

# بررسی تاثیر pH و نوع پلیمر در آزادسازی دیلتیازم هیدروکلراید از ماتریکس های هیدروفیل

جعفر اکبری (Ph.D.) \*، رضا عنایتی فرد (Ph.D.)<sup>+</sup>، مجید سعیدی (Ph.D.) \*، آرزو آق پور (Pharm.D.)<sup>\*\*\*</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** یکی از روش های تهیه سیستم های پیوسته رهش، استفاده از ماتریکس های پلیمری می باشد که بیشترین کاربرد را نیز در تهیه اشکال دارویی با رهش کنترل شده دارند. از بین مواد مورد استفاده در تهیه ماتریکس ها، مشتقات سلولز بیشترین کاربرد را دارند. برخی از داروها به دلیل داشتن ماهیت اسیدی یا بازی، حلالیت وابسته به pH محیط دارند. دیلتیازم هیدروکلراید به دلیل این که دارای حلالیت وابسته به pH است، یک مدل مناسب برای بررسی تاثیر pH و روش های تهیه فرمولاسیون های مستقل از pH است. در این مطالعه سعی شد تا تاثیر HPMC K4M<sup>۱</sup>، لاکتوز و CAP<sup>۲</sup> و همین طور اسیدهای آلی و لاکتوز با نسبت های مختلف بر آزادسازی دیلتیازم هیدروکلراید به طور مستقل از pH بررسی شود.

**مواد و روش ها:** تهیه قرص های فرمولاسیون های مربوطه به روش کمپرسیون مستقیم انجام شد. پس از تهیه قرص ها آزمون های اولیه شامل یکنواختی وزن، سختی، فرسایش، استحکام کششی (Tensile strength)، یکنواختی ماده مؤثره (تعیین مقدار ماده مؤثره در طول موج ۲۳۸ نانومتر با استفاده از روش اسپکتروفوتومتری ماوراء بنفش) انجام گرفت. سرعت آزادسازی دارو با استفاده از دستگاه شماره یک USP در دو محیط با pH ۱/۲ و ۷/۲ مورد بررسی قرار گرفت و نمونه گیری در زمان های ۰/۵، ۱، ۱/۵، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷ و ۸ ساعت انجام پذیرفت. بررسی کینتیک (Kinetic) آزادسازی دارو بر اساس چهار مدل درجه صفر، درجه یک، هیگوشی و پیاس انجام پذیرفت.

**یافته ها:** بررسی آزادسازی دارو در فرمولاسیون های فاقد اسید حاکی از بالاتر بودن رهش دارو در محیط اسیدی است. با جایگزینی ۵۰ درصد از HPMC با CAP و حفظ نسبت ۱:۱ با دارو رهش به صورت مستقل از pH صورت گرفت. در بررسی فرمولاسیون های حاوی اسیدهای آلی، اسید سیتریک و پلیمر با نسبت ۱:۱ و ۲:۱، اسید اسکوربیک و پلیمر با نسبت ۱:۱ و ۲:۱ و اسید تارتریک و پلیمر با نسبت ۱:۱ و ۲:۱ شرایط آزادسازی مستقل از pH مشاهده شد. در این بین اسید سیتریک و اسید تارتریک نسبت به اسید اسکوربیک اثرات مناسب تری را در ایجاد رهش تاخیری و مستقل از pH ارائه می نمایند. مکانیسم آزادسازی در غالب موارد دیفوزیون یا انتشار (diffusion) و فرسایش (Erosion) بود و بهترین همخوانی با مدل هیگوشی دیده شد.

**استنتاج:** با توجه به نتایج به دست آمده کاربرد همزمان این دو پلیمر، به همراه اسیدهای آلی می تواند در دستیابی به قرص های آهسته رهش با کینتیک مناسب مد نظر قرار گیرد.

**واژه های کلیدی:** مستقل از pH، HPMC K4M، سلولز استات فتالات، کینتیک، رهش دارو

1. Hydroxypropyl methyl cellulose
2. Cellulose acetate Phthalate

E-mail: Enayatifard\_r@yahoo.com

\* متخصص فارماسیوتیکس، عضو هیأت علمی (دانشیار) مرکز تحقیقات علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

<sup>+</sup> مولهف مسئول: ساری - کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد - دانشکده داروسازی

\*\* متخصص فارماسیوتیکس، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران

\*\*\* دکترای داروساز

تاریخ تصویب: ۸۶/۱۰/۵

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۶/۷/۹

تاریخ دریافت: ۸۶/۲۴/۸

## مقدمه

اشکال دارویی طولانی رهش دارو را با سرعتی آهسته‌تر از اشکال دارویی معمولی آزاد می‌نمایند که این امر باعث کاهش فرکانس تجویز، همکاری بهتر بیمار و اثر بخشی بهتر دارو می‌گردد. ماتریکس‌های هیدروفیل به میزان زیادی در فرمولاسیون اشکال دارویی طولانی رهش مورد استفاده قرار می‌گیرند. اترهای سلولز مثل هیدروکسی پروپیل متیل سلولز به فراوانی به عنوان عوامل تشکیل دهنده ژل در این فرمولاسیون‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. به این ماتریکس‌ها، ماتریکس‌های متورم شونده نیز گفته می‌شود (۱). در سیستم‌های متورم شونده آزاد شدن دارو به وسیله یک یا چند فرایند از فرایندهای زیر کنترل می‌گردد: انتقال ماده حل شونده از ماتریکس پلیمری، متورم شدن پلیمر، انتشار ماده حل شونده از پلیمر متورم شده و فرسایش پلیمر متورم شده (۲). عوامل موثر بر سرعت آزاد شدن داروها از ماتریکس‌ها به میزان زیادی مورد بررسی قرار گرفته است. از این عوامل می‌توان به اندازه ذره‌ای دارو، اندازه ذره‌ای پلیمر، نسبت دارو به پلیمر و pH اشاره نمود (۳،۲). برخی از داروها به دلیل داشتن ماهیت اسیدی یا بازی حلالیت وابسته به pH محیط دارند که این امر می‌تواند منجر به ارائه سرعت‌های آزادسازی متفاوت در محیط‌های اسیدی یا بازی گردد. دیلتیازم هیدروکلراید به دلیل این که دارای حلالیت وابسته به pH می‌باشد یک مدل مناسب برای بررسی تاثیر pH و روش‌های تهیه فرمولاسیون‌های مستقل از pH است. دیلتیازم هیدروکلراید از دسته داروهای مسدود کننده کانال کلسیم می‌باشد، که نوع تیپ L از کانال کلسیم را مسدود می‌کند (۴،۵). دیلتیازم هیدروکلراید به صورت پودر کریستالی بدون بو و به رنگ سفید است. در آب و کلروفورم و اسید فرمیک و متانل به خوبی حل می‌شود و در اتر نامحلول است (۶). کنترل بیشتر در اشکال دارویی

