پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره هفدهم شماره ۶۱ آذر و دی سال ۱۳۸۶ (۸۰-۶۹)

بررسی تاثیر pH و نوع پلیمر در آزادسازی دیلتیازم هیدروکلراید از ماتریکس های هیدروفیل

جعفر اکبری (Ph.D.) * رضا عنایتی فرد (Ph.D.)**+ مجید سعیدی (Ph.D.)* آرزو آق پور(Pharm.D.)***

چکیده

سابقه و هدف : یکی از روش‌های تهیه سیستم‌های پیوسته رهش، استفاده از ماتریکس‌های پلیمری می باشد که بیشترین کاربرد را نیز در تهیه اشکال دارویی با رهش کنترل شده دارند. از بین مواد مورد استفاده در تهیه ماتریکس‌ها، مشتقات سلولز بیش‌ترین کاربرد را دارند. برخی از داروها به دلیل داشتن ماهیت اسیدی یا بازی، حلالیت وابسته به pH محیط دارند. دیلتیازم هیدروکلراید به دلیل این‌که دارای حلالیت وابسته به pH است، یک مدل مناسب برای بررسی تأثیر pH و روش‌های تهیه فرمولاسیون‌های مستقل از pH است. دراین مطالعه سعی شد تا تأثیر HPMC K4M[1]، لاکتوز و CAP[2] وهمین‌طور اسیدهای‌آلی و لاکتوز با نسبت‌های مختلف برآزادسازی دیلتیازم هیدروکلراید به‌طور مستقل از pH بررسی‌شود.

مواد و روش‌ها : تهیه قرص‌های فرمولاسیون‌های مربوطه به روش کمپرسیون مستقیم انجام شد. پس از تهیه قرص‌ها آزمون‌های اولیه شامل یکنواختی وزن، سختی، فرسایش، استحکام کششی (Tensile strength)، یکنواختی ماده مؤثره (تعیین مقدار ماده مؤثره در طول موج ۲۳۸ نانومتر با استفاده از روش اسپکتروفتومتری ماوراء بنفش)انجام گرفت.

سرعت آزادسازی دارو با استفاده از دستگاه شماره یک USP در دو محیط با pH ۱/۲ و ۷/۲ مورد بررسی قرار گرفت و نمونه‌گیری در زمان‌های ۰/۵، ۱، ۱/۵، ۲ ، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷ و ۸ ساعت انجام پذیرفت. بررسی کینتیک (Kinetic) آزادسازی دارو بر اساس چهار مدل درجه صفر، درجه یک، هیگوشی و پپاس انجام پذیرفت.

یافته‌ها : بررسی آزادسازی دارو در فرمولاسیون‌های فاقد اسید حاکی از بالاتر بودن رهش دارو در محیط اسیدی است. با جایگزینی ۵۰ درصد از HPMC با CAP و حفظ نسبت ۱:۱ با دارو رهش به صورت مستقل از pH صورت گرفت. در بررسی فرمولاسیون های حاوی اسیدهای آلی، اسید سیتریک و پلیمر با نسبت ۱:۱ و ۲:۱ ، اسید اسکوربیک و پلیمر با نسبت ۱:۱ و ۲:۱ و اسید تارتریک و پلیمر با نسبت ۱:۱ و ۲:۱ شرایط آزادسازی مستقل از pH مشاهده شد. در این بین اسید سیتریک و اسید تارتریک نسبت به اسید آسکوربیک اثرات مناسب‌تری را در ایجاد رهش تاخیری و مستقل از pH ارائه می‌نمایند. مکانیسم آزادسازی در غالب موارد دیفوزیون یا انتشار (diffusion) و فرسایش (Erosion) بود و بهترین همخوانی با مدل هیگوشی دیده شد.

استنتاج : با توجه به نتایج به دست آمده کاربرد همزمان این دو پلیمر، به همراه اسیدهای آلی می‌تواند در دستیابی به قرص‌های آهسته رهش با کینتیک مناسب مد نظر قرار گیرد.

واژه های کلیدی : مستقل از pH، HPMC K4M، سلولز استات فتالات، کینتیک، رهش دارو

1. Hydroxypropyl methyl cellulose
2. Cellulose acetate Phthalate

* متخصص فارماسیوتیکس، عضو هیأت علمی (دانشیار) مرکز تحقیقات علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
+ ✉ **مولف مسئول :** ساری- کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد- دانشکده داروسازی E-mail : Enayatifard_r @ yahoo.com
** متخصص فارماسیوتیکس، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران
*** دکترای داروساز

تاریخ دریافت : ۸۶/۲/۲۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۸۶/۷/۹ تاریخ تصویب: ۸۶/۱۰/۵

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-05]

www.SID.ir

مقدمه

اشکال دارویی طولانی رهش دارو را با سرعتی آهسته‌تر از اشکال دارویی معمولی آزاد می‌نمایند که این امر باعث کاهش فرکانس تجویز، همکاری بهتر بیمار و اثر بخشی بهتر دارو می‌گردد. ماتریکس‌های هیدروفیل به میزان زیادی در فرمولاسیون اشکال دارویی طولانی رهش مورد استفاده قرارمی‌گیرند. اترهای سلولز مثل هیدروکسی پروپیل متیل سلولز به فراوانی به عنوان عوامل تشکیل دهنده ژل در این فرمولاسیون‌ها مورد استفاده قرارمی‌گیرند. به این ماتریکس‌ها، ماتریکس‌های متورم شونده نیز گفته می‌شود(۱). در سیستم‌های متورم شونده آزاد شدن دارو به وسیله یک یا چند فرایند از فرایندهای زیر کنترل می‌گردد: انتقال ماده حل شونده از ماتریکس پلیمری، متورم شدن پلیمر، انتشار ماده حل شونده از پلیمر متورم شده و فرسایش پلیمر متورم شده(۲). عوامل موثر بر سرعت آزاد شدن داروها از ماتریکس‌ها به میزان زیادی مورد بررسی قرار گرفته است. از این عوامل می‌توان به اندازه ذره‌ای دارو، اندازه ذره‌ای پلیمر، نسبت دارو به پلیمر و pH اشاره نمود(۳،۲). برخی از داروها به دلیل داشتن ماهیت اسیدی یا بازی حلالیت وابسته به pH محیط دارند که این امر می‌تواند منجر به ارائه سرعت‌های آزادسازی متفاوت در محیط‌های اسیدی یا بازی گردد. دیلتیازم هیدروکلراید به دلیل این‌که دارای حلالیت وابسته به pH می‌باشد یک مدل مناسب برای بررسی تاثیر pH و روش‌های تهیه فرمولاسیون‌های مستقل از pH است. دیلتیازم هیدروکلراید از دسته داروهای مسدد کانال کلسیم می‌باشد، که نوع تیپ L از کانال کلسیم را مسدود می‌کند(۵،۴). دیلتیازم هیدروکلراید به صورت پودر کریستالی بدون بو و به رنگ سفید است. درآب و کلروفرم و اسید فرمیک و متانل به خوبی حل می‌شود و در اتر نامحلول است(۶). کنترل بیشتر در اشکال دارویی مثل فراهم آوردن آزادسازی به طور غیروابسته به pH برای اطمینان از دارو درمانی قابل اعتماد، مطلوب است(۷). تحقیقات زیادی برای غلبه بر مسئله حلالیت غیروابسته به pH داروهای بازی ضعیف منتشر شده است (۸ تا ۱۳). Oren و همکارانش ترکیب ماتریکسی برای دارورسانی آهسته رهش تهیه نموده‌اند که از یک ماده فعال، یک پلیمر هیدروفیل (HPMC E-50) و یک پلیمر انتریک مثل (Eudragit L-100-55) تشکیل شده است(۱۲). یک فرمول دارویی با رهش کنترل شده برای تجویز خوراکی شامل ترکیب دارویی فعال، یک پلی اتیلن اکساید با Mw پایین، HPMC و یک یا چند پلیمرانتریک مثل اسید متاکریلیک، (۱۴) تهیه شده است.

