

بررسی تاثیر طول زنجیر سدیم آلژینات و مقدار کاتیونهای کلسیم و آلومینیوم در رهش ديلتيازيم از ماتريكس ها

خسرو ادیب کیا^۱، محمد برزگر جلالی^{۱*}، قباد محمدی^۱، حامد ابراهیم نژاد^۱، محمود اعلائی بیرامی^۱

^۱مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی و دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. ^۲دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

تاریخ دریافت: ۸۹/۶/۲۷، تاریخ پذیرش: ۸۹/۷/۲۰

Effect of sodium alginate chain length and Ca²⁺ and Al³⁺ on the release of diltiazem from matrices

Adibkia K.¹, Barzegar-Jalali M.^{1*}, Mohammadi G.², Ebrahimnejhad H.¹, Alaei-Beirami M.¹

¹Biotechnology Research Center and Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. ²School of Pharmacy, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

Received: 18 Sept. 2010, Accepted: 12 Oct. 2010

Objectives: Sustaining diltiazem hydrochloride decreases its frequency of daily dosage, side effects and enhances patient compliance. In order to control the release of diltiazem, the effect of sodium alginate, Na Alg., chain length as well as Al³⁺ and Ca²⁺ on the drug release was studied. **Methods:** Matrices with various amounts of Na Alg. containing 120mg drug with different amounts of Al³⁺ and Ca²⁺ were prepared and the drug release was measured in distilled water using USP II dissolution tester. The amount of dissolved drug was assayed spectrophotometrically. The release data of various matrices was fitted to some kinetic models (Higuchi, Peppas and Weibull). **Results:** Various amounts of Na Alg. had different effects on drug release. The most sustained formulations (without cations) were matrices containing 100 mg Na Alg. in both 250 and 3500 grade. The percent of drug dissolved in 240 min for matrices containing 100mg alginate 250 cps and 3500 cps were 83.4 and 59.8, respectively. Due to the ability of Al³⁺ to crosslink with anionic sites of Na Alg, it may sustain the drug release. Although the addition of Al³⁺ up to 0.25 meq, sustained the drug release, but the amounts more than 0.25 meq increased the release rate. The release pattern of matrices containing Ca²⁺ was almost comparable to one of drug alone. **Conclusion:** The release of diltiazem from matrices can be controlled at any desired rate applying suitable Na Alg. grade together with proper amount of Al³⁺.

Key words: Diltiazem hydrochloride, Sodium alginate, Aluminum and calcium cations, Crosslink, Matrix, Drug Release

زمینه و هدف: آهسته رهش کردن ديلتيازيم سبب کاهش دفعات مصرف روزانه آن و عوارض جانبی شده و تبعیت بیمار از رژیم درمانی را افزایش می دهد. برای کنترل رهش ديلتيازيم اثرات طول زنجير سدیم آلژینات و اثرات آلومینیوم و کلسیم روی رهش دارو مطالعه شد. **روش ها:** ماتريكس های سدیم آلژینات و دارو (۱۰۰ میلی گرم) همراه با مقادير مختلف آلومینیوم و کلسیم تهیه شدند و رهش دارو در دستگاه انحلال شماره ۲ USP در محیط آب مقطر اندازه گیری شد. داده های رهش دارو از ماتريكس های مختلف به مدل های کینتیکی هیگوچی، پیپاس و ویبول برازش داده شد. **یافته ها:** ماتريكس هایی که حاوی ۱۰۰ میلی گرم سدیم آلژینات بودند آهسته ترین رهش را از خود نشان دادند و سدیم آلژینات با گرید بالا اثر بهتری روی آهسته رهش کردن دارو داشت. طوریکه درصد داروی حل شده در ۲۴۰ دقیقه برای ماتريكس های حاوی ۱۰۰ میلی گرم سدیم آلژینات ۲۵۰ cps، ۸۳/۴ و برای سدیم آلژینات ۳۵۰۰ cps، ۵۹/۸ درصد بود. به خاطر توانایی آلومینیوم در تشکیل پل عرضی با سایت های منفی سدیم آلژینات، وجود این کاتیون در فرمولاسیون سبب آهسته شدن رهش دارو گردید. افزودن کاتیون آلومینیوم تا ۰/۲۵ میلی اکی والان سرعت رهش دارو را آهسته تر کرد. ولی مقادير بالاتر از ۰/۲۵ میلی اکی والان سبب افزایش سرعت رهش دارو شد. سرعت رهش دارو از ماتريكس های حاوی یون کلسیم تفاوت محسوسی با پودر ديلتيازيم خالص نداشت. **نتیجه گیری:** با انتخاب گرید مناسب سدیم آلژینات همراه با کاتیون آلومینیوم رهش ديلتيازيم از ماتريكس ها را میتوان کنترل نمود. **واژه های کلیدی:** ديلتيازيم هیدرو کلراید، سدیم آلژینات، کاتیون های آلومینیوم و کلسیم، پل عرضی، ماتريكس، رهش دارو

