴۲±۱/۵۶	۸۷/۲±۰/۰۴
۱۴	۰/۳	۰/۴	۳	۹۰±۲۶/۳۵	۵۱±۰/۶۷	۸۶/۳±۰/۰۴
۱۵	۰/۴	۰/۴	۲	۹۴±۲۴/۸۳	۳۳/۳۲±۲/۰۷	۷۸/۸±۰/۷
۱۶	۰/۴	۰/۴	۴	۹۶±۳۸/۵۷	۹/۰۸±۱/۲۹	۵۴/۷±۰/۰۲
۱۷	۰/۳	۰/۴	۳	۸۸±۲۷/۳۲	۴۴/۳±۲/۹۰	۸۹/۳±۰/۰۳

میکروسکوپ نوری پلاریزه

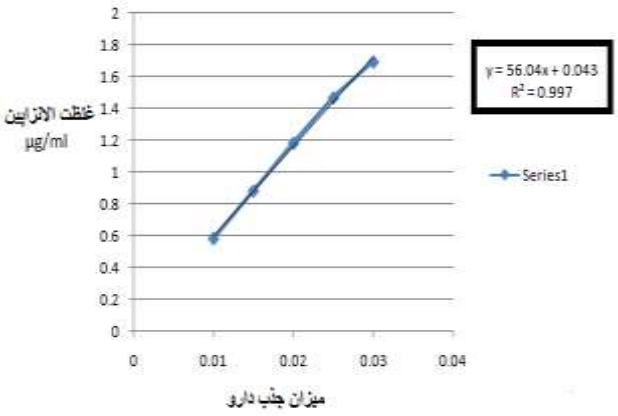
فازهای کریستالی مایع بر طبق نظریه Rosevear و همکاران (۱۲) مشخص شدند. مطالعات متعددی بر روی فازهای کریستالی ماتریس گلیسرول مونوئولئات به واسطه مواد حل شده اضافی و حلال‌ها با قطبیت مختلف انجام شده است. قطبیت مولکولی افزودنی‌هایی مانند دارو و حلال می‌تواند روی مزوفاز[۷] سیستم ژلی مؤثر باشد. به‌طورکلی ، وقتی دارویی آب دوست وارد ژل می‌شود به خاطر کاهش دسترسی آب به لایه‌های لیپید، فاز لایه‌ای تشکیل می‌گردد (۷). فاز لایه‌ای با میزان آب کمتری و در دمای ۴۵-۲۰ درجه سانتی‌گراد تشکیل می‌گردد. با افزایش مقدار آب شبکه فاز مکعبی ایجاد می‌شود که از لحاظ میکروسکوپی ایزوتوپیک و شفاف است. در دمای بالاتر از ۷۵ درجه سانتی‌گراد یک فاز غیرایزوتروپیکی مانند فاز شش گوشه‌ای معکوس آرایش می‌یابد (۶). این فاز شامل استوانه‌های آب آرایش یافته در یک شبکه دو بعدی است که توسط چربی‌های دو لایه از هم جدا می‌گردد.

فاز لایه‌ای در نمونه‌های با نسبت وزنی (w/w) ۱ : ۰/۲ : Water/GMO شناسایی شده و هم‌چنین در نمونه‌هایی با نسبت وزنی (w/w) ۱ :۰/۳ هر دو فاز لایه‌ای و مکعبی دیده شده که منطقه انتقال را توصیف می‌کند. فاز مکعبی در نمونه‌های دارای نسبت وزنی ۱ :۰/۴ شکل گرفته است. افزایش نسبت وزنی پلی اتیلن گلایکول منجر به شکل‌گیری فاز لایه‌ای می‌شود، حضور الانزاپین تأثیر مهمی روی مزوفاز سیستم ژلی ندارد.

میزان بارگذاری دارو در ماتریس

منحنی استاندارد جذب دارو

از محلول استوک، محلول‌هایی با رقت‌های ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵،۳۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر از دارو با برداشتن حجم مناسب از محلول اولیه و رقیق نمودن توسط حلال‌ها تهیه شد و میزان جذب هر یک از آن‌ها در طول موج ۲۶۵ نانومتر توسط اسپکتروفوتومترخوانده شد و به این ترتیب منحنی استاندارد جذب (شکل۲) و معادله آن تعیین گردید.



