

Evaluation of thermal treating on release rate of theophylline from Eudragit RS and HPMC K4M containing liquisolid systems

Katayoun Morteza-Semnani¹,
Majid Saeedi²,
Jafar Akbari³,
Mohammad Zahedi⁴,
Hamid-Reza Kelidari⁵

¹ Professor, Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Professor, Department of Pharmaceutics, Pharmaceutical Sciences Research Centre, School of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Associate Professor, Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Student of Pharmacy, Student Research Committee, School of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Resident, Department of Pharmaceutical Sciences, Pharmaceutical Sciences Research Centre, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received June 18, 2013; Accepted February 25, 2014)

Abstract

Background and purpose: The potential of liquisolid systems for increasing drug dissolution has been proved in many researches. Recent studies have shown that liquisolid technique is a new and promising method for controlling the dissolution rate of drugs. Based on thermal treating effect on polymer structure, in this study the effects of thermal treating on theophylline release from liquisolid compacts containing Eudragit RS PO and HPMC (hydroxypropyl methylcellulose) were evaluated.

Materials and methods: Theophylline was dispersed in PEG 200 as the liquid vehicle. Then a binary mixture of carrier coating materials (Eudragit or HPMC as the carrier and silica as coating material with 2:1 ratio) was added to the liquid medication under continuous mixing in a mortar for 10 minutes. The mixture was compressed using the manual tableting machine, and then treated in 50, 60, and 70 °C for several periods of times. The release profiles were evaluated. The differential scanning calorimetry (DSC) and fourier transform infrared (FTIR) were used to evaluate any interaction between theophylline and the other components in liquisolid formulations.

Results: Thermal treating showed significant decrease in drug release from Eudragit RS containing liquisolid systems. The thermal treating time showed significant effect on theophylline release. This was not observed in liquisolid tablets containing HPMC. DSC and FTIR showed no complexation between drug and polymer and no change in drug polymorphism.

Conclusion: The liquisolid technique could be used for design controlled release systems. Thermal treating could affect drug release by affect on polymer structure.

Keywords: Thermal treating, liquisolid, Eudragit RS, dissolution, differential scanning calorimeter (DSC), Fourier transform infrared (FTIR)

بررسی تأثیر اعمال حرارت بر کنترل سرعت آزادسازی تنوفیلین از ماتریس‌های حاوی پلیمرهای اودراجیت RS و HPMC K۴M با استفاده از روش مایع به جامد

کتایون مرتضی سمنانی^۱مجید سعیدی^۲جعفر اکبری^۳محمد زاهدی^۴حمیدرضا کلیدری^۵

چکیده

سابقه و هدف: پتانسیل سیستم‌های مایع به جامد (Liquisolid) جهت افزایش ویژگی‌های انحلال داروهای نامحلول در آب، در سال‌های اخیر بررسی شده و به اثبات رسیده است. با توجه به تأثیر اعمال حرارت بر ساختار پلیمرها، در این مطالعه تأثیر اعمال حرارت بر روند رهش تنوفیلین از قرص‌های مایع به جامد حاوی پلیمرهای اودراجیت و HPMC (Hydroxypropyl methylcellulose) مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در پژوهش حاضر از پلیمرهای اودراجیت و HPMC (به عنوان حامل) و سیلیکا (به عنوان عامل پوشاننده) با نسبت ۲:۱ استفاده گردید. پس از تهیه قرص، از اعمال حرارت در سه دمای ۵۰، ۶۰ و ۷۰ درجه سانتی گراد در زمان‌های مختلف استفاده شد و روند انحلال دارو مورد بررسی قرار گرفت. جهت بررسی تداخل بین تنوفیلین و سایر اجزای فرمولاسیون، روش‌های طیف مادون قرمز (Fourier transform infrared) FTIR و (Differential scanning calorimetry) DSC مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها: در فرمولاسیون‌های مایع به جامد تهیه شده با پلیمر اودراجیت، اعمال حرارت به شکل معنی‌داری سبب کاهش سرعت آزادسازی دارو گردید که با میزان دمای مربوطه و مدت زمان اعمال حرارت رابطه مستقیم داشت. این امر در مورد قرص‌های حاوی پلیمر HPMC مشاهده نشد. بررسی طیف‌های FTIR و DSC مربوطه حاکی از عدم تداخل دارو و پلیمر بود؛ به عبارت دیگر کنترل سرعت آزادسازی ناشی از روش تهیه قرص‌ها با استفاده از سیستم‌های مایع به جامد تأیید گردید.

استنتاج: تهیه روش مایع به جامد می‌تواند به عنوان روشی برای فرمولاسیون فرآورده‌های با رهش کنترل شده به کار رود، همچنین اعمال حرارت با تغییر ساختار پلیمر، بر این روند آزادسازی مؤثر می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: اعمال حرارت، مایع به جامد، اودراجیت RS، انحلال، DSC، FTIR

مقدمه

روش‌های گوناگونی برای افزایش یا کنترل روند انحلال و به

دنبال آن تغییر روند جذب و تنظیم فراهمی زیستی داروها به

انجام رسیده است. از این میان، می‌توان به استفاده از اشکال

در تمامی فرآورده‌های خوراکی، اولین گام در روند جذب

دارو، آزادسازی آن از شکل دارویی می‌باشد. در سال‌های اخیر،

این تحقیق حاصل پایان‌نامه دکترای داروسازی به شماره ۳۱۶ مصوب دانشگاه علوم پزشکی مازندران می‌باشد.

E-mail: majsaeeedi@yahoo.com

مؤلف مسئول: مجید سعیدی - ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده داروسازی.

۱. استاد، گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استاد، گروه داروسازی صنعتی (فارماسیوتیکس)، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. دانشیار، گروه داروسازی صنعتی (فارماسیوتیکس)، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. دانشجوی دکترای داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۵. دستیار، گروه علوم دارویی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۳/۲۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۱۱/۹ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۱۲/۶

پلی-مورف، کوچک کردن اندازه ذرات، پراکندگی جامد، ترسیب همراه (Co-Precipitation)، لیوفیلیزاسیون، میکروانکپسولاسیون و استفاده از شکل مایع یا محلول دارو در کپسول‌های ژلاتینی اشاره نمود و در این میان نیز روش مایع به جامد (Liquisolid compacts) جزء روش‌های جدید و مورد اقبال می‌باشد (۵-۱). در این روش، ابتدا با استفاده از یک حلال غیر فرار، دارو از شکل پودر به صورت محلول یا سوسپانسیونی در می‌آید و سپس با اختلاط مایع فوق با اکسی‌پیان‌های مناسب، پودر مناسب با قابلیت تراکم پذیری تهیه می‌گردد.

