فرمولاسيون فيلم پروپرانولول با استفاده از پسيليوم به منظور دارو رساني پوستي

داود حسن زاده، فرناز منجم زاده، پويا محبوبي فر
دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي تبريز

تاريخ دريافت: ۸۵/۳/۳ ، تاريخ پذيرش: ۸۶/۴/۳۱

Formulation of a new polymeric film of Propranolol hydrochloride using Psyllium as a natural polymer.

Hassanzadeh D.*, Monajjemzadeh F., Mahboobifar P.

Faculty of pharmacy, Tabriz university of Medical Sciences

Received: 2006/5/24 , Accepted: 2007/7/22

Objective: Propranolol hydrochloride is a widely used beta blocker agent which is administered 3 times daily due to its short half life. The aim of this study was to design and evaluate polymeric film of propranolol hydrochloride using psyllium seed's mucilage as a natural occurring substance in order to deliver the active agent in a controlled manner. **Methods:** In this study matrix polymeric films of propranolol hydrochloride using psyllium as a natural polymer and Eudragit RSPO, RLPO was designed and prepared by solvent evaporation technique. The dissolution behavior of the prepared films was evaluated using USP apparatus No. II with some modifications including a disk which hold the patch at the bottom of the vessel. All the experiments were performed automatically and the dissolution tester was matched with a UV spectrophotometer. The results were compared with that of Eudragit. Some other characteristics such as film thickness, drug content, and release rate, kinetics of drug release and Dissolution Efficiency (DE) were also investigated. All calculations were done using Excel 2003 software. **Results:** Kinetic analysis of the drug release from polymeric films indicated that release was predominantly attributable to the Peppas model and the in vitro release behavior of this new polymeric film prepared using natural polymer is comparable to that of semi synthetic polymer such as Eudragit with the advantage of low cost, ease of preparation and low skin irritability potential. **Conclusion:** The Results of this study indicated that the formulation prepared with 400 mg of psyllium could retard drug release rate significantly.

Key words: *psyllium, propranolol hydrochloride, polymeric film.*

زمينه و هدف: پروپرانولول هيدروكلرايد يكی از پراستفاده ترين بتا بلوكرها است كه بعلت نيمه عمر كوتاه پلاسمايي سه بار در روز تجويز مي شود. هدف از اين مطالعه طراحی و ارزيابی فيلم پليمری پروپرانولول هيدرو كلرايد با استفاده از موسيلاژ دانه پسيليوم به عنوان يک ماده طبيعی جهت انتقال ماده موثره به شكلی كنترل شده است. **روش ها:** در اين تحقيق فيلمهاي پليمري ماتريكسي پروپرانولول با بكارگيري موسيلاژ پسيليوم به عنوان يك پليمر طبيعي و اودراژيت RLPO و RSPO طراحي و به روش تبخير حلال ساخته شد. رهش دارو از فيلم های تهيه شده با استفاده از دستگاه شماره USP II و با اعمال پاره اي تغييرات جزئي كه شامل ديسک نگه دارنده فيلم در ته ظرف ميباشد، ارزيابی گرديد دستگاه انحلال به اسپكتروفتومتر UV متصل بود و كليه آزمايشات بطور اتوماتيك انجام شد. نتايج حاصله از آزمايشات با پليمر اودراژيت مقايسه شد. خصوصياتي چون محتوای دارويي، ضخامت فيلم، درصد رهش دارو، مدل رهش و DE* تعيين گرديد. تمامي محاسبات با نرم افزار Excel 2003 انجام شد. **يافته ها:** بررسي كينتيک رهش دارو از فيلمهای پليمری نشان مي دهد كه مدل غالب رهش، Peppas مي باشد، و رهش in-vitro اين فيلم پليمری طبيعی با پليمر نيمه سنتتيک مثل اودراژيت قابل مقايسه است و دارای مزيتهايی مثل پايين بودن قيمت، سهولت تهيه و ميزان تحريک پذيری كمتر پوستي است. **نتيجه گيري:** نتايج نشان داد كه فرمولاسيون حاوی ۴۰۰ ميلي گرم موسيلاژ پسيليوم مي تواند ميزان سرعت آزاد سازی دارو را بطور قابل ملاحظه اي آهسته كند.

