

## *Effect of Type and Amount of Hydrophilic Polymer on Release Profile and Floating Properties of Propranolol HCl Matrix Tablets*

Jafar Akbari<sup>1</sup>,  
Majid Saeedi<sup>1</sup>,  
Reza Enayatifard<sup>1</sup>,  
Omid Chavoshyan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran  
<sup>2</sup> Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

(Received September 30, 2012 ; Accepted November 12, 2012)

### **Abstract**

**Background and purpose:** The gastroretentive drug delivery systems can be retained in the stomach due to low bulk density. This assist in improving the oral sustained delivery of drugs that have an absorption window in a particular region of the gastrointestinal tract. These systems release the drug content before reaching the absorption site and provide optimal bioavailability. Several approaches are currently utilized to prolong gastric retention time. These include floating systems, polymeric bioadhesive, and swelling and expanding systems. The objective of this study was to develop and characterize gastroretentive floating matrix tablets from propranolol HCl.

**Materials and methods:** Propranolol floating matrix tablets, containing HPMC K15M or Carbopol and gas-generating agent were prepared using direct compression method. The drug release profile of tablets was evaluated based on USP method. The in vitro floating characteristics of these tablets were studied in pH 1.2.

**Results:** The release rate decreased when the amount of polymer increased. The drug release also increased in the presence of gas-generating agent. The results showed that tablets containing HPMC had better floating properties than tablets containing Carbopol. Adding gas generating agent to the formulations modified the floating properties of matrices.

**Conclusion:** These results proved the effect of polymers and floating agents on drug release profile. The use of HPMC K15M and gas-generating agents can lead to suitable floating formulation of propranolol HCl.

**Keywords:** Propranolol HCl, floating properties, HPMC K15M, Carbopol, drug release

# بررسی تأثیر نوع و میزان پلیمرهای هیدروفیل بر میزان رهش و خصوصیات شناوری قرص های ماتریکسی پروپرانولول هیدروکلراید

جعفر اکبری<sup>۱</sup>

مجید سعیدی<sup>۱</sup>

رضا عنایتی فرد<sup>۱</sup>

امید چاوشیان<sup>۲</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** سیستم های دارورسانی ماندگار در معده (Gastroretentive) به علت دانسیته بالک کمتر از مایعات معده در سطح مایعات معده باقی می ماندند. این امر سبب افزایش دارورسانی در نواحی فوقانی دستگاه گوارش می گردد. آزادسازی دارو در نواحی پیش از رسیدن به جایگاه جذب سبب ارتقاء فراهمی زیستی می گردد. روش های مختلفی برای طولانی کردن زمان باقی ماندن دارو در معده مورد استفاده قرار گرفته اند. از این روش ها می توان به سیستم های زیست چسب، سیستم های متورم شونده و سیستم های شناور اشاره نمود. هدف از این مطالعه طراحی و ساخت قرص های ماتریکسی شناور از داروی پروپرانولول هیدروکلراید و بررسی خصوصیات شناوری و میزان رهش دارو می باشد.

**مواد و روش ها:** قرص های ماتریکسی شناور حاوی HPMC K15M و Carbopol 934P و همچنین نمونه های حاوی عوامل ایجاد کننده گاز، به روش کمپرسیون مستقیم تهیه شدند. سرعت آزادسازی دارو و مدت زمان شناوری با استفاده از دستگاه شماره دو USP در محیط با pH معادل ۱/۲ مورد بررسی قرار گرفت. ویژگی های شناوری فرمولاسیون های تهیه شده نیز در همین pH مورد مطالعه قرار گرفت.

**یافته ها:** سرعت آزادسازی دارو با افزایش میزان پلیمر کاهش یافت. میزان آزادسازی دارو با افزودن عامل ایجاد کننده گاز افزایش یافت. نتایج به دست آمده نشان می دهد که پلیمر هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز پلیمر در مقایسه با کریوپول پلیمر مناسب تری برای تهیه فرآورده های شناور می باشد. افزودن عامل ایجاد کننده گاز سبب بهبود ویژگی های شناوری فرمولاسیون های مورد بررسی گردید.

**استنتاج:** این نتایج تأثیر پلیمر و عامل ایجاد کننده گاز را بر الگوی رهش دارو به اثبات می رساند. همچنین با استفاده از پلیمر هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز و عامل ایجاد کننده گاز می توان فرمولاسیون شناور مناسبی از پروپرانولول هیدروکلراید تهیه نمود.

**واژه های کلیدی:** پروپرانولول هیدروکلراید، خصوصیات شناوری، HPMC K15M، کریوپول، رهش دارو

## مقدمه

خون سیستمیک حذف می شوند. برای حل این مشکل اشکال دارویی خوراکی با رهش کنترل شده به بازار

داروهایی که به راحتی از دستگاه گوارش جذب می شوند و نیمه عمر پایینی دارند، به سرعت از گردش

E-mail: majsaeedi@yahoo.com

مؤلف مسئول: **مجید سعیدی** - ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص)، دانشکده داروسازی

۱. گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۷/۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۱/۷/۲۲ تاریخ تصویب: ۱۳۹۱/۸/۲۲

دارویی ارائه گردیده‌اند که دارو را با سرعت آهسته آزاد نموده، غلظت یکنواختی از دارو را در خون برای دوره زمانی طولانی ایجاد می‌کنند. یکی از ساده‌ترین روش‌ها جهت دست‌یابی به حضور طولانی‌تر و منحنی رهش قابل پیش‌بینی‌تر دارو در دستگاه گوارش، کنترل زمان باقی ماندن دارو در معده می‌باشد. سیستم‌های دارورسانی شناور در داخل مایعات معده، بدون تأثیر بر زمان تخلیه محتویات، شناور می‌مانند. این امر منجر به افزایش زمان اقامت دارو در معده و کنترل بهتر نوسانات خونی دارو می‌گردد (۱). باقی ماندن شکل دارویی در معده زمان کل انتقال از دستگاه گوارش را طولانی‌تر نموده، سبب بهبود فراهمی زیستی می‌گردد. روش‌های مختلفی برای طولانی کردن زمان باقی ماندن دارو در معده مورد استفاده قرار گرفته‌اند. از جمله سایر این روش‌ها می‌توان به سیستم‌های زیست چسب، سیستم‌های متورم شونده نیز اشاره نمود (۲).

