



MECHANICS OF SMART STRUCTURES

Available Online at: <http://jmss.qut.ac.ir/>



Modeling and investigating the effect of swelling parameters on swelling rate in drug release

ARTICLE INFO

Authors

¹ Mohammad Ehsan Ozeyri

² Alireza Azizi

Department of Polymer Engineering,
Faculty of Engineering, Qom
University of
Technology, Qom, Iran
Azizi@qut.ac.ir

* Correspondence

Address: Department of Polymer
Engineering, Qom University of
Technology, Khodakaram Boulevard,
Qom, Iran. Postal Code: 71551313.

Phone: -

Fax: -

Azizi@qut.ac.ir

Article History

Received: April 30, 2022

Accepted: May 28, 2022

ePublished: July 2, 2022

ABSTRACT

Modern drug delivery systems are designed based on the controlled release of drugs from buccal films. In these systems, the drug is placed in a polymer container and after consuming the polymer film, it swells and becomes rubbery and the drug is released under the influence of stimuli in the body. The amount of release can be determined by designing the physical structure or modifying the chemical formulation. One of the most important factors in drug delivery systems of polymer films is the study and control of film swelling. If the swelling is not enough, the drug will not be released well, and if the swelling is too much, the polymer chains will separate and eventually the film structure will be broken and the drug will be released into the patient's mouth very quickly. Thus, the study and engineering of inflation rates is very important in the drug release process. In this article, the swelling rate of pectin alloy polymer network hydrogel in solvent was presented using a mathematical model to predict drug release by considering the movement of the interface during drug release.

Keywords: Drug delivery 1, drug release 2, polymer film 3, swelling 4.

دارو رسانی ۱، رهایش دارو ۲، فیلم پلیمری ۳، تورم ۴.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۲/۱۰

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۳/۰۷

* نویسنده مسئول: Azizi@qut.ac.ir

مدل سازی و بررسی تاثیر پارامتر های تورم بر میزان نرخ تورم در رهایش دارو

محمد احسان عذیری

دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشکده فنی و مهندسی، گروه مهندسی پلیمر، دانشگاه صنعتی قم، قم

علیرضا عزیزی

استادیار، دانشکده فنی و مهندسی، گروه مهندسی پلیمر، دانشگاه صنعتی قم، قم

چکیده

سیستم‌های نوین دارورسانی براساس رهاسازی کنترل شده دارو از فیلم‌های پلیمری خوراکی طراحی شده‌اند. در این سیستم‌ها دارو در یک محمل پلیمری قرار گرفته و پس از مصرف فیلم پلیمری متورم شده و حالت لاستیکی پیدا می‌نماید و دارو تحت تأثیر عوامل محرک در بدن آزاد می‌شود که مقدار آزادسازی را می‌توان بوسیله نحوه طراحی ساختار فیزیکی و یا اصلاحات در فرمولاسیون شیمیایی سیستم پلیمری تعیین کرد. یکی از عوامل بسیار حائز اهمیت در سامانه های رهایش دارو فیلم های پلیمری، بررسی و کنترل میزان تورم فیلم می‌باشد. در صورتی که تورم به اندازه کافی نباشد، دارو به خوبی رهایش پیدا نمی‌کند و نیز در صورتی که تورم بیش از حد باشد موجب جدا شدن زنجیر های پلیمری از هم شده و در نهایت ساختار فیلم شکسته شده و دارو در دهان بیمار خیلی سریع منتشر می‌گردد. بدین ترتیب بررسی و مهندسی سازی نرخ تورم در فرآیند رهایش دارو بسیار اهمیت دارد. در این مقاله میزان تورم هیدروژل شبکه پلیمری آلیاژ پکتین در حلال با استفاده از یک مدل ریاضی برای پیش‌بینی آزادسازی دارو با در نظر گرفتن حرکت فصل مشترک در حین آزادسازی دارو ارائه شد.

