

# ORIGINAL ARTICLE

## ***Influence of Drug and Polymer HPMC K15M Particle Size on the Release Rate of Theophylline from Polymer Matrices***

Reza Enayatifard<sup>1</sup>,  
Jafar Akbari<sup>1</sup>,  
Majid Saeedi<sup>1</sup>,  
Omid Razeghian<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup> Student in Pharmacy, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received December 8, 2012 ; Accepted March 9, 2012)

### **Abstract**

**Background and purpose:** One of the methods of preparing controlled-release dosage forms is the incorporation of drug in a matrix containing a hydrophilic rate-controlling polymer. Drug-polymer ratio, drug particle size and HPMC particle size have been identified as modifiers of drug release. This study evaluated the relationship and influence of formulation factors such as drug-HPMC ratio and particle size of drug and HPMC on drug release from matrices containing HPMC K 15 M and theophylline as model drug.

**Materials and methods:** Theophylline tablets were obtained by the direct compression method using different particle sizes and ratio of theophylline and HPMC K15M. The physicochemical properties of prepared tablets were investigated. Drug release rate was also studied using USP I dissolution apparatus at pH 1.2 and 7.2. From different formulations the theophylline release was analyzed and then the data was fitted to Kinetic models.

**Results:** The results of the present study showed that the rates of theophylline release from HPMC K15 M matrices are mainly controlled by the drug-HPMC ratio. The drug and HPMC particle size also influenced the drug release parameters, although to a lesser extent.

**Conclusion:** The main factor influencing the drug release from formulations is the polymer content. There is direct relationship between the polymer particle size and drug release. However, there is an inverse relationship between the drug particle size and release of theophylline.

**Keywords:** Theophylline, polymer, particle size, release rate

J Mazand Univ Med Sci 2013; 23(98): 301-310 (Persian).

## بررسی تأثیر اندازه ذره‌ای دارو و پلیمر HPMC K15M بر میزان رهش تئوفیلین از ماتریکس‌های پلیمری

رضا عنایتی فرد<sup>۱</sup>

جعفر اکبری<sup>۱</sup>

مجید سعیدی<sup>۱</sup>

امید رازقیان<sup>۲</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** یکی از روش‌های تهیه اشکال دارویی با رهش کنترل شده، قرار دادن دارو در داخل یک ماتریکس پلیمری هیدروپلیمر می‌باشد. نسبت دارو به پلیمر، اندازه ذره‌ای دارو و همچنین پلیمری مثل Hhydroxypropyl methylcellulose (HPMC) می‌توانند رهش دارو را اصلاح نمایند. در این مطالعه تأثیر برخی عوامل فرمولاسیون نظری نسبت دارو به پلیمر و اندازه ذره‌ای دارو و HPMC در رهش تئوفیلین به عنوان یک داروی مدل مورد ارزیابی قرار گرفت.

**مواد و روش‌ها:** قرص‌های تئوفیلین با استفاده از اندازه ذرات و نسبت‌های متفاوت از دارو و HPMC K15M با روش pRS مستقیم تهیه شدند. خصوصیات فیزیکوشیمیایی قرص‌ها بررسی شد. سرعت رهش دارو با استفاده از دستگاه انحلال شماره یک فارماکوپه آمریکا در pH میانگین ۱/۲ و ۷/۲ مطالعه و آنالیز شد و اطلاعات حاصله به مدل‌های کینیتیکی انحلال برازش گردید.

**یافته‌ها:** نتایج حاصله نشان می‌دهد که سرعت رهش تئوفیلین از ماتریکس‌های HPMC K15M عمدهاً توسط نسبت دارو به پلیمر کنترل می‌شود. اندازه ذره‌ای دارو و پلیمر به نسبت تأثیر کمتری در رهش دارو دارند.

**استنتاج:** با توجه به اختلاف رهش دارو از فرمولاسیون‌های مختلف، می‌توان گفت میزان پلیمر مهم‌ترین عامل تأثیرگذار در آزادسازی دارو بوده و همچنین رابطه مستقیمی بین اندازه ذره‌ای پلیمر و میزان رهش دارو برقرار می‌باشد. در مقابل بین اندازه ذره‌ای دارو و مقدار آزادسازی تئوفیلین رابطه معکوسی وجود دارد.

**واژه‌های کلیدی:** تئوفیلین، پلیمر، اندازه ذره‌ای، سرعت رهش

### مقدمه

خوراکی را بدون رقب ساخته‌اند. داروهای خوراکی معمولی که مورد استفاده قرار می‌گیرند ممکن است دارای جذب سریع و یا کند باشند که در هر دو صورت مطلوب نمی‌باشد. به طوری که در حالت اول ممکن است

محبوب‌ترین روش تجویز دارو در بین روش‌های مرسوم بی‌شک روش خوراکی است. پذیرش راحت توسط بیمار و سهولت مصرف و غیر تهاجمی بودن این روش از مهم‌ترین دلایلی هستند که روش تجویز

**مؤلف مسئول: جعفر اکبری**- ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پامبر اعظم(اص)، دانشکده داروسازی، گروه فارماسیوتیکس  
 ۱. گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران  
 ۲. دانشجویی دکترای داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران  
 تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۹/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۱/۱۲/۲ تاریخ تصویب: ۱۳۹۱/۱۲/۱۹

آب دارند (مانند تئوفیلین) رهش با هر دو مکانیسم انتشار و فرسایش انجام می‌گیرد. رهش داروهای محلول در آب، شامل نفوذ پیاپی محیط انحلال به درون ماتریکس، خیس شدن و تورم ماتریکس، حل شدن داروی موجود در ماتریکس در محیط انحلال و در نهایت، خروج داروی حل شده از روزنه‌های لایه ژلی ماتریکس می‌باشد. در مورد داروهای کم محلول نیز ابتدا مکانیسم فوق اتفاق می‌افتد که نسبت به داروهای محلول تأثیر کمتری در رهش دارد. سپس مقداری از ذرات دارو به وسیله فرسایش از قرص جدا شده و به تدریج در محیط انحلال حل می‌گردد.<sup>(۴)</sup> پژوهش‌های مختلفی بر روی تأثیر سورفکتانت‌های مختلف، نوع و اندازه ذره ای پلیمر موجود در ماتریکس و نسبت‌های مختلف آن‌ها انجام گردیده است.