مثل فراهم آوردن آزادسازی به طور غیروابسته به pH برای اطمینان از دارو درمانی قابل اعتماد، مطلوب است (۷). تحقیقات زیادی برای غلبه بر مسئله حلالیت غیروابسته به pH داروهای بازی ضعیف منتشر شده است (۸ تا ۱۳). Oren و همکارانش ترکیب ماتریکسی برای دارورسانی آهسته رهش تهیه نموده‌اند که از یک ماده فعال، یک پلیمر هیدروفیل (HPMC E-50) و یک پلیمر انتریک مثل Eudragit L-100-55 تشکیل شده است (۱۲). یک فرمول دارویی با رهش کنترل شده برای تجویز خوراکی شامل ترکیب دارویی فعال، یک پلی اتیلن اکساید با Mw پایین، HPMC و یک یا چند پلیمر انتریک مثل اسید متاکریلیک، تهیه شده است. یک فرمولاسیون حاوی دو پلیمر مختلف آنیونیک (آلژینات سدیم) و غیر یونی (HPMC) توسط Howard تهیه شده است (۱۵). مناسب بودن این روش برای قرص ماتریکسی وراپامیل هیدروکلراید نشان داده شده است (۷). اثر سیتریک، تارتریک و سوکسینیک اسید بر روی آزادسازی دارو از قرص‌های ماتریکسی استات سلولز و موم زنبور عسل در نسبت‌های مختلف توسط Gabr مطالعه شده است. آزادسازی پاپاورین هیدروکلراید در گرادیان افزایشی pH مشابه لوله گوارش و در حضور اسید آلی مستقل از pH بود (۱۳). Huang و همکارانش رهش مستقل از pH نیکاردپین هیدروکلراید از قرص‌های ماتریکسی را به شکل اپتیمم شده مورد بررسی قرار دادند، در این مطالعه از HPMC و آلژینات سدیم استفاده گردید (۱۶). Riis و همکارانش رهش مستقل از pH یک داروی اسیدی ضعیف به شدت نامحلول را از فرمولاسیون‌های مربوطه مورد بررسی قرار دادند (۱۷). Dashevsky و همکارانش در مورد یک داروی بازی (وراپامیل هیدروکلراید) آزادسازی مستقل از pH را مورد مطالعه قرار دادند. در این تحقیق ترکیبی

از یک پلیمر طبیعی و یک پلیمر انتریک استفاده شد، که انتخاب نسبت مناسب پلیمرها منجر به دسترسی به هدف مورد نظر شد (۱۸). عوامل تنظیم کننده pH را می‌توان به قرص‌های ماتریکی جهت ایجاد یک محیط مناسب از نظر pH اضافه کرد. اضافه نمودن اسیدهای آلی به سیستم‌های چند جزئی روکش شده با Eudragit RS منجر به آزادسازی دارو به صورت سیگموتیدی می‌شود (۱۹). در مورد داروهای بازی، بکاربردن مواد جانی اسیدی جهت دسترسی به رهش مستقل از pH مناسب‌تر می‌باشد (۲۰).

هدف از این مطالعه دستیابی به آزادسازی مستقل از pH داروی دیتلیازم هیدروکلراید از ماتریکس‌های آن می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

مواد:

جهت انجام پژوهش از هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC K4M) کارخانه کالکون انگلستان، فسفات پتاسیم منوبازیک تهیه شده از شرکت فلوکا، سلولز استات فتالات، سیتریک اسید، تارتریک اسید، اسکوربیک اسید، هیدروکسید سدیم، HCl و KCl، و منیزیم استئارات تهیه شده از شرکت مرک آلمان و پودر دیتلیازم هیدروکلراید اهدایی از کارخانه آریا، استفاده گردید.

### تهیه قرص

قرص‌ها به روش کمپرسیون مستقیم و با استفاده از سلولز استات فتالات و HPMC K4M و با نسبت‌های گوناگون تهیه گردیدند. بدین منظور بر اساس جدول شماره یک اجزاء فرمولاسیون در هاون به مدت ۱۰ دقیقه بخوبی مخلوط می‌شود و سپس ماده Lubricant به مخلوط اضافه شده و اختلاط به مدت ۳ دقیقه دیگر

ادامه یافت، پس از پایان عمل اختلاط، قرص‌های مورد نظر با استفاده از دستگاه قرص زنی تک سنبه و با سنبه تخت شماره ۹ و بانروی یکسان تهیه شدند. پس از تهیه قرص‌ها آزمون‌های اولیه شامل یکنواختی وزن، سختی، فرسایش، Tensile strength، یکنواختی ماده مؤثره (تعیین مقدار ماده مؤثره در طول موج ۲۳۸ نانومتر با استفاده از روش اسپکتروفوتومتری ماوراء بنفش) انجام گرفت.

### تعیین سختی و استحکام کششی (Tensile strength) قرص‌ها

با استفاده از دستگاه سختی‌سنج (Erweka) سختی ده قرص از هر فرمولاسیون اندازه‌گیری گردید و با استفاده از معادله زیر استحکام کششی آنها محاسبه شد (۲۱).

$$T = 2P / DH\pi$$

که T استحکام کششی دیسک بر حسب  $N/mm^2$ ، P سختی دیسک بر حسب نیوتن، D و H به ترتیب قطر و ضخامت دیسک بر حسب میلی‌متر می‌باشند.

### تعیین یکنواختی وزن

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

### تعیین فرسایش قرص

ده عدد قرص از هر فرمولاسیون به صورت تصادفی انتخاب و توزین گردید و در داخل دستگاه فرسایش سنج (Erweka) 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.

## روش تعیین مقدار دیلتیازم هیدروکلراید در

## قرص های ماتریکی

ده عدد قرص از هر فرمولاسیون به صورت تصادفی انتخاب و در هاون به پودر تبدیل شد، سپس معادل وزن یک قرص از پودر حاصله برداشته و در اسید هیدروکلریک ۰/۱N حل گردید. در نهایت محلول را صاف نموده و جذب محلول در طول موج ۲۳۸ نانومتر در مقابل بلاتک قرائت شد. با استفاده از منحنی استاندارد غلظت محلول و مقدار دارو در هر قرص تعیین شد.

