# بررسي تاثير كاتيون آلومينيوم و نوع پليمر آنيوني در رهش پروپرانولول هيدروكلريد از ماتريكس ها

محمد برزگر جلالي[۱و۲*]، محمد رضا سياهي شادباد[۱]، عظيم برزگر جلالي[۳]، قباد محمدي[۴و۵]، شيرزاد آزرمي[۱]، محمد علي دانش بحريني[۱و۶]، خسرو اديب كيا[۱و۷]، مهسا راسخيان[۱و۲]، رضا رئيسي[۱و۲] و مسعودزارع[۱و۲]

[۱] دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي تبريز، [۲]مركز تحقيقات كاربردي دارويي دانشگاه علوم پزشكي تبريز، [۳]دانشكده پزشكي دانشگاه آزاد اسلامي شعبه اردبيل، [۴]دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي كرمانشاه، [۵] مركز نانوتكنولوژی دارويي دانشگاه علوم پزشکی تبريز، [۶]دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي شيراز، [۷]دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي زنجان

تاريخ دريافت: ۸۶/۴/۶ ، تاريخ پذيرش: ۸۶/۷/۱

# The effect of $Al^{3+}$ on the propranolol hydrochloride release from polyanionic polymer matrices

Barzegar-Jalali M.[1,2*], Siahi Shadbad M.R.[1], Barzegar-Jalali A.[3], Mohammadi G.[4,5], Azarmi S.[1], Danesh-Bahreini M.A.[1,6], Adibkia Kh.[1,7], Rasekhian M.[1,2], Raeesi R.[1,2], Zare M.[1,2]

[1]Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences; [2] Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences; [3]School of Medicine, Islamic Azad University Ardabil Branch; [4]School of Pharmacy, Kermanshah University of Medical Sciences; [5]Nanotechnology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences; [6]School of Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences; [7]School of Pharmacy, Zanjan University of Medical Scinces

Received: 2007/6/27 , Accepted: 2007/9/23

**Objectives:** Sustaining propranolol hydrochloride (PLH) decreases its frequency of daily dosage, side effects and enhances patient compliance. In order to control the release of PLH the effect of $Al^{3+}$ and type of anionic polymer on the drug release was studied. **Methods:** Matrices of sodium carboxymethyl cellulose(NaCMC), sodium alginate(NaAlg) and tragacant(Trag) containing drug as well as different amounts of $Al^{3+}$ were prepared and the drug release was measured in distilled water using USP I dissolution tester. Concentration of dissolved drug was assayed spectrophotometrically. The release of different matrices was compared with the aid of some model independent parameters e.g. $F_{360'}$ (drug fraction released in 360') and model dependent parameters. **Results:** Various amounts of $Al^{3+}$ had different effects. In the range of 0-0.125 milli equivalent(meq) $Al^{3+}$ in NaCMC matrices the $F_{360'}$ was reduced from 0.63 to 0.21 via in situ crosslinking between $Al^{3+}$ and polymer and in the higher ranges e.g. 0.5 meq the release increased to 0.79 probably through disintegrating effect of $Al^{3+}$. A similar effect was seen for NaAlg matrices. $Al^{3+}$ had very little influence on the release of Trag matrices. Analysis by kinetic models indicated complex mechanisms such as water penetration, diffusion, erosion, dissolution, cross linking and disintegration. **Conclusion:** With the choice of the most suitable anionic polymer (NaCMC) together with given amount of $Al^{3+}$ the release of PLH from matrices can be controlled at any desired rate. Matrices of NaAlg were the next suitable formulations. However, Trag was not a suitable polymer because it did not produce appreciable cross linkage with $Al^{3+}$

***Key words:*** *Propranolol hydrochloride, Anionic polymers, Aluminum cation, Crosslinking, Matrix, Release.*

زمينه و هدف: آهسته رهش سازي پروپرانولول هيدروكلريد موجب رعايت بهتر دستور دارويي از سوي بيماران، كاهش تعداد دوزهاي روزانه و عوارض جانبي دارو مي شود. به منظور كنترل رهش دارو تاثير $Al^{3+}$ و نوع پليمر آنيوني بر سرعت رهش اين دارو از ماتريكسهاي آن مورد بررسي قرار گرفت. روشها: ماتريكسهاي سديم كربوكسي متيل سلولز(NaCMC)، سديم آلژينات (NaAlg) وصمغ تراگاكانت(Trag) حاوي پروپرانولول هيدروكلريد ومقادير مختلف $Al^{3+}$ تهيه و رهش دارو از آنها در دستگاه انحلال شماره ۱ USP در محيط آب مقطر بررسي شد. غلظت داروي حل شده به وسيله اسپكتروفتومتري UV اندازه گيري گرديد. از پارامترهاي مستقل از مدل مانند فراكسيون داروي رهش يافته در مدت سيصدو شصت دقيقه ( $F_{360'}$ ) ونيز از مدلهاي كينتيكي رايج براي توصيف سرعت رهش استفاده شد. يافته ها: $Al^{3+}$ در مقادير متفاوت تاثيرات مختلفي در رهش داشت مثلا در محدوده ۰ تا ۰/۱۲۵ ميلي اكي والان در ماتريكسهاي NaCMC ارزش $F_{360'}$ را از۰/۶۳ به ۰/۲۱ با ايجاد پل عرضي در پليمركاهش مي داد و در مقادير $Al^{3+}$ بيشتر از محدوده مذكور مثلا ۰/۵ ميلي اكي والان $F_{360'}$ را به ۰/۷۹ افزايش مي داد كه علت آن احتمالا اثر متلاشي سازي ماتريكس توسط $Al^{3+}$ بود. تاثير رهش كاهي مشابهي نيزدر محدوده ۰ تا ۰/۱۲۵در ماتريكسهاي NaAlg ملاحظه شد. $Al^{3+}$ در ماتريكسهاي Trag تاثير رهش كاهي بسيار اندكي داشت. مدلهاي كينتيكي نشان داد كه مكانيسمهاي پيچيده اي مانند سرعت رسوخ آب، نفوذ، فرسايش، انحلال، پل عرضي وتلاشي سازي در رهش موثر بود. نتيجه گيري: با به كار گيري مناسبترين پليمر آنيوني (NaCMC) بهمراه مقادير معين $Al^{3+}$ مي توان سرعت رهش پروپرانولول هيدروكلريد را از ماتريكسها به ميزان دلخواه كنترل كرد. NaAlg از ديدگاه كنترل رهش پس از NaCMC قرار دارد. ليكن، Trag براي كنترل رهش پروپرانولول هيدروكلريد به روش ايجاد پل عرضي مناسب نيست.