Liquisolid compacts به صورت پودرهایی با ریزش مناسب و قابلیت تراکم پذیری بالا می‌باشند. با استفاده از یک پودر مناسب که توان خشک نمودن این پراکندگی را داشته باشد و بتواند یک مخلوط قابل تبدیل شدن به فرم قرص را داشته باشد، محلول یا سوسپانسیون دارو مخلوط می‌شود تا یک پودر مناسب برای پرس شدن، به دست بیاید (۶، ۷).

روش Liquisolid تکنیکی می‌باشد که برای تهیه اشکال دارویی جامد سریع آزاد شونده از داروهای نامحلول و کم محلول در آب به کار می‌رود؛ اما با جایگزینی اکسی‌پیان‌ها با پلیمرهای کنترل کننده آزادسازی دارو، می‌توان رهش کنترل شده‌ای را طراحی نمود (۱). در یک مطالعه، این روش جهت دستیابی به یک سیستم آهسته رهش برای داروی محلول پروپرانولول هیدروکلراید استفاده شده است (۸). در پژوهش دیگری، از این روش جهت آهسته رهش نمودن قرص‌های ترامادول هیدروکلراید استفاده شده است. پلیمر HPMC K۴M (Hydroxypropyl methylcellulose) به عنوان حامل در تهیه سیستم‌های جامد-مایع به کار رفته است و آنالیز آماری نتایج، تفاوت معنی‌داری را در کنترل رهش دارو در این سیستم‌ها در مقایسه با قرص‌های ماتریکسی عادی نشان داده است (۹).

تنوفیلین دارویی است که برای درمان آسم برونشیال مورد استفاده قرار می‌گیرد. بازه غلظت درمانی این دارو محدود است و جذب دارو به راحتی تحت تأثیر رژیم غذایی قرار می‌گیرد. در فرآورده‌های آهسته رهش مرسوم این دارو نیز، تنظیم روند آزادسازی دارو با مشکلات تکنیکی همراه است و

تغییرات بسیاری در بین بسته‌های تولیدی (Lot) دیده می‌شود. همین امر روند دارورسانی را با مشکل مواجه می‌سازد (۱۰). در مطالعه پیشین، داروی تنوفیلین به عنوان یک داروی مدل با حلالیت به نسبت پایین انتخاب شد و تأثیر روش Liquisolid compact با استفاده از حامل غیر فرار و پلیمرهای اودراجیت RS PO و HPMC K۴M در مقایسه با ماتریکس پلیمری ساده آن، بر سرعت آزادسازی دارو مورد بررسی قرار گرفت (۱). داروی تنوفیلین یکی از داروهایی است که به صورت اشکال دارویی آهسته رهش در بازار دارویی وجود دارد و توسعه روندهای مورد استفاده در بهبود رهش این دارو، همواره مد نظر بوده است. در این پژوهش در سیستم‌های یاد شده، برای نخستین بار از اعمال حرارت برای تأثیر بر ساختار پلیمر و تغییر رهش تنوفیلین استفاده شده است.

مواد و روش‌ها

مواد

پودر تنوفیلین از شرکت داروپخش (تهران، ایران) تهیه گردید. اودراجیت RS PO (Rohm, Germany)، HPMC K۴M ساخت انگلستان (Colorcon) و دی اکسید سیلیکون (Mingtai chemical, Taiwan) به عنوان پودرهای حامل استفاده گردید. سایر مواد شامل گلیسرین، پلی اتیلن گلیکول ۲۰۰ (PEG ۲۰۰ یا Poly ethylene glycol)، پتاسیم هیدروژن فسفات و سدیم هیدروکساید (Merck, Germany) مورد استفاده قرار گرفت.

تهیه ماتریکس‌های ساده و تهیه شده به روش

Liquisolid compacts تنوفیلین

قرص‌های ماتریکسی ساده تنوفیلین از اختلاط دارو با پلیمر با نسبت‌های مختلف تهیه گردید. بدین منظور، این مخلوط به مدت ۱۰ دقیقه در یک مخلوط کن مکعبی (Erweka, Germany) مخلوط گردید و پس از اضافه نمودن منیزیم استئرات به میزان ۱ درصد، کل فرمولاسیون (به عنوان لوبریكانت) اختلاط به مدت ۵ دقیقه دیگر ادامه یافت. سپس پودر حاصل با استفاده از

دستگاه قرص زنی تک سنبه (Korsch, Germany) و با سنبه و قالب ۱۲ میلی متری به صورت قرص تهیه گردید.

قرص های تهیه شده با روش مایع به جامد تشویدین با تکنیک Liquisolid compacts به روش زیر تهیه شد: ابتدا دارو در PEG ۲۰۰ (به عنوان بهترین حلال) با نسبت ۱:۱ پراکنده گردید. سپس مخلوط های دو گانه پلیمر (اودراجیت RS یا HPMC K۴M) و سیلیکا با نسبت ۲:۱ به پراکندگی دارو در پلی اتیلن گلیکول اضافه گردید (پلیمر نقش پودر حامل و سیلیکا نقش ماده پوشاننده را داشت). این مقادیر از حامل و عامل پوشاننده جهت ایجاد خواص ریزش مناسب پودر و تراکم پذیری آن کافی می باشد. مطابق روش تهیه قرص ماتریکسی ساده، از منیزیم استئارات استفاده گردید. مخلوط حاصل در دستگاه قرص زنی و با استفاده از سنبه ۱۲ میلی متری به صورت قرص تهیه گردید.

اعمال حرارت (Thermal treating)

جهت فرایند حرارت دادن، قرص ها در پلیت های شیشه ای قرار داده شد. برای اعمال حرارت در قرص ها نیز از دستگاه

گرمخانه (بهداد، ایران) استفاده شد. از هر فرمولاسیون تعداد مشخصی از قرص ها، در دماهای ۵۰، ۶۰ و ۷۰ درجه سانتی گراد به ترتیب به مدت ۱، ۳، ۵ و ۲۴ ساعت قرار گرفت. سپس قرص هایی که تحت اعمال فرایند حرارتی قرار گرفته بودند، در داخل دسیکاتور قرار گرفتند تا آزمون های مربوط بر روی آن ها انجام پذیرد. خصوصیات فرمولاسیون های مورد مطالعه در جدول شماره ۱ آمده است.