کلید واژه‌ها

۱ مقدمه

آغاز تکنولوژی انتقال هدفمند دارو به سال ۱۹۵۲ برمی‌گردد که اولین فرمولاسیون رهایش هدفمند و ممتد برای دارو معرفی گردید. در سالهای ابتدایی، انتقال هدفمند دارو بر توسعه سیستم‌های رهایش حفره دهانی و پوستی دارو و مکانیسم‌های رهایش مربوطه متمرکز بودند. از اوایل ۱۹۸۰ و پس از آن فعالیت های توسعه این فناوری بیشتر به سیستم های رهایش مرتبه صفر، انتقال داروی خود تنظیم، فرمولاسیون‌هایی برای ذخیره بلند مدت و سیستم‌های انتقال داروی مبتنی بر نانوتکنولوژی اختصاص یافت. از سال ۲۰۱۰ به بعد تمرکز پژوهش‌های انتقال داروی هدفمند عمدتاً بر مطالعه فرمولاسیون‌های حامل‌ها معطوف می‌باشند [۱]. پلیمرها یکی از مهمترین اجزای تشکیل‌دهنده فیلم‌های دهانی می‌باشند. در این فیلم‌ها می‌توان از پلیمرهای طبیعی یا مصنوعی استفاده نمود. پلیمرها باید آبدوست بوده تا با جذب آب (بزاقت) سریع متورم، پخش و حل شوند و داروی خود را آزاد کنند. همچنین پلیمرهای محلول در آب به دلیل عدم ایجاد حالت چربی در دهان، می‌توانند حس خوبی بعد از مصرف در دهان ایجاد کنند. از پلیمرهای طبیعی می‌توان به پکتین، کیتوزان و گزانتان و پلیمرهای مصنوعی رایج در فیلم‌های دهانی به HPMC و PVP اشاره کرد. پلیمرها نقش مهمی در فرمولاسیون دارند و روی استحکام فیلم و مقدار آزادی دارو نیز موثر هستند. با افزایش وزن مولکولی پلیمر سرعت آزادسازی دارو کاهش می‌یابد. پلیمرها می‌توانند تا ۶۵٪ در فرمولاسیون فیلم‌های دهانی استفاده شوند. پلیمر ایده‌آل باید دارای خصوصیات باشد. این خصوصیات از این

۲ مدل سازی و پارامتر های موثر

مدل سازی رهائش دارو از پلیمر شامل معادله موازنه جرم (قانون نفوذ فیک) برای هر یک از اجزاء حلال و دارو می باشد. فرآیند کنترل کننده فیزیکی در رهائش سامانه های همراه با تورم، قبل از انحلال پلیمر در حلال، نفوذ حلال به داخل زنجیره های پلیمر می باشد. مدل به کار برده شده در این کار مدل $ASCE^1$ ، برای بیان نفوذ حلال و دارو می باشد [۵].

مسئله به دست آمده پس از حل معادلات تورم یک دستگاه دیفرانسیل جزئی غیرخطی با مرزهای متحرک می باشد. با تعریف یک متغیر جدید مسئله را به مرز ثابت تبدیل می کنیم [۶].

در نهایت برای حل معادلات به ثوابت و پارامتر های موجود در آن ها نیاز داریم که با بهینه سازی معادلات استخراج می شوند. به طور کلی هر پارامتری که در این فرآیند حضور مؤثر داشته باشد را پارامتر های تورم می نامیم. پارامتر های تورم همان طور که از اسم آن پیداست، مربوط به فرآیند نفوذ حلال به داخل پلیمر می باشند. بدین ترتیب پارامتر های تورم مورد بررسی شامل βB بیانگر غیرخطی بودن وابستگی ضرایب نفوذ حلال به غلظت حلال، λ عدد استفان مؤثر و μ پارامتر سرمایه جنبشی می باشند. [۷، ۸]. در این پژوهش به منظور اعتبارسنجی نتایج شبیه سازی و مدل سازی انجام شده، از داده های آزمایشگاهی ارائه شده در مقاله غفاری و همکاران استفاده گردیده است [۹].

۳ بحث و بررسی نتایج مدل سازی

با استفاده از نرم افزار MATLAB 2020 پارامتر های مربوط به فرآیند تورم توسط داده های آزمایشگاهی تخمین زده شد و برای حل معادلات و مقدار ثوابت موجود درون معادلات از دستور الگوریتم $fmincon$ که یک تابع بهینه سازی است و برای حل مسایل بهینه سازی با چند متغیر کاربرد دارد استفاده شده است.