یک فرمولاسیون حاوی دوپلیمر مختلف آنیونیک (آلژینات سدیم) و غیریونی (HPMC) توسط Howard تهیه شده است(۱۵). مناسب بودن این روش برای قرص ماتریکسی‌وراپامیل‌هیدروکلراید نشان داده شده است(۷).

اثر سیتریک، تارتریک و سوکسنیک اسید بر روی آزادسازی دارو از قرص‌های ماتریکسی استات سلولز و موم زنبور عسل در نسبت‌های مختلف توسط Gabr مطالعه شده است. آزادسازی پاپاورین هیدروکلراید در گرادیان افزایشی pH مشابه لوله گوارش و در حضور اسید آلی مستقل از pH بود(۱۳). Huang و همکارانش رهش مستقل از pH نیکاردیپین هیدروکلراید از قرص‌های ماتریکسی را به شکل اپتیمم شده مورد بررسی قرار دادند، در این مطالعه از HPMC وآلژینات سدیم استفاده گردید(۱۶). Riis وهمکارانش رهش مستقل از pH یک داروی اسیدی ضعیف به شدت نامحلول را از فرمولاسیون‌های مربوطه مورد بررسی قرار دادند(۱۷). Dashevsky و همکارانش در مورد یک داروی بازی (وراپامیل هیدروکلراید) آزادسازی مستقل از pH را مورد مطالعه قرار دادند. در این تحقیق ترکیبی

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-05]

www.SID.ir

از یک پلیمر طبیعی و یک پلیمر انتریک استفاده شد، که انتخاب نسبت مناسب پلیمرها منجر به دسترسی به هدف مورد نظر شد(۱۸). عوامل تنظیم کننده pH را می‌توان به قرص‌های ماتریکسی جهت ایجاد یک محیط مناسب از نظر pH اضافه کرد. اضافه نمودن اسیدهای آلی به سیستم‌های چند جزئی روکش شده با Eudragit RS منجر به آزادسازی دارو به صورت سیگموئیدی می‌شود(۱۹). در مورد داروهای بازی، بکاربردن مواد جانبی اسیدی جهت دسترسی به رهش مستقل از pH مناسب‌تر می‌باشد(۲۰).

هدف از این مطالعه دست‌یابی به آزادسازی مستقل از pH داروی دیلتیازم هیدروکلراید از ماتریکس‌های آن می‌باشد.

مواد و روش ها

مواد:

جهت انجام پژوهش از هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC K4M) کارخانه کالرکون انگلستان، فسفات پتاسیم منوبازیک تهیه شده از شرکت فلوکا، سلولز استات فتالات، سیتریک اسید، تارتریک اسید، اسکوربیک اسید، هیدروکسید سدیم، HCl و KCl ، و منیزیم استئارات تهیه شده از شرکت مرک آلمان و پودر دیلتیازم هیدروکلراید اهدایی از کارخانه آریا، استفاده گردید.

تهیه قرص

قرص‌ها به روش کمپرسیون مستقیم و با استفاده از سلولز استات فتالات و HPMC K4M و با نسبت‌های گوناگون تهیه گردیدند. بدین منظور بر اساس جدول شماره یک اجزاء فرمولاسیون در هاون به مدت ۱۰ دقیقه بخوبی مخلوط می شود و سپس ماده Lubricant 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 سنبه و با سنبه تخت شماره ۹ و بانیروی یکسان تهیه شدند. پس از تهیه قرص‌ها آزمون‌های اولیه شامل یکنواختی وزن، سختی، فرسایش، Tensile strength، یکنواختی ماده مؤثره (تعیین مقدار ماده مؤثره در طول موج ۲۳۸ نانومتر با استفاده از روش اسپکتروفتومتری ماوراء بنفش) انجام گرفت.

تعیین سختی و استحکام کششی (Tensile strength) قرص ها

با استفاده ازدستگاه سختی‌سنج(Erweka) سختی ده قرص از هر فرمولاسیون اندازه‌گیری گردید وبا استفاده از معادله زیر استحکام کششی آنها محاسبه شد(۲۱).

$$T = 2P / DH\pi$$

که T استحکام کششی دیسک برحسب N/mm^2، P سختی دیسک بر حسب نیوتن، D و H به ترتیب قطر و ضخامت دیسک بر حسب میلی‌متر می‌باشند.

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 برمبنای درصد کاهش وزن قرص‌ها تعیین شد.