دکتر ابوبه و همکارانش بر روی نسبت HPMC و HPC (Hydroxypropyl cellulose HPC) در ماتریکس‌های هیدروفیل استامینوفن مطالعه نموده‌اند. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که با افزایش نسبت HPMC به HPC، اندازه گرانول‌ها و نیز سختی قرص‌ها افزایش می‌یابد.<sup>(۵)</sup> دکتر نخودچی و همکارانش پژوهشی در زمینه تأثیر سورفکتانت‌های مختلف، اندازه ذره‌ای دارو و میزان فشار پرس در رهاسازی کاربامازپین از ماتریکس آهسته رهش به انجام رسانده‌اند. نتیجه آزمایشات آن‌ها مؤید این نکته بود که میزان ۱ درصد سدیم لوریل سولفات، میزان رهش را افزایش می‌دهد در حالی که مقادیر بیشتر از یک درصد از سرعت رهش می‌کاهد. همچنین آزمایشات Hydrophilic lipophilic Balance (HLB) سورفکتانت غیر یونی (پلی سوربات) و نیز تغییرات فشار پرس، تأثیری در سرعت رهش ندارد؛ حال آن‌که کاهش اندازه ذره‌ای دارو از ۵۰۰ میکرومتر به ۳۷۵ میکرومتر باعث افزایش سرعت رهش گردید.<sup>(۶)</sup> دکتر فورد و همکارانش نیز تأثیر نسبت پلیمر-دارو، اندازه ذره‌ای پلیمر و دارو و نیز میزان فشار پرس را در رهش دیکلوفاک از قرص‌های آهسته رهش

غلظت خونی به سرعت بالا رود و از مرز درمانی بگذرد و در حالت دوم این امکان که غلظت دارو هرگز به محدوده درمانی نرسد وجود دارد. همچنین تکرار دوزها که به منظور ایجاد اثر درمانی ضروری است، همواره با جهش‌ها و کاهش‌های غلظت خونی و عدم آسایش بیمار مصرف کننده همراه می‌باشد. علاقه به آزاد سازی یکنواخت و آهسته داروهای خوراکی به سال‌ها پیش باز می‌گردد. این روش فرمولاسیون در اویل دهه ۱۹۵۰ به صورت تهیه گرانول‌های درشت دارویی ظاهر گردید، ولی پیشرفت زیادی در این زمینه به مدت طولانی به علت عدم آگاهی از خواص پلیمرها و یا عدم تهیه آن‌ها، روش‌های آزمایش و بالاخره اطلاعات بیفارماسی به وجود نیامد.<sup>(۱-۲)</sup> از چند سال گذشته مسأله رهش تأخیری داروهای خوراکی حالت عملی و علمی واقعی بسیار کرده است، در واقع هدف از تهیه اشکال آهسته رهش یا پیوسته رهش، بهبودی درمان با حفظ غاظت پلاسمایی می‌باشد. در چند سال اخیر داروسازان صنعتی تلاش بسیار گسترشده‌ای را برای شناختن تمام جزئیات و عوامل دخیل در رهش دارو از اشکال آهسته رهش آغاز نموده‌اند. به گونه‌ای که برخی از فاکتورهای مؤثر در آزاد سازی دارو از این اشکال، شناخته شده‌اند و برخی نیز در مرحله تحقیقات و مطالعات بیشتر می‌باشند.

اشکال دارویی آهسته رهش که شامل HPMC هستند، به عنوان اشکال آهسته رهش متورم شونده، طبقه‌بندی می‌گردد. برای این سیستم‌ها دو عامل مهم باعث کنترل رهش می‌گردد. یکی از این عوامل، نفوذ محیط آبی به درون ماتریکس است که باعث حل شدن دارو و انتشار آن از خلال لایه ژلی می‌گردد. و عامل دیگر، فرسایش ماتریکس است.

نفوذ محیط انحلال به درون ماتریکس، پیش از فرسایش انجام می‌گیرد. برای داروهایی که حلالیت خوبی در آب دارند، رهش دارو بیشتر با مکانیسم انتشار در محیط آبی، و برای داروهایی که حلالیت کمی در

شدند. پس از تهیه قرص‌ها آزمون‌های اولیه شامل یکنواختی وزن، سختی، فرسایش و یکنواختی ماده مؤثره (تعیین مقدار ماده مؤثره در طول موج ۲۷۱ نانومتر با استفاده از روش اسپکتروفوتومتری ماوراء بنفش) انجام گرفت.

#### تعیین سختی قرص‌ها

با استفاده از دستگاه سختی سنج (Erweka) سختی ده قرص از هر فرمولاسیون اندازه‌گیری گردید و میانگین آن‌ها گزارش شد.<sup>(۳)</sup>

#### تعیین یکنواختی وزن

ده عدد قرص از هر فرمولاسیون به صورت تصادفی انتخاب و توسط ترازوی دیجیتال توزین و میانگین و انحراف استاندارد وزن تعیین شد.

#### تعیین فرسایش قرص

ده عدد قرص از هر فرمولاسیون به صورت تصادفی انتخاب و توزین گردید و در داخل دستگاه فرسایش سنج (Erweka) به مدت ۴ دقیقه با سرعت ۲۵ دور در دقیقه قرار داده شد. پس از گردگیری، قرص‌ها دوباره توزین و در نهایت درصد فرسایش قرص‌ها بر مبنای درصد کاهش وزن آن‌ها تعیین شد.<sup>(۳)</sup>

روش تعیین مقدار تغوفیلین در قرص‌های ماتریکسی ده عدد قرص از هر فرمولاسیون به صورت تصادفی انتخاب و در هاون به پودر تبدیل شد، سپس معادل وزن یک قرص از پودر حاصله برداشته، در اسید هیدروکلریک ۱۰ نرمال حل گردید. در نهایت محلول را صاف نموده، جذب محلول در طول موج ۲۷۱ نانومتر در مقابل بلانک قرائت شد. با استفاده از منحنی استاندارد غلظت محلول و مقدار دارو در هر قرص تعیین شد.

#### بررسی میزان آزادسازی

بررسی میزان آزادسازی دارو از قرص‌های تهیه شده با استفاده از دستگاه آزمون انحلال شماره یک فارماکوپه آمریکا در حجم ۹۰۰ ml محیط انحلال در

بررسی نموده‌اند. در این بررسی آن‌ها نسبت دارو و پلیمر را مهم‌ترین عامل در سرعت رهش ذکر کردند و اذعان نمودند که اندازه ذره‌ای دارو و پلیمر نیز بر سرعت رهش مؤثر است اما فشار پرس هیچ تأثیری بر رهش ندارد.<sup>(۷)</sup>

هم‌چنین دکتر هنگ و همکاران ایشان به بررسی تأثیر اندازه ذره‌ای پلیمر و تعداد ذرات پلیمر در رهش آسپرین از قرص‌هایی با ماتریکس هیدروفلیل پرداختند. آن‌ها در این مطالعه پی بردند که افزایش اندازه ذره‌ای پلیمر، باعث افزایش سرعت رهش و افزایش تعداد ذرات پلیمر باعث کاهش رهش می‌گردد.<sup>(۸)</sup> در ادامه این تحقیقات بر روی عوامل مختلف مؤثر در رهش دارو از قرص‌های آهسته رهش، هدف از این تحقیق نیز بررسی تأثیر نسبت دارو: پلیمر و اندازه ذره‌ای دارو و پلیمر بر آزاد شدن تغوفیلین از ماتریکس‌های هیدروفلیل می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

جهت انجام پژوهش از هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC K15M) کارخانه کالر کون انگلستان، هیدروکسید سدیم، پتاسیم کلراید، اسید هیدروکلریک و منزیم استئارات تهیه شده از شرکت مرک، پتاسیم فسفات منوبازیک شرکت فلوکا و پودر تغوفیلین تهیه شده از کارخانه داروپخش استفاده شد.