قبیل است: غیرسمی باشد، تحریک کننده مخاط نباشد، دارای ناخالصی نباشد، با مواد جانبی و دارو سازگاری داشته باشد، قابلیت ترشده گی و گسترش پذیری مناسب داشته باشد و تلخ نباشد [۲].

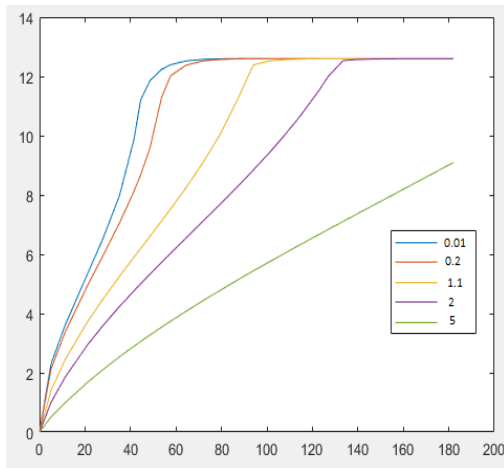
مدل های ارائه شده برای سامانه های کنترل شده با تورم مبتنی بر پلیمرها نیازمند توضیحات پیچیده در مورد زنجیره های پلیمری در هنگام فرآیند رهائش دارو می باشند. در این سیستم ها داروهای حلال در آب در ابتدا در پلیمرهای خشک بارگذاری می شوند. وقتی که این سیستم درون آب یا حلال قرار داده می شود آب به درون آن نفوذ کرده و منجر به افزایش حجم آن می شود. رفتار تورمی پلیمر معمولاً توسط دو مرز متحرک یا دو فصل مشترک داخلی ($\sigma 1$) و خارجی ($\sigma 2$) تفسیر می شود [۳].

دانسته شده است که تورم پلیمرهای خشک با آسایش زنجیره های پلیمری واقع در فصل مشترک داخلی آن همراه است. این آسایش زنجیره ها بر روی نفوذ دارو داخل پلیمر تأثیر می گذارد که ممکن است نفوذ فیکین یا غیر فیکین باشد. [۴].

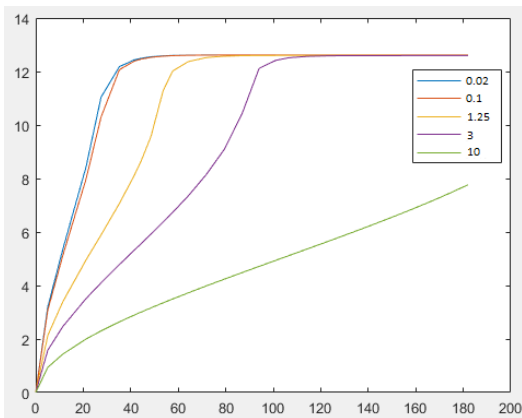
در این پروژه میزان تورم هیدروژل در حلال در حین رهائش دارو مورد بررسی قرار گرفت و یک مدل ریاضی برای پیش بینی نرخ تورم با استفاده از پارامتر های تورم ارائه شد. این مدل استفاده از قانون فیک برای نفوذ توسعه یافته است. مدلسازی تورم شبکه پلیمری ناشی از جذب حلال با در نظر گرفتن ماتریس پلیمری و دارو به عنوان یک جزء انجام گرفته است. مدل ارائه شده در برگیرنده مسأله حرکت فصل مشترک در حین آزادسازی دارو می باشد که از اعمال و افزودن معادلات پیچیده به معادلات حاکم و افزودن پارامترهایی که منجر به آزمایش های متعدد می شود، خودداری شده است. در عوض، ما توانستیم با افزودن یک ترم به معادلات تورم و تنظیم پارامتری که بیشترین حساسیت و تأثیر را بر میزان رهاسازی دارو داشت، نرخ تورم فیلیم را پیش بینی کنیم. این مدل با دقت بالایی می تواند با سایر مدل های پیشرفته رقابت کند.

