

تهیه و ارزیابی برون تن میکروسفرهای روکش دار آهسته رهش ترامادول هیدروکلرید

*دکتر نوشین بلورچیان (PhD)^۱ - دکتر اعظم نصرالهی نصرآباد (Pharm D)^۱ - دکتر سیمین داداش زاده (PhD)^۱

^۱نویسنده مسئول: گروه فارماسیوتیکس و نانوتکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

پست الکترونیک: bolourchian@sbmu.ac.ir

تاریخ دریافت مقاله: ۹۶/۱۰/۱۸ تاریخ ارسال جهت اصلاح: ۹۷/۰۴/۱۱ تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۵/۲۲

چکیده

مقدمه: تهیه سیستم دارورسانی آهسته رهش ترامادول هیدروکلرید به عنوان داروی ضددرد می تواند افزون بر بهبود اثر بخشی آن، سبب کاهش عوارض جانبی و افزایش پذیرش بیمار شود.

هدف: تهیه میکروسفرهای آهسته رهش ترامادول هیدروکلرید و روکش دهی آنها به روش تبخیر حلال برای دستیابی به الگوی رهش مناسب و آهسته و نیز بازداری رهش انفجاری نخستین.

مواد و روش ها: در مرحله نخست میکروسفرهای پایه با اتیل سلولز و روش ESE تهیه و اثر متغیرهای مختلف همچون مقدار دارو و پلیمر بکار رفته و حجم حلال فاز داخلی بر ویژگی های فیزیکوشیمیایی آنها شامل اندازه ذره ای، کارایی محبوس سازی، مورفولوژی سطحی و رهش دارو بررسی شد. همچنین، از روش تبخیر حلال تغییر یافته (MESE) برای تشکیل میکروسفر استفاده و به روش ESE مقایسه شد.

نتایج: میانگین قطر میکروسفرهای تهیه شده به روش تبخیر حلال در محدوده ۱۷۳-۸۰ میکرومتر و کارایی محبوس سازی ۹۲-۶۸ درصد بود. مطالعات آزادسازی حاکی از رهش انفجاری اولیه ترامادول از میکروسفرهای تهیه شده به هر دو روش MESE و ESE بود که عمدتاً ناشی از وجود کریستال های دارو در سطح ذرات ارزیابی شد. برای دستیابی به رهش طولانی تر اقدام به ساخت و روکش دهی میکروسفرهای اولیه با استفاده از اتیل سلولز به روش تبخیر حلال یک مرحله ای شد که افزون بر کاهش مراحل ساخت، به اصلاح رفتار آزادسازی میکروسفرها و دستیابی به سامانه آهسته رهش بدون رهش انفجاری انجامید.

نتیجه گیری: تهیه میکروسفرهای روکش دار ترامادول هیدروکلرید به روش تبخیر حلال، روش مناسبی برای کنترل رهش دارو و ممانعت از بروز اثر انفجاری است.

کلید واژه ها: ترامادول / میکروسفرها

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره بیست و هفت، شماره ۱۰۷، صفحات: ۱۹-۳۰

مقدمه

کواسرواسیون به روش جداسازی فازهای غیرآبی (۵)، افزودن ناحلال به امولسیون (۶)، تبخیر حلال (۷)، انتشار حلال از امولسیون و شبه امولسیون (۸ و ۹) و خشک کردن به روش افشانه ای (Spray - Drying) (۱۰) انجام می شود. تنوع در روش های تهیه این سیستم ها از مزایای آن به شمار می رود.

مطالعات محدودی در زمینه میکروانکپسولاسیون ترامادول انجام شده است. تهیه میکروسفرهای آهسته رهش ترامادول HCl با استفاده از پلی هیدروکسی بوتیرات (۱)، روکش دهی کمپلکس ترامادول-رزین تعویض کاتیونی به روش خشک کردن افشانه ای (۱۰)، میکروانکپسولاسیون به روش جداسازی فازها (۵ و ۱۱)، ساخت میکروسفرهای این دارو با استفاده از کایتوزان (۱۲) و نیز ترکیب آلزینات سدیم و یک پلیمر مخاط چسب (۱۳) از جمله این پژوهش ها هستند.

ترامادول هیدروکلرید داروی ضددرد با کارکرد مرکزی بوده و دارای هر دو اثر اویپوئیدی و غیراویپوئیدی است. مدت اثر این دارو کوتاه بوده و برای داشتن اثر ضد درد درازمدت نیاز به تجویز با دفعه های متعدد دارد (۱). ترامادول جذب گوارشی پرشتاب و فراهمی زیستی مناسبی دارد (۲).

تهیه سیستم های دارورسانی آهسته رهش برای داروهای ضددرد همواره مطرح بوده و برای کاهش دفعات دوز مصرفی در روز و در نتیجه کاهش عوارض جانبی، افزایش پذیرش بیمار، تأمین غلظت مناسبی از دارو در بدن در طول زمان و نگهداری اثر دارویی (۳)، فرمولاسیون شکل دارویی آهسته رهش ترامادول مورد توجه است.

میکروانکپسولاسیون داروها به کمک پلیمرهای مناسب از روش های مطرح برای طراحی سامانه های آهسته رهش است. این فرآیند به روش های مختلف مانند کواسرواسیون (۴)،

قطره و با سرعت یک میلی‌لیتر در دقیقه به فاز خارجی متشکل از پارافین (۵۰ میلی‌لیتر) و ۵۰ میلی‌گرم اسپن ۶۰، در حین همزدن، افزوده شد. همزدن این مخلوط با سرعت ۵۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۴ ساعت ادامه یافت و پس از پایان این مرحله، بی‌درنگ به ظرف دربردارنده میکروسفرهای ساخته شده، ۵۰ میلی‌لیتر n- هگزان افزوده و محتوای ظرف با کاغذ صافی صاف شد. میکروسفرهای بدست آمده پس از شستشوی دوباره با n- هگزان، به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق خشک شده و برای ادامه مطالعات در ویال‌های شیشه‌ای در بسته نگهداری شدند.

ب- روش (Modified Emulsion – Solvent MESE Evaporation) در این روش تغییراتی در روند تبخیر حلال با افزودن حجم مشخصی از یک ناحالگ (Non – Solvent) قابل اختلاط به محلول پلیمری، پیش از تهیه امولسیون صورت گرفت. افزودن ناحالگ به محلول پلیمری منجر به نشست سریعتر پلیمر می‌شود (۱۵). برای این منظور ۲۵۰ میلی‌گرم ترامادول هیدروکلرید و ۷۰۰ میلی‌گرم اتیل سلولوز در اتانول (۵ میلی‌لیتر) حل شد. سپس، حجم مشخصی از n- هگزان (۴-۱ میلی‌لیتر)، قطره قطره به این محلول افزوده شد و پس از هم زدن و اطمینان از شفاف بودن محلول بدست آمده، قطره قطره به بشر حاوی پارافین و اسپن (۵۰ میلی‌گرم) وارد شد. پس از پایان کار، میکروسفرهای حاصل با کاغذ صافی گردآوری و با n- هگزان شسته شده و پس از خشک شدن در دمای اتاق به مدت ۲۴ ساعت، برای آزمایش‌های بعدی در ویال‌های شیشه‌ای در بسته نگهداری شدند.

