فرمولاسيون ماتريكسهاي آهسته رهش ترفنادين

جلال حنايي[۱]، محمد برزگر جلالي* [۲و۱]
دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي تبريز[۱]، مركز تحقيقات نانو فناوري داروئي دانشگاه علوم پزشكی تبريز[۲]
تاريخ دريافت: ۸۴/۳/۱، تاريخ پذيرش: ۸٤/۵/۳

Formulation of terfenadine controlled-release matrices

Hanaee J., Barzegar-Jalali M.*
Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Pharmaceutical Nanotechnology, Tabriz University of Medical .Sciences, Tabriz-Iran
Received: 2005/5/22, Accepted: 2005/7/6

OBJECTIVES: Terfenadine, as an antihistaminic agent, is widely used to control seasonal allergy such as rhinitis. Terfenadine is in fact a prodrug and is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract. It undergoes extensive first-pass metabolism in the liver to its active metabolite the carboxylic acid derivative fexofenadine. Sustained or controlled- release dosage forms favor the strategy of therapy by minimizing the side effects via reducing terfenadine plasma concentration which is the main cause of its cardiotoxicity as well as maximizing the patient compliance. However, few studies have been conducted to formulate the controlled-release dosage forms. Thus, in the current investigation in an attempt to formulate oral controlled-release terfenadine. **METHODS:** We have directly compressed terfenadine with a designated mixture of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) and magnesium stearate using 13.5, 54.0 and 67.5 MPa compression pressure. Also two conventional tablets (home and foreign made) as well as the drug powder were included in the release studies. The content uniformity of the matrices and the tablets were assessed. Further, the release profiles of the prepared matrices were evaluated exploiting various classical kinetics models i.e., Weibull, Hixon-Crowell cube root, Higuchi square root of time, probability linear and log linear, first-order, zero-order and polynomial model comprising erosion and diffusion terms. Among the models used, the data was fitted best to the polynomial model with lag time. **RESULTS:** No significant difference was detected for content uniformity. The release of the drug from the matrices was markedly dependent on the compression pressure, that is the higher the pressure the lower is the release rate and hence the longer the complete release time. The complete release times were 480, 510 and 570 min for the compression pressure of 13.5, 54.0 and 67.5 MPa, respectively. The conventional tablets and the drug powder exhibited rapid dissolution compared to matrices. **CONCLUSION:** Based upon our results, it appears that the terfenadine HPMC matrix provides reliable sustained characteristics from release rate point of view.
Key words: *Terfenadine, HPMC matrix, Compression pressure, Release rate, Sustained-release.*