شکل ۲- منحنی جذب دارو

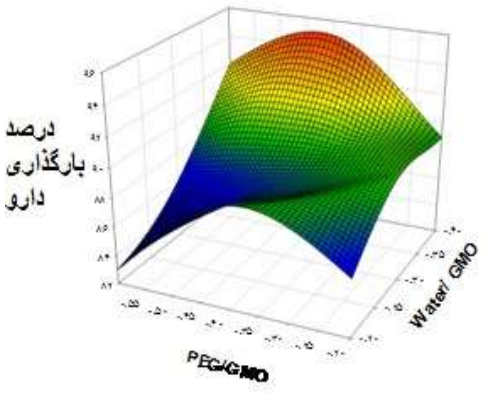
نمودار سه بعدی درصد بارگذاری دارو در نسبت‌های وزنی متفاوت(w/w) PEG300/GMO ، (w/w) Water/GMO در مقدار ثابت الانزاپین در شکل ۳ نشان داده شده است. محدوده درصد بارگذاری ٪۲۸/۵۷ ± ٪۹۶ تا ٪۲۲/۱ ± ٪۸۳ مشاهده شده و درصد بارگذاری با افزایش نسبت Water/GMO در حداکثر سطح خود قرار داشته و با کاهش آن نزول یافته است زیرا با افزایش مقدار آب درصد تشکیل فاز مکعبی بالا می‌رود و میزان بارگذاری دارو در این فاز افزایش می‌یابد. در مقابل، در ابتدا با افزایش نسبت وزنی PEG300/GMO درصد بارگذاری دارو افزایش می‌یابد و پس از نسبت (w/w) ۰/۵ : PEG 300/GMO تمایل به

[۷] Mesophase

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.5.17.6.0]

پایین داشته است . طبیعت آب دوستی پلی اتیلن گلایکول بر روی آرایش ماتریس و میزان جذب آب تأثیر می‌گذارد . با افزایش مقدار پلی اتیلن گلایکول وارد شده به ژل ، فاز لایه‌ای شکل می گیرد .



شکل ۳- نمودار سه بعدی تغییرات درصد بارگذاری دارو ب با نسبت‌های وزنی Water/GMO وPEG/GMO در مقدار ثابت الانزاپین

ضرایب متغیرهای مهم برای درصد بارگذاری دارو در معادله ۲ نشان داده شده است .

معادله ۲

$$Y_1 = 87.9 + 3X_1 - 0.87X_2 - 1.38X_3 + 1.5X_1X_2 - 1.5X_1X_3 - 0.25BX_3 + 1.92{X_1}^2 - 2.33{X_2}^2 + 2.18{X_3}^2$$

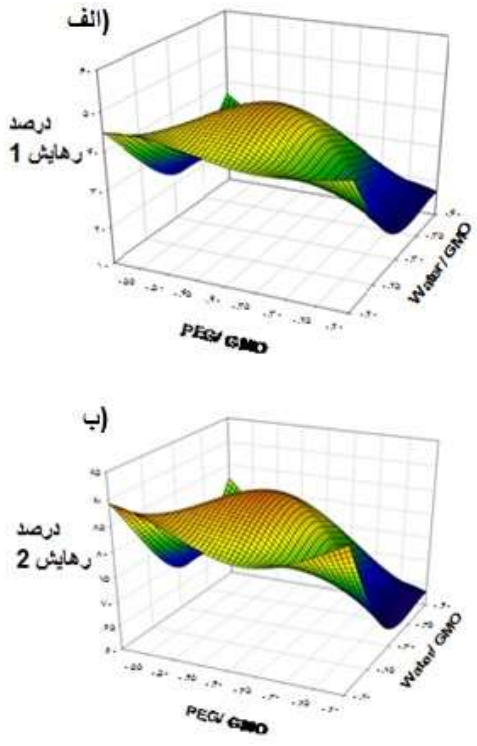
x_3, x_2, x_1, y_1 به ترتیب کدهای تعریف شده برای درصد بارگذاری دارو و نسبت وزنی Water/GMO و PEG300/GMO, درصد الانزاپین هستند. تجزیه و تحلیل رگراسیون واریانس داده‌ها نشان داد که ضرایب خطی فاکتور مستقل x_1 تأثیرات بیشتری بر روی درصد بارگذاری دارو در مقایسه با دیگر فاکتورها دارد.