ج- تهیه میکروسفرهای روکش‌دار: در این روش، امولسیون محلول پلیمر - دارو (۵۰۰ میلی‌گرم اتیل سلولوز، ۱۵۰ میلی‌گرم دارو در ۵ میلی‌لیتر اتانول) در پارافین (حاوی ۵۰ میلی‌گرم اسپن ۶۰) مطابق روش الف تهیه شد، اما مدتی قبل از پایان شکل‌گیری کامل میکروسفرها، محلول پلیمری دوم که حاوی (۵۰۰-۱۰۰ میلی‌گرم) اتیل سلولوز در اتانول بود، قطره قطره به امولسیون افزوده شد و در نتیجه لایه پلیمری دیگری بر میکروسفرهای نیمه سفت شده شکل گرفت (۱۶).

بررسی تأثیر متغیرهای مختلف بر ویژگی‌های میکروسفرهای ترامادول هیدروکلرید: در این مطالعه، اثر

یکی از مسائل مورد توجه در تهیه سامانه‌های آهسته رهش به روش میکروانکپسولاسیون، ممانعت از آزاد شدن بخش عمده‌ای از دارو در ساعت‌های نخست و بروز رهش انفجاری (Burst) در ذرات حاصل است. گردآمدن ذرات دارو در لایه‌های سطحی میکروسفر و پوشش ناکامل آنها توسط ماتریکس پلیمری و نیز وجود منافذ و کانال‌های زیاد در ساختار پلیمر، بویژه در روش‌های تبخیر حلال از امولسیون، می‌تواند از دلایل این امر باشد (۱۴).

یکی از راهکارهای مطرح در راستای زدودن این مشکل، روکش‌دهی دوباره میکروسفرهای تهیه شده و نیز جداسازی داروی سطحی است (۱۴). با توجه به این که جداسازی داروهای موجود در لایه‌های سطحی ذرات میکروسفر به کاهش میزان کل داروی بارگذاری شده در نمونه می‌انجامد، ایجاد یک لایه پوشش بر سطح ذرات میکروسفر می‌تواند روشی کاربردی در ممانعت از بروز رهش انفجاری باشد.

در این تحقیق، برای تسهیل روند کار و کاهش گام‌های ساخت، تهیه میکروسفرهای اولیه و روکش‌دهی آنها به صورت همزمان مورد توجه قرار گرفت. بدیهی است انجام این فرآیند به صورت یک مرحله‌ای، موجب کاهش کل زمان لازم برای تهیه ذرات می‌شود. در این راستا، میکروسفرهای اولیه ترامادول هیدروکلرید به کمک پلیمراتیل سلولوز و به روش تبخیر حلال تهیه و پس از بررسی لازم، یکی از نمونه‌ها برای پوشش دهی انتخاب و ارزیابی شد.

مواد و روش‌ها

مواد: ترامادول هیدروکلرید (Sun Pharmaceutical Industries, India)، اتیل سلولوز (EC)، اتانول، اسپن ۶۰ و پارافین (Merck) و n- هگزان (Carlo Erba) مواد اصلی بکار رفته بودند.

ساخت میکروسفرهای ترامادول هیدروکلرید

میکروسفرهای ترامادول هیدروکلرید به دو روش مبتنی بر تبخیر حلال تهیه و ارزیابی شدند.

الف- روش (Emulsion – Solvent Evaporation) ESE:

در این روش مقادیر معینی از دارو و اتیل سلولوز در حجم مشخصی از اتانول حل شد (فاز داخلی) محلول حاصل قطره

خالی (به عنوان مرجع)، در محفظه دستگاه (ژاپن، Schimadzu DSC 60) گذاشته شد. سپس، دمای دستگاه با سرعت $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ تا 200°C افزایش یافت و ترموگرام حاصل بررسی شد.

مطالعه رهش دارو: در مطالعه ما، آزمون انحلال در محیط بافر فسفات با $\text{pH}=7/4$ با حجم ۱۰۰ میلی لیتر و دمای $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ انجام شد. میکروسفرها (۵۰ میلی گرم) به همراه ۱۰ میلی لیتر از محیط انحلال درون کیسه دیالیز با ابعاد 120×43 میلی متر گذاشته و به محیط انحلال انتقال داده شدند (۱۹). نمونه گیری در زمان های مختلف و هر بار به میزان ۲ میلی لیتر و به همان میزان از محیط انحلال جایگزین شد تا حجم آن ثابت نگه داشته شود. جذب نمونه ها با طیف سنج ماورای بنفش در طول موج ۲۷۲ نانومتر تعیین شده و درصد داروی آزاد شده در برابر زمان محاسبه و رسم و این آزمایش برای هر فرمولاسیون سه بار تکرار شد.

برای بررسی بیشتر فرآیند رهش و در دست داشتن معیاری برای مقایسه شتاب آزاد سازی دارو از میکروسفرها، متوسط زمان انحلال (Mean Dissolution Time; MDT) از رابطه زیر محاسبه شد (۲۰):

$$MDT = \frac{\sum_{i=1}^n t_{mid} \Delta M}{\sum_{i=1}^n \Delta M}$$

در رابطه بالا، i = شماره نمونه برداشت شده از محیط انحلال، n = تعداد زمان های نمونه گیری شده، t_{mid} = متوسط زمان بین i و $i-1$ و ΔM = میزان داروی حل شده در محدوده زمانی i و $i-1$ است.

بررسی کینتیک رهش دارو: برای این منظور، داده های انحلال مربوط به فرمولاسیون ها با الگوهای کینتیکی درجه صفر، درجه یک و هیگوشی آنالیز و بررسی شدند (۲۱).

نتایج

نتایج فرمولاسیون های مختلف تهیه شده به روش ESE و MESE به ترتیب در جداول شماره ۱ و ۲ نشان

متغیرهای مختلف شامل مقدار دارو و پلیمر، حجم فاز داخلی (اتانول)، روش ساخت میکروسفرها (ESE و MESE) و نیز مقدار پلیمر بکار رفته برای روکش دهی میکروسفرها بر ویژگی های فیزیکی میکروسفرهای تهیه شده بررسی شد.

بررسی خصوصیات میکروسفرهای ترامادول هیدروکلرید تعیین اندازه میکروسفرها: برای تعیین اندازه ذرات از میکروسکوپ نوری استفاده شد. به این منظور تعداد دست کم ۲۵۰ ذره بر لام و زیر میکروسکوپ نوری مجهز به لنز چشمی مدرج قرار داده و اندازه آنها تعیین (۱۷ و ۱۸) و اندازه میکروسفرهای هر سری به صورت میانگین همراه با SD، گزارش شد.

بررسی شکل و مورفولوژی سطحی میکروسفرها با میکروسکوپ الکترونی (SEM): در این روش نخست میکروسفرها با چسب بر یک سطح فلزی ثابت شده و سپس در حضور گاز آرگون پوششی از طلا بر روی آنها داده شد. نمونه های آماده شده وارد محفظه میکروسکوپ الکترونی (هلند Philips XL30) شده و در شرایط خلأ شکل و سطوح آنها بررسی شد.

