بررسي رهش استازولاميد از ماتريكسهاي حاوي صمغ هاي كتيرا و آكاسيا

محمد برزگر جلالي[۱و۲*]، محمدرضا سياهي شادباد[۱]، شيرزاد آزرمي[۱] ، عظيم برزگر جلالي[۳]، قباد محمدي[۱و۴] و خسرو اديب كيا[۱و۵]

[۱]دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي تبريز، [۲]مركز تحقيقات كاربردي دارويي دانشگاه علوم پزشكي تبريز، [۳]سازمان انتقال خون استان اردبيل، [۴]دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي كرمانشاه، [۵] دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي زنجان

تاريخ دريافت: ۸۵/۱۰/۳ ، تاريخ پذيرش: ۸۶/۱/۲۶

Study on the release of acetazolamide from matrices containing tragacanth and acacia gums

Barzegar-Jalali M.[1, 2*], Siahi Shadbad M.R.[1]., Azarmi Sh. [1], Barzegar-Jalali A.[3], Mohammadi Gh.[4], Adibkia Kh.[1, 5]

[1]Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences; [2]Drug Applied Research Center Tabriz University of Medical Sciences; [3]Iranian Blood Transfusion Organization Ardabil Province; [4] Faculty of Pharmacy Kermanshah University of Medical Sciences; [5] Faculty of Pharmacy Zanjan University of Medical Sciences

Received: 2006/12/24 , Accepted: 2007/4/15

Objectives: Acetazolamide, a carbonic anhydrase inhibitor, is most efficient and beneficial in the treatment of glaucoma when used as a sustained release form. In the present work some sustained release matrices of the drug were formulated. **Methods:** Tragacanth and acacia gums matrices containing 500 mg of acetazolamide with ratios of gum to drug ($R_{G/D}$) between 0.1-1 were formulated and the release study was conducted in buffer solution (pH=7.4) using USP dissolution apparatus I for 480 min. **Results:** The drug release was affected by the kind of the gum as well as the $R_{G/D}$ values. In order to assess the efficiency of the gums, percent of drug dissolved up to any time was plotted against $R_{G/D}$. The plot was named as gum efficiency curve which contained ascending and descending parts indicating two opposite effects of the gums on drug release i.e release increasing effect up to a certain $R_{G/D}$ and then at higher $R_{G/D}$s release decreasing effect. The corresponding turning points from ascending to descending part were 0.45 for tragacanth and 0.55 for acacia gum. Beyond these values both gums decreased the release with different efficiency. From release decreasing point of view tragacanth was much more efficient than acacia gum as it was evident from steeper slopes of its descending efficiency curves. The most suitable kinetic model for tragacanth release was zero order one with rate constant of 0.0007 - 0.0011 fraction/min whereas Weibull and log probability models were applicable for acacia matrices. **Conclusion:** Because of zero order kinetic as well as stronger release retardation efficiency the tragacanth matrices were superior to acacia matrices.

Key words: *Acetazolamide, Matrix, sustained-release, Tragacanth gum, Acacia gum.*

زمينه و هدف: استازولاميد به عنوان مهار كننده آنزيم كربنيك آنيدراز بصورت سامانه آهسته رهش داراي بيشترين كارايي در معالجه گلوكوم است. در اين تحقيق ماتريكسهاي آهسته رهش اين دارو با استفاده از صمغ هاي كتيرا (TG) و آكاسيا (AG) تهيه شد. روشها: ماتريكس هاي ۵۰۰ ميلي گرمي استازولاميد حاوي نسبتهاي مختلف صمغ به دارو ($R_{G/D}$) تهيه و رهش دارو از آنها با دستگاه انحلال شماره USP I در محيط انحلال بافر (pH= ۷/۴) به مدت ۴۸۰ دقيقه مورد ارزيابي قرار گرفت. يافته ها: رهش دارو به نوع صمغ و $R_{G/D}$ نيز بستگي داشت. به منظور ارزيابي كارايي صمغها نمودار درصد داروي حل شده در هر زمان، در برابر $R_{G/D}$ رسم شد. اين نمودار كه منحني كارايي صمغ در رهش ناميده شد، داراي دو بخش بالارو و پايين رو بود، نشانگر از دو اثر متضاد رهش افزايي و رهش كاهي صمغها بود. قسمت بالا رو منحني بيانگر خاصيت رهش افزايي و قسمت پايين رو آن نشانگر خاصيت رهش كاهي بود. در يك حد معيني از $R_{G/D}$ فاز رهش افزايي به فاز رهش كاهي تبديل مي شد كه اين حد معين براي TG ۰/٤۵ و براي AG ۰/۵۵ برآورد شد. در $R_{G/D}$ بالاتر از مقادير اخير، هر دو صمغ خاصيت رهش كاهي با شدتهاي متفاوت داشتند. مقايسه شيبهاي قسمت پايين روي منحني كارايي نشان داد كه قدرت رهش كاهي TG خيلي زيادتر از AG بود. كينتيك رهش دارو از ماتريكس هاي آهسته رهش TG درجه صفر با ثوابت سرعت بين ۰/۰۰۰۷ و ۰/۰۰۱۱ فراكسيون بر دقيقه بود. توزيع ويبول و نرمال لگاريتمي مدلهاي دقيقتر براي ماتريكسهاي AG بودند. نتيجه گيري: ماتريكسهاي TG به لحاظ رهش درجه صفر و قدرت بالاي رهش كاهي در مقايسه با ماتريكس هاي AG مطلوب تشخيص داده شدند.

واژه هاي كليدي: استازولاميد، ماتريكس، آهسته رهش، صمغ كتيرا، صمغ آكاسيا.