به طور کلی به اشکال دارویی که در داخل معده برای مدت بیشتری باقی می‌مانند اصطلاحاً Gastroretentive Drug Delivery Systems (GRDDS) گفته می‌شود. اشکال دارویی شناور که در داخل معده باقی می‌مانند دارای دانسیته بالک کمتر از مایعات موجود در معده می‌باشند و به همین علت در سطح مایعات موجود در معده باقی می‌مانند، و در حالی که سیستم دارورسانی به صورت شناور می‌باشد، دارو با سرعت آهسته از آن آزاد می‌گردد (۳). سیستم‌های دارورسانی شناور بر اساس مکانیسم شناوری به دو گروه سیستم‌های جوشان (Effervescent Drug Delivery System, FDDS) و غیر جوشان (Noneffervescent Drug Delivery System, NFDDS) تقسیم بندی می‌شوند. موادی که بیشترین کاربرد را در تهیه NFDDS دارند شامل مشتقات سلولز متورم شونده و تشکیل دهنده ژل، پلی ساکاریدها، پلیمرهای تشکیل دهنده ماتریکس مثل پلی کربنات، پلی آکریلات، پلی متاکریلات و پلی استایرن

می‌باشند (۴). هوای به دام افتاده به وسیله پلیمر متورم شده باعث شناور ماندن این اشکال دارویی می‌گردد. علاوه بر این ژل تشکیل شده باعث آزاد شدن آهسته دارو بر اساس مکانیسم انتشار می‌گردد. در پژوهشی قرص‌های شناور تفویلی با استفاده از آگار و پارافین تهیه گردید که هوای به دام افتاده در شبکه ژل سبب کاهش دانسیته و شناور ماندن قرص‌ها گردید (۵).

در مطالعه دیگری میکروپارتیکل‌های شناور حاوی کتوپروفن با استفاده از روش Emulsion-Solvent تهیه شد. برای تهیه میکروپارتیکل‌ها آن‌ها از پلیمرهای Eudragit S100 و Eudragit RL استفاده گردید. نتایج نشان دادند که فرمولاسیون‌هایی که حاوی مقدار مساوی از هر دو اودراژیت بودند بالاترین درصد ذرات شناور را ارائه نمودند (۶). در مطالعه دیگری، اثر عوامل ایجادکننده گاز بر خصوصیات شناوری گویچه‌های آلژینات مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد گویچه‌های حاوی کربنات کلسیم، نسبت به نمونه‌های دارای بی کربنات سدیم، خصوصیات شناوری بهتری را از خود نشان می‌دهند (۷). تهیه میکروسفرهای شناور داروی Silymarin نیز با استفاده از پلیمرهای هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، اتیل سلولز و اودراژیت نشان داده است که میکروسفرها برای مدت ۱۲ ساعت در حالی که شناور بوده‌اند دارو را آزاد نموده‌اند (۱).

داروی پروپرانولول هیدروکلراید، یکی از پر مصرف‌ترین داروهای قلبی-عروقی است که با توجه به حلالیت بالا، به سرعت در محیط‌هایی حل می‌شود. حلالیت مناسب این دارو سبب گردید تا از آن به عنوان یک داروی مدل در تهیه سیستم‌های شناور استفاده شود. در این پژوهش نیز تأثیر نوع و میزان پلیمرهای هیدروفیل HPMC و کربوپل و همچنین اثر عوامل ایجادکننده گاز بر سرعت آزادسازی و خصوصیات شناوری قرص‌ها ماتریکس پروپرانولول هیدروکلراید مورد بررسی قرار گرفته است.

## مواد و روش‌ها

جهت انجام پژوهش از پودر پروپرانولول تهیه شده از کارخانه روز دارو، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC) تهیه شده از کارخانه کالرکون انگلستان، کربوپل تهیه شده از شرکت بی-اف گودریچ امریکا، بی کربنات سدیم، اسید سیتریک، اسید کلریدریک و پتاسیم کلراید مرک آلمان استفاده گردید.

### تعیین فرسایش قرص

تعداد ۱۰ قرص از هر فرمولاسیون به صورت تصادفی انتخاب و توزین گردید و در داخل دستگاه فرسایش سنج (Erweka, Germany) به مدت ۴ دقیقه با سرعت ۲۵ دور در دقیقه قرار داده شد. پس از گردگیری، قرص‌ها دوباره توزین و در نهایت درصد فرسایش قرص‌ها بر مبنای درصد کاهش وزن قرص‌ها تعیین شد.

### تهیه قرص

برای تهیه ماتریکس‌ها معمولاً از دو روش کمپرسیون مستقیم و گرانولاسیون مرطوب استفاده می‌گردد. که در تمامی فرمولاسیون‌ها از روش کمپرسیون مستقیم برای تهیه قرص‌های ماتریکسی پروپرانولول استفاده گردید، به طوری که پروپرانولول و پلیمر مورد نظر توزین و با هم مخلوط شدند و برای یکنواخت شدن بهتر و اختلاط آن‌ها از الک با مش ۶۰ عبور داده شده، پس از افزودن مواد جانبی، قرص‌های مورد نظر با استفاده از دستگاه قرص زنی تک سنبه (Korsch, Germany) و با سنبه تخت شماره ۹ و با نیروی یکسان تهیه شدند. اجزای فرمولاسیون‌های مختلف در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

### تعیین مقدار پروپرانولول در قرص‌های ماتریکسی

تعداد ۳ قرص از هر فرمولاسیون به صورت تصادفی انتخاب و در هاون به پودر تبدیل شد، سپس معادل وزن یک قرص از پودر حاصله برداشته، آب و الکل مخلوط گردید.

در نهایت محلول را صاف نموده، به حجم ۱۰۰ میلی لیتر رسانده شد. جذب محلول با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر (Varian, Australia) در طول موج ۲۸۹ نانومتر در مقابل بلانک قرائت شد. با استفاده از منحنی استاندارد غلظت محلول و مقدار دارو در هر قرص تعیین شد.

