

مطالعه پلیمرها در ایجاد فرمولاسیونهای با آزاد سازی کنترل شده کاپتوپریل

دکتر داود حسن زاده^۱ - دکتر علی نخودچی^۲ - دکتر نیتا تقی زاده^۳

Title: Evaluation of polymers produced controlled release formulations of captopril

Authors: Davoud Hassanzadeh¹, Ali Nokhodchi², Nita Taghizadeh³

Abstract: Captopril is an angiotension-converting enzyme inhibitor used in the treatment of hypertension. It is freely water soluble and has an elimination half-life after oral dose of 1.7 h. Various methods are available to formulate water soluble drugs into sustained release dosage forms by retarding the dissolution rate. One of the methods used to control drug release and hence, prolong therapeutic activity is to use hydrophilic and lipophilic polymers. In this study the effects of various polymers (hydroxypropylmethylcellulose, ethylcellulose and sodium carboxymethylcellulose) and surfactants (sodium lauryl sulphate, cetyltrimmonium bromide and arlacel 60) on the release rate of captopril were investigated. The results showed that an increase in the amount of HPMC K15M resulted in a reduction in the release rate of captopril from matrices. When the HPMC was partly replaced by NaCMC (the ratio of HPMC: NaCMC was 5:1) the release rate of the drug significantly decreased. However, there was no significant difference in release rate of captopril from matrices produced with the ratios of 5:1 and 2:1 of HPMC:NaCMC. The presence of lactose in matrices containing HPMC and NaCMC increased the release rate of captopril. It was interesting that although partial replacement of HPMC by EC reduced the release rate of the drug (ratio of HPMC: EC was 2:1), when the ratio of HPMC:EC was reduced to 1:1 the release rate was increased. The effects of various surfactants on the release rate of captopril from HPMC:EC (1:1) matrices was also investigated. The results showed that the surfactants did not significantly change the release rate of the drug. Release data were examined kinetically and the ideal kinetic models were estimated for the drug release.

Key Words: *Polymers, Produced Captopril, Controlled release, Surfactants.*

1- Associated Professor, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences

2- Assistant Professor, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences

3- Pharm.D

۱- دانشیار دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۲- استادیار دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۳- دکتر داروساز

خلاصه

کاپتوپریل مهار کننده آنزیم تغییر دهنده آنژیوتانسین است که در درمان فشار خون استفاده میشود. داروی محلول در آب بوده و نیمه عمر خوارگی آن ۱/۷ ساعت می باشد روشهای گوناگونی برای فرموله نمودن داروهای محلول در آب بصورت اشکال دارویی آهسته رهش در دسترس میباشد که یکی از روشهای مورد استفاده از پلیمرهای هیدروفیل و هیدروفوب می باشد در این مطالعه اثرات پلیمرهای هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، اتیل سلولز و سدیم کربوکسی متیل سلولز و همچنین تاثیر سورفکتانتهای مختلف سدیم لوریل سولفات، ستیل تری متیل آمونیوم بروماید و آرالسل ۶۰ روی آزاد شدن دارو مورد تحقیق قرار گرفته است. نتایج نشان داد که افزایش در مقدار هیدروکسی پروپیل متیل سلولز باعث کاهش سرعت آزاد شدن دارو از ماتریکس های مربوطه میشود. وقتی که قسمتی از HPMC بوسیله NaCMC جایگزین میگردد سرعت آزاد شدن دارو بطور معنی داری کاهش پیدا می کند. با وجود این، اختلاف معنی داری بین سرعت آزاد سازی از ماتریکس های تهیه شده با نسبتهای مختلف HPMC:NaCMC (۵:۱ و ۱:۲) وجود نداشت. حضور لاکتوز در ماتریکس های حاوی HPMC و NaCMC سرعت آزاد شدن دارو را افزایش داد در این تحقیق مشاهده گردید که جابجائی HPMC با EC سرعت آزاد سازی را کاهش داده ولی نزدیک شدن نسبتهای HPMC به EC باعث افزایش سرعت آزاد سازی دارو گردیده است. تاثیر سورفکتانتهای مختلف در سرعت آزاد سازی دارو نشان داد که این پارامتر بطور معنی داری بوسیله نوع سورفکتانت تغییر پیدا نمی کند. داده ها از دیدگاه سینتیک آزادسازی مورد بررسی قرار گرفتند و بهترین مدل کینتیکی برای رهش دارو بر آورده شد.