## بررسی میزان آزادسازی

بررسی میزان آزادسازی دارو از قرص های تهیه شده با استفاده از دستگاه آزمون انحلال شماره یک فارماکوپه آمریکا در حجم ۹۰۰ml محیط مصنوعی معده (بافر ۱/۲)؛ به مدت ۸ ساعت و در محیط بافر ۷/۴ نیز به مدت ۸ ساعت در دمای  $37 \pm 0.5$  درجه سانتیگراد انجام شد. بدین منظور از دور ۱۰۰ در دقیقه استفاده شد و نمونه گیری در زمان های ۰/۵، ۱، ۱/۵، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷ و ۸ ساعت انجام پذیرفت. در هر بار نمونه گیری ۱۰ میلی لیتر از نمونه برداشته شده و سپس با بافر تازه جایگزین می گردد. مقدار داروی آزاد شده با دستگاه اسپکتروفتومتر UV در طول موج ۲۳۸ نانومتر و با استفاده از منحنی استاندارد اندازه گیری شد، درصد آزاد سازی دارو مشخص می گردید.

## بررسی کینتیک رهش دارو:

بررسی کینتیک آزادسازی دارو براساس چهار مدل درجه صفر، درجه یک، هیگوشی و پیاس انجام پذیرفت. جهت بررسی کینتیک آزادسازی، داده های حاصل به مدل های درجه صفر، درجه یک، هیگوشی و پیاس برازش شد و براساس تعیین ضریب ( $t^2$ ) و مجموع مربعات تفاضل (SS)، مدل های کینتیکی مورد بررسی قرار گرفتند.

در مدل درجه صفر، مقدار داروی حل شده، غیر وابسته به میزان داروی اولیه است:

$$Q_t = k_0 \cdot t$$

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 می رود. در این حالت رهش دارو به وسیله نفوذ مواد محلول در ماتریکس کنترل و محدود می شود و مکانیسم آزاد سازی از دیفوزیون پیروی می کند. 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 می باشد.

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

در این مدل اگر  $n$  معادل ۰/۵ باشد، مکانیسم رهش از قانون انتشار فیک یا پدیده دیفوزیون پیروی می کند. اگر مقدار  $n$  بین ۰/۵ تا ۱ باشد مکانیسم دیفوزیون و فرسایش (Erosion) ماتریکس پلیمری در رهش دارو مؤثر می باشند، و اگر  $n$  برابر یک باشد، رهش دارو مستقل از زمان است یا به عبارتی از مدل درجه صفر پیروی می کند، در سایر موارد مکانیسم خاصی را نمی توان برای رهش دارو عنوان نمود.

آنالیز آماری :

یافته ها

خصوصیات فیزیکی قرص های آهسته رهش دپلتیازم هیدروکلراید در جدول شماره ۲ مشخص گردیده است. نتایج حاصل از مطالعات رهش دارو در نمودارهای ۱ الی ۶ ذکر شده است.

جهت بررسی داده های حاصل از آزمون رهش دارو از آنالیز واریانس و آزمون توکی (Tukey Test) استفاده گردید و ارزش P کوچکتر از ۰/۰۵ به عنوان مبنا در نظر گرفته شد.

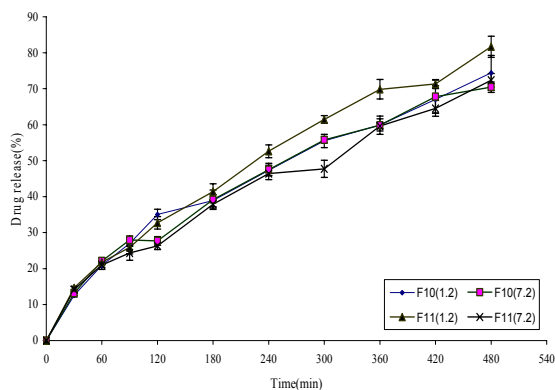
جدول شماره ۱: میزان کلی مواد تشکیل دهنده فرمولاسیون ها بر حسب میلی گرم

کد فرمولاسیون	دارو	HPMC K4M	CAP	لاکتوز	سیتریک اسید	اسکوربیک اسید	تارتریک اسید	منیزیم استئارات
F1	۱۰۰	۱۰۰						۲
F2	۱۰۰	۷۵	۲۵					۲
F3	۱۰۰	۵۰	۵۰					۲
F4	۱۰۰	۵۰						۱/۵
F5	۱۰۰	۳۷/۵	۱۲/۵					۱/۵
F6	۱۰۰	۲۵	۲۵					۱/۵
F7	۱۰۰	۱۰۰		۵۰				۲/۵
F8	۱۰۰	۵۰		۵۰				۲
F9	۱۰۰	۲۵		۲۵				۱/۵
F10	۱۰۰	۱۰۰			۵۰			۲/۵
F11	۱۰۰	۱۰۰			۱۰۰			۳
F12	۱۰۰	۱۰۰				۵۰		۲/۵
F13	۱۰۰	۱۰۰				۱۰۰		۳
F14	۱۰۰	۱۰۰					۵۰	۲/۵
F15	۱۰۰	۱۰۰					۱۰۰	۳

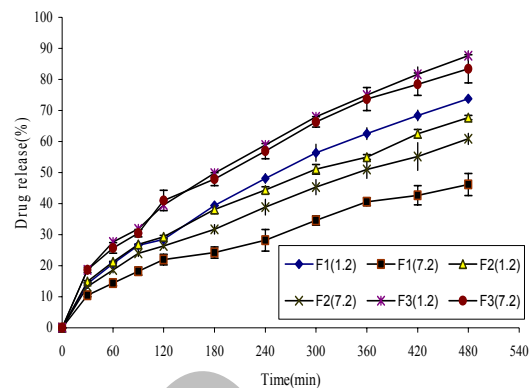
جدول شماره ۲: خصوصیات فیزیکی قرص های ماتریکسی آهسته رهش دپلتیازم هیدروکلراید

