

## بررسی ارتباط سرعت ذاتی انحلال داروها با برخی پارامترهای فیزیکوشیمیایی و فارماکوکینتیکی

پروین ذاکری میلانی، محمد برزگر جلالی\*، هادی ولیزاده، ماندانا عظیمی، سمیه حلاج نژادی  
دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

تاریخ دریافت: ۸۶۷/۱۷، تاریخ پذیرش: ۸۷/۲/۵

### Study of the Correlation between Intrinsic Dissolution Rate and Some Physicochemical and Pharmacokinetic Parameters of the Compounds

Zakeri Milani P., Barzegar Jalali M.\*, Valizadeh H., Azjmi M., Hallaj Nezhadi S.

Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences

Received: 2007/10/9, Accepted: 2008/4/24

**Objectives:** This study was designed to investigate the correlation between intrinsic dissolution rate (IDR) and some physicochemical and pharmacokinetic parameters of the compounds. **Methods:** 100mg of pure drug was compressed to prepare disc with smooth surface. Dissolution test was performed in sink condition using USP apparatus II and modified Wood & Syarto method. The slope of amount dissolved per unit area versus time was calculated using MS-Excel. This slope represents corresponding intrinsic dissolution rate. Solubility of the compounds in buffer solution was determined using analytical method. **Results:** The results indicated that there was a linear correlation between logarithm of solubility and logarithm of IDR with a slope of 0.7289,  $R^2=0.94$  and P value =0.00 but there was no clear relation between IDR and lipophilicity and polar surface area. **Conclusion:** This investigation revealed that IDR may correlate more closely with in vivo drug dissolution dynamics than solubility. This could be attributed to the fact that the IDR is a rate phenomenon but solubility is equilibrium phenomenon.

**Key words:** Intrinsic dissolution rate, Solubility, pharmacokinetic parameters.

**زمینه و هدف:** این مطالعه به منظور بررسی ارتباط سرعت ذاتی انحلال داروها با برخی پارامترهای فیزیکوشیمیایی و فارماکوکینتیکی صورت گرفته است. برای این منظور از داروهایی با خواص فیزیکوشیمیایی متفاوت استفاده شد. **روشها:** ۱۰۰ میلی‌گرم از پودر خالص هر دارو به نحوی که سطح آن کاملاً صاف و صیقلی باشد، متراکم نموده و آزمون انحلال با حفظ شرایط سینک با استفاده از دستگاه شماره ۲ USP به روش اصلاح شده Wood & Syarto انجام گرفت. نمودار مقدار داروی حل شده به ازاء واحد سطح در برابر زمان با استفاده از نرم افزار Excel رسم گردید که شیب این نمودار، برابر با IDR می باشد. محلولیت داروها در محیط بافر فسفات به روش آنالیتیک محاسبه شد. **یافته ها:** نتایج حاصل از بررسی ارتباط بین سرعت ذاتی انحلال و برخی پارامترهای فیزیکوشیمیایی و فارماکوکینتیکی نشان داد که بین لگاریتم محلولیت و لگاریتم سرعت ذاتی انحلال ارتباطی خطی با شیب خط ۰/۷۲۸۹ و  $R^2 = ۰/۹۴$  وجود دارد. ولی ارتباط معنی داری با سایر پارامترهای مورد بررسی مشاهده نشد. **نتیجه گیری:** نتایج تحقیق نشان داد که سرعت ذاتی انحلال داروها در مقایسه با محلولیت، ارتباط بهتری با دینامیک انحلال در شرایط درون تن دارد که این امر احتمالاً به این دلیل است که سرعت ذاتی انحلال پدیده کینتیکی ولی محلولیت پدیده تعادلی می باشد.

**واژه های کلیدی:** سرعت ذاتی انحلال، محلولیت، نفوذپذیری.

\*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

\*نویسنده مسئول: دکتر محمد برزگر جلالی، استاد، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم

پزشکی تبریز، تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۹۲۶۱۵، شماره: ۰۴۱۱-۳۳۴۴۷۹۸

## ۱- مقدمه

سرعت انحلال یکی از عمده ترین خواص داروهای جامد دسته دارویی II بیوفارماسی از دیدگاه جذب و بازدهی بدنی و کارایی بالینی می باشد. بطوریکه اگر دارویی سرعت انحلال مناسبی نداشته باشد، بخوبی جذب نشده و ارزش درمانی نخواهد داشت. عوامل متعددی در سرعت انحلال دارو تاثیر گذارند که از آن میان، سطح تماس دارو با محیط انحلال رامیتوان نام برد. معمولاً سطح تماس در خلال انحلال ثابت نمی ماند. بنابراین بعنوان یک متغیر مداخله گر می تواند تاثیر سایر عوامل مهم راتحت الشعاع قرار دهد. از اینرو برای حذف این متغیر مبادرت به اندازه گیری سرعت ذاتی انحلال یعنی سنجش سرعت انحلال از سطح تماس ثابت میشود. در این صورت است که می توان ارتباط کمی بین عواملی غیر از سطح تماس با سرعت انحلال را مورد بررسی قرار داد. از طرف دیگر سرعت ذاتی انحلال یک خصوصیت سینتیکی (پدیده وابسته به سرعت) است نه یک خصوصیت ترمودینامیکی یا تعادلی. بنابراین ممکن است در مقایسه با محلولیت ارتباط نزدیکی با دینامیک انحلال دارو در دستگاه گوارشی داشته باشد. در این مطالعه از داروهای با خواص فیزیکیوشیمیایی مختلف استفاده شد و پس از تعیین سرعت ذاتی انحلال ارتباط این پارامتر با برخی پارامترهای فیزیکیوشیمیایی و فراکسیون داروی جذب شده در انسان مورد بررسی قرار گرفت.