قرص های تهیه شده از نظر سختی، درصد فرسایش و مقدار ماده مؤثره مورد بررسی قرار گرفتند. سختی قرص ها با استفاده از دستگاه سختی سنج (Erweka TBH۳۰MD, Germany) و بر روی ده عدد قرص سنجیده شد. میزان فرسایش نیز با دستگاه مربوط (Erweka TDR۱۰۰, Germany) بر روی ۱۰ قرص بررسی شد و درصد فرسایش تعیین گردید. مقدار ماده مؤثره بر اساس فارماکوپه ایالات متحده، به روش اسپکتروفتومتری UV (Ultraviolet)، در طول موج ۲۷۱ نانومتر و با استفاده از منحنی استاندارد رسم شده در سه روز متوالی (Interday variation) و هر بار در سه نوبت (Interday variation) مختلف در سه نمونه تعیین گردید ($Abs = 0.058 Conc + 0.014$, $r^2 = 0.999$).

جدول شماره ۱: اجزای تشکیل دهنده و ویژگی های فرمولاسیون های Liquisolid و نمونه های شاهد مورد بررسی

فرمولاسیون دارو			اجزای تشکیل دهنده قرص (mg)			ویژگی های قرص		
دارو	PEG ۲۰۰	اودراجیت RS PO	K۴HPMC M	سیلیکا	منیزیم استئارات	دمای اعمال شده (°C)	سختی (N) (n=۳)	فرسایش (درصد) (n=۱۰)
F۱	۱۰۰	۱۰۰	۳۰۰	۱۵۰	۶/۵	-	۴۹ ± ۳	۰/۳۸
F۱-۵۰-۲۴	۱۰۰	۱۰۰	۳۰۰	۱۵۰	۶/۵	۵۰	۵۱ ± ۴	۰/۴۱
F۱-۶۰-۲۴	۱۰۰	۱۰۰	۳۰۰	۱۵۰	۶/۵	۶۰	۵۲ ± ۳	۰/۴۳
F۱-۷۰-۲۴	۱۰۰	۱۰۰	۳۰۰	۱۵۰	۶/۵	۷۰	۴۸ ± ۵	۰/۴۵
F۲	۱۰۰	۱۰۰	۴۰۰	۲۰۰	۸/۰	-	۵۸ ± ۶	۰/۳۲
F۲-۵۰-۲۴	۱۰۰	۱۰۰	۴۰۰	۲۰۰	۸/۰	۵۰	۵۵ ± ۴	۰/۴۲
F۲-۶۰-۲۴	۱۰۰	۱۰۰	۴۰۰	۲۰۰	۸/۰	۶۰	۵۴ ± ۷	۰/۳۶
F۲-۷۰-۲۴	۱۰۰	۱۰۰	۴۰۰	۲۰۰	۸/۰	۷۰	۶۱ ± ۳	۰/۳۷
F۳	۱۰۰	۱۰۰	-	۱۵۰	۶/۵	-	۷۲ ± ۶	۰/۴۴
F۳-۵۰-۲۴	۱۰۰	۱۰۰	-	۱۵۰	۶/۵	۵۰	۷۳ ± ۳	۰/۵۱
F۳-۶۰-۲۴	۱۰۰	۱۰۰	-	۱۵۰	۶/۵	۶۰	۶۹ ± ۴	۰/۴۹
F۳-۷۰-۲۴	۱۰۰	۱۰۰	-	۱۵۰	۶/۵	۷۰	۷۶ ± ۵	۰/۴۸

HPMC: Hydroxypropyl methylcellulose

PEG: Poly ethylene glycol

بررسی میزان آزادسازی

بررسی میزان آزادسازی دارو از قرص های تهیه شده با استفاده از دستگاه آزمون انحلال شماره یک فارماکوپه آمریکا در محیط مصنوعی معده (بافر ۱/۲)، به مدت ۲ ساعت و سپس در محیط بافر ۶/۸ تا زمان ۸ ساعت، بر روی ۳ نمونه از هر فرمولاسیون، انجام شد. بدین منظور از چرخش ۱۰۰ دور در دقیقه استفاده شد و نمونه گیری در زمان های ۰/۵، ۱، ۱/۵، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷ و ۸ ساعت انجام پذیرفت. در هر بار نمونه گیری، ۱۰ میلی لیتر از نمونه برداشته شد و سپس با بافر تازه جایگزین گردید. مقدار داروی آزاد شده با دستگاه اسپکتروفتومتر UV (Ultraviolet) در طول موج ۲۷۱ نانومتر و با استفاده از منحنی استاندارد اندازه گیری و درصد آزادسازی دارو نیز مشخص گردید.

بررسی کینتیک رهش دارو

بررسی کینتیک آزادسازی دارو بر اساس پنج مدل درجه صفر، درجه یک، هیگوشی و پیاس انجام گرفت. جهت بررسی کینتیک آزادسازی، داده های حاصل به مدل های درجه صفر، درجه یک و هیگوشی برازش شد و بر اساس ضریب تعیین (r^2) و مجموع مربعات تفاضل (SS)، مدل های کینتیکی مورد بررسی قرار گرفتند.

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 ماتریکس های همگن به کار می رود. در این حالت رهش دارو به وسیله نفوذ مواد محلول در ماتریکس، کنترل و محدود می شود و مکانیسم آزادسازی از

دیفوزیون پیروی می کند. در این مدل، مقدار داروی حل شده با

$$Q_t = kt^{1/2} \quad (11)$$

در مدل پیاس جزء داروی آزاد شده نسبت به داروی تام با

$$M_t/M = Kt^n \quad (12)$$

توان n ام زمان در ارتباط می باشد. در این مدل اگر n معادل ۰/۵ باشد، مکانیسم رهش از قانون انتشار فیک یا پدیده دیفوزیون پیروی می کند. اگر مقدار n ۰/۵-۱ باشد، مکانیسم دیفوزیون و فرسایش (Erosion) ماتریکس پلیمری در رهش دارو مؤثر می باشد 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 (۱۲).

آنالیز حرارتی (DSC) (Differential scanning calorimetry)

ترموگرام های نمونه های مورد بررسی (تنوفیلین، پلیمرها و سیستم Liquisolid) توسط دستگاه DSC (Differential scanning calorimeter) ساخت Perkin elmer مدل ۶ Pyris تهیه گردید. بدین منظور، نمونه های پیش گفته در پن های آلومینیومی قرار داده شد و ویژگی حرارتی نمونه ها با اعمال حرارت با سرعت ۱۰ درجه سانتی گراد در دقیقه و بین ۳۰-۳۰۰ درجه سانتی گراد بررسی شد.