رهایش الانزاپین در محیط برون تنی

در طرح آزمایش رهایش را در ساعت ۱۲ام به عنوان رهایش ۱ و رهایش در ساعت ۱۶۸ ام را به عنوان رهایش ۲ در نظر گرفته شد. در گام بعدی به منظور بهینه‌سازی شرایط، رنج مناسب رهایش ۱ را در محدوده ۱۵-۱۰ ٪ قرار داده شد، چون هدف این پروژه ایجاد یک سیستم آهسته رهش برای الانزاپین بوده و رهایش ۲ در ماکزیمم مقدار خود در نظر گرفته شد. چگونگی تغییر رهایش دارو به وسیله‌ی نمودارهای سطح پاسخ تعیین گردید .

شکل ۴ (الف و ب) تأثیر نسبت وزنی PEG300/GMO و Water/GMO را بر روی درصد رهایش ۱ و ۲ نشان می-دهند .

همان‌طور که در جدول ۱ آمده، محدوده رهایش ۱ ٪۱/۲۶± ٪۹/۸ تا ٪۱/۰۶± ٪۵۷/۵۴ و محدوده رهایش ۲ از ٪۰/۰۲±٪۵۴/۷ تا ٪۰/۰۷± ٪۹۱/۹ به‌دست آمد. در مقدار ثابت PEG300/GMO رهایش دارو به طور خطی با افزایش نسبت وزنی Water/GMO, کاهش یافت و میزان رهایش از ژل وقتی درصد دارو ٪۳/۵-۳٪ تعیین شد که در حداکثر مقدار خود قرار داشت. در ابتدا با افزایش مقدارالانزاپین درصد رهایش افزایش یافت و سپس کم شد. کاهش مشاهده شده در میزان رهایش در دوز بحرانی دارو (w/w ٪۳/۵ :الانزاپین) ممکن است به خاطر طبیعت چربی دوستی الانزاپین باشد که دارو در لایه‌های چربی وارد می‌شود و میزان رهایش دارو از سیستم ژلی کاهش می‌یابد .



شکل ۴- نمودار سه بعدی الف) درصد رهایش ۱ ب) درصد رهایش ۲ با نسبت‌های وزنی Water/GMO وPEG/GMO در مقدار ثابت الانزاپین

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.5.17.6.0]

ضرایب متغیرهای مستقل برای درصد رهایش دارو در ساعت ۱۲ام (رهایش۱) و درصد رهایش دارو در ساعت ۱۶۸ام (رهایش ۲) در معادلات ۳و۴ نشان داده شده است .

معادله ۳
$$Y_2 = 47.17 - 9.39X_1 + 3.97X_2 - 7.96X_3 + 4.47X_1X_2 + 0.99X_1X_3 - 4.45X_2X_3 - 0.31{X_1}^2 - 11.54{X_2}^2 - 15.54{X_3}^2$$

معادله ۴
$$Y_3 = 88.18 - 7.79X_1 + 3.83X_2 - 6.31X_3 + 4.5X_1X_2 - 2.12X_1X_3 - 4.6X_2X_3 + 0.097{X_1}^2 - 7.68{X_2}^2 + 14.1{X_3}^2$$

که y_2 و y_3 پاسخ‌های پیش‌بینی شده به ترتیب برای درصد رهایش در ۱۲ ساعت و ۱۶۸ ساعت بود.

x_3, x_2, x_1 به ترتیب مقدارهای کد شده برای نسبت وزنی Water/GMO وPEG 300/GMO و درصد الانزاپین هستند. آنالیز رگراسیون داده ها نشان داد که نسبت وزنی Water/GMO به عنوان فاکتور اصلی بیشترین تأثیر را بر روی درصد رهایش داشت . ضرایب منفی ارتباط معکوس بین فاکتورهای مستقل و پاسخ‌ها را نشان دادند. تأثیر x_1 روی y_2 تقریباً دو برابر بیشتر در مقایسه با x_2 و یک برابر بیشتر در مقایسه با x_3 بود.

تأثیر میزان پلی اتیلن گلایکول ۳۰۰ بر روی درصد رهایش دارو

رهایش برون‌تنی دارو از ماتریس‌هایی با محتوای آب و درصد داروی ثابت، برای ارزیابی تأثیر پلی اتیلن گلایکول بر روی درصد رهایش بررسی گردیده و نشان داده شده است با افزایش غلظت پلی اتیلن گلایکول ، رهایش دارو از ۶۱/۸٪ به ۷۶/۴ ٪ افزایش یافته . پلی اتیلن گلایکول با توجه به خاصیت آب دوستیش باعث افزایش میزان جذب آب می‌شود و دسترسی آب را به لایه‌های چربی کاهش می‌دهد و باعث رهایش سریع‌تر دارو می‌شود. در مطالعات انجام گرفته در گذشته نیز در حضور پلی اتیلن گلایکول ۴۰۰ درصد رهایش دیازپام را افزایش داده و نتایج مشابهی نیز با حضور پلی اتیلن گلایکول ۱۰۰۰ مشاهده شده است (۹) .