*Corresponding Author: Mohammad Barzegar-Jalali, Professor, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tel: +98-411-3392615; Fax: +98-411-3344798; E-mail: Mahbarja@gmail.com

*نویسنده مسئول: محمد برزگر جلالی، استاد دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۹۲۶۱۵، شماره: ۰۴۱۱-۳۳۴۴۷۹۸

۱- مقدمه

دیلتیازم از بلوکه کننده های کانال کلسیم از دسته بنزوتیازپین ها است که به عنوان ازودیلاتور عروق کرونر و عروق محیطی عمل می کند (۱). به علت کوتاهی نیمه عمر بیولوژیک آن در انسان، تعداد تجویز روزانه این دارو بسته به نوع بیماری و نیاز بیمار از دو تا چهار بار می باشد (۱). از این رو تحقیقات وسیعی جهت کاهش تعداد دفعات تجویز دیلتیازم هیدروکلراید از طریق فرمولاسیون آن به صورت سامانه های آهسته رهش صورت گرفته است. به عنوان مثال می توان به میکروکپسول ها (۲) میکروسفرها (۳)، قرص ها (۴) و بیدها (۵) اشاره کرد.

استفاده از مخلوط یک کاتیون معدنی چند ظرفیتی (مانند Ca^{2+} و Al^{3+}) با یک ماکروملکول پلی آنیونی (سدیم کربوکسی متیل سلولز، تراگانانت و سدیم آلژینات) به عنوان یکی از روشهای نوین طولانی سازی رهش دارو اولین بار در سال ۱۹۸۵ ارائه شده است (۶). در این روش با چکاندن سوسپانسیون دارو در محلول سدیم آلژینات به محلول کلرید کلسیم و به هم زدن آن گویچه های حاوی دارو تشکیل می گردد. پس از فیلتراسیون محلول حاوی گویچه ها و خشکاندن آنها محصول حاصل خاصیت طولانی رهش پیدا می کند. عیب این روش طولانی بودن فرایند تهیه و احیانا ناپایداری شیمیایی دارو در محلول حاوی گویچه ها می باشد. برای رفع این نقایص کاتیون معدنی چند ظرفیتی با یک ماکروملکول پلی آنیونی به صورت پودر به نسبت معین با یکدیگر مخلوط کرده و سپس به روش کمپرسیون مستقیم به صورت ماتریکس در آورده می شود. به موجب روش اخیر پس از قرار گرفتن ماتریکس در محیط انحلال، کاتیون با پلیمر آنیونی در جا تشکیل پل عرضی می دهد و ژل نسبتا سفتی در بدنه ماتریکس ایجاد می کند که موجب طولانی شدن رهش دارو می شود. به کمک این روش سرعت رهش داروهایی از قبیل استازولامید (۷) و تتوفیلین (۸) به نحو مطلوبی کنترل و طولانی شده است. در تحقیق حاضر با توجه به اهمیت دیلتیازم از نظر مصرف بسیار وسیع آن در مدیریت انواع بیماری های قلبی-عروقی و لزوم طولانی سازی رهش آن خط مشی ابداعی مذکور در مورد این دارو پیگیری گردیده است.

آلومینیوم کلرید (Merck آلمان)، کلسیم کلراید (Merck آلمان)

۲-۲: رسم منحنی کالیبراسیون

برای رسم منحنی کالیبراسیون محلول هایی با غلظت های مختلف از دیلتیازم هیدروکلراید تهیه شده و میزان جذب آنها در طول موج $236/5$ نانومتر توسط اسپکتروفتومتر UV (Shimadzu UVmini 1240 - ژاپن) اندازه گیری شد و سپس منحنی کالیبراسیون رسم گردید. باید خاطر نشان کرد که محلول پلیمرهای مصرفی برای فرمولاسیون ماتریکسها در طول موج مذکور جذب نداشتند.