Corresponding Author: Dr Mohammad Barzegar-Jalali, Professor, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tel: 0411-: 3392615; Fax: 0411-3344798; E-mail:barzegar_jalali@yahoo.com

*نويسنده مسئول: دكتر محمد برزگر جلالي، استاد، دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي تبريز، تلفن: ۳۳۹۲۶۱۵-۰۴۱۱، نمابر: ۳۳۴۴۷۹۸-۰٤۱۱

۱- مقدمه

آهسته رهش كردن داروها بوسيله ماتريكسها نسبت به ساير روشهاي آهسته رهش سازي از قبيل فرمولاسيون ميكرو كپسولها و ميكروپارتيكلها (۱) و فناوري سيال فوق بحراني (۲) برتري دارد زيرا روشهاي ياد شده مستلزم كاربرد پليمرهاي مصنوعي گرانقيمت و نيز تجهيزات پيچيده مي باشد كه از لحاظ اقتصادي مقرون به صرفه نيستند. استفاده از صمغهاي گياهي به عنوان پايه ماتريكسها مي تواند قيمت محصول را در مقايسه با پايه هاي پليمري مصنوعي و نيمه مصنوعي كاهش دهد. بنابراين از صمغهاي گياهي در فرمولاسيون ماتريكسهاي طولاني رهش داروها بهره گرفته شده است. صمغ هاي كارايا براي ديكلوفناك سديم (۳و۴)، گوار در مورد تارتارات متوپرولول (۵) وهيدروكلريد وراپاميل (۶) و دي هيدروكلريدتريمتازيدين (۷) و آلژينات سديم جهت استازولاميد (۸) با موفقيت بكار رفته است. از كتيرا و آكاسيا در فرمولاسيون ماتريكسهاي يك لايه و سه لايه وراپاميل استفاده شده است (۹). استازولاميد يك مهار كننده قوي آنزيم كربنيك انيدراز است كه باعث كاهش ترشحات بدن مي شود و اين عمل منجر به كاهش توليد ترشح مايي در كره چشم شده و فشار داخل آن را كم مي‌كند كه به همين دليل در معالجه گلوكوم كاربرد دارد. اين دارو همچنين به عنوان مدر در كاهش ادم قلبي مصرف مي شود. استازولاميد همچنين از طريق تاخير در تخليه الكتريكي عصبي در درمان صرع نيز تجويز مي گردد. اين دارو مي تواند عوارض ناشي از صعود به كوههاي مرتفع را كاهش دهد (۱۰). با اين حال عمده ترين كاربرد آن در معالجه گلوكوم مي باشد. به علت اهميت حياتي اين دارو در كاهش فشار داخلي چشم و با هدف پيروي بهتر بيمار از دستور دارويي و كاهش عوارض جانبي، كپسول خوراكي طولاني رهش از آن طراحي شده است كه در ۲٤ ساعت يكبار مصرف مي شود و به صورت تجارتي قابل دسترس مي باشد (۱۰). در اين راستا اخيرا تلاشهاي ديگري نيز براي طولاني كردن رهش آن صورت گرفته است. از جمله فرمولاسيون ريز ذرات (ميكروپارتيكل) استازولاميد به روش تبخير حلال (۱) و نيز به روش فناوري سيال فوق بحراني (۲) را مي توان نام برد. روشهاي ياد شده به دلايل مذبور از لحاظ اقتصادي مقرون به صرفه نيستند. هدف از تحقيق حاضر فرمولاسيون ماتريكسهاي طولاني رهش يك لايه استازولاميد با استفاده از صمغهاي گياهي كتيرا و آكاسيا مي باشد. طولاني رهش سازي اين دارو از ماتريكسهاي سديم آلژينات و سديم كربوكسي متيل سلولز قبلا گزارش شده است (۸). با اينحال استفاده از صمغ هاي كتيرا و آكاسيا به عنوان پايه ماتريكس جهت كنترل رهش اين دارو در نوشتجات علمي وجود ندارد. هدف از تحقيق حاضر فرمولاسيون ماتريكس هاي طولاني رهش استازولاميد با استفاده از صمغهاي گياهي كتيرا و آكاسيا مي باشد. نسبتهاي متفاوتي از صمغ به دارو در تهيه ماتريكسها بكار رفت. صمغهاي مذكور به ويژه كتيرا از گياهاني كه بومي ايران بوده و در نواحي وسيعي از اين كشور مي رويند بدست مي آيند. كتيرا از گونه‌هاي استراگالوس بدست مي‌آيد. اين صمغ مخلوط باسورين نامحلول در آب و كتيراين محلول در آب مي باشد. باسورين و كتيراين بترتيب ۷۰ و ۳۰ درصد كتيرا راتشكيل مي دهند. قسمت اعظم اكاسيا آرابين است كه مخلوطي از نمك‌هاي كلسيم، منيزيم و پتاسيم اسيدآرابيك مي‌باشد. سالهاست از اين دو صمغ به عنوان اكسيپيانهايي با كاربردهاي گوناگون در داروسازي استفاده مي شود (۱۱).

۲- مواد و روش ها

۱-۲: مواد

پودر استازولاميد از كارخانه Artesan آلمان تهيه شد و صمغ كتيرا، صمغ اكاسيا، منيزيم استئارات، هيدروكسيد سديم و پتاسيم فسفات مونوبازيك همگي ساخت كارخانه Merck المان بودند.

۲-۲: روشها

۱-۲-۲: تهيه محلول بافر

با توجه به تحقيقات پيشين (۸) محلول بافر با pH ۷/۴ مطابق روش USP (۱۲) تهيه شد. ۵۰ ميلي ليتر فسفات مونوبازيك پتاسيم ۰/۲ مولار را در يك فلاسك ۲۰۰ ميلي ليتري ريخته و به آن ۳۹/۱ ميلي ليتر NaOH ۰/۲ مولار اضافه و با آب مقطر به حجم ۲۰۰ ميلي ليتر رسانده شد و pH آن با استفاده از pH متر (Corning- انگلستان) در ۷/۴ تنظيم گرديد. از اين محلول به عنوان محيط انحلال استفاده شد.

