

Application of nanocellulose and hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) in coating Capecitabine tablets for drug delivery to the colon

Mohsen Shakerghasabsaraei¹, Mohammad Azadfallah^{2*}, Mehdi Esfandiari Manesh³, Saeed Manouchehri⁴, Ehsan Aboutaleb⁵

1- PhD Student, Department of Wood and Paper Science and Technology, University of Tehran, Tehran, Iran

2- Corresponding Author, Associate Professor, Department of Wood and Paper Science and Technology, Faculty of Natural Resources, University of Tehran, Tehran, Iran Email: adfallah@ut.ac.ir

3- Assistant Professor, Nanotechnology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4,5- Associate Professor, Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

Received: January 2026

Accepted: April 2026

Abstract

Problem definition and objectives: The use of natural polymers for drug delivery is an active area of research due to their ease of availability, relative cheapness, potential for degradation, and biocompatibility. In this study, the potential of cellulose nanocrystals (CNC), cellulose nanofibers (CNF), and hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) as tablet coatings in a colonic drug delivery system was investigated.

Methodology: First, tablets of Capecitabine compound with a radius and thickness of 1.5 mm were made. Then, these tablets were coated in a double layer with cellulose nanocrystals and cellulose nanofibers with a thickness of 50-200 μm as the bottom layer and hydroxypropyl methyl cellulose with a thickness of 100 μm as the top layer. Then, the dissolution of the tablets was investigated by simulating the acidic conditions of the stomach and simulating the neutral and near-alkaline pH conditions of the small intestine. The tablets that remained intact under these conditions were tested for solubility under microbial conditions similar to the large intestine and without microbes. Also, the tensile strength and friability of the manufactured tablets were measured as important quality indicators.

Results: The dissolution test results showed that Capecitabine tablets coated with cellulose nanocrystals and cellulose nanofibers with a thickness of 200 μm in the first layer disintegrated under microbial conditions in about one hour, but in germ-free conditions, all samples remained intact at this coating layer thickness and did not disintegrate. This indicates that microbial conditions play an effective role in the degradation and disintegration of the cellulose nanocrystal and cellulose nanofiber coating layers. Also, nanocellulose-based coatings - both CNC and CNF - significantly increased the tensile strength of pharmaceutical tablets, and this improvement was directly proportional to the coating thickness. The amount of tablet friability was a function of the hydroxypropyl methylcellulose top coating layer and all were measured in a similar range.

Conclusion: In general, the results of this study show that coating Capecitabine tablets with nanocellulose, both in the form of nanocrystals and nanofibers with a thickness of 200 μm as the

first layer and hydroxypropyl methylcellulose with a thickness of 100 μm as the top layer, has the ability to protect the Capecitabine compound from the destructive conditions of the upper gastrointestinal tract. This new method can serve as an effective drug delivery system to the colon. In addition, the nanocellulose network significantly improved the mechanical integrity of the coated tablets.

Keywords: Hydroxypropyl methylcellulose, Cellulose nanocrystals, Cellulose nanofibers, Drug delivery, Capecitabine, Tablet, Coating.

کاربرد نانو سلولز و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز در پوشش دهی قرص کپستابین با هدف دارو رسانی به روده بزرگ

محسن شاکر قصاب سرایی^۱، محمد آزادفلاح^۲، مهدی اسفندیاری منش^۳، سعید منوچهری^۴، احسان ابوطالب^۵

- ۱- دانشجوی دکتری، گروه علوم و صنایع چوب و کاغذ، دانشکده منابع طبیعی، دانشکدگان کشاورزی و منابع طبیعی دانشگاه تهران، کرج، ایران
- ۲- نویسنده مسئول، دانشیار، گروه علوم و صنایع چوب و کاغذ، دانشکده منابع طبیعی، دانشکدگان کشاورزی و منابع طبیعی دانشگاه تهران، ایران. رایانامه: adfalah@ut.ac.ir
- ۳- استادیار، مرکز تحقیقات نانوفناوری، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۴- دانشیار، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران
- ۵- دانشیار، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

تاریخ پذیرش: فروردین ۱۴۰۵

تاریخ دریافت: دی ۱۴۰۴

چکیده

بیان مساله و اهداف: استفاده از پلیمرهای طبیعی برای انتقال دارو به دلیل سهولت دسترسی، ارزانی نسبی، پتانسیل تخریب و زیست سازگاری یک حوزه فعال پژوهشی است. در این مطالعه قابلیت نانوکریستال سلولز (CNC)، نانو الیاف سلولز (CNF) و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC) به صورت پوشش قرص در سیستم دارو رسانی به روده بزرگ بررسی شده است.

مواد و روشها: ابتدا قرص هایی از ترکیب کپستابین با شعاع و ضخامت ۱/۵ میلی متر ساخته شد. سپس این قرص ها به صورت دولا به توسط نانوکریستال سلولز و نانو الیاف سلولز با ضخامت ۲۰۰ - ۵۰ میکرومتر به عنوان لایه زیری و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز با ضخامت ۱۰۰ میکرومتر به عنوان لایه رویی پوشش دهی شدند. سپس انحلال قرص ها با شبیه سازی شرایط اسیدی معده و شبیه سازی شرایط pH خنثی و نزدیک به قلیایی روده کوچک بررسی شد. قرص هایی که در این شرایط سالم مانده بودند در شرایط میکروبی مشابه روده بزرگ و بدون میکروب از لحاظ حلالیت آزمایش شدند. همچنین مقاومت به کشش و شکنندگی قرص های ساخته شده به عنوان شاخص های مهم کیفی اندازه گیری شدند. **نتایج:** نتایج آزمون انحلال نشان داد که قرص های کپستابین دارای پوشش نانوکریستال سلولز و نانو الیاف سلولز با ضخامت ۲۰۰ میکرومتر در لایه اول در شرایط میکروبی در زمان حدود یک ساعت دستخوش فروپاشی شدند اما در شرایط بدون میکروب تمامی نمونه ها در این ضخامت لایه پوشش سالم ماندند و فروپاشی انجام نشد. این نشان می دهد که شرایط میکروبی نقش موثری در تخریب و فروپاشی لایه پوشش نانوکریستال سلولز و نانو الیاف سلولز ایفا می کند. همچنین پوشش های مبتنی بر نانوسلولز - هم CNC و هم CNF به طور قابل توجهی استحکام کششی قرص های دارویی را افزایش دادند و این بهبود با ضخامت پوشش نسبت مستقیم نشان داد. مقدار شکنندگی قرص ها تابع لایه پوشش رویی هیدروکسی پروپیل متیل سلولز بوده و همگی در یک دامنه مشابه اندازه گیری شدند.