کل واژگان: کاپتوپریل، آزاد سازی کنترل شده، پلیمرها، ماتریکس های پلیمری، سورفکتانت

مقدمه

مکانیسم های رهش دارو از سیستم های ماتریکسی را که متورم میشوند بیشتر مورد بررسی قرار دادند که در آن لایه ژلی اطراف ماتریکس تشکیل میشود که رهش دارو را کنترل می کند (۴). مطالعه حاضر تاثیر پلیمرهای HPMC، NaCMC، اتیل سلولز و مخلوط آنها را روی رهش کاپتوپریل مورد بررسی قرار می دهد همچنین تاثیر سورفکتانتهای مختلف آنیونی، کاتیونی و غیر یونی را روی رهش دارو از ماتریکس های HPMC را مورد مطالعه قرار می دهد.

بخش تجربی

مواد

کاپتوپریل خریداری شده از شرکت (ایران دارو، ایران) متوسل K15M (Colorcon, UK) NaCMC، اتیل سلولز (Aqualan, France) (مرک)، لاکتوز (مرک)

کاپتوپریل مهار کننده آنزیم تغییر دهنده آنژیوتانسین بوده که در درمان فشار خون مورد استفاده قرار می گیرد (۱) این دارو کاملاً محلول در آب بوده و نیمه عمر حذف این دارو در بدن ۱/۷ ساعت میباشد (۲) توسعه فرمولاسیون آهسته رهش مناسب برای این دارو مزایای بسیاری دارد که از آن جمله میتوان به کاهش دفعات مصرف دارو و به حداقل رساندن نوسانات خونی اشاره نمود. آزاد شدن ترکیبات دارویی محلول در آب معمولاً سریع بوده روی این اصل توجه بیشتری به این نوع داروها میشود. قرصهای ماتریکسی مدتهای مدیدی است که برای آهسته رهش کردن داروها استفاده میشود و هیگوجی اولین شخصی بود که آنالیز ریاضی چنین رهشی را عرضه نمود (۳). بومبا و همکاران

مدت ۶ ساعت دیگر آزاد شدن دارو در این محیط مورد بررسی قرار گرفت غلظت نمونه های برداشت شده از محیط انحلال توسط دستگاه اسپکتروفتومتر در طول مجهای ۲۰۵ و ۲۰۶ بترتیب برای محیط اسیدی و بافری تعیین گردید.

جدول ۱- ترکیب فرمولاسیونهای مختلف ماتریکسهای کاپتوپریل

کلا فرمولاسیون	لاکتوز	HPMC	NaCMC	اتیل سلولوز	CTAB	آرلاسل ۶۰	SLS
F1	-	۵۰	-	-	-	-	-
F2	-	۱۰۰	-	-	-	-	-
F3	-	۱۵۰	-	-	-	-	-
F4	-	۱۲۵	۲۵	-	-	-	-
F5	-	۱۰۰	۵۰	-	-	-	-
F6	۲۵	۱۰۰	۲۵	-	-	-	-
F7	۵۰	۷۵	۲۵	-	-	-	-
F8	-	۱۰۰	-	۵۰	-	-	-
F9	-	۷۵	-	۷۵	-	-	-
F10	-	۷۵	-	۷۵	-	-	۵
F11	-	۷۵	-	۷۵	-	-	۱۰
F12	-	۷۵	-	۷۵	-	-	۲۰
F13	-	۷۵	-	۷۵	-	۵	-
F14	-	۷۵	-	۷۵	-	۱۰	-
F15	-	۷۵	-	۷۵	-	۲۰	-
F16	-	۷۵	-	۷۵	۵	-	-
F17	-	۷۵	-	۷۵	۱۰	-	-
F18	-	۷۵	-	۷۵	۲۰	-	-