واژه هاي كليدی: *پسيليوم، پروپرانولول هيدروكلرايد، فيلم پليمری.*

*نويسنده مسئول: دكتر داود حسن زاده، استاد، دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي تبريز، تلفن: ۳۳۹۲۶۱۴-۰۴۱۱، نمابر: ۳۳۴۴۷۹۸-۰۴۱۱

**Corresponding Author: Dr. Davoud Hassanzadeh, Professor, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tel: 0411-: 3392610; Fax: 0411-3344798; E-mail: davoudpharmatest@yahoo.com*

*Dissolution Efficiency

۱- مقدمه

استفاده از پوست به عنوان محل تجويز دارو به قرن ها پيش بر می گردد. از لحاظ تاريخی، مشمع های دارويـــی (Plasters) را می توان به عنوان اولين سيستم های دارويی پوستی در نظر گرفت (۱). امروزه صنعت داروسازي با تكيه بر تكنيكهاي جديد قادر است سيستمهاي دارورساني پوستي آهسته رهش را با اثرات درماني مفيد و گسترده طراحي نمايد. سيستمهاي دارورساني متداول با آزاد سازي كنترل نشده و سريع دارو ممكن است منجر به بالا رفتن سطوح خوني دارو و بروز مسموميت گردند (۲). پايداري اثر بسياري از داروها كوتاه مي‌باشد و كوشش زيادي براي غلبه بر اين مشكل بوسيله آهسته نمودن سرعت رهش داروها انجام گرفته است. تجويز مكرر و سريع برخي داروها به دليل نيمه عمربيولوژيك كوتاه دارو ممكن است سبب نوسان شديد در سطوح خوني دارو گردد (۳). به همين دليل سيستمهاي دارورساني آهسته رهش به شدت مورد توجه صنايع داروسازي قرارگرفته‌اند (٤). معيارهايي كه سبب انتخاب يك دارو براي سيستم درماني ترانس درمال مي‌شود، شامل: خاصيت فيزيكوشيميايي، وزن مولكولي، اندازه مولكولي، حلاليت آبي، محلوليت در روغن، قدرت دارو، عدم تحريك پوستي، عبور اول كبدي، تجويز طولاني مدت، پذيرش مريض و اثرات جانبي بر بافت غير هدف مي‌باشد (۵ و٦). در اين نوع سيستم، انتقال دارو به سيستم گردش خون از طريق عبور از ميان طبقات پوست، صورت مي‌گيرد، يكي از مزاياي اين نوع سيستم، حفظ غلظت خوني دارو در سطح درماني ثابت با كنترل سرعت آزاد سازي يا كنترل ميزان نفوذ دارو، به پوست مي‌باشد (۷). در سال ۲۰۰۲، verma و همكارانش با بكارگيري HPMC (K4M, K15M, K100M) اقدام به تهيه سيستمهاي ترانسدرمال پرويرانولول نمودند. در اين فرمولاسيونها رهش دارو از مدل هيگوشي پيروي مي كرد (۸). سيستمهاي ترانسدرمال مشابهي از پرويرانولول توسط GUYOT و همكارانش با استفاده از HPMC و UCERYL® و پلي ايزوبوتيلن تهيه شد كه اين فرمولاسيون ها نيز از مدل هيگوشي تبعـــيت مي كردند (۹).

Verma و همكارانش در مطالعه ديگري كه با بكارگيري اودراژيتهاي RS و RL بانسبتهاي مختلف تهيه گرديد موفق به تهيه فرمولاسيونهايي با خصوصيات رهش درجه صفر شدند. فرمولاسيونهاي منتخب بر روي داوطلبين انساني مطالعه شدند (۱۰).

اگرچه تا كنون مطالعات زيادي بر روي تهيه فرمهاي ترانسدرمال اين دارو صورت گرفته است اما تا كنون مطالعه اي جهت كنترل رهش دارو از خلال فيلمهاي پليمري تهيه شده از پسيليوم صورت نگرفته است. گياه پلانتاگو پسيليوم، مولد نوعي موسيلاژ پليمري است كه فاقد سميت و عوارض نامطلوب براي بيماران مي‌باشد. اين گياه جزء گياهان بومي ايران بوده و كشت آن به سهولت امكان پذير است از طرف ديگر ميزان پليمر حاصل از اين گياه نسبتا بالا مي‌باشد (۱۱). در سال ۲۰۰۶ از پسليوم كراس لينك شده با N هيدروكسي متيل آكريلاميد جهت تهيه هيدروژلهاي كند كننده رهش دارو هاي نمونه اي چون تتراسايكلين و اسيد ساليسيك استفاده شده است. نتايج اين تحقيق حاكي از كارآيي بالاي پليمر مذكور بود (۱۲و ۱۳).