کد فرمولاسیون	وزن (mg)	سختی (N <sup>a</sup> )	استحکام کششی (N/mm <sup>2</sup> )	فرسایش (%)	مقدار دارو (%)
	(n=۱۰)	(n=۱۰)	(n=۱۰)		(n=۴)
F1	۲۰۱ ± ۱/۵	۸۸/۵۱ ± ۰/۶۵	۲/۷۹ ± ۰/۰۲۰	۰/۱۷	۹۸/۵۲ ± ۰/۰۸
F2	۱۹۸ ± ۱/۲	۸۲/۲۴ ± ۰/۴۵	۲/۵۹ ± ۰/۰۱۴	۰/۱۹	۹۷/۶۵ ± ۰/۰۶
F3	۱۹۹ ± ۱/۸	۷۵/۶۲ ± ۰/۳۴	۲/۳۸ ± ۰/۰۱۰	۰/۲۲	۹۷/۲۵ ± ۰/۰۷
F4	۱۵۴ ± ۱/۴	۷۹/۵۹ ± ۰/۵۴	۳/۳۵ ± ۰/۰۲۲	۰/۲۰	۹۶/۸۵ ± ۰/۱۵
F5	۱۵۷ ± ۱/۶	۶۸/۳۱ ± ۰/۳۵	۲/۸۷ ± ۰/۰۱۴	۰/۲۴	۹۷/۶۹ ± ۰/۱۲
F6	۱۵۶ ± ۱/۹	۷۴/۸۶ ± ۰/۲۸	۳/۱۵ ± ۰/۰۱۱	۰/۲۲	۹۸/۴۹ ± ۰/۱۴
F7	۲۵۳ ± ۲/۲	۶۲/۲۵ ± ۰/۳۱	۱/۵۷ ± ۰/۰۰۷	۰/۲۸	۹۸/۵۵ ± ۰/۱۷
F8	۲۰۳ ± ۲/۳	۶۵/۱۴ ± ۰/۲۴	۲/۰۵ ± ۰/۰۰۷	۰/۲۵	۹۸/۶۵ ± ۰/۰۶
F9	۱۵۱ ± ۱/۵	۶۴/۸۵ ± ۰/۶۱	۲/۷۳ ± ۰/۰۲۵	۰/۲۳	۹۷/۹۵ ± ۰/۱۵
F10	۲۴۹ ± ۲/۴	۶۳/۴۸ ± ۰/۵۶	۱/۶۰ ± ۰/۰۱۴	۰/۲۳	۹۸/۱۵ ± ۰/۱۷
F11	۳۰۲ ± ۲/۶	۷۸/۵۸ ± ۰/۷۵	۱/۶۶ ± ۰/۰۱۵	۰/۲۰	۹۸/۶۲ ± ۰/۲۱
F12	۲۵۲ ± ۱/۶	۶۴/۴۸ ± ۰/۶۸	۱/۶۳ ± ۰/۰۱۷	۰/۲۷	۹۸/۷۲ ± ۰/۱۵
F13	۳۰۱ ± ۳/۲	۶۳/۹۵ ± ۰/۵۱	۱/۳۵ ± ۰/۰۱۰	۰/۲۶	۹۹/۲۵ ± ۰/۰۹
F14	۲۵۲ ± ۱/۸	۶۷/۱۲ ± ۰/۲۳	۱/۶۹ ± ۰/۰۰۶	۰/۲۴	۹۸/۱۶ ± ۰/۱۱
F15	۲۰۱ ± ۱/۱	۷۵/۶۵ ± ۰/۳۱	۱/۹۱ ± ۰/۰۰۹	۰/۲۲	۹۹/۸۴ ± ۰/۱۳

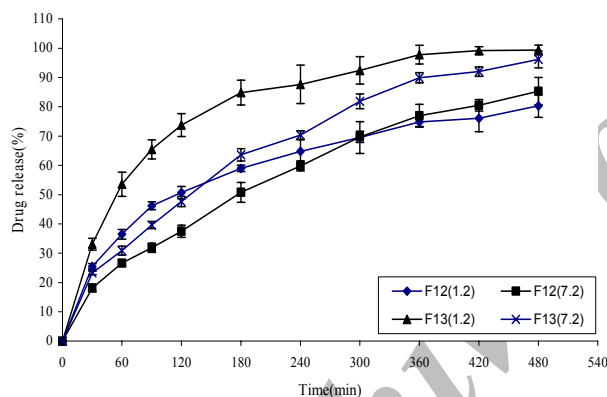
a : Newton



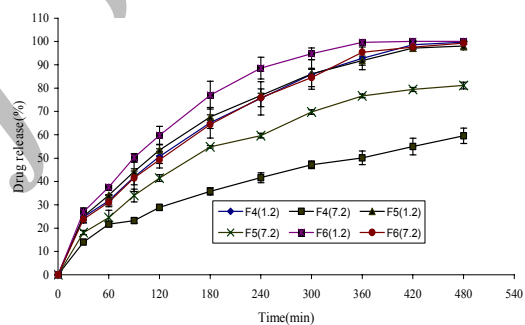
نمودار شماره ۴ : میزان آزاد سازی دیتیازم هیدروکلراید از فرمولاسیونهای F10 و F11 در pH معادل ۱/۲ و pH معادل ۷/۲ (انحراف استاندارد  $\pm$  میانگین، n=۴)



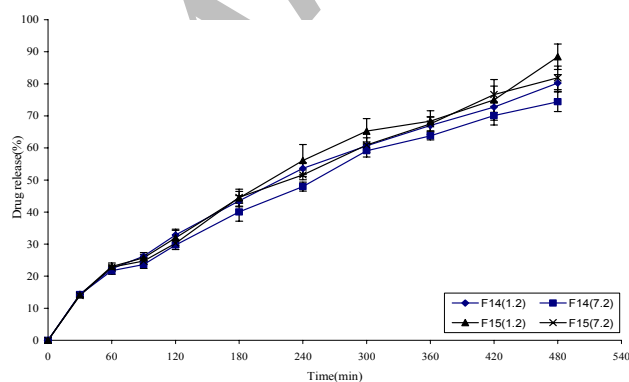
نمودار شماره ۱ : میزان آزاد سازی دیتیازم هیدروکلراید از فرمولاسیون های F1 و F2، F3 در pH معادل ۱/۲ و pH معادل ۷/۲ (انحراف استاندارد  $\pm$  میانگین، n=۴)