### تعیین یکنواختی وزن

تعداد ۱۰ قرص از هر فرمولاسیون به صورت تصادفی انتخاب و توسط ترازوی دیجیتال توزین و میانگین و انحراف استاندارد وزن تعیین شد.

### بررسی میزان آزادسازی

جهت بررسی میزان رهش پروپرانولول از دستگاه شماره دو فارماکوپه امریکا (Caleva 8ST, Germany) استفاده شد. بدین منظور ۹۰۰ میلی لیتر محلول اسیدی با pH معادل ۱/۲ به عنوان محیط انحلال درون بشر دستگاه

جدول شماره ۱: میزان کلی مواد تشکیل دهنده فرمولاسیون‌ها بر حسب میلی گرم

کد فرمولاسیون	پروپرانولول هیدروکلراید (mg)	Carbopol (mg)	HPMC K15M (mg)	استناراتر متیزیم (mg)	عامل شناوری درصد
F1	۸۰	۴۰	-	۱/۲	-
F2	۸۰	۸۰	-	۱/۶	-
F3	۸۰	۱۶۰	-	۲/۴	-
F4	۸۰	-	۴۰	۱/۲	-
F5	۸۰	-	۸۰	۱/۶	-
F6	۸۰	-	۱۶۰	۲/۴	-
F7	۸۰	۸۰	-	۱/۶۵	۵
F8	۸۰	۸۰	-	۱/۷	۱۰
F9	۸۰	-	۸۰	۱/۶۵	۵
F10	۸۰	-	۸۰	۱/۷	۱۰

$$Q_t = k_0 \cdot t$$

در این رابطه  $Q_t$  معادل مقدار داروی حل شده تا زمان  $t$  و  $k_0$  ثابت سرعت درجه صفر دارو است. در مدل درجه یک تغییرات مقدار ماده حل نشده به زمان، با توان اول مقدار داروی حل نشده ارتباط مستقیم دارد:

$$\ln M = \ln M_0 - k_1 t$$

در این رابطه  $M$ ، مقدار داروی حل نشده در زمان  $t$  مقدار تام داروی مورد مطالعه و  $k_1$  ثابت سرعت درجه اول است. مدل هیگوشی در بیان رهش دارو از ماتریکس‌های همگن به کار می‌رود. در این حالت رهش دارو به وسیله نفوذ مواد محلول در ماتریکس کنترل و محدود می‌شود و مکانیسم آزاد سازی از دیفوزیون پیروی می‌کند. در این مدل مقدار داروی حل شده با ریشه دوم زمان در ارتباط است:

$$Q_t = kt^{1/2}$$

در مدل پیاس جزء داروی آزاد شده نسبت به داروی تام با توان  $n$  زمان در ارتباط می‌باشد.

$$M_t/M = kt^{-n}$$

در این مدل اگر  $n$  معادل  $0/5$  باشد، مکانیسم رهش از قانون انتشار فیک یا پدیده دیفوزیون پیروی می‌کند. اگر مقدار  $n$  بین  $0/5$  تا  $1$  باشد مکانیسم دیفوزیون و فرسایش (Erosion) ماتریکس پلیمری در رهش دارو مؤثر می‌باشند و اگر  $n$  برابر یک باشد، رهش دارو مستقل از زمان است یا به عبارتی از مدل درجه صفر پیروی می‌کند، در سایر موارد مکانیسم خاصی را نمی‌توان برای رهش دارو عنوان نمود (۸).

#### آنالیز آماری

جهت بررسی داده‌های حاصل از آزمون رهش دارو از آنالیز واریانس و به دنبال آن آزمون توکی (Tukey Test) استفاده گردید ( $p < 0/05$ ) در این مطالعه فرمولاسیون‌های F1 تا F6 (قرص‌های فاقد عامل ایجاد کننده گاز) با یکدیگر، و فرمولاسیون‌های F7 تا F10 نیز باهم مقایسه شدند. همچنین فرمولاسیون‌های دارای

ریخته شد. سپس دمای محیط آزمایش در  $1 \pm 37$  درجه سانتی‌گراد ثابت شد. بعد از آن که درجه حرارت محلول‌ها به  $37$  درجه سانتی‌گراد رسید قرص‌ها (حداقل ۳ نمونه) در سطح بشر دستگاه رها و وارد محیط انحلال شد. سرعت دستگاه در  $100$  دور در دقیقه تنظیم گردید. سپس در فواصل زمانی مشخص نمونه‌برداری صورت گرفت و بعد از هر بار نمونه‌برداری برای حفظ حجم محیط انحلال، به همان میزان حجم برداشته شده از محیط اسیدی جایگزین گردید. جذب نوری نمونه‌ها توسط اسپکتروفتومتر در طول موج  $289$  نانومتر قرائت و توسط منحنی استاندارد غلظت‌ها محاسبه گردید.

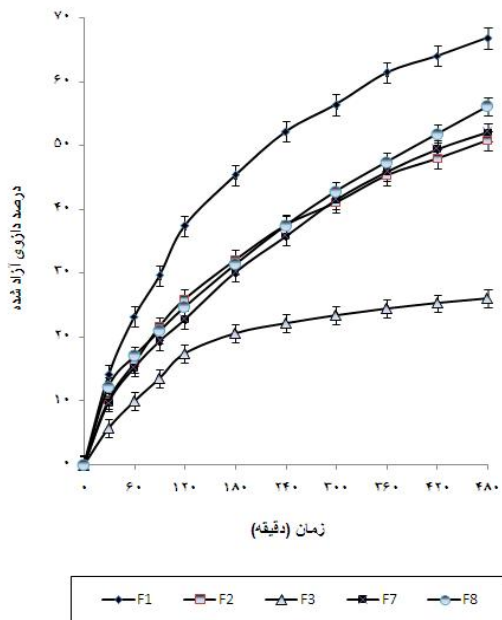
#### بررسی خصوصیات شناوری

جهت بررسی خصوصیات شناوری از دستگاه انحلال شماره دو فارماکوپه امریکا استفاده گردید. بدین منظور  $900$  میلی لیتر محلول اسیدی با  $pH = 1/2$  به عنوان محیط آزمایش درون ظرف دستگاه ریخته شد. دمای محیط آزمایش در  $1 \pm 37$  درجه سانتی‌گراد و سرعت دستگاه روی  $100$  دور در دقیقه تنظیم گردید. سپس قرص مورد (حداقل ۳ نمونه) آزمایش در محیط آزمایش قرار داده شد و به مدت  $8$  ساعت وضعیت قرص از لحاظ شناور بودن، غوطه‌ور بودن و یا ته نشینی مورد ارزیابی قرار گرفته، زمان هر گونه تغییر وضعیت ثبت گردید (۶).