در تحقيق حاضر تاثير بكارگيري موسيلاژ پسيليوم در ساخت فيلمهاي پليمري ماتريكسي پرويرانولول در كنترل آزاد سازي دارو بررسي شده است فرمولاسيون منتخب Verma و همكارانش كه بر پايه اودراژيت هاي RS و RL تهيه شده بود به عنوان فرمولاسيون مرجع جهت مقايسه نتايج بكارگرفته شد.

۲- مواد و روشها

۲-۱- مواد مورد استفاده

- اودراژيـت RL-PO (Röhm – آلمـــــــان) – اودراژيـــت RS-PO (Röhm – آلمان)
- اودراژيـت E-100 (Röhm – آلمـان) - دي بوتيـل فتـالات (Merck- آلمان)
- پـــرويرانولول هيدروكلرايـد (Bayer-آلمـان) - گليـسرين (Merck- آلمان)
- پتاسيم فسفات منوبازيک (Riedel –dehaën – آلمـان) - اتـانول (Merck- آلمان) - استون (Merck- آلمان) – دانه پسيليوم

۲-۲- تجهيزات آزمايشگاهي

- تـــــرازوي ديجيتـالي بـا دقـت ۰/۰۰۱ ، ۰/۰۱ ، ۰/۱ گـرم (A&D- ژاپن) - دستگاه Dissolution Tester (CALEVA- انگليس)
- پمپ پريستالتيک (Watson Marlow 505u- انگليس) - دسـتگاه اسپكتروفتومتر UV (CECIL ۹۰۰۰ - انگليس) – دسـتگاه انـدازه گيري ضخامت با دقت ۰/۰۰۱ mm (Mitutoyo- ژاپن)
- حمام اولترا سونـد (JIARRE – ايتاليا) - pH متر ديجيتالي (نيک افزار- ايران)
- آون memmert (Schwabach - آلمان)

۳- روش كار

۳-۱- انتخاب محيط انحلال

ابـتدا مـحـلـول هـاي اسـتانـداردي از پـروپـرانـولـول در آب مقطر تهيه شد. آزمايشات حاكي از تغيير pH آب مقطر به عنوان محيط تست انحلال در اثر انحلال فيلم پليمري بود در نتيـجه با توجـه به تغييرحداكثر طول موج جذبي پرويرانولول با تغييرات pH، و با هدف شبيه سازي شرايط پوستي، محيط انحلال بافر فسفات با pH=6 انتخاب شد (۷). تعداد دفعات تكرار هر آزمايش ۳ بار بود و تكرار پذيري نتايج بدست آمده با استفاده از انحراف معيار مشخص گرديد.

۲-۳- فرمولاسيون فيلم ها

۱-۲-۳- فرمولاسيون فيلم‌ها با استفاده از اودراژيت

فيلم هاي پليمري مرجع با استفاده از مخلوط دو نوع اودراژيت RLPO:RSPO با نسبت۲۰:۸۰ درصد وزني تهيه شدند (۱۰). با توجه به مشاهدات، ميزان محتواي پليمري ۱ گرم كه فيلم مناسبي در سطح مورد نظر ايجاد مي‌كرد بعنوان وزن پايه (كل) محتواي پليمري در نظر گرفته شد. استون، الكل، دي بوتيل فتالات (DBP) و گليسرين به ترتيب به عنوان حلال اودراژيت، حلال دارو، پلاستي سايزر ليپوفيل و پلاستي سايزر هيدروفيل بكار گرفته شدند. ميزان دارو در كليه فيلمهاي تهيه شده در حدود ۲۰ ميلي گرم ثابت نگه داشته شد و پلاستي سايزرها به ميزان (w/w)۱۰% از كل محتواي پليمري افزوده شدند (۹). در انتها مقدار ۲ ميلي ليتر ازمحلول اودراژيت ۱۰۰- E (٦٥% وزني/وزني) به عنوان چسباننده فيلم، اضافه گرديد و بر اساس وزن در قالب هاي مخصوص پلاستيكي ريخته شد.سپس قالبهاي پلاستيكي حاوي فيلم به مدت ٢٤ساعت در دماي°C ۲۵ خشك شدند. به اين ترتيب فيلم ها به روش ماتريكسي و به صورت تبخير حلال ساخته شدند. جهت حفظ رطوبت فرآوردة تهيه شده دريوش‌هاي مناسبي براي قالب‌هاي حاوي فيلم‌هاي پليمري استفاده شد. در نهايت فيلم ها در هنگامي كه سطح آنها خشك نبود و خاصيت چسبندگي مطلوبي داشتند مورد آزمايش قرار گرفتند. تركيب فيلم‌هاي اودراژيتي در جدول (۱) آمده است.