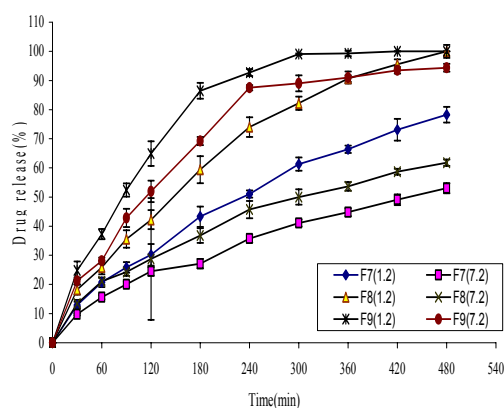
نمودار شماره ۵ : میزان آزاد سازی دیتیازم هیدروکلراید از فرمولاسیونهای F12 و F13 در pH معادل ۱/۲ و pH معادل ۷/۲ (انحراف استاندارد  $\pm$  میانگین، n=۴)



نمودار شماره ۲ : میزان آزاد سازی دیتیازم هیدروکلراید از فرمولاسیون های F4 و F5، F6 در pH معادل ۱/۲ و pH معادل ۷/۲ (انحراف استاندارد  $\pm$  میانگین، n=۴)



نمودار شماره ۶ : میزان آزاد سازی دیتیازم هیدروکلراید از فرمولاسیونهای F14 و F15 در pH معادل ۱/۲ و pH معادل ۷/۲ (انحراف استاندارد  $\pm$  میانگین، n=۴)



نمودار شماره ۳ : میزان آزاد سازی دیتیازم هیدروکلراید از فرمولاسیونهای F7، F8، F9 در pH معادل ۱/۲ و pH معادل ۷/۲ (انحراف استاندارد  $\pm$  میانگین، n=۴)

در فرمولاسیون F5 با همان نسبت مشابه از HPMC K4M و CAP در F2، ولی کاهش میزان نسبت پلیمر به دارو به ۱:۲، ضمن افزایش میزان رهش درمقایسه با F2 ( $P < 0.000$ )، عدم مستقل بودن رهش دارو از pH همانند F2 مشاهده گردید. در فرمولاسیون F6 نیز به شکل مشابهی با F5 رهش دارو به صورت غیر مستقل از pH دیده شد، به عبارت دیگر با کاهش نسبت پلیمر درمقایسه با F3، رهش مستقل از pH مشاهده نگردید.

بررسی فرمولاسیون های فوق حاکی از آن است مکانیسم غالب رهش دارو دیفوزیون است. بررسی کینتیک آزادسازی نیز تبعیت از مدل هیگوشی را نشان می دهد.

در فرمولاسیون F10 با ورود اسید سیتریک به میزان ۵۰ درصد پلیمر، سیستم درمقایسه با F1 کاملاً به صورت مستقل از pH عمل نمود و تفاوت معنی داری بین رهش دارو در دو محیط اسیدی و بازی دیده نمی شود ( $P = 0.204$ ).

در فرمولاسیون F11 نیز با نسبت ۱:۱ از پلیمر و اسید سیتریک حالت مستقل از pH در دو محیط اسیدی و بازی دیده شد ( $P = 0.234$ ). همچنین مقایسه دو فرمول F10 و F11 از نظر سرعت رهش بیانگر تغییر میزان آزادسازی دارو در دو محیط، با افزایش میزان عامل اسیدی است ( $P < 0.000$ ).

بررسی کینتیک رهش حکایت از دخالت هر دو مکانیسم دیفوزیون و فرسایش را در آزادسازی دارو نشان می دهد؛ همچنین بهترین همخوانی با مدل هیگوشی دیده شد.

بررسی فرمولاسیون F12 با نسبت ۱:۲ از پلیمر به اسید، بیانگر ایجاد شرایط مستقل از pH می باشد؛ به عبارت دیگر تفاوت معنی داری در رهش دارو در دو محیط اسیدی و بازی مشاهده نشد ( $P = 0.287$ ). در فرمولاسیون F13 با نسبت ۱:۱ از پلیمر و اسید، با افزایش

بررسی آزاد سازی دارو در فرمولاسیون F1 و F4 در دو محیط اسیدی و بازی از بالاتر بودن رهش دارو در محیط اسیدی حکایت دارد ( $P < 0.000$ ). بررسی فرمولاسیون های F7 تا F9، با جایگزینی لاکتوز نیز عدم مستقل بودن از pH را نشان می دهد و در تمامی موارد در محیط اسیدی میزان رهش دارو به مراتب بیشتر از محیط بازی بود ( $P < 0.000$ ).

مقایسه فرمولاسیون های F1 و F4 که هر دو حاوی مقادیر مختلف از HPMC K4M می باشد بیانگر تفاوت در رهش دارو در محیط اسیدی است ( $P < 0.000$ )؛ اما در محیط قلیایی این تفاوت معنی دار نمی باشد ( $P = 0.649$ ).

مقایسه فرمولاسیون های F7، F8 و F9 نیز نشان می دهد که با افزایش میزان لاکتوز و یا کاهش میزان پلیمر، رهش دارو به شکل معنی داری افزایش می یابد ( $P < 0.01$ ).

بررسی کینتیک رهش در فرمولاسیون های F1 و F4 نشان می دهد که مکانیسم آزادسازی دارو از دیفوزیون تبعیت می کند. با اضافه شدن لاکتوز هر دو مکانیسم دیفوزیون و فرسایش در فرمول های F7، F8 و F9 دخالت داشتند. در فرمول F4 در مقایسه با F1 کینتیک غالب از درجه یک به مدل هیگوشی تغییر نمود.

در فرمولاسیون F2 با جایگزینی ۲۵ درصد از HPMC K4M با CAP نتایج حاصل بیانگر عدم ایجاد حالت مستقل از pH می باشد به عبارت دیگر رهش دارو در دو محیط اسیدی و بازی تفاوت معنی داری را نشان می دهد ( $P < 0.000$ ). اما در فرمولاسیون F3 با جایگزینی ۵۰ درصد از HPMC K4M و CAP و حفظ نسبت ۱:۱ با دارو، رهش به صورت مستقل از pH صورت گرفته و تفاوت معنی داری بین سرعت آزادسازی دارو در محیط اسیدی و بازی دیده نمی شود ( $P = 0.158$ ).