۲-۲-۲: تهيه ماتريكس هاي استازولاميد

جهت اختلاط اجزاء فرمولاسيون از هاون چيني استفاده گرديد و مدت صلايه كردن ۱۵ دقيقه بود، بدين ترتيب كه مقادير مختلف توزين شده از هر يك از صمغها با مقدار ثابت دارو (۵۰۰ ميلي گرم) در هاون جهت اختلاط يكنواخت صلايه گرديد و در ۳ دقيقه پاياني منيزيم استئارات به عنوان لوبريفيان جهت جلوگيري از چسبيدن پودر به سنبه و قالب، به فرمولاسيون اضافه شد. اجزاي فرمولاسيونها در جدول ۱ آمده است. از مخلوط صلايه شده معادل ۵۰۰ ميلي گرم دارو به دقت وزن و در داخل قالب دستگاه كمپرسور (Riken – ژاپن) به قطر ۱۲ ميلي متر ريخته و با سنبه مربوطه به روش كمپرسيون مستقيم و تحت فشار ۱۹/٦ مگاپاسكال (MPa)كمپرس گرديد مدت كمپرسيون ۳ ثانيه بود. بعد از خارج كردن قرص‌ها از قالب جهت جلوگيري از جذب رطوبت، تا هنگام آزمايش انحلال در داخل دسيكاتور نگهداري شد. به طوري كه در جدول ۱ ديده مي شود وزن ماتريكسها ثابت نمي باشد و براي ثابت نگه داشتن وزن آنها از ماده جانبي استفاده

نشد. زيرا بايد مقادير متفاوتي از اين ماده براي تثبيت وزن ماتريكسها بكار مي رفت كه تاثير احتمالي آن در رهش، تفسير نتايج رهش را با اشكال روبرو مي كرد.

۳-۲-۲: بررسي دقت فرمولاسيون

به منظور بررسي دقت فرمولاسيونها پنج عدد ماتريكس از هر فرمولاسيون بطور جداگانه پس از صلايه كردن در هاون در مقدار كافي محلول بافر حل و پس از صاف كردن با بافر به حجم مناسب رسانده و غلظت دارو به روش اسپكتروفتومتري در طول موج در nm ۲٦٦/٦ (اسپكتروفتومتر ۱٦۰ UV (Shimadzu – ژاپن) و به كمك نمودار كاليبراسيون اندازه گيري شد. محدوده غلظتهاي بكار رفته براي نمودار كاليبراسيون بين ۰/۲۵ تا ٤ ميلي گرم بر ۱۰۰ ميلي ليتر بود. معادله نمودار مذكور به صورت زير است:

$$C = -0.045 + 2.599A \qquad R^2 = 0.999$$

C غلظت دارو، A ابسوربانس و R^2 مجذور ضريب همبستگي مي باشد. در طول موج مذكور صمغهاي كتيرا و آكاسيا هيچگونه ابسوربانسي نشان ندادند.

٤-۲-۲: اندازه گيري ميزان رهش

جهت اندازه گيري ميزان رهش استازولاميد از ماتريكس هاي آن از دستگاه شماره USP I (سبد دوار) استفاده گرديد. حجم محيط انحلال (بافر pH=7/4) ۱۰۰۰ ميلي ليتر، دما$^\circ C$ ۳۷ ±۰/۳ و سرعت دوران سبد ۱۰۰ دور در دقيقه بود. هر آزمايش ۳ بار تكرار شد. نمونه گيري براي فرمولاسيونهاي سريع رهش در دقيقه‌هاي ۱۰، ۲۰، ۳۰، ٤٥، ٦۰ و براي فرمولاسيونهاي آهسته رهش علاوه بر زمانهاي مذكور تا ٤۸۰ دقيقه با فاصله زماني ٦۰ دقيقه صورت پذيرفت. در هر بار نمونه گيري ٥ ميلي ليتر برداشته مي‌شد. حجم برداشته شده با افزودن ٥ ميلي ليتر از محيط انحلال جايگزين گرديد. هر نمونه را ۲۰ برابر با محيط رقيق كرده و غلظت دارو در طول موج nm ۲٦٦/٦ مورد سنجش قرار گرفت.

٥-۲-۲: مقايسه سرعت رهش دارو از ماتريكسها

ميانگين درصد داروي رهش يافته در زمانهاي ۲۰ ، ۲٤۰، ۳۰۰ ، ۳٦۰ و ٤۸۰ دقيقه كه به $\%D_{20}'$ ، $\%D_{240}'$ ، $\%D_{300}'$، $\%D_{360}'$ و $\%D_{480}'$ نشان داده مي شوند به عنوان پارامترهاي مستقل از مدل جهت مقايسه سرعت رهش دارو از ماتريكسها در نظر گرفته شدند. بديهي است اين پارامترها با سرعت رهش ارتباط مستقيم دارند. هر چه اين پارامترها بيشتر باشند سرعت رهش نيز بيشتر خواهد بود.

٦-۲-۲: تحليل كينتيكي داده ها

داده هاي ماتريكسهايي كه رهش دارو از آنها تا ساعت هشتم ادامه داشت به مدلهاي كينتيكي رايج جهت روشن شدن مكانيسم رهش برازش داده شدند (۱۵-۱۳) درصد قدر مطلق خطاي هر يك از مدلها (PE) بوسيله معادله زير محاسبه گرديد:

$$PE = \frac{100}{n}\sum_{i=1}^{n}\left(\left|fi,calc - fi,obs\right| \big/ fi,obs\right) \qquad (۱)$$

$f_{i,calc}$ ، $f_{i,obs}$ و n به ترتيب فراكسيون رهش محاسبه شده به وسيله مدل كينتيكي، فراكسيون تجربي رهش و تعداد داده هاي هر يك از فرمولاسيونها مي باشند.

۳- نتايج

۱-۳: يكنواختي محتواي دارويي

ميانگين درصد استازولاميد بر حسب مقدار تئوريك آنها در نمونه ها بين۲/٥± ۹٥/٥ و٤/٥± ۱۰۲/۳ بود.