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-05]

www.SID.ir

روش تعیین مقدار دیلتیازم هیدروکلراید 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 و در اسید هیدروکلریک ۰/۱N حل گردید. در نهایت محلول را صاف نموده و جذب محلول در طول موج ۲۳۸ نانومتر درمقابل بلاتک 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 ۹۰۰ml محیط مصنوعی معده (بافر ۱/۲)؛ به مدت ۸ ساعت و در محیط بافر ۷/۴ نیز به مدت ۸ ساعت در دمای ۰/۵ ±۳۷ درجه سانتیگراد انجام شد. بدین منظور از دور ۱۰۰ در دقیقه استفاده شد و نمونه گیری در زمان‌های ۰/۵، ۱، ۱/۵، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷ و ۸ ساعت انجام پذیرفت. در هر بار نمونه‌گیری ۱۰ میلی‌لیتر از نمونه برداشته شده و سپس با بافر تازه جایگزین می‌گردد. مقدار داروی آزاد شده با دستگاه اسپکتروفتومتر UV در طول موج ۲۳۸ نانومتر و با استفاده از منحنی استاندارد اندازه‌گیری شد، درصد آزاد سازی دارو مشخص می‌گردید.

بررسی کینتیک رهش دارو:

بررسی کینتیک آزادسازی دارو براساس چهار مدل درجه صفر، درجه یک، هیگوشی وپپاس انجام پذیرفت. جهت بررسی کینتیک آزادسازی، داده‌های حاصل به مدل‌های درجه صفر، درجه یک، هیگوشی و پپاس برازش شد و براساس تعیین ضریب(r^2) ومجموع مربعات تفاضل(ss)، مدل‌های کینتیکی مورد بررسی قرارگرفتند.

در مدل درجه صفر، مقدار داروی حل شده، غیر وابسته به میزان داروی اولیه است:

$$Q_t = k_0 . t$$

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 می رود. در این حالت رهش دارو به وسیله نفوذ مواد محلول در ماتریکس کنترل و محدود می‌شود و مکانیسم آزاد سازی از دیفوزیون پیروی می‌کند. در این مدل مقدار داروی حل شده با ریشه دوم زمان در ارتباط است:

$$Q_t = kt^{1/2}$$

درمدل پپاس جزء داروی آزادشده نسبت به داروی تام با توان n ام زمان در ارتباط می‌باشد.

$$M_t/M = kt^n$$

در این مدل اگر n معادل ۰/۵ باشد، مکانیسم رهش از قانون انتشار فیک یا پدیده دیفوزیون پیروی می کند. اگر مقدار n بین ۰/۵ تا ۱ باشد مکانیسم دیفوزیون و فرسایش(Erosion) ماتریکس پلیمری در رهش دارو مؤثر می‌باشند، و اگر n برابر یک باشد، رهش دارو مستقل از زمان است یا به عبارتی از مدل درجه صفر پیروی می کند، در سایر موارد مکانیسم خاصی را نمی توان برای رهش دارو عنوان نمود.

Archive of SID
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-05]

www.SID.ir

آنالیز آماری :

جهت بررسی داده های حاصل از آزمون رهش دارو از آنالیز واریانس و آزمون توکی (Tukey Test) استفاده گردید و ارزش P کوچکتر از ۰/۰۵ به عنوان مبنا در نظر گرفته شد.

یافته ها

خصوصیات‌فیزیکی قرص‌های‌آهسته رهش دیلتیازم هیدروکلراید در جدول شماره ۲ مشخص گردیده است.

نتایج حاصل از مطالعات رهش دارو در نمودارهای ۱ الی ۶ ذکر شده است.

جدول شماره ۱ : میزان کلی مواد تشکیل دهنده فرمولاسیون‌ها برحسب میلی‌گرم

کدفرمولاسیون	دارو	HPMC K4M	CAP	لاکتوز	سیتریک اسید	اسکوربیک اسید	تارتریک اسید	منیزیم استئارات
F1	۱۰۰	۱۰۰						۲
F2	۱۰۰	۷۵	۲۵					۲
F3	۱۰۰	۵۰	۵۰					۲
F4	۱۰۰	۵۰						۱/۵
F5	۱۰۰	۳۷/۵	۱۲/۵					۱/۵
F6	۱۰۰	۲۵	۲۵					۱/۵
F7	۱۰۰	۱۰۰		۵۰				۲/۵
F8	۱۰۰	۵۰		۵۰				۲
F9	۱۰۰	۲۵		۲۵				۱/۵
F10	۱۰۰	۱۰۰			۵۰			۲/۵
F11	۱۰۰	۱۰۰			۱۰۰			۳
F12	۱۰۰	۱۰۰				۵۰		۲/۵
F13	۱۰۰	۱۰۰				۱۰۰		۳
F14	۱۰۰	۱۰۰					۵۰	۲/۵
F15	۱۰۰	۱۰۰					۱۰۰	۳