#### بررسی کینتیک رهش دارو

بررسی کینتیک آزادسازی دارو بر اساس چهار مدل درجه صفر، درجه یک، هیگوشی و پیاس انجام پذیرفت. جهت بررسی کینتیک آزادسازی، داده‌های حاصل به مدل‌های درجه صفر، درجه یک، هیگوشی و پیاس برازش شد و بر اساس تعیین ضریب ( $r^2$ ) و مجموع مربعات تفاضل (SS)، مدل‌های کینتیکی مورد بررسی قرار گرفتند. در مدل درجه صفر، مقدار داروی حل شده، غیر وابسته به میزان داروی اولیه است:

این داده‌ها مشاهده می‌گردد، در فرمولاسیون‌های F1-F3 کاربوپول ۹۳۴ برای تهیه فرمولاسیون‌ها استفاده شده است و هیچ‌گونه عامل ایجادکننده گاز نیز در فرمولاسیون آن‌ها مورد استفاده قرار نگرفته است. در فرمولاسیون F1 از نسبت ۲ به ۱ دارو- پلیمر و در فرمولاسیون F2 از نسبت برابر پروپرانولول هیدروکلراید و کاربوپول استفاده شده است. نتایج به دست آمده از بررسی سرعت انحلال فرمولاسیون‌های فوق نشان می‌دهد که دو برابر شدن مقدار پلیمر در فرمولاسیون F2 نسبت به فرمولاسیون F1 سبب کاهش معنی‌دار در سرعت آزاد شدن دارو گردیده است ( $p < 0.001$ ). در فرمولاسیون F3 که مقدار پلیمر ۲ برابر مقدار دارو می‌باشد نیز مجدداً سرعت آزاد سازی دارو نسبت به F2 کاهش می‌یابد ( $p < 0.001$ ). از نظر مدت زمان شناوری نیز هر سه فرمول در کل مدت زمان آزمایش در ته محیط انحلال قرار داشتند.



نمودار شماره ۱: روند آزادسازی پروپرانولول هیدروکلراید از فرمولاسیون‌های قرص شناور که حاوی پلیمر کربوپیل می‌باشند (فاقد عامل ایجادکننده گاز و همراه با عامل ایجادکننده گاز)

مقادیر پلیمر یکسان، و عوامل ایجادکننده گاز با نمونه‌های فاقد این عوامل مقایسه شدند.

## یافته‌ها

مقدار کلی مواد تشکیل دهنده فرمولاسیون‌های مختلف در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. همان‌گونه که در این جدول مشاهده می‌شود فرمولاسیون‌های F1 تا F3 دارای مقادیر افزایشی از پلیمر کربوپیل و فرمولاسیون‌های F4 تا F6 دارای مقادیر بالا رونده از پلیمر HPMC می‌باشند. در فرمولاسیون‌های F7 و F8 از مقادیر متفاوت عامل ایجادکننده گاز در نسبت ۱:۱ از کربوپیل به دارو استفاده شد. به شکل مشابهی در فرمولاسیون‌های F9 و F10 از عامل گاز در قرص‌های حاوی HPMC استفاده شده است. خصوصیات فیزیکی این قرص‌های آهسته رهش در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

جدول شماره ۲: خصوصیات فیزیکی قرص‌های ماتریکسی آهسته رهش پروپرانولول هیدروکلراید

کد فرمولاسیون	وزن (mg) (n=10)	سختی (N <sup>3</sup> ) (n=10)	فرسایش (درصد) (n=4)	مقدار دارو (درصد) (n=4)
F1	120 ± 1/4	64/60 ± 3/51	0/200	99/68 ± 0/84
F2	160 ± 2/6	68/20 ± 3/52	0/310	99/41 ± 0/54
F3	240 ± 3/6	71/40 ± 2/51	0/420	98/04 ± 0/55
F4	120 ± 3/4	70/51 ± 3/16	0/332	99/34 ± 0/70
F5	160 ± 3/1	72/50 ± 3/50	0/251	99/21 ± 1/35
F6	240 ± 3/9	66/30 ± 3/66	0/201	99/40 ± 0/85
F7	168 ± 3/4	67/60 ± 4/22	0/342	98/17 ± 0/67
F8	176 ± 2/4	62/20 ± 2/95	0/231	99/35 ± 0/86
F9	168 ± 3/5	65/00 ± 2/74	0/357	99/40 ± 0/87
F10	176 ± 3/6	70/60 ± 3/06	0/361	99/28 ± 1/37

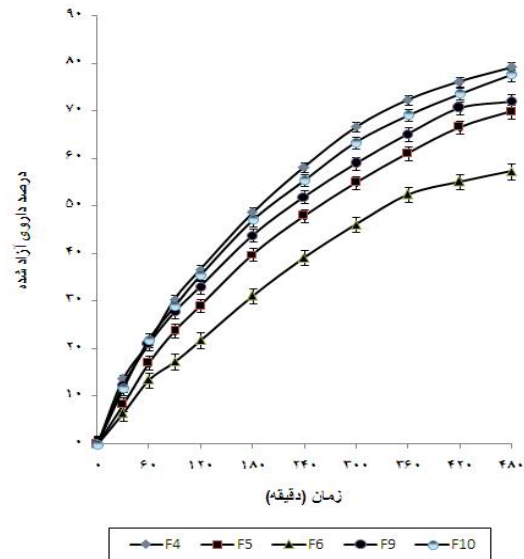
نتایج حاصل از بررسی روند رهش دارو در نمودار شماره ۱ قابل مشاهده می‌باشد. داده‌های کینتیکی رهش پروپرانولول هیدروکلراید از قرص‌های ماتریکسی فوق در جدول شماره ۳ و نتایج بررسی مدت زمان شناوری و زمان تأخیر شناور شدن فرمولاسیون‌های مختلف در جدول شماره ۴ نشان داده شده است. همان‌گونه که از

گردید. در این بخش نسبت فرمولاسیون های دارای نسبت برابر از دارو و پلیمر انتخاب و به میزان ۵ و ۱۰ درصد وزن کل فرمولاسیون ترکیب اسید سیتریک-بیکربنات سدیم به آن ها اضافه گردید ( فرمولاسیون های F7-F10). استفاده از عامل ایجاد کننده گاز در فرمولاسیون ها منجر به افزایش سرعت آزاد شدن دارو از ماتریکس و افزایش زمان شناوری قرص ها گردید ( $p < 0.05$ ).