۲-۳: ميزان رهش

در شكلهاي ۱و ۲ نمودارهاي ميانگين درصد رهش دارو در برابر زمان براي فرمولاسيونهاي مختلف تهيه شده با صمغهاي آكاسيا و كتيرا ديده مي شوند. در جدول ۲ ارزش پارامترهاي $\%D_{20}'$ ، $\%D_{240}'$ ، $\%D_{300}'$, $\%D_{360}'$ و $\%D_{480}'$ آورده شده است.

جدول۱: اجزاء فرمولاسيون ماتريكسهاي استازولاميد حاوي مقادير مختلف صمغهاي كتيرا يا آكاسيا

فرمولاسيون	استازولاميد(mg)	كتيرا (mg)	آكاسيا (mg)	استئارات منيزيم(w/w%)	وزن ماتريكس(mg)	نسبت پليمر به دارو $(R_{G/D})$
F_1	۵۰۰	۱۵۰	-	۱	۶۵۶/۵	۰/۳
F_2	۵۰۰	۲۵۰	-	۱	۷۵۷/۵	۰/۵
F_3	۵۰۰	۳۰۰	-	۱	۸۰۸	۰/٦
F_4	۵۰۰	۳۵۰	-	۱	۸۵۸/۵	۰/۷
F_5	۵۰۰	٤۰۰	-	۱	۹۰۹	۰/۸
F_6	۵۰۰	۵۰۰	-	۱	۱۰۰۱	۱
F_7	۵۰۰	-	۵۰	۱	۵۵۵/۵	۰/۱
F_8	۵۰۰	-	۱۵۰	۱	٦٥٦/۵	۰/۳
F_9	۵۰۰	-	۲۵۰	۱	۷۵۷/۵	۰/۵
F_{10}	۵۰۰	-	٤۰۰	۱	۹۰۹	۰/۸

جدول۲: ميانگين درصد استازولاميد آزاد شده در زمانهاي مشخص (%Dt′) از ماتريكسهاي F1-F10

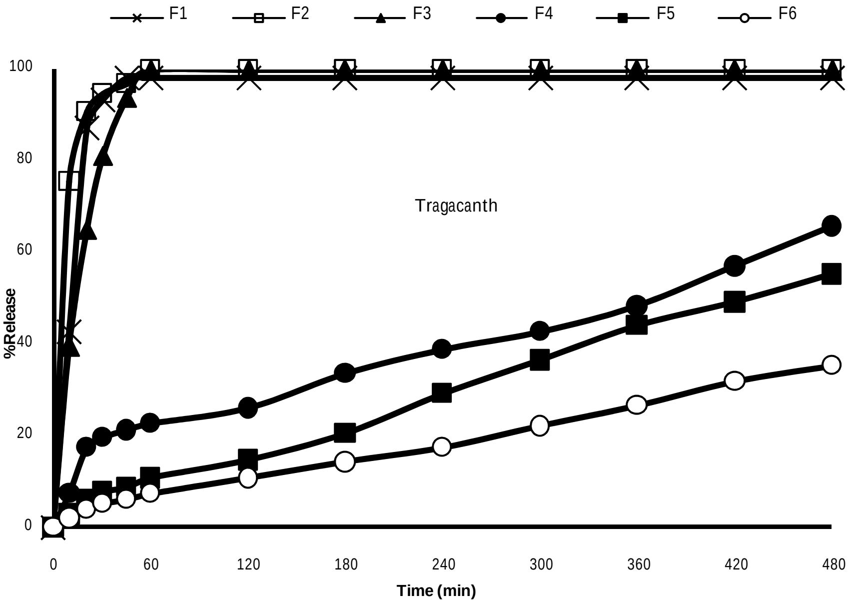
فرمولاسيون	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
%D20′ *	۹۱/۲ ±۰/۹۴	۹۵/۱ ±۲/۱	۶۵/۱ ± ۰/۹۴	۱۷/۵ ± ۰/۵۴	۶/۱ ± ۰/۴	۳/۹ ± ۰/۱۲	۱/۷ ± ۰/۲	۱/۸ ± ۰/۳	۱/۰ ± ۰/۰۶	۱/۳ ± ۰/۲۶
%D60′	۹۳/۲ ± ۱	۹۹/۳ ± ۰/۴	۹۹/۸ ± ۰/۴	۲۲/۷ ± ۰/۹۵	۱۰/۷ ±۱/۲	۶/۹ ± /۲۲	۵/۸ ± ۰/۰۶	۷/۳ ± ۰/۴۲	۸/۶ ± ۰/۰۵	۸/۸ ± ۱/۱
%D120′	۹۹/۸ ±۱/۰۲	-	-	۲۶ ± ۰/۶۱	۱۴/۶ ± ۲/۲	۱۰/۲ ± ۰/۸۷	۱۱/۱ ± ۰/۵۲	۱۴/۷ ± ۰/۸۱	۲۸/۹ ± ۱/۴	۲۱/۱ ± ۰/۶۳
%D240′	-	-	-	۳۳/۶ ± ۳/۶۹	۲۹ ± ۱/۳	۱۶/۸ ± ۲/۲	۲۸/۳ ± ۱/۸۳	۳۳/۸ ±۱/۵	۵۰/۶ ±۱/۸	۴۵/۲ ± ۱/۳
%D300′	-	-	-	۴۲/۸ ± ۱/۵۹	۳۶/۵ ± ۰/۴	۲۱/۱ ± ۰/۹۲	۳۵/۵ ± ۱/۷	۴۰/۴ ± ۱/۸	۵۶/۹ ± ۲/۱	۵۳/۶ ± ۱/۳
%D360′	-	-	-	۴۸/۲ ± ۳/۰۶	۴۳/۹ ± ۲/۳	۲۶/۱ ± ۲/۱	۴۲/۷ ± ۱/۷	۴۸/۶ ± ۱/۷	۶۴/۶ ± ۰/۸۲	۵۸/۶ ± ۱/۵
%D480′	-	-	-	۶۵/۷ ± ۱/۲	۵۵/۱ ± ۱/۵	۳۴/۹ ± ۱/۲	۵۵/۱ ± ۱/۹	۵۷/۳ ± ۰/۶۷	۷۵/۱ ± ۱/۵	۶۹/۹ ± ۰/۴۵

محض وضوح بيشتر نـمودار $\%D_{t'}$ هاي ديگر آورده نـــــــشد.