جدول شماره ۲ : خصوصیات فیزیکی قرص ها ی ماتریکسی آهسته رهش دیلتیازم هیدروکلراید

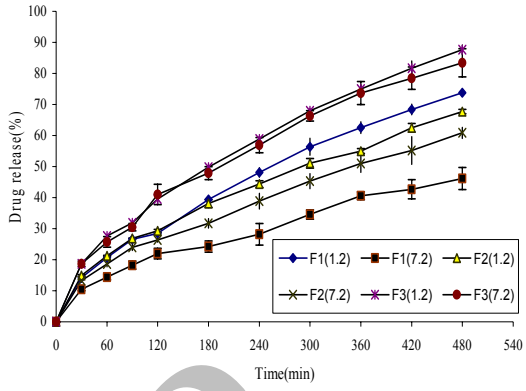
کد فرمولاسیون	وزن (mg) (n =۱۰)	سختی (N^a) (n =۱۰)	استحکام کششی(N/mm^2) (n =۱۰)	فرسایش (٪)	مقدار دارو (٪) (n =۴)
F1	۲۰۱ + ۱/۵	۸۸/۵۱ ±۰/۶۵	۲/۷۹ + ۰/۰۲۰	۰/۱۷	۹۸/۵۲ ± ۰/۰۸
F2	۱۹۸ + ۱/۲	۸۲/۲۴ ±۰/۴۵	۲/۵۹ + ۰/۰۱۴	۰/۱۹	۹۷/۶۵ ±۰/۰۶
F3	۱۹۹ + ۱/۸	۷۵/۶۲ ± ۰/۳۴	۲/۳۸ + ۰/۰۱۰	۰/۲۲	۹۷/۲۵ ±۰/۰۷
F4	۱۵۴ + ۱/۴	۷۹/۵۹ ± ۰/۵۴	۳/۳۵ + ۰/۰۲۲	۰/۲۰	۹۶/۸۵ ± ۰/۱۵
F5	۱۵۷ + ۱/۶	۶۸/۳۱ ± ۰/۳۵	۲/۸۷ + ۰/۰۱۴	۰/۲۴	۹۷/۶۹ ± ۰/۱۲
F6	۱۵۶ + ۱/۹	۷۴/۸۶ ±۰/۲۸	۳/۱۵ + ۰/۰۱۱	۰/۲۲	۹۸/۴۹ ±۰/۱۴
F7	۲۵۳ + ۲/۲	۶۲/۲۵ ±۰/۳۱	۱/۵۷ + ۰/۰۰۷	۰/۲۸	۹۸/۵۵ ± ۰/۱۷
F8	۲۰۳ + ۲/۳	۶۵/۱۴ ± ۰/۲۴	۲/۰۵ + ۰/۰۰۷	۰/۲۵	۹۸/۶۵ ± ۰/۰۶
F9	۱۵۱ + ۱/۵	۶۴/۸۵ ±۰/۶۱	۲/۷۳ + ۰/۰۲۵	۰/۲۳	۹۷/۹۵ ±۰/۱۵
F10	۲۴۹ + ۲/۴	۶۳/۴۸ ±۰/۵۶	۱/۶۰ + ۰/۰۱۴	۰/۲۳	۹۸/۱۵ ±۰/۱۷
F11	۳۰۲ + ۲/۶	۷۸/ ۵۸±۰/۷۵	۱/۶۶ + ۰/۰۱۵	۰/۲۰	۹۸/۶۲ ±۰/۲۱
F12	۲۵۲ + ۱/۶	۶۴/۴۸ ± ۰/۶۸	۱/۶۳ + ۰/۰۱۷	۰/۲۷	۹۸/۷۲ ± ۰/۱۵
F13	۳۰۱ + ۳/۲	۶۳/۹۵±۰/۵۱	۱/۳۵ + /۰۱۰	۰/۲۶	۹۹/۲۵ ± ۰/۰۹
F14	۲۵۲ + ۱/۸	۶۷/۱۲ ± ۰/۲۳	۱/۶۹ + ۰/۰۰۶	۰/۲۴	۹۸/۱۶ ± ۰/۱۱
F15	۲۰۱ + ۱/۱	۷۵/۶۵ ±۰/۳۱	۱/۹۱ + ۰/۰۰۹	۰/۲۲	۹۹/۸۴ ± ۰/۱۳

a : Newton

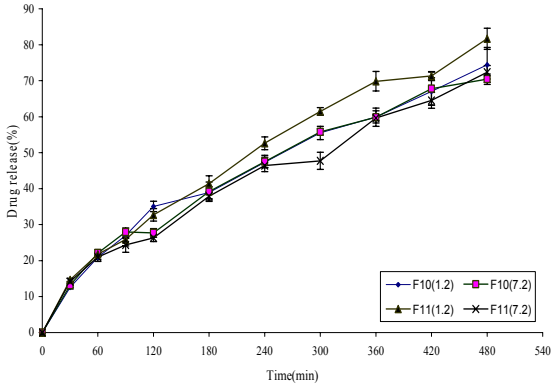
Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-05]

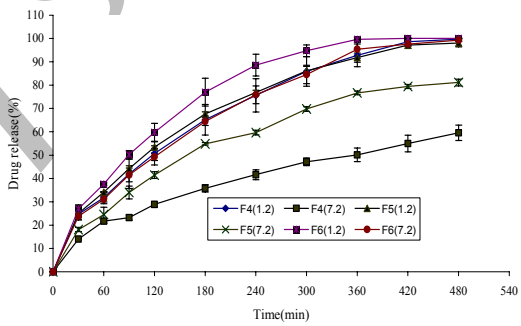
www.SID.ir



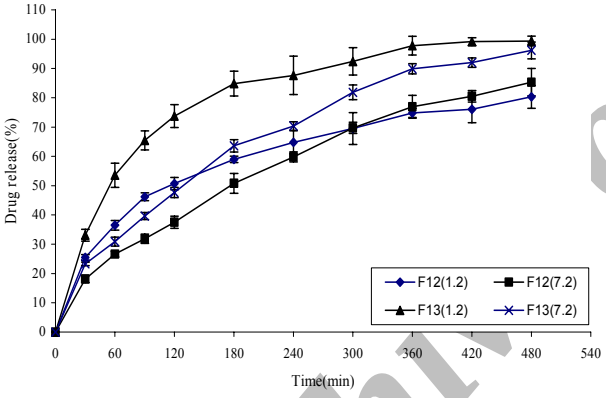
نمودار شماره ۱ : میزان آزاد سازی دیلتیازم هیدروکلراید از فرمولاسیون های F1، F2 و F3 در pH معادل ۱/۲ و pH معادل ۷/۲
(انحراف استاندارد ± میانگین ، n=۴)



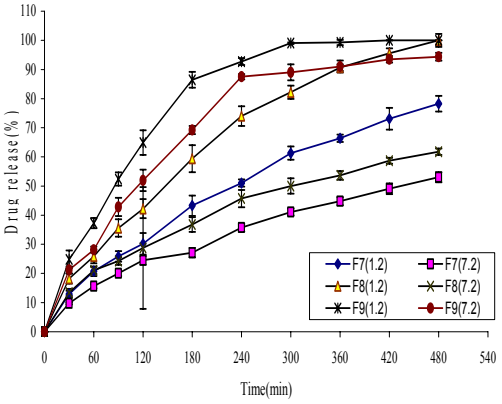
نمودار شماره ٤ : میزان آزاد سازی دیلتیازم هیدروکلراید از فرمولاسیونهایF10 و F11 در pH معادل ۱/۲ و pH معادل ۷/۲
(انحراف استاندارد ± میانگین ، n=۴)



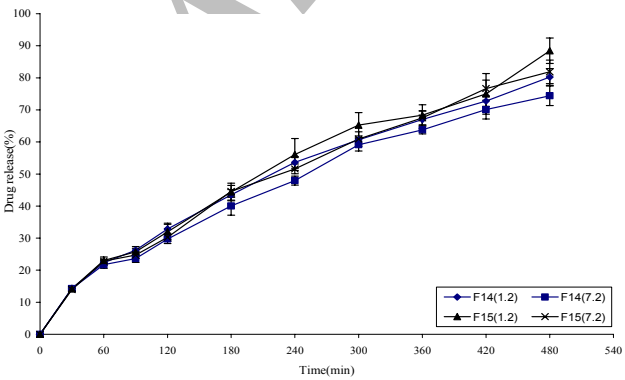
نمودار شماره ۲ : میزان آزاد سازی دیلتیازم هیدروکلراید از فرمولاسیون های F4، F5 و F6 در pH معادل ۱/۲ و pH معادل ۷/۲
(انحراف استاندارد ± میانگین ، n=۴)