#### تهیه قرص

قرص‌ها به روش پرس مستقیم و با استفاده از HPMC و با نسبت‌های گوناگون تهیه گردیدند. بدین منظور بر اساس جدول شماره یک اجزاء فرمولاسیون در هاون به مدت ۱۰ دقیقه به خوبی مخلوط می‌شود و سپس ۳ ماده سردهنه به مخلوط اضافه شده و اختلاط به مدت ۳ دقیقه دیگر ادامه یافت، پس از پایان عمل اختلاط، قرص‌های مورد نظر با استفاده از دستگاه قرص زنی تک سنیه و با سنبه تخت شماره ۹ و با نیروی یکسان تهیه

نفوذ مواد محلول در ماتریکس کنترل و محدود می‌شود و مکانیسم آزادسازی از دیفوزیون پیروی می‌کند. در این مدل مقدار داروی حل شده با ریشه دوم زمان در ارتباط است:

$$Q_t = k t^{1/2}$$

در مدل پیاس جزء داروی آزاد شده نسبت به داروی تام با توان  $n$  ام زمان در ارتباط می‌باشد.

$$M_t/M = k t^n$$

در این مدل اگر  $n$  معادل  $0/5$  باشد، مکانیسم رهش از قانون انتشار فیک یا پدیده دیفوزیون پیروی می‌کند. اگر مقدار  $n$  بین  $0/0$  تا  $1$  باشد مکانیسم دیفوزیون و فرسایش (Erosion) ماتریکس پلیمری در رهش دارو مؤثر می‌باشد، و اگر  $n$  برابر یک باشد، رهش دارو مستقل از زمان است یا به عبارتی از مدل درجه صفر پیروی می‌کند، در سایر موارد مکانیسم خاصی را نمی‌توان برای رهش دارو عنوان نمود.

### آنالیز آماری

جهت بررسی داده‌های حاصل از آزمون رهش دارو از آنالیز واریانس و آزمون توکی (Tukey Test) استفاده گردید و ارزش  $P$  کوچک‌تر از  $0/05$  به عنوان مبنای نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

فرمولاسیون و خصوصیات فیزیکی قرص‌های آهسته رهش تشویلین در جدول شماره ۱ مشخص گردیده است. نتایج حاصل از مطالعات رهش دارو در نمودارهای شماره ۱ الی ۴ و کیتیک رهش دارو در جدول شماره ۲ ذکر شده است.

وزن قرص‌ها در دو فرمولاسیون‌های زوج و فرد متفاوت بود. به این ترتیب که فرمولاسیون‌های فرد دارای وزن  $200$  mg و فرمولاسیون‌های زوج دارای وزن  $150$  mg بودند. نتایج تعیین اختلاف وزن فرمولاسیون‌ها

دماهی  $37 \pm 0/5$  درجه سانتی گراد انجام شد. محیط انحلال اولیه بافر با pH  $1/2$  معادل انتخاب شد. پس از قرار دادن قرص‌ها در سبدها در فواصل  $30$ ،  $60$ ،  $90$ ،  $120$  دقیقه نمونه‌برداری صورت گرفت، و بعد از هر بار نمونه‌برداری به منظور حفظ حجم محیط انحلال جایگزینی حجم با محلول بافر صورت پذیرفت. بعد از  $2$  ساعت بافر  $1/2$  را با بافر فسفات  $7/2$  تعویض نموده و هر یک ساعت تا شش ساعت نمونه‌برداری انجام شد. جذب نوری نمونه‌های برداشته شده با اسپکتروفوتومتر UV در طول موج  $271$  نانومتر قرائت شد، و غلظت تئوفیلین آزاد شده توسط معادله خط به دست آمده از منحنی کالیبراسیون مشخص گردید.

### بررسی کیتیک رهش دارو

بررسی کیتیک آزادسازی دارو بر اساس چهار مدل درجه صفر، درجه یک، هیگوشی و پیاس انجام پذیرفت. جهت بررسی کیتیک آزادسازی، داده‌های حاصل به مدل‌های درجه صفر، درجه یک و هیگوشی برآش شد و بر اساس ضریب تعیین ( $r^2$ ) و مجموع مربعات تفاضل (ss)، مدل‌های کیتیکی مورد بررسی قرار گرفتند.<sup>(۳)</sup>. در مدل درجه صفر، مقدار داروی حل شده، غیر وابسته به میزان داروی اولیه است:

$$Q_t = k_0 \cdot t$$

در این رابطه  $Q_t$  معادل مقدار داروی حل شده تا زمان  $t$  و  $k_0$  ثابت سرعت درجه صفر دارو است. در مدل درجه یک تغییرات مقدار ماده حل نشده به زمان، با توان اول مقدار داروی حل نشده ارتباط مستقیم دارد:

$$\ln M = \ln M_0 - k_1 t$$

در این رابطه  $M$ ، مقدار داروی حل نشده در زمان  $t$ ،  $M_0$  مقدار تام داروی مورد مطالعه و  $k_1$  ثابت سرعت درجه اول است.

مدل هیگوشی در بیان رهش دارو از ماتریکس‌های همگن به کار می‌رود. در این حالت رهش دارو به وسیله

قرص‌ها نیز برای ده قرص از هر فرمولاسیون اندازه گیری شد.

حاکی از آن بود که تمامی فرمولاسیون‌ها دارای اختلاف وزن کمتر از ۷/۵ درصد بودند. سختی

جدول شماره ۱: میزان کلی مواد تشکیل‌دهنده فرمولاسیون‌ها بر حسب میلی گرم و خصوصیات فیزیکی قرص‌های ماتریکسی آهسته رهش تنو菲لین (در تمام فرمولاسیون‌ها مقدار تنو菲لین ۱۰۰ میلی گرم می‌باشد)