تأثیر میزان آب اولیه بر روی درصد رهایش دارو

مقایسه درصد رهایش دارو از ماتریس‌هایی با نسبت‌های w/w ۰/۴ و۰/۲ : Water/GMO و در میزان الانزاپین و پلی اتیلن گلایکول ثابت نشان داد که میزان رهایش دارو با محتوای آب کمتر (۲۰٪) در مقایسه با نمونه‌هایی با میزان آب بیشتر (۴۰٪) پایین‌تر بود . این مشاهدات می‌تواند به واسطه تورم نمونه‌ها با ۴۰٪ آب مرتبط باشد. مطالعات زیادی برای بررسی تأثیر آب اولیه روی مکانیسم رهایش دارو انجام شده است (۱۴).

تأثیرمیزان دارو بر روی درصد رهایش

نوع و دوز دارو یک فاکتور مهم است که نرخ رهایش دارو و سینتیک را تحت تأثیر قرار داد. الانزاپین به خاطر خاصیت چربی دوست بودن وارد لیپید دو لایه می‌شود و رهایش دارو با افزایش دوز الانزاپین کاهش می‌یابد. انحلال‌پذیری و غلظت داروی بارگیری شده، روی درصد رهایش دارو از ماتریس گلیسرول مونوئولئات تأثیر می‌گذارد. مطالعات انجام گرفته روی رهایش داروهای قطبی و غیر قطبی تأثیر دوز و نوع دارو را بر روی پروفایل و مکانیسم رهایش نشان می دهد (۱).

بحث

برای بررسی صحت مدل مقادیر P-Value و F-Test مدل هریک از پاسخ‌ها بررسی گردید که این مقادیر به ترتیب برای درصد بارگذاری دارو ۰/۰۱۰۲ و ۵/۵۶ و رهایش ۱ برابر با ۰/۰۰۴۹ و ۵/۸۳ و رهایش ۲ برابر با ۰/۰۰۱۵ و ۱۲/۵۶ بود و با توجه به آن‌که مقادیر P-Value این مدل‌ها کمتر از ۰/۰۱ بود می‌توان به صحت این مدل‌ها مطمئن گردید.

بهینه‌سازی سیستم‌های ژلی بر اساس آنالیز آماری انجام گرفت. فرمولاسیون بهینه با استفاده از روش باکس –بنکن با نسبت وزنی Water/GMO در (w/w) ۰/۲۸، نسبت وزنی PEG 300/GMO در (w/w) ۰/۲ و درصد الانزاپین در ۰/۴ به‌دست آمد. برای معتبرسازی و تأیید قابل پیش-بینی بودن فرمولاسیون بهینه شده، یک ژل تازه با شرایط بهینه برای ۳ مرتبه آماده شد و پاسخ‌ها ارزیابی گردید. مقدارهای مشاهده شده و پیش‌بینی شده برای درصد بارگذاری دارو به ترتیب برابر با ۸۶/۸٪ و ۹۰/۳۱٪ و این

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.5.17.6.0]

پارامترها برای رهایش۱ برابر با ۱۶/۱ ٪ ، ۱۵/۸٪ و برای رهایش ۲ ، ۵۹/۸٪ و ۶۳/۵۶٪ بود.

قابل ذکر است که خطاهای پیش بینی شده کمتر از ۶٪ بود که صحت و قابل پیش‌بینی بودن بیشتر مدل ایجاد شده را نشان داد. با توجه به اینکه شرایط رهایش دارو از ماتریس به کوچک‌ترین تغییرات حساس بوده و اندکی تغییر در آن‌ها باعث ایجاد اختلاف زیادی می‌گردد، بنابراین نزدیک بودن مقادیر به-دست‌آمده نشان‌دهنده دقت بالای عملیات تهیه ماتریس بود.