محاسبه کارایی محبوس سازی (Encapsulation Efficiency): ابتدا برای تعیین درصد انباشتگی دارو (Drug loading) ۲۵ میلی گرم میکروسفر پس از ساییده شدن داخل هاون با بافر فسفات با $\text{pH}=7/4$ مخلوط شده و سپس بر روی هم زن مغناطیسی هم زده شد تا داروی موجود در میکروسفرها به داخل بافر فسفات استخراج شود (۱۹). سپس، نمونه ها صاف شده و محلول حاصل برای تعیین جذب ماورای بنفش در طول موج ۲۷۲ نانومتر (ژاپن، Shimadzu, UV1201) استفاده و میزان داروی موجود در میکروسفرها محاسبه شد. آزمایش تعیین مقدار برای تمام نمونه ها سه مرتبه تکرار و سپس، با استفاده از رابطه زیر کارایی محبوس سازی میکروسفرها محاسبه شد:

درصد کارایی محبوس سازی = (نسبت داروی بارگذاری شده حاصله به میزان بارگذاری مورد انتظار) $\times 100$

آنالیز حرارتی (DSC): ۶ - ۴ میلی گرم از پودر دارو و نمونه های برگزیده داخل پن (pan) آلومینیومی ریخته شده و پس از گذاشتن درپوش و seal کردن آن، به همراه یک پن

داده شده است. بر این پایه هر دو روش به جز موارد معدود، به تشکیل ذرات میکروسفر با خواص ظاهری مناسب انجامید.

جدول شماره ۱. ترکیب اجزاء و خصوصیات میکروسفرهای ترامادول HCl تهیه شده به روش ESE

فرمولاسیون	پلیمر (mg)	دارو (mg)	اتانول (ml)	شکل ذرات	EE (%)	اندازه ذره‌ای (μm)	MDT (min)
F _۱	۱۰۰	۱۵۰	۵	IP	—	—	—
F _۲	۳۰۰	۱۵۰	۵	IP	—	—	—
F _۳	۵۰۰	۱۵۰	۵	SP	۸۷/۳۰ ± ۱/۸۰	۱۱۶	۶۴/۶۹ ± ۳/۱۴
F _۴	۶۰۰	۱۵۰	۵	SP	۸۹/۵۵ ± ۲/۳۰	۱۲۲	۷۶/۹۸ ± ۵/۰۳
F _۵	۷۰۰	۱۵۰	۵	SP	۹۱/۲۵ ± ۳/۰۰	۱۴۰	۹۱/۶۲ ± ۳/۰۵
F _۶	۸۰۰	۱۵۰	۵	SP	۹۲/۳۰ ± ۰/۴۳	۱۵۳	۱۰۰/۸۲ ± ۴/۳۲
F _۷	۹۰۰	۱۵۰	۵	HV	—	—	—
F _۸	۷۰۰	۲۵۰	۵	SP	۸۲/۴۵ ± ۲/۸۰	۴۴	۸۳/۶۴ ± ۰/۲۵
F _۹	۷۰۰	۳۵۰	۵	SP	۷۳/۰۰ ± ۳/۴۱	۱۴۱	۷۵/۷۷ ± ۳/۳۰
F _{۱۰}	۷۰۰	۴۵۰	۵	SP	۷۰/۷۱ ± ۱/۵۰	۱۵۶	۶۸/۹۱ ± ۰/۰۴
F _{۱۱}	۷۰۰	۵۵۰	۵	SP	۶۸/۰۳ ± ۳/۲۰	۱۶۹	۵۹/۳۶ ± ۴/۶۷
F _{۱۲}	۷۰۰	۶۵۰	۵	SP	۷۵/۶۰ ± ۱/۴۸	۱۷۳	۵۳/۵۰ ± ۴/۵۴
F _{۱۳}	۷۰۰	۷۵۰	۵	HV	—	—	—
F _{۱۴}	۷۰۰	۲۵۰	۴	SP	۹۱/۵۰ ± ۳/۷۶	۱۵۲	۸۶/۱۱ ± ۲/۱۴
F _{۱۵}	۷۰۰	۲۵۰	۶	SP	۸۷/۳۰ ± ۲/۴۰	۱۴۵	۷۲/۶۰ ± ۳/۰۹
F _{۱۶}	۷۰۰	۲۵۰	۸	SP	۸۵/۱۴ ± ۳/۵۰	۱۴۱	۷۰/۳۸ ± ۳/۵۲
F _{۱۷}	۷۰۰	۲۵۰	۱۰	SP	۸۵/۰۲ ± ۴/۳۲	۱۲۸	۵۶/۸۹ ± ۱/۳۷

IP: تشکیل ذرات نامنظم و غیرکروی، SP: تشکیل ذرات کروی، HV: عدم امکان ساخت به علت غلظت بسیار بالای محلول دارو_ پلیمر

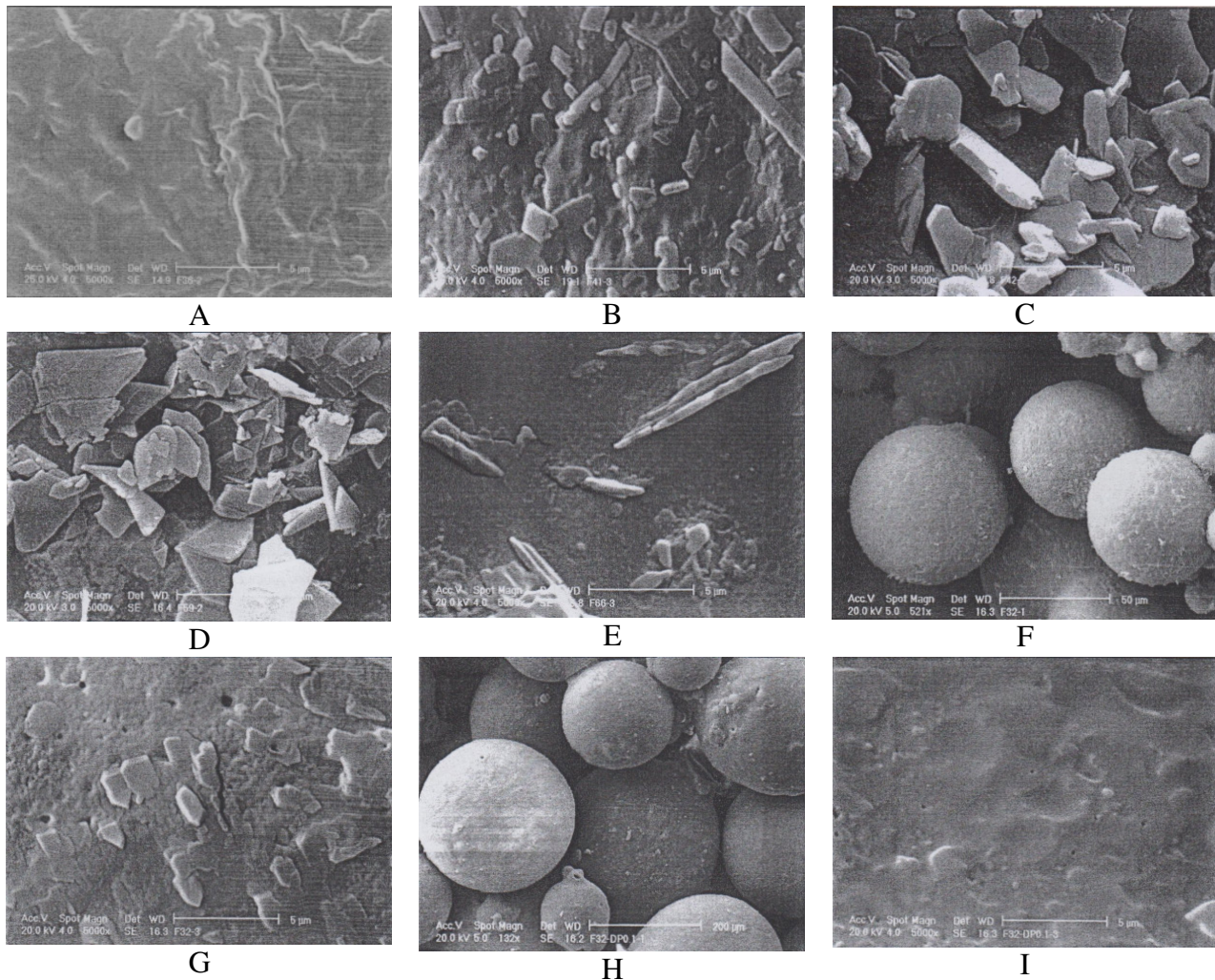
جدول شماره ۲. خصوصیات میکروسفرهای ترامادول تهیه شده به روش MESE

