تهيه گويچه هاى آلژينات حاوى نيتروگليسرين مايع

هادى وليزاده، محمد رضا سياهي شادباد، فهيمه عبهر صبح، محمد على دانش و على نخودچى*

مركز تحقيقات كاربردي دارويي، دانشكده داروسازى دانشگاه علوم پزشكى تبريز

تاريخ دريافت: ٨۴/۴/١۵ ، تاريخ پذيرش: ٨۵/٢/١٧

Preparation of nitroglycerin beads using calcium alginate

Valizadeh H., Siahi Shadbad M.R. Abhar-Sobh F., Danesh M.A., *Nokhodchi A.

Faculty of pharmacy and Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences

Received: 2005/7/6 , Accepted: 2006/5/7

Objectives: The use of slow release formulations will reduce the number of doses per day that is administered by patients. This study reports formulation and dissolution performance of alginate and carboxy methylcellulose based sustained release beads of nitroglycerin**. Methods:** The beads were obtained by an emulsion/ionic cross-linking technique. Effects of polymer and ion concentration on the dissolution performance of drug were also evaluated. In vitro drug release from the beads was determined by means of USP dissolution apparatus I, using distilled water as a medium and HPLC analytical technique. To compare the dissolution profiles, several release models were tested such as Higuchi, zero order, first order, Weibull and Korsmeyer-Peppas. A model-independent dissolution efficiency (DE) at t8 was used as well. The similarity between two in vitro dissolution profiles was assessed by similarity factor (f2) as a pair-wise independent-model procedure. **Results:** Most of f2 values indicated the similarity between the dissolution profiles of the test and the reference product. The results obtained from fitting dissolution profile s to mathematical release models show that the rate constants (K) are significantly smaller in the case of formulations containing Al^{3+} with respect to formulations containing Ca^{2+} as cross-linker. When Al^{3+} was used as cross-linker the dissolution rate constant was remarkably smaller (slow release) when the Al^{3+} concentration was increased. Conclusion: Generally, it can be concluded that the cross-linking technique is a potential technique to prepare alginate beads containing liquid drug with slow release capability.

Keywords: *bead, Nitroglycerin, Calcium alginate, ionic cross-link.*

زمينه و هدف: يكي از راه هاي كاهش دفعات مصرف دارو استفاده از اشكال دارويي است كه دارو را با سرعت كمتري آزاد مي كنند. هــدف از مطالعه حاضر تــهيه گويچه هاي پليمري حاوي نيتروگليسيرين مايع بوده كه دارو را با سرعت كمتري در مقايسه با اشكال دارويي معمولي آزاد نمايد. **روش ها:** در اين مطالعه فرمولاسيون بيدهاي آهسته رهش آلژينات و سديم كربوكسي متيل سلولز حاوي نيتروگليسرين تهيه و آزمايش رهش روى آنها انجام گرفت. براي تهيه بيدها از تكنيک كراس لينک يوني به روش امولسيون استفاده گرديد. در اين مطالعه همچنين اثر پليمر و غلظت يون ها در رهش دارو از بيدها مورد ارزيابي قرار گرفت. رهش دارو از بيدها با دستگاه انحلال USP I اندازه گيري شد و به عنوان محيط انحلال از آب مقطر استفاده گرديد. براي تعيين مقدار نيتروگليسيرين از روش كروماتوگرافي با فشار بالا (HPLC) استفاده گرديد. براي مقايسه پروفايلهاي رهش، مدلهاي رهش متعدد مانند هيگوشي، درجه صفر، درجه اول، ويبول و كورسماير-پپاس مورد ارزيابي قرار گرفت. به عنوان مدل غير وابسته Dissolution efficiency در مدت ٨ ساعت اندازه گيري شد. تشابه بين پروفايلهاي رهش فراورده تست و رفرانس با فاكتور تشابه كه پارامتر غير وابسته است ارزيابي شد. **يافته ها:** با مقايسه پروفايلهاي رهش نيتروگليسرين از فرمولاسيون بيدها و فراورده رفرانس بيشترين تشابه ٨٣/١٧ وكمترين تشابه ۴۶/١٩ تعيين شد. فاكتور تشابه بالاي ۵٠ نشاندهنده تشابه بين دو پروفايل رهش است. برازش داده هاي رهش به معادلات سينتيكي نشان ميدهد كه ثابت سرعت رهش (K) در بيدهاي كراس لينک شده با Al^{3+} به طور معني داري كمتر از بيدهاي كراس لينک شده با Ca^{2+} است. وقتي Al^{3+} به عنوان عامل كراس لينک كننده استفاده ميشود؛ با افزايش غلظت Al^{3+} رهش دارو كندتر شد. **نتيجه گيري:** بطور كلي ميتوان نتيجه گرفت كه از روش كراس لينك مي توان جهت تهيه گويچه هاي حاوي داروي مايع كه دارو را با سرعت كندتري آزاد مي نمايند استفاده نمود.