طیف FTIR

طیف های FTIR (Fourier transform infrared)

نمونه های مورد بررسی (تنوفیلین، پلیمرها، مخلوط فیزیکی و سیستم Liquisolid) توسط دستگاه FTIR ساخت Perkin elmer مدل Spectrum one تهیه گردید. بدین منظور نمونه های پیش گفته با پودر برمید پتاسیم مخلوط و تحت فشار ۳-۶ تن به مدت ۳ دقیقه پرس شدند تا دیسک های ۱۰ میلی گرمی به دست آید. محدوده اسکن برابر $4000-400 \text{ cm}^{-1}$ و دقت آن 0.5 cm^{-1} بود.

آنالیز آماری

جهت آنالیز آماری داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS

نسخه ۱۱ (version 11, SPSS Inc., Chicago, IL)، آنالیز واریانس و به دنبال آن آزمون Tokey انجام پذیرفت و $P < 0/050$ مبنای معنی دار بودن تفاوت بین داده‌ها تلقی گردید. آنالیز رگرسیون خطی نیز جهت بررسی وجود رابطه بین جذب نوری و غلظت مورد استفاده قرار گرفت.

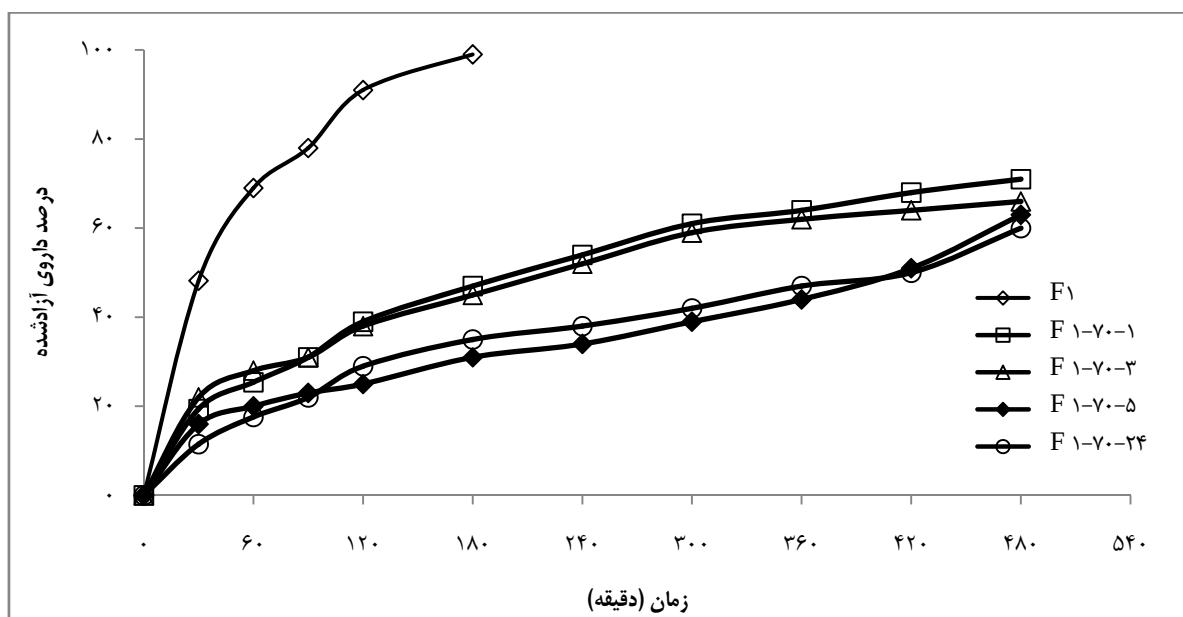
یافته‌ها

در این مطالعه، بر اساس نتایج حاصل از پژوهش پیشین (۱) از پلی اتیلن گلیکول ۲۰۰ که حلالیت بیشتری برای تثوئیلین داشت، به عنوان حلال غیر فرار، استفاده گردید. ویژگی‌های قرص‌های مورد مطالعه در جدول شماره ۱ مشاهده می‌شود. با توجه به تعداد زیاد فرمولاسیون‌های مورد مطالعه (۳۹ فرمولاسیون)، تنها داده‌های مربوط به قرص‌های سیستم مایع به جامد پیش از اعمال حرارت و موارد مربوط به پس از ۲۴ ساعت اعمال حرارت در دماهای ۵۰، ۶۰ و ۷۰ درجه سانتی‌گراد نمایش داده شده است. بررسی ویژگی‌های فیزیکی قرص‌های مورد مطالعه نشان دهنده قرار داشتن آن‌ها در محدوده قابل قبول می‌باشد. همچنین نتایج نشان می‌دهد که اعمال حرارت تغییر معنی‌داری در میزان سختی و فرسایش قرص‌ها را سبب نمی‌شود ($P > 0/050$).

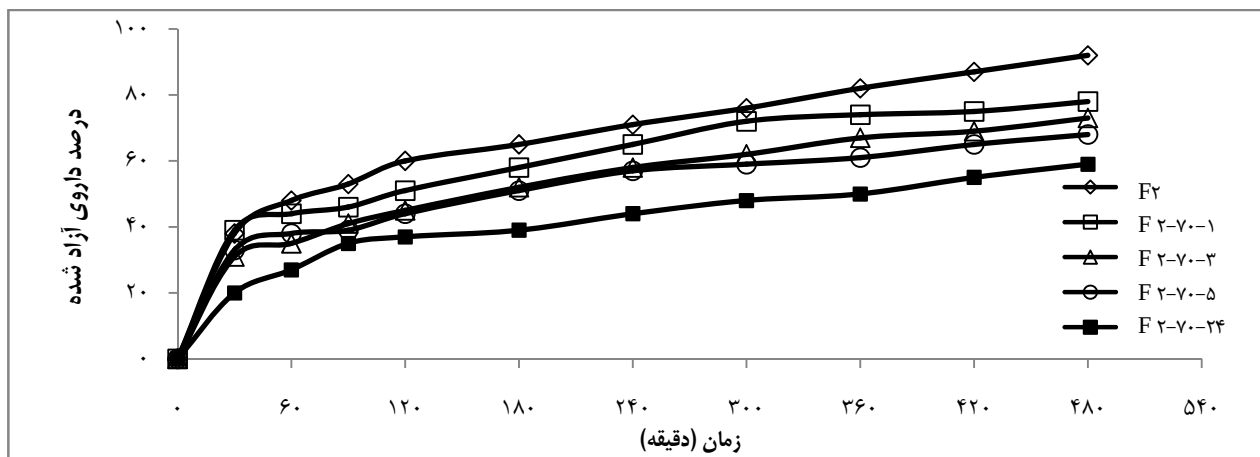
نتایج حاصل از بررسی روند آزادسازی دارو در نمودارهای شماره ۱ تا ۳ مشاهده می‌گردد. با توجه به تعداد زیاد داده‌ها، تنها نمودارهای مربوط به رهش دارو پس از اعمال حرارت ۷۰ درجه سانتی‌گراد، در طی دوره‌های زمانی مختلف ارایه شده است. داده‌های حاصل از برازش داده‌های رهش برخی از فرمولاسیون‌های منتخب به مدل‌های کینتیکی نیز در جدول شماره ۲ مشاهده می‌گردد.