نمودار شماره ۵ : میزان آزاد سازی دیلتیازم هیدروکلراید از فرمولاسیونهای F12 و F13 در pH معادل ۱/۲ و pH معادل ۷/۲
(انحراف استاندارد ± میانگین ، n=۴)



نمودار شماره ۳ : میزان آزاد سازی دیلتیازم هیدروکلراید از فرمولاسیونهای F7،F8 و F9 در pH معادل ۱/۲ و pH معادل ۷/۲
(انحراف استاندارد ± میانگین ، n=۴)



نمودار شماره ٦ : میزان آزاد سازی دیلتیازم هیدروکلراید از فرمولاسیونهای F14 و F15 در pH معادل ۱/۲ و pH معادل ۷/۲
(انحراف استاندارد ± میانگین ، n=۴)

Archive of SID
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-05]
www.SID.ir

بررسی آزاد سازی دارو در فرمولاسیون F1 و F4 در دو محیط اسیدی و بازی از بالاتر بودن رهش دارو در محیط اسیدی حکایت دارد (P<۰/۰۰۰). بررسی فرمولاسیون‌های F7 تا F9 ، با جایگزینی لاکتوز نیز عدم مستقل بودن از pH را نشان می‌دهد و در تمامی موارد در محیط اسیدی میزان رهش دارو به مراتب بیشتر از محیط بازی بود (P<۰/۰۰۰).

مقایسه فرمولاسیون‌های F1 وF4 که هر دو حاوی مقادیر مختلف از HPMC K4M می‌باشد بیانگر تفاوت در رهش دارو درمحیط اسیدی است(P<۰/۰۰۰)؛ اما در محیط قلیایی این تفاوت معنی‌دار نمی‌باشد(P=0.649).

مقایسه فرمولاسیون‌های F7, F8 وF9 نیز نشان می‌دهد که با افزایش میزان لاکتوز و یا کاهش میزان پلیمر، رهش دارو به شکل معنی‌داری افزایش می‌یابد(P<۰/۰۱).

بررسی کینتیک رهش در فرمولاسیون‌های F1 و F4 نشان می‌دهد که مکانیسم آزادسازی دارو از دیفوزیون تبعیت می‌کند. با اضافه شدن لاکتوز هر دو مکانیسم دیفوزیون و فرسایش در فرمول‌های F7 , F8 و F9 دخالت داشتند. در فرمول F4 در مقایسه با F1 کینتیک غالب از درجه یک به مدل هیگوشی تغییر نمود.

در فرمولاسیون F2 با جایگزینی ۲۵ درصد از HPMC K4M با CAP نتایج حاصل بیانگر عدم ایجاد حالت مستقل ازpH می‌باشد به عبارت دیگر رهش دارو در دو محیط اسیدی و بازی تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهد(P<۰/۰۰۰). اما در فرمولاسیون F3 با جایگزینی ۵۰ درصد از HPMC K4M وCAP و حفظ نسبت ۱:۱ با دارو، رهش به صورت مستقل از pH صورت گرفته و تفاوت معنی‌داری بین سرعت آزادسازی دارو در محیط اسیدی و بازی دیده نمی‌شود (P=0.158).

در فرمولاسیون F5 با همان نسبت مشابه از HPMC K4M و CAP در F2 ، ولی کاهش میزان نسبت پلیمر به دارو به ۱:۲ ، ضمن افزایش میزان رهش درمقایسه با F2 (P<0.000)؛ عدم مستقل بودن رهش دارو از pH همانند F2 مشاهده گردید. در فرمولاسیون F6 نیز به شکل مشابهی با F5 رهش دارو به صورت غیر مستقل از pH دیده شد، به عبارت دیگر باکاهش نسبت پلیمر درمقایسه با F3 ، رهش مستقل از pH مشاهده نگردید.

بررسی فرمولاسیون های فوق حاکی از آن است مکانیسم غالب رهش دارو دیفوزیون است. بررسی کینتیک آزادسازی نیز تبعیت از مدل هیگوشی را نشان می دهد.

در فرمولاسیون F10 با ورود اسید سیتریک به میزان ۵۰ درصد پلیمر ،سیستم درمقایسه با F1 کاملاً به صورت مستقل از pH عمل نمود و تفاوت معنی‌داری بین رهش دارو در دو محیط اسیدی و بازی دیده نمی‌شود (P=0.204).

در فرمولاسیون F11 نیز با نسبت ۱:۱ از پلیمر و اسید سیتریک حالت مستقل از pH در دو محیط اسیدی و بازی دیده شد(P=0.234). همچنین مقایسه دو فرمول F10 وF11 از نظر سرعت رهش بیانگر تغییر میزان آزادسازی دارو در دو محیط، با افزایش میزان عامل اسیدی است(P<۰/۰۰۰).

بررسی کینتیک رهش حکایت از دخالت هر دو مکانیسم دیفوزیون وفرسایش را درآزادسازی دارو نشان می‌دهد؛ همچنین بهترین همخوانی با مدل‌هیگوشی دیده شد.

بررسی فرمولاسیون F12 با نسبت ۱:۲ از پلیمر به اسید ، بیانگر ایجاد شرایط مستقل از pH می باشد؛ به عبارت دیگر تفاوت معنی‌داری در رهش دارو در دو محیط اسیدی و بازی مشاهده نشد(P=0.287). در فرمولاسیون F13 با نسبت ۱:۱ از پلیمر و اسید، با افزایش

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-05]

www.SID.ir

میزان رهش دارو نسبت به F12 (P<۰/۰۰۰)، شرایط مستقل از pH مشاهده گردید (P=0.534). به عبارت دیگر حالت اپتیمم میزان اسید در نسبت ۱:۲ دیده شد.

بررسی مکانیسم رهش نشان می‌دهد که با افزوده شدن میزان اسید، هر دو مکانیسم دیفوزیون و فرسایش در آزادسازی دخالت داشتند.