زمينه و هدف: ترفنادين جزو داروهاي ضد هيستامين بوده و در درمان آلرژيهاي فصلي كاربرد دارد. ترفنادين در واقع يک پيش دارو است و متعاقب تجويز خوراكي در عبور اول كبدي به شدت متابوليزه و به متابوليت فعال يعني مشتق كربوكسيله آن فكسو فنادين تبديل مي شود. فرم آهسته رهش ترفنادين مي تواند با افزايش متابوليزم كبدي و كاهش غلظت پلاسمايي ترفنادين عارضه قلبي آن را كاهش دهد و نيز موجب افزايش پذيرش آن توسط بيماران گردد. عليرغم اين مسئله مطالعه اندكي در ارتباط با فرم آهسته رهش اين دارو صورت گرفته است. **روش ها:** در مطالعه حاضر، فرمولاسيونهاي آهسته رهش ترفنادين با استفاده از پليمر هيدروكسي پروپيل متيل سلولز (HPMC) به روش كمپرسيون مستقيم در فشارهاي مختلف (۱۳/۵، ۵۴/۰ و ۶۷/۵ مگاپاسكال) تهيه شدند. سپس يكنواختي محتواي داوبي قرصهاي ماتريكسي مورد بررسي قرار گرفت. **يافته ها:** ازنقطه نظر يكنواختي توزيع ماده مؤثره، تفاوت معني داري بين ماتريكسها مشاهده نشد. سرعت رهش دارو از ماتريكسها با استفاده از مدلهاي كينتيكي رايج (نظير درجه اول، درجه صفر، هيگوشي، ويبول، هيكسون-كراول، احتمالات خطي و لگاريتمي و مدل چند جمله اي در برگيرنده فرايندهاي فرسايش و نفوذ) مورد ارزيابي قرار گرفتند. كينتيك روند انحلال به خوبي از مدل چند جمله اي حاوي زمان تاخير با ضرايب تعيين بين ۰/۹۹۲ تا ۰/۹۹۹ تبعيت كرد. تفاوت قابل توجهي بين سرعت آزاد شدن دارو از ماتريكسهاي تهيه شده در فشارهاي متفاوت مشاهده شد به طوري كه زمان رهش كامل با فشار كمپرسيون ارتباط مستقيم داشت و بين ۴۸۰ الي ۵۷۰ دقيقه متغيير بود. سرعت رهش دارو از قرص هاي داخلي و خارجي و نيز پودر دارو بسيار بالا بود. **نتيجه گيري:** نتايج حاصل نشان مي دهد كه ترفنادين به صورت ماتريكسهاي تهيه شده، داراي رهش آهسته بوده كه سرعت آن تابع فشار كمپرسيون مي باشد.
واژه هاي كليدي: *ترفنادين، ماتريكس HPMC، فشار كمپرسيون، طولاني رهش.*

*نويسنده مسئول: دكتر محمد برزگر جلالي، استاد، دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي تبريز، مركز تحقيقات نانو فناوري داروئي دانشگاه علوم پزشكی تبريز، تلفن: ۳۳۹۲۵۹۵، نمابر: ۳۳٤٤۷۹۸

**Corresponding Author: Dr.Mohammad Barzegar-Jalali, Professor, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Pharmaceutical Nanotechnology, Tabriz University of Medical Sciences, Tel: 3392595; Fax: 3344798; E-mail: barzegar_jalali@yahoo.com*

۱- مقدمه

ترفنادين مشتق پي پريديني و پيش داروي ضد هيستاميني (مسدود كننده گيرده H1) است كه پس از مصرف خوراكي به سرعت جذب شده و در عبور اول كبدي به شدت متابوليزه و تبديل به متابوليت فعال يعني مشتق كربوكسيله فكسوفنادين ميشود اين مشتق كربوكسيله بر خلاف ساير داروهاي انتي هيستاميني فاقد اثر خواب آوري مي باشد و در معالجه رينيت و احتقان هاي مخاطي آلرژيك و حساسيت هاي پوستي به كار مي رود (۱). مهمترين عارضه جانبي ترفنادين اثرات سوء قلبي آن است (۱) و معمولا پس از مصرف شكلهاي دارويي متداول كه سرعت انحلال و متعاقبا جذب دارو از آنها بسيار بالا است اتفاق مي افتد. علت عمده كارديوتوكسيسيته به خود ترفنادين نسبت داده مي شود و فكسوفنادين اين اثر سوء را ندارد (۲) بنابراين براي جلوگيري از بروز عارضه جانبي، ترفنادين به صورت آهسته رهش فرموله شده است و بر اساس اطلاعات موجود در مجلات علمي تنها شكل آهسته رهش اين دارو ميكروبالونهاي خوراكي آن است (۳). علاوه بر كاهش عوارض جانبي دارو از طريق كاهش غلظت پلاسمايي ترفنادين، فرم آهسته رهش ميزان پذيرش و تبعيت بيماران از دستور دارويي را نيز افزايش مي دهد. عليرغم اين امر هنوز در ايران ترفنادين به صورت فرم آهسته رهش و يا با رهش كنترل شده عرضه نمي شود. در تحقيق حاضر قرصهاي ماتريكسي ترفنادين با استفاده از درصد معيني از پليمر HPMC تحت فشارهاي كمپرسيون مختلف تهيه، و پس از اندازه گيري يكنواختي محتواي دارويي، سرعت رهش دارو از ماتريكس ها مورد ارزيابي قرار گرفتند. سپس مدلهاي كينتيكي رايج (درجه اول، درجه صفر، هيگوشي، ويبول، هيكسون-كراول و احتمالات خطي و لگاريتمي و مدل چند جمله اي در برگيرنده فرايندهاي فرسايش و نفوذ) به منظور روشن ساختن مكانيسم آزاد سازي به كار گرفته شدند. جهت ارزيابي رهش دارو از ماتريكس ها، سرعت رهش دو نوع قرص داخلي و خارجي و نيز پودر ترفنادين با هدف مقايسه مورد آزمايش قرار گرفتند.