آزادسازی دارو از F۱ به سرعت صورت می‌پذیرد؛ به گونه‌ای که پس از یک ساعت بخش عمده داروی موجود در قرص‌ها آزاد شده است. قرار دادن این قرص‌ها در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد، به مدت ۱ ساعت سبب شد که این میزان رهش تا حدود ۳ ساعت به تأخیر بیفتد ($P < 0/001$). قرار دادن این شکل دارویی در دمای پیش گفته به مدت ۳ ساعت موجب تأخیر رهش دارو تا حدود ۵ ساعت گردید ($P < 0/001$)، این در حالی بود که افزایش میزان اعمال حرارت به ۵ ساعت ۲۴ ساعت نیز نتیجه مشابهی را نشان داد.

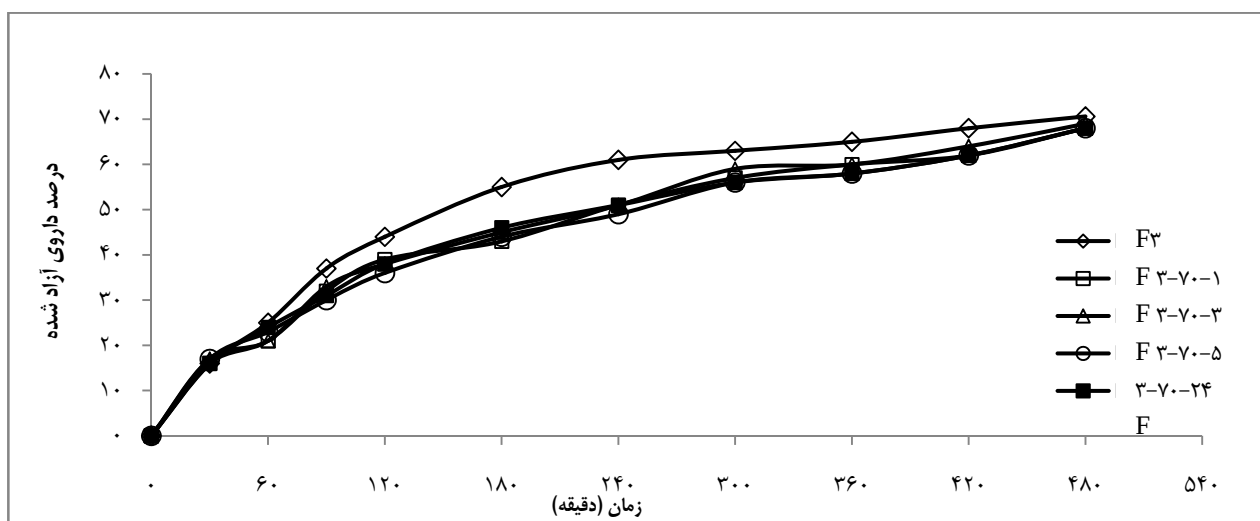
قرار دادن فرمولاسیون F۱ به مدت ۱ ساعت در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد، کاهش معنی‌داری در سرعت رهش دارو ایجاد نمود ($P < 0/001$). افزایش مدت زمان اعمال حرارت به ۳، ۵ و ۲۴ ساعت سبب تأخیر در رهش دارو گردید ($P < 0/001$).



نمودار شماره ۱: روند آزادسازی دارو در فرمولاسیون‌های F۱ و نمونه‌هایی که به مدت ۱، ۳، ۵ و ۲۴ ساعت در معرض حرارت ۷۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفته‌اند (n=۳)



نمودار شماره ۲: روند آزادسازی دارو در فرمولاسیون‌های F۲ و نمونه‌هایی که به مدت ۱، ۳، ۵ و ۲۴ ساعت در معرض حرارت ۷۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفته‌اند (n=۳)



نمودار شماره ۳: روند آزادسازی دارو در فرمولاسیون‌های F۳ و نمونه‌هایی که به مدت ۱، ۳، ۵ و ۲۴ ساعت در معرض حرارت ۷۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفته‌اند (n=۳)

جدول شماره ۲: نتایج حاصل از برازش داده‌های حاصل از بررسی آزادسازی تنوفیلین از فرمولاسیون‌های Liquisolid حاوی اودراجیت RS و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC K۴M) قبل و پس از اعمال حرارت