*واژه هاي كليدي: پروپرانولول هيدروكلرايد، پليمرهاي آنيوني، كاتيون آلومينيوم، پل عرضي، ماتريكس، رهش*

*Corresponding Author: Dr Mohammad Barzegar-Jalali, Professor, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tel: 0411-3392615; Fax:0411- 3344798; E-mail: mahbarja@gmail.com

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

## ۱- مقدمه

پروپرانولول هيدروكلريد به عنوان مسدود كننده گيـــــرنده هاي بتا آدرنرژيک در درمان انواع بيماريهاي قلبي-عروقي از قبيل هيپرتانسيون، آنژين صدري انواع آريتمي هاي قلبي وسكته قلبي كاربرد وسيع دارد (۱). به علت كوتاهي نيمه عمر بيولوژيک آن در انسان، تعداد تجويز روزانه اين دارو بسته به نوع بيماري و نياز بيمار از دو تا چهار بار مي باشد (۲). از اين رو تحقيقات وسيعي جهت كاهش تعداد دفعات تجويز پروپرانولول هيدروكلريد از طريق فرمولاسيون آن به صورت سامانه هاي آهسته رهش صورت گرفته است. به عنوان مثال ميكروسفرها (۳)، گويچه ها (۴)، ماتريكسهاي تهيه شده با انواع پايـــه ها (۵-۷) ويلتها (۸) براي كنترل رهش پروپرانولول هيدروكلريد گزارش شده است كه گويچه ها و اسفروئيدهاي آ ن در بازارهاي داروئي خارجي وجود دارد (۹و۱۰). استفاده از مخلوط يک كاتيون معدني چند ظرفيتي (مانند $Al^{3+}$ و$Ca^{2+}$) با يک ماكروملكول پلي آنيوني (سديم كربوكسي متيل سلولز، تراگاكانت وسديم آلژينات) به عنوان پايه ماتريكس يكي از روشهاي نوين طولاني سازي رهش اين دارو به شمار مي رود كه توسط تيم تحقيقاتي فارماسيوتيكس اين دانشكده ابداع گرديده است. به موجب اين روش پس از قرار گرفتن ماتريكس در محيط انحلال، كاتيون با پليمر آنيوني تشكيل پل عرضي مي دهد و ژل نسبتا سفتي در بدنه ماتريكس ايجاد مي كند كه موجب طولاني شدن رهش دارو مي شود. به كمک اين روش ابداعي، سرعت رهش داروهايي از قبيل استازولاميد (۱۱)، تئوفيلين (۱۲) و پروپرانولول هيدروكلريد (۱۳) به نحو مطلوبي كنترل و طولاني شده است. در تحقيق حاضر با توجه به اهميت پروپرانولول هيدروكلريد از نظر مصرف بسيار وسيع آن در مديريت انواع بيماريهاي قلبي-عروقي و لزوم طولاني سازي رهش آن خط مشي ابداعي مذكور در مورد اين دارو پيگيري گرديده است. از اهداف كاربردي طولاني سازي رهش اين دارو مي توان كاهش تعداد مصرف روزانه، رعايت بهتردستور دارويي از سوي بيماران و كاهش عوارض جانبي به سبب كم شدن نوسانات غلظت پلاسمايي آن را نام برد. در تحقيق پيشين (۱۳) براي نيل به اين منظور فقط از يک نوع پليمر آنيوني(NaCMC) و كاتيونهاي $Ca^{2+}$ و$Al^{3+}$ استفاده شده است. در اين پژوهش سه نو ع پليمر آنيوني Trag , NaAlg و NaCMC با طول زنجير متفاوت از كار قبلي (۱۳) و فقط يک نوع كاتيون ($Al^{3+}$) به عنوان كاتيون تشكيل دهنده پل عرضي با هدف آهسته سازي رهش پروپرانولول هيدروكلريد از ماتريكسها به كار گرفته شده است تا تاثير نوع پليمر آنيوني در رهش دارو مشخص گردد. همچنين به منظور روشن كردن مكانيسم آزاد شدن دارو و تحليل نتايج، مدلهاي كينتيكي مختلف به كار گرفته شد.

## ۲- مواد و روشها

### ۲-۱:مواد

مواد به كار رفته عبارت بودند از پروپرانولول هيدروكلرايد (داروپخش ايران)، سديم كربوكسي متـــــيل سلولز (Tylopur CB- NaCMC–ويسكوزيته محلول ۱ % در ۲۰ درجه سانتيگراد mPa s ۱۶۶۰۰-ساخـــــــــــــــت كارخانه Clariant سوئـــيس)، سديـــــــم آلژينات (BDH - NaAlg انگلستان)،آلومينيوم كلريد هگزاهيدرات و تراگاكانت (Merck -Tragآلمان)، منيزيوم استئـــارات (Merck آلمان) و ســـــــلولز ميـــكروكريستال (FMC-Avicel PH 101 آمريكا).

### ۲-۲: دستگاهها

اسپكتروفتومتر UV(Shimadzu UV-160 ژاپن)، دستگاه انحلال شماره ۱ USP يا روش سبد دوار (Caleva انگلستان) و كمپرسور دستي مجهز به فشار سنج(Riken ژاپن).

### ۲-۳ رسم منحني كاليبراسيون

محلول استوكي از پروپرانولول هيدروكلريد با غلظت ۱۰۰ ميلي گرم بر ۱۰۰ ميلي ليتر تهيه و با رقتهاي مناسب محلولهاي استانداردي بين ۵ تا ۸۰ ميكروگرم بر ميلي ليترآماده شد. آزمايش مقدماتي نشان داد كه طيف ماوراء بنفش محلول آبي اين دارو حداكثر ابزوربانسي درطول موج۲۸۹/۶ نانومتر دارد. نمودار Beer در محدوده غلظت محلولهاي استاندارد خطي ومعادله آن عبارت بود از:

$$C= 50.162A-0.069 \qquad R^2=0.999 \qquad (1)$$

C غلظت بر حسب ميكروگرم بر ميلي ليتر و A ابـــــزوربانس مي باشد. بايد خاطر نشان كرد كه محلول پليمرهاي مصرفي براي فرمولاسيون ماتريكسها در طول موج مذكور ابزوربانس نداشتند.

### ۲-۴ تهيه ماتريكسها

مقادير مختلف توزين شده از هر يک از پليمرها به همراه دارو در هاون چيني جهت اختلاط يكنواخت مدت ۱۵ دقيقه صلايه شد و در۳دقيقه پاياني منيزيوم استئارات به عنوان لوبريفيان جهت جلوگيري از چسبيدن اجزاي فرمولاسيونها به سنبه وقالب به مخلوط اضافه شد. براي تهيه ماتريكس، از مخلوطهاي تهيه شده معادل وزن ثابتي ازدارو (۸۰ ميلي گرم) به دقت توزين وبا استفاده از قالب ۱۰ ميلي متري و سنبه مربوط به روش كمپرسيون مستقيم و

تحت فشار ۲۹/۴ مگا پاسكال (MPa) به مدت۳ ثانيه كمپرس شد. اجزاي فرمولاسيونها در جدول ۱ آمده است. بعد از خارج كردن ماتريكس ها از قالب جهت جلوگيري از جذب رطوبت در داخل دسيكاتور نگهداري شدند. مجموعا ۱۳ فرمولاسيـــون تـــــــهيه و مورد ارزيابي قرار گرفت.