می‌باشد. همچنین میزان سختی قرص‌ها در محدوده ۶۲/۲۵ نیوتن تا ۸۸/۵۱ نیوتن و درصد فرسایش بین ۰/۱۷ تا ۰/۲۸ می‌باشد که نشان دهنده مناسب بودن این دو پارامتر طبق استانداردهای مربوطه می‌باشد. در فرمولاسیون‌های F1 و F4 که حاوی مقدار یکسان دارو و مقادیر متفاوت از HPMC K4M می‌باشند، رهش دارو در محیط اسیدی بالاتر از محیط قلیایی مشاهده گردید و در محیط قلیایی تفاوت معنی‌داری بین این دو فرمول مشاهده نشد. به طور مشخص افزایش غلظت HPMC K4M در داخل ماتریکس نمی‌تواند به طور معنی‌دار پروفایل رهش دارو را تغییر دهد. پس در مورد فرمولاسیون‌های مذکور تنها عامل موثر در بروز این اختلافات تفاوت حلالیت دارو در محیط اسیدی و قلیایی است. دیلتیازم یک داروی بازی است و بالطبع در محیط بازی حلالیت کمتر و در نتیجه رهش آهسته‌تری نسبت به محیط اسیدی دارد (۲۲ تا ۲۴). همچنین HPMC K4M تحت تاثیر تغییرات pH قرار نگرفته و در محیط‌های مختلف انحلال جهت کنترل رهش دارو ژل تشکیل می‌دهد (۲۵). با توجه به نتایج کینتیک مشخص شد که رهش دارو از فرمولاسیون‌های F1 و F4 با مکانیسم انتشار صورت می‌گیرد، چون آزادسازی دارو توسط دو عامل انتشار و انحلال پلیمر انجام می‌شود. در فرمولاسیون‌های F7 و F8 و F9 با افزایش لاکتوز رهش دارو به معنی‌داری افزایش یافت. لاکتوز یک اکسپیان (excipient) با حلالیت مستقل از pH می‌باشد که به ماتریکس‌های HPMC K4M در نسبت‌های مختلف اضافه گردید. مکانیسم‌های مختلفی در این رابطه ارائه گردیده است. لاکتوز باعث کم شدن درصد پلیمر در ماتریکس شده و بنابراین با کاهش درصد پلیمر، استحکام و قوام لایه ژلی تشکیل شده در اطراف ماتریکس نیز کاهش می‌یابد و محیط انحلال راحت‌تر و آسان‌تر به داخل ماتریکس نفوذ کرده و دارو نیز از آن به درون محیط انحلال انتشار پیدا می‌نماید. از طرف دیگر

میزان رهش دارو نسبت به F12 ( $P < 0.000$ )، شرایط مستقل از pH مشاهده گردید ( $P = 0.534$ ). به عبارت دیگر حالت اپتیمم میزان اسید در نسبت ۱:۲ دیده شد. بررسی مکانیسم رهش نشان می‌دهد که با افزودن شدن میزان اسید، هر دو مکانیسم دیفوزیون و فرسایش در آزادسازی دخالت داشتند.

در بررسی فرمولاسیون‌های حاوی اسید تارتریک شرایط مشابه با فرمولاسیون‌های حاوی اسید اسکوربیک و اسید سیتریک مشاهده گردید. به عبارت دیگر در فرمولاسیون F14 که دارای اسید به میزان ۵۰ درصد پلیمر بوده شرایط مستقل از pH مشاهده گردید ( $P = 0.234$ )، اما در فرمولاسیون F15 با افزایش میزان اسید به نسبت ۱:۱ شرایط مستقل از pH ایجاد شد ( $P = 0.085$ )، و اختلاف معنی‌داری بین رهش دارو در محیط اسیدی و بازی دیده نشد.

بررسی مکانیسم آزادسازی، تأثیر هر دو مکانیسم دیفوزیون و فرسایش در را نشان می‌دهد. بهترین همخوانی نیز با مدل هیگوشی دیده شد.

## بحث

در این پژوهش تأثیر یک پلیمر هیدروفیل (HPMC K4M) و سلولز استات فتالات و برخی از اسیدهای الی بر سرعت و کینتیک رهش دیلتیازم هیدروکلراید به‌عنوان یک داروی بازی از ماتریکس‌های مربوطه و امکان دسترسی به آزادسازی مستقل از pH مورد بررسی قرار گرفت. آزمایشات اولیه بر روی خصوصیات فیزیکوشیمیایی قرص‌های ماتریکسی شامل یکنواختی وزن، سختی، فرسایش، استحکام کششی و تعیین مقدار انجام گردید. نتایج نشان می‌دهد که میزان دارو در تمام فرمولاسیون‌ها در محدوده ۹۶/۸۵ درصد تا ۹۹/۸۴ درصد قرار دارد که می‌توان نتیجه گرفت مقدار دارو در این فرمولاسیون‌ها در حد قابل قبولی



انتشار از طریق روکش نیست و بنابراین آزاد نمی‌شود. این مسئله با افزودن اسیدهای آلی مثل سوکسینیک، آدیپیک، تارتریک یا سیتریک اسید، به قرص یا فرمولاسیون پلیت حل شده است. با حفظ pH پایین در هسته، بسته به نوع و مقدار اسید افزوده شده، آزادسازی پایدار دارو در رنج وسیعی از pH می‌تواند به دست آید. در فرمولاسیون‌های F10 و F11 اسید سیتریک به ترتیب به میزان ۵۰ درصد و ۱۰۰ درصد نسبت به پلیمر وارد شده است، که رهش دارو در محیط اسیدی و قلیایی در هر دو فرمول تفاوت معنی‌داری ندارد. اما با افزایش میزان اسید سیتریک در فرمولاسیون F11 و ثابت نگهداشتن مقدار پلیمر رهش دارو به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد. با افزایش میزان اسید سیتریک توانایی به تاخیر انداختن رهش دارو کاهش پیدا می‌کند. اسید سیتریک با افزایش میزان تخلخل ماتریکس باعث سست شدن ساختار ماتریکس می‌گردد، در نتیجه با افزایش میزان اسید سیتریک رهش دارو نیز بالاتر می‌رود (۲۶). اسید سیتریک در فرآورده‌های دارویی به عنوان ماده اسیدی جهت تنظیم pH و همچنین به عنوان آنتی‌اکسیدانت سینرژستیک استفاده می‌شود. pH محلول مائی ۰/۱N اسید سیتریک معادل ۲/۲ می‌باشد. بنابراین می‌توان چنین تصور کرد که اسید سیتریک می‌تواند pH پایین را در داخل ماتریکس بدون وابستگی به pH مایعات بیولوژیک نگه دارد. بدین ترتیب افزایش حلالیت و سرعت انحلال دیلتیازم هیدروکلراید رخ می‌دهد. تسهیل انحلال دیلتیازم هیدروکلراید در محیط اسیدی با معادله بافر یا هندرسن هاسلباخ قابل توجه است. بر این اساس حلالیت دیلتیازم در بافر با pH معادل ۱/۲ بالا می‌باشد در حالی که در بافر با pH معادل ۷/۲ به طور کامل در حد پایینی است. در ماتریس‌هایی که نسبت بالاتری از اسید سیتریک را در خود دارند، رهش دارو به فرآیند انتشار کنترل شده نزدیک‌تر است. در ماتریس‌هایی با مقدار بالای اسید سیتریک رهش دارو وابستگی کمتری به Relaxation پلیمر دارد که ناشی از