واژه هاي كليدي: *بيد،نيتروگليسرين،آلژينات كلسيم،كراس لينک يوني.*

*نويسنده مسئول: دكتر علي نخودچي، استاد، دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي تبريز، تلفن: ٣٣٩٢٦٠٦، نمابر: ٣٣٤٤٧٩٨

**Corresponding Author: Dr Ali Nokhodchi, Professor, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tel: 3392606; Fax: 3344798; E-mail: nokhodchi@tbzmed.ac.ir*

١- مقدمه

نيتروگليسرين براي پيشگيري و درمان آنژين صدري ودرمان نارسائي بطن چپ مصرف ميشود. با توجه به نيمه عمر بسيار كوتاه نيتروگليسرين (۴-۱ دقيقه)، تهيه اشكال داروئي آهسته رهش آن در مواردي كه اثر آني دارو مد نظر نمي باشد (مانند آنژين مزمن پايدار ونارسائي مزمن قلب) بسيار سودمند خواهد بود (۱). مهمترين مزيت فرآوردهاي داروئي آهسته رهش ثابت بودن سطح خوني دارو در محدوده درماني براي مدت طولاني ميباشد و براي دست يابي به اين هدف بايد رهش داروها به درجه صفر نزديک شود، در رهش درجه صفر رهش دارو از شكل داروئي وابسته به مقدار دارو در سيستم دارو رساني نيست (كه يک مفهوم تئوري ميباشد) در عمل ميتوان رهش درجه اول كند را تهيه كرد و آن را معادل رهش درجه صفر گرفت.

كارهاي متعددي در ارتباط با تهيه گويچه هاي پليمري صورت گرفته است و همه اين مطالعات براي تهيه گويچه هاي حاوي مواد دارويي جامد مي باشد. مطالعات خيلي كمي در مورد روكش دادن مايعات دارويي با استفاده از روش كراس لينك صورت گرفته است. يكي از اين روشهاي روكش دادن مايعات جامد كردن درمايع (Solidifying in liquid) با استفاده از كراس لينک يوني امولسيون مي باشد كه اين روش شامل چكاندن محلول پليمر مناسب حاوي دارو به داخل يک محلول سخت كننده است، كه در نتيجه آن پليمر اطراف قطرات رسوب ميكند واصطلاحاً "بيد"يا گويچه تشكيل ميشود. در اين روش معمولا جدار بيد از يک پليمر محلول در آب مانند آلژينات سديم تشكيل شده است (۳). از اين روش جهت آهسته رهش نمودن استوزولاميد (۴) ديكلوفناك سديم (۵) استفاده شده است. هدف از مطالعه حاضر تهيه گويچه های جامد آلژينات كلسيم يا آلومينيوم حاوی ماده موثره مايع (نيتروگليسيرين) و بررسی رهش دارو از گويچه های تهيه شده می باشد.

٢- مواد و روش ها

٢-١: مواد به كار رفته

محلول نيتروگليسرين در ميگليول (Dipharma –ايتاليا)، آلژينات سديم (BDH –انگلستان)، آرلاسل ۶۰، توئين ۸۰، اسپان۸۰، كلسيم كلرايد (MERCK آلمان)، آلومينيوم كلرايد (Fulka-آلمان)، سديم كربوكسي متيل سلولز
(DIACEL-ژاپن)، كاربوپل ۹۳۴ (BFGoodrich-آمريكا)، مخلوط نيتروگليسرين وآويسل (Dipharma-ايتاليا)
قرص نيتروكانتين ۶/۴ ميلي گرمي (KRKA-اسلووني)

٢-٢: دستگاههاي مورد استفاده

دستگاه HPLC (Beckman-آمريكا)، دستگاه اندازه گيري سرعت انحلال USP (CALEVA-انگلستان)، دستگاه طيف سنجي نور مرئي-فرابنفش ۱۲۰-۰۲ (Shimadzu-ژاپن)، ترازوي آناليتيک با دقت ۰/۱ميلي گرم (Shimadzu-ژاپن، دستگاه اولتراسوند(Ptarsonic-ايتاليا)

٢-٣: بخش تجربی

١-٣-٢: تهيه گويچه های آلژينات حاوی نيتروگليسيرين

در اين مطالعه فرمولاسيون بيدهاي آهسته رهش آلژينات سديم و سديم كربوكسي متيل سلولز حاوي نيتروگليسرين انجام شد:

نيتروگليسيرين در محلول روغني ميگليول حل شده است (و به صورت تجاري موجود ميباشد). براي تهيه امولسيون سورفاكتانتهاي مختلف از قبيل اسپان ۸۰، توئين ۸۰ وآرلاسل ۸۰ به كار گرفته شد. با توجه به اينكه استفاده از دو سورفاكتانت، امولسيون مطلوب و پايداري ايجاد ميكند؛ به صورت تجربي با تغييرات مقادير توئين ۸۰ وآرلاسل ۶۰ امولسيون پايدار تشكيل شد اين دو سورفاكتانت به نسبت مساوي۰/۴۳۲ گرم در تهيه امولسيونها مصرف شدند.