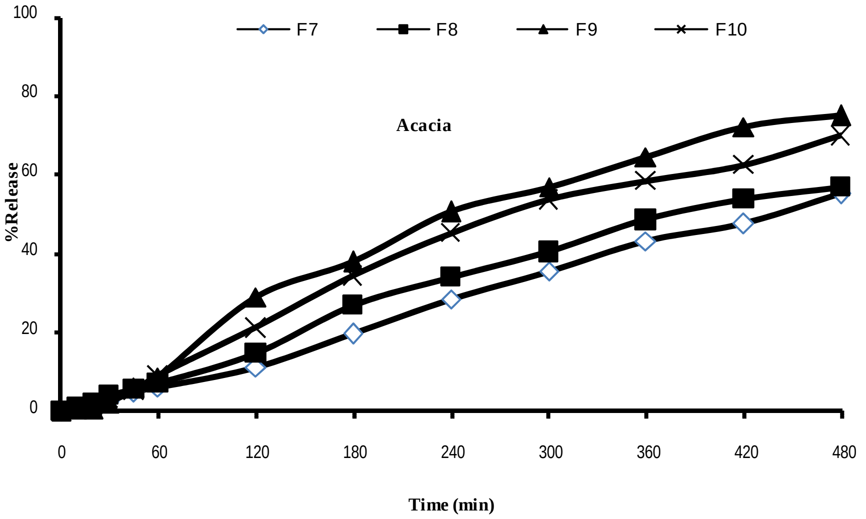
* براي فرمولاسيونهاي F_1-F_3 به علت رهش سريع دارو از آنها فقط$\%D_{20}'$ عملا قابل اندازه گيري بود. در مورد فرمولاسيونهاي F_7-F_{10} به علت پايين بودن و نزديكي درصد داروي آزاد شده در ۲۰ دقيقه، $\%D_{20}'$ در جدول منظور نگرديد.

۳-۳: تحليل كينتيكي داده هاي رهش

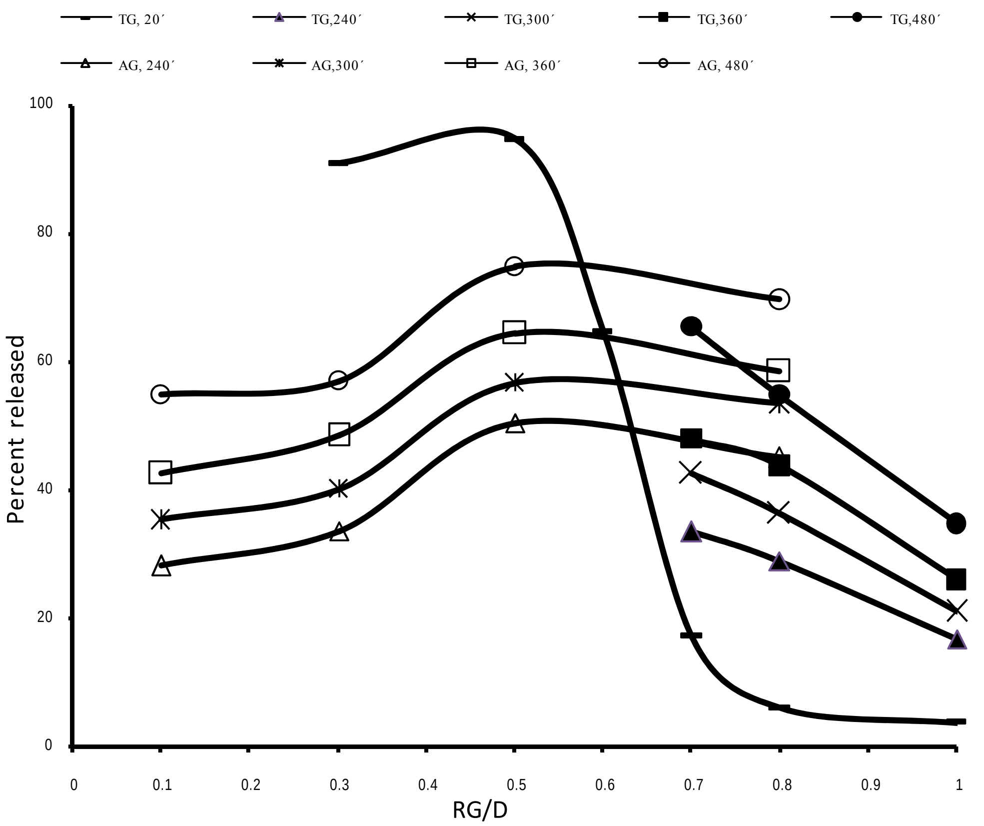
از ميان مدلهاي كينتيكي رايج، در اينجا به گزارش نتايج مدل درجه صفر براي ماتريكسهاي آهسته رهش حاوي صمغ كتيرا (F_4-F_6) و مدلهاي ويبول و احتمالات لگاريتمي براي ماتريكسهاي حاوي صمغ آكاسيا (F_7-F_{10}) اكتفا مي شود زيرا مدلهاي مذكور بالاترين مجذور ضريب همبستگي (r^2) و كمترين درصد خطا را داشتند. در جدول ۳ پارامترهاي مدلهاي بهينه و آماري آنها ديده مي شود. در بقيه مدل ها r^2 پايين و درصد خطاها به مراتب بيشتر از مدل هاي مذكور بود. معادلات كينتيكي رهش درجه صفر، ويبـــول و احتمالات لگاريتمي به تـــــرتيب عبارتـــــــند از: $^{*}f = a + k_0t$ ، $^{**}\ln[-\ln(1-f)]=\beta+b\ln t$ و $^{***}Z = Z_0 + m \ln t$ كه f فراكسيون داروي آزاد شده در زمان t ، k_0 ثابت سرعت رهش درجه صفر، a عرض از مبداء نمودار رهش درجه صفر، b شيب نمودار خطي ويبول، β عرض از مبداء نمودار ويبول، Z پروبيت فراكسيون داروي رهش يافته، Z_0 پروبيت فراكسيون داروي رهش يافته در t =1 min و m شيب نمودار Z در برابر lnt مي باشد.