نتایج

تاثیر پلیمرهای EC, NaCMC, HPMC و لاکتوز روی سرعت آزاد شدن کاپتوپریل از ماتریکس های مربوطه در شکل (۱) آمده است. نتایج نشان می دهد که با افزایش غلظت پلیمر HPMC، کاهش در سرعت آزادسازی دارو دیده میشود (فرمولاسیونهای F1 الی F3). این شکل همچنین نشان می دهد که جایگزینی NaCMC با لاکتوز یا HPMC بترتیب باعث کاهش سرعت رهش و افزایش رهش دارو

آلمان)، استتارات منیزیوم (BOH, UK) و تووین ۸۰ (مرک، آلمان) آرلاسل ۶۰ سدیم لوریل سلفات (BDH, UK) و ستیل تری متیل آمونیوم بروماید مورد استفاده قرار گرفتند.

روش کار

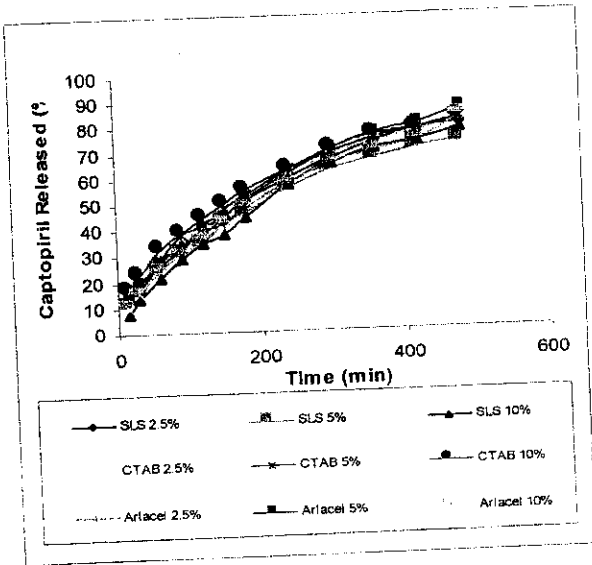
تهیه قرصها: ماتریکس های کاپتوپریل با اختلاط کاپتوپریل با پلیمر(ها) و استتارات منیزیوم و پرس نمودن مخلوط حاصله با دستگاه قرص سازی تهیه شدند. برای تحقیق در مورد اثر نوع سورفکتانت و غلظت آن مخلوط پلیمرهای HPMC و EC انتخاب شده و سورفکتانت وارد فرمولاسیون گردید مخلوط حاصله ۱۵ دقیقه بطور کامل مخلوط شده و سپس استتارات منیزیوم به مخلوط حاصله اضافه گردید و بمدت ۲ دقیقه عمل اختلاط ادامه پیدا کرد. سپس مخلوط حاصله توسط دستگاه قرص زنی بصورت قرصهایی بقطر ۹ میلی متر ساخته شدند. اجزاء تشکیل دهنده فرمولاسیونها در جدول ۱ آمده است.

مطالعات سرعت انحلال

روش سبب دوار فارماکوپه آمریکا برای بررسی سرعت انحلال ماتریکس های تهیه شده از آب مقطر حاوی اسید کلریدریک با $pH = 1/2$ و همچنین آب مقطر حاوی بافر فسفات با $pH = 6/8$ به عنوان محیطهای انحلال در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفته است. سرعت بهم زن دستگاه انحلال روی ۱۰۰ دور در دقیقه تنظیم گردید. ماتریکس در ۹۰۰ میلی لیتر آب مقطر با $pH = 1/2$ در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد بمدت ۲ ساعت قرار گرفتند.

در فواصل زمانی مناسب جهت تعیین مقدار داروی آزاد شده نمونه برداری انجام گرفت پس از ۲ ساعت pH محیط انحلال از $1/2$ به $6/8$ تغییر داده شد و

شکل ۲ تاثیر سورفکتانتها را روی رهش دارو از ماتریکس های HPMC-EC نشان می دهد. لازم به ذکر است که در این تحقیق غلظتهای مختلفی از سورفکتانت از ۵ الی ۱۰ درصد مورد مطالعه قرار گرفته و فقط یکی از غلظتهای مربوطه در این شکل آمده است به منظور بررسی نحوه رهش دارو و تفسیر داده های رهش از ماتریکس ها از معادله ۱ استفاده شده است.