در بررسی فرمولاسیون‌های حاوی اسید تارتریک شرایط مشابه با فرمولاسیون‌های حاوی اسید اسکوربیک و اسید سیتریک مشاهده گردید. به عبارت دیگر در فرمولاسیون F14 که دارای اسید به میزان ۵۰ درصد پلیمر بوده شرایط مستقل از pH مشاهده گردید (P=0.234) ، اما در فرمولاسیون F15 با افزایش میزان اسید به نسبت ۱:۱ شرایط مستقل از pH ایجاد شد (P=0.085) ، و اختلاف معنی‌داری بین رهش دارو در محیط اسیدی و بازی دیده نشد.

بررسی مکانیسم آزادسازی، تأثیر هر دو مکانیسم دیفوزیون و فرسایش در را نشان می‌دهد. بهترین همخوانی نیز با مدل هیگوشی دیده شد.

بحث

در این پژوهش تاثیر یک پلیمر هیدروفیل (HPMC K4M) و سلولز استات فتالات و برخی از اسیدهای الی بر سرعت و کینتیک رهش دیلتیازم هیدروکلراید به‌عنوان یک داروی‌بازی از ماتریکس‌های مربوطه و امکان دسترسی به آزادسازی مستقل از pH مورد بررسی قرار گرفت. آزمایشات اولیه بر روی خصوصیات فیزیکوشیمیایی قرص‌های ماتریکسی شامل یکنواختی وزن، سختی، فرسایش، استحکام کششی و تعیین مقدار انجام گردید. نتایج نشان می‌دهد که میزان دارو در تمام فرمولاسیون‌ها در محدوده ۹۶/۸۵ درصد تا ۹۹/۸۴ درصد قرار دارد که می‌توان نتیجه گرفت مقدار دارو در این فرمولاسیون‌ها در حد قابل قبولی می‌باشد. همچنین میزان سختی قرص‌ها در محدوده ۶۲/۲۵ نیوتن تا ۸۸/۵۱ نیوتن و درصد فرسایش بین ۰/۱۷ تا ۰/۲۸ می‌باشد که نشان دهنده مناسب بودن این دو پارامتر طبق استانداردهای مربوطه می‌باشد. در فرمولاسیون‌های F1 و F4 که حاوی مقدار یکسان دارو و مقادیر متفاوت از HPMC K4M می‌باشند، رهش دارو در محیط اسیدی بالاتر از محیط قلیایی مشاهده گردید و در محیط قلیایی تفاوت معنی‌داری بین این دو فرمول مشاهده نشد. به طور مشخص افزایش غلظت HPMC K4M در داخل ماتریکس نمی‌تواند به طور معنی‌دار پروفایل رهش دارو را تغییر دهد. پس در مورد فرمولاسیون‌های مذکور تنها عامل موثر در بروز این اختلافات تفاوت حلالیت دارو در محیط اسیدی و قلیایی است. دیلتیازم یک داروی بازی است و بالطبع در محیط بازی حلالیت کمتر و در نتیجه رهش آهسته‌تری نسبت به محیط اسیدی دارد(۲۲ تا ۲۴). همچنین HPMC K4M تحت تاثیر تغییرات pH قرار نگرفته و در محیط‌های مختلف انحلال جهت کنترل رهش دارو ژل تشکیل می‌دهد(۲۵). با توجه به نتایج کینتیک مشخص شد که رهش دارو از فرمولاسیون‌های F1 و F4 با مکانیسم انتشار صورت می‌گیرد، چون آزادسازی دارو توسط دوعامل انتشار و انحلال پلیمر انجام می‌شود. در فرمولاسیون‌های F7 و F8 و F9 با افزایش لاکتوز رهش دارو به معنی‌داری افزایش یافت. لاکتوز یک اکسیپیان (excipient) با حلالیت مستقل از pH می‌باشد که به ماتریکس‌های HPMC K4M در نسبت‌های مختلف اضافه گردید. مکانیسم‌های مختلفی در این رابطه ارائه گردیده است. لاکتوز باعث کم شدن درصد پلیمر در ماتریکس شده وبنابراین باکاهش درصد پلیمر، استحکام و قوام لایه ژلی تشکیل شده در اطراف ماتریکس نیز کاهش می‌یابد و محیط انحلال راحت‌تر و آسان‌تر به داخل ماتریکس نفوذ کرده و دارو نیز از آن به درون محیط انحلال انتشار پیدا می‌نماید. از طرف دیگر

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-05]

www.SID.ir

افزایش مقدار اجزای محلول در آب مثل لاکتوز در داخل ماتریکس باعث افزایش تخلخل شبکه پلیمری موجود شده، بنابراین سرعت رهش دارو افزایش می‌یابد(۱۷). با اضافه شدن لاکتوز هر دو مکانیسم انتشار و فرسایش در فرمول‌های فوق تاثیر می‌گذارد که به کاهش غلظت پلیمر در داخل ماتریکس و کاهش ویسکوزیته لایه ژلی مربوطه می‌باشد. در فرمولاسیون F2 با جایگزینی ۲۵ درصد از HPMC K4M با سلولز استات فتالات (CAP) رهش مستقل از pH مشاهده نشد. اما وقتی که این مقدار در فرمولاسیون F3 به ۵۰ درصد افزایش یافت، شاهد رهش مستقل از pH می‌باشیم. در واقع میزان CAP در داخل ماتریکس اهمیت بسزایی دارد.