جهت اندازه گیری سرعت ذاتی انحلال، باید سطح تماس را در طول انحلال ثابت نگه داشت. در اکثر آزمایشات اندازه گیری سرعت ذاتی انحلال از روش دیسک چرخان (Rotational Disk method) استفاده می شود (۱-۲) و برای بدست آوردن نتایج قابل تکرار از سرعت چرخش ثابت در طی آزمون انحلال استفاده می شود (۳). با استفاده از دستگاهی مطابق با روش (Wood & Syarto) پودر خالص دارو در قالبی با قطر مشخص متراکم می شود. فشار متراکم سازی باید در حدی باشد که دیسک حاصله در محیط انحلال متلاشی نشود. قالبی که از جنس فولاد زنگ نزن می باشد به همراه دیسک درون آن، توسط نگه دارنده آن به طوریکه فقط سطح پایینی آن در تماس با محیط باشد در دمای ثابت در محیط بافر انحلال قرار می گیرد و کل سیستم در محیط با دور مشخص به چرخش در می آید. حجم محیط انحلال باید به اندازه ای باشد تا شرایط سینک برقرار باشد و نمونه برداری از محیط در زمان بندی های مشخصی صورت می گیرد و جذب آنها در طول موج ماکزیم خوانده می شود (۴) و با توجه به رابطه زیر می توان سرعت ذاتی انحلال را محاسبه کرد (۵):

$$IDR = \frac{Vdc}{dt} \cdot \frac{1}{A} = \frac{dW}{dt} \cdot \frac{1}{A} = \frac{DC_s}{h} \quad (I)$$

که در آن (IDR) سرعت ذاتی انحلال، (V) حجم محیط انحلال، (C) غلظت، (A) سطح دیسک، (W) مقدار داروی حل شده تا زمان (t)، (D) ضریب نفوذ دارو، (C<sub>s</sub>) محلولیت دارو و (h) ضخامت لایه آبی ساکن می باشد.

تاثیر فشار کمپرسیون دیسک، حجم محیط انحلال، فاصله دیسک از ته ظرف و سرعت چرخش دیسک در محیط، بر روی سرعت ذاتی انحلال مطالعه شده است. در طی مطالعات انجام شده قرص ها در فشارهای (Psi) ۵۰۰۰- ۶۰۰ پرس شده و حجم محیط انحلال از ۲۲۵ تا ۹۰۰ میلی لیتر در بافری با pH= ۶/۸ و همین طور سرعت چرخش از ۱۵ تا ۲۵۰ دور در دقیقه تغییر یافت. فاصله دیسک از ته ظرف را نیز از ۰/۲۵ تا ۱/۵ اینچ تغییر دادند. نتایج بدست آمده نشان داده که فشار کمپرسیون، حجم محیط انحلال و موقعیت دیسک در محیط انحلال تاثیر مشخصی بر روی سرعت ذاتی انحلال ندارد (۵).

با فرض اینکه سطح انحلال در طول آزمایش ثابت می ماند، نمودار مقدار ماده حل شده به ازاء واحد سطح (W/A) در برابر زمان، خطی است که شیب این نمودار سرعت ذاتی انحلال می باشد (DC<sub>s</sub>/h).

$$\frac{W}{A} = \frac{DC_s}{h} t \quad (II)$$

### ۱-۱: مواد بکاررفته

پودر خالص آتولول متوپرولول پروپرانولول وراپامیل هیدروکلراید ایسوبروفن ناپروکسن (Shasun Chemical & Drugs LTD, India)، پودر خالص آنتی پیرین (Hoechst, Germany)، پودر خالص رانیتیدین (Uquifa, Spain)، پودر خالص کتوپروفن (Sigma, Canada)، پودر خالص پیروکسیکام (دارو پخش، ایران)، پودر خالص کاربامازپین (ارسطو، ایران)، پودر خالص فورسمااید (Fls, Italy)، پودر خالص سایمتیدین (Uquifa, Spain)، سود (Merck, Germany)، فسفات پتاسیم منو بازیک ((KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) (Merck, Germany).

### ۱-۲: دستگاههای مورد استفاده

دستگاه قرص زنی دستی مجهز به فشار سنج ((Riken- Japan, دستگاه انحلال شماره (Erweka - England) USP II، دستگاه اسپکتروفتومتری فرا بنفش ((Shimadzu 160- Japan)، دستگاه شیمر (همزن) (Clifton - UK).

## ۲- مواد و روشها

## ۱-۲: تهیه قرص از پودر داروی خالص

از پودر خالص هر دارو، ۱۰۰ میلی گرم، وزن کرده و با استفاده از سنبه و قالب با قطر ۶ میلی متر و در فشار ۷/۸۴ مگاپاسکال در مدت ۱ دقیقه قرص هایی با سطح مقطع ۰/۲۸۲۶ سانتی متر مربع حاصل شد به استثنای پیروکسیکام که در فشار ۱/۹۶ مگاپاسکال و کاربامازپین که در فشار ۱۹/۶ مگاپاسکال متراکم شدند. سطح روئی قرص ها باید کاملا صاف و صیقلی باشند تا آزاد شدن دارو همواره یکنواخت باشد و هیچکدام از قرص های تهیه شده نباید در محیط انحلال متلاشی شوند. از هر پودر دارویی سه قرص تهیه شد. لازم به ذکر است در مورد دو داروی فوروسماید و سایمتیدین به دلیل عدم کمپرس پذیری مناسب و احتمال بالای متلاشی شدن در طول آزمایش انحلال، با تعیین محلولیت و با توجه به رابطه خطی بین لگاریتم این دو پارامتر سرعت ذاتی انحلال اندازه گیری شد.

## ۲-۲: قرار دادن قرص ها در موم مذاب

مقداری موم را با استفاده از هیتر به صورت مذاب در آورده و در داخل ظرف استوانه شکلی به ارتفاع ۱ سانتی متر ریخته تا سرد شود قبل از اینکه موم کاملا سفت و سخت شود قرص را درون آن قرار داده به نحوی که فقط سطح بالائی قرص در تماس با محیط انحلال باشد.

## ۳-۲: آزمون انحلال

از دستگاه شماره USP II و روش اصلاح شده Wood & Syarto برای تست انحلال استفاده شد. ظرف حاوی موم و قرص را در محیط انحلال قرار داده. از بافر فسفات با  $\text{pH} = 6/8$  به حجم ۹۰۰ میلی لیتر در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد بعنوان محیط انحلال و با حفظ شرایط سینک استفاده شد. فاصله سطح روئی دیسک از ته وسل ۱ سانتی متر و سرعت چرخش پارو، ۱۰۰ دور در دقیقه بود. تست انحلال برای دیسک های تهیه شده از هر دارو سه بار انجام شد.

طول مدت آزمایش برای داروهای کم محلول ۸ ساعت و برای داروهای خیلی محلول ۲۰ دقیقه بود یعنی تقریبا تا زمانی که ۷۰٪ دارو از قرص آزاد شده باشد. نمونه گیری برای داروهای خیلی محلول هر ۲ دقیقه و برای داروهای کم محلول هر ۳۰ دقیقه انجام شد. حجم نمونه گیری در هر بار ۵ میلی لیتر بوده و این حجم برداشته شده با حجم مساوی از محیط انحلال جایگزین شد.