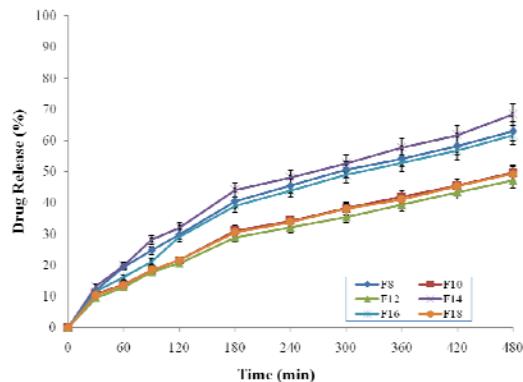
کد فرمولاسیون	HPMC K15M	اندازه HPMC K15M	اندازه توغفیلین	استارت میزیم	(mg) وزن (n=۱۰)	نحوه ساخت (N <sup>o</sup> ) فرسایش (درصد)	خصوصیات فیزیکی قرص‌ها		مقدار دارو (درصد) (n=۴)
							گردش	فرمولاسیون	
F1	۱۰۰	D	A	۲	۰/۹۶ ± ۹۷/۰	۱/۹۴۴	۴/۵۶ ± ۶۵	۰/۹۶ ± ۹۸/۶	۰/۵۶ ± ۹۷/۰
F2	۵۰	D	A	۱/۵	۰/۹۷۴	۰/۱۷ ± ۷۲	۰/۱۷ ± ۷۲	۱/۰۲ ± ۱۵۱/۲	۰/۹۷ ± ۹۸/۱۴
F3	۱۰۰	E	A	۲	۱/۳۵۵	۳/۲۵ ± ۸۸	۱/۳۲ ± ۲۰۰/۴		۰/۳۰ ± ۹۹/۰۶
F4	۵۰	E	A	۱/۵	۱/۲۴۶	۴/۳۶ ± ۷۶	۰/۹۵ ± ۱۴۹/۵		۱/۳۲۹ ± ۹۷/۲۵
F5	۱۰۰	F	A	۲	۱/۹۸۴	۴/۷۷ ± ۶۹	۱/۱۲ ± ۲۰۱/۰		۱/۴۰۰ ± ۹۸/۹۹
F6	۵۰	F	A	۱/۵	۱/۰۵۳	۳/۶۸ ± ۸۴	۱/۰۱ ± ۱۴۸/۸		۱/۳۶۲ ± ۱۰۱/۸۰
F7	۱۰۰	D	B	۲	۲/۳۶۴	۰/۹۸ ± ۷۷	۱/۳۶ ± ۱۹۸/۳		۱/۲۵۷ ± ۹۸/۱۱
F8	۵۰	D	B	۱/۵	۱/۱۲۸	۴/۵۱ ± ۷۹	۰/۸۸ ± ۱۵۰/۴		۱/۱۲۲ ± ۹۷/۰۵
F9	۱۰۰	E	B	۲	۲/۰۴۶	۴/۲۲ ± ۶۶	۲/۳۱ ± ۲۰۲/۱		۰/۹۷۰ ± ۱۰۰/۷۱
F10	۵۰	E	B	۱/۵	۱/۲۳۲	۵/۳۱ ± ۸۱	۱/۴۵ ± ۱۴۸/۳		۱/۲۹۶ ± ۹۷/۲۲
F11	۱۰۰	F	B	۲	۲/۱۳۴	۲/۴۸ ± ۸۵	۱/۸۸ ± ۲۰۰/۳		۱/۲۸۲ ± ۹۹/۵۹
F12	۵۰	F	B	۱/۵	۱/۶۶۲	۴/۱۷ ± ۹۱	۱/۱۹ ± ۱۴۹/۳		۱/۴۳۵ ± ۹۸/۲۰
F13	۱۰۰	D	C	۲	۱/۱۸۹	۳/۸۷ ± ۶۱	۲/۰۵ ± ۲۰۱/۱		۱/۳۵۱ ± ۹۹/۳۵
F14	۵۰	D	C	۱/۵	۱/۵۸۶	۴/۰۶ ± ۶۷	۱/۵۵ ± ۱۵۲/۳		۱/۶۴۵ ± ۹۸/۲۱
F15	۱۰۰	E	C	۲	۲/۳۵۳	۵/۲۲ ± ۷۳	۲/۶۵ ± ۱۹۸/۷		۰/۷۷ ± ۹۹/۷۳
F16	۵۰	E	C	۱/۵	۱/۹۷۴	۳/۸۹ ± ۸۳	۰/۹۹ ± ۱۵۱/۴		۱/۰۹ ± ۱۰۰/۵۸
F17	۱۰۰	F	C	۲	۱/۲۱۲	۳/۹۷ ± ۷۸	۱/۱۱ ± ۲۰۰/۰		۱/۱۱۰ ± ۹۸/۱۹
F18	۵۰	F	C	۱/۵	۱/۲۸۴	۴/۴۷ ± ۹۰	۲/۵۰ ± ۱۵۰/۵		۰/۸۸۱ ± ۱۰۱/۷۸

a : Newton  
 B: ذرات تنو菲لین بین ۱۰۶ و ۱۵۰ میکرون  
 C: ذرات تنو菲لین ریزتر از ۱۰۶ میکرون  
 D: ذرات پلیمر درشت تراز ۱۵۰ میکرون  
 E: ذرات پلیمر ریزتر از ۱۰۶ میکرون

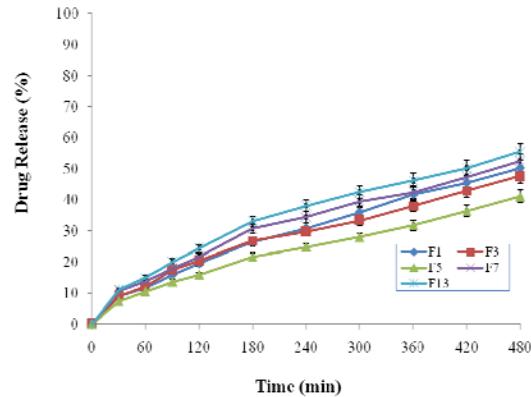
جدول شماره ۲: پارامترهای کیتیکی رهش تنو菲لین از قرص‌های ماتریکسی