CAP در محیط اسیدی نامحلول است و بنابراین در داخل ماتریکس باقی می‌ماند و مانند یک سد انتشاری در مقابل آزادسازی دارو در pH های پایین عمل می‌نماید. اما در بافر فسفات با pH معادل۷/۲ این پلیمر حل شده و بنابراین به صورت یک عامل ایجادکننده منافذ در ماتریکس عمل می‌نماید. ایجاد این منافذ پر از آب باعث تسریع آزادسازی دارو در pH بالا شده، بنابراین کاهش آزادسازی در اثر کاهش حلالیت دارو را جبران می‌نماید. در فرمولاسیون‌های F5 و F6 که میزان پلیمر و CAP در آنها نسبت به F3 کمتر می‌باشد، رهش مستقل از pH مشاهده نشد چون این مقدار CAP قادر به کنترل رهش دارو در محیط اسیدی و نزدیک نمودن آن به محیط قلیایی نمی‌باشد. در واقع با توجه به نتایج حاصله حداقل مقدار CAP برای ارائه چنین اثری ۲۵ درصد در کل فرمول می‌باشد. روش دیگر براساس روکش دادن قرص‌ها و یا پلیت‌ها و همین طور استفاده از اسیدهای ارگانیک به عنوان محافظ pH در داخل هسته می‌باشد. بدون اسیدهای آلی زمانی که pka داروی بازی ضعیف یا pH ای که دارو در آن رسوب می‌کند توسط pH مایعات روده‌ای افزایش می‌یابد، رسوب باز آزاد اتفاق می‌افتد، داروی رسوب کرده دیگر قادر به انتشار از طریق روکش نیست و بنابراین آزاد نمی‌شود. این مسئله با افزودن اسیدهای آلی مثل سوکسنیک، آدیپیک، تارتریک یا سیتریک اسید، به قرص یا فرمولاسیون پلیت حل شده است. با حفظ pH پایین در هسته، بسته به نوع و مقدار اسید افزوده شده، آزادسازی پایدار دارو در رنج وسیعی از pH می‌تواند به دست آید. در فرمولاسیون‌های F10 و F11 اسید سیتریک به ترتیب به میزان ۵۰ درصد و ۱۰۰ درصد نسبت به پلیمر وارد شده است، که رهش دارو در محیط اسیدی و قلیایی در هر دو فرمول تفاوت معنی‌داری ندارد. اما با افزایش میزان اسید سیتریک در فرمولاسیون F11 و ثابت نگهداشتن مقدار پلیمر رهش دارو به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد. با افزایش میزان اسید سیتریک توانایی به تاخیر انداختن رهش دارو کاهش پیدا می‌کند. اسید سیتریک با افزایش میزان تخلخل ماتریکس باعث سست شدن ساختار ماتریکس می‌گردد، در نتیجه با افزایش میزان اسید سیتریک رهش دارو نیز بالاتر می‌رود(۲۶). اسید سیتریک در فرآورده‌های دارویی به عنوان ماده اسیدی جهت تنظیم pH و همچنین به عنوان آنتی اکسیدانت سینرژیستیک استفاده می‌شود. pH محلول مائی ۰/۱N اسید سیتریک معادل ۲/۲ می باشد. بنابراین می توان چنین تصور کرد که اسید سیتریک می تواند pH پایین را در داخل ماتریکس بدون وابستگی به pH مایعات بیولوژیک نگه دارد. بدین ترتیب افزایش حلالیت و سرعت انحلال دیلتیازم هیدروکلراید رخ می دهد.تسهیل انحلال دیلتیازم هیدروکلراید در محیط اسیدی با معادله بافر یا هندرسن هاسلباخ قابل توجیه است. بر این اساس حلالیت دیلتیازم در بافر با pH معادل ۱/۲ بالا می‌باشد در حالی‌که در بافر با pH معادل ۷/۲ به طور کامل در حد پایینی است. در ماتریس‌هایی که نسبت بالاتری از اسید سیتریک را در خود دارند، رهش دارو به فرآیند انتشار کنترل شده نزدیک‌تر است. در ماتریس‌هایی با مقدار بالای اسیدسیتریک رهش دارو وابستگی کمتری به Relaxation پلیمر دارد که ناشی از

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-05]

www.SID.ir

نفوذ سریع‌تر آب و بنابراین هیدراسیون سریع‌تر و تشکیل لایه ژلی سست‌تر پس از انحلال و آزاد شدن اسید سیتریک می‌باشد. مشخص شده است در ماتریکس‌هایی با محدودیت در تورم، مثل فرمولاسیون‌هایی با نسبت پایین‌تر اسید سیتریک، رهش دارو با مکانیسم Relaxation پلیمر صورت می‌گیرد. ماتریکس‌هایی که مقدار اسید سیتریک در آنها پایین باشد لایه ژلی غلیظ تری ایجاد کرده میزان پیچ و خم ژل افزایش می‌یابد؛ بنابراین راه انتشار پیچیده‌تر شده و سرعت انتشار کاهش می‌یابد. درفرمولاسیون‌های F12 و F13 اسیداسکوربیک به ترتیب به میزان ۵۰ درصد و ۱۰۰ درصد نسبت به پلیمر اضافه شده است که میزان آزادسازی دارو در این دو فرمول و در محیط‌های اسیدی و قلیایی تفاوت معنی‌داری ندارد. با افزایش مقدار اسید اسکوربیک در فرمول F13 و ثابت ماندن مقدار پلیمر رهش دارو به صورت معنی‌داری افزایش می‌یابد. در فرمولاسیون‌های F14 و F15 اسید تارتریک به میزان ۵۰ درصد و ۱۰۰ درصد نسبت به پلیمر به ترتیب اضافه شده است که سرعت رهش دارو در محیط‌های اسیدی و قلیایی تفاوت معنی داری ندارد. در فرمولاسیون F15 با افزایش اسید تارتریک و ثابت نگهداشتنمیزان پلیمر رهش دارو به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد. در هر دو مورد فوق با افزایش میزان اسید اسکوربیک و اسید تارتاریک pH داخل ماتریکس بیشتر کاهش یافته و همچنین میزان تخلخل ماتریکس پس ازحل‌شدن اسیدهای آلی افزایش بیشتری می‌یابد. بنابراین رهش دارو با سرعت بیشتری صورت می‌پذیرد. pKa اسید سیتریک ۶/۴- ۳/۱۵ و حلالیت آن ۱۳۳g/100ml ، pKa اسید اسکوربیک ۱۱/۸-۴/۳ و حلالیت آن ۳۳g/100ml ، pKa اسید تارتریک ۴/۳۶- ۳/۰۲ و حلالیت آن ۱۳۳g/100ml می‌باشد. با توجه به اطلاعات مذکور و با عنایت به حلالیت مشابه و pKa نزدیک به هم اسید سیتریک و اسید تارتریک می‌بایستی رهش دیلتیازم از فرمولاسیون‌های حاوی این دو اسید نزدیک به یکدیگر باشد که نتایج حاصله این مسئله را تایید می‌کند. در مورد اسید اسکوربیک که نسبت به دو اسید قبلی pKa کمتری دارد انتظار می‌رود نتواند pH داخل ماتریکس را به اندازه دو اسید قبلی کاهش دهد، بنابراین رهش دارو از فرمولاسیون‌های حاوی اسید اسکوربیک با سرعت بیشتری رخ دهد، نتایج حاصله با این تئوری تطابق دارد. در واقع این اسیدها یک محیط اسیدی ثابت را داخل قرص‌ها ایجاد می‌نمایند. این اسیدها ترجیحاً باید به آهستگی حل شده، در کل مدت رهش دارو در داخل قرص باقی بمانند. مستقل از pH محیط انحلال، pH داخل ماتریکس باید اسیدی باشد و حلالیت داروی بازی ضعیف همواره بالا باشد در این حالت رهش دارو مستقل از pH می‌باشد. که چنین شرایطی با اسید سیتریک و تارتریک بهتر فراهم می‌گردد.