## ۴-۲: تعیین مقدار و محاسبه سرعت ذاتی انحلال

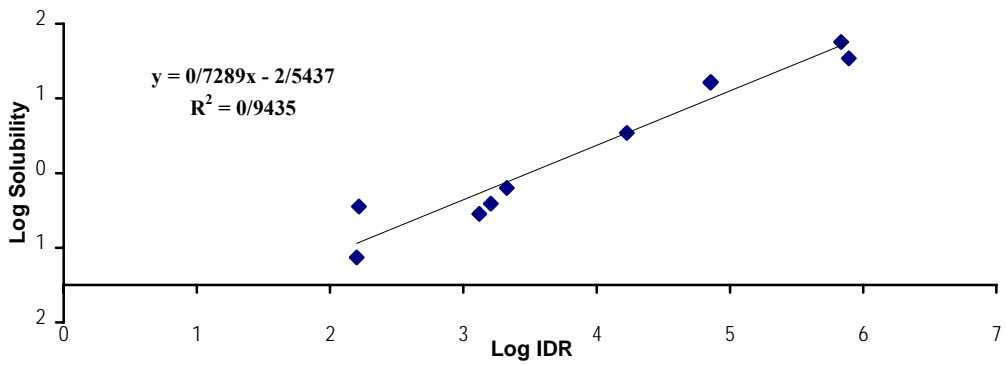
برای تعیین مقدار می بایست جذب نمونه های بدست آمده از هر دارو از تست انحلال را، با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتری فرا بنفش در طول موج ماکزیمم برای هر ترکیب خوانده شود. برای برخی از داروها از قبیل آتینولول، پروپرانولول، رانیتیدین، آنتی پیرین و وراپامیل به دلیل خارج بودن جذبهای خوانده شده از محدوده معمول رابطه بیر- لامبرت رقیق سازی با استفاده از محیط انحلال (بافر فسفات با  $\text{pH} = 6/8$ ) صورت گرفت. درجه رقت به اندازه ای است که جذب های خوانده شده در داخل محدوده بیر- لامبرت باشند. با استفاده از نرم افزار Excel نمودار مقدار داروی آزاد شده به ازاء واحد سطح در برابر زمان رسم گردید. شیب این نمودار سرعت ذاتی انحلال می باشد.

## ۵-۲: اندازه گیری محلولیت

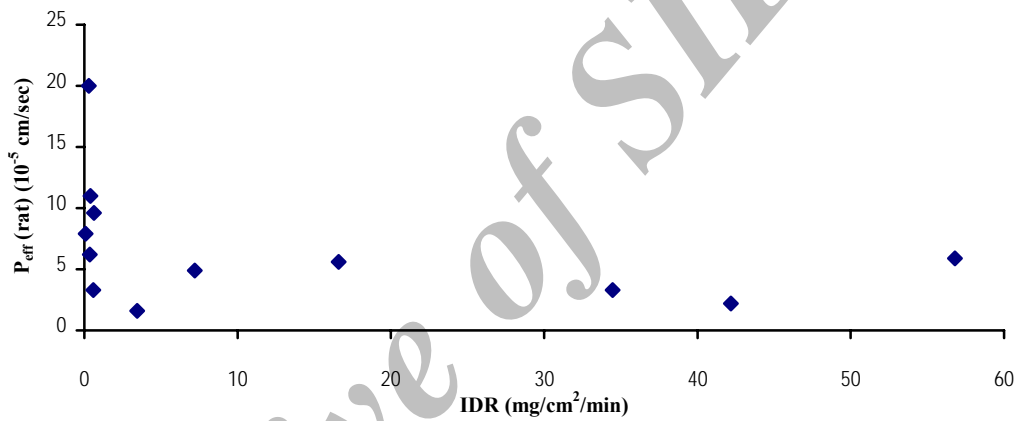
حجم ثابتی از بافر فسفات با  $\text{pH} = 6/8$  همراه با مقدار اضافی از پودر دارو داخل ارلن قرار داده شد. بعد از بستن درب ظرف با پارا فیلم، تا زمان رسیدن به تعادل به وسیله شیکر (همزن) در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد و با سرعت ۱۵۰ تکان در دقیقه بمدت ۲۴ ساعت بهم زده شدند. بدین ترتیب از هر دارو ۳ محلول اشباع تهیه گردید. پس از رسیدن به حالت تعادل، محلول فوقانی با استفاده از صافی میلی پور ۰/۴۵ میکرونی صاف گردید. صاف کردن خیلی سریع انجام شد تا از نوسانات دما جلوگیری شود. جذب محلولهای صاف شده را با استفاده از دستگاه اسپکتروسکوپی فرا بنفش در طول موج ماکزیمم هر ترکیب خوانده و رقیق سازی برای جذب های خارج از محدوده، انجام شد. جذب های خوانده شده را در منحنی کالیبراسیون مربوطه قرار داده و با اعمال ضریب رقت محلولیت هر دارو بدست آمد.

## ۳- نتایج

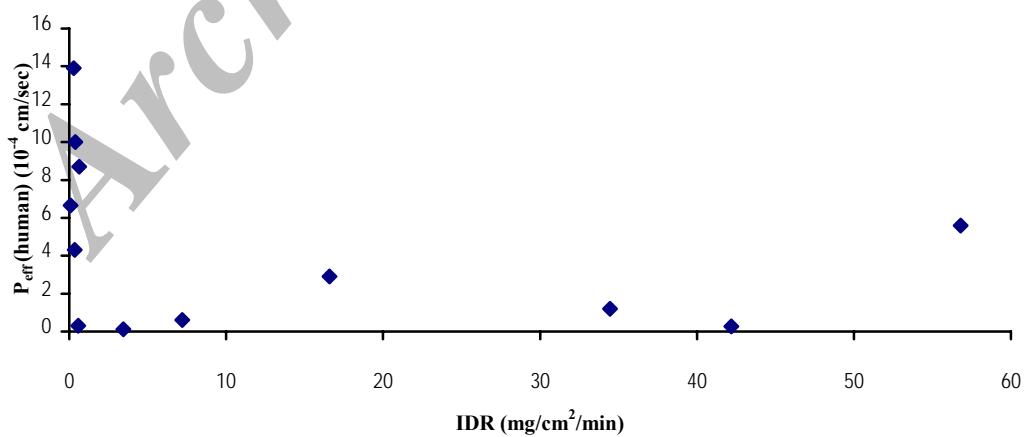
نتایج مربوط به اندازه گیری محلولیت داروها در بافر فسفات  $\text{pH} = 6/8$  در جدول ۱ آورده شده است. در جدول ۲، IDR بدست آمده برای داروهای تحت بررسی آورده شده است. جدول ۳ بیانگر برقرار بودن شرایط سینک در محیط انحلال بافر فسفات  $\text{pH} = 6/8$  در طی آزمون انحلال داروهای مورد مطالعه می باشد.