## بحث

تجویز خوراکی رایج ترین روش استفاده از دارو می باشد. این روش دارای مزایایی همچون سهولت ارائه و مصرف، پذیرش بیمار و انعطاف پذیری در فرمولاسیون می باشد. از جمله مسایل مهم و مؤثر در این روش، زمان تخلیه اشکال دارویی از معده است، که معمولاً این زمان بسیار متغیر می باشد و تحت تأثیر فاکتورهای متعددی قرار می گیرد. بنابراین کنترل و طولانی کردن زمان تخلیه شکل دارویی از معده بسیار مهم می باشد. مشکلات متعددی در رابطه با طراحی اشکال با رهش کنترل شده که دارای جذب و فراهمی زیستی مناسب باشند، وجود دارد. یکی از این مشکلات ناتوانی در اطمینان داشتن از قرار گرفتن شکل دارویی در قسمت مناسب از دستگاه گوارش است (۹).

با استفاده از روش های مختلف می توان زمان تخلیه معده را طولانی کرد تا شکل دارویی در داخل معده باقی مانده، داروی آزاد شده به صورت محلول و آماده جذب وارد روده باریک شود. از آن جایی که به علت خصوصیات آناتومیک و فیزیولوژیک، ابتدای روده باریک بهترین منطقه برای جذب می باشد، افزایش زمان ماندگاری شکل دارویی فراهمی زیستی دارو را به شدت افزایش خواهد داد. از این روش ها می توان به سیستم های مخاط چسب، سیستم های شناور، سیستم های با شکل تغییر یافته و سیستم های توسعه یافته اشاره نمود.



نمودار شماره ۲: روند آزادسازی پروپرانولول هیدروکلراید از فرمولاسیون های قرص شناور که حاوی پلیمر HPMC می باشند (فاقد عامل ایجاد کننده گاز و همراه با عامل ایجاد کننده گاز)

در فرمولاسیون های F4-F6 از هیدروکسی پروپیل متیل سلولز به عنوان ماتریکس هیدروفلیل در تهیه قرص ها استفاده شده است و هیچ گونه عامل ایجاد کننده گاز نیز مورد استفاده قرار نگرفت. در فرمولاسیون F4 از نسبت ۲ به ۱ دارو- پلیمر و در فرمولاسیون F5 از نسبت برابر پروپرانولول هیدروکلراید و پلیمر استفاده شده است. نتایج به دست آمده از بررسی سرعت انحلال فرمولاسیون های فوق نشان می دهد که دو برابر شدن مقدار پلیمر در فرمولاسیون F5 نسبت به فرمولاسیون F4 سبب کاهش معنی دار در سرعت آزاد شدن دارو گردیده است ( $p < 0.001$ ). در فرمولاسیون F6 که مقدار پلیمر ۲ برابر مقدار دارو می باشد نیز مجدداً سرعت آزاد سازی دارو نسبت به F5 کاهش می یابد ( $p < 0.001$ ). از نظر مدت زمان شناوری نیز هر سه فرمول برای مدت زمان کوتاهی در محیط انحلال شناور بودند. در ادامه برای بررسی تأثیر عامل ایجاد کننده گاز بر خصوصیات قرص های ماتریکسی پروپرانولول فرمولاسیون های F7-F10 طراحی گردید. به عنوان عامل ایجاد کننده گاز نیز از مخلوط اسید سیتریک و بی کربنات سدیم استفاده

فرمولاسیون‌های F1، F2 و F3 وجود دارد. پلیمر کربوپول خاصیت رتاردکننده و زیست چسبی خوبی دارد. کربوپول هنگامی که به آب یا سایر محلول‌های قطبی افزوده می‌شود، به سرعت مرطوب شده، به شکل توده‌های متراکم در می‌آید. سطح این توده‌های مرطوب به سرعت حل شده، لایه محافظی را تشکیل می‌دهد که از تر شدن بخش خشک داخلی جلوگیری می‌نماید. برای افزایش ویسکوزیته باید مولکول پلیمر کاملاً از حالت حلقوی خارج گردد. به این منظور خشی سازی پلیمر توسط یک باز صورت می‌گیرد (۱۲).

همان‌طور که اشاره گردید با افزایش مقدار کربوپول در ماتریکس سرعت آزادسازی دارو کاهش می‌یابد. کاهش سرعت آزاد شدن با افزایش درصد پلیمر را به افزایش ویسکوزیته ژل تشکیل شده نسبت می‌دهند زیرا هر چه ویسکوزیته ژل تشکیل شده بیشتر باشد مقاومت آن در برابر ورود آب به داخل ماتریکس و خارج شدن دارو افزایش می‌یابد. همچنین طول مسیر انتشاری دارو نیز افزایش می‌یابد (۱۳).

در فرمولاسیون‌های F4، F5 و F6 از نسبت‌های مختلف دارو و پلیمر هیدروکسی پروپیل متیل سلولز K4M استفاده شده است. فرمولاسیون‌های طراحی شده از نظر خصوصیات فیزیکی و سرعت انحلال مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان می‌دهد که با افزایش درصد پلیمر سرعت آزادسازی همانند فرمولاسیون‌های F1، F2 و F3 کاهش می‌یابد که رابطه بین کاهش سرعت رهش و مقدار پلیمر در قسمت قبلی مورد بحث قرار گرفت. در مقایسه بین دو پلیمر نیز مشخص گردید که در نسبت‌های برابر از دو پلیمر، کربوپول سبب کاهش بیشتر سرعت رهش در مقایسه با هیدروکسی پروپیل متیل سلولز می‌شود ( $p < 0/001$ ).