^۱ Astarita – Sarti – Cohen – Erneux (ASCE) model

شکل ۱. نحوه تأثیر پارامتر β_B مختلف بر فرآیند تورم بر حسب زمان



شکل ۲. نحوه تأثیر پارامتر μ مختلف بر فرآیند تورم بر حسب زمان



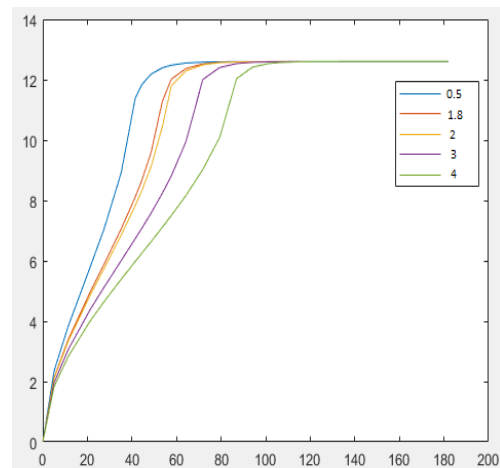
شکل ۳. نحوه تأثیر پارامتر λ مختلف بر فرآیند تورم بر حسب زمان

پارامترهای مربوط به تورم هیدروژل بدون در نظر گرفتن سینتیک رهایش دارو با مقایسه داده‌های آزمایشگاهی مربوط به فرآیند تورم، تخمین زده می‌شوند. همچنین تعیین توابع مربوط به مرزهای متحرک نیز برای تعیین میزان تورم لازم است.

با بررسی نتایج اولیه توابع مرزهای متحرک و پارامترهای مربوطه نشان داده شد پس از گذشت تقریباً ۶۰ دقیقه از آزمایش، هیدروژل به طور کامل به حالت لاستیکی تبدیل می‌شود. یعنی مرز متحرک داخلی به طور کامل حذف شده است. از طرفی پس از گذشت زمانی تقریباً مشابه، نمونه هیدروژلی کاملاً متورم شد و مرز متحرک بیرونی در مقدار نهایی خودش ثابت می‌شود.

در شکل‌های ۱، ۲ و ۳ نحوه تأثیر هر یک از پارامترهای λ ، μ ، β_B بر میزان و نرخ تورم مشاهده می‌شود. همانطور که واضح است با افزایش هر یک از این پارامترها نرخ تورم کاهش می‌یابد. بدین معنا که میزان تورم معلوم در زمان طولانی‌تری رخ می‌دهد.

نتایج حاصله از مدل سازی در مورد فرآیند مورد بررسی در این تحقیق، حاکی از این مورد می‌باشد که مقادیر بسیار کوچک هر یک از پارامترها مطلوب بود و مدل سازی به نحو احسن مکانیسم تورم را پیش‌بینی کرد. مقدار جذر میانگین مربعات خطا RMSE برابر ۰.۰۱۹۴ می‌باشد که نشان دهنده عملکرد و کارکرد بسیار مطلوب الگوریتم است.



تغییرات دو مرز متحرک یا دو فصل مشترک داخلی (σ_1) و خارجی (σ_2) در شکل ۴ نشان داده شده است. نکته قابل توجهی که در شبیه سازی مرزهای متحرک وجود دارد، این است که به تنهایی با بررسی این دو پارامتر می‌توانیم وضعیت نرخ تورم را پیش‌بینی

۴ نتیجه گیری

همان طور که در نتایج مدل سازی مشهود است پارامتر های تورم بر نرخ تورم تأثیر مستقیم داشته که در نهایت نرخ تورم نیز تأثیر مستقیم بر کنترل رهایش دارو خواهد داشت. همان طور در شکل های ۱، ۲ و ۳ واضح است با افزایش هر یک از این پارامترها نرخ تورم کاهش می یابد. بدین معنا که میزان تورم در زمان طولانی تری رخ می دهد و با افزایش هر یک از این پارامترها، فیلم پلیمری در مجاورت حلال مدت بیشتری طول خواهد کشید تا به تورم کامل برسد. در مدل سازی انجام شده مقادیر بسیار کوچک هر یک از پارامترها مطلوب بود که شبیه سازی انجام شده به نحو احسن مکانیسم تورم را پیش بینی می نماید.