نتیجه گیری: به طور کلی نتایج این تحقیق نشان می دهد که پوشش دهی قرص های کپستابین با نانوسلولز هم به صورت نانو کریستال و هم نانوالیاف با ضخامت ۲۰۰ میکرومتر به عنوان لایه اول و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز با ضخامت ۱۰۰ میکرومتر به عنوان لایه رویی قابلیت حفاظت از ترکیب کپستابین از شرایط تخریبی قسمت فوقانی دستگاه گوارش را دارد. این روش جدید می تواند به عنوان یک سیستم موثر دارو رسانی به روده بزرگ عمل کند. علاوه بر این شبکه نانوسلولز به طور فزاینده ای موجب بهبود یکپارچگی مکانیکی قرص های پوشش دار شد.

واژه های کلیدی: هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، نانوکریستال سلولز، نانو الیاف سلولز، دارورسانی، کپسول، قرص، پوشش.

مقدمه

سلولز فراوان ترین بیوپلیمر موجود در زمین است. این پلی ساکارید بسیار مهم و مشتقات آن می توانند خاصیت تحویل دارو به ویژه در اشکال خوراکی جامد را به صورت رهایش فوری، کنترل شده/پایدار یا تاخیری ارائه دهند. سلولز با دارا بودن خاصیت فشرده سازی عالی، سابقه کاربرد طولانی در صنعت داروسازی به ویژه به عنوان مکمل های دارویی برای ماتریس های حاوی دارو به شکل قرص های مناسب برای تجویز خوراکی را دارد. در بین مشتقات سلولزی، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC) یک ماده اثر سلولزی است و مهم ترین ماده حامل آب دوست مورد استفاده برای تهیه سیستم های دارو رسان خوراکی کنترل شده است. یکی از مهمترین خصوصیات آن تورم پذیری بالا است که تاثیر معنی داری بر سینتیک آزادسازی داروی ترکیب شده می-گذارد [۱ و ۲].

با وجود سابقه طولانی استفاده در ساخت قرص، هنوز تحقیقات در زمینه استفاده از انواع جدید سلولز مانند نانوسلولز در سیستم های دارویی پیشرفته به صورت مواد کمکی خاص برای کنترل سرعت متلاشی شدن قرص یا رهایش طولانی مدت به صورت حامل های دارویی جدید ادامه دارد [۳]. نانوسلولزها ویژگی های شگفت انگیزی مانند غیرسمی بودن، زیست سازگاری، خواص مکانیکی خوب، نسبت سطح به حجم بالا و قابلیت اصلاح شیمیایی دارند که این مواد را به گزینه ای امیدوارکننده برای کاربردهای دارورسانی تبدیل می کند [۴]. توانایی ترکیب با ظرفیت بالا به نانوسلولز این امکان را می دهد که قابلیت رهاسازی یک عامل دارویی فعال در محیطی مناسب را داشته باشد [۵]. تهیه فیلم های CNF حامل دارو یکی از ساده ترین شیوه های استفاده از این ماده زیستی ارزشمند برای دارو رسانی محسوب می شود [۶].

سرطان روده بزرگ (CRC) در سال ۲۰۲۰، حدود ۱۰ درصد از بروز سرطان در جهان و ۹/۴ درصد از مرگ و میرهای ناشی از سرطان را به خود اختصاص داد.

پیش بینی می شود که تعداد جهانی موارد جدید ابتلا به CRC بر اساس پیش بینی پیری، رشد جمعیت و توسعه انسانی در سال ۲۰۴۰ به ۳/۲ میلیون نفر برسد. افزایش بروز CRC عمدتاً به تماس زیاد با عوامل خطرزای محیطی ناشی از تغییر سبک زندگی و رژیم غذایی به سمت غربی شدن نسبت داده می شود [۷].

سیستم های دارورسانی درخصوص بیماری های کولون مانند سرطان می توانند عوارض جانبی ناخواسته را کاهش داده و غلظت محلی دارو را افزایش دهند. به منظور رساندن دارو به روده بزرگ یعنی آخرین قسمت از دستگاه گوارش، دارو ابتدا باید از معده، یعنی قسمت فوقانی روده عبور کند و از طرفی باید از ویژگی های روده بزرگ به منظور رهایش داروها به طور خاص در این قسمت از دستگاه گوارش استفاده شود. برای این کار به یک مکانیسم تحریک در سیستم تحویل دارو که به تغییرات فیزیولوژیکی مخصوص روده بزرگ پاسخ دهد نیاز است. با این حال، شباهت فیزیولوژیکی بین دیستال (ابتدای) روده کوچک و پروگزیمال (انتهای) کولون گزینه های بسیار محدودی را برای انتخاب یک سازوکار محرک آزادسازی داروی مناسب به ویژه از نوع وابسته به pH ارائه می دهد. به بیان دیگر مشابهت در pH بین روده کوچک و روده بزرگ باعث قابلیت اعتماد کم تر در سیستم های وابسته به pH می شود [۸ و ۹]. برای غلبه بر این چالش ها علاوه بر سیستم های مبتنی بر pH، می توان از رویکردهای دیگر یا ترکیب آنها از جمله سیستم های وابسته به زمان و سیستم های تجزیه پذیر باکتریایی برای دستیابی به دارو رسانی اختصاصی به کولون استفاده کرد.