در یک مطالعه تأثیر نوع ماتریکس پلیمری مورد بررسی قرار گرفته است. در این مطالعه از HPMC E5، HPMC K4M، HPMC E50 و Carbopol 934P برای تهیه قرص‌های ماتریکسی شناور استفاده شد. نتایج نشان

در این تحقیق نیز سعی شده است با استفاده از پلیمرهای هیدروکسی پروپیل متیل سلولز K15M و کربوپول 934P قرص‌های ماتریکس شناور پروپرانولول هیدروکلراید تهیه شود. برای این هدف قرص‌های ماتریکسی از هر یک از دو پلیمر به تنهایی تهیه و خصوصیات آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت. در ادامه برای بهبود بخشیدن خصوصیات شناوری عوامل ایجادکننده گاز نیز به فرمولاسیون‌ها اضافه شد و تأثیر مقادیر مختلف از آن‌ها بر خصوصیات ماتریکس‌های پروپرانولول هیدروکلراید مورد بررسی قرار گرفت. ابتدا خصوصیات فیزیکی شیمیایی قرص‌های ماتریکس پروپرانولول هیدروکلراید شامل یکنواختی وزن، سختی، فرسایش و تعیین مقدار مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که میزان دارو در تمام فرمولاسیون‌ها در محدوده ۹۸/۰۴ تا ۹۹/۶۸ درصد قرار دارد. بنابراین می‌توان به این نتیجه رسید که مقدار دارو در کلیه فرمولاسیون‌ها در محدوده قابل قبول می‌باشد. میزان سختی قرص‌های ماتریکسی پروپرانولول هیدروکلراید در محدوده ۶۲/۲۰ تا ۷۲/۵۰ نیوتن و درصد فرسایش بین ۰/۲۰ تا ۰/۴۲ قرار دارد. از آن جایی که حداقل سختی قرص‌های خوراکی ۳۹ نیوتن و میزان فرسایش مورد قبول کمتر از ۱ درصد می‌باشد، نتایج به دست آمده نشان دهنده مطابقت خصوصیات قرص‌های فوق با استاندارد های مربوطه می‌باشد (۱۰، ۱۱).

در فرمولاسیون‌های F1، F2 و F3 از نسبت‌های مختلف پروپرانولول هیدروکلراید و کربوپول 934P استفاده شده است. نتایج حاصل از بررسی سرعت آزاد شدن دارو از ماتریکس‌ها نشان می‌دهد که با افزایش یافتن درصد پلیمر در ماتریکس سرعت آزادسازی دارو کاهش می‌یابد به گونه‌ای که بیشترین سرعت آزادسازی با فرمولاسیون F1 که دارای ۴۰ میلی گرم پلیمر می‌باشد و کمترین میزان سرعت آزادسازی با فرمولاسیون F3 که دارای ۱۶۰ میلی گرم پلیمر می‌باشد مشاهده می‌گردد. بنابراین تفاوت معنی‌داری در سرعت رهش بین



ماتریکس نیز کاهش می‌یابد، به دنبال این امر محیط انحلال راحت‌تر و آسان‌تر به داخل ماتریکس نفوذ کرده، دارو نیز از آن به درون محیط انحلال انتشار پیدا می‌نماید. از طرف دیگر افزایش مقدار اجزاء محلول در آب در داخل ماتریکس باعث افزایش تخلخل شبکه پلیمری موجود شده، بنابراین سرعت رهش دارو افزایش می‌یابد. جهت تعیین مکانیسم و کینتیک رهش دارو از ماتریکس‌های شناور، داده‌های به دست آمده از بررسی سرعت رهش به مدل‌های کینتیکی مختلف برازش و ضرایب همبستگی حاصل از آن‌ها با هم مقایسه گردید. نتایج به دست آمده در جدول شماره ۳ ارائه شده است. این یافته‌ها نشان می‌دهد که بسته به اجزاء مورد استفاده در تهیه فرمولاسیون‌ها، کینتیک دارو نیز متفاوت خواهد بود. برای تجزیه و تحلیل دقیق مکانیسم آزاد سازی دارو داده‌های رهش به رابطه پیاس نیز برازش داده شدند. با توجه به مقادیر  $n$  که برای تمام فرمولاسیون‌ها بین ۰/۵۴۶۶ تا ۰/۷۲۹۷ می‌باشد، می‌توان نتیجه گرفت که مکانیسم آزادسازی دارو از قرص‌ها، غیر فیک می‌باشد. در انتشار غیر فیک علاوه بر پدیده انتشار، پدیده باز شدن زنجیر پلیمر نیز بر مکانیسم آزادسازی دارو تأثیر می‌گذارد. آزاد سازی از پلیمرهای شیشه‌ای هیدروفیل خشک که در تماس با آب متورم شده، حالت لاستیکی پیدا می‌کند، در نتیجه بازآرایی زنجیرهای ماکرومولکولی، از انتشار غیر فیک پیروی می‌کند (۱۵).

داد که بیشترین سرعت رهش با HPMC E5 و کمترین سرعت رهش با Carbopol 934P مشاهده می‌گردد. این موضوع به رفتار متفاوت انتشاری و تورمی این پلیمرها نسبت داده می‌شود. در مورد انواع پلیمرهای هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، با افزایش وزن مولکولی میزان مقاومت رشته‌های پلیمری در برابر انحلال افزایش می‌یابد، بنابراین میزان تحرک ماکرومولکول‌ها در حالت کاملاً متورم کاهش یافته که این امر منجر به کاهش ضریب انتشار دارو و کاهش سرعت رهش با افزایش وزن مولکولی می‌گردد (۱۴). در فرمولاسیون‌های F7 تا F10 از عوامل ایجادکننده گاز برای بهبود میزان شناوری قرص‌های ماتریکسی استفاده شده است. برای مقایسه فرمولاسیون‌های F2 و F5 که دارای مقادیر برابر از دارو و پلیمر (کربوپول و HPMC K15M) بودند، انتخاب گردیدند. در فرمولاسیون‌های F7 تا F10 از ۵ و ۱۰ درصد عامل ایجادکننده گاز استفاده گردید. استفاده از عوامل ایجادکننده گاز سبب افزایش سرعت رهش از ماتریکس‌ها گردید. در یک پژوهش تأثیر افزودن اجزای محلول در آب بر سرعت رهش مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که افزودنی‌های محلول در آب سبب کاهش استحکام ژل و افزایش سرعت رهش می‌گردد (۱۴). اجزای محلول در آب باعث کم شدن درصد پلیمر در ماتریکس شده، بنابراین با کاهش درصد پلیمر استحکام و قوام لایه ژلی تشکیل شده در اطراف