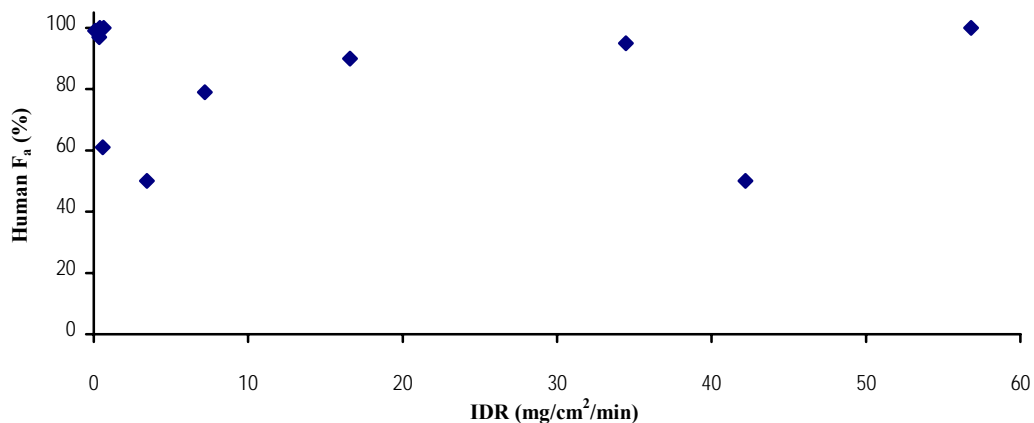
نمودار ۱- ارتباط بین لگاریتم سرعت ذاتی انحلال و لگاریتم محلولیت داروهای مورد مطالعه



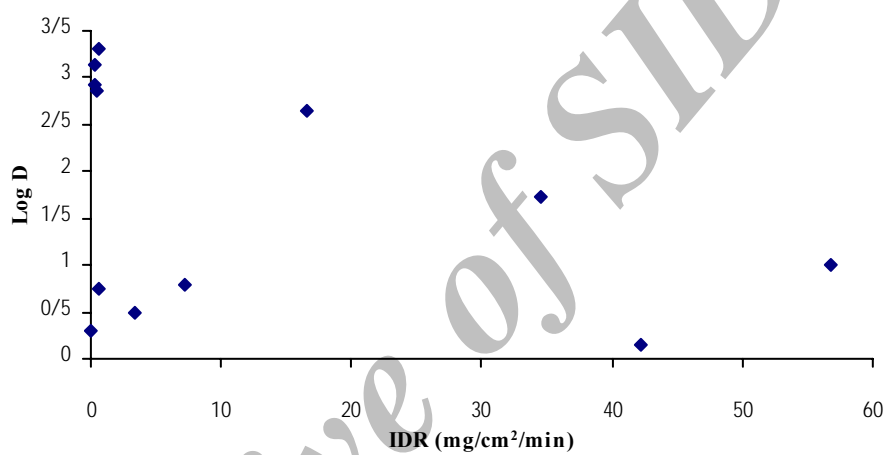
نمودار ۲- ارتباط بین سرعت ذاتی انحلال و نفوذپذیری در روده رت



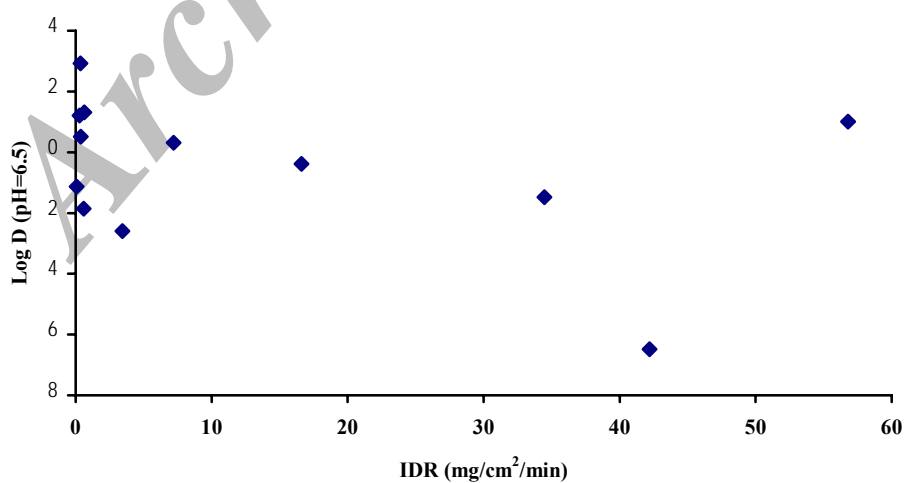
نمودار ۳- ارتباط بین سرعت ذاتی انحلال و نفوذپذیری در روده انسان



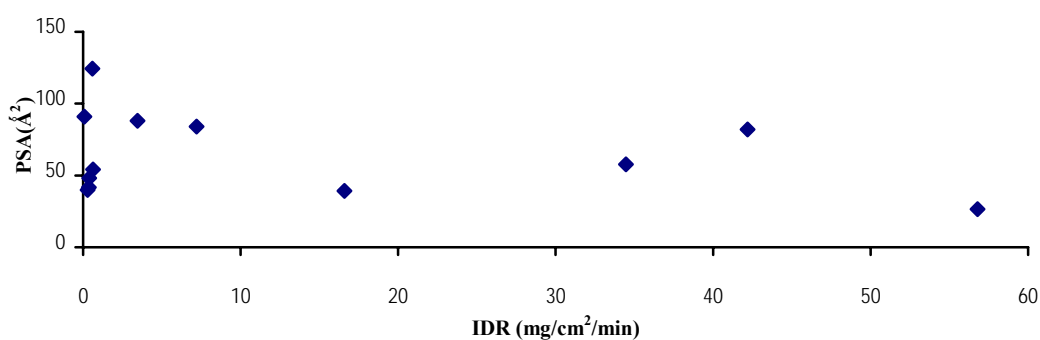
نمودار ۴- ارتباط بین سرعت ذاتی انحلال و فراکسیون مقدار داروی جذب شده در انسان برای داروهای مورد بررسی