شكل۱: نمودارهاي درصد استازولاميد رهش يافته در برابر زمان براي ماتريكسهاي حاوي مقادير مختلف صمغ كتيرا (F_1-F_6). هر نقطه در نمودارها ميانگين ۳ آزمايش و خطوط عمودي نشانگر انحراف معيار است. اجزاء فرمولاسيونها در جدول ۱ ديده مي شود.



شكل۲: نمودارهاي درصد استازولاميد رهش يافته در برابر زمان براي ماتريكسهاي حاوي مقادير مختلف صمغ آكاسيا (F7-F10). هر نقطه در نمودارها ميانگين ۳ آزمايش و خطوط عمودي نشانگر انحراف معيار است. اجزاء فرمولاسيونها در جدول۱ ديده مي شود.



شکل ۳: نمودارهاي ميانگين درصد رهش دارو در زمانهاي ۲۰، ۲۴۰،۳۰۰، ۳۶۰ و۴۸۰ دقيقه (%Dt′) در برابر نسبت صمغ به دارو (RG/D) براي ماتريکسهاي صمغ کتيرا (TG) و صمغ آکاسيا (AG).

جدول ۳ : پارامترهاي بهترين مدلهاي کينتيکي، مجذور ضريب همبستگي و درصد خطاي آنها براي ماتريکسهاي آهسته رهش F4-F10

فرمولاسيون	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
بهترين مدل	درجه صفر*	درجه صفر	درجه صفر	ويبول**	ويبول	احتمالات لگاريتمي***	ويبول
پارامتر هاي مدل	k0=۰/۰۰۱۰	k0=۰/۰۰۱۱	k0=۰/۰۰۰۷	b=۱/۲۷۳۸	b=۱/۲۰۳۲	m=۰/۰۰۶۸	b=۱/۴۰۵۶
	a=۰/۱۴۰۱	a=۰/۰۳۱۵	a=۰/۰۲۲۳	a=-۸/۰۹۵۱	a=-۵/۵۰۷۴	Z0=-۲/۰۵۹۴	a=-۸/۳۲۲۷
مجذور ضريب همبستگي (r2)	۰/۹۷۱	۰/۹۹۶	۰/۹۹۵	۰/۹۹۴	۰/۹۹۶	۰/۹۹۳	۰/۹۹۴
درصد خطا (PE)	۱۳/۷	۱۰/۷	۹/۸	۷/۸	۶/۴	۱۵/۰	۱۰/۰

٤- بحث

سامانه آهسته رهش استازولاميد در معالجه گلوکوم دو مزيت انکار ناپذيردارد. زيرا در ٢٤ ساعت يکبار مصرف مي شود و نيز عوارض جانبي آن در بيماران حداقل است (١٠). براي نيل به اين منظور سامانه هاي آهسته رهشي از اين دارو گزارش شده است (٨ و٢ ،١). در اين گزارشات سامانه آهسته رهش ماتريکسي استازولاميد که از صمغهاي کتيرا و آکاسيا استفاده شده باشد به چشم نمي خورد ازاينرو مبادرت به فرمولاسيون ماتريکسهاي اين دارو با استفاده از صمغهاي کتيرا و آکاسيا و بررسي رهش آنها گرديد. محلوليت استازولاميد در بافر pH= ۷/۴ و دماي ۳۷ درجه سانتي گراد mg/L ۲۴۳۰ گزارش شده است (۱).

از اينرو با توجه به مقدار دارو در ماتريکسها و نيز رهش کمتر از ۷۰ درصدي دارو از اکثر ماتريکسها شرايط سينك در آزمايشات انحلال رعايت شده است. همانطوري که از شکلهاي ۱ و ۲ و پارامترهاي جدول ۲ مشهود است سرعت رهش استازولاميد از ماتريکسها تحت تاثير نوع صمغ و مقادير آنها قرار مي گيرد. با

دقت در اين شكلها مي توان دريافت كه اين صمغها دو اثر متضاد زياد كننده سرعت رهش (رهش افزا) و اثر كاهنده سرعت رهش (رهش كاه) دارند. در شكل ۳ نمودارهاي $\%D_{20}'$ ، $\%D_{240}'$ ، $\%D_{300}'$, $\%D_{360}'$ و $\%D_{480}'$ در برابر نسبت صمغ به دارو ($R_{G/D}$) نيز به روشني نشانگر اين دو اثر است.

بايد خاطر نشان كرد كه نمودارهاي درصد انحلال در برابر نسبت صمغ به دارو براي زمان هاي نمونه برداري ديگر نيز همان روند كلي نمودارهاي شكل ۳ را نشان مي دهند.

اين نمودارها را مي توان به نام نمودار كارايي پليمر در رهش افزايي و رهش كاهي يا به طور خلاصه نمودار كارايي پليمر ناميد. در فرمولاسيون هايي كه $R_{G/D}$ پايين است، سرعت رهش دارو تا يك حد معين $R_{G/D}$ ، افزايش نشان مي دهد و نمودارهاي كارايي مربوطه سير صعودي دارند (شكل ۳).