کد فرمولاسیون	درجه صفر	R <sup>2</sup> (%h <sup>-۱</sup> )	k <sub>0</sub> (%h <sup>-۱</sup> )	درجه یک	R <sup>2</sup> (%h <sup>-۱/۲</sup> )	k <sub>H</sub> (%h <sup>-۱/۲</sup> )	پاس	هیگوشن	n (%h <sup>-۱</sup> )	K <sub>kp</sub> (%h <sup>-۱</sup> )
F1	۰/۰۰۰۹	۰/۹۹۱۹	۰/۹۹۸۸	-۰/۰۰۱۳	۰/۹۹۲۵	۰/۰۲۵۷	-۰/۰۰۹۲	۰/۰۰۹۷	۰/۹۴۴۸	۰/۰۰۹۷
F2	۰/۰۰۱۰	۰/۹۷۳۰	۰/۹۹۳۵	-۰/۰۰۱۶	۰/۹۹۳۵	۰/۰۲۸۳	-۰/۰۱۳۱	۰/۰۱۱۸	۰/۹۱۱۸	۰/۰۱۳۱
F3	۰/۰۰۰۸	۰/۹۸۴۳	۰/۹۹۲۲	-۰/۰۰۱۲	۰/۹۹۱۷	۰/۰۲۲۹	-۰/۰۱۱۷	۰/۰۵۹۵	۰/۹۹۴۲	۰/۰۵۹۵
F4	۰/۰۰۰۹	۰/۹۷۹۹	۰/۹۹۵۲	-۰/۰۰۱۴	۰/۹۹۰۱	۰/۰۲۶۱	-۰/۰۱۲۹	۰/۰۹۹۱	۰/۹۹۲۰	۰/۰۹۹۱
F5	۰/۰۰۰۷	۰/۹۹۲۱	۰/۹۹۴۵	-۰/۰۰۰۹	۰/۹۸۸۰	۰/۰۱۹۹	-۰/۰۰۸۹	۰/۰۱۱۶	۰/۹۹۵۸	۰/۰۰۸۹
F6	۰/۰۰۰۸	۰/۹۷۱۴	۰/۹۸۸۵	-۰/۰۰۱۲	۰/۹۹۵۵	۰/۰۲۳۰	-۰/۰۱۱۴	۰/۰۰۲۷	۰/۹۰۲۷	۰/۹۹۴۰
F7	۰/۰۰۰۹	۰/۹۷۹۵	۰/۹۹۳۱	-۰/۰۰۱۴	۰/۹۹۳۳	۰/۰۲۵۸	-۰/۰۱۳۱	۰/۰۵۹۴۴	۰/۹۹۱۰	۰/۰۱۳۱
F8	۰/۰۰۱۱	۰/۹۵۱۰	۰/۹۸۶۶	-۰/۰۰۱۹	۰/۹۹۴۱	۰/۰۳۱۰	-۰/۰۱۶۹	۰/۰۵۹۳۶	۰/۹۹۲۰	۰/۰۱۶۹
F9	۰/۰۰۰۸	۰/۹۴۲۸	۰/۹۹۴۷	-۰/۰۰۱۱	۰/۹۹۰۷	۰/۰۲۷۷	-۰/۰۱۱۹	۰/۰۵۹۰۱	۰/۹۹۶۰	۰/۰۱۱۹
F10	۰/۰۰۰۹	۰/۹۶۹۳	۰/۹۹۳۰	-۰/۰۰۱۳	۰/۹۹۳۳	۰/۰۲۴۳	-۰/۰۱۴۲	۰/۰۵۷۶۸	۰/۹۹۳۷	۰/۰۱۴۲
F11	۰/۰۰۰۷	۰/۹۷۸۴	۰/۹۹۳۱	-۰/۰۰۱۰	۰/۹۹۰۶	۰/۰۲۰۱	-۰/۰۱۰۴	۰/۰۵۹۳۹	۰/۹۹۵۸	۰/۰۱۰۴
F12	۰/۰۰۰۸	۰/۹۷۱۹	۰/۹۹۱۲	-۰/۰۰۱۲	۰/۹۹۰۴	۰/۰۲۳۱	-۰/۰۱۲۴	۰/۰۵۹۰۰	۰/۹۹۴۴	۰/۰۱۲۴
F13	۰/۰۰۱۰	۰/۹۷۱۹	۰/۹۹۲۱	-۰/۰۰۱۵	۰/۹۹۶۵	۰/۰۲۷۳	-۰/۰۱۴۰	۰/۰۵۹۶۹	۰/۹۹۵۴	۰/۰۱۴۰
F14	۰/۰۰۱۱	۰/۹۵۲۲	۰/۹۸۶۷	-۰/۰۰۱۲	۰/۹۹۲۱	۰/۰۳۲۹	-۰/۰۱۸۶	۰/۰۵۸۹۹	۰/۹۸۸۹	۰/۰۱۸۶
F15	۰/۰۰۰۹	۰/۹۸۱۰	۰/۹۹۲۲	-۰/۰۰۱۳	۰/۹۹۲۵	۰/۰۲۴۵	-۰/۰۱۲۱	۰/۰۵۹۸۸	۰/۹۹۱۸	۰/۰۱۲۱
F16	۰/۰۰۱۱	۰/۹۵۱۸	۰/۹۸۵۳	-۰/۰۰۱۸	۰/۹۸۰۶	۰/۰۳۱۴	-۰/۰۱۳۵	۰/۰۶۷۶۹	۰/۹۸۷۷	۰/۰۱۳۵
F17	۰/۰۰۰۸	۰/۹۷۴۴	۰/۹۹۰۱	-۰/۰۰۱۱	۰/۹۹۶۴	۰/۰۲۲۴	-۰/۰۱۰۴	۰/۰۶۰۹۶	۰/۹۹۵۳	۰/۰۱۰۴
F18	۰/۰۰۰۹	۰/۹۶۹۵	۰/۹۸۸۲	-۰/۰۰۱۲	۰/۹۹۴۷	۰/۰۲۴۲	-۰/۰۱۳۵	۰/۰۵۸۴۱	۰/۹۹۳۰	۰/۰۱۳۵

۱: مقادیر جدول میانگین چهار داده رهش می‌باشد.



نمودار شماره ۴: میزان آزادسازی تئوفیلین از فرمولاسیون F8، F10، F12، F14، F16 و F18 ۲ ساعت اول در بافر با pH معادل ۱/۲ و سپس در بافر با pH معادل ۷/۲



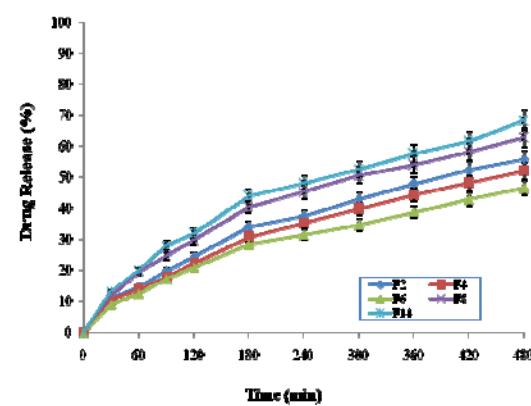
نمودار شماره ۱: میزان آزادسازی تئوفیلین از فرمولاسیون F1، F3، F5 و F7 ۲ ساعت اول در بافر با pH معادل ۱/۲ و سپس در بافر با pH معادل ۷/۲

کمترین سختی مربوط به فرمولاسیون F1۳ با N ۶۱ و بیشترین سختی مربوط به فرمولاسیون F1۲ با N ۹۱ بود. تمامی سختی‌ها بین N ۵۰ و N ۱۰۰ می‌باشد. فرسایش قرص‌ها نیز در این پژوهش مورد بررسی قرار گرفت که تمامی نتایج بین ۱ و ۲/۴ درصد بودند. کمترین مقدار فرسایش ۱/۱۲ درصد و مربوط به فرمولاسیون F8، و بیشترین مقدار فرسایش ۲/۳۶ درصد و مربوط به فرمولاسیون F7 بود.

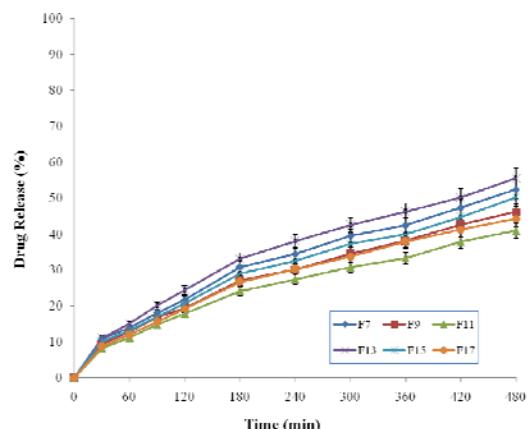
نتایج مربوط به تعیین مقدار نیز بین ۹۷ درصد و ۱۰۲ درصد متغیر بود. به طوری که فرمولاسیون F1۷ با ۹۷/۱۹ درصد، کمترین مقدار و فرمولاسیون F6 با ۱۰۱/۸۰ درصد، بیشترین مقدار دارویی را دارا بودند.