میکرو فلور روده بزرگ به عنوان یک جزء محرک ترجیحی در طراحی سیستم های دارورسانی مخصوص کولون بسیار حائز اهمیت است زیرا افزایش ناگهانی جمعیت باکتری ها و فعالیت آنزیمی مربوطه در روده بزرگ نشان دهنده یک رویداد ناپیوسته و مستقل از زمان عبور از دستگاه گوارش (GI2) است. تعداد زیادی پلی ساکارید وجود دارند که به طور فعال توسط باکتری های

² Gastrointestinal (GI) tract

¹ Colorectal cancer

کولون هیدرولیز می‌شوند و امکان استفاده از بیوپلیمرهای طبیعی به عنوان حامل دارو را فراهم می‌سازند [۱۱] و [۱۰].

در مقایسه با اشکال دارویی مرسوم، قرص‌ها به دلیل قابلیت تولید در مقیاس بزرگ، هزینه، سهولت تجویز، و انطباق خوب با بیمار راحت‌ترین و ارجم‌ترین اشکال دوز^۱ هستند [۱۳ و ۱۲] در حالی که قرص به شکل دوز به طور گسترده پذیرفته شده است، تولید آن مستلزم گذراندن مراحل حساس برای اطمینان از تشکیل پوششی یکنواخت در سطح است [۱۵ و ۱۴]. پوشش‌دهی قرص روشی است که شامل افزودن یک لایه خارجی از مواد پوشش‌دهنده به سطح قرص برای به دست آوردن نتایج خاص است [۱۶]. پیشرفت در تکنولوژی پوشش‌دهی، مواد، تجهیزات و روش‌های آنالیز، فناوری پوشش‌دهی فیلمی^۲ را به عنوان یک روش پیش‌رو و متداول در این زمینه مطرح ساخته است.

هدف اصلی این تحقیق طراحی و ساخت یک سیستم دارو رسان اختصاصی به روده بزرگ با توسعه پوشش‌های دو لایه بر پایه بیوپلیمرهای سلولز پایه (نانوسلولز + پوشش HPMC) برای قرص کپستابین است. در این سیستم تاثیر محرک‌های وابسته به زمان و محرک‌های میکروبی به طور همزمان بررسی شده اند.

مواد و روش‌ها

مواد

کپستابین با فرمول شیمیایی C₁₅H₂₂FN₃O₆، جرم مولکولی ۳۵۹/۳۵ گرم بر مول و دانسیته ۱/۵۲۳ گرم بر سانتی متر مکعب از شرکت مرک آلمان تهیه شد. هیدروکسی پروپیل متیل سلولز با نام تجاری هیپروملوز با درجه جانشینی ۰/۵ - ۱/۲ و گرید ۱۵۰۰۰ از شرکت مرک آلمان خریداری شد. نانوکریستال سلولز (CNC) با قطر ۲۵-۱۰ نانومتر و طول ۱۵۰-۵۰ نانومتر به صورت هدیه از دانشگاه مین ایالات متحده دریافت شد. نانوالیاف

سلولز (CNF) از شرکت نانو نوین پلیمر به صورت ژل ۳ درصد تهیه شد. این ژل از خمیر کاغذ رنگبری شده کرافت سوزنی برگ با روش مکانیکی تهیه شده است. طبق گزارش شرکت سازنده میانگین قطر الیاف بین ۲۰ تا ۵۰ نانومتر است. برای افزایش سختی قرص و بهبود فرمینگ پودر در قالب و افزایش انسجام ذرات پودر از پلی‌وینیل الکل (PVA) و پلی‌وینیل پیرولیدون (PVP) آزمایشگاهی مرک استفاده شد.

ساخت قرص

در فرایند ساخت قرص، ۱۰ میلی گرم کپستابین به عنوان ماده فعال^۳ (دوز) هر قرص با ۳۲ درصد CNC و مقدار مشخصی از سایر اجزای تشکیل‌دهنده فرمولاسیون طبق جدول ۱ به خوبی مخلوط شدند و رطوبت کیک قرص جهت فشردگی مناسب در حد ۵ درصد تنظیم شد. سپس از دستگاه پرس قرص دستی ساخت شرکت ای جی مدل AG-JKH-001 برای ساخت قرص‌هایی با قطر ۳ میلی‌متر از این مواد پودری با فشار و سرعت بسته شدن ثابت استفاده شد.

پوشش‌دهی قرص

ایجاد پوشش فیلمی بر روی قرص‌ها با روش اسپری و با استفاده از دستگاه ایرلس هاسکو^۴ انجام شد. برای این منظور سوسپانسیونی از CNC و CNF با استفاده از حلال آب و دی متیل فرمامید با نسبت ۸۰ به ۲۰ تهیه شد. محلول هیدروکسی پروپیل متیل سلولز با استفاده از حلال آب دو بار تقطیر و اتانول با نسبت ۵۰: ۵۰ تهیه شد. پوشش قرص‌ها به صورت دو لایه شامل لایه زیرین با ضخامت متغیر بین ۲۰۰-۵۰ میکرومتر از CNC و CNF به طور جداگانه و لایه رویی از HPMC با ضخامت ثابت ۱۰۰ میکرومتر اعمال شد. قرص‌های پوشش داده شده در داخل آون با دمای ۳۷ درجه سلسیوس خشک شدند.

³ API (Active Pharmaceutical Ingredient)