۲-۳: تهیه ماتریکس ها

مقادیر مختلف توزین شده از پلیمر به همراه دارو و کلرید آلومینیوم و کلسیم در هاون چینی جهت اختلاط یکنواخت مدت ۱۵ دقیقه صلایه شد و در ۳ دقیقه پایانی منیزیوم استئارات به عنوان لوبریفیان جهت جلوگیری از چسبیدن اجزای فرمولاسیونها به سنبه و قالب به مخلوط اضافه شد. برای تهیه ماتریکس، از مخلوطهای تهیه شده معادل وزن قرص به دقت توزین و با استفاده از قالب ۱۰ میلی متری و سنبه مربوط به روش کمپرسیون مستقیم توسط دستگاه کمپرسیون دستی (Riken- ژاپن)، به مدت ۳ ثانیه (تحت فشار $19/6$ مگاپاسکال) کمپرس شد. اجزای فرمولاسیونها در جداول ۱ تا ۳ آمده است. بعد از خارج کردن ماتریکسها از قالب جهت جلوگیری از جذب رطوبت در داخل دسیکاتور نگهداری شدند.

۲-۴: آزمایش انحلال و تحلیل کینتیکی رهش دارو

این آزمایش با استفاده از دستگاه شماره ۲ USP که با دور چرخش ۱۰۰ دور بر دقیقه، در ۹۰۰ میلی لیتر محیط انحلال آب مقطر و در $37 \pm 0/3$ درجه سانتیگراد انجام گردید. هر آزمایش ۳ بار تکرار گردید. علت استفاده از آب مقطر به عنوان محیط انحلال، جلوگیری از تداخلات احتمالی با املاح به کار رفته در فرمولاسیون بود (۹).

۲-۵: مقایسه سرعت رهش دارو از ماتریکسها

به منظور مقایسه سرعت رهش دیلتیازم هیدروکلراید از فرمولاسیونهای مختلف از پارامترهای زمان متوسط رهش (MRT (Mean Release Time) و سرعت متوسط رهش (MRR (Mean Release Rate) استفاده شد.

$$MRT = 100 \times \frac{\sum_{i=1}^n t_m \Delta F_i}{\sum_{i=1}^n \Delta F_i}$$

۲- مواد و روش ها

۲-۱: مواد

دیلتیازم هیدروکلراید (داروپخش ایران)، سدیم آلژینات (BDH انگلستان)، منیزیوم استئارات (Merck آلمان)،

مدلهای هیگوجی، پیاس و ویبول، که میزان خطای کل آنها در جدول ۴ آمده است.

$$MRR = 100 \times \frac{\sum_{i=1}^n (\Delta F / \Delta t)_i}{n}$$

tm میانگین زمان های نمونه i ام و نمونه (i-1) ام یا به عبارتی $tm = (t_i + t_{i-1}) / 2$ ، فراکسیون داروی آزاد شده تا هر لحظه،

$\Delta F = f_i - f_{i-1}$ ، $\Delta t = t_i - t_{i-1}$ و n تعداد داده های هر فرمولاسیون می باشد.

۲-۶: بررسی مدل سینتیکی رهش

هر یک از فرمولاسیون ها با مدل های سینتیکی رهش برازش داده شدند. سه مدل که فرمولاسیون ها پس از برازش با آنها کمترین میزان خطا را داشتند عبارتند از:

۳- نتایج

۳-۱: میزان رهش

در نمودارهای شکل ۱ میانگین فراکسیون داروی رهش یافته در برابر زمان برای ماتریکسهای تهیه شده با نسبت های مختلف گریدهای سدیم آلزینات در حضور مقادیر مختلف کاتیون آلومینیوم و کلسیم بر حسب میلی اکی والان حاوی مقدار ثابت از گریدهای مختلف سدیم آلزینات دیده می شوند. هر نمودار میانگین سه بار آزمایش می باشد.