افزایش مقدار اجزای محلول در آب مثل لاکتوز در داخل ماتریکس باعث افزایش تخلخل شبکه پلیمری موجود شده، بنابراین سرعت رهش دارو افزایش می‌یابد (۱۷). با اضافه شدن لاکتوز هر دو مکانیسم انتشار و فرسایش در فرمول‌های فوق تاثیر می‌گذارد که به کاهش غلظت پلیمر در داخل ماتریکس و کاهش ویسکوزیته لایه ژلی مربوطه می‌باشد. در فرمولاسیون F2 با جایگزینی ۲۵ درصد از HPMC K4M با سلولز استات فتالات (CAP) رهش مستقل از pH مشاهده نشد. اما وقتی که این مقدار در فرمولاسیون F3 به ۵۰ درصد افزایش یافت، شاهد رهش مستقل از pH می‌باشیم. در واقع میزان CAP در داخل ماتریکس اهمیت بسزایی دارد.

CAP در محیط اسیدی نامحلول است و بنابراین در داخل ماتریکس باقی می‌ماند و مانند یک سد انتشاری در مقابل آزادسازی دارو در pH های پایین عمل می‌نماید. اما در بافر فسفات با pH معادل ۷/۲ این پلیمر حل شده و بنابراین به صورت یک عامل ایجادکننده منافذ در ماتریکس عمل می‌نماید. ایجاد این منافذ پر از آب باعث تسریع آزادسازی دارو در pH بالا شده، بنابراین کاهش آزادسازی در اثر کاهش حلالیت دارو را جبران می‌نماید. در فرمولاسیون‌های F5 و F6 که میزان پلیمر و CAP در آنها نسبت به F3 کمتر می‌باشد، رهش مستقل از pH مشاهده نشد چون این مقدار CAP قادر به کنترل رهش دارو در محیط اسیدی و نزدیک نمودن آن به محیط قلیایی نمی‌باشد. در واقع با توجه به نتایج حاصله حداقل مقدار CAP برای ارائه چنین اثری ۲۵ درصد در کل فرمول می‌باشد. روش دیگر براساس روکش دادن قرص‌ها و یا پلیت‌ها و همین‌طور استفاده از اسیدهای ارگانیک به عنوان محافظ pH در داخل هسته می‌باشد. بدون اسیدهای آلی زمانی که  $pka$  داروی بازی ضعیف یا pH ای که دارو در آن رسوب می‌کند توسط pH مایعات روده‌ای افزایش می‌یابد، رسوب باز آزاد اتفاق می‌افتد، داروی رسوب کرده دیگر قادر به

فرمولاسیون‌های حاوی این دو اسید نزدیک به یکدیگر باشد که نتایج حاصله این مسئله را تایید می‌کند. در مورد اسید اسکوربیک که نسبت به دو اسید قبلی  $pK_a$  کمتری دارد انتظار می‌رود نتواند  $pH$  داخل ماتریکس را به اندازه دو اسید قبلی کاهش دهد، بنابراین رهش دارو از فرمولاسیون‌های حاوی اسید اسکوربیک با سرعت بیشتری رخ دهد، نتایج حاصله با این تئوری تطابق دارد. در واقع این اسیدها یک محیط اسیدی ثابت را داخل قرص‌ها ایجاد می‌نمایند. این اسیدها ترجیحاً باید به آهستگی حل شده، در کل مدت رهش دارو در داخل قرص باقی بمانند. مستقل از  $pH$  محیط انحلال،  $pH$  داخل ماتریکس باید اسیدی باشد و حلالیت داروی بازی ضعیف همواره بالا باشد در این حالت رهش دارو مستقل از  $pH$  می‌باشد. که چنین شرایطی با اسید سیتریک و تارتریک بهتر فراهم می‌گردد.

در نهایت با توجه به نتایج حاصله می‌توان گفت، کاربرد همزمان پلیمری نظیر HPMC K4M و سلولز استات فتالات با نسبت حداقل ۱:۱ رهش دارو را به صورت مستقل از  $pH$  ارائه می‌نماید. همچنین کاربرد همزمان HPMC K4M و اسیدهای آلی نظیر اسید سیتریک، اسید اسکوربیک و اسید تارتریک با نسبت حداقل ۱:۲ رهش مستقل از  $pH$  را برای دیلتیازم هیدروکلراید فراهم می‌آورد. در این بین اسید سیتریک و اسید تارتریک نسبت به اسید اسکوربیک اثرات مناسب‌تری را در ایجاد رهش تاخیری و مستقل از  $pH$  ارائه می‌نمایند.

## سپاسگزاری

بدینوسیله از حمایت مالی حوزه معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه تشکر می‌گردد. این تحقیق حاصل نتایج پایان نامه خانم آرزو آقاپور دکتر داروساز دانشگاه علوم پزشکی مازندران می‌باشد.