جدول شماره ۳: نتایج حاصل از بررسی کینتیکی رهش پروپرانولول هیدروکلراید از قرص‌های ماتریکسی\*

مدل پیاس		مدل هیگوشی		مدل درجه یک		مدل درجه صفر		کد فرمولاسیون
$K_{kp} (\%h^{-n})$	$n$	$r^2$	$k_H (\%h^{-1/2})$	$r^2$	$k_1 (h^{-1})$	$r^2$	$k_0 (\%h^{-1})$	$r^2$
۰/۰۱۹۷	۰/۶۲۸۸	۰/۹۹۸۹	۰/۰۵۴۹	۰/۹۸۹۶	۰/۰۱۵۲	۰/۷۱۸۴	۰/۰۰۱۹	۰/۰۱۱۵
۰/۰۱۱۵	۰/۷۲۶۶	۰/۹۹۹۰	۰/۰۴۷۰	۰/۹۹۷۳	۰/۰۰۴۳	۰/۹۹۳۵	۰/۰۰۱۶	۰/۰۱۰۸
۰/۰۱۰۸	۰/۷۰۴۴	۰/۹۹۶۲	۰/۰۳۸۱	۰/۹۹۷۲	۰/۰۰۲۵	۰/۹۹۶۳	۰/۰۰۱۳	۰/۰۱۲۰
۰/۰۱۲۰	۰/۷۱۰۹	۰/۹۹۷۹	۰/۰۴۴۰	۰/۹۹۷۴	۰/۰۰۳۶	۰/۹۹۹۴	۰/۰۰۱۵	۰/۰۱۴۰
۰/۰۱۴۰	۰/۶۲۶۰	۰/۹۹۶۱	۰/۰۳۴۲	۰/۹۹۵۱	۰/۰۰۲۱	۰/۹۹۹۲	۰/۰۰۱۲	۰/۰۰۸۸
۰/۰۰۸۸	۰/۶۶۰۳	۰/۹۹۹۷	۰/۰۲۶۸	۰/۹۹۷۸	۰/۰۰۱۴	۰/۹۹۸۷	۰/۰۰۰۹	۰/۰۰۹۶
۰/۰۰۹۶	۰/۶۷۳۹	۰/۹۹۹۶	۰/۰۳۱۹	۰/۹۹۶۳	۰/۰۰۱۸	۰/۹۹۷۶	۰/۰۰۱۱	۰/۰۱۰۳
۰/۰۱۰۳	۰/۷۲۹۷	۰/۹۹۲۰	۰/۰۴۰۹	۰/۹۹۵۸	۰/۰۰۳۰	۰/۹۹۷۹	۰/۰۰۱۴	۰/۰۱۷۵
۰/۰۱۷۵	۰/۵۹۰۰	۰/۹۹۷۰	۰/۰۳۳۹	۰/۹۹۶۶	۰/۰۰۲۱	۰/۹۹۹۳	۰/۰۰۱۲	۰/۰۲۵۳
۰/۰۲۵۳	۰/۵۴۶۶	۰/۹۹۸۴	۰/۰۳۴۵	۰/۹۹۸۲	۰/۰۰۲۴	۰/۹۹۸۴	۰/۰۰۱۲	۰/۰۷۰۷

\*مقادیر جدول میانگین چهار داده رهش می‌باشد.

جدول شماره ۴: مدت زمان شناوری و زمان تأثیر شناور شدن قرص‌های پروپرانولول هیدروکلراید (n=6)\*

کد فرمولاسیون	میانگین مدت شناوری (دقیقه)	میانگین زمان تأخیر شناوری (ثانیه)
F4	12 ± 0.7	15 ± 2.5
F5	19 ± 0.4	18 ± 2.6
F6	25 ± 1.0	25 ± 5.4
F9	48 ± 1.5	28 ± 5.7
F10	48 ± 1.2	31 ± 4.8

\* سایر فرمولاسیون‌ها شناوری در سطح محیط آزمایش نداشتند.

دانسیته قرص‌ها و کمک به شناور شدن آن‌ها می‌نماید (۱۷). بررسی میزان زمان شناوری در مطالعه حاضر نیز نشان می‌دهد که قرص‌های حاوی HPMC نتایج بهتری را به دنبال دارد. در مطالعه دیگری برای تهیه قرص‌های ماتریکسی شناور داروی دپلتیازم هیدروکلراید از دو پلیمر HPMC K100M و پلیمر Compritol 888ATO استفاده شد. در این پژوهش نیز برای بهبود ویژگی‌های شناوری از مخلوط بیکرنات سدیم و سوکسینیک استفاده شد. یافته‌ها بیانگر این بود که علاوه بر تأثیر محتوای پلیمر، میزان عامل ایجادکننده گاز نقش مهمی در ایجاد خصوصیات شناوری داشت. مقدار این عوامل تا حدود ۲۰ درصد وزن کل قرص‌های ماتریکسی استفاده شده بود در حالی که در این پژوهش حداکثر تا نیمی از این مقدار در فرآورده مورد استفاده قرار گرفته بود (۱۸). در پژوهش Basak و همکاران (۲۰۰۷) برای تهیه قرص‌های شناور متفورمین از پلیمر HPMC K4M استفاده شد. در این مطالعه نیز استفاده از عامل ایجادکننده گاز (بیکرنات سدیم و سیتریک اسید) تا مقدار ۵۰ درصد محتوای پلیمری، رفتار شناوری مناسبی را ایجاد نمود. در این مطالعه نیز مقدار مواد ایجادکننده گاز بیشتر از مقادیر استفاده شده در مطالعه حاضر بود (۱۹). از محدودیت‌های این پژوهش عدم بررسی فرمولاسیون‌های با نسبت‌های متغیر بیشتر و همچنین کاربرد پلیمرهای روتاردکننده بیشتر می‌باشد که امید می‌رود در پژوهش‌های آتی مورد بررسی قرار گیرد.