فرمولاسیون	حجم ناحلال (mL)	شکل ذرات	EE (%)	اندازه ذره‌ای (μm)	MDT (min)
F _{۱۸}	۱	SP	۷۵/۰۸ ± ۱/۴۲	۸۰	۸۵/۳۱ ± ۳/۵۱
F _{۱۹}	۲	SP	۷۳/۷۱ ± ۲/۵۰	۸۳	۷۶/۹۴ ± ۳/۰۳
F _{۲۰}	۳	SP	۷۳/۰۵ ± ۳/۱۹	۸۵	۷۱/۳۶ ± ۴/۸۳
F _{۲۱}	۴	SP	۷۲/۱۶ ± ۳/۱۰	۹۰	۵۶/۶۵ ± ۴/۹۲

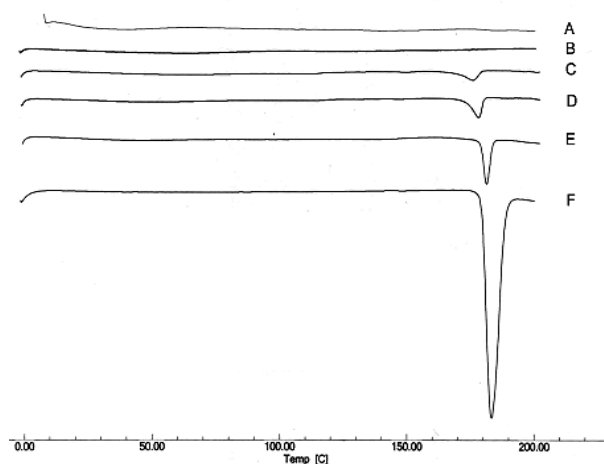
SP: تشکیل ذرات کروی

ذرات تهیه شده و همچنین، ترموگرام DSC مربوط به نمونه‌های مختلف به ترتیب در تصاویر شماره ۱ و ۲ نشان داده شده‌اند.

با توجه به داده‌ها، کارایی محبوس‌سازی و MDT نمونه‌های فوق به ترتیب در محدوده ۹۲-۶۸ درصد و ۱۰۰-۵۳ دقیقه بدست آمد که حاکی از رهش سریع اولیه آنهاست. نگاره‌های میکروسکوپ الکترونی برای ارزیابی مورفولوژی سطحی



تصویر شماره ۱. تصاویر میکروسکوپ الکترونی از میکروسفرهای A: F_1 , B: F_2 , C: F_3 , D: F_4 , E: F_5 , F: F_6 , G: F_7 , H: F_8 و I: F_9 (× ۵۰۰۰)



تصویر شماره ۲. ترموگرامهای DSC مربوط به (A) اتیل سلولز، (B) F_0 ، (C) F_7 ، (D) F_8 ، (E) مخلوط فیزیکی دارو - پلیمر با نسبت ۳۶/۶۰، (F) ترامادول HCl

بر اساس داده‌ها، شتاب رهش دارو از ذرات روکش داده شده به میزان چشمگیری کاهش یافت. داده‌های مربوط به بررسی

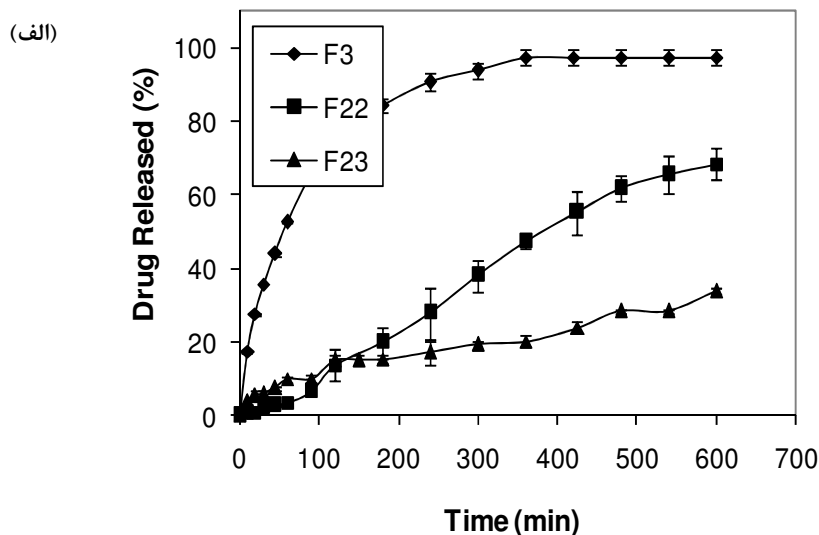
در جدول ۳ نتایج مرتبط با میکروسفرهای روکش داده شده با استفاده از مقادیر مختلف اتیل سلولز نشان داده شده است.

کیتیک آزادسازی و نمودار رهش دارو از میکروسفرهای
 روکش دار در مقایسه با میکروسفرهای پایه (بدون روکش) در
 PH مختلف به ترتیب در جدول شماره ۴ و تصویر شماره ۳
 نشان داده شده است.

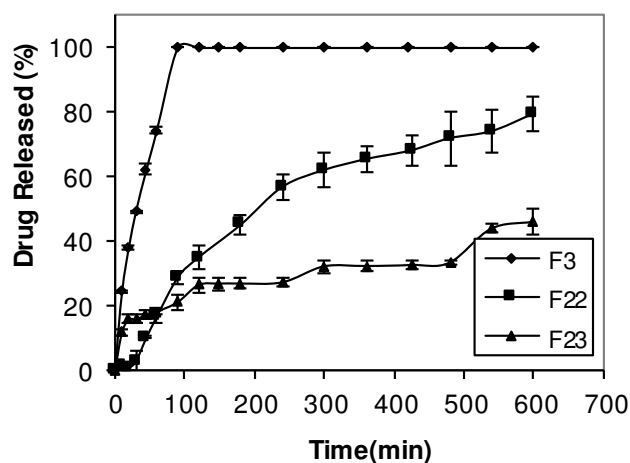
جدول شماره ۳. فرمولاسیون و خصوصیات میکروسفرهای روکش دار ترامادول

فرمولاسیون	مقدار اتیل سلولز در لایه خارجی (mg)	شکل ذرات	EE (%)	اندازه ذره ای (μm)	MDT (min)
				محیط بافر	محیط اسید - بافر
F _۳	۰	SP	۸۷/۳۰ ± ۱/۸۰	۱۱۶	۶۴/۶۹ ± ۳/۱۴
F _{۲۲}	۱۰۰	SP	۸۱/۵۰ ± ۲/۹۱	۱۶۵	۲۷۹/۴ ± ۳/۴۳
F _{۲۳}	۳۰۰	SP	۳۶/۶۰ ± ۱/۳۰	۱۸۷	۲۰۶/۶۹ ± ۴/۰۹
F _{۲۴}	۵۰۰	SP	۲۷/۷۰ ± ۱/۹۸	۱۱۷	—