⁴ Hasco Airless Paint Sprayer PRO681

¹ Dosage form

² Film Coating

جدول ۱- درصد اجزای سازنده فرمولاسیون قرص کپستابین

کپستابین	HPMC	CNC	PVP	PVA
۵۵/۴۶	۱۱/۰۹	۳۱/۵۹	۰/۹۴	۰/۹۴

آزمون انحلال قرص

آزمایش انحلال و باز شدن قرص‌های پوشش‌دار و بدون پوشش با استفاده از دستگاه انحلال قرص^۱ ساخت شرکت الکتروفارمد انجام شد. این دستگاه زمان انحلال قرص را به صورت دقیق و قابل اعتماد اندازه گیری می‌کند. در این آزمایش، حلالیت قرص‌های جامد در سه حالت بررسی شد: الف) انحلال قرص در شرایط شبیه سازی شده معده: با توجه به حد اکثر زمان ماندگاری غذا در معده اثر انحلال و فروپاشی قرص‌ها در شرایط شبیه سازی معده برای مدت زمان ۶ ساعت بررسی شد. ب) انحلال قرص در شرایط شبیه سازی شده روده کوچک: فروپاشی قرص‌ها در روده کوچک در سه زمان ۳، ۶ و بیش از ۶ ساعت بررسی شد که حداکثر زمان لازم برای عبور محتویات غذایی از روده کوچک می باشد. و ج) انحلال قرص در شرایط شبیه سازی شده روده بزرگ: قرص‌هایی که در شرایط روده کوچک برای مدت زمان بیش از ۶ ساعت پایدار مانده و دستخوش انحلال نشدند برای ارزیابی انحلال در شرایط روده بزرگ استفاده شدند. برای بررسی نقش میکروبی‌های موجود در روده بزرگ در قسمت سکوم و ابتدای قولون بالارو مدت زمان لازم برای فروپاشی قرص‌ها برای نیم، یک و بیش از دو ساعت انتخاب شد. همچنین انحلال و پایداری نمونه قرص‌هایی به عنوان شاهد و بدون شرایط میکروبی روده بزرگ در مدت زمان مشابه بررسی شد. نتایج حاصل از این آزمایشات حاصل سه تکرار است.

اندازه‌گیری سختی و مقاومت کششی قرص

آزمایش تعیین سختی قرص^۲ یک روش بررسی کیفیت دارویی است که برای اندازه‌گیری مقاومت قرص‌ها و سافت‌ژل‌ها در برابر شکستن و خرد شدن به کار می‌رود. سختی قرص‌های ساخته شده با سختی سنج قرص مدل EHT – 50F2 ساخت شرکت الکتروفارمد آذین گستر اندازه‌گیری شده است.

مقاومت کششی قرص^۳، σ_t ، خاصیت ذاتی مکانیکی قرص است که مستقل از ابعاد قرص و بیانگر استحکام پیوند بین ذرات می‌باشد. مقاومت کششی برای قرص‌های دیسکی گرد و تخت از رابطه زیر به دست آمد.

$$\sigma_t = 2P/\pi tD \quad (۱)$$

که در این رابطه P، نیروی لازم برای شکستن قطری قرص یا همان مقدار به دست آمده از آزمون سختی به نیوتن، t ضخامت و D قطر قرص است.

اندازه‌گیری ضخامت پوشش

ضخامت پوشش قرص با روش اولتراسونیک با دستگاه POSITECTOR 200 B ساخت کمپانی DEFELSKO اندازه‌گیری شد.

دانسیتته تپید قرص

دانسیتته تپید، ptap، طبق روش فارماکوپه اروپا با استفاده از دستگاه سنجش دانسیته تپید (Tapped density Tester ETAP1) شرکت الکتروفارمد تعیین شد. طبق این روش یک مقدار مشخص از پودر داخل استوانه اندازه‌گیری ریخته شد. سپس استوانه به صورت مکرر برای تعدادی دفعات مشخص روی یک سطح صاف و سخت کوبیده شد. این کوبیدن باعث می‌شود فضای خالی درون پودر کاهش و مواد فشرده تر شوند. پس از انجام این فرایند، حجم نهایی پودر اندازه‌گیری و با تقسیم جرم پودر بر حجم نهایی دانسیته تپید محاسبه شد. میانگین دانسیته قرص‌های ساخته شده ۱/۶۵ گرم بر سانتی متر مکعب تعیین شد.

اندازه‌گیری فرسایش قرص

برای تعیین فرسایش قرص‌ها از دستگاه تست فرسایش قرص^۴ ساخت شرکت الکتروفارمد استفاده شد. درصد کاهش وزن از تغییر وزن پس از آزمایش به دست

³ Tablet Tensile Strength

⁴ Tablet Friability Tester

¹ Tablet Dissolution Tester

² Tablet Hardness Tester

آمد و برای اندازه‌گیری آن از ۱۰ قرص در هر بار آزمایش و در سه تکرار استفاده شد.

نتایج و بحث

یکی از مهمترین آزمون‌هایی که اعتماد سازی در مورد مشخصات قرص را تضمین می‌کند آزمون انحلال قرص می باشد. این آزمون در تحقیق حاضر به منظور ارزیابی عملکرد قرص‌های ساخته شده در حین عبور از دستگاه گوارش در سه مرحله انجام شد که نتایج آن به شرح زیر به طور خلاصه ارائه می‌شود.

ماندگاری قرص‌های کپستابین با پوشش نانوسلولزی در شرایط شبیه‌سازی شده معده

نتایج آزمون انحلال و فروپاشی قرص‌های دارای پوشش اولیه از نانوسلولز خالص با ضخامت متغیر و پوشش رویی هیدروکسی پروپیل متیل سلولز در شرایط شبیه‌سازی شده معده در جدول ۲ ارائه شده است. طبق نتایج به دست آمده تمامی قرص‌ها در شرایط اسیدی معده به واسطه لایه پوشش ۱۰۰ میکرومتری هیدروکسی پروپیل متیل سلولز ماندگاری خود را حفظ کرده و دستخوش فروپاشی و انحلال نشده‌اند. هیدروکسی پروپیل متیل سلولز یک پلیمر غیر یونی اتر سلولز، خنثی، زیست سازگار، غیر سمی و غیر قابل هضم متورم شونده در آب است که با جذب سریع آب در تماس با شیر معده (pH=1-3) دستخوش هیدراتاسیون سطحی شده و یک لایه ژل^۱ تشکیل می‌دهد. در واقع تورم زنجیرهای HPMC و تشکیل این لایه ژل ویسکوز روی سطح قرص

به عنوان یک مانع عمل کرده و نفوذ آب به لایه زیری را کنترل می‌کند [۱۸ و ۱۷].