از ژل آلژينات سديم به عنوان فاز آبي استفاده شد به اين ترتيب كه ۱۰۰ سي سي آب مقطر در بشر مناسب ريخته و زير همزن برقي با دور۷۰۰ دور در دقيقه به تدريج ۲ گرم پودر آلژينات سديم افزوده شد و ژل ۲ درصد وزني- حجمي به دست آمد. از اين ژل به ميزان ۱۱ ميلي ليتر در تمام امولسيونها استفاده شد.

به عنوان فاز روغني ازروغن بادام شيرين استفاده شد و امولسيون پايدار با استفاده از روغن بادام شيرين تشكيل شد. با توجه به اينكه براي تهيه امولسيون حرارت ۷۰ درجه سانتيگراد دو فاز ضروري است، به اين دليل از محلول نيتروگليسيرين در ميگليول به عنوان فاز روغني استفاده نشد زيرا نيتروگليسرين در حرارت بالا تبخير ميشود بدين منظور ابتدا امولسيون فاقد نيتروگليسرين تهيه شد و بعد از پايين آمدن حرارت، محلول روغني نيتروگليسرين افزوده شد. براي تهيه فاز روغني۲/۷ ميلي ليتر روغن بادام شيرين، ۰/۴۳۲گرم از هر سورفاكتانت (تووين و ارلاسل) در بوته چيني ريخته و روي بن ماري تا ۷۰ درجه سانتيگراد حرارت داده شد. فاز آبي كه شامل ۱۱ ميلي ليتر ژل آلژينات ميباشد در بشر مناسب و تا ۷۰ درجه حرارت داده شد.

براي تهيه امولسيون بشر حاوي آلژينات روي همزن مغناطيسي قرار داده شد و محلول روغني روي فاز آبي به تدريج افزوده شد بعد از تشكيل امولسيون و سرد شدن آن محلول نيتروگليسرين به حجم ۵/۵ ميلي ليتر افزوده شد (امولسيون حاصل از نوع روغن در آب است وچون حجم فاز پراكنده كمتر از ۵۰ درصد است معكوس شدن فازها محتمل نيست). محلول كلسيم كلرايد و آلومينيوم كلرايد باغلظتهاي ۱۰ و۵ درصد وزني حجمي تهيه شد. (جدول ۱) سپس سرنگ با سر سوزن شماره ۲۲ از امولسيون پر شد وقطره قطره امولسيون در محلولهاي فوق ريخته شد و بيدهاي حاوي نيتروگليسرين بدست آمد. بعد از صاف كردن،

بيدها با اتانول ۷۰ درجه شستشو داده شدند تا فاز روغني از سطح بيدها شسته شود. بعد از صاف كردن بيدها در آون ۶۰ درجه به وزن ثابت ۸ گرم رسانده شد و تا زمان آزمايش رهش در ظرف سر بسته نگهداري شد. به روش مشابه بيدهاي سديم كربوكسي متيل سلولز حاوي نيترو گليسرين تهيه شد با اين تفاوت كه ابتدا محلول ۱/۵% سديم كربوكسي متيل سلولز تهيه و سپس ۱۱ ميلي ليتر از اين محلول جهت تهيه بيد ها مورد استفاده قرار گرفت. آزمايشات تهيه بيد ها با استفاده از كاربوپول نيز انجام گرفت اما ژل كاربوپل بيدهاي مناسبي تشكيل نداد.

۲-۴: تعيين مقدارنيتروگليسرين

براي تعيين مقدار نيتروگليسرين از روش كروماتوگرافي (HPLC) (Beckman) استفاده شد. به عنوان فازثابت ازستون (Spherisorb)ODS 4.6*15 cm و از مخلوط مساوي متانل و آب به عنوان فاز متحرک استفاده شد. سرعت جريان فاز متحرک ۱ ميلي ليتر در دقيقه و حجم تزريق ۵۰ ميكرو ليتر بود. از دتكتورUV كه در طول موج ۲۲۰ نانومتر كاليبره شده بود؛ جهت ثبت كروماتوگرام استفاده شد (۶). ارتفاع پيک به عنوان مبناي تعيين مقدار قرار گرفت. از روي منحني كاليبراسيون با تعيين ارتفاع پيک غلظت محلول نيترو گليسرين بدست آمد (شكل-۱).