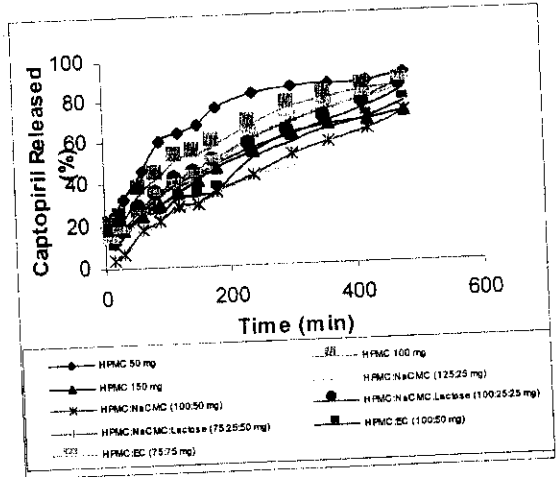
شکل ۲ - تاثیر سورفکتانتها روی رهش دارو از ماتریکس های HPMC-EC

$Q = Kt^n$ که در این معادله Q درصد داروی رهش یافته در زمان t, K ثابت معادله است که وابسته به خصوصیات ساختمانی و هندسی سیستم بوده و n توان رهش بوده که نشانگر مکانیسم رهش دارو می باشد (۵). نتایج حاصل از برآزش داده ها با معادله ۱ در جدول ۲ آمده است.

بحث

همانطوریکه از شکل ۱ مشخص است افزایش در مقدار پلیمر HPMC وارد شده در فرمولاسیون باعث کاهش رهش دارو می گردد از آنجائی که این پلیمر قادر است که پس از جذب آب لایه ای از ژل در اطراف ماتریکس تشکیل دهد لذا با افزایش غلظت پلیمر ویسکوزیته این لایه افزایش پیدا کرده و باعث کاهش

می گردد. در این شکل همچنین نتایج حاصل از تاثیر اتیل سلولز در رهش دارو نشان داده شده است.



شکل ۱ - تاثیر انواع پلیمرها و لاکتوز روی سرعت آزاد شدن کاپتوپریل از ماتریکس های مربوطه

جدول ۲ - مقادیر R, K, t بر اساس معادله ۱ برای فرمولاسیونهای مختلف کاپتوپریل

R	N	K	کد فرمولاسیون
۰/۹۶۶	۰/۳۸	۹/۵۰	F1
۰/۹۴۴	۰/۴۶	۵/۳۸	F2
۰/۹۸۸	۰/۵۲	۳/۱۴	F3
۰/۹۸۵	۰/۸۵	۰/۴۱	F4
۰/۹۸۳	۰/۸۲	۰/۴۹	F5
۰/۹۹۴	۰/۵۰	۳/۵۶	F6
۰/۹۹۵	۰/۴۹	۴/۱۷	F7
۰/۹۸۳	۰/۶۲	۱/۶۹	F8
۰/۹۹۳	۰/۵۹	۲/۲۷	F9
۰/۹۹۷	۰/۵۵	۲/۹۱	F10
۰/۹۹۳	۰/۵۷	۲/۳۸	F11
۰/۹۹۱	۰/۶۶	۱/۴۶	F12
۰/۹۹۵	۰/۶۰	۲/۱۳	F13
۰/۹۹۸	۰/۵۳	۳/۳۰	F14
۰/۹۹۸	۰/۴۶	۴/۹	F15
-	۰/۵۳	۳/۱۱	F16
۰/۹۹۵	۰/۵۵	۲/۹۶	F17
۰/۹۹۸	۰/۵۹	۲/۲۱	F18