### سپاسگزاری

این مقاله حاصل بخشی از پایان نامه دوره دکتری حرفه‌ای آقای امید چاوشیان می‌باشد. بدین وسیله از حمایت معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه از این طرح تحقیقاتی تشکر می‌گردد.

### References

1. Garg R, Gupta GD. Gastroretentive floating microspheres of silymarin: preparation and in

در رابطه با زمان شناوری نیز قرص‌های ماتریکسی پروپرانولول هیدروکلراید تهیه شده با کربوپول در تمام طول مدت زمان آزمایش در ته محیط انحلال قرار داشتند و در فرمولاسیون‌های حاوی کربوپول که از عوامل ایجادکننده گاز استفاده گردید نیز فرمولاسیون‌ها شناور نشدند و به صورت غوطه‌ور در محیط انحلال باقی ماندند. کربوپول دارای تأثیر منفی بر رفتار شناوری است که احتمالاً به دلیل pH پایین محیط شناوری (حدود ۱/۲) است که شرایط مناسبی برای تورم کربوپول و تبدیل آن به هیدروژل محسوب نمی‌شود (۱۲).

در مطالعه Li و همکاران (۲۰۰۳) صورت گرفته است نیز افزودن کربوپول به فرمولاسیون‌ها تأثیر منفی بر میزان شناوری ماتریکس‌ها داشته است. تأثیر منفی کربوپول بر خصوصیات شناوری را به این صورت می‌توان توضیح داد که کربوپول در مقایسه با HPMC دارای ایزوترم جذب رطوبت بالاتری می‌باشد (۱۶). فرمولاسیون‌های حاوی هیدروکسی پروپیل متیل سلولز در مقایسه با کربوپول خصوصیات شناوری مناسب‌تری از خود نشان دادند. اضافه کردن عوامل ایجادکننده گاز نیز سبب بهبود خصوصیات شناوری ماتریکس‌ها می‌گردد. عوامل ایجادکننده گاز در حضور محیط انحلال گاز دی اکسید کربن تولید می‌کنند که گاز تولید شده در داخل ژلی که در اثر هیدراته شدن پلیمر به وجود آمد، به دام می‌افتد. این امر منجر به کاهش

vitro evaluation. Trop J Pharm Res 2010; 9(1): 59-66.

2. El-Gibaly I. Development and *in vitro* evaluation of novel floating chitosan microcapsules for oral use: comparison with non-floating chitosan microspheres. *Int J Pharm* 2002; 249(1-2): 7-21.
3. Gholap SB, Banarjee SK, Gaikwad DD, Jadhav SL, Thorat RM. Hollow microsphere: A review. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2010; 1(1): 74-79.
4. Singh BN, Kim KH. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. *J Control Release* 2000; 63(3): 235-259.
5. Desai S, Bolton S. A floating controlled-release drug delivery systems: *in vitro-in vivo* evaluation. *Pharm Res* 1993; 10(9): 1321-1325.
6. El-Kamel AH, Sokar MS, Al Gamal SS, Naggar VF. Preparation and evaluation of ketoprofen floating oral delivery system. *Int J Pharm* 2001; 220(1-2): 13-21.
7. Choi BY, Park HJ, Hwang SJ, Park JB. Preparation of alginate beads for floating drug delivery systems: effect of CO<sub>2</sub> gas-forming agents. *Int J Pharm* 2002; 239(1-2): 81-91.
8. Enayatifard R, Saeedi M, Akbari J, Haeri-Tabatabaee Y. Effect of hydroxypropyl methylcellulose and ethyl cellulose content on release profile and kinetics of diltiazem HCl from matrices. *Trop J Pharm Res* 2009; 8(5): 425-432.
9. Davis SS. Formulation strategies for absorption windows. *Drug Discov Today* 2005; 10(4): 249-257.
10. Remington JP, Gennaro AR. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 19<sup>th</sup> ed. Easton, Pa: Mack pub.co. 1995, 1639.
11. United States Pharmacopoeia (USP 30, NF 25). United States Pharmacopoeial convention Inc., Rockville, MD 2007, <1216>.
12. Li S, Lin S, Daggy BP, Mirchandani HL, Chien YW. Effect of formulation variables on the floating properties of gastric floating drug delivery system. *Drug Dev Ind Pharm* 2002; 28(7): 783-793.
13. Jimenez-Martinez I, Quirino-Barreda T, Villafuerte-Robles L. Sustained delivery of captopril from floating matrix tablets. *Int J Pharm* 2008; 362(1-2): 37-43.
14. Garg R, Gupta GD. Preparation and evaluation of gastroretentive floating tablets of silymarin. *Chem Pharm Bull* 2009; 57(6): 545-549.
15. Baumgartner S, Krist J, Vrecer F, Vodopivec P, Zorko B. Optimization of floating matrix tablets and evaluation of their gastric residence time. *Int J Pharm*, 2000; 195(1-2): 125-135.
16. Li S, Lin S, Daggy BP, Mirchandani HL, Chien YW. Effect of HPMC and Carbopol on the release and floating properties of gastric floating drug delivery system using factorial design. *Int J Pharm* 2003; 253(1-2): 13-22.
17. Jagdale SC, Agavekar AJ, Pandya SV, Kuchekar BS, Chabukswar AR. Formulation and evaluation of gastroretentive drug delivery system of propranolol hydrochloride. *AAPS Pharm Sci Tech* 2009; 10(3):1071-1079.
18. Gambhire MN, Ambade KW, Kurmi SD, Kadam VJ, Jadhav KR. Development and *in vitro* evaluation of an oral floating matrix tablet formulation of diltiazem hydrochloride. *AAPS Pharm Sci Tech* 2007; 8(3): E166-E174.
19. Basak SC, Rahman J, Ramalingam M. Design and *in vitro* testing of a floatable gastroretentive tablet of metformin hydrochloride. *Pharmazie* 2007; 62(2): 145-148.