۲-۲-۳- فرمولاسيون فيلم ها با استفاده از موسيلاژ پسيليوم

دانه هاي پسيليوم پس از آسياب شدن جهت تهيه موسيلاژ با آب مقطر مخلوط شدند (۱۰ درصد وزني- حجمي) و بعد از يك روز نگهداري در در داي °C ٤ (يخچال)، ژل بدست آمده با استفاده از صافي از بقاياي پوسته هاي بجا مانده جدا شد (۱۳).

پنج نوع فرمولاسيون با غلظتهاي مختلفي ازموسيلاژ پسيليوم (۱۰۰، ۱۵۰، ۲۰۰، ۳۰۰ و۴۰۰ ميلي گرم) تهيه و با نام هاي A1، A2، A3، A4 وA5 نامگذاري شدند. مقدار موسيلاژ لازم براي ساخت فيلم در بوته چيني ريخته شد و داروي حل شده در آب مقطر به محتواي فيلم كه دقيقا مشابه انواع اودراژيتي بود، افزوده گرديد. در حين اختلاط هيچ گونه ترسيب يا عدم اختلاطي مشاهده نشد.

تركيب فيلم‌هاي پسيليومي در جدول (۲) آمده است.

۳-۳- تست تعيين محتواي دارويي

هدف از اين آزمايش تعيين مقدار داروي موجود در فيلم هاي ساخته شده مي باشد. و اين آزمايش بر روي تمامي فيلم ها انجام گرفته است. براي انجام اين آزمايش ابتدا فيلم مورد نظر در ۱۰۰ ميلي ليتر از بافر حل و توسط فيلترهاي مخصوص صاف شد و جذب ماواراي بنفش محلول شفاف در طول موج ۲۸۸/۷ نانومتر اندازه گيري شد.

۴-۳- اندازه گيري ضخامت

٢٤ ساعت بعد از ساخت، ضخامت فيلمهاي تهيه شده با استفاده از دستگاه ريز سنج ديجيتالي، با دقت m ۰/۰۰۰۱ اندازه گيري و ثبت گرديد.

۵-۳- تست انحلال

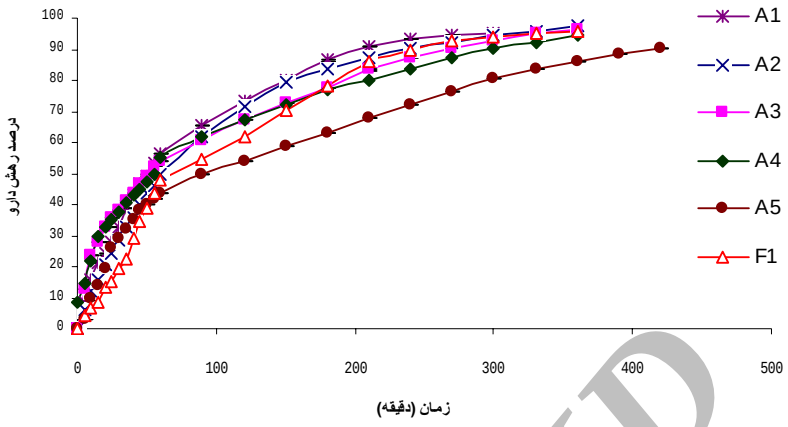
از دستگاه شماره USP II با اعمال اندكي تغييرات استفاده شد. فيلمهاي ساخته شده در قالب پلاستيكي خود به ديسكهايي فلزي بسته شدند تا در سطح محيط انحلال شناور نباشند و به همان شكل در ته وسل قرار بگيرند. بدين ترتيب رهش دارو از يكسوي فيلم انجام گرفت. ميزان داروي حل شده در زمانهاي مختلف با اسپكتروسكوپي ماوراي بنفش اندازه گيري و ثبت گرديد. به دليل استفاده از سيستم اتوماتيك و بازگشت مجدد نمونه به داخل وسل دستگاه انحلال، در محاسبات نيازي به فرمول تصحيح حجم نمي‌باشد با توجه به محلوليت بالاي پروپرانولول در محيط انحلال (بافر فسفات pH=6.8) شرايط سينك نيز برقرار بود. فاصله لبه پائيني پارو از سطح آزاد كننده دارو، ۲/۵ سانتي متر تنظيم گرديد (۷). سرعت حركت پارو۵۰ دور در دقيقه و دما °C ۰/۵ ± ۳۲ بود (۱۴).