ماندگاری قرص‌های کپستابین با پوشش نانوسلولزی در شرایط شبیه‌سازی شده روده کوچک

نتایج آزمون حلالیت و فروپاشی قرص‌های دارای پوشش اولیه از نانوسلولز خالص با ضخامت متغیر و پوشش رویی هیدروکسی پروپیل متیل سلولز در شرایط شبیه‌سازی شده روده کوچک در جدول ۳ ارائه شده است. نتایج نشان می‌دهد که در زمان ماندگاری سه ساعت در شرایط شبیه سازی شده روده کوچک، قرص‌های با ضخامت ۱۰۰ میکرومتر و بیشتر از هر دو نوع پوشش نانوکریستال سلولزی و نانو الیاف سلولزی پایدار و در مقابل فروپاشی مقاومت می‌کنند. این مقاومت در مدت زمان شش ساعت در همین شرایط برای کلیه قرص‌های با پوشش نانوسلولزی به استثنای ۱۰۰ - CNC مشاهده شد. با این وجود، نتایج نشان داد که در در شرایط شبیه سازی شده روده کوچک برای زمان بیش از شش ساعت، فقط قرص‌هایی با لایه پوشش اولیه نانوکریستال سلولز با ضخامت ۲۰۰ میکرومتر و قرص‌هایی با لایه پوشش اولیه نانو الیاف سلولزی با ضخامت ۱۵۰ و ۲۰۰ میکرومتر ماندگار بوده و تخریب نشده‌اند. بنابراین چنانچه هدف استفاده از نانوکریستال سلولز خالص به عنوان پوشش در لایه اول باشد به نظر می‌رسد ضخامت ۲۰۰ میکرومتر و اگر هدف نانو الیاف سلولزی باشد ضخامت ۱۵۰ میکرومتر برای چنین تصمیمی مناسب است.

¹ Gel layer

جدول ۲- ماندگاری قرص‌های کپستابین با پوشش نانوسلولزی در لایه اول و پوشش HPMC در لایه رویی در شرایط شبیه‌سازی شده معده (علامت + نشانه ماندگاری و علامت - نشانه فروپاشی و انحلال است)

ماندگاری ۶ ساعت	نوع و ضخامت پوشش لایه اول
+	CNC - ۱۰۰
+	CNC - ۱۵۰
+	CNC - ۲۰۰
+	CNF - ۱۰۰
+	CNF - ۱۵۰
+	CNF - ۲۰۰

جدول ۳ - ماندگاری قرص‌های کپستابین با پوشش نانوسلولزی در لایه اول و پوشش HPMC در لایه رویی در شرایط شبیه‌سازی شده روده کوچک (علامت + نشانه ماندگاری و علامت - نشانه فروپاشی و انحلال است)

نوع و ضخامت پوشش لایه اول	زمان ماندگاری (ساعت)		
	۳	۶	>۶
CNC - ۱۰۰	+	-	-
CNC - ۱۵۰	+	+	-
CNC - ۲۰۰	+	+	+
CNF - ۱۰۰	+	+	-
CNF - ۱۵۰	+	+	+
CNF - ۲۰۰	+	+	+

ماندگاری قرص‌های کپستابین با پوشش نانوسلولزی در شرایط شبیه‌سازی شده روده بزرگ

نتایج آزمون حلالیت و فروپاشی قرص‌های پوشش-دهی شده با نانوسلولز خالص در لایه اول با ضخامت ۲۰۰ میکرومتر و پوشش رویی هیدروکسی پروپیل متیل سلولز با ضخامت ۱۰۰ میکرومتر در شرایط شبیه‌سازی شده میکروبی و بدون میکروب روده بزرگ در جدول ۴ ارائه شده است. نتایج نشان می‌دهد که پوشش اولیه متشکل از نانوکریستال سلولز و نانوالیاف سلولز در شرایط شبیه‌سازی شده روده بزرگ فقط در نیم ساعت اولیه دوام آورده و در کمتر از دو ساعت تمامی قرص‌ها بر اثر فعالیت میکروبی روده بزرگ تخریب شده‌اند. در زمان بیش از ۲ ساعت با افزایش جذب آب توسط هر دو نوع لایه پوشش نانوسلولزی، تاثیرات میکروبی و تنش‌های مکانیکی، جداسازی لایه‌ها به واسطه تخریب چسبندگی فصل مشترک پوشش افزایش و درنهایت فروپاشی و انحلال کل ماتریس قرص رخ می‌دهد.

شرایط شبیه‌سازی شده روده کوچک ($\text{pH}=6$) 7.5، با تداوم هیدراسیون پوشش HPMC قرص و نفوذ بیشتر آب به لایه زیری همراه است. در نتیجه با فرسایش تدریجی ژل در اثر مکانیسم نفوذ و انتشار، لایه پوشش بیرونی قرص به مرور حل می‌شود. البته زمان حل شدن لایه ژل به ضخامت آن بستگی دارد [۱۷ و ۱۸]. در خصوص قرص‌های ساخته شده با ماتریس هیدروکسی پروپیل متیل سلولز گزارش شده است که در اثر این پدیده‌ها رهایش دارو به طور کلی از نوع پایدار بوده و غلظت دارو برای مدت طولانی‌تر و به صورت تدریجی در بازه درمانی بدون نوسان شدید تامین می‌شود [۱۹]. مطالعاتی در زمینه تاثیر تنش‌های مکانیکی وارده در روده کوچک بر سینتیک رهایش قرص‌های دارای ماتریس HPMC توسط Vrbanc و همکاران (۲۰۲۰) انجام شده است [۱۸].

جدول ۴- ماندگاری قرص‌های کپستابین با پوشش نانوسلولزی در لایه اول و پوشش HPMC در لایه رویی در شرایط شبیه‌سازی شده میکروبی و بدون میکروب (شاهد) روده بزرگ (علامت + نشانه ماندگاری و علامت - نشانه فروپاشی و انحلال است).

نوع و ضخامت پوشش لایه اول	زمان ماندگاری (ساعت)					
	۰/۵		۱		>۲	
	میکروبی	شاهد	میکروبی	شاهد	میکروبی	شاهد
CNC - ۲۰۰	+	+	-	+	-	-
CNF - ۲۰۰	+	+	-	+	-	-

به طوری که کوچک‌ترین اندازه ذرات، بالاترین غلظت SCFA را به همراه دارد. علاوه بر این، افزایش ضریب لاغری، تخمیرپذیری نانوسلولز را بهبود بخشیده و تولید SCFAها را افزایش می‌دهد [۲۹ و ۲۸]. بنابراین می‌توان نتیجه‌گیری کرد گونه‌های رومینکوکسی^۳ در میکروبیوتای روده انسانی که ساختارهای سلولزومی چند آنزیمی عملکردی را تشکیل می‌دهند به احتمال زیاد در تجزیه پوشش نانوسلولزی قرص‌های کپستابین مشارکت داشته‌اند.