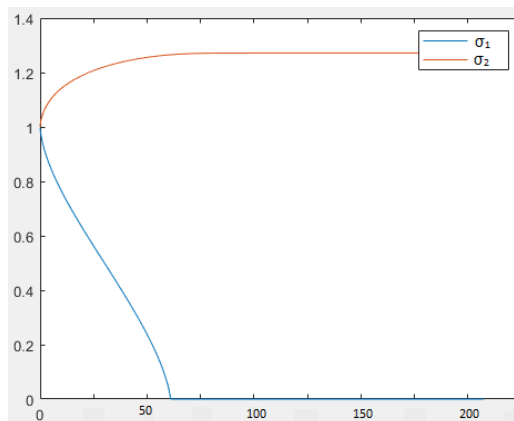
با توسعه مدل سازی حاضر در شرایط متعدد و توسعه کدنویسی آن با یادگیری ماشین و بهره گیری از هوش مصنوعی برای پیش بینی شرایط مختلف، می توان به یک الگوریتم نهایی دستیابی پیدا نمود که به جای آزمون و خطاهای آزمایشگاهی در صنایع تجاری به کار گرفته شود و انجام مدل سازی های متعدد موجب شده بررسی داده های آزمایشگاهی در جهت تجاری سازی در صنعت راحت تر گردد و فرآیند های آزمایشگاهی معتبر تری ایجاد خواهد شد.

منابع

- [1] Saltzman WM, Olbricht WL. Building drug delivery into tissue engineering design. *Nature Reviews Drug Discovery* 2002;1:86-177
- [2] Prabhu SC, Parsekar SD, Shetty A, Monteiro SS, Azharuddin M, Shabaraya A. A review on fast dissolving sublingual films for systemic drug delivery. *Int J Pharm Chem Sci* 2014;3:11-501
- [3] Kalkhoran AHZ, Vahidi O, Naghib SM. A new mathematical approach to predict the actual drug release from hydrogels. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2018;111:10-303

کنیم. با توجه به اینکه در ابتدا فیلم حالت خشک بوده پس تورم نداریم. ولی پس از قرار گرفتن پلیمر در حلال قسمت بیرونی پلیمر که در معرض حلال قرار دارد شروع به تغییر از حالت خشک به حالت لاستیکی می کند. این تغییر که ممکن است ناشی از جدایش زنجیره های یا آسایش زنجیره های باشد باعث افزایش حجم بخش لاستیکی پلیمر می شود [۹].

بدین ترتیب نفوذ حلال به درون فیلم افزایش یافته و موجب متورم شدن آن می شود. در این زمان فصل مشترک خارجی آن (σ_2) شروع به حرکت به سمت بیرون می کند که در حقیقت همین پارامتر عامل تورم است. از طرفی نفوذ حلال به قسمت داخلی و خشک پلیمر و در پی آن تشکیل حالت لاستیکی، باعث به وجود آمدن یک فصل مشترک داخلی (σ_1) که بین دو قسمت خشک و لاستیکی می شود و به سمت درون حرکت می کند و با گذشت زمان مرز متحرک داخلی کمتر و کمتر خواهد شد. همان طور که مشخص است پس از گذشت تقریباً ۶۰ دقیقه از آزمایش، هیدروژل به طور کامل به حالت لاستیکی تبدیل شده و مرز متحرک σ_1 حذف می شود. از طرفی پس از گذشت زمانی تقریباً مشابه، نمونه هیدروژلی کاملاً متورم شد و مرز متحرک بیرونی در مقدار نهایی خودش ثابت می شود.



شکل ۴. تغییرات دو مرز متحرک σ_1 و σ_2 بر حسب زمان

- [7] Fujita H. Diffusion in polymer-diluent systems. Fortschritte Der Hochpolymeren-Forschung: Springer, 1961:1-47
- [8] O'Leary TJ. Concentration dependence of protein diffusion. Biophysical journal 1987;52:137
- [9] Ghaffari A, Navaee K, Oskoui M, Bayati K, Rafiee-Tehrani M. Preparation and characterization of free mixed-film of pectin/chitosan/Eudragit® RS intended for sigmoidal drug delivery. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2007;67:86-175
- [4] Peppas NA, Korsmeyer R. Polymers for sustained release of macromolecules. Polym. News 1980;6:55-149
- [5] Juncu G, Stoica-Guzun A, Stroescu M, Isopencu G, Jinga SI. Drug release kinetics from carboxymethylcellulose-bacterial cellulose composite films. International journal of pharmaceutics 2016;510:92-485
- [6] Crank J, Crank J. Free and moving boundary problems: Oxford University Press, USA, 1984.