## ۲-۵ آزمايش انحلال

اين آزمايش با استفاده از دستگاه شماره ۱ USP (سبد دوار) (۱۴) كه سرعت چرخش سبد ۱۰۰ دور بر دقيقه بود، در۹۰۰ ميلي ليترمحيط انحلال آب مقطر و در ۳۷ درجه سانتيگراد انجام گرديد. ۵ ميلي ليتر نمونه در زمان هاي ۱۵،۳۰،۶۰،۹۰،۱۲۰،۱۸۰،۲۴۰،۳۰۰،۳۶۰،۴۲۰ و۴۸۰ دقيقه در مورد فرمولاسيونهاي M1-M10 از محيط انحلال برداشته و هم حجم آن آب مقطر هم دما به محيط انحلال افزوده شد. براي فرمولاسيونهاي M11-M13 تا ۳۶۰ دقيقه نمونه گيري گرديد ابزوزبانس نمونه در طول موج ۲۸۹/۶ نانومترقرائت و غلظت دارو به كمك معادله نمودار كاليبراسيون تعيين گرديد. غلظت در هر نمونه بـــــــا در نظر گرفتن نـــمونه هاي برداشتي قبلي تصحيح شد. هــــــــر آزمايش ۳ بار تكرار گرديد.

## ۲-۶:مقايسه سرعت رهش دارو از ماتريكسها

به منظور مقايسه سرعت رهش پروپرانولول هيدروكلريد ازفرمولاسيونهاي مختلف پارامتر هاي مستقل از مدل ميانگين زمان انحلال (MDT) و بازده انحلال(DE) كه دراين مقاله به ترتيب ميانگين زمان رهش (Mean release time، MRT) و بازده رهش (Release efficiency,RE) (۱۵) ناميده شده و نيز فراكسيون داروي رهش يافته در مدت ۳۶۰ دقيقه( $F_{360'}$) مورد استفاده قرارمي گيرد. محاسبه MRT و RE به قرار زير است:

$$MRT = \frac{\sum_{i=1}^{n} t_m \Delta F_i}{\sum_{i=1}^{n} \Delta F_i} \qquad (۲)$$

$$RE_{360'} = \frac{\int_0^{360'} F.dt}{360'} \qquad (۳)$$

$t_m$ ميانگين زمانهاي نمونه i ام ($t_i$) ونمونه (i-۱ ) ام يـــعني ۲ /( $t_m =(t_i+ t_{i-1})$ ، F فراكسيون داروي آزاد شده تا هر لحظه $\Delta F_i= F_i-F_{i-1}$ ،n تعداد داده هاي هر فرمولاسيون $RE_{360'}$ بازده رهش در مدت ۳۶۰ دقيقه و $\int_0^{360}$ F.dt برابر با سطح زير منحني فراكسيــــــــــون داروي آزاد شده بين ۰ تا ۳۶۰ دقيقه ميباشد.

## ۲-۷ تحليل كينتيكي رهش دارو

داده ها ي رهش به مدلهاي رايج از قبيل مدلهاي جذر زمان هيگوچي، پپاس و توزيع ويبول (۱۵) كه ذيلا بـــا معادلات ۴-۶ بيان مي شود، برازش داده شد. درصد قدر مطلق خطاي هر مدل (PE) به وسيله معادله۷محاسبه شد:

$$F = k_H t^{1/2} \qquad (۴)$$

$$\ln F = \ln k_P + a \ln t \qquad (۵)$$

$$\ln[-\ln(1-f)] = b \ln k_W + b \ln t \qquad (۶)$$

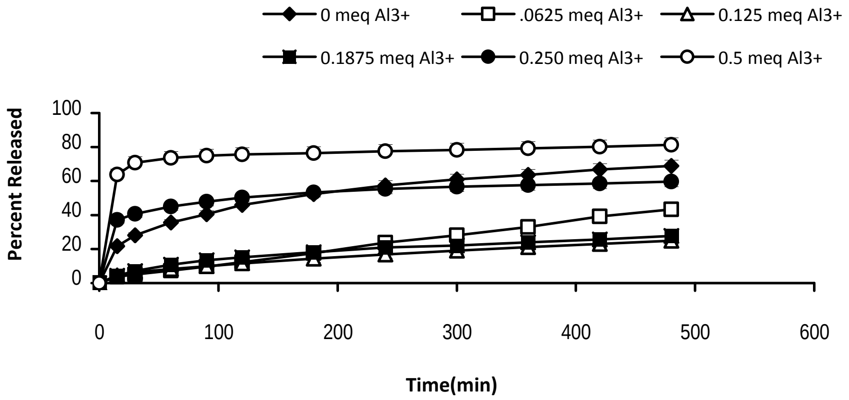
$$PE = \frac{100}{n} \sum_{i=1}^{n} \left( \left| F_{i,calc} - F_{i,obs} \right| / F_{i,obs} \right) \qquad (۷)$$

F فراكسيون داروي آزاد شده در مدت t $k_p,k_H$ و$k_w$ به ترتيب ثوابت سرعت رهش هيگوچي، پپاس و ويبول مي باشد. a و b ثوابت مدلهاي مربوطه است. $F_{i.calc}$ و$F_{i,obs}$ فراكسيونهاي محاسبه شده به وسيله هريک از مدلها وتعيين شده به روش تجربي بوده و n تعداد نمونه ها براي هريک از فرمولاسيونهاست.مدلهاي هيگوچي، ويبول وپپاس به ترتيب براي $0 < F \leq 1$ ، $0 < F < 1$ و$0 < F \leq 0.6$ صدق مي كنند. آناليز واگشتي (رگرسيون) خطي مدلهاي مذكور به كمک نرم افزار Excel صورت گرفت.