استحکام کششی قرص‌های کپستابین

نتایج اندازه‌گیری استحکام کششی قرص‌های پوشش دار در شکل ۱ ارائه شده است. طبق نتایج هر دو نوع پوشش CNC و CNF به طور قابل توجهی استحکام کششی را در مقایسه با قرص‌های بدون پوشش بهبود می‌بخشند. قرص‌های دارای پوشش CNF با هر ضخامت، استحکام کششی کمی بالاتر از CNC نشان می‌دهند، که این امر در ضخامت ۱۵۰ میکرومتر (۲/۱۰) در مقابل ۱/۸۹ مگاپاسکال) قابل توجه‌تر است. به طور کلی استحکام کششی با افزایش ضخامت پوشش افزایش می‌یابد، که نشان‌دهنده اثر تقویتی شبکه نانوسلولز است. در ضخامت ۲۰۰ میکرومتر، تفاوت بین استحکام کششی قرص‌های با پوشش CNC و CNF کم است (۲/۴۵ در مقابل ۲/۵۱ مگاپاسکال)، که احتمالاً به یک سطح عملکردی ثابت نزدیک می‌شود.

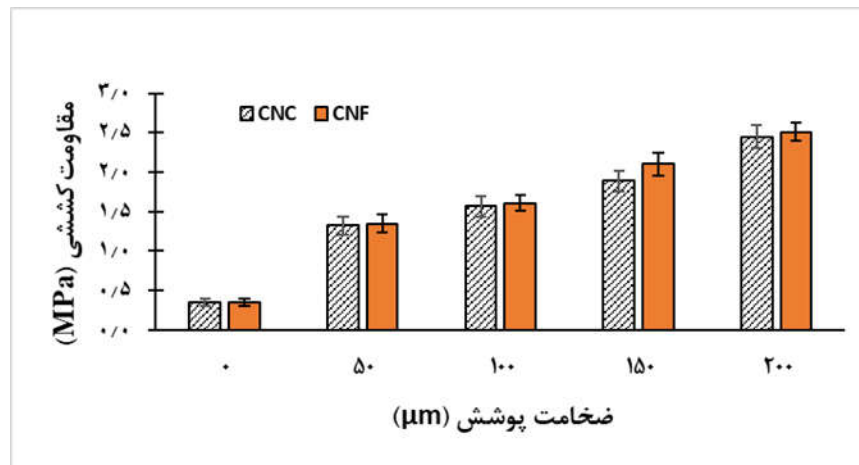
مدت‌ها تصور می‌شد که سلولز کریستالی در روده انسان برخلاف نشخوارکنندگان و سایر گیاهخواران هضم نمی‌شود [۲۰]. شواهد مربوط به تخریب بخش کریستالی سلولز الیاف توسط باکتری‌های روده انسان برای اولین بار در سال ۲۰۰۳ گزارش شده است [۲۱]. یک دهه بعد باکتری تجزیه‌کننده سلولز میکروکریستالی یعنی *Ruminococcus champanellensis* جداسازی و شناسایی شد [۲۲]. متعاقباً، وجود سلولوزوم‌ها^۱ که در واقع کمپلکس‌های چند آنزیمی تجزیه‌کننده پلی‌ساکاریدهای الیاف گیاهی هستند در این باکتری شناسایی شد [۲۳]. پژوهش‌های دیگر در زمینه شناسایی بیوشیمیایی پروتئین‌ها و آنزیم‌های سلولزومی تعاملی آن، عملکرد کامل آن را تأیید کرده است [۲۵ و ۲۴].

بنابراین نانوسلولز هضم نشده و عبور کرده از بخش‌های بالایی دستگاه گوارش هنگام عبور از روده بزرگ، می‌تواند توسط باکتری‌های موجود در روده بزرگ از طریق تجزیه بی‌هوازی تخمیر و باقیمانده‌های آن از جمله نانوسلولز تخمیر نشده، از طریق مدفوع دفع شوند [۲۶]. اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs)^۲، شامل استات، بوتیرات و پروپیونات، متابولیت‌های اصلی تخمیر بی‌هوازی نانوسلولز هستند. به دلیل تولید SCFAs، محتویات روده بزرگ اسیدی می‌شوند [۲۷]. SCFAها عملکردهای فیزیولوژیکی روده، ایمنی موضعی و سیستمیک و متابولیسم انرژی ارگانیسم را تنظیم می‌کنند [۲۸]. اندازه سلولز میکروکریستالی بر تخمیر سکومی تأثیر می‌گذارد،

¹ Cellulosomes

² Short-chain fatty acids

³ Ruminococcal species



شکل ۱ - تأثیر ضخامت پوشش CNC و CNF بر مقاومت به کشش قرص‌ها.

پروپیل متیل سلولز بستگی دارد و چون در کلیه قرص‌ها ضخامت و ترکیب یکسان است مقادیر نسبتاً مشابهی برای کلیه تیمارها مشاهده شد.

نتیجه‌گیری

کپستابین جذب سریع و کامل دارد و پیک پلاسمایی آن یک و نیم ساعت و متابولیت فعال کپستابین ۲ ساعت می‌باشد. کمتر از ۶۰٪ آن جذب پروتئین می‌شود (۳۵٪ به آلبومین)، نیمه عمر آن ۴۵ دقیقه، ۹۶٪ آن از طریق ادرار دفع می‌شود و دفع آن از طریق مدفوع کمتر از ۳٪ می‌باشد. کپستابین با دوزهای ۵۰۰ میلی گرم که به صورت داروهایی با برند تجاری معروف زالودا عرضه می‌شود به صورت قرص خوراکی دارای مسمومیت در تجویز و نیز عوارض متعددی می‌باشد. به همین دلیل در این پژوهش دوز دارو ۱۰ میلی گرم در نظر گرفته شده که یک پنجاهم دوز دارو زالودا می‌باشد. نتایج به‌دست آمده از آزمایشات انجام شده در کل نشان می‌دهد قرص‌هایی با پوشش اولیه نانوسلولز اعم از CNC با ضخامت ۲۰۰ میکرومتر و CNF با ضخامت ۱۵۰ میکرومتر و پوشش رویی HPMC با ضخامت ۱۰۰ میکرومتر در شرایط شبیه سازی شده معده و روده کوچک ماندگاری خود را حفظ کردند. نتایج آزمون‌های شبیه سازی شده میکروبی روده بزرگ نشان داد همه قرص‌ها در مدت زمان بیش از دو ساعت در روده بزرگ دوام خود را از دست داده و دستخوش فروپاشی شدند. اندازه‌گیری مقاومت به سایش