این مقاله به بررسی رهایش الانزاپین از ماتریس گلیسرول مونوئولئات پرداخت. ماتریس‌ها با استفاده از روش باکس –به نکن با سه متغیر مستقل شامل نسبت وزنی Water/GMO و PEG/GMO و درصد الانزاپین طراحی شده بود و تأثیرات هر یک از آن‌ها را بر روی درصد بارگذاری و رهایش دارو بررسی شد. آزادسازی الانزاپین در ژل‌های مورد بررسی تا بیش از ۱۶۸ ساعت نیز به‌طول انجامید که نشان از سیستم آهسته رهایش بود که هدف اصلی این پروژه بود. فرمولاسیون ماتریس بهینه بر اساس مدل به این صورت بود که نسبت وزنی Water/GMO و PEG/GMO به ترتیب ۰/۲۸ و ۰/۲ و درصد الانزاپین ۴٪ بود. پاسخ‌های پیش بینی شده بر اساس این مدل برای ماتریس بهینه عبارت بودند از: درصد بارگذاری دارو ۹۰/۷۳±۳/۲۴ ، رهایش ۱ ۱۵±۸۷/۲ درصد، رهایش ۲ برابر با ۶۳/۵۶±۰/۰۵ درصد. برای بررسی میزان دقت و کارایی مدل ماتریس بهینه سه مرتبه آماده گردید و میانگین هر یک از پاسخ‌ها محاسبه و با پاسخ مدل مقایسه گردید. خطاهای پیش‌بینی شده کمتر از ۶٪ بود که صحت و قابل پیش‌بینی بودن بیشتر مدل ایجاد شده را نشان می‌داد.

سپاسگزاری

از دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهریار برای تأمین منابع مالی این پروژه تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Bezerril L, De Vasconcelos C, Dantas T, Pereira M, Fonseca J. Rheology of chitosan-kaolin dispersions. J. Colloids Surf A, 2006. 287 (1): p.24-8.
2. Clogston J, Craciun G, Hart D, Caffrey M. Controlling release from the lipidic cubic phase by selective alkylation. J Controlled release, 2005. 102 (2): p.441-61.
3. Engström S, Ljusberg-Wahren H, Gustafsson A. Bioadhesive properties of the monoolein-water system. Pharm Tech Europe, 1995. 7: p. 14-14.
4. Ericsson B, Eriksson P, Lofroth J, Engstrom S, editors. Cubic phases as delivery systems for peptide drugs. ACS Symp Ser 469, 1991.5(2): p. 251-265.
5. Firdous S, Aman T, Nisa A. Determination of olanzapine by UV spectrophotometry and non-aqueous titration. J Chem Soc Pak, 2005.27 (2): p.163-67.
6. Korsmeyer RW, Gurny R, Doelker E, Buri P, Peppas NA. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. Int J Pharm, 1983. 15 (1): p.25-35.
7. Kumar M K, Shah MH, Ketkar A, Mahadik K, Paradkar A. Effect of drug solubility and different excipients on floating behaviour and release from glyceryl monooleate matrices. Int J Pharm, 2004. 272 (1): p.151-60.
8. Makai M, Csányi E, Németh Z, Palinkas J, Erős I. Structure and drug release of lamellar liquid crystals containing glycerol. Int J Pharm, 2003. 256 (1): p.95-107.
9. Norling T, Lading P, Engström S, Larsson K, Krog N, Nissen SS. Formulation of a drug delivery system based on a mixture of monoglycerides and triglycerides for use in the treatment of periodontal disease. J Clin Periodontol, 1992. 19 (9): p.687-92.
10. Porter CJ, Charman WN. In vitro assessment of oral lipid based formulations. Adv. Drug. Delivery Rev, 2001. 50: p.S127-S47.
11. Qiu H, Caffrey M. The phase diagram of the monoolein/water system: metastability and equilibrium aspects. Biomaterials, 2000.21 (3): p.223-34.
12. Shah JC, Sadhale Y, Chilukuri DM. Cubic phase gels as drug delivery systems. Adv Drug Delivery Rev, 2001. 47 (2): p.229-50.
13. Yang SC, Lu LF, Cai Y, Zhu JB, Liang BW, Yang CZ. Body distribution in mice of intravenously injected camptothecin solid lipid nanoparticles and targeting effect on brain. J Controlled release, 1999. 59(3): p.299-307.
14. Zarzycki R, Modrzejewska Z, Nawrotek K. Drug release from hydrogel matrices. Eco 528 Chem Eng, 2010. 17(2): p.117-36.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.5.17.6.0]