با مقایسه فرمولاسیون‌هایی که در اندازه ذره‌ای دارو و پلیمر یکسان هستند و تنها عامل میزان پلیمر در آن‌ها متفاوت است می‌توان تأثیر مقدار پلیمر را در رهش بررسی کرد. این تعریف شامل ۹ مقایسه بین فرمولاهای (F۱۸ و F۱)، (F۲ و F۳)، (F۴ و F۵)، (F۶ و F۷) و ... (F۱۸ و F۱) می‌گردد. فرمولاسیون F1 و F2، از بزرگ‌ترین اندازه دارو و پلیمر تشکیل شده است. با این تفاوت که فرمولاسیون F1 دارای ۱۰۰ میلی‌گرم پلیمر و فرمولاسیون F2 دارای ۵۰ میلی‌گرم پلیمر می‌باشد.

مقایسه بین فرمولاسیون‌های F1 و F2 نشان دهنده اختلاف معنی‌داری بین دو فرمول، با  $p = 0.000$  است. به



نمودار شماره ۲: میزان آزادسازی تئوفیلین از فرمولاسیون F2، F4، F6 و F14 ۲ ساعت اول در بافر با pH معادل ۱/۲ و سپس در بافر با pH معادل ۷/۲



نمودار شماره ۳: میزان آزادسازی تئوفیلین از فرمولاسیون F7، F9، F11، F13، F15 و F17 ۲ ساعت اول در بافر با pH معادل ۱/۲ و سپس در بافر با pH معادل ۷/۲

$p=0/000$  است. به گونه‌ای که سرعت رهش در فرمولاسیون F18 به وضوح بیشتر از فرمولاسیون F17 می‌باشد. هر دو فرمولاسیون از مدل هیگوشه‌ی و در نتیجه از مکانیسم انتشار پیروی می‌نمودند.

برای بررسی تأثیر اندازه ذره‌ای دارو بر رهش، باید فرمولاسیون‌هایی را با هم مقایسه کرد که به جز اندازه ذره‌ای دارو، سایر عوامل در آن‌ها یکسان باشد. این مقایسه‌ها شامل (F13-F7-F1) و (F2-F8-F4) و (F17-F11-F5) و (F15-F9-F3) و (F16-F10-F6) و (F18-F12-F6) می‌باشد. اختلاف بین F1 و F7 با  $p=0/003$  و اختلاف بین F1 و F13 با  $p=0/000$  معنی دار بودند. اختلاف بین F7 و F13 با  $p=0/000$  معنی دار بودند. فرمولاسیون F13 بیشترین سرعت رهش و کمترین سرعت رهش را دارا بودند ( $F13 > F7 > F1$ ). اختلاف بین F2 و F8 با  $p=0/000$  و اختلاف بین F2 و F14 با  $p=0/000$  معنی دار بودند. فرمولاسیون F14 بیشترین سرعت رهش و F2 کمترین سرعت رهش را دارا بودند ( $F8 > F2 > F14$ ). اختلاف بین F3 و F9 با  $p=0/033$  و اختلاف بین F3 و F15 با  $p=0/001$  و اختلاف بین F3 و F16 با  $p=0/000$  معنی دار بودند. فرمولاسیون F15 بیشترین سرعت رهش و F3 کمترین سرعت رهش را دارا بودند ( $F15 > F9 > F3$ ). اختلاف بین F4 و F10 با  $p=0/000$  و اختلاف بین F4 و F16 با  $p=0/000$  معنی دار بودند. فرمولاسیون F16 بیشترین سرعت رهش و F5 کمترین سرعت رهش را دارا بودند. اختلاف بین F5 و F11 با  $p=0/0978$  غیر معنی دار و اختلاف بین F5 و F17 با  $p=0/001$  و اختلاف بین F11 و F17 نیز با  $p=0/001$  معنی دار بودند. فرمولاسیون F17 بیشترین سرعت رهش را نشان داد اما فرمولاسیون‌های F5 و F11 اختلاف معنی داری نداشتند. اختلاف بین F6 و F12 با  $p=0/44$  غیر معنی دار و اختلاف بین F6 و F18 با  $p=0/001$  و اختلاف بین F12 و F18 با  $p=0/001$

گونه‌ای که سرعت رهش در فرمولاسیون F2 به وضوح بیشتر از فرمولاسیون F1 می‌باشد. فرمولاسیون F1 از مدل درجه یک و فرمولاسیون F2 از مدل هیگوشه‌ی پیروی می‌نمایند. سرعت رهش در فرمولاسیون F4 با اختلاف معنی‌داری ( $p=0/000$ ) بیشتر از فرمولاسیون F3 است. فرمولاسیون F3 از مدل پیاس و فرمولاسیون F4 از مدل درجه یک پیروی می‌نمایند. سرعت رهش در فرمولاسیون F6 بیشتر از فرمولاسیون F5 است. این مقایسه‌های دارای  $p=0/000$  می‌باشد. فرمولاسیون F5 از مدل پیاس (با  $n=5$  و ۱ که نشان دهنده دخیل بودن هر دو مکانیسم فرسایش و اتحال است) و فرمولاسیون F6 از مدل هیگوشه‌ی (که بیشتر نشان دهنده مکانیسم انتشار است) پیروی می‌نمایند. سرعت رهش در فرمولاسیون F7 بیشتر از فرمولاسیون F6 است ( $p=0/000$ ). فرمولاسیون F7 و F8 از مدل هیگوشه‌ی پیروی می‌نمایند. سرعت رهش در فرمولاسیون F10 با اختلاف معنی‌داری ( $p=0/000$ ) بیشتر از فرمولاسیون F9 است. فرمولاسیون F9 از مدل پیاس (با  $n=5$  و ۱ که نشان دهنده دخیل بودن هر دو مکانیسم فرسایش و اتحال است) و فرمولاسیون F10 از مدل هیگوشه‌ی (که بیشتر نشان دهنده مکانیسم انتشار است) پیروی می‌نمایند. سرعت رهش در فرمولاسیون F12 بیشتر از فرمولاسیون F1 با اختلاف معنی‌داری ( $p=0/000$ ) است. این مقایسه دارای  $p=0/000$  می‌باشد. سرعت رهش در فرمولاسیون F1 از مدل هیگوشه‌ی و در نتیجه بیشتر از مکانیسم انتشار برای آزاد سازی دارو استفاده می‌نمایند. سرعت رهش در فرمولاسیون F14 بیشتر از فرمولاسیون F13 است. این مقایسه دارای  $p=0/000$  می‌باشد. فرمولاسیون F13 و F14 از مدل هیگوشه‌ی پیروی می‌نمایند. سرعت رهش در فرمولاسیون F16 با اختلاف معنی‌داری ( $p=0/000$ ) بیشتر از فرمولاسیون F15 است. فرمولاسیون F16 و F15 از مدل هیگوشه‌ی (که بیشتر نشان دهنده مکانیسم انتشار است) پیروی می‌نمایند. مقایسه بین فرمولاسیون‌های F17 و F18 نشان دهنده اختلاف معنی‌داری بین دو فرمول، با

با  $p = 0.000$  معنی دار بودند. فرمولاسیون F14 بیشترین سرعت رهش و F18 کمترین سرعت رهش را دارا بودند ( $F14 > F16 > F18$ ).