علت اين رهش افزايي را مي توان به هيدروفيليسيته، توان متلاشي سازي (دزانتگراسيون)، قدرت تركنندگي و احتمالا اثر سولوبيليزاسيون (محلوليت افزايي) اين پليمرها مربوط دانست. با اينحال با دقت در اين شكل معلوم مي شود كه اثر رهش افزاي صمغ كتيرا در $R_{G/D}$هاي ۰/۳۰ و ۰/۵۰ شديدتر از صمغ آكاسيا مي باشد. علت آن شايد اين باشد كه در مقادير مساوي از اين دو پليمر طول زنجير و تعداد عوامل هيدروفيل نظير هيدروكسيل و اتر و كربوكسيل در صمغ كتيرا به مراتب بيشتر از صمغ آكاسيا است كه به آن قابليت هيدراتاسيون و جذب آب بيشتر و هيدروفيليسيته افزونتر و قدرت متلاشي سازي زيادتري مي دهد (۱۱). با توجه به نمودارهاي كارايي پليمر وقتي كه $R_{G/D}$ به يك حد معيني مي رسد اثر رهش كاهي صمغها بروز مي كند كه اين حد را مي توان نقطه آغاز رهش كاهي يا به طور خلاصه نقطه رهش كاهي پليمر ناميد. نقاط رهش كاهي با توجه به شكل ۳ براي صمغ كتيرا ۰/٤۵ و براي صمغ آكاسيا ۰/۵۵ برآورد مي شود. در نسبتهاي بالاتر از اين نقاط نمودار سير نزولي پيدا مي نمايد (شكل ۳). قدرت رهش كاهي صمغ كتيرا خيلي چشمگيرتر از صمغ آكاسيا مي باشد كه اين واقعيت از شيب قسمتهاي نزولي نمودارهاي مذكور به خوبي مشاهده مي شود. شيب نمودار كارايي صمغ كتيرا براي زمان ۲۰ دقيقه به علت تفاوت چشمگير در رهش فرمولاسيونها ي حاوي آن در زمانهاي اوليه با شيب نمودارهاي كارايي صمغ كتيرا در زمانهاي ديگر اختلاف دارد ولي شيب در بقيه زمانها تقريبا شبيه هم بوده است. در مورد صمغ آكاسيا شيب نمودارهاي كارايي براي تمام زمانها تقريبا يكسان و كمتر از شيب نمودارهاي مربوطه در مورد صمغ كتيرا مي باشد. علاوه بر اين با عنايت به بخش نزولي نمودار كارايي پليمرها، درصد انحلال براي يك نسبت معين صمغ به دارو در يك زمان مشخص در مورد صمغ كتيرا كمتر از آكاسيا است خود اين نيز مي تواند شاهد ديگري بر رهش كاهي قويتر صمغ كتيرا باشد.

علت اين رهش كاهي صمغ كتيرا را به طولاني تر بودن زنجير آن مي توان نسبت داد كه در نسبت هاي بالاتر صمغ به دارو، ژل با استحكام بالا تشكيل مي شود و در آن ذرات جامد دارو در ميان زنجيرهاي درهم تنيده اين صمغ محبوس شده و از رهش سريع آنها جلوگيري مي گردد در حالي كه چنين پديده اي در مورد صمغ آكاسيا با شدت كمتري ملاحظه مي شود. نتيجه مشابهي نيز در مورد ماتريكسهاي وراپاميل اين صمغ ها گزارش شده است (۹).

نتايج تحليل كينتيكي حاكي از آنست كه سرعت رهش از ماتريكسهاي كتيرا درجه صفر يعني ثابت مي باشد. بطور كلي در رهش دارو از يك ماتريكس هيدروفيل فرآيندهاي رسوخ آب به بدنه ماتريكس، هيدراتاسيون پليمر بدنه ماتريكس، تورم ، رهايش (relaxation)، ژل شدن، فرسايش و انحلال پليمر و بالاخره نفوذ مولكولهاي دارو از بدنه ژلي ماتريكس دخالت دارند. از بين فرآيندهاي مذكور سرعت نفوذ تابع قانون ريشه دوم زمان هيگوچي و بقيه فرآيندها درجه صفر مي باشند (۱۴و۱۶). نتايج آناليز كينتيكي به روش پپاس سالين نشان مي دهد كه عامل عمده در رهش دارو از ماتريكسهاي كتيرا سرعت نفوذ نبوده بلكه فرآيندهاي درجه صفر اثر تعيين كننده دارند. ثوابت سرعت رهش دارو ازماتريكسهاي F_4 و F_5 كه$R_{G/D}$ آنها ۰/۷ و ۰/۸ مي باشد، تقريبا مساوي بوده و به ترتيب ۰/۰۰۱۰ و ۰/۰۰۱۱ فراكسيون بر دقيقه است. در حالي كه ثابت سرعت رهش ماتريكس F_6 كه $R_{G/D}$ آن يك است، ۰/۰۰۰۷ فراكسيون بر دقيقه بوده و اختلاف چشمگيري با دو فرمولاسيون قبلي دارد. بطوري كه در جدول ۳ ديده مي شود در اين فرمولاسيونها رهش انفجاري نيز بين ۰/۰۲ تا ۰/۱۴ فراكسيون مشاهده مي گردد. كينتيك رهش از ماتريكسهاي آكاسيا پيچيده تر از ماتريكسهاي صمغ كتيرا بوده و درجه صفر نيست زيرا بهترين مدل براي فرمولاسيونهاي F_7 ، F_8 و F_{10} مدل ويبول و براي فرمولاسيون F_9 مدل احتمالات لگاريتمي مي باشد. شيب نمودار خطي ويبول (b) كه به نام پارامتر شكل ناميده مي شود، بين ۱/۲۰۳۲ الي ۱/۴۰۵۶ بدست آمده است اين پارامترها نشان ميدهند كه منحني هاي انحلال شكل سيگموئيدي دارند زيرا هرگاه $b>1$ باشد چنين اتفاقي مي افتد و براي ارزشهاي $b\leq1$ منحني ها به شكل هذلولي در مي آيند. عرض از مبدا اين نمودار بيانگر لگاريتم نپري ثابت سرعت رهش ويبولي است (جدول ۳). احتمالا در رهش دارو از اين ماتريكسها علاوه بر عوامل مذكور در مورد ماتريكسهاي كتيرا عوامل ديگري از قبيل نحوه تغييرات سطح تماس ذرات دارو با محيط انحلال دخيل مي باشد زيرا مدل ويبول و احتمالات لگاريتمي براي مواردي

صدق مي كنند كه سطح تماس ذرات در طي انحلال از توزيع ويبولي يا نرمال لگاريتمي پيروي نمايد (۱۳و۱۷).