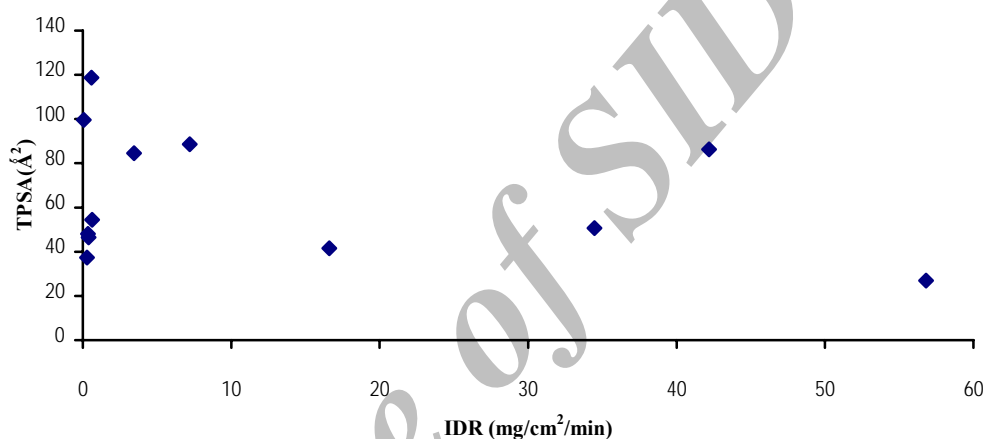
نمودار ۵- ارتباط بین سرعت ذاتی انحلال و log P در مورد داروهای مورد بررسی



نمودار ۶- ارتباط بین سرعت ذاتی انحلال  $\log D, \text{pH} = 6.5$  در مورد داروهای مورد بررسی



نمودار ۷- ارتباط بین سرعت ذاتی انحلال و PSA (Å<sup>2</sup>) در مورد داروهای مورد بررسی



نمودار ۸- ارتباط بین سرعت ذاتی انحلال و TPSA (Å<sup>2</sup>) در مورد داروهای مورد بررسی

جدول ۱- نتایج مربوط به تعیین محلولیت (mg/L) داروهای مورد مطالعه در بافر فسفات pH=7.8 در سه آزمایش متوالی

| Compound     | ۱        | ۲        | ۳          | Mean (mg/l) | SD     | RSD   |
|--------------|----------|----------|------------|-------------|--------|-------|
| Antipyrin    | ۶۷۹۶۶۲/۶ | ۶۹۶۶۶۸/۲ | ۶۸۳۴۴۴۸/۶۹ | ۶۸۳۲۷۱/۶    | ۰/۱۰   | ۰/۰   |
| Metoprolol   | ۷۸۰۷۸۷/۲ | ۷۸۳۶۶۴/۵ | ۷۷۴۲۹۰/۶   | ۷۷۹۵۸۰/۸    | ۴۸۰۲   | ۰/۶۲  |
| Propranolol  | ۷۱۳۴۳/۴۴ | ۷۱۶۱۵/۶۸ | ۷۲۴۳/۳۹    | ۷۱۷۹۷/۱۷    | ۵۶۶/۷۱ | ۰/۷۹  |
| Atenolol     | ۱۶۷۶۱/۸۸ | ۱۷۲۱۹/۰۲ | ۱۶۶۱۷/۵۲   | ۱۶۸۶۸/۱۴    | ۳۱۴/۰۱ | ۱/۸۶  |
| Ketoprofen   | ۲۷۱۹/۳۹  | ۲۱۱۸/۷۰  | ۱۹۳۱/۸۰    | ۲۱۲۱/۸۰     | ۴۱۱/۵۱ | ۱۹/۳۹ |
| Naproxen     | ۱۵۹۸/۴۵  | ۱۶۱۰/۴۵  | ۱۶۰۴/۴۵    | ۱۶۰۴/۴۵     | ۶      | ۰/۳۷  |
| Carbamazepin | ۱۶۴/۸۲   | ۱۶۳/۶۲   | ۱۶۵/۲۹     | ۱۶۴/۵۹      | ۰/۸۶   | ۰/۵۲  |
| Ibuprofen    | ۱۳۴۸/۷۹  | ۱۲۷۸/۸۹  | ۱۳۱۸/۵۶    | ۱۳۱۵/۴۱     | ۳۵/۰۵  | ۲/۶۶  |
| Piroxicam    | ۱۵۷/۵۰   | ۱۵۷/۹۷   | ۱۵۸/۵۳     | ۱۵۷/۶۴      | ۰/۷۴   | ۰/۴۷  |
| Verapamil    | ۷۱۰۸۴    | ۷۲۰۸۴/۵۷ | ۷۱۶۶۰      | ۷۱۶۰۲/۶۴    | ۵۰۲/۱۹ | ۰/۷   |
| Furosmide    | ۱۴۹۲     | ۱۴۳۲/۱۶  | ۱۵۸۰/۵۶    | ۱۴۶۴/۴۲     | ۷۴/۶۶  | ۵/۱۰  |
| Cimetidin    | ۴۶۷۲۰    | ۴۶۶۳۱/۹۹ | ۴۷۲۵۳/۷۸   | ۴۶۲۷۶/۶۸    | ۳۳۶/۴۷ | ۰/۷۳  |

\*عدم امکان اندازه گیری محلولیت رانیتیدین بدلیل بالا بودن محلولیت آن و حل شدن به هر نسبتی در حلال و ایجاد محلول ویسکوز می باشد.

جدول ۲- سرعت ذاتی انحلال ( $\text{mg cm}^{-2} \text{min}^{-1}$ ) تعیین شده برای داروهای مورد مطالعه

| Compound | Antipyrine | Ranitidin | Metoprolol | Propranolol | Atenolol | Ketoprofen | Naproxen | Carbamazepine | Ibuprofen | Piroxicam | Furesomide* | Cimetidine* |
|----------|------------|-----------|------------|-------------|----------|------------|----------|---------------|-----------|-----------|-------------|-------------|
| IDR      | ۵۶/۸       | ۴۲/۱۸۹    | ۳۴/۴۶۴     | ۱۶/۵۹۶      | ۳/۴۴۲    | ۰/۶۳۴۸     | ۰/۳۸۸    | ۰/۳۵۵         | ۰/۲۸۴۴    | ۰/۰۷۰۸    | ۰/۵۸        | ۷/۲         |

\*: سرعت ذاتی انحلال دو داروی سایمتیدین و فوروسماید بدلیل عدم کمپرس پذیری مناسب و احتمال متلاشی شدن در محیط انحلال، با استفاده از مدل محلولیت و معادله IX و وجود ارتباط خطی بین لگاریتم این دو پارامتر محاسبه گردید.