# ۳-نتايج

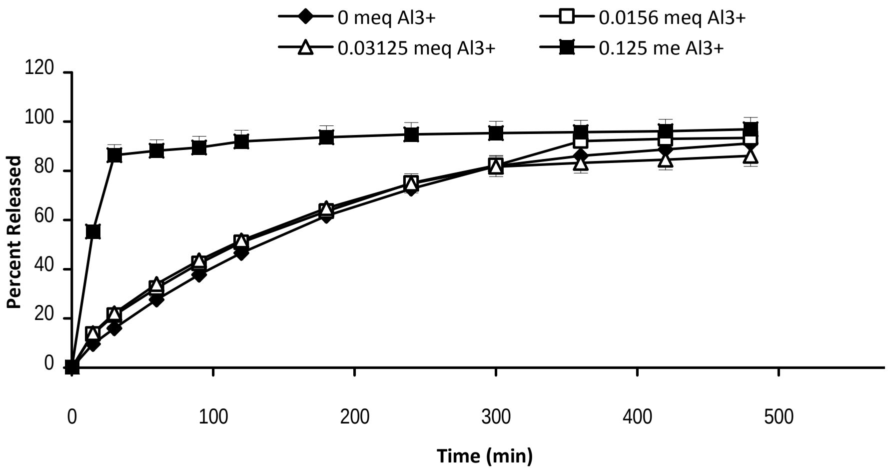
## ۳-۱ ميزان رهش

در نمودارهاي شكل۱ ميانگين فراكسيون داروي رهش يافته در برابر زمان براي ماتريكسهاي تهيه شده با سديم كربوكسي متيل سلولز، تراگاكانت وسديم آلژينات در حضور مقادير مختلف كاتيون آلومينيوم بر حسب ميلي اكي والان ديـــده مي شوند. هر نمودار ميانگين سه بار آزمايش وخطوط عمودي نشانگر انحراف معيار مي باشند.

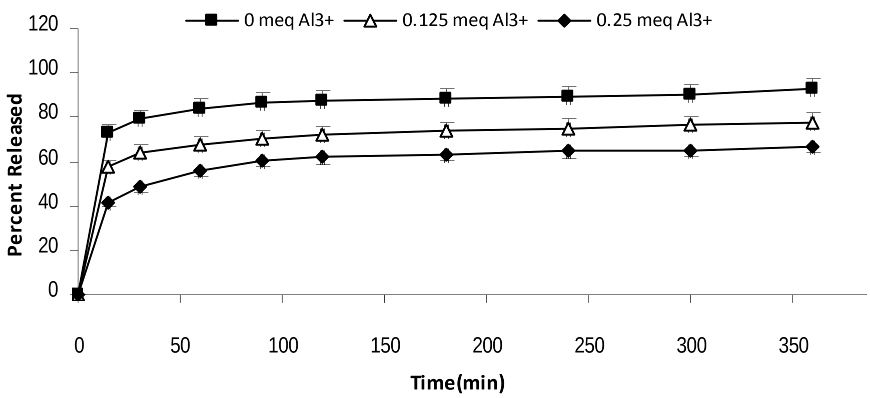



s

(الف)

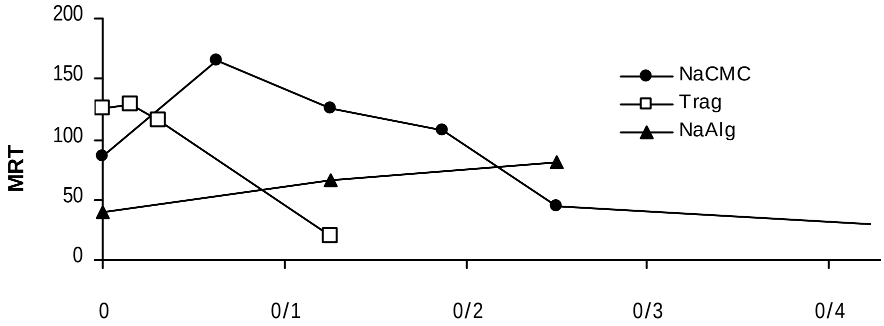



(ب)

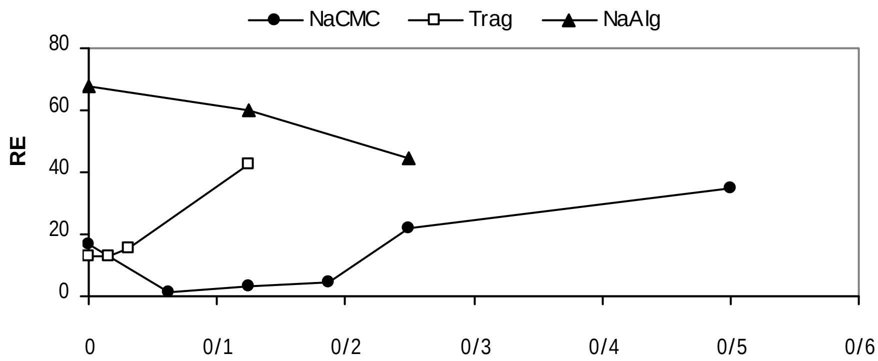



(ج)

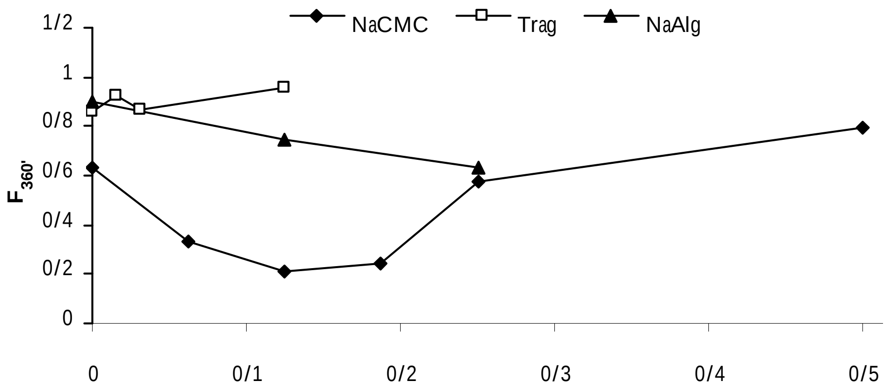
شكل ۱:نمودارهاي ميانگين درصد پروپرانولول هيدروكلرايد آزاد شده در برابر زمان براي ماتريكسهاي(الف)سديم كربوكسي متيل سلولز،(ب) تراگاكانت و(ج) سديم آلژينات حاوي ميلي اكي والانهاي مختلف كاتيون آلومينيوم




(الف)

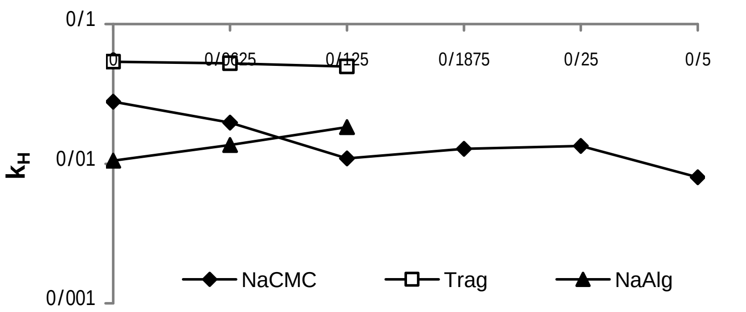



(ب)