SP: تشکیل ذرات کروی



(ب)



تصویر شماره ۳. نمودار آزادسازی ترامادول HCl از میکروسفرهای تهیه شده میکروسفرهای روکش داده شده در محیط الف: بافر فسفات (PH=۷/۴) و ب: اسیدی (PH=۱/۲) به مدت دو ساعت و ادامه در بافر فسفات (PH=۷/۴) (n=۳)

جدول شماره ۴. نتایج بررسی کینتیک آزادسازی ترامادول از میکروسفرهای روکش دار

فرمولاسیون	درجه صفر		درجه یک		هیگوشی	
	r^2	$k(\text{mg.h}^{-1})$	r^2	$k(\text{h}^{-1})$	r^2	$k(\text{mg.h}^{-1/2})$
F_7	۰/۸۶۳	۰/۶۵۰	۰/۹۵۲	$1/1 \times 10^{-2}$	۰/۹۹۲	۶/۹۳۹
F_{22}	۰/۹۳۱	۰/۱۹۹	۰/۹۶۸	$3/2 \times 10^{-3}$	۰/۹۷۷	۴/۶۰۳
F_{33}	۰/۸۹۷	۰/۰۴۷۵	۰/۸۹۵	$6/7 \times 10^{-4}$	۰/۹۱۶	۱/۳۵۶

بحث و نتیجه گیری

در این تحقیق، برای دستیابی به سامانه آهسته رهش ترامادول هیدروکلرید، میکروسفرهای روکش دار اتیل سلولزی با روش تبخیر حلال تهیه شد. نتایج بررسی تأثیر وزن پلیمر بر خصوصیات میکروسفرهای اولیه حاصل از روش ESE (جدول شماره ۱) نشان داد که با افزایش وزن پلیمر، کارایی محبوس سازی میکروسفرهای حاوی ترامادول HCl تا حدودی افزایش می یابد. با افزایش مقدار پلیمر، مقدار بیشتری دارو در هر قطره از امولسیون، محبوس شده و در نهایت میکروسفرهای حاصل محتوای بیشتری از دارو را در خود جای داده اند (۲۲). افزون بر آن پلیمر مانند سدی مانع انتشار (Diffusion) دارو به فاز خارجی می شود. در ضمن با افزایش مقدار پلیمر، ویسکوزیته فاز داخلی افزایش یافته و چه بسا سبب کاهش خروج دارو از قطره های فاز پراکنده به پیوسته شده و در نتیجه درصد EE افزایش می یابد.

همانطور که نتایج نشان می دهد، متوسط اندازه ذرات حاصل با بالا رفتن وزن پلیمر بکار رفته، افزایش نسبی یافت. علت این پدیده، افزایش غلظت محلول پلیمر است که به تشکیل امولسیون با قطرات درشت تر می انجامد.

نتایج جدول ۱ حاکی است با افزایش مقدار داروی مورد استفاده در فرآیند ساخت، کارایی محبوس سازی روی هم رفته کاهش یافته و این کاهش در فرمولاسیون های F_9 ، F_{10} و F_{11} در مقایسه با F_8 معنی دار است ($p < 0/05$). در برخی مطالعات پیشین نیز نتایج مشابهی گزارش شده است (۲۵-۲۳). این گمانه وجود دارد که با افزایش مقدار دارو به دلیل کاهش نسبت پلیمر به دارو، درصد مهاجرت آن به سطح قطرات فاز پراکنده و سپس فاز پیوسته بیشتر شده و از میزان محبوس شدگی آن کاسته شود.

در مطالعه ما با افزایش مقادیر وزنی دارو، اندازه میکروسفرهای حاصل، روند افزایشی نشان داد به طوری که در فرمولاسیون های F_{11} و F_{12} نسبت به F_8 و همچنین در فرمولاسیون F_{12} نسبت به F_8 افزایش اندازه ذره ایی معنی دار بود ($p < 0/05$). علت آن می تواند بالا رفتن ویسکوزیته محلول دارو - پلیمر و در نتیجه تشکیل قطرات درشت امولسیون و به دنبال آن شکل گیری میکروسفرهای درشت تر باشد.

نگاهی گذرا به برخی از بررسی های مشابه پیشین نشانگر آن است که در مطالعات مختلف تأثیر حجم فاز داخلی در میزان محبوس سازی متفاوت بوده است. به عنوان نمونه کاهش کارایی محبوس سازی میکروسفر با افزایش حجم حلال در برخی پژوهش های پیشین دیده شده است (۲۶ و ۲۷). این پژوهشگران علت را از دست رفتن مقداری از دارو در نتیجه نفوذ حلال فاز داخلی در فاز خارجی ذکر کردند. گرچه گزارش های مبنی بر افزایش جزئی در کارایی محبوس سازی به دنبال افزایش حجم حلال وجود دارد (۲۳). در این مطالعه، افزایش حجم حلال با کاهش نسبی کارایی محبوس سازی همراه بود و این کاهش بین فرمولاسیون های F_{14} و F_{17} معنی دار است ($p < 0/05$). علت را می توان به تبخیر کندتر حجم فراینده حلال و در نتیجه ایجاد زمان برای مهاجرت دارو از مرکز به سطح ذرات و وارد شدن به فاز خارجی، نسبت داد. به همان سان افزایش حجم حلال پلیمر، کاهش اندازه ذره ای را نیز در پی داشت (جدول شماره ۱). به نظر می رسد با توجه به این که مقدار دارو و پلیمر در فاز داخلی ثابت است، افزایش حجم حلال سبب کاهش ویسکوزیته محلول شده، در نتیجه قطرات کوچک تر و بنابراین میکروسفرهایی با اندازه ذره ای کمتر حاصل می شود (۲۶ و ۲۷). طی روند ساخت میکروسفر به روش تبخیر حلال از امولسیون (ESE)، مقداری از حلال فاز داخلی (اتانل) به

همانطور که در تصاویر A-1 و B-1 دیده می‌شود، سطح میکروسفرهای F_{12} ناصاف‌تر از F_6 بود و حضور چشمگیر کریستال‌های دارویی بر میکروسفرهای F_{12} با نسبت دارو به پلیمر بالاتر کاملاً مشهود است. این تصویر تا حدودی مسأله مهاجرت دارو از فاز پراکنده به فاز پیوسته را در حضور مقادیر بالای دارو نشان می‌دهد. تصاویر مربوط به مورفولوژی سطحی فرمولاسیون‌های تهیه شده با کمترین و بیشترین حجم حلال (به ترتیب F_{14} و F_{17}) حاکی از حضور میزان زیادی کریستال‌های دارو بر سطح میکروسفرهای هر دو فرمولاسیون نامبرده است (تصاویر C-1 و D-1). هنگامی که حجم حلال به کار گرفته شده در کمترین میزان خود باشد (4 میلی‌لیتر)، چون قطرات امولسیون شکل گرفته درشت‌تر هستند، احتمالاً داروی بیشتری در هر قطره موجود بوده و در نتیجه درصد بیشتری از دارو به سطح قطرات انتشار می‌یابد و هنگامی که حجم حلال به کار رفته در بیشترین حد خود باشد، به دلیل تبخیر کندتر آن، دارو زمان بیشتری برای مهاجرت به سطح می‌یابد.