پوشش‌های ضخیم‌تر احتمالاً شبکه‌ای پیوسته‌تر و از نظر مکانیکی تقویت‌کننده‌تر تشکیل می‌دهند. با افزایش مقدار نانوسلولز در لایه پوشش در واقع مکان‌های پیوند هیدروژنی بیشتری در دسترس خواهند بود که موجب بهبود چسبندگی سطحی لایه پوشش به هسته قرص، همینطور به لایه پوشش رویی HPMC و انسجام و هم-چسبی قوی‌تر فیلم تشکیل شده می‌شود [۳۰].

شبکه فیبری و درهم تنیده CNF تنش را به طور مؤثرتری نسبت به کریستال‌های میله‌ای شکل CNC توزیع می‌کند. لایه‌های پوشش CNF معمولاً چقرمه‌تر و انعطاف‌پذیرتر هستند و در برابر انتشار ترک در طول آزمایش فشار قطری قرص مقاومت می‌کنند. از طرفی CNC لایه‌های پوشش سفت‌تر اما شکننده‌تری تشکیل می‌دهد که می‌تواند استحکام کششی را نسبت به CNF کمی کاهش دهد [۳۱ و ۳۲].

استحکام کششی بالاتر به معنای مقاومت بهتر در برابر لب‌پریدگی، ترک خوردگی و سایش در حین جابجایی و بسته بندی است. یک پوشش قوی اما انعطاف‌پذیر (مانند CNF) همچنین ممکن است در برابر تورم یا جذب رطوبت در انبار مقاومت بهتری داشته باشد.

فرسایش قرص

نتایج به‌دست آمده از اندازه‌گیری مقاومت به فرسایش قرص‌ها نشان می‌دهد که کاهش وزن بین ۰/۰۳٪ تا ۰/۰۶٪ و در محدوده مجاز قرار دارند. فرسایش قرص به مقاومت پوشش رویی قرص‌ها یعنی لایه هیدروکسی

- specific drug delivery system: A Review. *Int J PharmTech Res*, 4(3), pp.1192-214.
- [9] Song, L., Liang, L., Shi, X., Chen, H., Zhao, S., Chen, W., Zhou, R. and Zhao, W., 2019. Optimizing pH-sensitive and time-dependent polymer formula of colonic pH-responsive pellets to achieve precise drug release. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14(4), pp.413-422. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.05.012>
- [10] Van den Mooter, G. and Kinget, R., 1995. Oral colon-specific drug delivery: a review. *Drug delivery*, 2(2), pp.81-93. <https://doi.org/10.3109/10717549509031355>
- [11] Yang, L., 2008. Biorelevant dissolution testing of colon-specific delivery systems activated by colonic microflora. *Journal of Controlled Release*, 125(2), pp.77-86. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2007.10.026>
- [12] Tovey, G.D. ed., 2018. *Pharmaceutical formulation: the science and technology of dosage forms* (Vol. 64). Royal Society of Chemistry.
- [13] Seo, K.S., Bajracharya, R., Lee, S.H. and Han, H.K., 2020. Pharmaceutical application of tablet film coating. *Pharmaceutics*, 12(9), p.853. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090853>
- [14] Toschkoff, G., Just, S., Knop, K., Kleinebudde, P., Funke, A., Djuric, D., Scharrer, G. and Khinast, J.G., 2015. Modeling of an active tablet coating process. *Journal of pharmaceutical sciences*, 104(12), pp.4082-4092. <https://doi.org/10.1002/jps.24621>
- [15] Loh, Y.Y., Enose, A.A. and Garg, V., 2022. Enteric-coated polymers past and present-A review. *Drug Delivery Letters*, 12(2), pp.85-95. <https://doi.org/10.2174/2210303112666220413081911>
- [16] Shaikh, R., O'Brien, D.P., Croker, D.M. and Walker, G.M., 2018. The development of a pharmaceutical oral solid dosage forms. In *Computer Aided Chemical Engineering* (Vol. 41, pp. 27-65). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63963-9.00002-6>
- [17] Guiastrrenec, B., Söderlind, E., Richardson, S., Peric, A. and Bergstrand, M., 2017. In Vitro and In Vivo Modeling of Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) Matrix Tablet Erosion Under Fasting and Postprandial Status: Guiastrrenec et al. *Pharmaceutical research*, 34(4), pp.847-859. doi: 10.1007/s11095-017-2113-7
- [18] Vrbanc, H., Trontelj, J., Kalčič, Š. and Legen, I., 2020. Mechanistic study of model drug release from HPMC matrices in fed gastric media. *Journal of drug delivery science and technology*, 60, p.102034. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102034>
- [19] Ghimire, M., Hodges, L. A., Band, J., O'Mahony, B., McInnes, F. J., Mullen, A. B., and Stevens, H. N. 2010. In-vitro and in-vivo erosion profiles of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) matrix قرص ها نشان داد که کاهش وزن بین ۰.۳٪ تا ۰.۶٪ است که همگی در محدوده مجاز قرار دارند. فرسایش قرص به لایه بیرونی یعنی پوشش هیدروکسی پروپیل متیل سلولز بستگی دارد و چون ضخامت لایه پوشش رویی برای تمامی قرص ها ثابت و در حد ۱۰۰ میکرومتر می باشد فرسایش و کاهش وزن این لایه برای همه قرص ها تقریباً یکسان است. همچنین مطالعه حاضر نشان می دهد که پوشش های مبتنی بر نانوسلولز - هم CNC و هم CNF به طور قابل توجهی استحکام کششی قرص های دارویی را افزایش می دهند. این بهبود با ضخامت پوشش نسبت مستقیم دارد، به این معنی که شبکه نانوسلولز به طور فزاینده ای به یکپارچگی مکانیکی سیستم پوشش داده شده کمک می کند.