در نهایت با توجه به نتایج حاصله می‌توان گفت، کاربرد همزمان پلیمری نظیر HPMC K4M و سلولز استات فتالات با نسبت حداقل ۱:۱ رهش دارو را به صورت مستقل از pH ارائه می‌نماید. همچنین کاربرد همزمان HPMC K4M و اسیدهای آلی نظیر اسید سیتریک، اسید اسکوربیک و اسید تارتریک با نسبت حداقل ۱:۲ رهش مستقل از pH زا برای دیلتیازم هیدروکلراید فراهم می‌آورد. در این بین اسید سیتریک و اسید تارتریک نسبت به اسید اسکوربیک اثرات مناسب‌تری را در ایجاد رهش تاخیری و مستقل از pH ارائه می‌نمایند.

سپاسگزاری

بدینوسیله از حمایت مالی حوزه معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه تشکر می‌گردد. این تحقیق حاصل نتایج پایان نامه خانم آرزو آقاپور دکتر داروساز دانشگاه علوم پزشکی مازندران می‌باشد.

Archive of SID
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-05]
www.SID.ir

فهرست منابع

1. Chien TW, In: Novel Drug Delivery Systems, 2nd. Ed., Marcel Dekker, New york, 1992; pp.43-137.
2. Dabbagh MA, Ford JL, Rubinstein MH, Hogan JE. Effect of polymer particle size & compaction pressure and hydrophilic pollymers on drug release from matrices containing ethyl celluose, ***Int J Pharm*** 1996; 140: 85-95.
3. Akbari J, Adrangui M, Farid Dj, Siahi MR, Saeedi M, Nokhodchi A. The effects of various factors on the release rate of a poorly soluble drug from HPMC matrices, ***STP Pharma Sci*** 2000; 6: 473-478.
4. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology, Sixth ed. New York: Appleton and Lang; 1995. P 224.
5. Shahraz S, Ghaziani T. A Comprehensive Textbook of Drug Information,1st ed. Tehran: Taimorzadeh Publication; 2002. P 236-7.
6. Martindale. The Complete Drug References, 35th ed. London. Chicago: Pharmaceutical Press; 2007. P: 1136.
7. Timmins P, Delargy AM, Howard JR. Optimization and characterization of a pH- independent extended- release hydrophilic matrix tablet, ***Pharm Drug Technol*** 1997; 2(1): 25-31.
8. Thoma K, Ziegler I. The pH-independent release of fenoldopam from pellets with insolunle film coats, ***Eur J Pharm Biopharm*** 1998; 46: 105-113.
9. Thoma K, Zimmer T. Retardation of week basic drugs. 1. improvement of availability problems with noscapine in diffusion pellets, ***Pharm Ind*** 1989; 51(1): 98-101.
10. Thoma K, Zimmer T. Retardation of weekly basic drugs.With diffusion tables, ***Int J Pharm*** 1990; 58: 197-202.
11. Thoma K, Knott F. Retardation of weakly basic drugs. 5. improvement in the release of dihydoergotamine methane sulfonate from diffustion dissage forms, ***Pharm Ind*** 1991; 53(7): 686-690.
12. Oren PL. Sustained release matrix, US Patent 4, 1990: 968,508.
13. Gabr KE. Effect of organic acids on the release patterns of weakly basic drugs from inert sustained release matrix tablets. ***Eur J Pharm Biopharm*** 1992; 38(6): 199-202.
14. Mc. Rae JT. Pharmaceutical formulation, US Patent, 1997: 97/18811.
15. Howard JR, Timmins P. Controlled release formulation, US Patent 4, 1988: 792,452.
16. Huang YB, Tsai YH, Lee SH, Chang JS, Wu PC. Optimization of pH-independent release of nicardipine hydrochloride extended release matrix tablets using response surface methodology. ***Int J Pharm*** 2005; 289: 87-95.

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-05]

www.SID.ir

17. Riis T, Bauer- Brandl A, Wagner T, Kranz H. pH-independent drug release of an extremely poorly soluble weakly acidic drug from multiparticulate extended release formulations. ***Eur J Pharm Biopharm*** 2007; 65: 78-84.
18. Dashevsky A, Kolter K, Bodmeier R. pH-independent release of a basic drug from pellets coated with the extended release polymer dispersion Kollicoat SR 30D and the enteric polymer dispersion Kollicoat MAE 30 DP. ***Eur J Pharm Biopharm*** 2004; 58: 45-49.
19. Thoma K, Ziegler I. Simultaneous quantification of released succinic acid and a weakly drug compound in dissolution media. ***Eur J Pharm Biopharm*** 1998; 46: 183-190.
20. Varma MVS, Kaushal AM, Garg S. Influence of micro-environmental pH on the gel layer behavior and release of a basic drug from various hydrophilic matrices. ***J Control Release*** 2005; 103: 499-510.
21. Azarmi S, Farid J, Nokhodchi A, Bahari-Saravi SM, Valizadeh H. Thermal treating as a tool for sustained release of indomethacin from Edragit RS and RL matrices. ***Int J Pharm*** 2002; 246:171-177.
22. Bravo SA, Lamas MC, Salomon CJ. In-vitro studies of diclofenac sodium controlled- release from biopolymeric hydrophilic matrices.***J Pharm Pharm Sci*** 2002; 5: 213-219.
23. Tiwari SB, Murthy TK, Pai MR, Mehta PR, Chowdary PB. Controlled release formulation of tramadol hydrochloride using hydrophilic and hydrophobic matrix system. ***AAPS Pharm Sci Tech*** 2003; 4: Article 31.
24. Mohammadi Samani S, Montaseri H, Kazemi A. The effect of polymer blends on release profiles of diclofenac sodium from matrices. ***Eur J Pharm Biopharm*** 2003; 55: 351-355.
25. Bravo SA, Lamas MC, Salomon CJ. Swellable matrices for the contolled-release of diclofenac sodium: Formulation and in-vitro studies. ***Pharm Dev Technol*** 2004; 9: 75-83.
26. Espinoza R, Hong E, Villafuerte L. Influence of admixed citric acid on the release profile of pelaserin hydrochloride from HPMC matrix tablets. ***Int J Pharm*** 2000; 201: 165-173.

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-05]

www.SID.ir