جدول ۱. ترکیب فرمولاسیون های حاوی سدیم آلزینات

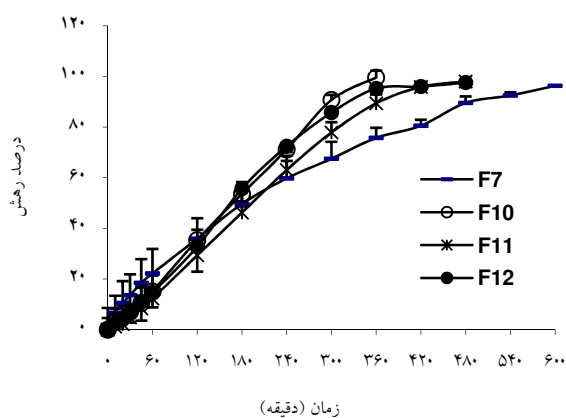
کد فرمولاسیون	دیتیازم (میلی گرم)	سدیم آلزینات ۲۵۰ cps (میلی گرم)	سدیم آلزینات ۳۵۰۰ cps (میلی گرم)	منیزیوم استتارات (%w/w)
F1	۱۲۰	۱۰۰	-	۱/۵
F2	۱۲۰	۲۰۰	-	۱/۵
F3	۱۲۰	۳۰۰	-	۱/۵
F4	۱۲۰	۴۰۰	-	۱/۵
F5	۱۲۰	۵۰۰	-	۱/۵
F6	۱۲۰	۶۰۰	-	۱/۵
F7	۱۲۰	-	۱۰۰	۱/۵
F8	۱۲۰	-	۲۰۰	۱/۵
F9	۱۲۰	-	۳۰۰	۱/۵
F10	۱۲۰	-	۴۰۰	۱/۵
F11	۱۲۰	-	۵۰۰	۱/۵
F12	۱۲۰	-	۶۰۰	۱/۵

جدول ۲. ترکیب فرمولاسیون های حاوی سدیم آلزینات و کلرید آلومینیوم

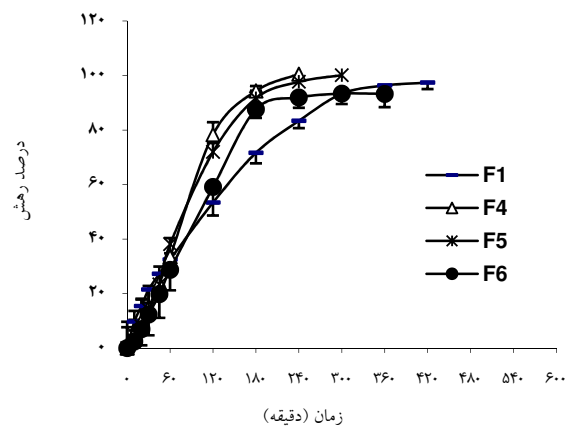
کد فرمولاسیون	دیتیازم (میلی گرم)	سدیم آلزینات ۲۵۰ cps (میلی گرم)	سدیم آلزینات ۳۵۰۰ cps (میلی گرم)	کلرید آلومینیوم (Meq)	منیزیوم استتارات (%w/w)
F13	۱۲۰	۱۰۰	-	۰/۱۲۵	۱/۵
F14	۱۲۰	۱۰۰	-	۰/۲۵۰	۱/۵
F15	۱۲۰	۱۰۰	-	۰/۳۷۵	۱/۵
F16	۱۲۰	۱۰۰	-	۰/۵۰۰	۱/۵
F17	۱۲۰	۱۰۰	-	۰/۷۵۰	۱/۵
F18	۱۲۰	۱۰۰	-	۱/۰۰۰	۱/۵
F19	۱۲۰	-	۱۰۰	۰/۱۲۵	۱/۵
F20	۱۲۰	-	۱۰۰	۰/۲۵۰	۱/۵
F21	۱۲۰	-	۱۰۰	۰/۵۰۰	۱/۵
F22	۱۲۰	-	۱۰۰	۰/۷۵۰	۱/۵
F23	۱۲۰	-	۱۰۰	۱/۰۰۰	۱/۵