جدول ۳- نتایج مربوط به برقرار بودن شرایط سینک در غلظت نهایی استفاده شده جهت محاسبه IDR طی آزمایش انحلال داروهای مورد مطالعه

| Compound      | $C_s$ (mg/L) | Mean of Final Concentration (mg/L) |
|---------------|--------------|------------------------------------|
| Antipyrin     | ۶۸۳۲۷۲/۶     | ۷۱/۱۳                              |
| Ranitidin     | >۱۰۰۰۰۰۰     | ۹۷/۶۴                              |
| Metoprolol    | ۷۷۹۵۸۰/۸     | ۱۰۶/۸۱                             |
| Propranolol   | ۷۱۷۹۷/۱۷     | ۷۷/۲۱                              |
| Atenolol      | ۱۶۸۶۸/۱۴     | ۶۶/۲۳                              |
| Ketoprofen    | ۲۱۲۱/۸       | ۶۷/۳۶                              |
| Naproxen      | ۱۶۰۴/۴۴۹     | ۴۷/۱                               |
| Carbamazepine | ۱۶۴/۵۸۸      | ۵/۹۵۷۲                             |
| Ibuprofen     | ۱۳۱۵/۴۱۲     | ۲۶/۲۸                              |
| Piroxicam     | ۱۵۷/۶۳۷۷     | ۱۳/۶۵                              |
| Verapamil     | ۷۱۶۰۲/۶۴     | ۱۰۱/۳۶                             |

جدول ۴- نفوذپذیری در روده رت و انسان و فراکسیون داروی جذب شده برای داروهای مورد مطالعه (۹)

| Compound      | Human $P_{eff}$<br>( $\text{cm/sec } 10^{-4}$ ) | Rat $P_{eff}$<br>( $\text{cm/sec } 10^{-6}$ ) | Human $F_d$ (%) |
|---------------|---|---|-----------------|
| Antipyrin     | ۵/۶   | ۵۹  | ۱۰۰             |
| Ranitidin     | ۰/۲۷  | ۲۲  | ۵۰              |
| Metoprolol    | ۱/۲   | ۳۳  | ۹۵              |
| Propranolol   | ۲/۹   | ۵۶  | ۹۰              |
| Atenolol      | ۰/۱۲  | ۱۶  | ۵۰              |
| Ketoprofen    | ۸/۷   | ۹۶  | ۱۰۰             |
| Naproxen      | ۱۰  | ۱۱۰   | ۱۰۰             |
| Carbamazepine | ۴/۳   | ۶۲  | ۹۷              |
| Ibuprofen     | ۱۳/۹  | ۲۰۰   | ۹۹              |
| Piroxicam     | ۶/۶۵  | ۷۹  | ۹۹              |
| Furesomide    | ۰/۳   | ۳۳  | ۶۱              |
| Cimetidine    | ۰/۶   | ۴۹  | ۷۹              |

جدول ۵- داده های مربوط به  $\log P$  ,  $\log D(\text{pH}=6.5)$  در مورد داروهای مورد بررسی

| Compound      | $\log D/\text{pH}=6.5$ | Log P |
|---------------|------------------------|-------|
| Antipyrine    | ۱/۰۱                   | ۰/۴   |
| Ranitidin     | -۶/۴۸                  | ۰/۳   |
| Metoprolol    | -۱/۴۸                  | ۱/۹   |
| Propranolol   | -۰/۳۸                  | ۱/۲   |
| Atenolol      | -۲/۶                   | ۰/۲۳  |
| Ketoprofen    | ۱/۳۱                   | ۰     |
| Naproxen      | ۰/۵۱                   | ۳/۲   |
| Carbamazepine | ۲/۹۳                   | ۲/۴۵  |
| Ibuprofen     | ۱/۲۱                   | ۴     |
| Piroxicam     | -۱/۱۳                  | ۳/۱   |
| Furesomide    | -۱/۸۶                  | ۳/۸   |
| Cimetidine    | ۰/۳۱                   | ۰/۰۴  |

جدول ۶- داده های مربوط به  $\text{TPSA}(A^{0.2})$  و  $\text{PSA}(A^{0.2})$  در مورد داروهای مورد بررسی

| Compound      | $\text{PSA}(A^{0.2})$ | $\text{TPSA}(A^{0.2})$ |
|---------------|-----------------------|------------------------|
| Antipyrine    | ۲۶/۵                  | ۲۶/۹۳                  |
| Ranitidin     | ۸۲                    | ۸۶/۲۶                  |
| Metoprolol    | ۵۷/۸                  | ۵۰/۷۲                  |
| Propranolol   | ۳۹/۲                  | ۴۱/۴۹                  |
| Atenolol      | ۸۸/۱                  | ۸۴/۵۸                  |
| Ketoprofen    | ۵۴/۲                  | ۵۴/۳۷                  |
| Naproxen      | ۴۸/۲                  | ۴۶/۵۳                  |
| Carbamazepine | ۴۱/۶                  | ۴۸/۰۲                  |
| Ibuprofen     | ۴۰                    | ۳۷/۳                   |
| Piroxicam     | ۹۰/۹                  | ۹۹/۶                   |
| Furesomide    | ۱۲۴/۳                 | ۱۱۸/۷۲                 |
| Cimetidine    | ۸۴                    | ۸۸/۵۶                  |

#### ۴- بحث

فیزیکوشیمیایی دارو در محیط انحلال می دهد (۶). و از آنجایی که سرعت ذاتی انحلال یک پارامتر سینتیکی است نه ترمودینامیکی بنابراین احتمال دارد در مقایسه با محلولیت ارتباط نزدیکتری با دینامیک انحلال دارو در دستگاه گوارش

سرعت ذاتی انحلال از خواص فیزیکوشیمیایی مهمی است که می تواند در پیش بینی مشکلات مربوط به جذب داروها مفید بوده و اطلاعات با ارزشی در مورد رفتار



داشته باشد (۵). لذا در این مطالعه سعی شد تا ارتباط IDR با برخی پارامترهای فیزیکوشیمیایی مورد بررسی قرار گرفت.

#### ۴-۱: ارتباط بین سرعت انحلال ذاتی ترکیبات و محلولیت

با توجه به رابطه (II)، سرعت ذاتی انحلال و محلولیت ارتباط نزدیکی با یکدیگر دارند. همانطوریکه در نمودار ۱ مشاهده می شود، ارتباط خطی بین لگاریتم IDR داروهای مورد مطالعه و لگاریتم محلولیت اندازه گرفته شده آنها، با  $P_{value} = 0/00$  پیدا شد. چنین ارتباط تنگاتنگی قبلا نیز گزارش شده بود (۷). ممکن است محلولیت واقعی یک دارو، بدلیل احتمال بالایی تغییراتش در طی حل شدن در حلالها، هیدراته شدن، پلی مورفیسم و یا فرم نمکی آنها در طی آزمایش محلولیت، تعیین نگردد (۵). از این رو سرعت ذاتی انحلال روش مناسبی برای بررسی محلولیت نسبی داروها می باشد و با توجه به اینکه محلولیت یک پارامتر تعادلی ولی سرعت ذاتی انحلال یک پارامتر سرعت است بنابراین احتمال دارد که سرعت ذاتی انحلال بهتر بتواند رفتار دارو را در مایعات گوارشی بیان کند (۶ و ۵).