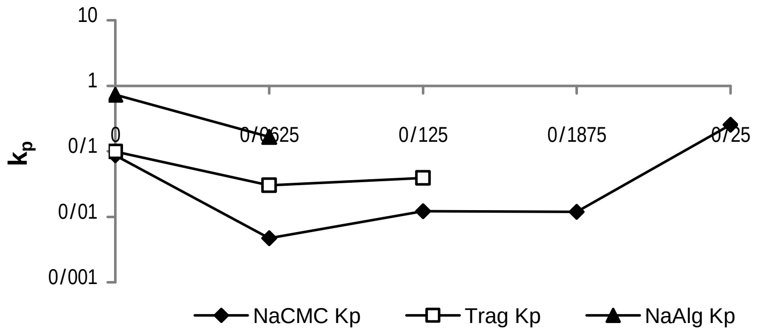



(ج)

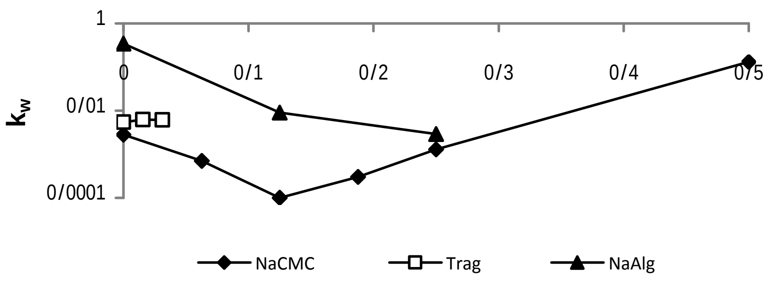
شکل۲: نمودارهاي تاثير ميلي اکي والانهاي مختلف کاتيون آلومينيوم در (الف)ميانگين زمان رهش ،(ب) بازده رهش و (ج) فراکسيون داروي آزاد شده در مدت ۳۶۰ دقيقه از ماتريکسهاي سديم کربوکسي متيل سلولز و تراگاکانت و سديم آلژينات حاوي پروپرانولول هيدروکلرايد




(الف)




(ب)




(ج)

شكل۳: نمودارهاي ثوابت سرعت مدلهاي (الف)هيگوچي، (ب) پپاس و (ج) ويبول در برابر ميلي اكي والانهاي مختلف كاتيون آلومينيوم در ماتريكسهاي سديم كربوكسي متيل سلولز و تراگاكانت و سديم آلژينات حاوي پروپرانولول هيدروكلرايد.

### ٣-٢: مقايسه سرعت رهش دارو از ماتريكسها

ميانگين هاي زمان رهش (MRT) و بازده رهش ( RE) و نيز $F_{360}$' در برابر ميلي اكي والان كاتيون آلومينيوم در نمودارهاي شكل ٢ نشان داده مي شود.

### ٣-٣: تحليل كينتيكي داده ها

به استثنا فرمولاسيون M10 كه رهش دارو از آن خيلي سريع بود، داده هاي رهش دوازده فرمولاسيـون ديگر به معادلات ٦-٤ برازش داده شد كه نتايج در جدول ٢ داده مي شود. تاثير مقادير مختلف $Al^{3+}$ بر ثوابت سرعت رهش دارو براي مدلهاي گوناگون در شكل ٣ ملاحظه مي شود.

جدول ١: اجزا فرمولاسيون ماتريكسهاي پروپرانولول هيدروكلرايد تهيه شده با پليمرهاي آنيوني و كاتيون آلومينيوم

| فرمولاسيون | پروپرانولول هيدروكلريد (mg) | سديم كربوكسي متيل سلولز (mg) | تراگاكانت (mg) | سديم آلژينات (mg) | آويسل (mg) | آلومينيوم كلريدهگزا هيدرات (mg) | منيزيم استئارات (%w/w) | وزن ماتريكس (mg) | $Al^{3+}$ (meq) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| M1 | ٨٠ | ١٦٠ | - | - | - | - | ١ | ٢٤٢/٤ | - |
| M2 | ٨٠ | ١٦٠ | - | - | - | ٥/٠٣ | ١ | ٢٤٧/٥ | ٠/٠٦٢٥ |
| M3 | ٨٠ | ١٦٠ | - | - | - | ١٠/٠٦ | ١ | ٢٥٢/٦ | ٠/١٢٥ |
| M4 | ٨٠ | ١٦٠ | - | - | - | ١٥/٠٥ | ١ | ٢٥٧/٦ | ٠/١٨٧ |
| M5 | ٨٠ | ١٦٠ | - | - | - | ٢٠/١٣ | ١ | ٢٦٢/٧ | ٠/٢٥٠ |
| M6 | ٨٠ | ١٦٠ | - | - | - | ٤٠/٢٥ | ١ | ٢٨٣/١ | ٠/٥ |
| M7 | ٨٠ | - | ١٦٠ | - | - | - | ١ | ٢٤٢/٤ | - |
| M8 | ٨٠ | - | ١٦٠ | - | - | ١/٢٦ | ١ | ٢٤٣/٧ | ٠/٠١٥٦ |
| M9 | ٨٠ | - | ١٦٠ | - | - | ٢/٤٩ | ١ | ٢٤٤/٩ | ٠/٠٣١٢٥ |
| M10 | ٨٠ | - | ١٦٠ | - | - | ١٠/٠٦ | ١ | ٢٥٢/٦ | ٠/١٢٥ |
| M11 | ٨٠ | - | - | ١٦٠ | ١٠ | - | ١ | ٢٥٢/٥ | - |
| M12 | ٨٠ | - | - | ١٦٠ | ١٠ | ١٠/٠٦ | ١ | ٢٦٢/٧ | ٠/١٢٥ |
| M13 | ٨٠ | - | - | ١٦٠ | ١٠ | ٢٠/١٣ | ١ | ٢٧٢/٨ | ٠/٢٥ |

جدول ۲: برازش داده ها به مدلهاي هيگوچي، پپاس و ويبول، پارامترها، ميانگين درصد خطا ومجذور ضريب همبستگي آنها.