۲-۵: آزمايش رهش

اين آزمايش با دستگاه انحلال شماره۱ يا بسكت انجام گرفت. (محيط انحلال آب مقطر به حجم ۹۰۰ ميلي ليتر و چرخش بسكت ۱۰۰ دور در دقيقه و دماي ۳۷ درجه سانتيگراد). در هر بسكت ۴ گرم بيد معادل ۶,۴ ميلي گرم نيترو گليسرين قرار داده شد و در زمانهاي ۸،۶،۴،۲،۱،۰,۵ ساعت نمونه برداري شد هر بار ۴ ميلي ليتر نمونه برداشته شده وحجم برداشتي توسط آب مقطر جايگزين شد. تصحيح كاهش غلظت در اثـر نمونه بـــرداري براي محاسبه غلظت واقعي نمونه هاي برداشتي مد نظر قرار گرفت.

۳- نتايج

۳-۱: رهش دارو از بيدها

پروفايل آزاد شدن نيتروگليسرين از بيدهاي آلژينات كلسيم و آلومينيوم بترتيب در شكلهای ۲ و ۳ آمده است. اين شكلها تاثير غلظت يونهای كلسيم و آلومينيوم در رهش نيتروگليسيرين از بيدها را نشان می دهد. نتايج حاكی از آن است كه ظاهرا با افزايش غلظت اين يونها رهش دارو تا حدی كندتر ميشود ولي اين كاهش رهش در اكثر موارد از نظر آماری معني دار نمي باشد (تست آناليز واريانس يك طرفه $p> 0.05$).

۳-۲: محاسبه **Dissolution Efficiency** ومقايسه آن بين فرمولاسيونها و نمونه تجارتي خارجي

برای محاسبه كارايي انحلال (۴) از رابطه زير استفاده گرديد كه در اين معادله:

$$DE = \frac{\int_0^T Y \times dt}{Y_{100} \times T} \times 100\ \%$$

Y درصد داروي آزاد شده به صورت تابعي از زمان T زمان لازم براي آزاد شدن كل دارو Y_{100} درصد داروي آزاد شده می باشد. DE فرمولاسيون ۵ كه در آن سديم كربوكسي متيل سلولز بعنوان پليمر استفاده شده است؛ داراي بيشترين DE و حتي بيشتر از قرص نيتروكانتين است. DE فرمولاسيون ۱ نسبت به DE فرمولاسيون ۵ كمتر است. به اين ترتيب پليمر آلژينات توانائي بيشتري در آهسته رهش كردن دارو نسبت به پليمر سديم كربوكسي متيل سلولز دارد. مطابق شكل۴ آلژينات مورد استفاده در فرمولاسيون ۱ بيشتر از فرمولاسيون ۵ كه پليمر سديم كربوكسي متيل سلولز استفاده شده، دارو را آهسته رهش كرده است.

جدول-۱: نوع و مقدار مواد به كار رفته در فرمولاسيون ها

فرمولاسيون	ژل آلژينات سديم	ژل NaCMC 1.5%	روغن بادام شيرين	توئين ۸۰	آرلاسل ۶۰	محلول نيتروگليسرين	محلول كلسيم كلرايد	محلول آلومينيوم كلرايد
۱	۱۱ ml	-	۲/۷ml	۰/۴۳۲g	۰/۴۳۲g	۵/۵ml	%۱۰	-
۲	۱۱ ml	-	۲/۷ml	۰/۴۳۲g	۰/۴۳۲g	۵/۵ml	%۵	-
۳	۱۱ ml	-	۲/۷ml	۰/۴۳۲g	۰/۴۳۲g	۵/۵ml	-	%۱۰
۴	۱۱ ml	-	۲/۷ml	۰/۴۳۲g	۰/۴۳۲g	۵/۵ml	-	%۵
۵	-	۱۱ ml	۲/۷ml	۰/۴۳۲g	۰/۴۳۲g	۵/۵ml	-	%۱۰

نتايج نشان داد كه بازده انحلال قرص نيتروكانتين ۴۵/۴%، بازده انحلال فرمولاسيون ۱ :۴۷/۶%، فرمولاسيون۲: ۵۴/۴%، فرمولاسيون ۳ :۳۹/۴%، فرمولاسيون ۴ : ۴۷/۶% و فرمولاسيون ۵ :۵۵/۲% تعيين شد. مشاهده ميشود كه تغيير نوع كاتيون باعث تفاوت ۲۰-۱۰ درصدي بازده انحلال مي شود و يــون آلومينيوم در مقايسه با يون كلسيم بــازده انحلال كمتري ايجاد مي كند. همچنين مقايسه نوع پليمر در فرمولاسيون هاي ۳ با فرمولاسيون ۵ تفاوت معني داري را در DE نــشان مي دهد. بـا افزايش درصد كاتيون Al^{3+} و Ca^{3+} رهش دارو كند مي شود بــطوريكه DE در فرمولاسيون ۱ كمتر از ۲ مي بــاشد، در مورد فرمولاسيــون ۳ و۴ نيـز اين موضوع صدق مي كند.