جدول ۳. ترکیب فرمولاسیون های حاوی سدیم آلزینات و کلرید کلسیم

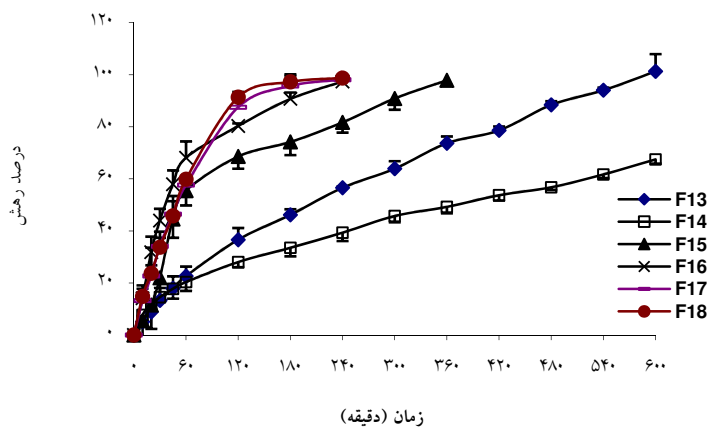
کد فرمولاسیون	دیلتیازم (میلی گرم)	سدیم آلزینات ۲۵۰ cps (میلی گرم)	سدیم آلزینات ۳۵۰۰ cps (میلی گرم)	کلرید کلسیم (Meq)	منیزیوم استئارات (w/w%)
F24	۱۲۰	۱۰۰	-	۰/۱۲۵	۱/۵
F25	۱۲۰	۱۰۰	-	۰/۲۵۰	۱/۵
F26	۱۲۰	۱۰۰	-	۰/۳۷۵	۱/۵
F27	۱۲۰	۱۰۰	-	۰/۵۰۰	۱/۵
F28	۱۲۰	۱۰۰	-	۰/۷۵۰	۱/۵
F29	۱۲۰	۱۰۰	-	۱/۰۰۰	۱/۵
F30	۱۲۰	-	۱۰۰	۰/۱۲۵	۱/۵
F31	۱۲۰	-	۱۰۰	۰/۲۵۰	۱/۵
F32	۱۲۰	-	۱۰۰	۰/۳۷۵	۱/۵
F33	۱۲۰	-	۱۰۰	۰/۵۰۰	۱/۵
F34	۱۲۰	-	۱۰۰	۰/۷۵۰	۱/۵
F35	۱۲۰	-	۱۰۰	۱/۰۰۰	۱/۵



(ب)



(الف)



(ج)

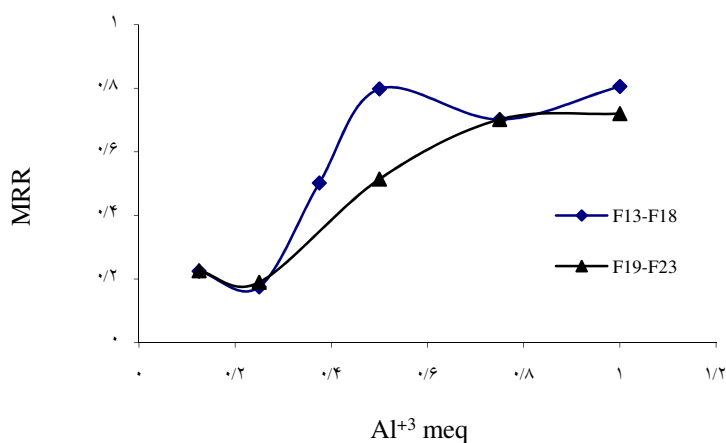
شکل ۱. منحنی رهش دارو از فرمولاسیون های حاوی (الف) مقادیر مختلف آلزینات 250 cps (ب) مقادیر مختلف آلزینات 3500 cps (ج) ۱۰۰ میلی گرم آلزینات 250 cps و مقادیر مختلف کاتیون AlCl_3^{3+}

۳-۲: مقایسه سرعت رهش دارو از ماتریکس ها

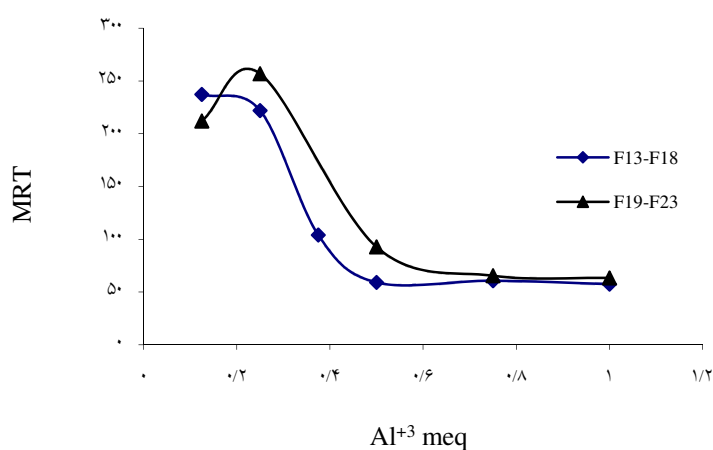
در شکل ۲ برای مقایسه رهش فرمولاسیون ها از دو مدل MRR (mean release rate) و MRT (mean release time) استفاده شده است

۳-۳: مقایسه ثابت سرعت مدل های هیگوجی، پیاس و ویبول

در شکل ۳ ثابت سرعت مدل های هیگوجی، پیاس و ویبول در مقابل میلی اکری آلان آلومینیوم موجود در فرمولاسیون ها رسم شده است.