| فرمولاسيون* | هيگوچي | پپاس | ويبول |
|---|---|---|---|
| M1 | $I^{**}$=0.1341 $k_H$ =0.0278<br>PE=3.41 $R^2$=0.9874 | I=-2.4505 $kp^{\lozenge}$=0.086 a=0.3456<br>PE=0.87 $R^2$=0.9990 | I=-2.6455 $k_W$ $^{\lozenge\lozenge}$=0.0028 b=0.4507<br>PE=0.99 $R^2$=0.9986 |
| M2 | I=-0.0686 $k_H$ =0.0197<br>PE=19.97 $R^2$=0.9640 | I=-5.3565 kp =0.004717 a=0.7040<br>PE=9.48 $R^2$=0.9780 | I=-5.5143 $k_W$ =0.0007 b=0.7568<br>PE=10.69 $R^2$=0.9718 |
| M3 | I=0.0003 $k_H$ =0.0109<br>PE=3.05 $R^2$=0.9969 | I=-4.4073 kp=0.012188 a=0.4787<br>PE=2.88 $R^2$=0.9958 | I=-4.4742 $k_W$ =0.0001 b=0.5076<br>PE=3.42 $R^2$=0.9941 |
| M4 | I=0.0051 $k_H$ =0.0128<br>PE=2.42 $R^2$=0.9887 | I=-4.4369 kp=0.01183 a=0.5235<br>PE=0.57 $R^2$=0.9860 | I=-4.5197 $k_W$ =0.0003 b=0.5591<br>PE=4.61 $R^2$=0.9895 |
| M5 | I=.339 $k_H$ =0.0135<br>PE=2.42 $R^2$=0.9642 | I=-1.3758 kp=0.2526 a=0.1420<br>PE=0.57 $R^2$=0.9978 | I=-1.3182 $k_W$ =0.0013 b=0.1994<br>PE=0.60 $R^2$=0.9980 |
| M6 | I=0.6525 $k_H$ 0.0080<br>PE=2.23 $R^2$=0.7962 | *** | I=-0.2433 $k_W$ =0.1310 b=0.1197<br>PE=1.37 $R^2$=0.9331 |
| M7 | I=-0.1232 $k_H$ =0.0536<br>PE=4.25 $R^2$=0.9958 | I=-4.3921 kp=0.01234˙ a=0.7564<br>PE=1.06 $R^2$=0.9996 | I=-4.9683 $k_W$ =0.0054 b=0.9526<br>PE=3.39 $R^2$=0.9967 |
| M8 | I=-0.0709 $k_H$ =0.0523<br>PE=1.56 $R^2$=0.9991 | I=-3.6761 kp=0.0253˙ a=0.6238<br>PE=1.01 $R^2$=0.9995 | I=-4.3940 $k_W$ =0.0062 b=0.8653<br>PE=5.15 $R^2$=0.9851 |
| M9 | I=-0.0408 $k_H$ =0.0496<br>PE=3.14 $R^2$=0.9954 | I=-3.6222 kp=0.0267˙ a=0.6180<br>PE=1.26 $R^2$=0.9993 | I=-4.1796 $k_W$ =0.0061 b=0.8186<br>PE=2.85 $R^2$=0.9965 |
| M11 | I=0.7367 $k_H$ =0.0105<br>PE=2.11 $R^2$=0.8524 | I=-0.4630 kp=0.6294˙ a=0.0660<br>PE=1.30 $R^2$=0.9502 | I=-0.2023 $k_W$ =0.3458 b=0.1905<br>PE=0.88 $R^2$=0.9758 |
| M12 | I=0.4840 $k_H$ =0.0136<br>PE=1.18 $R^2$=0.9745 | *** | I=-1.1826 $k_W$ =0.0090 b=0.2512<br>PE=0.27 $R^2$=0.9980 |
| M13 | I=0.2931 $k_H$ =0.0183<br>PE=2,89 $R^2$=0.9481 | I=-1.9940 Kp=0.1361˙ a=0.2710<br>PE=1.17 $R^2$=0.9908 | I=-2.0511 $k_W$ =0.0029 b=0.3515<br>PE=1.61 $R^2$=0.9820 |

*سرعت رهش دارو از فرمولاسيون M10 بسيار بالا بود و داده ها ي آن قابل برازش به هيچ مدل كينتيكي نبود و در جدول آورده نشد.

** I عرض از مبداء معادلات كينتيكي ۶-۴ مي باشد.

$^{\lozenge}$ $k_p = e^{I}$ كه e مبناي لگاريتم نپري است.

$^{\lozenge\lozenge}$ $k_w = e^{(I/b)}$ كه عكس $k_w$ با زمان لازم براي انحلال ۰/۶۳۲ فراكسيون (معادل۶۳/۲درصد انحلال) كه در نوشتجات علمي از اين زمان به عنوان زمان انحلال كينتيك ويبولي نامبرده مي شود(مشابه با زمان نيمه عمر انحلال كه براي كينتيك درجه اول كاربرد دارد).

***تمام فراكسيونهاي رهش يافته براي فرمولاسيونهاي M6 و M12 بيشتر از ۰/۶فراكسيون بود بود و مدل پپاس قابل كاربرد نبود.

## ۴- بحث

نيمه عمر حذف پروپرانولول هيدروكلرايد در انسان نسبتا كوتاه و ۶-۳ ساعت گزارش شده است از اين رو به صورت فراورده هاي معمولي تا چهار بار در شبانه روز بايد تجويز شود (۱).

كثرت تجويزدارو با ميزان رعايت دستور دارويي از سوي بيماران معمولا ارتباط معكوس دارد لذا تلاشهايي در زمينه تهيه سامانه هاي آهسته رهش اين دارو صورت گرفته است (۱۰- ۴ و۱۶).از آنجا كه محلوليت پروپرانولول هيدروكلرايد در آب بسيار زياد و بيش از mg /ml ۱۵۰ مي باشد (۱۶)، آهسته سازي رهش آن ايجاب مي كند كه از مواد گران قيمت و روش هاي پيچيده و وقت گير استفاده گردد (۱۶و۱۰-۸ و۴و۳).

در پژوهش حاضر،با بهره گيري از پليمر هاي هيدروفيل آنيوني نسبتا ارزان قيمت و كلريد آلومينيوم مبادرت به تهيه ماتريكسهاي پروپرانولول هيدروكلريد به روش كمپرسيون ساده گرديد. اين روش از ديدگاه صنعتي مقرون به صرفه است زيرا اكسيپيان ها و تجهيزات مورد نياز همان هايي مي باشند كه در تهيه قرص هاي معمولي به كار مي روند.

در اين بررسي از۹۰۰ ميلي ليترآب مقطر به عنوان محيط انحلال استفاده شد كه با توجه به محلوليت دارو شرايط سينك برقرار بود.علت به كار گيري آب مقطر در آزمايشهاي انحلال،جلوگيري از تداخل اجزاء بافرهاي متداول (فسفاتها) در روند انحلال دارو از طريق رسوب كاتيون آلومينيوم با آنيون فسفات بود كه ظاهرا در مقالات قبلي(۱۳-۱۱) مورد توجه قرار نگرفته است.

به طوريكه ازنمودارهاي شكل ۱ پيداست وجود كاتيون آلومينيوم در ماتريكسها روند رهش دارو را تحت تاثير قرار مي دهد كه بسته به ماهيت پليمر آنيوني ميزان تاثير كاتيون متفاوت است. شكل ۱نشان ميدهد كه اگر در ماتريكسهاي حاوي NaCMC مقدار $Al^{3+}$ بين ۰ تا ۰/۱۲۵ ميلي اكي والان باشد، سرعت رهش دارو كاهش مي يابد.