۲- مواد و روش ها

۲-۱: مواد

ترفنادين از كارخانه Gedeon Richter مجارستان و هيدروكسي متيل سلولز (با ويسكوزيته ۱۶/۹۴ سانتي پواز) از كارخانه Yocohama ژاپن تهيه گرديد. قرص هاي معمولي ۶۰ ميلي گرمي ترفنادين ساخت كارخانه كيميدارو (ايران), T_1 و قرص Allerplus از كارخانه هوخست (شعبه ايتاليا), T_2 بود. بقيه مواد مورد استفاده از دو شركت سيگما يا مرك آلمان تهيه گرديد.

۲-۲: روش

۲-۲-۱: فرمولاسيون ماتريكس ترفنادين

ماتريكسهاي ۵۰۰ ميلي گرمي، حاوي ۲۰ درصد ترفنادين (۱۰۰ ميلي گرم)، ۷۹/۵ درصد پليمر HPMC (به عنوان كنترل كننده رهش دارو) و ۰/۵ درصد استئارات منيزيم (به عنوان لوبريكانت) به روش كمپرسيون مستقيم در فشارهاي مختلف (۱۳/۵، ۵۴/۰ و ۶۷/۵ مگاپاسكال) با استفاده از دستگاه كمپرسور دستي كارخانه Riken، (ژاپن) تهيه شدند. قطر اين ماتريكسها ۱ سانتي متر بود و به ترتيب با حروف F1، F2 و F3 نشان داده مي شوند.

ميزان سختي ماتريكس ها به كمك دستگاه اندازه گيري سختي تعيين ومشخص شد كه آنها تا ۱۲ كيلو گرم را تحمل مي كنند. براي بررسي يكنواختي محتوي دارويي ماتريكسها و قرصهاي معمولي، ۵ عدد ماتريكس يا قرص به طور تصادفي از ميان ۴۰ عدد انتخاب شدند.

پس از صلايه كردن و انحلال آن ها در اسيد كلريدريك ۰/۱ مولار، غلظت محلول ها به روش اسپكتروفتومتري ماوراء بنفش UV -160، شيمادزو (ژاپن) در طول موج ۲۰۶/۲ نانو متر و با كمك نمودار كاليبراسيون تعيين شد. معادله نمودار كاليبراسيون عبارت از $C= ۱/۶۸۳۹ A+۰/۰۳۶۳$ با ضريب همبستگي ۰/۹۹۹ بود كه C غلظت دارو بر حسب ميلي گرم بر ۱۰۰ ميلي ليتر و A ميزان جذب نوري بود.