رهش دارو از ماتریکس ها خواهد شد بطوریکه افزایش مقدار پلیمر از ۵۰ به ۱۵۰ میلی گرم باعث کاهش رهش دارو از ۸۸ درصد به ۶۳ درصد در زمان ۴ ساعت می گردد. بنابراین با تغییر مقدار پلیمر HPMC در ماتریکس کاپتوپریل میتوان به سرعتهای آزاد سازی مختلفی نائل شد. شکل ۱ همچنین نشان می دهد که وارد نمودن پلیمر هیدروفیل NaCMC در ماتریکس های حاوی HPMC باعث کاهش رهش دارو می گردد (فرمولاسیون F3 را با F4 مقایسه کنید) علت امر این است که NaCMC باعث افزایش ویسکوزیته لایه ژلی ایجاد شده در اطراف ماتریکس میشود به عبارت دیگر این دو پلیمر در کنار همدیگر اثر سینرژیستی روی ویسکوزیته حاصله دارند. با وجود این، اختلاف معنی داری بین فرمولاسیون F4 و F5 وجود ندارد که بترتیب حاوی ۲۵ و ۵۰ میلی گرم NaCMC در فرمولاسیون می باشد نتایج نشان میدهد که NaCMC تا حدی می تواند باعث افزایش ویسکوزیته لایه ژلی یا کاهش رهش دارو از ماتریکسهای پلیمری HPMC گردد.

نتایج حاصل از تاثیر لاکتوز روی رهش کاپتوپریل از ماتریکس های پلیمری HPMC که در شکل ۱ آمده است (F6, F7) نشان می دهد، از آنجائی که لاکتوز اکسیبیان محلول در آب بوده و در آب داخل ماتریکس حل می شود این عمل باعث کاهش تورم و تورتوزیته و مسیر انتشار دارو می گردد لذا بدینوسیله وجود لاکتوز در فرمولاسیون باعث افزایش رهش دارو خواهد شد. بطور کلی نتایج نشان می دهد که با تغییر نسبت پلیمرها به یکدیگر یا به اکسیبیان محلول در آب می توان رهشهای مطلوب و مورد نظر را بدست آورد.

نتایج حاصل از تاثیر غلظت اکسیبیان اتیل سلولز روی رهش نشان می دهد افزایش غلظت از مقدار ۵۰ میلی گرم در فرمولاسیون باعث کاهش

رهش دارو از ماتریکس های پلیمری میگردد ولی با افزایش مقدار اتیل سلولز به ۷۵ میلی گرم باعث افزایش رهش دارو می گردد که دلیل این امر به علت کاهش سختی قرصها با افزایش مقدار اتیل سلولز می باشد که نمی توانند قرصهائی با استحکام بالا تشکیل دهند که در محیط انحلال دچار فرسایش سریع می گردند. برای تحقیق این موضوع که آیا سورفکتانتها می توانند رهش کاپتوپریل از ماتریکسهای پلیمری HPMC را تحت تاثیر قرار دهند غلظتهای مختلفی از سورفکتانت از صفر الی ۱۰ درصد انتخاب و وارد فرمولاسیون گردید. نتایج نشان داد که وجود SLS در فرمولاسیون باعث کاهش سرعت رهش دارو از فرمولاسیون می گردد (مقایسه فرمولاسیون F11 با F14). در حالیکه مقایسه فرمولاسیون F11 با F17 که حاوی ۱۰ درصد سورفکتانت کاتیونی CTAB می باشد نشان می دهد که سرعت رهش دارو در حضور این سورفکتانت کاتیونی افزایش می یابد. کاپتوپریل دارای دو PKa می باشد که بترتیب برابر ۳/۷ (اسید ضعیف) و ۸/۹ (باز ضعیف) هستند از آنجائی که در محیط اسیدی این دارو یونیزه خواهد شد و بصورت کاتیونی در می آید (۹۹ درصد دارو در محیط اسیدی یونیزه میشود) لذا این دارو قادر خواهد بود که با سورفکتانت آنیونی SLS کمپلکس تشکیل داده و رهش دارو کاهش می یابد در محیط بافری نیز از آنجائی که کاپتوپریل هم دارای عامل کربوکسیل بوده و هم دارای عامل نیتروژن می باشد لذا در این pH این دارو می تواند بصورت بار منفی را روی گروه کربوکسیل و بار مثبت را روی عامل نیتروژن داشته باشد. لذا این دارو میتواند در محیط بافری با SLS کمپلکس تشکیل داده و باعث رتارداسیون گردد. ولی سورفکتانت کاتیونی بار موافق کاپتوپریل در محیط اسیدی را خواهد داشت لذا این سورفکتانت از طریق کاهش کشش سطحی (۶) و افزایش محلولیت دارو در داخل ماتریکس باعث افزایش در رهش دارو می گردد. نتایج تاثیر آرناسل ۶۰ در رهش