۴- نتايج

الگوي رهش هر يک ازفرمولاسيون های تهيه شده با موسيلاژ پسيليوم با الگوي رهش فرمولاسيون اودراژيت مقايسه شده است (نمودار ۱).

مقدار داروي آزاد شده از واحد سطح فرمولاسيون به عنوان معيار سرعت رهش دارو محاسبه گرديد. سپس شيب قسمت خطي نمودار (Flux) در دو فاصلة زماني (٦٠-٠) دقيقه و (١٢٠-٦٠) دقيقه محاسبه شد (جدول ۳). فاكتور DE كه يك فاكتور مستقل از مدل مي باشد و نسبت مستقيم با ميزان رهش دارو دارد نيز محاسبه گرديد (۱۵).

جهت تعيين مدل كينتيك رهش دارو از فرمولاسيونهاي تهيه شده، داده هاي حاصله به مدلهاي Highchi ، Weibull ، Peppas ، First Order وZero Order برازش گرديد. تعيين مدل كينتيكي رهش توسط نرم افزار Excel انجام شد.



نمودار١: مقايسه الگوي رهش پروپرانولول از فرمولاسيون هاي مختلف

جدول١: ترکيب مواد سازنده در زيست چسب تهيه شده توسط اودراژيت(فرمولاسيون F1)

نام ماده	اتانول	استون	گليسيرين	دي بوتيل فتالات	پروپرانولول	اودراژيت RS	اودراژيت RL
مقدار	١ ميلي ليتر	٢ ميلي ليتر	٠/٠٨ ميلي ليتر	٠/١ ميلي ليتر	٢٠ ميلي گرم	٠/٢ ميلي گرم	٠/٨ ميلي گرم

جدول ٢: ترکيب مواد سازنده در زيست چسب های تهيه شده از موسيلاژ پسيليوم

شماره فرمولاسيون / نام اجزاي سازنده	A5	A4	A3	A2	A1
پسيليوم (ميلي گرم)	٤٠٠	٣٠٠	٢٠٠	١۵٠	١٠٠
دي بوتيل فتالات (ميلي ليتر)	٠/٠٤	٠/٠٣	٠/٠٢	٠/٠١۵	٠/٠١
گلسيسيرين (ميلي ليتر)	٠/٠٣٢	٠/٠٢٤	٠/٠١۶	٠/٠١٢	٠/٠٠٨
E-100 (ميلي ليتر)	٢	٢	٢	٢	٢

جدول ٣: نتايج حاصل از تعيين شيب خط نمودارهای سرعت مقدار داروی آزاد شده در واحد سطح (Flux) از کليه فرمولاسيون ها $\left(\frac{mg}{cm^2 \cdot hr}\right)$

نام فرمولاسيون	Flux صفر تا ۶٠دقيقه	Flux ۶٠ تا ٣٠٠ دقيقه
F1	٠/٠٢٧۵	٠/٠٠٧٢
A1	٠/٠٣١٧	٠/٠٠۵٧
A2	٠/٠٢٨٣	٠/٠٠۶١
A3	٠/٠٢٧٢	٠/٠٠۵٧
A4	٠/٠٢۶٨	٠/٠٠۵۵
A5	٠/٠٢۶۴	٠/٠٠۵۴

۵- بحث و بررسي

بررسي فاكتور DE نشان مي دهد كه فرمولاسيون A5 كه حاوي بيشترين مقدار موسيلاژ پسيليوم در بين ساير فرمولاسيون ها است داراي كمترين مقدار DE است. بدين ترتيب انتظار مي رود كه A5 كمترين سرعت رهش را دارا باشد كه با رجوع به سرعت آزاد سازي دارو در نمودار ۵ اين يافته تاييد مي شود. به طور كلي مقادير فاكتور DE در فرمولاسيون هاي مختلف را مي توان به صورت زير نشان داد:

A1 > A2 > A3 >A4 > F1 > A5

بررسي درصد رهش نهايي فرمولاسيون ها نشان داد كه در انتهاي آزمايش(۵ ساعت) انحلال فرمولاسيون A5 از كل داروي موجود در فرمولاسيون مقدار ۹۰/۰۶ % را آزاد كرده است، كه از تمامي فرمولاسيون هاكمتر مي باشد. اين به دليل سرعت آهسته آزاد سازي دارو از اين فرمولاسيون مي باشد. درصد رهش نهايي براي فرمولاسيون F1 به ميزان ۹۵/۶۱% مي باشد اين رقم با درصد رهش نهايي محاسبه شده براي فرمولاسيوني از پرويرانولول كه حاوي‌مخلوطي از اودراژيت هاي RLPO:RSPO با نسبت ۸۰:۲۰ بود توسط ساير محققين ۹۹/۸۹% محاسبه شده است (۱۰). برخلاف انتظار، فرمولاسيون اودراژيتي داراي رهش درجه اول بود (R^2=۰/۹۹۲۲) كه علت آن مي تواند عدم هماهنگي كامل شرايط دستگاه انحلال در تحقيق حاضر با مطالعه Verma و همكارانش باشد (۱۰). بررسي مدل كينتيك رهش فرمولاسيونهاي پسيليومي از مدل پپاس تبعيت مي كند كه مؤيد دخالت هر دو پديده ديفوزيون و فرسايش در روند آزادسازي دارو از خلال فيلمهاي پليمري مي باشد. كينتيک رهش دارو در اغلب فيلمهای تهيه شده توسط HPMC بيشتر از مدل هيگوشی پيروی می کند تا مدل درجه اول (۸). مدل كينتيك رهش در فيلمهای تهيه شده توسط CMC-Na به صورت درجه صفر مي باشد (۱٤).

نتايج حاصل از آزمايشات تعيين محتوای دارويي نشان داد كه داروی يكساني در كليه واحدهای تهيه شده وجود دارد، بنابراين روش ساخت فيلم براساس تبخير حلال متد مناسبی بـــه نظر می رسد. اين روش ساخت فيلم در تهيه فيلمهای پرويرانولول با استفاده از HPMC و اودراژيت توسط ساير محققين نيز بكار گرفته شده است (۱۰و ۸). در مطالعه مشابهي verma و همكارانش با تاييد يكنواختي محتواي دارويي در پچ هاي پوستي پرويرانولول توسط اسپكتروفتومتری فلورسانس، كارايی روش مذكور را تاييد كردند (۱۰).

بررسي سرعت مقدارداروی آزاد شده در واحد سطح از فرمولاسيون ها نشان مي دهد كه سرعت مقدار داروي آزاد شده در واحد سطح دراز فرمولاسيون هاي مختلف در دقايق ابتدايي بيشتر از ساعت هاي پاياني است و هر چه به ساعتهای پاياني نزديكتـــر مي شويم سرعت مقدار داروي آزاد شده در واحد سطح كمتر مي شود با اندازه گيری شيب قسمت خطي نمودارهای سرعت دارو در واحد سطح (Flux) ديده می شود كه در طول ٦۰ دقيقه ابتدايي بـــــــا ٤ برابركردن مقدار موسيلاژ پسيليوم مقدار Flux خط از $\frac{mg}{cm^{-2}.hr}$ ۰/۰۳۱ برای فرمولاسيون A1 به $\frac{mg}{cm^{-2}.hr}$ ۰/۰۲٦ برای فرمولاسيون A5 مي رسد. با بررسي شيب خط ها درفاصله زماني (۳۰۰-٦۰۰) دقيقـه، كمترين شيب مربوط به فرمولاسيون A5 است وهر چه مقدار موسيلاژ پسيليوم بيشتر مي گردد مقدار شيب كمتر و سرعت رهش دارو آهسته مي گردد. نمودار درصد رهش فرمولاسيون حدود۵۰% از دارو در طي ۵۰ دقيقه ابتدايي آزاد مي شود سپس روند آزاد سازي دارو آهستـه مي شود. مقايسه سرعت آزاد سازي اين فرمولاسيون A1 با F1 نشان مي دهد كه سرعت آزاد سازي اين فرمولاسيون در طي تست انحلال بيشتر از فرمولاسيون F1 مي باشد. بررسي درصدرهش فرمولاسيون A2 نشان مي دهد كه افزايش۵۰ ميلي گرم موسيلاژ پسيليوم در طي ساخت فرمولاسيون تأثير كمي در كاهش سرعت آزاد سازي دارو دارد. مقايسه سرعت رهش اين فرمولاسيون با فرمولاسيون F1 نـــشان مي دهد كه در فاصله (٦۰-۲۱۰) دقيقه سرعت آزاد سازي فرمولاسيون A2 بيشتر است. در انتها هر دو فرمولاسيون در زمان۳٦۰ دقيقه، كل داروي خود را آزاد مي كنند (نمودار ۹-٤). در فرمولاسيون A3 با افزايش مقدار موسيلاژ پسيليوم به مقدار ۱۰۰ و ۵۰ ميلي گرم بيشتر نسبت به فرمولاسيون هاي به ترتيب A2 وA1 تأثير بسيار محسوسي، در سرعت آزاد سازي ايجاد مي شود. در اين مقايسه مشخص مي شود كه سرعت آزاد سازي از فرمولاسيون A3 به جز در دقايق اوليه كه تقريبا براي همه فرمولاسيون ها يكسان است، در بقيه دقايق كمتر از فرمولاسيون A2 وA1 مي باشد. مقايسه سرعت آزادسازي دارو از اين فرمولاسيون با فرمولاسيون F1 نـــشان مي دهد كه سرعت آزاد سازي اين فرمولاسيون از زمان شروع تا۱۸۰ دقيقه از فرمولاسيون F1 سريعتر است. اما بعد از آن سرعت آزاد سازي اين فرمولاسيون كمتر از فرمـــولاسيون F1 مي شود و رهش هر دو آنها تا ۳٦۰ دقيقه ادامه پيدا مي كند. مقايسه فرمولاسيون A4 با فرمولاسيون هاي A2، A1 و A3 نشان مي دهد سرعت آزاد سازي دارو از اين فرمولاسيون نسبت به سه فرمولاسيون ديگر كاهش چشمگيري دارد به طوريكه ۷۵ % از كل دارو در طي۲۱۰ دقيقه از اين فرمولاسيون آزاد شده است. در صورتيكه ۷۵ % از كل دارو از فرمولاسيون هاي A3, A2, A1 به ترتيب در زمانهاي ۱۲۰و۱۵۰و۱۸۰ دقيقه آزاد شده است. اين نشان مي دهد كه افزايش مقدار موسيلاژ پسيليوم به مقدار ۳ و۲ و ۱/۵ برابر به ترتيب در فرمولاسيونهاي A3, A2, A1 توانسته سرعت آزاد سازي را به ميزان ۹۰ و ٦۰و۳۰ دقيقه كاهش دهد.