۲-۲-۲: بررسي سرعت انحلال و رهش ترفنادين

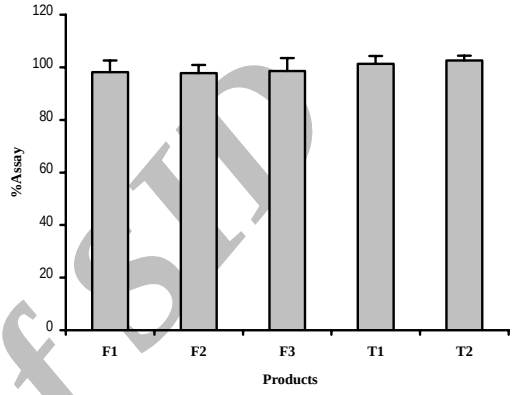
سرعت انحلال ترفنادين از ماتريكسهاي تهيه شده، قرص ها و پودر با استفاده از روش سبد دوار USP اندازه گيري شد. ميزان انحلال براي فواصل زماني معين با كمك دستگاه انحلال (اسيد كلريدريك ۰/۱ مولار به حجم ۹۰۰ ميلي ليتر، دماي ۳۷ درجه سانتي گراد، ۱۵۰ دور در دقيقه) انجام شد.

استفاده از اسيد كلريدريك به عنوان محيط انحلال براي برقراري شرايط سينك ضرورت داشت زيرا محلوليت ترفنادين كه يک باز ضعيف است (۱) در اين محيط بيشتر از pH هاي بالا است. غلظت دارويي حل شده در هر زمان به روش اسپكتروفتومتري مذكور و با استفاده از نمودار كاليبراسيون تعيين گرديد.

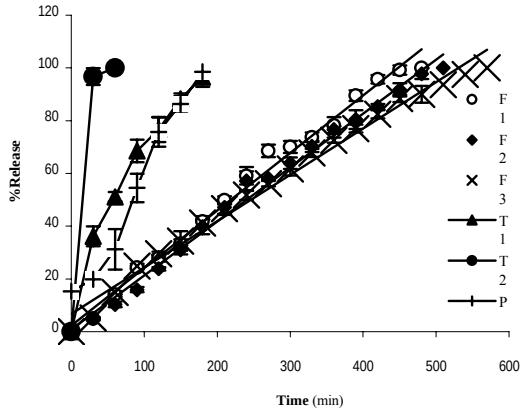
در هر نمونه برداري، ۶ ميلي ليتر برداشت، و مساوي آن اسيد كلريدريك ۰/۱ مولار اضافه شد. سپس تصحيحات لازم در غلظت دارو در نمونه هاي برداشتي اعمال شد. براي هر شكل دارويي اين آزمايشات ۳ بار تكرار شد.

۳- نتايج

در نمودار ۱ نتايج يكنواختي محتوي دارويي ماتريكس هاي تهيه شده و قرص هاي معمولي ترفنادين نشان داده شده است. ميانگين درصد محتوي دارويي ماتريكس هاي تهيه شده و قرص هاي معمولي ترفنادين ايراني و خارجي به ترتيب۴/۵۲±۹۸/۱۰، ۲/۹۵±۱۰۱/۳۰ و ۱/۸۴±۱۰۲/۶۰ بود.