هنگامي كه ماتريكس در محيط انحلال قرار مي گيرد آب به بدنه آن رسوخ مي كند و پليمر آنيوني هيدراته و متورم و كاتيون آلومينيوم حل مي شود پليمر آنيوني محلول با كاتيون در جا (in situ) تشكيل پل عرضي مي دهد كه منجر به ايجاد ژل منسجم و محبوس شدن ذرات دارو و به تاخير افتادن رهش آن مي شود. ليكن با افزايش ميلي اكي والان كاتيون از ۰/۱۲۵ به ۰/۵ سرعت رهش پروپرانولول هيدروكلريد رو به افزايش مي گذارد. در اين محدوده، كاتيون آلومينيوم در ماتريكس ها احتمالا بيش از اندازه لازم براي تشكيل پل عرضي مي باشد و از آنجا كه كاتيون آلومينيوم فوق العاده در آب محلول است، احتمالا به علت نبود يا كمبود پليمر آنيوني آزاد با انحلال مازاد آن در بدنه ماتريكس تخلخل ايجاد مي شود بنابراين نقش متلاشي كننده دارد و باعث تسريع در رهش دارو مي شود.

كاتيون آلومينيوم در مقادير۰/۰۱۵۶ و ۰/۰۳۱۲ميلي اكي والان در ماتريكسهاي تراگاكانت نه تنها اثر رهش كاهي ندارد بلكه اثر رهش افزايي مختصري نيز نشان مي دهد. تراگاكانت پليمر آنيوني است كه هفتاد درصد آن باسورين نامحلول ولي قابل تورم در آب و فقط ۳۰ درصد آنرا تراگاكانتين محلول درآب تشكيل مي دهد (۱۷). از اين رو تعداد پل عرضي در مورد تراگاكانتين به مراتب كمتر از ماتريكسهاي NaCMC است كه پي آمد آن فقدان اثر چشمگير دررهش دارو در محدوده ميلي اكي والانهاي مذكور مي باشد. با اين حال اگرمقدار $AL^{3+}$ به ۰/۱۲۵ ميلي اكي والان افزايش يابد، اثر متلاشي سازي ونتيجتا رهش افزايي آن در ماتريكس تراگاكانت به شدت افزايش پيدا مي كند (شكل ۱-الف).

ماتريكسهاي تهيه شده با سديم آلژينات در فشار كمپرسيون به كار رفته فشار پذيري و قابليت قرص شدن مناسب نداشت از اين رو براي بهينه سازي دو خاصيت اخير به هنگام فرمولاسيون به ازاء هر ماتريكس۱۰ ميلي گرم آويسل به آن افزوده شد. به منظور نشان دادن اثر رهش كاهي كاتيون آلومينيوم در ماتريكسهاي آلژينات مقادير ۰/۱۲۵ و ۰/۲۵۰ ميلي اكي والان از كاتيون مذكور استفاده گرديد (شكل۱-ج). مكانيسم رهش كاهي $Al^{3+}$ در محدوده مذكور مشابه عملكرد آن در ماتريكسهاي NaCMC است.با توجه به نتايج ماتريكسهاي NaCMC كه در آنها مقادير بيشتر از ۰/۲۵ ميلي اكي والان $Al^{3+}$ موجب افزايش رهش دارو مي شود، و نظر به اينكه هدف اصلي اين تحقيق آهسته سازي رهش پروپرانولول هيدروكلريد مي باشد، لذا از كاربرد مقادير بيش از ۰/۲۵ ميلي اكي والان در مورد ماتريكسهاي NaAlg احتراز گرديد.

جهت تبيين سرعت رهش ماتريكسهاي پروپرانولول هيدروكلريد از دو دسته روش مستقل از مدل و وابسته به مدل بهره گرفته شد مراد از روشهاي مستقل از مدل به كار گيري پارامترهايي است كه بدون در نظرگرفتن مكانيسم و مدل كينتيكي رهش مي توان آنها را از داده هاي رهش محاسبه كرد.

نمونه هاي رايج اين گونه پارامترهاي مستقل از مدل عبارتند از MRT و RE. در بررسي حاضرعلاوه

بر اين دوپارامتر، از پارامتر ساده $F_{360'}$ نيز استفاده شد زيرا فراکسيون داروي رهش يافته در زمان سيصدو شصت دقيقه براي تمام ماتريکس ها عملا تعيين شده بود. سرعت رهش با MRT نسبت عکس ولی با RE و $F_{360'}$ نسبت مستقيم دارد.

نمودار اين پارامترها در برابر ميلي اکي والان $Al^{3+}$ در شکل۲ ديده مي شود به طوريکه به وضوح ملاحظه مي شود، تنها نمودار مربوط به $F_{360'}$ (شکل ۲- ج) با توجه به نمودارهاي شکل ۱ نمايانگر واقعيت تجربي است بدين معني که در مورد ماتريکسهاي NaCMC که آهسته رهش ترين فرمولاسيون حاوي ۰/۱۲۵ meq $Al^{3+}$ مي باشد، در نمودار شکل ۲-ج به خوبي مشهود است در حاليکه در نمودارهاي مربوط به MRT (شکل ۲-الف) و RE (شکل ۲-ب) آهسته رهش ترين فرمولاسيون حاوي ۰/۰۶۲۵ ميلي اکي والان $Al^{3+}$ است که با واقعيت تجربي (نمودارهاي شکل۱) منطبق نيست.

از اين رو نقص اين دو پارامتر بسيار متداول (MRT وRE) براي افتراق دقيق فرمولاسيون ها آشکار مي شود. لازم به تذکر است که براي برقراري همبستگي نوع B بين پارامترهاي برون و درون تني داروها (level B in vitro-in vivo correlation) در USP 29 (۱۴) ميانگين زمان انحلال (MRT در اين مقاله) به عنوان پارامتر اصلي برون تني معرفي شده است.

نتايج حاصل از تحليل کينتيکي (جدول ۲) نشان مي دهد که داده ها با مجذور ضريب همبستگي بالا و خطاهاي قابل قبول به هر سه مدل هيگوچي، پپاس و ويبول برازش مي يابند با توجه به شيب نمودار خطي پپاس (a) معلوم مي شود که در رهش فرمولاسيون هاي M11,M9-M7,M4-M2 نفوذ (ديفوزيون) و فرسايش دخالت دارد زيرا براي اين فرمولاسيون ها ارزش a بين ۰/۴۷۸۷ و۰/۷۰۴۰ مي باشد که در محدوده قابل قبول ذکر شده ($0.45<a<0.89$) در منابع علمي (۱۵) قرار دارد.