مقايسه اين فرمولاسيون با فرمولاسيون F1 نشان مي دهد كه به جز٦٠ دقيقه ابتدايي سرعت آزاد سازي اين فرمولاسيون در تمامي دقايق آهسته تر از فرمولاسيون F1 است، به طوريكه فرمولاسيون F1 بعد از١٨٠ دقيقه، ٧۵% و بعد از٣٦٠ دقيقه كل داروي خود را آزاد مي كند، در حاليكه اين فرمولاسيون بعد از٢١٠ دقيقه، ٧۵ % دارو را و بعد از٣١٠ دقيقه، كل داروي خود را آزاد مي كند. بررسي رهش فرمولاسيون A5 نشان مي دهد كه سرعت آزاد سازي دارو از اين فرمولاسيون، آهسته تر از تمامي فرمولاسيونها ميباشد. به طوريكه ۵٠% از دارو را در طول٩٠ دقيقه آزاد مي كند، سپس سرعت آزاد سازي آهسته مي شود، به طوريكه كل دارو در طول ٤٢٠ دقيقه آزاد مي شود. مقايسه سرعت آزاد سازي اين فرمولاسيون با ساير فرمولاسيون ها نشان مي دهد كه استفاده از۵٠٠ ميلي گرم از موسيلاژ پسيليوم در فرمولاسيون اين زيست چسب باعث كاهش عمده اي در سرعت آزاد سازي نسبت به ساير فرمولاسيون ها شده است. فرمولاسيون هاي A1 , A2 , A3 ، A4 ٧۵% از داروي خود را به ترتيب در طي زمانهاي ١٢٠ و ١۵٠و١٨٠ و ٢١٠ دقيقه آزاد مي كنند اما اين فرمولاسيون ٧۵% از داروي خود را در طي ٢٧٠ دقيقه آزاد مي كنند. همچنين فرمولاسيون هاي A1, A2, A3, A4 كل داروي خود را به ترتيب در طي زمانهاي ٣٠٠، ٣٦٠، ٣٦٠، ٣٩٠ دقيقه آزاد مي كنند، اما اين فرمولاسيون كل داروي خود را در طي دقيقه٤٢٠ آزاد مي كند. مقايسه اين فرمولاسيون با فرمولاسيون F1 نشان مي دهد كه به جز٣٠ دقيقه ابتدايي در تمامي زمانها سرعت آزاد سازي از اين فرمولاسيون آهسته تر از فرمولاسيون F1 است. بطوريكه فرمولاسيون F1 كل داروي خود را در طي٣٦٠ دقيقه آزاد مي كند

اما اين فرمولاسيون٦٠ دقيقه بعد از فرمولاسيون F1 به آزاد سازي دارو ادامه مي دهد و سرعت آزاد سازي از فرمولاسيون F1 طوري است كه حدود ۵٠% از دارو را در طي٦٠ دقيقه ابـــتدايي آزاد مي كند سپس روند آزادسازي دارو آهسته مي شود و آزاد سازي دارو تا٣٦٠ دقيقه ادامه پيدا مي كند. مقايسه سرعت آزادسازي اين فرمولاسيون با ساير فرمولاسيون ها مشخص مي كند كه سرعت آزاد سازي F1 از فرمولاسيونهاي A1 , A2 , A3 سريعتر و از فرمولاسيون هاي A3,A4 كندتر است.