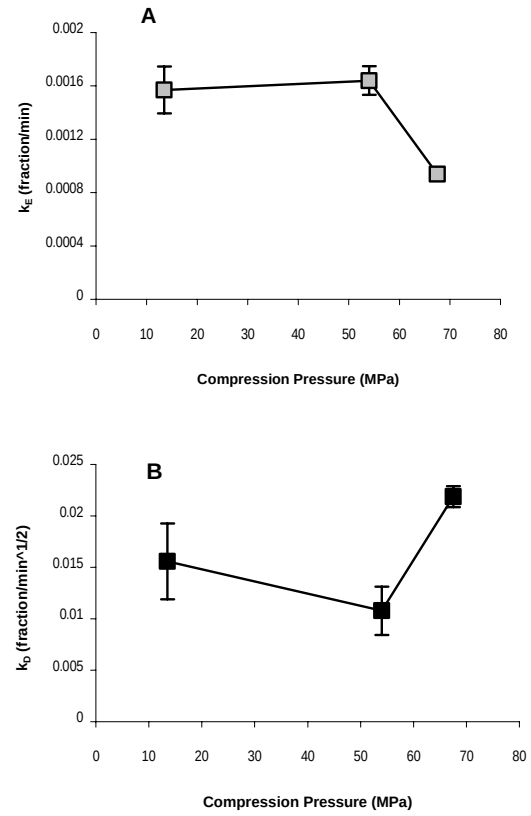


نمودار ۱: يكنـواختي محتـوي دارويي ماتريكس هاي تهيـه شده و قرص هاي معمولي ترفنادين. اختلاف معني داري (p>0.05) از نظر محتوي بين فراورده ها ديده نشد. هر هيستوگرام نشانگر ۵ بار آزمايش بوده و خطوط عمود بر آنها بيانگر انحراف معيار مي باشد.



نـمودار ۲: فـراكسيـون تـرفناديـن رهش يافتـه در زمان هاي مختلف از ماتـريكس هاي تهيه شده و قرص هاي معمولي و پودر آن. F1 - F3، T1، T2 و P به ترتيب نشان دهنده ماتريكس هاي تهيه شده در فشار۱۳/۵، ۵۴/۰ و ۶۷/۵ مگا پـاسكال و قرص هاي مـعمولي ساخت ايـران و ايـتـاليـا و پـودر داروي خالص ميباشد. سمبل ها ميـانگيـن داده هاي تـجربي و منحني هاي مربوط بـه ماتريكس ها حاصل بـرازش داده ها بـه مـعادله دو جمله اي $F = k_E(t-t_0) + k_D(t-t_0)^{1/2}$ مي باشد.

بر اساس آناليز واريانس و آزمون چند دامنه (Tukey)، اختلاف معني داري (p>0.05) از نظر محتواي دارويي بين فراورده ها ديده نشد.



نمودار ۳: رابطه بين ثوابت سرعتهاي فرسايش (A)، نفوذ (B) و زمان رهش كامل (C) با فشار كمپرسيون براي ماتريكسهاي تهيه شده. F1 - F3 به ترتيب نشان دهنده ماتريكسهاي تهيه شده در فشار ۱۳/۵، ۵۴/۰ و ۶۷/۵ مگا پاسكال مي باشد. هر نقطه ميانگين ۳ بار آزمايش مي باشد. خطوط عمودي بيانگر انحراف معيار است.

ميزان رهش دارو از ماتريكس هاي تهيه شده با استفاده از مدلهاي كينتيكي كلاسيك نظير درجه اول، درجه صفر، هيگوشي، ويبول، هيكسون-كراول، احتمالات خطي و لگاريتمي و مدل چند جمله اي در برگيرنده فرايندهاي فرسايش و نفوذ مورد ارزيابي قرار گرفتند و نمودار ۲ نشان دهنده نتايج حاصل از فراكسيون ترفنادين رهش يافته از ماتريكس هاي تهيه شده براساس معادله چند جمله اي

در برگيرنده فرايندهاي فرسايش و نفوذ (معادله ۱) و نيز نمودار رهش دارو از قرص هاي معمولي و پودر آن ميباشد.
معادله چند جمله اي مورد استفاده كه بنام معادله پپاس و سالين مشهور است (۴) بدين قرار است:

$$F = k_E(t-t_0) + k_D(t-t_0)^{1/2} \qquad (۱)$$

در اين معادله، F فراكسيون داروي آزاد شده تا زمان t، t_0 زمان تاخير در رهش، k_E و k_D به ترتيب ثوابت سرعتهاي فرسايش ماتريكس و نفوذ مولكولهاي دارو از بدنه ماتريكس مي باشد.
همچنين در نمودار ۳ رابطه بين ثوابت سرعتهاي فرسايش و نفوذ و زمان رهش كامل با فشار كمپرسيون براي ماتريكسهاي تهيه شده مشاهده مي شود.