ولي ارزش a براي فرمولاسيونهاي M1 و M12,M10,M6,M5 در محدوده قابل قبول نيست وبدين معناست که مکانيسمهاي غالب ديگري علاوه بر نفوذ و فرسايش در رهش دخالت مي کنند. مدل هيگوچي علي رغم ضرايب همبستگي بالا و خطاهاي پايين از ديدگاه مکانيسمي نمي تواند مدل قابل اعتمادي باشد.چه اين مدل منحصرا در مورد ماتريکسهاي غير قابل فرسايش و غير متلاشي شونده و همچنين ماتريکسهايي که در بدنه آنها واکنش شيميايي صورت نمي گيرد (Non-reactive) صدق مي کند و تنها مکانيسم رهش در ماتريکس هاي هيگوچيايي نفوذ فيزيکي است. در حاليکه در ماتريکسهاي پروپرانولول هيدروکلريد علاوه بر نفوذ و فرسايش و تلاشي، واکنش شيميايي يعني تشکيل پل عرضي بين پليمرهاي آنيوني و کاتيون آلومينيوم در کار است. به نظر مي رسد بهترين مدل براي توصيف کينتيکي داده ها مدل ويبول است زيرا ثابت سرعت رهش ويبولي واقعيتهاي تجربي را به خوبي آشکار مي سازد (نمودار ج در شکل۳). بايد توجه داشت که ثوابت سرعت رهش مدلهاي هيگوچي و پپاس نمي توانند واقعيتهاي تجربي را بازتاب دهند. (نمودارهاي الف وب در شکل۳).

## ۵- نتيجه گيري

بررسي رهش پروپرانولول هيدروکلريد از ماتريکسهاي آنيوني حاوي مقادير مختلف کاتيون آلومينيوم حاکي است که سرعت آزاد شدن دارو بستگي به نوع پليمر و مقدار کاتيون دارد. از ميان پليمرهاي آنيوني سديم کربوکسي متيل سلولز،سديم آلژينات و تراگاکانت و با در نظر گرفتن ملاحظات فشار پذيري، قابليت قرص شدن و قابليت کنترل رهش در حضور مقادير مختلف $Al^{3+}$، سديم کربوکسي متيل سلولز بهترين پليمر آنيوني براي تهيه ماتريکسهاي پروپرانولول هيدروکلريد مي باشد.

در ماتريکسهاي NaCMC سرعت رهش دارو تابع مقدار $Al^{3+}$ است اين کاتيون تا ۰/۲۵ ميلي اکي والان خاصيت رهش کاهي قوي بروز مي دهد که از لحاظ اقتصادي در مقياس توليد صنعتي مقرون به صرفه مي تواند باشد. زيرا احتمالا در حضور مقادير اندک اين کاتيون نيازبه پليمر کمتري جهت آهسته سازي رهش وجود دارد.

براي تبيين سرعت رهش پروپرانولول هيدروکلريد از ماتريکس ها متاسفانه روش هاي مستقل از مدل ميانگين زمان رهش (MRT) و بازده رهش (RE) پاسخ مطابق با واقعيتهاي تجربي را نمي دهند در حاليکه فراکسيون داروي رهش يافته در يک زمان مشخص (مثلا '360) توانايي تبيين منطقي نتايج را دارد. از ميان روشهاي وابسته به مدل هيگوچي، پپاس و ويبول تنها مدل اخير بهترين نتيجه منطقي را مي دهد. با توجه به برازش مناسب داده ها به مدل ويبول مي توان اظهار داشت که در رهش دارو از ماتريکسهاي پروپرانولول هيدروکلريد مکانيسمهاي متعددي از قبيل رسوخ آب به بدنه ماتريکس، هيدراتاسيون و تورم پليمر، تشکيل پل عرضي بين پليمر و کاتيون، نفوذ، فرسايش، انحلال و متلاشي شدن دخالت دارند.

## 6-References


1. Martindale:The complete drug reference,34th edition, Sweetman S.C. Ed., Pharmaceutical Press,London,2005, 989.
2. Stavropoulou A., Papadokostaki K.G., Sanopoulou M. Experimental and theoretical study of the release kinetics of propranolol hydrochloride from PVA matrices. J. Control. Release., 2005,101:313-315.
3. Varshosaz J., Keihanfar M. Development and evaluation of sustained- release propranolol wax microspheres. J. Microencapsul., 2001,18:277-284.
4. Dabbagh M.A., Ford J.L., Rubinstein M.H., Hogan J.E., Rajabi-Siahboomi A.R. Release of propranolol hydrochloride from matrix tablets containing sodium carboxymethylcellulose and
5. hydroxypropylmethylcellulose. Pharm. Dev., Technol. 1999, 4:313-24.
6. Huang Y.B., Tsai Y.H., Yang W.C., Chang J.S., Wu P.C., Takayama K. Once-daily propranolol extended-release tablet dosage form formulation design and in vitro/in vivo investigation. Eur. J. Pharm. Biopharm., 2004, 58:607-614.
6. Mohammadi-Samani S., Adrangui M., Siahi-Shadbad M.R., Nokhodchi A. An approach to controlled-release dosage form of propranolol hydrochloride.Drug Dev. Ind. Pharm., 2000, 26:91-4.
7. Takka S., Rajbhandari S., Sakr A.Effect of anionic polymers on the release of propranolol hydrochloride from matrix tablets. Eur. J. Pharm. Biopharm., 2001, 52:75-82.
8. Bodea A., Leucuta S.E. Optimization of propranolol hydrochloride sustained-release pellets using box-behnken design and desirability
9. Function. Drug Dev. Ind. Pharm., 1998, 24:145-55.
9. Rekhi G.S., Jambhekar S.S. Bioavailability and in vitro/in vivo correlation for propranolol hydrochloride extended-release bead products prepared using aqueous polymeric dispersions. J. Pharm. Pharmacol., 1996 ,48: 1276-84.
10. Prisant L.M., Elliott W.J. Drug delivery systems for treatment of systemic hypertension. Clin. Pharmacokinet., 2003 , 42:931-40.
11. Azarmi S., Valizade H., Barzegar-Jalali M., Lobenberg R.In situ cross-linking of polyanionic polymers to sustain the drug release of acetazolamide tablets. Pharm. Ind., 2003, 65:877-881.
12. Tailor A. In situ cross-linking of sodium alginate with calcium and aluminum ions to sustain the release of theophylline from polymeric matrices. Farmaco., 2004 ,59:999-1004.
13. Barzegar-Jalali M.Unpublished data.
14. USP 29-NF24.The United State Pharmacopial Convention Inc.,Rockville 2006,2924-2927.
15. Costa P., Sousa Lobo J.M. Modeling and comparison of dissolution profile. Eur. J. Pharm. Sci., 2001, 13:123-133.
16. Ubrich N., Bouillot P., Pellerin C., Hoffman M., Maincent P. Preparation and characterization of propranolol hydrochloride nanoparticles: a comparative study. J. Control. Release, 2004, 97:291-300.
17. Hsia D., Rix W., Burlinson H. Handbook of Pharmaceutical Excipients,American Pharmaceutical Association, Washington DC, 1986, 331-332.