مدل پیاس				مدل هیگوشی				مدل درجه یک				مدل درجه صفر				فرمولاسیون
SS	r ²	n	K _n %min ⁻ⁿ	SS	r ²	K _H %min ^{-1/2}	SS	r ²	K ₁ min ⁻¹	SS	r ²	K ₀ %min ⁻¹	SS	r ²	K ₀ %min ⁻¹	
-	-	-	-	۲۴۶۹	۱	۰/۰۸۶۹	۲۰۶	۱	-۰/۰۷۳۵	۹۱۲۴	۱	۰/۰۰۶۶				F۱
-	-	-	-	۲۲۸۶۵	۰/۹۴۷	۰/۰۳۲۸	۱۰۲۰	۰/۷۵۱	-۰/۰۲۵۲	۴۳۲۴۷	۰/۸۹۳	۰/۰۰۱۴				F۱-۵۰-۲۴
۱۹۵	۰/۹۷۵	۰/۳۸۷	۰/۰۵۷۸	۲۲۸۸	۰/۸۱۶	۰/۰۳۶۶	۷۱۰۷	۰/۶۴۹	-۰/۰۰۴۱	۲۱۸۹۱	۰/۸۷۴	۰/۰۰۱۴				F۱-۶۰-۲۴
۲۲۵	۰/۹۹۱	۰/۵۹۴	۰/۰۱۵۳	۳۹۴۵	۰/۹۸۹	۰/۰۲۸۶	۹۵۸۰	۰/۹۷۹	-۰/۰۰۱۶	۲۲۷۲۷	۰/۹۶۳	۰/۰۰۱۰				F۱-۷۰-۲۴
۲/۸	۰/۹۹۷	۰/۳۱۹	۰/۱۲۹۴	۱۴۷۴۹	۰/۹۹۵	۰/۰۳۱۳	۱۱۵۳۹	۰/۹۸۱	-۰/۰۰۴۱	۴۷۵۸۷	۰/۹۵۹	۰/۰۰۱۱				F۲
۳۵۴	۰/۹۵۴	۰/۳۷۹	۰/۰۷۰۳	۵۹۰۷	۰/۹۲۹	۰/۰۲۹۴	۱۴۲۳۶	۰/۸۴۲	-۰/۰۰۲۵	۳۹۳۵۲	۰/۹۰۶	۰/۰۰۱۰				F۲-۵۰-۲۴
۷۹	۰/۹۷۴	۰/۵۳۵	۰/۰۴۸۸	۱۹۷۷۱	۰/۸۴۳	۰/۰۲۵۱	۲۷۰۹۹	۰/۸۳۱	-۰/۰۰۲۱	۵۰۱۷۶	۰/۷۲۳	۰/۰۰۰۹				F۲-۶۰-۲۴
۱۴۱	۰/۹۸۱	۰/۳۴۹	۰/۰۶۶۳	۹۲۷۴	۰/۹۷۷	۰/۰۲۱۳	۲۵۵۱۷	۰/۹۶۵	-۰/۰۰۱۳	۴۰۰۰۴	۰/۹۳۸	۰/۰۰۰۸				F۲-۷۰-۲۴
۴۰۹	۰/۹۷۳	۰/۶۰۴	۰/۰۲۲۷	۱۷۴۱	۰/۹۳۶	۰/۰۳۲۵	۱۴۸۳۵	۰/۹۲۰	-۰/۰۰۲۲	۳۵۳۲۳	۰/۸۴۱	۰/۰۰۱۱				F۳
۱۵۰۶	۰/۹۵۵	۰/۶۸۳	۰/۰۰۹۵	۲۹۰۸۴	۰/۹۶۴	۰/۰۳۴۴	۳۱۹۶	۰/۹۴۸	-۰/۰۰۲۱	۱۳۸۳۵	۰/۹۴۸	۰/۰۰۱۲				F۳-۵۰-۲۴
۱۴۴۲	۰/۹۳۶	۰/۵۹۴	۰/۰۱۸۶	۳۰۳۷	۰/۹۵۹	۰/۰۳۱۴	۱۰۹۶۹	۰/۹۵۵	-۰/۰۰۲۰	۲۷۹۴۶	۰/۹۰۱	۰/۰۰۱۱				F۳-۶۰-۲۴
۲۵۲	۰/۹۸۵	۰/۵۱۱	۰/۰۳۰۲	۴۵۳	۰/۹۸۶	۰/۰۳۰۴	۱۳۸۳۴	۰/۹۷۶	-۰/۰۰۲۰	۳۱۷۷۹	۰/۹۳۰	۰/۰۰۱۱				F۳-۷۰-۲۴

k₀: zero order release rate constant, k₁: first order release rate constant, k_H: Higuchi model release rate constant, k_p: Peppas model release rate constant, n: release exponent in Peppas model, r²: definition coefficient, ss: sum of squares of errors;

بررسی روند آزادسازی تشوفیلین پس از اعمال حرارت ۷۰ درجه نیز نتایج مشابه با اعمال حرارت در دمای ۶۰ درجه سانتی گراد را نشان داد. اعمال حرارت به میزان ۱ ساعت کاهش بسیار زیادی در سرعت رهش دارو را به همراه داشت ($P < 0/001$). این روند کاهش با اعمال مدت زمان بیشتر حرارت مشاهده گردید ($P < 0/001$)، اما آن چه در این روند مشاهده دیده شد این بود که افزایش مدت زمان اعمال حرارت سبب کندتر شدن سرعت آزادسازی می گردید ($P < 0/001$)، اما این میزان کاهش خیلی شدید نبود.

مقایسه روند آزادسازی دارو در فراورده هایی که به مدت مشابه ۱ ساعت در سه دمای ۵۰، ۶۰ و ۷۰ درجه قرار گرفته اند، نشان می دهد که تغییر معنی داری در سرعت آزادسازی پس از ۱ ساعت اعمال حرارت در دماهای ۵۰ و ۶۰ درجه سانتی گراد مشاهده نمی شود؛ اما افزایش دما سبب می گردد که تغییر آشکاری در روند آزادسازی مشاهده شود ($P < 0/010$) و همچنین افزایش مدت زمان اعمال دماهای فوق به ۳، ۵ و ۲۴ ساعت، نشان می دهد که تغییر دما به مدت زمان اعمال حرارت یکسان، سبب تغییر آزادسازی می گردد و با افزایش دما، سرعت رهش دارو نیز به شکل معنی داری کاهش می یابد ($P < 0/001$).

قرار دادن فرمولاسیون F_۲ در تنش حرارتی ۵۰ درجه سانتی گراد نشان می دهد که اعمال یک ساعت از حرارت فوق سبب کاهش در سرعت رهش دارو می گردد ($P < 0/010$). اعمال تنش حرارتی در ۶۰ درجه سانتی گراد نیز نتایج مشابهی مانند آن چه در اعمال حرارت در ۵۰ درجه سانتی گراد سبب شده بود را نشان داد. در تمامی موارد و در زمان های مختلف، اعمال حرارت سبب کاهش معنی دار در آزادسازی دارو می گردد ($P < 0/010$). اعمال حرارت در دمای ۷۰ درجه سانتی گراد سبب کاهش سرعت رهش دارو در مقایسه با فرمولاسیون اصلی (F_۲) می گردد ($P < 0/001$)، اما تفاوت مهم ۱ دو دمای پیشین این است که افزایش مدت زمان اعمال حرارت در دمای ۷۰ درجه سانتی گراد سبب کاهش معنی دار در آزادسازی دارو می گردد ($P < 0/010$). مقایسه اعمال حرارت در این دماها نشان می دهد که ۱ و ۳ ساعت تنش حرارتی در دماهای فوق، به

طور تقریبی کاهش مشابهی را در رهش دارو نشان می دهد، اما افزایش مدت اعمال حرارت به ۵ و ۲۴ ساعت سبب کاهش معنی دار آزادسازی دارو می گردد ($P < 0/050$).