۴- بحث

آهسته رهش كردن ترفنادين از فرآورده هاي آن مي تواند از عوارض جانبي و ناخواسته قلبي جلوگيري كند زيرا كه اين پيش دارو در عبور اول كبدي فرصت كافي براي تبديل به متابوليت فعال خود را داشته باشد و بدين ترتيب غلظت پلاسمايي ترفنادين كه علت عمده كارديوتوكسيسيته است در پلاسما به حداقل برسد. نتيجه مفيد ديگر آن رعايت منظم دستور دارويي از طرف بيمار بوده كه راهبرد معالجه را با موفقيت قرين مي سازد. با توجه به تجسسهاي به عمل آمده در مجلا ت علمي تنها يك فرآورده در اين زمينه گزارش شده است كه در آن سخن از تهيه ميكروبالونهاي ترفنادين به صورت فرم آهسته رهش رفته است (۳). پليمرهاي به كار رفته در فرمولاسيون اين ميكرو بالونها از نوع آكريليك بودند.
در تحقيق حاضر، مبادرت به تهيه ماتريكسهاي اين دارو به كمك HPMC گرديد. بديهي است كه اين روش از ديدگاههاي اقتصادي و آساني ساخت و پيچيده نبودن به روش تهيه ميكرو بالونها ارجحيت دارد.
همان گونه كه نمودار ۲ نشان ميدهد سرعت رهش ترفنادين از قرص معمولي خارجي بيشترين بوده و بعد از آن به ترتيب قرص معمولي ايراني، پودر دارو و ماتريكسهاي تهيه شده در فشارهاي مختلف قرار دارند. علت رهش سريع دارو از قرص معمولي خارجي، احتمالا در ارتباط با كاربرد اكسيپيانهاي مطلوب و تكنيك ساخت مي باشد. با اين حال قرصها و نيز پودر دارو در مقايسه با ماتريكسها سرعت رهش بالايي دارند.
از ميان مدل هاي مورد استفاده در برازش داده ها، بهترين نتيجه با معادله چند جمله اي (معادله ۱) بدست آمد. و با توجه به اين نتيجه ميتوان تا حدود زيادي عوامل مؤثر در آزاد شدن دارو از ماتريكسهاي هيدروفيل HPMC تهيه شده را مشخص كرد كه عبارتند از: رسوخ محيط انحلال به بدنه ماتريكس، هيدراتاسيون و تورم پليمر (رهايش relaxation)، تشكيل ژل، نفوذ مولكولهاي حل شده دارو در بدنه ژلي ماتريكس، فرسايش ماتريكس و نيز فرسايش و انحلال ذرات پليمر (۵). فرايندهاي رهايش و فرسايش از كينتيك درجه صفر (جمله اول در سمت راست معادله ۱) و نفوذ از قانون ريشه دوم هيگوشي (جمله دوم در سمت راست معادله ۱) پيروي ميكنند. معادله ۱ براي داده هاي رهش دارو از ماتريكسهاي F1، F2 و F3 توسط عددگذاري(Itration) به كمك نرم افزار SPSS به كار گرفته شد و معادلات مربوطه به ترتيب بدين قرار است:

$F=0.00157\ (t-25.1) + 0.01558\ (t-25.1)^{1/2}$ n=16 (۲)
$R^2=0.992$ MPD=5%

$F=0.00164\ (t-25.5) + 0.01078\ (t-25.5)^{1/2}$ n=17 (۳)
$R^2=0.997$ MPD=6.5%

$F=0.00094\ (t-26.1) + 0.02188\ (t-26.1)^{1/2}$ n=19 (۴)
$R^2=0.999$ MPD=2.2%

R^2 ضريب تعيين, MPD ميانگين قدرمطلق درصد ميزان انحراف فراكسيونهاي محاسبه شده نسبت به ارزش هاي تجربي و n تعداد داده ها در هر سري مي باشد.MPD به وسيله معادله ۵ محاسبه مي شود:

$$MPD = \frac{100}{n}\sum\left(\frac{|F_{calc} - F_{obs}|}{F_{obs}}\right) \qquad (۵)$$