۳-۳: محاسبه ومقايسه فاكتور تشابه بين فرمولاسيون ها و نمونه تجارتي

فاكتور تشابه (Similarity Factor) تبديل لگاريتمي حاصل جمع ومجذور تفريقهاي بين درصدهاي رهش رفرانس (Rj) و درصدهاي رهش تست (Tj) در تمام نقاط زمان است و نشانگر تشابه بين دو پروفايل رهش مي باشد.

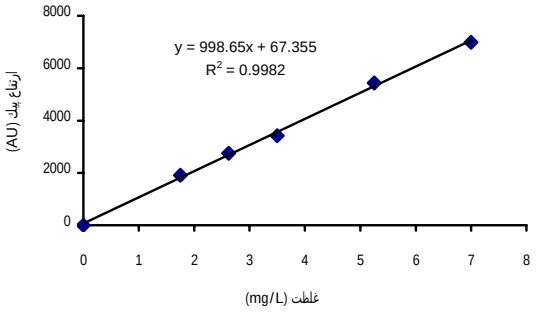
$$f_2 = 50\log\left\{\left[1+(1/m)\sum_{j=1}^{m} w_j\left(R_j - T_j\right)^2\right]^{-0.5} \times 100\right\}$$

F_2 : فاكتور تشابه

Wj :فاكتور وزن اختياري Rj: درصد رهش رفرانس

m: تعداد نقاط زمان Tj: درصد رهش تست. (۵)

فاكتور تشابه فرمولاسيونهاي مختلف تعيين شد. از آنجائيكه فاكتور تشابه ميتواند بين ۰ تا ۱۰۰ قرار گيرد، هر چه اين فاكتور به ۱۰۰ نزديک تر باشد نشان دهنده تشابه بيشتر با فرمولاسيون رفرانس است. فاكتور تشابه فرمولاسيون۱: ۸۳/۱۷، فرمولاسيون ۲: ۵۱/۸۸، فرمولاسيون ۳ : ۵۱/۸۵، فرمولاسيون ۴: ۴۹/۸۷ و فرمولاسيون ۵: ۴۶/۱۹ تعيين شد. ملاحظه مي شود كه فرمولاسيون ۱ داراي بيشترين تشابه و فرمولاسيون ۵ داراي كمترين تشابه به فرمولاسيون خارجي است.



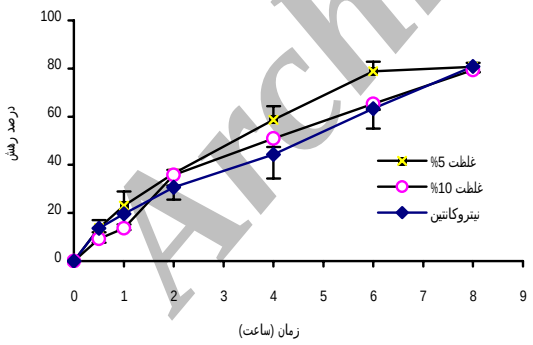
شكل۱: منحني كاليبراسيون نيتروگليسرين

۴- بحث

غلظت هاي مختلف آلژينات سديم در شكل ظاهري بيدها، روند آزاد سازي و نيز سرعت رهش دارو موثر است. در حالت كلي ميتوان گفت با افزايش غلظت آلژينات سديم شكل ظاهري بيدها مطلوب تر ميگردد ولي ريزش قطرات از سر سوزن با افزايش غلظت مشكلتر مي شود (۵). اجزاء امولوسيون شامل فاز چرب و سورفاكتانتها و همچنين تشكيل امولسيون نقش مهمي در شكل بيدها دارند بطوريكه اگر از محلول يک درصد آلژينات سديم بدون اجزاء امولسيون و دارو بيد تهيه شود؛ بيدهاي حاصل بدون شكل و چروكيده خواهند بود و با افزايش درصد آلژينات سديم اين مشكل بر طرف نمي گردد.

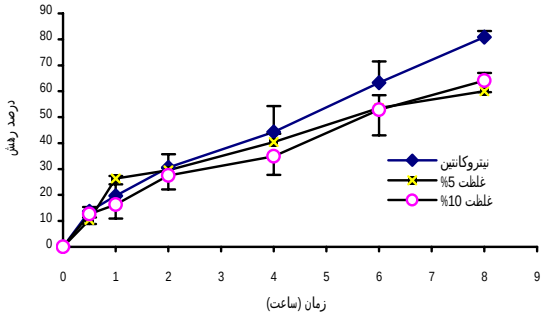
زمان غوطه وری بيد ها در محلول نمكها نيز تاثير مهمي در شكل ظاهری بيد ها داشت. براي بيدها زمان كراس لينک ۵ دقيقه تعيين شد در كمتر از ۵ دقيقه، بيدها خوب سفت نمي شوند و با افزايش زمان كراس لينک بيشتر از۵ دقيقه تغييري در شكل ظاهري بيدها ايجاد نمی شود بنابراين زمان مطلوب برای بدست آوردن بيد های سالم و كروی شكل سفت ۵ دقيقه تعيين شد.