ماتریکس باعث افزایش مقدار n میگردد بطوریکه در فرمولاسیون F3 مقدار n برابر $0/52$ می باشد که نشانگر مکانیسم انتشار دارو از ماتریکس میباشد. وارد نمودن NaCMC باعث افزایش مقدار n میگردد چرا که NaCMC محلول در آب بوده و براحتی فرسایش پیدا می کند. وجود سورفکتانت آنیونی SLS باعث افزایش مقدار n از $0/52$ به $0/66$ میگردد در حالیکه وجود سورفکتانت کاتیونی باعث کاهش مقدار n می شود. همچنین وارد نمودن سورفکتانت غیر یونی آرلاسل ۶۰ باعث افزایش مختصری در مقدار n می گردد. بطور کلی میتوان نتیجه گرفت که غلظت سورفکتانتها و نوع آنها و پلیمرها نه تنها باعث تغییر در رهش دارو میگردد بلکه باعث تغییر الگوی رهش نیز میشوند و با انتخاب پلیمر مناسب و سورفکتانت مناسب می توان به رهش مطلوب نائل شد.

دارو نشان داد که آرلاسل تاثیر جزئی در رهش دارو داد. و علت این است که این سورفکتانت غیر یونی بوده و نمی تواند با دارو وارد واکنش گردد. همانطوریکه در بخش نتایج ذکر گردید معادله ۱ برای بررسی نحوه رهش و مکانیسم رهش مورد استفاده قرار گرفت مطالعات قبلی نشان داده است که وقتی n معادله بزرگتر از $0/5$ و کوچکتر از ۱ باشد انتقال non-Fickian بوده در صورتی که $n=1$ باشد آزاد سازی درجه صفر خواهد بود در واقع وقتی که n به سمت ۱ میل می کند می توان گفت که به رهش درجه صفر نزدیکتر میشویم به عبارت دیگر در $n=1$ فقط فرسایش تدریجی پلیمر باعث رهش دارو خواهد شد. نتایج حاصله که در جدول ۲ آمده است نشان می دهد که افزایش غلظت HPMC در

References:

- 1- Martindale, The Extra Pharmacopoeia, the Pharmaceutical Press, London, 1977. ۱۳۸ .
- 2- Duchin K.L., Singhavi S.M., Willard D.A., Migdalof B.H. and McKinstry D.N., Captopril kinetics. Clin. Pharmacol. Ther., 1982, 31, 452-458.
- 3- Higuchi T., Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. J. Pharm. Sci., 1963, 52, 1145-1149.
- 4- Bomba M., Puisieux F., Marty J.P., Carstensen J.T., Release mechanisms in gel forming sustained release preparations. Int. J. Pharm., 1979, 2, 307-315.
- 5- Ritger P.L., Peppas N.A., A simple equation for describing of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. J. Controlled Release, 1987, 5, 37-42.
- 6- Dakkuri A., Schroeder H.G., Deluca P.P., sustained release from inert wax matrices. II. Effect of surfactants on tripelennamin hydrochloride release. J. Pharm. Sci., 1978, 67, 355-357.
- 7- Ford J.L., Mitchell K., Rowe P., Armstrong D.J., Elliott P.N.C., Rostron C. and Hogan J.E., Mathematical modeling of drug release from hydroxypropylmethyl cellulose matrices: effect of temperature. Int. J. Pharm., 1991, 71, 95-104.