F_{calc} و F_{obs} فراكسيونهاي محاسبه شده و تجربي ميباشد. به طوري كه از معادلات ۲ الي ۴ مشهود است ميزان دخالت نفوذ در رهش به مراتب بيشتر از فرسايش است زيرا ضرايب $t^{1/2}$ كه نشانگر ثابت سرعت نفوذ ميباشد از ضرايب t كه بيانگر ثابت سرعت فرسايش است زيادتر مي باشد. زمان تاخير در رهش دارو بين ۲۵/۱ و ۲۶/۱ دقيقه است. رابطه ثوابت سرعت فرسايش و نفوذ با فشار كمپرسيون كه در نمودار ۳A و ۳B ديده مي شود حاكي از آن اسـت كه آن ها تحت تـأثير فشار كمپرسيون مي بـاشد. تغيير فشار كمپرسيون از ۱۳/۵ تا ۵۴/۰ مگا پاسكال اختلاف چنداني در ثوابت سرعت فرسايش به بار نمي آورد در حالي كه فشار ۶۷/۵ مگا پاسكال كاهش قابل توجهي در سرعت فرسايش ايجاد مي كند شايد تحت اين فشار نسبتا زياد، ماتريكس استحكام بالايي داشته و از اين رو در برابر فرسايش مقاومت نشان مي دهد (نمودار ۳A).
از سوي ديگر افزايش نيرو از ۱۳/۵ به ۵۴/۰ مگا پاسكال موجب كاهش ثابت سرعت نفوذ ميگردد كه احتمالا تحت اين نيرو پيچش زنجيرهاي پليمر بيشترين و استحكام ژل حاصله نيز افزايش پيدا نموده است. با اين حال افزايش بيشتر نيرو به ۶۷/۵ مگا پاسكال باعث افزايش بيشتر چنين روندي نشده و احتمالا

آن را برهم مي زند (نمودار ۳B). زمان كامل رهش (زمان لازم براي آزاد شدن صد درصد دارو) از ماتريكس ها با افزايش فشار كمپرسيون افزايش نشان مي دهد كه اين افزايش نشان دهنده يك ارتباط مستقيم غير خطي است (نمودار ۳C) كه اهميت فشار كمپرسيون در آزاد شدن اين دارو از ماتريكس را نشان مي دهد.

۵- نتيجه گيري

با توجه به نتايج حاصل از اين تحقيق، مي توان به كمك پليمر هيدروفيل HPMC و با به كار گيري تكنيك ساده كمپرسيون مستقيم ماتريكسهاي آهسته رهش ترفنادين را تهيه كرد، كه ممكن است كه از ديدگاه كاهش عوارض جانبي قلبي در مقايسه با قرصهاي معمولي شكل دارويي مطلوبتري باشد.

6- References:

1. Sweetman B.J. Martindale the complete drug reference, 33rd Ed., Pharmaceutical Press, London, 2002, 423-424.
2. Garteiz D.A., Hook R.H., Walker B.J., Okerholm R.A. Pharmacokinetics and biotransformation studies of terfenadine in man, Arzneimittel-Forschung, 1982, 32, 1185-1190.
3. Jayanthi G., Jayaswal S.B., Srivastava A.K. Formulation and evaluation of terfenadine microballoons for oral controlled release, Pharmazie, 1995, 50 (11), 769-770.
4. Peppas N.A., Sahlin J.J. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation, Int.J.Pharm., 1989, 57, 169-172.
5. Lindner W.D., Mockel J.E., Lippold B.C. Controlled release of drugs from hydrocolloid embedings, Pharmazie, 1996, 51, 263-272.