#### ۴-۲: ارتباط بین سرعت ذاتی انحلال با نفوذ پذیری

برای انتقال مواد به سایت جذبی، سرعت انحلال در دستگاه گوارش، از فاکتورهای اساسی به شمار می روند. از طرف دیگر برای انتقال غیر فعال از سد های غشایی، لیپوفیلیسیته مناسبی برای داروها نیاز می باشد (۸). انتظار می رود ترکیباتی با هیدروفیلیسیته بالاتر و سرعت ذاتی انحلال بالا، میزان نفوذپذیری کمتری داشته باشند. همانگونه که رانیتیدین در مقایسه با سایمتیدین با سرعت ذاتی انحلال بالاتر، نفوذپذیری کمتری دارد. مقادیر نفوذپذیری در روده رت و انسان که از رفرانس استخراج شده است (۹) در جدول ۴ آورده شده است. اما همانگونه که در نمودار ۲ و ۳ دیده می شود ارتباط معنی داری بین نفوذ پذیری با IDR دیده نمی شود. برای مثال آنتی پیرین با سرعت ذاتی انحلال بالاتر نسبت به آتلولول، نفوذ پذیری بیشتری دارد که این نفوذپذیری کمتر در مورد آتلولول ممکن است بدلیل تفاوت در مکانیسم جذب و یا بدلیل وزن مولکولی کمتر آنتی پیرین باشد چون علاوه بر لیپوفیلیسیته طبق قانون لیپینسکی، وزن مولکولی، تعداد اتمهای پذیرنده یا دهنده پیوند هیدروژنی و  $\log P$  در ارتباط نزدیکی با نفوذپذیری می باشند (۸). برای مثال، در بین داروهایی با IDR پایین، ایبوبروفن با وزن مولکولی پایین تر نسبت به سایرین، دارای نفوذ پذیری بیشتری می باشد.

#### ۴-۳: ارتباط سرعت ذاتی انحلال و فراکسیون داروی جذب شده

سرعت انحلال از عمده ترین خصوصیات داروهای جامد دسته II بیوفارمسی از دیدگاه جذب و بازدهی بدنی می باشند. بطوریکه اگر دارویی سرعت انحلال مناسبی نداشته باشد بخوبی جذب نمی شود و ارزش درمانی ندارد. در مورد این دسته از داروها با زمان انحلال بالا، انحلال یا محلولیت جذب را محدود می کند به طوری که در مورد داروهایی که انحلال، محدود کننده جذب می باشد با افزایش دوز مقدار داروی جذب شده افزایش می یابد اما در مورد داروهای با جذب وابسته به محلولیت با افزایش دوز مایعات گوارشی اشباع شده و مقدار داروی جذب شده افزایش نمی یابد (۹ و ۱۰).

داروهای قطبی و هیدروفیل که دارای جذب غیر فعال می باشند نمی توانند از راه درون سلولی جذب شوند. این نوع مولکولها با روش انتقال هدایت شده (کنوکسیون، همرو) از طریق کانالهای آبی موجود در غشا جذب می شوند. این کانالها در عبور دادن مواد از خود دارای محدودیت می باشد زیرا قطر این کانالها در حدود  $(10-7 \text{ \AA})$  می باشد و تنها مولکولهای هیدروفیل و یونیزه با وزن مولکولی پایین ( $400-150$  دالتون) را می توانند عبور دهند. عوامل زیادی در انتقال مواد و سرعت آن از کانالهای آبی دخیلند ولی مهم ترین فاکتور در جذب داروهای هیدروفیل اندازه و وزن مولکولی آنها می باشد (۱۱). فراکسیون داروی جذب شده در مورد داروهای مورد مطالعه در جدول ۴ آمده است. در شکل شماره ۴ نمودار فراکسیون داروی جذب شده در برابر IDR نشان داده شده است. همان طور که مشاهده می شود چون اکثر این داروها، دارای IDR پایین و فراکسیون داروی جذب شده بالا می باشند (بالای ۹۰ درصد) رابطه معنی داری بین این دو پارامتر دیده نشد. در مورد داروهای کلاس II که جذب، وابسته به محلولیت می باشد (نه انحلال) و در دوزهای مورد استفاده فراکسیون داروی جذب شده کم است (مثل گریز فولوین و نیتروفرانتوئین) ممکن است که با IDR رابطه منطقی و قابل قبولی دیده شود. به نظر می رسد که IDR با سرعت جذب رابطه داشته باشد و نه وسعت جذب. از آنجائیکه اطلاعاتی در مورد سرعت جذب این داروها در دسترس نبود مطالعات مربوطه انجام نشد.

#### ۴-۴: ارتباط بین سرعت ذاتی انحلال و پارامترهای مربوط با لیپوفیلیسیته ( $\log D$ و $\log P$ )

برای بیشتر پروسه های بیولوژیکی که غشاء بیولوژیک در آن نقش دارد، چربی دوستی بخصوص ضریب توزیع

عبور از سد خونی - مغزی ارتباط خوبی نشان داده است (۱۷ و ۱۸). متدهای جدید برای محاسبه PSA (۱۹)، به دلیل نیاز به ایجاد یک شکل سه بعدی معقول به نسبت وقت گیر هستند. برای اندازه گیری فراهمی زیستی نیاز به غربالگری تعداد زیادی از ترکیبات می باشد. یک متد جدید و سریع که PSA را از طریق تبدیل کردن مولکول به اجزای مرتبط بهم اندازه گیری می کند ابداع شده است که متد محاسبه TPSA (Topological PSA) نامیده می شود. این متد با ایجاد ارتباط بین داده های منتشر شده از انواع راههای انتقال داروها مثل جذب روده ای، عبور از سد خونی - مغزی و نفوذپذیری سلولهای Caco-2 تایید شده است (۹ و ۲۰). در این مطالعه برای ترکیبات مختلف، TPSA از روی ساختمان دو بعدی آنها و با استفاده از سایت اینترنتی [www.molinspiration.com](http://www.molinspiration.com) اندازه گیری شد که نتایج بدست آمده در جدول ۶ آورده شده است. همان طوری که نمودار ۷ و ۸ نشان می دهد ارتباط ضعیفی بین TPSA، PSA و IDR در مورد داروهای مورد بررسی دیده می شود و این ممکن است به دلیل عدم در نظر گرفتن مقیاسی برای مساحت سطح اتمهای مختلف می باشد. در این دو مدل حاضر مساحت سطح برای اتمهای ترکیبات مختلف یکسان در نظر گرفته شده است.