## بحث

در این پژوهش قرص‌های ماتریکسی از تشویلین تهیه و تأثیر نسبت دارو: پلیمر و اندازه ذره‌ای دارو و پلیمر بر آزاد شدن تشویلین از ماتریکس‌های هیدروفیل مورد بررسی قرار گرفت. آزمایشات اولیه روی خصوصیات فیزیکوشیمیایی قرص‌های ماتریکسی تشویلین شامل یکنواختی وزن، سختی، فرسایش و تعیین مقدار انجام گردید. نتایج نشان می‌دهد که میزان دارو در تمام فرمولاسیون‌ها در محدوده ۹۷-۱۰۲ درصد تا درصد قرار دارد که می‌توان نتیجه گرفت مقدار دارو در این فرمولاسیون‌ها در حد قابل قبولی می‌باشد. همچنین میزان سختی قرص‌ها در محدوده ۶۱-۹۱ نیوتون تا نیوتون و درصد فرسایش بین ۱-۴/۲ می‌باشد که نشان دهنده مناسب بودن این دو متغیر طبق استانداردهای مربوطه می‌باشد. با مقایسه فرمولاسیون‌هایی که در اندازه ذره‌ای دارو و پلیمر یکسان هستند و تنها عامل میزان پلیمر در آن‌ها متفاوت است می‌توان تأثیر مقدار پلیمر را در رهش بررسی کرد. این مقایسه‌ها به خوبی نشان می‌دهد که با بالارفتن مقدار پلیمر، از میزان رهش کاسته می‌شود. در واقع زمانی که غلظت پلیمر کمتر است، ماتریکس هیدراته شده دارای درجه بالایی از تخلخل بوده و میزان پیچ و خم موجود پایین می‌باشد در نتیجه استحکام لایه ژلی ایجاد شده، کم بوده و فرسایش ماتریکس و انتشار دارو سریع صورت می‌گیرد<sup>(۹)</sup>. با توجه به اختلاف رهش در فرمولاسیون‌های مختلف، به نظر می‌رسد این عامل مهم‌ترین فاکتور تأثیرگذار بر رهش دارو است. این نتیجه کاملاً منطبق بر تحقیقات قبلی بود که "فورد" و همکارانشان انجام داده بودند. آن‌ها در نتیجه تحقیقات خود اعلام کرده بودند که عامل نسبت پلیمر- دارو مهم‌ترین عامل تأثیرگذار بر

معنی دار بودند. فرمولاسیون F18 بیشترین سرعت رهش را داشت ولی فرمولاسیون‌های F6 و F12 اختلاف معنی داری را نشان ندادند.

برای بررسی تأثیر اندازه ذره ای پلیمر بر میزان رهش باید فرمولاسیون‌هایی را با هم مقایسه کرد که سایر عوامل تأثیرگذار بر رهش در آن‌ها یکسان باشد. به این منظور می‌توان فرمولاسیون‌های (F5-F3-F1) و (F12-F10-F8) و (F11-F9-F7) و (F18-F16-F14) و (F17-F15-F13) را با یکدیگر مقایسه نمود. اختلاف بین F1 و F5 با  $p = 0.012$  و اختلاف بین F3 و F5 با  $p = 0.000$  معنی دار بودند فرمولاسیون F1 بیشترین سرعت رهش را داشت و فرمولاسیون‌های F3 و F5 دوم و سوم بودند ( $F1 > F5 > F3$ ). اختلاف بین F2 و F4 با  $p = 0.000$  و اختلاف بین F2 و F6 با  $p = 0.000$  نیز با  $p = 0.000$  دار بودند. فرمولاسیون F2 بیشترین سرعت رهش و کمترین سرعت رهش را دارا بودند ( $F2 > F4 > F6$ ). اختلاف بین F7 و F9 با  $p = 0.000$  و اختلاف بین F7 و F11 با  $p = 0.000$  نیز با  $p = 0.000$  معنی دار بودند. فرمولاسیون F7 بیشترین سرعت رهش را داشت و فرمولاسیون‌های F9 و F11 دوم و سوم بودند ( $F7 > F9 > F11$ ). اختلاف بین F8 و F10 با  $p = 0.000$  و اختلاف بین F8 و F12 با  $p = 0.002$  نیز با  $p = 0.000$  معنی دار بودند. فرمولاسیون F8 بیشترین سرعت رهش و کمترین سرعت رهش را دارا بودند ( $F12 > F10 > F8$ ). اختلاف بین F13 و F17 با  $p = 0.000$  و اختلاف بین F15 و F17 با  $p = 0.000$  نیز با  $p = 0.000$  معنی دار بودند. فرمولاسیون F13 بیشترین سرعت رهش را داشت و فرمولاسیون‌های F15 و F17 دوم و سوم بودند ( $F13 > F15 > F17$ ). اختلاف بین F14 و F18 با  $p = 0.000$  و اختلاف بین F14 و F16 با  $p = 0.000$  نیز با  $p = 0.000$  معنی دار بودند.

پلیمر بود بيشترین جذب را نشان داد. اين مقاييسه يانگر آن بود که با کاهش اندازه ذرهای پلیمر ( HPMC K15M )، ميزان رهش هم کاهش پيدا می کند. به همين صورت هرچه اندازه ذرهای پلیمر افزایش می یابد، ميزان رهش هم افزایش می یابد. در نتيجه يك رابطه مستقيم بين ميزان رهش و اندازه ذرهای پلیمر برقرار است. کاهش اندازه ذرهای پلیمر باعث می شود تا سطح کلى افزایش یافته و عملاً تعداد بيشتری از ذرات پلیمر در تماس با محيط انحلال هيدراته شده و لایه ژلی که تشکيل می دهنده، دارای ويسيکوزيته بيشتر بوده و در نتيجه دارو با تأخير بيشتری از ماتريكس آزاد می گردد. آلدermen در سال ۱۹۸۴ عنوان کرد که دانه های درشت HPMC آنقدر دير هيدراته می شوند که نمی توانند رهش پيوسته ايجاد نمايند.<sup>(۱۰)</sup>

ميچل در سال ۱۹۹۳ اذعان کرد که اندازه ذرهای HPMC هنگامی اهميت پيدا می کند که مقدار در فرمول زياد نباشد<sup>(۱۱)</sup>. فورد در سال ۱۹۹۹ عنوان کرد که با افزایش اندازه ذره اى پلیمر سرعت رهش افزایش پيدا می کند. نتایج اين پژوهش هیچ يك از ادعاهای فوق را رد نکرد و كاملاً منطبق بر نتایج فورد و همکارانش بود<sup>(۷)</sup>. با توجه به روند به دست آمده از مقاييسه فرمولاسين ها، طبق بحثي که گذشت، انتظار می رفت فرمولاسيون F14 به علت دارا بودن ريزترین اندازه ذرهای دارو و درشترين اندازه ذرهای پلیمر و كمترین مقدار پلیمر دارای بيشترین درصد رهش باشد که همين گونه هم بود. نيز با توجه به اين که درشت ترين اندازه ذرهای دارو و ريزترین اندازه ذره اى پلیمر و مقدار بيشتر پلیمر مربوط به فرمولاسيون F5 بود انتظار می رفت طبق نتایج به دست آمده، اين فرمولاسيون دارای كمترین ميزان رهش باشد که اين مورد هم صادق بود. اين مقاييسه داراي  $p=0.000$  بود و نتایج به دست آمده را تأييد می کرد.