۵- نتيجه گيري

بررسي رهش استازولاميد از ماتريكسهاي حاوي نسبتهاي مختلف صمغ (كتيرا يا آكاسيا) به دارو حاكي از آنست كه سرعت آزاد شدن دارو بستگي به نوع و نسبت صمغ در فرمولاسيونها دارد. در نسبتهاي پايين تا يك حد معين هر دو صمغ با توان متفاوت خاصيت رهش افزا دارند.

لكن در نسبتهاي بالاتر از حد مذكور خاصيت رهش كاهي هر دو صمغ آشكار مي شود كه از اين ديدگاه صمغ كتيرا بمراتب قويتر از صمغ آكاسيا عمل مي كند. تحليل كينتيكي داده ها نشان مي دهد كه رهش از ماتريكس هاي صمغ كتيرا باسرعت ثابت انجام مي گيرد. اين پديده از ديدگاه درمانشناسي به لحاظ كنترل عوارض جانبي دارو مي تواند حائز اهميت باشد. آزاد شدن دارو از ماتريكسهاي آكاسيا با سرعت متغير صورت مي پذيرد و كينتيك از مدلهاي ويبول و نرمال لگاريتمي تبعيت مي كند.

با توجه به شاخص هاي رهش كاهي مي توان نتيجه گرفت كه صمغ كتيرا در كاهش رهش استازولاميد عملكرد بسيار مطلوب نشان مي دهد و با عنايت به فراواني خدادادي گياهان مولد اين صمغ در ايران احتمالا بتوان آن را به عنوان كاهش دهنده رهش دارو (رهش كاه) جايگزين پليمرهاي نيمه سنتتيك گرانقيمت كرد.

٦- تشكر و قدرداني

از دانشكده داروسازي و مركز تحقيقات كاربردي دارويي دانشگاه علوم پزشكي تبريز به جهت پشتيباني مالي قدرداني مي شود.

7- References:

1. Haznedar S., Dortunç B. Preparation and in vitro evaluation of Eudragit microspheres containing acetazolamide, Int. J. Pharm., 2004, 269: 131-140.
2. Duarte A.R.C., Roy C., Vega-Gonz´alez A., Duarte C.M.M.., Subra-Paternault P. Preparation of acetazolamide composite microparticles by supercritical anti-solvent techniques, Int. J. Pharm., 2006, In Press.
3. Sujja-areevath J., Munday D.L., Cox P.J., Khan K.A. Relationship between swelling, erosion and drug release in hydrophilic natural gum mini-matrix formulations, Eur. J. Pharm. Sci., 1998, 6: 207-217.
4. Munday D.L., Cox P.J. Compressed xanthan and karaya gum matrices: hydration, erosion and drug release mechanisms, Int. J. Pharm., 2000, 203: 179-192.
5. Krishnaiah Y.S.R., Karthikeyan R.S., Satyanarayana V. A three-layer guar gum matrix tablet for oral controlled delivery of highly soluble metoprolol tartrate, Int. J. Pharm, 2002, 241: 353-366.
6. Durig T., Fassihi R. Guar-based monolithic matrix systems: effect of ionizable and non-ionizable substances and excipients on gel dynamics and release kinetics, J. Control. Release, 2002, 80: 45-56.
7. Krishnaiah Y.S.R., Karthikeyan R.S., Bhaskar P., Satyanarayana V. Bioavailability studies on guar gum-based three-layer matrix tablets of trimetazidine dihydrochloride in human volunteers, J. Control. Release, 2002, 83:231-239.
8. Azarmi S., valizadeh H., Barzegar - Jalali M., Lobenberg R. In situ crosslinking of polyanionic polymers to sustain the drug release of acetazolamide tablets, pharm. Ind, 2003, 65: 877-881.
9. Siahi M.R., Barzegar-Jalali M., Monajjemzadeh F., Ghaffari F., Azarmi Sh. Design and evaluation of 1-and 3- layer matrices of verapamil hydrochloride for sustaining its release, AAPS PharmSciTech, http://www.aapspharmscitech.org, 2005, 6(4) Article 77: E626-E632.
10. Physicians' Desk Reference, PDR, 58th Edition, Thomson PDR, Montvale, 2004, 1208-1209.
11. Owen S.C. Tragacanth, in Handbook of pharmaceutical excipients, 4 th ed, Rowe R.C., Sheskey P.J., Weller P.J., Eds.; American Pharmaceutical Association , Chicago, 2003, 654-656.
12. USP 26 NF 21, United States Pharmacopeial Convention, INC.; Rockville, 2003, 2155-2165.
13. Wagner J.G. Interpretation of percent dissolved-time plots derived from in vitro testing of conventional tablets and capsules, J. Pharm. Sci, 1969, 58: 1253-1257.
14. Peppas NA., Sahlin J.J. A simple equation for the description of solute release.3. Coupling of diffusion and relaxation, Int. J. Pharm, 1989, 57: 169-172.
15. Costa P., Sousa Lobo J.M. Modeling and comparison of dissolution profiles, Eur. J. Pharm. Sci, 2001, 13: 123-133.
16. Lindner W.D., Mõckel J.E., Lippold B.C. Controlled release of drugs from hydrocolloid embeddings, Pharmazie, 1996, 51: 263-272.
17. Carstensen J.T. In Dissolution Technology, Leeson, L.J., Carstensen J.T. Eds.; Academy of Pharmaceutical Sciences, Washington D.C, 1974, 188-193.