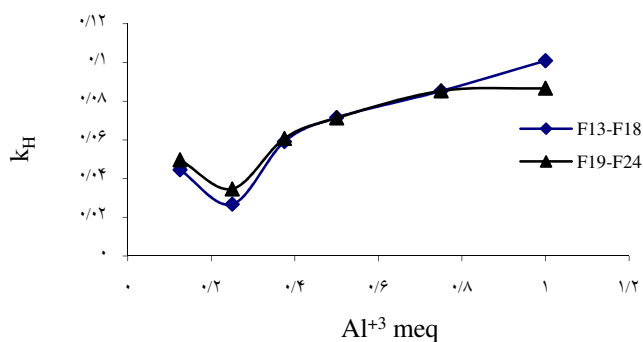


(مدل MRR)

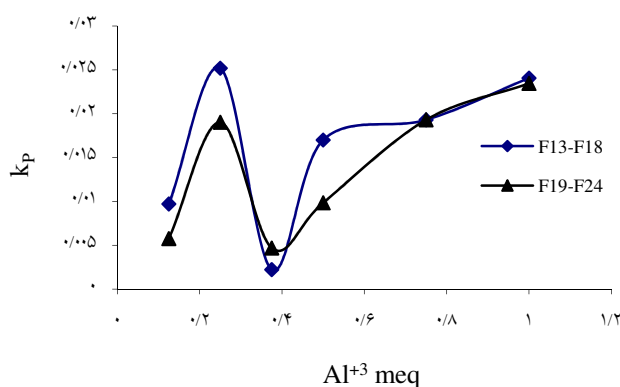


(مدل MRT)

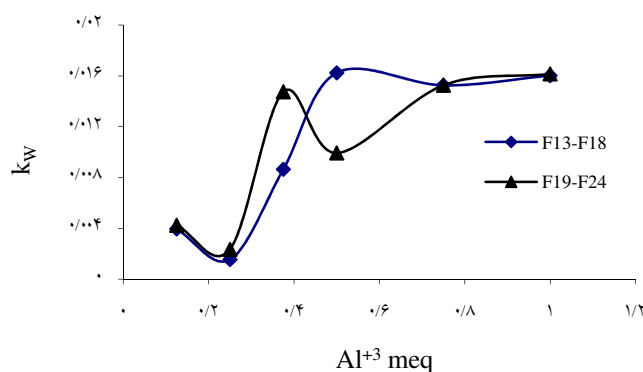
شکل ۲. نمودار رهش فرمولاسیون های F13-F23 بر اساس مدل MRR و MRT



(الف)



(ب)



(ج)

شکل ۳. نمودارهای ثوابت سرعت (الف) هیگوجی (ب) پیاس (ج) ویبول در برابر میلی اکی والان آلومینیوم برای فرمولاسیون های مختلف

۴- بحث

۴-۱: تاثیر آلزینات سدیم در رهش دارو از ماتریکس با توجه به اینکه دیلتیازم یک داروی کاملاً محلول در آب است (freely soluble) افزودن آلزینات سدیم به فرمولاسیون ها باعث کند شدن رهش دارو می شود. از آنجایی که آلزینات سدیم یک پلیمر هیدروفیل است، در

کاتیون های با بار مثبت (کاتیون های دو و سه ظرفیتی نظیر کلسیم و آلومینیوم) در محیط انحلال قادر به ایجاد پل عرضی بین زنجیره های با بار منفی صمغ های آنیونی نظیر سدیم آلزینات می باشند و از طریق تشکیل شبکه ماتریکسی و ایجاد ژل رهش دارو را کند می نمایند (۱۰).

غلظت های پایین از طریق جذب آب و کمک به حل شدن و فرسایش بیشتر ماتریکس ها، سرعت رهش را افزایش می دهد. این پدیده در مقایسه رهش دارو از فرمولاسیون های F1 و F4 (غلظت های فزاینده آلزینات با گرید 250 cps) و F7 و F10 (غلظت های فزاینده آلزینات با گرید 3500 cps) مشاهده می شود [توضیح اینکه نمودارهای F2 و F3 مشابه F1 و F4 و همچنین نمودارهای F8 و F9 مشابه F7 و F10 بودند که در شکل ۱ آورده نشده است].