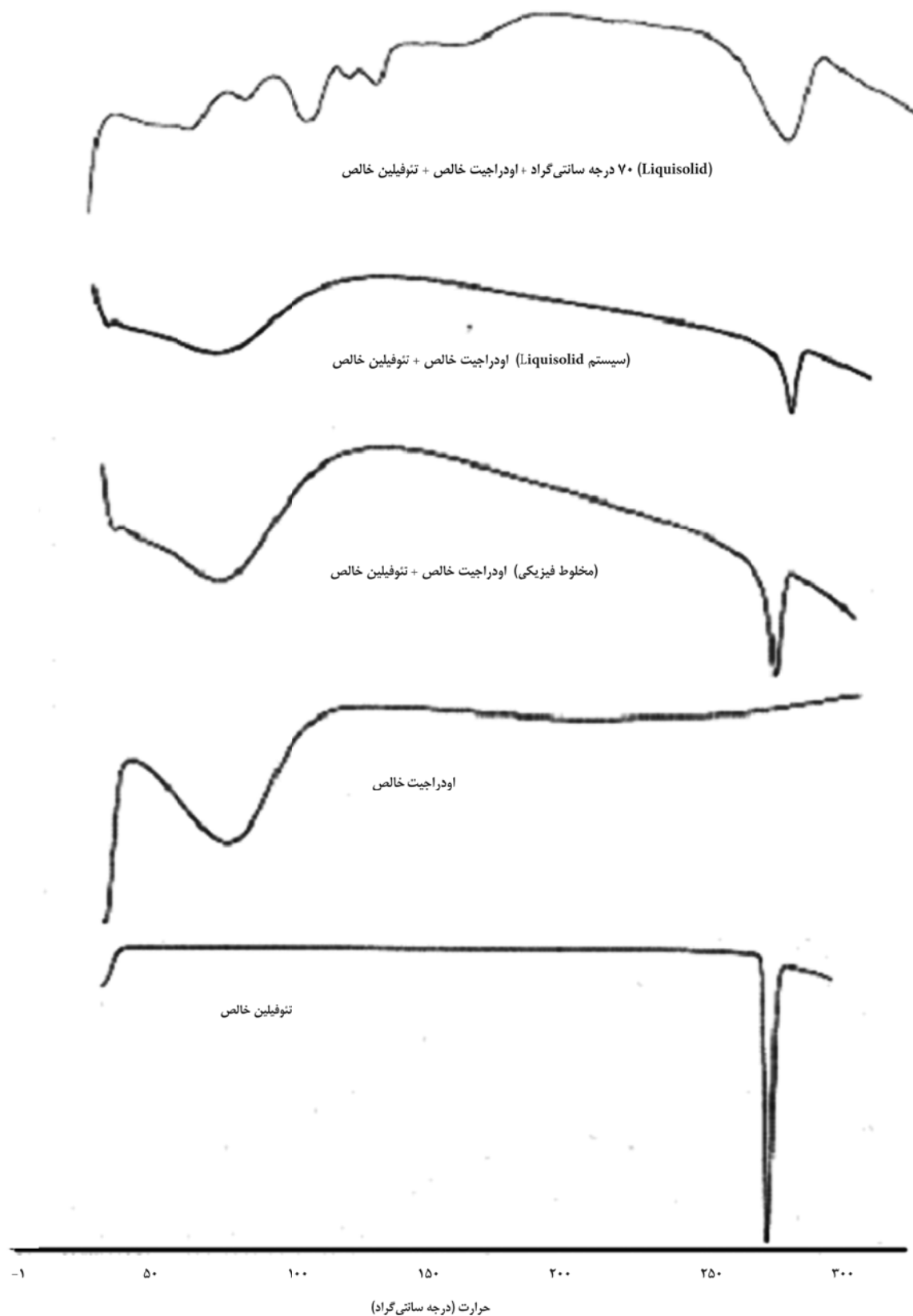
فرمولاسیون F_۳ دارای پلیمر HPMC به جای اودراجیت بود. اعمال حرارت های پیش گفته نمی تواند تأثیری بر ساختار پلیمر HPMC داشته باشد. بررسی روند آزادسازی تشوفیلین از فرمولاسیون F_۳ پس از اعمال تنش حرارتی در این دماها در مدت زمان های ۱، ۳، ۵ و ۲۴ ساعت، تأیید کننده این امر است و این اعمال حرارت، تغییر معنی داری در سرعت آزادسازی دارو به دنبال نداشت.

تصاویر شماره ۱ و ۲ نشان دهنده طیف های DSC و FTIR جهت بررسی برهمکنش های احتمالی دارو- پلیمر به ویژه در سیستم مایع به جامد می باشند. همان گونه که دیده می شود، ابتدا طیف دارو و پلیمر خالص تهیه و سپس جهت بررسی برهمکنش احتمالی مخلوط ساده (فیزیکی) دارو و پلیمر و سیستم Liquisolid دارو، قبل و پس از اعمال حرارت تهیه شد.