٦- نتيجه گيري

بررسي سرعت آزاد سازي از فرمولاسيون ها نشان مي دهد كه فرمولاسيون A5 آهسته ترين سرعت رهش را در بين فرمولاسيونها دارا مي باشد.

امروزه اودراژيت یکی از پر مصرف ترین پلیمر ها در روند ساخت فیلم های دارویی می باشد ما در طي اين پژوهش توانستيم بدون استفاده از پليمرهاي اودراژيت و با استفاده از ماده طبيعي موسيلاژ پسيليوم و خاصيت ژل دهي آن زيست چسبهايي را تهيه كنيم، كه سرعت آزاد سازي آن كمتر از سرعت آزاد سازي اودراژيت مي باشد و مزايايي نيز نسبت به زيست چسبهاي ساخته شده توسط اودراژيت دارد. از جمله مزاياي زيست چسبهاي ساخته شده توسط موسيلاژ پسيليوم فراواني، دستيابي ساده تر به ماده، ساخت آسان تر، وزن كمتر و كاهش احتمال تحريك پذيري پوست ميباشد. فرمولاسيون A5 به عنوان فرمولاسيون برتر انتخاب مي شود و مي توان از آن جهت ساخت زيست چسب ها استفاده كرد.

7- References:

1. Chien Y.W.,. Novel Drug Delivery systems, 2nd Ed. Marcel Dekker, New York, 1992,301-308.
2. Grass G.M, Robinson J.R.,. Modern pharmaceutics, 2nd ed. Marcel Dekker, New York, 1990, 635-671.
3. Prescott L.F., Rate control in drug therapy, 2nd ed. Ghurchill Livingstone, New York, 1995, 1-10.
4. shab A.C., oral sustain Release formulation, 2nd ed. Peryamon Press, England, 1998, 35-36.
5. Flynn G.L., Modern pharmaceutics, 3rd ed. Marcel Dekker, New York, 1996, 239-299.
6. Ansel H.C,Allen L.V, Poporich N.G., pharmacutical Dosage forms and Drug Deliverg systems, 7th ed. Lippincott, Philadelphia, 1999, 263-278.
7. Chien Y.W., Transdermal controlled systemic Medications, 2nd ed. Marcel Dekker, New York, 25-82, 1992, 401-410.
8. Verma P.R.P sunil S., Transdermal Delivery of propranolol using HPMC matrices: Design and in- vitro evaluation,J. Pharm. Pharmacol, 52: 2000, 151-156
9. Guyot M., Fawaz F., Design and in vitro evaluation of adhesive matrix for transdermal delivery of propranolol, Int. J. Pharmaceutics, 204: 2000, 171-182
10. Verma P.R.P sunil S.,. Transdermal Delivery of propranolol using Mixed Grades of Eadragit : Design and Invitro and Invivo Evalution. Drug Development and Industrial pharmacy, 26(2): 2000, 471-476.
11. آئينه چي يعقوب، كلوس ادوارد، تايلرواو، برادي لين، مفردات پزشكي جديد (فارماكوگنوزي)، انتشارات دانشگاه تهران، ١٣۵٨.
12. Baljit Singh, G.S. Chauhan, D.K. Sharma, Anil Kant, I. Gupta and Nirmala Chauhan, The release dynamics of model drugs from the psyllium and N-hydroxymethylacrylamide based hydrogels , nternational Journal of Pharmaceutics, Volume 325, Issues 1-2, 15 November 2006, Pages 15-25
13. psyllium-Wikipedia, The free encyclopedia, available online at http://en.wikipedia.org/wiki/Psyllium
14. Krishna R, Pandit J.k., Carboxymethylcellulose – sodium Based Trans dermal Drug Delivery system for propranolol. J. pharm. pharmacol, 48: 2003, 367-370.
15. Khan KA. Concept of dissolution efficiency. J Pharm Pharmacol.1975; 27: 48-49.