همانطور که در تصاویر میکروسکوپ الکترونی مشخص است، در سطح میکروسفرهای تهیه شده به روش MESE با بیشترین حجم ناهالال (F_{21}) کریستال‌های دارویی کمتر و با اشکال نامنظم‌تر به چشم می‌خورند، چرا که افزودن ناهالال سرعت ترسیب پلیمر را بیشتر کرده و در نتیجه دارو فرصت کمتری برای مهاجرت به سطح داشته است. افزون بر این تبخیر سریع‌تر حلال سبب شکل‌گیری کریستال‌های بی‌شکل شده است.

با بکارگیری روش DSC، می‌توان رخداد یک رفتار حرارتی در نقطه ذوب دارو را تأیید کرد. وقوع ذوب گرماگیر دارو نشانگر پراکندگی دارو به صورت ذره‌ای در میکروسفر است ولی بروز نکردن یک رویداد حرارتی الزاماً نشان دهنده پخش دارو به صورت مولکولی در ماتریکس پلیمر نیست. اگر پلیمر در دمای پایین‌تر از دارو ذوب شود، ممکن است طی فرآیند DSC دارو در پلیمر ذوب و حل شده و امکان ردیابی آن توسط DSC از بین برود (28).

نتایج آنالیز حرارتی دارو، پلیمر، مخلوط فیزیکی دارو-پلیمر و میکروسفرهای F_8 ، F_3 و میکروسفر بدون دارو F_0 ، در تصویر

درون فاز خارجی (پارافین) پخش می‌شود. با توجه به اینکه پخش پدیده‌ای سطحی است، میزان آن بستگی به میزان تمایل اتانل به پارافین داشته و سرعت پخش بستگی به اندازه قطرات امولسیون دارد. اتانل پخش یافته به درون پارافین، در سطح تبخیر شده و توسط مقادیر دیگری از اتانل جایگزین می‌شود. بنابراین، سرعت زدایش حلال در این روش به سرعت پخش حلال و تبخیر آن بستگی دارد. n-هگزان افزوده شده به فاز پلیمری، در روش MESE با اتانل و پارافین می‌تواند مخلوط شود، بنابراین، پس از تهیه امولسیون، n-هگزان به درون پارافین پخش شده و تمایل فاز خارجی را برای اتانل افزایش می‌دهد. به این ترتیب سرعت پخش اتانل به درون پارافین تا حدی توسط n-هگزان افزایش یافته و در نتیجه سرعت حذف حلال زیاد می‌شود. بنابراین، همانگونه که انتظار می‌رفت با افزودن ناهالال زمان ساخت میکروسفرها تا حدی کاهش یافت (15).

در تحقیق Yang و همکاران نشان داده شد که با افزایش حجم ناهالال اندازه ذرات افزایش و کارایی محبوس‌سازی کاهش می‌یابد. علت افزایش اندازه ذرات، رسوب سریع پلیمر و کاهش احتمال تشکیل ذرات ریزتر گزارش شده است. رسوب سریع پلیمر همچنین سبب کاهش انکسپوله شدن دارو توسط پلیمر و در نتیجه پایین آمدن کارایی محبوس‌سازی شد (22).

با توجه به داده‌های بدست آمده در مطالعه ما، میکروسفرهای حاصل از روش تبخیر حلال اندازه ذره‌ای درشت‌تری نسبت به نمونه‌های بدست آمده از روش MESE داشته و کارایی محبوس‌سازی این میکروسفرها نیز بیشتر بود. علت این روند را می‌توان بزرگ تر بودن قطرات امولسیون به علت ویسکوزیته بیشتر فاز داخلی در روش تبخیر حلال و در نتیجه ایجاد سطح کمتر و برون‌رفت کمتر دارو و در نهایت کارایی محبوس‌سازی بیشتر دانست. در مقایسه میکروسفرهای ساخته شده به روش MESE با یکدیگر، با افزایش حجم ناهالال، اندازه ذرات و کارایی محبوس‌سازی چندان تغییری نشان نداد. برای بررسی مورفولوژی سطحی میکروسفرهای تهیه شده، فرمولاسیون F_{12} با بیشترین نسبت دارو به پلیمر و فرمولاسیون F_6 با کمترین مقدار این نسبت انتخاب شدند.

شماره ۲ نشان داده شده است. در ترموگرام مربوط به ماده اولیه ترامادول (F) اندوترمی در حدود 180°C پدیدار شد که مربوط به دمای ذوب دارو است. این اندوترم در میکروسفرهای F_3 و F_8 و همچنین در مخلوط فیزیکی متشکل از دارو و پلیمر به خوبی پدیدار شده و حاکی از این است که برهم کنشی بین دارو و پلیمر رخ نداده و دارو به صورت ذره‌ای در ساختار میکروسفر وجود دارد. نمونه‌های A و B مربوط به اتیل سلولز و میکروسفر بدون دارو هستند که پیک اندوترم دارو را ندارند.

رهش دارو در تمامی نمونه‌های تهیه شده به روش ESE و MESE روند پرشتابی بویژه در ساعت‌های نخست دارد. با نگاهی به جدول ۱ درمی‌یابیم که مقادیر MDT با افزایش وزن پلیمر، روند افزایشی دارد ($p < 0.05$). به بیانی سرعت رهش دارو در فرمولاسیون‌های مذکور سیر نزولی دارد. افزون بر این مقدار داروی آزاد شده در F_6 تا اندازه‌ای کمتر از دیگر فرمولاسیون‌ها شده است. علت نیز کاهش نسبت دارو به پلیمر و همچنین، افزایش اندازه ذرات (کاهش مساحت سطح) در این فرمولاسیون بود.

از سویی در خصوص تأثیر مقادیر مختلف دارو بر سرعت رهش نشان داده می‌شود که روند کلی حاکم بر مقادیر MDT، روند نزولی است. در واقع با افزایش وزن دارو، سرعت رهش تا حدی زیاد شده که احتمالاً به دلیل تجمع بیشتر کریستال‌های دارو در سطح میکروسفرها می‌باشد. این ادعا در نگاره‌های میکروسکوپ الکترونی تأیید می‌شود (تصویر شماره ۱). نتیجه مذکور با برخی از مطالعات قبلی همسو است (۲۳ و ۲۵). این در حالی بود که در راستای افزایش وزن دارو، اندازه ذرات نیز سیر فزاینده داشت. به نظر می‌رسد تأثیر میزان داروی انباشته شده در ذرات میکروسفر در تعیین سرعت رهش دارو در این حالت بیش از تأثیر اندازه ذرات بوده است. همچنین، وجود بخشی از دارو به صورت سطحی بر این امر اثر دارد.

شتاب رهش و کاهش معنی‌دار MDT ($p < 0.05$) در نمونه‌های ساخته شده در حضور مقادیر فزاینده حلال را می‌توان با ابعاد کوچک‌تر ذرات و همچنین، حضور کریستال‌های دارو بر سطح میکروسفرها مرتبط دانست.