منابع

- [1] Doelker, E., 1990. Swelling behavior of water-soluble cellulose derivatives. In *Studies in Polymer Science* (Vol. 8, pp. 125-145). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-88654-5.50011-X>
- [2] Colombo, P., 1993. Swelling-controlled release in hydrogel matrices for oral route. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 11(1-2), pp.37-57. [https://doi.org/10.1016/0169-409X\(93\)90026-Z](https://doi.org/10.1016/0169-409X(93)90026-Z)
- [3] Lin, N. and Dufresne, A., 2014. Nanocellulose in biomedicine: Current status and future prospect. *European Polymer Journal*, 59, pp.302-325. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2014.07.025>
- [4] Plackett, D., Letchford, K., Jackson, J. and Burt, H., 2014. A review of nanocellulose as a novel vehicle for drug delivery. *Nordic Pulp & Paper Research Journal*, 29(1), pp.105-118. <https://doi.org/10.3183/npprj-2014-29-01-p105-118>
- [5] Bahram, M., Mohseni, N. and Moghtader, M., 2016. An introduction to hydrogels and some recent applications. In *Emerging concepts in analysis and applications of hydrogels*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/64301>
- [6] Löbmann, K. and Svanen, A.J., 2017. Cellulose nanofibers as excipient for the delivery of poorly soluble drugs. *International journal of pharmaceutics*, 533(1), pp.285-297. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.09.064>
- [7] Xi, Y. and Xu, P., 2021. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Translational oncology*, 14(10), p.101174. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101174>
- [8] Patel, P.K., Satwara, R.S. and Pandya, S.S., 2012. Bacteria aided biopolymers as carriers for colon

- [26] Guo, T.L., Bhagat, A. and Guo, D.J., 2025. The Applications of Nanocellulose and Its Modulation of Gut Microbiota in Relation to Obesity and Diabetes. *Journal of Nanotheranostics*, 6(4), p.34. <https://doi.org/10.3390/jnt6040034>
- [27] Liu, A., Wu, H., Dong, Z., Fan, Q., Huang, J., Jin, Z., Xiao, N., Liu, H., Li, Z. and Ming, L., 2024. Recent trends in nanocellulose: Metabolism-related, gastrointestinal effects, and applications in probiotic delivery. *Carbohydrate polymers*, 343, p.122442. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2024.122442>
- [28] Nsor-Atindana, J., Zhou, Y.X., Saqib, M.N., Chen, M., Goff, H.D., Ma, J. and Zhong, F., 2020. Enhancing the prebiotic effect of cellulose biopolymer in the gut by physical structuring via particle size manipulation. *Food Research International*, 131, p.108935. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108935>
- [29] He, X., Sun, C., Fang, J., Wu, C., Zhang, Y., Zhang, X. and Fang, Y., 2022. In vitro colonic fermentation profiles and microbial responses of cellulose derivatives with different colloidal states. *Journal of agricultural and food chemistry*, 70(30), pp.9509-9519. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c01721>
- [30] Banovec, M., Planinšek, O. and Vrečer, F., 2014. The effect of cores and coating dispersion composition on the mechanical and adhesion properties of hydroxypropyl methylcellulose films. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69(8), pp.595-601. <https://doi.org/10.1691/ph.2014.3228>
- [31] Sehaqui, H., Zhou, Q., Ikkala, O. and Berglund, L.A., 2011. Strong and tough cellulose nanopaper with high specific surface area and porosity. *Biomacromolecules*, 12(10), pp.3638-3644. <https://doi.org/10.1021/bm2008907>
- [32] Lee, W.J., Clancy, A.J., Kontturi, E., Bismarck, A. and Shaffer, M.S., 2016. Strong and stiff: high-performance cellulose nanocrystal/poly (vinyl alcohol) composite fibers. *ACS applied materials & interfaces*, 8(46), pp.31500-31504. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b11578>
- tablets. *Journal of Controlled Release*, 147(1), 70-75. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.06.015>
- [20] Morais, S. and Mizrahi, I., 2019. Islands in the stream: from individual to communal fiber degradation in the rumen ecosystem. *FEMS microbiology reviews*, 43(4), pp.362-379. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuz007>
- [21] Robert, C. and Bernalier-Donadille, A., 2003. The cellulolytic microflora of the human colon: evidence of microcrystalline cellulose-degrading bacteria in methane-excreting subjects. *FEMS microbiology ecology*, 46(1), pp.81-89. [https://doi.org/10.1016/S0168-6496\(03\)00207-1](https://doi.org/10.1016/S0168-6496(03)00207-1)
- [22] Chassard, C., Delmas, E., Robert, C., Lawson, P.A. and Bernalier-Donadille, A., 2012. *Ruminococcus champanellensis* sp. nov., a cellulose-degrading bacterium from human gut microbiota. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 62(1), pp.138-143. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.027375-0>
- [23] Morais, S., Winkler, S., Zorea, A., Levin, L., Nagies, F.S., Kapust, N., Lamed, E., Artan-Furman, A., Bolam, D.N., Yadav, M.P. and Bayer, E.A., 2024. Cryptic diversity of cellulose-degrading gut bacteria in industrialized humans. *Science*, 383(6688), p.eadj9223. <https://doi.org/10.1126/science.adj9223>
- [24] Ben David, Y., Dassa, B., Borovok, I., Lamed, R., Koropatkin, N.M., Martens, E.C., White, B.A., Bernalier-Donadille, A., Duncan, S.H., Flint, H.J. and Bayer, E.A., 2015. Ruminococcal cellulosome systems from rumen to human. *Environmental microbiology*, 17(9), pp.3407-3426. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12868>
- [25] Artzi, L., Bayer, E.A. and Morais, S., 2017. Cellulosomes: bacterial nanomachines for dismantling plant polysaccharides. *Nature Reviews Microbiology*, 15(2), pp.83-95. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.164>