نتایج اين تحقيق نشان داد، که مهم ترين عامل تأثير گذار بر رهش دارو از ماتريكس های پلیمری، ميزان

رهش دارو از ماتريكس های HPMC است<sup>(۷)</sup>. برای بررسی تأثير اندازه ذرهای دارو بر رهش، باید فرمولاسيون های را با هم مقاييسه کرد که به جز اندازه ذره اى دارو، ساير عوامل در آنها يكسان باشد. با توجه به مقاييسه های انجام شده در بخش يافته ها مشخص شد که در هر گروه بالاترین عدد فرمولاسيون که ريزترین اندازه ذرهای توفيقين را داشت بيشترین جذب را نشان داد و ثابت کرد که با کوچك تر شدن اندازه ذرهای دارو ميزان رهش افزایش می یابد. در واقع علت اصلی آن، افزایش سطح کلى تماس دارو با محيط انحلال و بالاتر رفتن ميزان حلاليت دارو می باشد. همچنين فرمول های ميانی، رهش بيشتری نسبت به فرمولاسيون های ابتدائي هر گروه نشان دادند (به جز فرمولاسيون های F4 و F10) که اين موضوع نيز مويبد همین ادعا بود. در دو موردی که اختلاف بين فرمولاسيون ها معنی دار نبود اندازه ذرهای پلیمر ثابت (اندازه F) و اندازه ذره اى دارو بين دو اندازه A و B متغير بوده است. همچنان مقاييسه فرمولاسيون های F4 و F10 نيز که از الگو پيروري نکردن، دارای اندازه های A و B بودند. با توجه به نتایج حاصله مشخص می شود که اين دو اندازه ذرهای دارو تغييرات محسوسی را در رهش دارو ايجاد نمی نمايند. در تحقيق مشابهی نيز که " فورد " و همکارانش انجام داده اند، عنوان شده است که اندازه ذرهای دارو در مواردي عامل مؤثر است که دارو در آب غير قابل حل باشد<sup>(۷)</sup>. با توجه به اين که توفيقين در آب نامحلول نيسن، استثنای فوق دور از ذهن نمی باشد. فاصله نزديك تر نمودارها نسبت به مقاييسه فرمول هایي با مقدار متفاوت پلیمر يانگر آن بود که مقدار پلیمر نقش اصلی ترى را در ميزان رهش ايفا می کند. برای بررسی تأثير اندازه ذرهای پلیمر بر ميزان رهش باید فرمولاسيون های را با هم مقاييسه کرد که ساير عوامل تأثير گذار بر رهش در آنها يكسان باشد. با مقاييسه هایي که در بخش یافته ها انجام شد، در هر گروه فرمولاسيونی که شامل درشترين اندازه ذرهای

مطلوب و مورد نظر را در رهش کنترل شده داروهایی با خصوصیات فیزیکو شیمیایی شبیه تئوفیلین داشته باشدند.

## سپاسگزاری

این تحقیق حاصل پایان نامه دکترای داروسازی آقای امید راز قیان دانشجوی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران می باشد.

پلیمر می باشد، و اندازه ذرهای تئوفیلین و پلیمر نقش بارزی در رهش دارو ندارند. در خصوص تأثیر اندازه ذرهای پلیمر بر رهش دارو باید گفت که ارتباط مستقیمی بین اندازه ذرهای پلیمر و میزان آزاد سازی دارو برقرار می باشد، در حالی که این رابطه برای اندازه ذرهای دارو معکوس است. در مجموع با توجه به نتایج این تحقیق می توان به فرمولاسیون هایی دست یافت که خصوصیات

## References

1. Hayashi T, Knabe H, Okada M, Suzuki M, Ikeda Y, Onuki Y, et al. Formulation study and drug release mechanism of a new theophylline sustained-release preparation. Int J Pharm 2005; 304: 91-101.
2. Ohara T, Kitamura S, Kitagawa T, Terada K. Dissolution mechanism of poorly water-soluble drug from extended release solid dispersion system with ethylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Int J Pharm 2005; 302: 95-102.
3. Enayatifard R, Saeedi M, Akbari J, Haeri Tabatabaee Y. Effect of Hydroxypropyl Methylcellulose and Ethyl Cellulose Content on Release Profile and Kinetics of Diltiazem HCl from Matrices. Trop J Pharma Res 2009; 8(5): 425-432.
4. Tahara K, Yamamoto K, Nishihata T. Overall mechanism behind matrix sustained release tablets prepared with HPMC. J. cont Rel 1995; 35: 59 – 66.
5. Ebube NK, Hikal AH, Wyandt CM , Beer DC , Miller LG , Jones AB. Effect of drug , formulation and process variables on granulation and compaction characteristics of heterogeneous matrices . Part 1 : HPMC and HPC systems. Int J pharm 1997; 156: 49 – 57.
6. Akbari J, Adrangui M, Farid DJ, Siahi MR, Saeedi M , Nokhodchi A . The effect of various factors on the release rate of a poorly soluble drug from HPMC matrices. STP pharma Sci 2000; 6: 473-478.
7. Ford JL, Velasco MV, Rowe PH, Rajabi-Siahboomi AR . Influence of drug : HPMC ratio , drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets . J control rel 1999; 57: 75 – 85.
8. Heng PWS, Chan LW, Easterbook MG, Li X . Investigation of the influence of mean HPMC particle size and number of polymer particles on the release of Aspirin from swellable hydrophilic matrix tablets . J Cont Rel 2001; 76 : 39 – 49.
9. Dabagh MA, Ford JL, Rubinstein MH, Hogan JE. Effect of polymer particle size and compaction pressure and hydrophilic polymers on drug release from matrices containing ethyl cellulose. Int J Pharm 1996;140: 85 – 95.
10. Alderman DA. Particle size of the polymers. Int J pharm 1984; 5: 1-9.
11. Mitchell K, et al: The influence of the particle size of HPMCK15M on it's hydration and it's performance in matrix tablets. Int J pharm 1993; 100: 165 – 179.