بطور كلی وجود يونهای چند ظرفيتی و تشكيل پل های عرضي بين آلژينات و يونها باعث كاهش سرعت رهش می شوند. ژل آلژينات سديم بدليل تک ظرفيتي بودن سديم كراس لينک شدن صورت نمي گيرد ولي افزودن يونهاي كلسيم به ژل آلژينات سديم باعث ميشود كه يون كلسيم با دو گروه كربوكسيل پيوند برقرار كند (به دليل دو ظرفيتي بودن كلسيم) و رشته در هم تنيده نامحلول آلژينات ايجاد شود.



شكل ۲: تاثير غلظت كلسيم در رهش نيتروگليسيرين از بيدهاي آلژينات و مقايسه آن با نمونه خارجي (آزمايش سه بار تكرار شده است)

با افزودن يونهاي آلومينيوم به ژل آلژينات سديم تشكيل پيوند بين گروه كربوكسيل و يون آلومينيوم صورت ميگيرد كه به دليل سه ظرفيتي بودن آلومينيوم با سه گروه كربوكسيل آن رشته آلژينات با رشته هاي ديگر پيوند برقرار مي كند و رشته اي بهم پيچيده و نامحلول ايجاد ميكند.



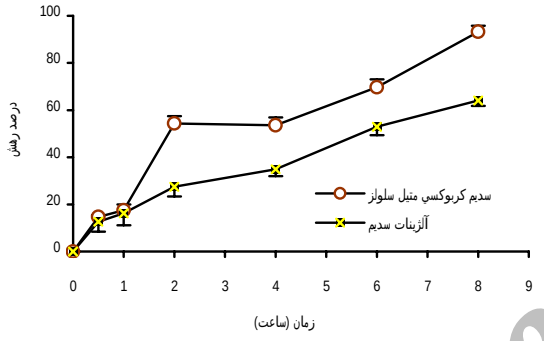
شكل ۳: تاثير غلظت آلومينيوم در رهش نيتروگليسيرين از بيدهاي آلژينات و مقايسه آن با نمونه خارجي(آزمايش سه بار تكرار شده است)

آلژينات آلومينيوم در مقايسه با آلژينات كلسيم خلل و فرج كمتري دارد كه اين موضوع ممكن است بعلت ظرفيت بيشتر Al^{3+} باشد (۴) و به همين دليل رهش دارو از گويچه هاى آلژينات آلومينيوم كندتر صورت ميگيرد (مقايسه شكلهاى ۲ و ۳ كاتيون كلسيم در فرمولاسيون ۱ و كاتيون آلومينيوم در فرمولاسيون ۳ به عنوان عوامل كراس لينک كننده استفاده شده اند. مشاهده ميشود كه Al^{3+} بيشتر از Ca^{2+} دارو را آهسته رهش كرده است). املاح فلزات قليايي اسيد آلژينيک در آب محلول ميباشند و از سوي ديگر املاح دو ظرفيتي و يا سه ظرفيتى اسيد آلژينيک در آب نا محلول هستند و اين عدم انحلال ناشي از پيوندهاي عرضي بين يون دو ظرفيتي و يا سه ظرفيتى با زنجير اسيد آلژينيک است. نتيجه اين پيوند عرضي حصول ژل نامحلول است (۹). رهش دارو از نمونه هاى تجارتى (قرص نيتروكانتين) با نمونه هاى تهيه شده در شكل هاى ۲ و ۳ مقايسه شده اند و نتايج نشان مى دهد كه يون هاي Ca^{2+} كه ژل آلژينات سديم را كراس لينک مي كند؛ در مقايسه با قرص نيترو كانتين (نمونه تجارتى) رهش تقريبا مشابه ايجاد مي كند ولي يون هاي Al^{3+} حاصل از محلول آلومينيوم كلراید باعث كندتر شدن رهش دارو در مقايسه با نمونه هاى تجارتى مي شود.

قبلا نشان داده شده است كه رهش دارو از آلژيناتها وابسته به غلظت كاتيونها و پليمر مى باشد (۱۱ و۱۰) در حاليكه در مطالعه حاضر همانطوريكه شرح داده شد غلظت كاتيون تاثير چنداني در رهش ندارد كه دليل امر ممكن است به بالا بودن غلظت اوليه آلژيناتها در فرمولاسيونهاى تحت بررسى مى باشد. در يک مطالعه رهش ايندومتاسين از پلتهاي آهسته رهش آلژينات سديم مورد بررسي قرار گرفته ومشخص شده كه رهش كند ايندومتاسين با افزايش غلظت كلسيم كلراید ايجاد ميشود (۱۲).