افزایش سرعت رهش بوسیله آلزینات سدیم تا غلظت مشخصی از صمغ صدق می کند. با افزایش مقدار آن در فرمولاسیون، در یک غلظت معین، صمغ شروع به تشکیل ژل ویسکوز می کند و از این غلظت به بعد رهش دارو را از فرمولاسیون کند می نماید. کاهش رهش با افزایش میزان آلزینات سدیم در مقایسه بین فرمولاسیون های F5, F6 و F11, F12 مشاهده می شود. رهش دارو از فرمولاسیون با آلزینات سدیم گرید 3500 cps نسبت به گرید پایین تر (250 cps) کندتر بود که به علت تشکیل ژل ویسکوزتر و نفوذ کمتر آب به درون این ژل تشکیل شده است (نمودارهای مربوطه نشان داده نشده است).

۳-۴: بررسی نتایج حاصل از مقایسه سرعت رهش دارو از ماتریکسها

همانطور که شکل ۳ نشان می دهد هر دو مدل MRR و MRT تطابق مناسبی با چگونگی رهش دارو از فرمولاسیون ها داشتند. مدل MRR بر اساس سرعت و مدل MRT بر اساس زمان رهش است. با افزایش میزان آلومینیوم کلراید تا ۰/۲۵ میلی اکی والان رهش دارو از فرمولاسیون ها آهسته تر می شود. این فرمولاسیون کمترین میزان سرعت رهش را در مدل MRR دارد (نقطه مینیمم نمودار) و طولانی ترین زمان رهش را در مدل MRT (نقطه ماکزیمم). با افزایش میزان آلومینیوم کلراید رهش دارو سریع تر می شود. این موارد به وضوح در شکل ۱ نشان داده شده است.

۴-۴: بررسی نتایج حاصل از تحلیل کینتیکی رهش مدل هیگوجی به دلیل داشتن میانگین خطای بالا (۰/۲۵/۲) نسبت به دو مدل دیگر، مدل مناسبی برای فرمولاسیون ها تشخیص داده نشد. مدل پیاس کمترین میزان خطا را داشت (۰/۵/۴)، ولی با توجه به اینکه درصد رهش تا ۰/۶۰٪ با این مدل برازش داده شد و نمودار این مدل تطابق مناسبی با رهش فرمولاسیون ها نشان نداد، لذا این مدل نیز مدل مناسبی نبود. مدل ویبول هم میزان خطای کمی داشت (۰/۸/۷) و هم اینکه کاملاً مطابق چگونگی رهش دارو از فرمولاسیون ها بود. این مدل به عنوان بهترین مدل برای این فرمولاسیون ها تشخیص داده شد.

۵- نتیجه گیری

افزودن کلرید آلومینیوم به فرمولاسیون ماتریکس های حاوی آلزینات سدیم سبب کنترل رهش دارو می شود و

۲-۴: تاثیر املاح $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ و $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ بر رهش دارو از ماتریکسها

با توجه به اینکه زنجیره های پلیمری آلزینات سدیم دارای بار منفی می باشند، کاتیون های مذکور می توانند بین زنجیره های پلیمری پل عرضی ایجاد کرده و با مکانیسم تشکیل ژل ویسکوزتر مانع متلاشی شدن ماتریکس و آزاد سازی دارو شده و رهش دارو را کندتر کنند.

Azarmi و همکاران نتیجه گرفتند که با قرار گرفتن قرص در محیط انحلال، کاتیون ها و دارو در سطح قرص حل و وارد محیط انحلال می شوند. مولکول های حلال از خلال سوراخ هایی که به این ترتیب ایجاد می شود نفوذ می کنند و باعث تورم پلیمر های صمغ می شوند در نتیجه مولکول هایی که در داخل بدنه قرص حل شده اند از خلال این منافذ عبور می کنند. در همین حال کاتیون ها با زنجیره های آنیونی پلیمر واکنش داده و اتصالات متقاطع ایجاد می کنند. ژل ویسکوزی که این چنین ایجاد می شود، در سطح قرص باعث کنترل رهش دارو می شود (۷).

۲-۴: تاثیر املاح $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ و $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ بر رهش دارو از ماتریکسها

با توجه به اینکه زنجیره های پلیمری آلزینات سدیم دارای بار منفی می باشند، کاتیون های مذکور می توانند بین زنجیره های پلیمری پل عرضی ایجاد کرده و با مکانیسم تشکیل ژل ویسکوزتر مانع متلاشی شدن ماتریکس و آزاد سازی دارو شده و رهش دارو را کندتر کنند.