از سویی MDT مربوط به ذرات ساخته شده در حضور ناهال‌ل کاهش مشخص داشت و در فرمولاسیون F_{21} نسبت به F_8 و F_{18} معنی‌دار بود ($p < 0.05$). از دلایل تسریع رهش دارو در این ذرات می‌توان به افزایش تخلخل سطح میکروسفرها همراهی افزایش حجم ناهال‌ل اشاره کرد. در حضور ناهال‌ل، برون‌روی حلال به درون فاز خارجی تسریع شده که می‌تواند ایجاد نشدن روکش یکنواخت و بروز تخلخل بیشتر در ذرات را در پی داشته باشد (۲۲).

نظر به این که روی هم‌رفته رهش ترامادول هیدروکلرید از همه فرمولاسیون‌های تهیه شده سریع‌تر از حد مورد نظر برای فرآورده آهسته رهش دلخواه بود، برای دستیابی به فرمولاسیونی با الگوی رهش مناسب‌تر، میکروسفرهای روکش دار تهیه شد. برای این منظور میکروسفرهای F_3 انتخاب شدند. این میکروسفرها افزون بر این که کارایی محبوس‌سازی پذیرفتنی داشتند، از نظر اندازه ذره‌ای نیز کوچک‌تر و همگن‌تر از دیگر نمونه‌ها بوده و روی هم‌رفته ویژگی‌های مناسبی برای روکش‌دهی داشتند. همانطور که در جدول شماره ۳ دیده می‌شود، با افزایش مقدار پلیمر به کار رفته در مرحله دوم بویژه برای نمونه‌های F_{23} و F_{24} کارایی محبوس‌سازی به صورت معنی‌دار ($p < 0.01$) کاهش یافت.

در مورد تأثیر لایه پلیمری دوم بر اندازه ذرات، نخست با ایجاد لایه پلیمری بر میکروسفرهای پایه و افزایش وزن پلیمر بکار رفته تا ۳۰۰ میلی‌گرم، اندازه ذرات میکروسفرها افزایش یافته ($p < 0.01$)، چرا که شاید محلول پلیمری دوم به گونه کارساز ذرات را پوشش داده است. چنان که نگاره‌های میکروسکوپ الکترونی نیز این مورد را نشان می‌دهند. با مقایسه تصاویر G-۱ و I-۱، نبودن کریستال‌های دارو در سطح میکروسفرهای F_{22} به دنبال روکش‌دهی تأیید می‌شود. چرا که محلول پلیمری به کار رفته در مرحله دوم سطح میکروسفرها را به خوبی پوشانده است. اما افزایش بیشتر غلظت محلول پلیمری در مرحله روکش‌دهی، (F_{24}) به سبب ویسکوزیته بالای آن در تشکیل ذرات قابل قبول، کارآمد نبود. برای شبیه‌سازی بیشتر شرایط درون‌تن، مطالعه آزادسازی دارو از میکروسفرهای نامبرده، افزون بر محیط بافر فسفات ($\text{PH}=7/4$)، در محیط اسیدی ($\text{PH}=1/2$)، به مدت دو ساعت

روی هم رفته می توان اذعان کرد که گرچه استفاده از هر دو روش ESE و MESE با تشکیل میکروسفرهایی با اندازه ذره ای و کارایی محبوس سازی پذیرفتنی همراه بوده ولی بروز رهش انفجاری به دلیل گرد آمدن دارو در سطح ذرات، مانع فراهم شدن میکروسفرهای آهسته رهش شد. روکش دهی میکروسفرهای نامبرده اقدام مؤثری در راستای مهار رهش دارو به صورت انفجاری بود. براساس نتایج، ساخت میکروسفرهای پایه و روکش دهی آنها بی درنگ پس از تشکیل به روش تبخیر حلال و به صورت یک مرحله ای، افزون بر کاهش گام های ساخت، به دستیابی ذراتی با خواص فیزیکی شیمیایی و سرعت رهش مناسب انجامید. به بیانی میزان رهش دارو از فرمولاسیون F_{22} طی یک ساعت نخست، $3/64 \pm 0/086$ درصد بود که نسبت به میکروسفرهای پایه (F_2) با رهش $49/22 \pm 0/5$ درصد طی همان مدت، بیش از ده برابر کاهش نشان داد.

سپاسداری و سپاسگزاری

نویسندگان مراتب قدردانی خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به سبب پشتیبانی مالی در انجام این تحقیق را اعلام می نمایند. این تحقیق حاصل پایان نامه دکتری عمومی داروسازی خانم اعظم نصرالهی بود. نویسندگان اعلام می دارند که هیچ گونه تضاد منافی ندارند.

و در ادامه (تا پایان آزمایش) در بافر فسفات ($PH=7/4$) نیز انجام شد.

با نگاهی به نمودارهای رهش مربوط به این دسته از فرمولاسیون ها (شکل ۳)، نشان داده می شود که میزان و سرعت آزاد سازی دارو در فرمولاسیون های F_{22} و F_{23} (وزن پلیمر در مرحله دوم به ترتیب ۱۰۰ و ۳۰۰ میلی گرم) در مقایسه با F_2 به گونه چشمگیری کاهش یافته و اثر انفجاری نیز کمابیش از بین رفته است ($p < 0/01$). از دید آماری افزایش MDT مربوط به میکروسفرهای F_{22} و F_{23} در هر دو محیط بافر و اسید- بافر نسبت به F_2 معنی دار بود ($p < 0/01$) (جدول ۳). بنابراین می توان نتیجه گرفت که بکارگیری روش روکش دهی یک مرحله ای در تهیه میکروسفرهای اتیل سلولز حاوی ترامادول توان کند کردن مطلوب رهش دارو را دارد.

با توجه به میزان پیروی داده های آزاد سازی از سه مدل مختلف هیگوشی، درجه یک و درجه صفر (جدول ۴) می توان چنین نتیجه گرفت که رهش ترامادول از میکروسفرهای بررسی شده توسط پدیده انتشار کنترل شده و با مدل هیگوشی همخوانی دارد. نتایج مشابهی در خصوص رهش دارو از میکروسفرها در برخی مطالعات گزارش شده است (۲۲ و ۲۹).

منابع

1. Salman MA, Sahin A, Onur MA, Oge K, Kassab A, Aypar U. Tramadol encapsulated into polyhydroxybutyrate microspheres: in vitro release and epidural analgesic effect in rats. Acta Anaesthesiol Scand 2003; 47(8):1006-12.
2. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinet. 2004; 43(13):879-923.
3. Keating GM. Tramadol sustained-release capsules. Drugs 2006; 66(2):223-30.
4. Butstraen C, Salatin F. Preparation of microcapsules by complex coacervation of gum Arabic and chitosan. Carbohydr Polym 2014; 99:608-16.
5. Sunitha S, Amareshwar P, Santhosh Kumar M, Chakravarti P. Preparation and evaluation of tramadol hydrochloride microspheres by coacervation phase separation technique using various solvents and non-solvents. J Glob Pharma Tech 2011; 3(4):33-41.
6. Chen H, Wu JC, Chen HY. Preparation of ethylcellulose microcapsules containing theophylline by using emulsion non-solvent addition method. J Microencapsul 1995; 12(2):137-47.
7. Masaeli R, Jafarzadeh Kashi T, Dinarvand R, Tahriri M, Rakhshan V, Esfandyari-Manesh M. Preparation, characterization and evaluation of drug release properties of simvastatin-loaded PLGA microspheres. Iran J Pharm Res. 2016; 15(Suppl):205-211.
8. Kawashima Y, Niwa T, Handa T, Takeuchi H, Iwamoto T, Itoh Y. Preparation of prolonged - release spherical micromatrix of Ibuprofen with acrylic polymer by the emulsion - solvent diffusion method for improving bioavailability, Chem Pharm Bull 1989; 37(2): 425-429.
9. Wilder-Smith CH, Hill L, Spargo K, Kalla A. Treatment of severe pain from osteoarthritis with slow-release tramadol or dihydro codein in combination with NSAID'S: A randomized study comparing analgesia, antinociception and gastro-intestinal effects. Pain 2001; 91(1-2):23 - 31.
10. Zhang ZY, Ping QN, Xiao B. Microencapsulation and characterization of tramadol-resin complexes. J Control Rel 2000; 66(2-3):107-13.
11. Naeem Aamir M, Ahmad M, Akhtar N, Murtaza G, Khan SA, Shahiq-uz-Zaman, Nokhodchi A.