نفوذ سریع تر آب و بنابراین هیدراسیون سریع‌تر و تشکیل لایه ژلی سست‌تر پس از انحلال و آزاد شدن اسید سیتریک می‌باشد. مشخص شده است در ماتریکس‌هایی با محدودیت در تورم، مثل فرمولاسیون‌هایی با نسبت پایین‌تر اسید سیتریک، رهش دارو با مکانیسم Relaxation پلیمر صورت می‌گیرد. ماتریکس‌هایی که مقدار اسید سیتریک در آنها پایین باشد لایه ژلی غلیظ‌تری ایجاد کرده میزان پیچ و خم ژل افزایش می‌یابد؛ بنابراین راه انتشار پیچیده‌تر شده و سرعت انتشار کاهش می‌یابد. در فرمولاسیون‌های F12 و F13 اسید اسکوربیک به ترتیب به میزان ۵۰ درصد و ۱۰۰ درصد نسبت به پلیمر اضافه شده است که میزان آزادسازی دارو در این دو فرمول و در محیط‌های اسیدی و قلیایی تفاوت معنی‌داری ندارد. با افزایش مقدار اسید اسکوربیک در فرمول F13 و ثابت ماندن مقدار پلیمر رهش دارو به صورت معنی‌داری افزایش می‌یابد. در فرمولاسیون‌های F14 و F15 اسید تارتریک به میزان ۵۰ درصد و ۱۰۰ درصد نسبت به پلیمر به ترتیب اضافه شده است که سرعت رهش دارو در محیط‌های اسیدی و قلیایی تفاوت معنی‌داری ندارد. در فرمولاسیون F15 با افزایش اسید تارتریک و ثابت نگهداشتن میزان پلیمر رهش دارو به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد. در هر دو مورد فوق با افزایش میزان اسید اسکوربیک و اسید تارتریک  $pH$  داخل ماتریکس بیشتر کاهش یافته و همچنین میزان تخلخل ماتریکس پس از حل شدن اسیدهای آلی افزایش بیشتری می‌یابد. بنابراین رهش دارو با سرعت بیشتری صورت می‌پذیرد.  $pK_a$  اسید سیتریک ۶/۴-۳/۱۵ و حلالیت آن ۱۳۳g/100ml ،  $pK_a$  اسید اسکوربیک ۴/۳-۱۱/۸ و حلالیت آن ۳۳g/100ml ،  $pK_a$  اسید تارتریک ۴/۳۶-۳/۰۲ و حلالیت آن ۱۳۳g/100ml می‌باشد. با توجه به اطلاعات مذکور و با عنایت به حلالیت مشابه  $pK_a$  نزدیک به هم اسید سیتریک و اسید تارتریک می‌بایستی رهش دیلتیازم از

## فهرست منابع

1. Chien TW, In: Novel Drug Delivery Systems, 2<sup>nd</sup>. Ed., Marcel Dekker, New York, 1992; pp.43-137.
2. Dabbagh MA, Ford JL, Rubinstein MH, Hogan JE. Effect of polymer particle size & compaction pressure and hydrophilic polymers on drug release from matrices containing ethyl cellulose, *Int J Pharm* 1996; 140: 85-95.
3. Akbari J, Adrangui M, Farid Dj, Siah MR, Saedi M, Nokhodchi A. The effects of various factors on the release rate of a poorly soluble drug from HPMC matrices, *STP Pharma Sci* 2000; 6: 473-478.
4. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology, Sixth ed. New York: Appleton and Lang; 1995. P 224.
5. Shahraz S, Ghaziani T. A Comprehensive Textbook of Drug Information, 1st ed. Tehran: Taimorzadeh Publication; 2002. P 236-7.
6. Martindale. The Complete Drug References, 35<sup>th</sup> ed. London. Chicago: Pharmaceutical Press; 2007. P: 1136.
7. Timmins P, Delargy AM, Howard JR. Optimization and characterization of a pH-independent extended-release hydrophilic matrix tablet, *Pharm Drug Technol* 1997; 2(1): 25-31.
8. Thoma K, Ziegler I. The pH-independent release of fenoldopam from pellets with insoluble film coats, *Eur J Pharm Biopharm* 1998; 46: 105-113.
9. Thoma K, Zimmer T. Retardation of weak basic drugs. 1. improvement of availability problems with nospapine in diffusion pellets, *Pharm Ind* 1989; 51(1): 98-101.
10. Thoma K, Zimmer T. Retardation of weakly basic drugs. With diffusion tables, *Int J Pharm* 1990; 58: 197-202.
11. Thoma K, Knott F. Retardation of weakly basic drugs. 5. improvement in the release of dihydroergotamine methane sulfonate from diffusion dosage forms, *Pharm Ind* 1991; 53(7): 686-690.
12. Oren PL. Sustained release matrix, US Patent 4, 1990: 968,508.
13. Gabr KE. Effect of organic acids on the release patterns of weakly basic drugs from inert sustained release matrix tablets. *Eur J Pharm Biopharm* 1992; 38(6): 199-202.
14. Mc. Rae JT. Pharmaceutical formulation, US Patent, 1997: 97/18811.
15. Howard JR, Timmins P. Controlled release formulation, US Patent 4, 1988: 792,452.
16. Huang YB, Tsai YH, Lee SH, Chang JS, Wu PC. Optimization of pH-independent release of nicardipine hydrochloride extended release matrix tablets using response surface methodology. *Int J Pharm* 2005; 289: 87-95.

17. Riis T, Bauer- Brandl A, Wagner T, Kranz H. pH-independent drug release of an extremely poorly soluble weakly acidic drug from multiparticulate extended release formulations. *Eur J Pharm Biopharm* 2007; 65: 78-84.
18. Dashevsky A, Kolter K, Bodmeier R. pH-independent release of a basic drug from pellets coated with the extended release polymer dispersion Kollicoat SR 30D and the enteric polymer dispersion Kollicoat MAE 30 DP. *Eur J Pharm Biopharm* 2004; 58: 45-49.
19. Thoma K, Ziegler I. Simultaneous quantification of released succinic acid and a weakly drug compound in dissolution media. *Eur J Pharm Biopharm* 1998; 46: 183-190.
20. Varma MVS, Kaushal AM, Garg S. Influence of micro-environmental pH on the gel layer behavior and release of a basic drug from various hydrophilic matrices. *J Control Release* 2005; 103: 499-510.
21. Azarmi S, Farid J, Nokhodchi A, Bahari-Saravi SM, Valizadeh H. Thermal treating as a tool for sustained release of indomethacin from Edragit RS and RL matrices. *Int J Pharm* 2002; 246:171-177.
22. Bravo SA, Lamas MC, Salomon CJ. In-vitro studies of diclofenac sodium controlled- release from biopolymeric hydrophilic matrices. *J Pharm Pharm Sci* 2002; 5: 213-219.
23. Tiwari SB, Murthy TK, Pai MR, Mehta PR, Chowdary PB. Controlled release formulation of tramadol hydrochloride using hydrophilic and hydrophobic matrix system. *AAPS Pharm Sci Tech* 2003; 4: Article 31.
24. Mohammadi Samani S, Montaseri H, Kazemi A. The effect of polymer blends on release profiles of diclofenac sodium from matrices. *Eur J Pharm Biopharm* 2003; 55: 351-355.
25. Bravo SA, Lamas MC, Salomon CJ. Swellable matrices for the controlled-release of diclofenac sodium: Formulation and in-vitro studies. *Pharm Dev Technol* 2004; 9: 75-83.
26. Espinoza R, Hong E, Villafuerte L. Influence of admixed citric acid on the release profile of pelaserin hydrochloride from HPMC matrix tablets. *Int J Pharm* 2000; 201: 165-173.