با افزایش میلی اکی والان کلرید آلومینیوم تا مقداری معین در فرمولاسیون ها رهش دارو کندتر میشود. مقادیر فزاینده کلرید آلومینیوم (از ۰/۲۵ میلی اکی والان به بالا) باعث سریع تر شدن رهش دارو می شود. از آن جایی که کلرید

۳- فرمولاسیون هایی که رهش کندی داشتند و همه دارو را در ۶۰۰ دقیقه آزاد می کردند مثل فرمولاسیون های F7, F13, F19

۴- فرمولاسیون هایی که کاملاً آهسته رهش بودند و طی ۱۰ ساعت هم همه دارو را آزاد نکردند مثل فرمولاسیون های F14, F20

در ادامه این تحقیق می توان فرمولاسیون هایی را که رهش مناسب و کنترل شده ای را دارند؛ به صورت *in vivo* آزمایش کرد و در صورت مناسب بودن می توان آنها را با تغییرات مناسب به صورت انبوه تولید نمود.

غلظت صمغ مورد نیاز برای آهسته رهش نمودن دارو کمتر می شود. به طور کلی در فرمولاسیون های کار شده ۴ نوع رهش مشاهده شد:

۱- فرمولاسیون هایی که رهش بسیار سریع داشتند به طوری که در ۱۵ دقیقه اول همه داروی خود را آزاد نمودند مثل فرمولاسیون های حاوی نمک کلرید کلسیم

۲- فرمولاسیون هایی که رهشی مناسبی نداشتند و دارو را در ۶ ساعت و یا کمتر آزاد می کردند مثل فرمولاسیون های F1, F2, F4, F5

References:

1. Sweetman S.C.: Martindale: The Complete Drug Reference :Electronic version. Pharmaceutical Press, London, 2005.
2. Farhana S.A., Shantakumar S.M., Narasu L. Sustained release of diltiazem hydrochloride from chitosan microcapsules, *Current Drug Delivery*, 2009, 6: 38-48.
3. Sultana Y., Mall S., Maurya D.P., Kumar D., Das M. Preparation and in vitro characterization of diltiazem hydrochloride loaded alginate microspheres., *Pharmaceutical Development and Technology*, 2009, 23: 1-11.
4. Al-Saidan S.M., Krishnaiah Y.S., Patro S.S., Satyanaryana V. In vitro and in vivo evaluation of guar gum matrix tablets for oral controlled release of water-soluble diltiazem hydrochloride., *AAPS Pharmaceutical Science and Technology*, 2009, 6: E14-E21.
5. El-Kamel A.H, Al-Gohary O.M., Hosny E,A. Alginate-diltiazem hydrochloride beads: optimization of formulation factors, in vitro and in vivo availability., *Journal of Microencapsulation*, 2003, 20: 11-25.
6. Badwan A.A., Abumalooch A., Sallam E. A sustained release drug delivery system using calcium alginate beads., *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1985, 11: 239-256.
7. Azarmi S., Valizadeh H., Barzegar-Jalali M., Lobenberg R. In situ cross-linking of polyanionic polymers to sustain the drug release of acetazolamide tablets., *Pharmazeutische Industrie*, 2009, 65: 887-881.
8. 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.
9. Barzegar-jalali M., Siah Shadbad M.R., Barzegar-jalali A., Mohammadi G., Azarmi S., Danesh-Bahreini M.A., Adibkia K., Raeesi R., Zare M. The effect of AL⁺ on the propranolol hydrochloride release from polyanionic polymer matrices., *Pharmaceutical Sciences*, 2007, 3: 7-17.
10. Mohammadi G., Barzegar-Jalali M., Siah Shadbad M., Azarmi S., Barzegar-Jalali A., Rasekhian M., Adibkia K., Danesh-Bahreini M.A., Kiafar F., Zare M., Raeesi R., Hosseini-Nasab S.S. The effect of inorganic cations Ca²⁺ and Al³⁺ on the release rate of propranolol hydrochloride form sodium carboxymethylcellulose matrices., *DARU*, 2009, 17: 131-137.
11. Al-Musa S., Abu Fara D., Badwan A. A. Evaluation of parameters involved in preparation and release of drug loaded in crosslinked matrices of alginate., *Journal of Controlled Release*, 1999, 57:223-232.