همچنين زمان دزانتگراسيون بيدهاي آلژينات بستگي به غلظت كاتيونها دارد (۱۳). نشان داده شده است كه رهش سولفومتوكسازول از بيدهاي سديم آلژينات، با افزايش غلظت يون كلسيم در محلول، كاهش مي يابد (۹). در مطالعه اي ديگر ثابت شده كه رهش ديكلوفناک سديم از بيدهاي سديم آلژينات و سديم كربوكسي متيل سلولز بستگي به غلظت يونهاي كلسيم وآلومينيوم موجود در محلول دارد (۱۴).

پليمرهاي محلول در آب شامل سديم كربوكسي متيل سلولز (NaCMC) نيز همانند آلژينات سديم مي تواند فيلم هاي مقاوم به آب ايجاد كنند كه اين فيلمها با بر هم كنش با عوامل كراس لينک كننده ايجاد ميشود (۱۴). نتايج حاصل از رهش دارو از بيد هاى كربوكسى متيل سلولز و آلژينات در شكل ۴ آمده است.



شكل ۴: مقايسه رهش نيتروگليسيرين از بيد هاي سديم كربوكسي متيل سلولز و آلژينات سديم كه در محلول الومينيوم كلراید ۱۰% تهيه شده اند (آزمايش سه بار تكرار شده است)

نتايج نشان مي دهد كه سرعت رهش دارو از گويچه هاى كربوكسى متيل سلولز كه در حضور يون هاى آلومينيوم تشكيل شده است سريعتر مى باشد كه نشانگر اين است كه احتمالا گويچه هاى تهيه شده با آلژينات در مجاورت يونهاى آلومينيوم از خلل و فرج كمترى برخوردار بوده و يا اينكه بيدهاى تهيه شده متراكم تر مى باشند. براي مقايسه پرفايل هاي رهش، داده هاي رهش با مدلهاي هيگوشي، درجه صفر، درجه اول، ويبول و پپاس ارزيابي شد (۸). با توجه به جدول (۲) ملاحظه ميشود كه انحلال فرمولاسيونهاي ۱ و۵ از مدل و ويبول ونمونه خارجي از مدل پپاس پيروي ميكند. همچنين از مقايسه ثابت سرعت رهش (K) دوباره اين استنباط مي شود كه بيد هاي كراس لينک شده با Al^{3+} به طور معني دار ثابت سرعت رهشي كمتر از بيدهاي كراس لينک شده با Ca^{2+} دارند وبا افزايش غلظت Al^{3+} رهش دارو كندتر ميشود.

جدول-۲: نتايج حاصل از برازش دادهاي رهش به معادلات سينتيكي

نوع رهش	F_1	F_2	F_3	F_4	F_5	نمونه خارجي
K	۰/۰۹۴۱	۰/۰۹۳۲	۰/۰۶۸۰	۰/۰۵۹۸	۰/۰۹۶۳	۰/۰۸۷۵
RSQ درجه صفر	۰/۹۶۶۴	۰/۹۴۳۸	۰/۹۸۸۰	۰/۹۳۴۵	۰/۸۹۴۶	۰/۹۹۷۱
Error %	۱۷۴/۲۱	۲۴۷/۹۸	۲۴۱/۷۳	۳۰۲/۲۱	۲۳۹/۴۷	۲۱۷/۶۱
K	۰/۱۹۸۷	۰/۲۱۵۹	۰/۱۱۶۱	۰/۱۰۰۳	۰/۲۹۰۶	۰/۱۸۹۳
RSQ درجه اول	۰/۹۸۳۹	۰/۹۷۰۱	۰/۹۸۱۵	۰/۹۷۲۲	۰/۸۶۰۵	۰/۹۵۸۲
Error %	۵۸/۴۵	۵۶/۶۵	۱۲۹/۵۶	۱۹۷/۱۵	۱۲۱/۱۷	۷۹/۹۴
b	۱/۰۲۹۴	۰/۹۰۵۱	۰/۷۲۲۹	۰/۶۹۰۷	۰/۹۶۱۲	۰/۸۳۵۹
K	۰/۱۹۰۰	۰/۲۳۰۰	۰/۱۰۵۱	۰/۱۱۱۷	۰/۲۵۵۱	۰/۱۷۰۶
RSQ مدل ويبول	۰/۹۸۴۴	۰/۹۹۲۲	۰/۹۶۸۵	۰/۹۴۲۸	۰/۹۱۱۴	۰/۹۶۶۹
Error %	۵۳/۸۱	۰/۵۶	۵۱/۸۸	۵۸/۴۴	۱۱۰/۶۵	۵۲/۹۰
b	۰/۸۷۸۶	۰/۶۹۴۸	۰/۵۶۵۲	۰/۵۶۷۲	۰/۷۲۱۴	۰/۶۰۶۱
K	۰/۱۶۱۵	۰/۲۲۵۶	۰/۱۷۶۹	۰/۱۹۴۰	۰/۲۲۹۳	۰/۲۰۲۰
RSQ مدل پياس	۰/۹۶۳۸	۰/۹۹۹۴	۰/۹۷۷۳	۰/۹۲۳۷	۰/۸۴۴۳	۰/۹۹۴۹
Error %	۴۷/۰۴	۴/۲۴	۳۷/۸۹	۶۵/۸۹	۸۳/۵۱	۱۷/۰۹
K	۰/۳۳۹۷	۰/۳۳۹۳	۰/۲۴۰۸	۰/۲۱۷۰	۰/۳۴۸۱	۰/۳۰۹۲
RSQ مدل هيگوشي	۰/۹۹۰۵	۰/۹۸۴۰	۰/۹۷۳۰	۰/۹۶۷۹	۰/۹۱۹۱	۰/۹۷۷۹
Error %	۴۲۲/۸۴	۱۹۲/۹۰	۱۶۲/۲۶	۷۹/۹۵	۲۳۲/۸۷	۲۲۷/۳۴