### ۵- نتیجه گیری

در رابطه با سرعت ذاتی انحلال و ارتباط آن با برخی پارامترهای فیزیکوشیمیایی و فارماکوکینتیکی، بین لگاریتم محلولیت و لگاریتم سرعت ذاتی انحلال ارتباط خطی و قابل قبولی مشاهده شد ولی با سایر پارامترهای مورد بررسی رابطه معنی داری دیده نشد.

اکتانول - آب در یک pH معین (D) و ضریب توزیع اکتانول-آب (P) یک کلید توصیف کننده است. داروهای که چربی دوستی بالایی دارند سریعتر در دیواره لیپوئیدی سلول نفوذ می کنند، از طرف دیگر واضح است که چربی دوستی تنها یک نشانه تقریبی از جذب داروها می دهد. logP و logD برای داروهای مورد بررسی در جدول ۵ آمده است (۱۲ و ۱۳). همانگونه که در نمودار ۵ و ۶ دیده می شود رابطه معنی داری بین IDR و این دو پارامتر دیده نمی شود. در سال ۱۹۹۶، Gamenisch و همکارانش یک رابطه سیگموئیدی بین چربی دوستی و نفوذپذیری در سلولهای تک لایه caco-2 گزارش کردند (۱۴). حقیقت این فرض، براین پایه بود که ترکیبات باید وزن مولکولی قابل قیاس داشته باشند. این نشان می دهد که یک منحنی بر پایه چربی دوستی باید به عنوان یک شاخص، وزن مولکولی را مورد ملاحظه قرار دهد.

### ۵-۴: ارتباط سرعت ذاتی انحلال و پارامترهای وابسته به پیوند هیدروژنی

کاربرد پیوند هیدروژنی به عنوان یک فاکتور تاثیرگذار در نفوذپذیری به کارهای Collander (۱۵)، Stein (۱۶) و Seiler (۱۴) برمیگردد. معرف های پیوند هیدرونی، تعداد پیوندهای هیدروژنی پذیرنده و دهنده در سطح مولکول را بیان می کنند. این معرف ها اطلاعاتی در مورد قدرت پیوند هیدروژنی و احتمال تشکیل پیوند هیدروژنی داخلی را بیان نمی کنند. توصیف کننده های دقیق تر قادر به توصیف این اثرها هستند. به عنوان مثال، PSA (Polar Surface Area) اطلاعات بیشتری در مورد پیوند هیدروژنی می دهد. PSA نشان دهنده مساحت سطح مربوط به اکسیژن، نیتروژن، گوگرد و اتمهای باند شده با هیدروژن می باشد. PSA با خصوصیات انتقال دارو مثل جذب از دستگاه گوارش یا

## 6- References

- 1-Higuchi WI, Mir NA, Parker AP and Hamlin WE. (1965). Dissolution Kinetics of a Weak Acid, 1,1 Hexamethylen P. Tolylsulfonyl Semi Carbazide and its Sodium Salt. J. Pharm Sci, 54, 8.
- 2-Nelson KG and Shah AC. (1975). Convective Diffusion Model For a Transport-Controllred Dissolution Rate Process. J. Pharm Sci, 64, (4),610.
- 3-Levy G and Shali BA. (1962). Evaluation of a Convective Diffusion Drug Dissolution Rate Model. J. Pharm Sci, 51, 58.
- 4-Wood JH, Syrto JE and Letterman H. (1965). Improved Holder for Intrinsic Dissolution Rate Studies. J. Pharm Sci. 54, 1068.
- 5-Yu LX, Carlin AS, Amidon GL and Hussian AS. (2004). Feasibility Studies of Utilizing Disk Intrinsic Dissolution Rate to classify Drugs. Int. J. Pharm., 270, 221-227.
- 6-Peltonen L, Lijeroth P and Heikkila T. (2003). Dissolution Testing of Acetylsalicylic acid by Channal Flow Method Corralation to USP Basket And Intrinsic Dissolution Methos. J. Pharm Sci, 19, 395-410.
- 7-Nicklasson M, Brodin A and Nyqvist H. (1981). Studies on the Relationship Between Solubility and Intrinsic Rate of Dissolution as Function of pH, Acta Pharm Suec, 18, 119-128.
- 8-Lipinsky CA, Lombardo F, Doming BW and feeny PJ. (1997). Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permibility in Drug Discovery

- 
- and Development Settings. *Adv. Drug Delivery and Rew*, 23(3), 3-25.
- 9-Zakeri-Milani P (2005). Prediction of Human intestinal Permeability Using Single-Pass Perfusion Technique in Rat and Cell Culture Model. Ph. D. Dissertation, Tabriz University of Medical Sciences.
- 10-Yu LX. (1999). An integrated model for determining causes of poor oral drug absorption, *Pharm. Res.*, 16 (12), 1883-1887.
- 11-Leontidou H, Mark AE and Marink SJ. (2004). Molecular Dynamics Simulations of Hydrophilic Pores in Lipid Bilayers, *Biophys. J.*, 86(4), 2156-2164.
- 12-Moffat AC, Osselton MD and Widdop B (2004). *Clarks Analysis of Drug and Poisons*, 2, 3rd.ed. Pharmaceutical Press, Chicago, 653-1695.
- 13-Kasim NA, Whitehouse M, Ramachandran C and Amidon GL. (2003). Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification, *Molecular Pharmaceutics*, 1 (1), 85-96.
- 14-Seiler P.(1974). Interconversion of lipophilicities from hydrocarbon/water systems into the octanol/water system, *Eur. J. Med. Chem*, 9, 473-479.
- 15-Collandar R, Barlund H. (1932). Permeabilitätsstudien an Chara ceratophylla. *Acta Bot Fenn*, 11, 1-14.
- 16-Stein WD (1967). The movement of molecules across cell membranes. London: Academic Press, 65-125.
- 17-Palm K, Stenberg P, and Artursson P. (1997). Polar molecular surface properties predict the intestinal absorption of drugs in humans. *Pharm. Res.*, 14, 568-571.
- 18-Palm K, Luthman K, Ungell AL and Artursson P.(1996). Correlation of drug absorption with molecular surface properties. *J. Pharm. Sci.*, 85, 32-39.
- 19-Wilniwater NM, Bonham F AX and Karlen A. (1998). Correlation of human jejunal permeability (in vivo) of drugs with experimentally and theoretically derived parameters. A multivariate data analysis approach. *J. Med. Chem*, 41, 4939-4949.
- 20-Ertl P, Rohde B, and Selzer P.(2000). Fast calculation of molecular polar surface area as a sum of fragment based contributions and its application to the prediction of drug transport properties. *J. Med. Chem.*, 43, 3714-3717.

Archive of SID