- Development and in vitro-in vivo relationship of controlled-release microparticles loaded with tramadol hydrochloride. *Int J Pharm* 2011; 407(1-2):38-43.
12. Harris R, Panos I, Acosta N, Heras A. Preparation and characterization of chitosan microspheres for controlled release of tramadol. *J Control Rel* 2008; 132(3):e76-e77.
 13. Gonjari ID, Hosmani AH, Karmarkar AB, Kadam SB, Godage AS, Khade TS. Microspheres of tramadol hydrochloride compressed along with a loading dose: A modified approach for sustaining release. *Drug Discov Ther* 2009; 3(4):176-180.
 14. Yeo Y, Park K. Control of encapsulation efficiency and initial burst in polymeric microparticle systems. *Arch Pharm Res* 2004; 27(1):1-12.
 15. Sprockel OL, Prapaitrakul W., A comparison of microencapsulation by various emulsion technique. *Int J Pharm* 1990; 58:123 – 27.
 16. Das SK, Das NG. Preparation and invitro dissolution profile of dual polymer (Eudragit RS 100 and RL 100) microparticles of diltiazem hydrochloride, *J Microencapsul* 1998; 15(4):445-452.
 17. Soppimath KS, Kulkarni AR, Aminabhavi TM. Encapsulation of antihypertensive drugs in cellulose-based matrix microspheres: characterization and release kinetics of microspheres and tableted microspheres. *J Microencapsul* 2001; 18(3):397-409.
 18. Patel KS, Patel MB. Preparation and evaluation of chitosan microspheres containing nicorandil. *Int J Pharm Inves* 2014; 4(1): 32–37.
 19. Hombreiro Pérez M, Zinutti C, Lamprecht A, Ubrich N, Astier A, Hoffman M, Bodmeier R, Maincent P. The preparation and evaluation of poly(epsilon-caprolactone) microparticles containing both a lipophilic and a hydrophilic drug. *J Control Rel* 2000; 65(3):429-38.
 20. Gohel MC, Panchal MK. Novel use of similarity factors f_2 and S_d for the development of diltiazem HCl modified-release tablets using a 3(2) factorial design. *Drug Dev Ind Pharm* 2002; 28(1):77-87.
 21. Bolourchian N, Rangchian M, Foroutan SM. Prolonged release matrix tablet of pyridostigmine bromide: formulation and optimization using statistical methods. *Pak J Pharm Sci* 2012; 25(3):607-616.
 22. Yang CY, Tsay SY, Tsiang RC. Encapsulating aspirin into a surfactant-free ethyl cellulose microsphere using non-toxic solvents by emulsion solvent-evaporation technique. *J Microencapsul* 2001; 18(2):223-36.
 23. Seo SA, Khang G, Rhee JM, Kim J, Lee HB. Study on in vitro release patterns of fentanyl-loaded PLGA microspheres. *J Microencapsul* 2003; 20(5):569-79.
 24. Dinarvand R, Mirfattahi S, Atyabi F. Preparation, characterization and in vitro drug release of isosorbide dinitrate microspheres. *J Microencapsul* 2002; 19(1):73-81.
 25. Bhalerao SS, Lalla JK, Rane MS. Study of processing parameters influencing the properties of diltiazem hydrochloride microspheres, *J Microencapsul* 2001; 18(3):299-307.
 26. Perumal D. Microencapsulation of ibuprofen and Eudragit RS 100 by the emulsion solvent diffusion technique. *Int J Pharm* 2001; 218(1-2):1-11.
 27. Hombreiro-Pérez M, Siepmann J, Zinutti C, Lamprecht A, Ubrich N, Hoffman M, Bodmeier R, Maincent P. Non-degradable microparticles containing a hydrophilic and/or a lipophilic drug: preparation, characterization and drug release modeling. *J Control Rel* 2003; 88(3):413-28.
 28. Watts PJ, Davies MC, Melia CD. Microencapsulation using emulsion/ solvent evaporation: an overview of techniques and applications. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1990; 7(3):235-59.
 29. Saravanan M, Bhaskar K, Srinivasa Rao G, Dhanaraju MD. Ibuprofen-loaded ethylcellulose/polystyrene microspheres: an approach to get prolonged drug release with reduced burst effect and low ethylcellulose content. *J Microencapsul* 2003; 20(3):289-302.

Preparation and In Vitro Characterization of Sustained Release Tramadol HCl-Coated Microspheres

*Bolourchian N (PhD)¹- Nasrollahi Nasrabad A (Pharm D)¹- Dadashzadeh S (PhD)¹

*Corresponding Address: Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Nanotechnology, School of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Email: bolourchian@sbmu.ac.ir

Received: 08/Jan/2018 Revised: 02/Jul/2018 Accepted: 13/Aug/2018

Abstract

Introduction: Preparation of tramadol HCl sustained release delivery system as an analgesic drug could improve its efficacy, reduce side effects and increase patient compliance.

Objective: The aim of the present study was to prepare tramadol HCl loaded microspheres and coat them by solvent evaporation (ESE) method, in order to obtain an appropriate sustained release behavior and to prevent initial burst release.

Materials and Methods: For this purpose, in the first stage, microspheres were prepared using ethyl cellulose by ESE method, and the effect of different variables such as the amount of drug and polymer as well as internal phase solvent volume on their physicochemical properties including particle size, encapsulation efficiency, surface morphology and drug release was studied. Also, the modified solvent evaporation method (MESE) was used for microspheres formation and comparison with ESE method.

Results: Based on the results, the mean diameter of the microspheres prepared by solvent evaporation method was in the range of 80-173 μm , and encapsulation efficiency of 68-92 %. Release studies showed a burst effect of tramadol HCl from microspheres obtained from both MESE and ESE methods, which was mainly due to the presence of drug crystals on the surface of the particles. In order to eliminate this occurrence, primary microspheres were prepared and coated with ethyl cellulose using a one-step solvent evaporation method which resulted in microspheres with sustained release behavior without burst release.

Conclusion: Preparation of coated tramadol HCl-loaded microspheres by solvent evaporation method could be considered as an appropriate technique to control the drug release rate and prevent the burst effect.

Conflict of interest: non declared

Key words: Tramadol\ Microspheres

Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 107, Pages: 19-30

Please cite this article as: Bolourchian N, Nasrollahi Nasrabad A, Dadashzadeh S. Preparation and In Vitro Characterization of Sustained Release Tramadol HCl-Coated Microspheres. J of Guilan University of Med Sci 2018; 27(107):19-30. [Text in Persian]

1. Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Nanotechnology, School of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.