۵- نتيجه گيري

مطالعه حاضر نشان داد که ميتوان از تکنيک تشکيل پل عرضی بين يونهای آلومينيوم و پليمر های آنيونی داروهای مايع را بصورت گويچه های کروی شکل تهيه نمود. بررسي DE وفاکتور تشابه فرمولاسيونهاي مختلف، فرمولاسيون ۱ حاوي پليمر آلژينات داراي بيشترين فاکتور تشابه به فرمولاسيون خارجي است.

همچنين DE فرمولاسيون ۱ پايين تر از ۵۰ درصد است که نشان دهنده آهسته رهش شدن خوب دارو ميباشد. ولي فرمولاسيون ۵ حاوي پليمر NaCMC، داراي بيشترين DE ميباشد که نسبت به ديگر فرمولاسيونها کمتر آهسته رهش شده است. بنابراين فرمولاسيون مطلوب فرمولاسيون شماره ۱ ميباشد.

6- References:

1. Parfitt K., Martindale: The complete Drug Reference, 32nd ed., Pharmaceutical press, London, 1999, 874-877.
2. Ansel H.C., Allen L.V., Popovich N.G., Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems, 7th ed., Lippinscot Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999, 230-235, 548-549.
3. Speiser P., Microencapslation by coacervation, spray encapsulation and nanoencapsulatin, in microencapsulation, Nixon, J.R Ed.; Marcel Dekker, New York and Basel, 1976, 1-12
4. Azarmi S., Valizadeh H., Baezagar-Jalali M., Linking of Polyanionic Polymers to sustain the drug release of Acetozolamide Tablets, Pharm. Ind., 2003, 65, 877-881
5. Stookwell A.F., Davis S.S., Walker S.E., In vitro evaluation of alginate gel system as sustained-release drug delivery system, Jounal of Controll Release, 1986, 3, 167-175
6. Morrison R.A., Fung, H.L., Specificity of nitroglycerin assays. J. Pharm. Sci., 1979, 68, 1197-1198
7. Moor J.W., Flanner H.H., Mathematical comparison of dissolution profiles, Journal of Pharm. Tech., 1996, 20, 64-74
8. Costa P., Lobo J.M.S., Modeling and comparison of dissolution profiles, Eur. J. Pharm.Sci., 2001, 13, 123-133
9. Badwan A.A., Abumalooh A., Sallam E., Abukalaf A., Jawan O., A sustained-release drug delivery system using Calcium alginate beads, Journal of Drug Dev. Ind. Pharm., 1985, 11, 239-256
10. Lim L.Y., Wan L.S., Propranolol Hydrochloride binding in Calcium alginate beads, Journal of Drug Dev. Ind. Pharm., 1997, 23, 970-975
11. Remunan –Lopez C., Bodmeier R., Mechanical water uptake and permeability properties of crosslinked chitosan glutamate and alginate films, Journal of Controlled Release, 1997, 44:212-216

12. Dave A., Patel M.M., Jani G.K. et al., study of indomethacin release from formulated control release capsule, Indian J. Pharm.Sci., 1993, 55, 168-173
13. Bodmeier R., Chen H., Paeratakul O., Novel approach to the oral delivery of micro -or nanoparticles, Journal of Pharm. Res., 1989, 6, 413-419
14. Hosny E.A., Al-Helw A.R., Al-Dardiri M.A., Comparative study of in vitro release and bioavailability of sustained-release Diclofenac Sodium from certain hydrophilic polymers and commercial tablets in beagles dogs, Journal of Pharm. Acta Helv, 1997, 23, 973-979