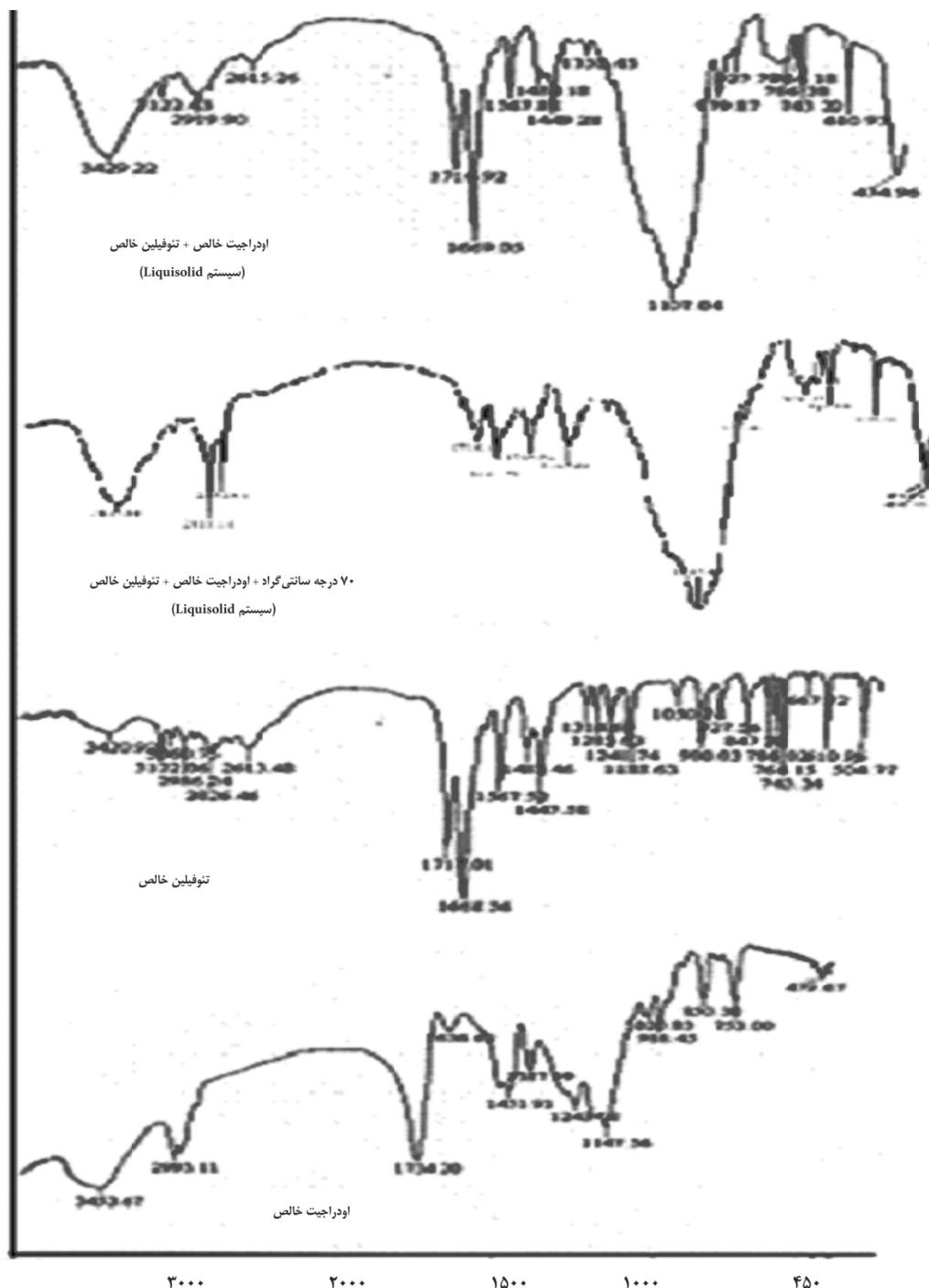
بحث

همان گونه که در جدول اجزاء فرمولاسیون (جدول شماره ۱) مشاهده می گردد، در تمامی فرمولاسیون های مورد بررسی، از یک حامل غیر فرار استفاده شد. بررسی های انجام شده بر روی سیستم های مایع به جامد نشان داده است که نوع حامل غیر فعال در سیستم Liquisolid تأثیر مستقیم بر رهش دارو دارد (۱۳). بر اساس داده های مطالعه قبلی (۱)، در این پژوهش نیز PEG ۲۰۰ (Poly ethylene glycol) با بیشترین حلالیت، به عنوان حامل غیر فرار دارو، انتخاب گردید.

استفاده از تکنیک مایع به جامد (Liquisolid) از جمله روش هایی است که برای افزایش حلالیت داروهای کم محلول استفاده می شود، اما با تغییر حامل ها می توان از این تکنیک برای کنترل آزادسازی دارو نیز بهره گرفت. در مطالعه ای که بر روی داروی مدل گریزوفلوین صورت پذیرفت، استفاده از



تصویر شماره ۱: ترموگرام DSC نمونه‌های مورد بررسی شامل تنوفیلین خالص، اودراجیت خالص، مخلوط فیزیکی دارو و پلیمر و سیستم Liquisolid تهیه شده از دارو و پلیمر با حامل PEG ۲۰۰ و سیستم مایع به جامد F۱ پس از اعمال حرارت ۷۰ درجه سانتی گراد
DSC: Differential scanning calorimetry
PEG: Poly ethylene glycol



تصویر شماره ۲: طیف FTIR نمونه‌های مورد بررسی شامل تنوفیلین خالص، اودراجیت خالص، مخلوط فیزیکی دارو و پلیمر، و سیستم Lquisolid تهیه شده از دارو و پلیمر با حامل PEG ۲۰۰ و سیستم مایع به جامد F۱ پس از اعمال حرارت ۷۰ درجه سانتی‌گراد
FTIR: Fourier transform infrared
PEG: Poly ethylene glycol

کولیکوت (Kollicoat SR ۳۰D) به شکل معنی‌داری سبب تأخیر در رهش دارو گردید (۱۴).

در مطالعه دیگری از داروی تنوفیلین همراه با پلیمرهای HPMC و اودراجیت در حضور حامل پلی سوربات ۸۰

قرص‌های مایع به جامد تهیه گردید، که به شکل مشابهی کاهش رهش دارو در حضور پلیمرهای فوق مشاهده گردید (۱۵). در همین راستا، در این مطالعه تأثیر اعمال حرارت بر سیستم‌های مایع به جامد تنوفیلین بررسی شد.

مقایسه روند آزادسازی در فرمولاسیون F1 نشان می‌دهد که پس از ۳ ساعت اعمال دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد، تغییری معنی‌دار در روند آزادسازی دارو مشاهده نمی‌شود؛ به عبارت دیگر، تغییرات اعمال شده در ساختار ماتریس پلیمری تا ۳ ساعت پس از اعمال حرارت به وقوع پیوسته است و پس از آن تغییر معنی‌داری حاصل نشده است. بررسی کینتیک آزادسازی تفاوت معنی‌داری را در رهش دارو نشان نمی‌دهد و در قرار گرفتن F1، به مدت ۱ و ۳ ساعت در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد، کینتیک رهش غالب مدل پیاس است و پس از آن مدل هیگوشی، روند رهش را توصیف می‌کند.

مقایسه فرمولاسیون F1 پس از اعمال حرارت ۶۰ درجه سانتی‌گراد، نشان می‌دهد که افزایش مدت زمان اعمال حرارت سبب تغییر در سرعت رهش دارو می‌گردد و میزان داروی آزاد شده به شکل معنی‌داری کاهش می‌یابد ($P < 0/01$). بررسی کینتیک رهش نیز بیانگر این امر است که این تغییر در سرعت آزادسازی با تغییر در مکانیسم آزادسازی نیز همراه است و بررسی توان مدل پیاس نشان می‌دهد که اعمال حرارت به میزان بیشتر، سبب تبعیت بیشتر از این مدل می‌گردد. این امر به شکل مشابهی پس از اعمال حرارت ۷۰ درجه سانتی‌گراد نیز دیده می‌شود. برازش داده‌های رهش به مدل‌های کینتیکی بیانگر این امر است که در این سری، تفاوتی در کینتیک آزادسازی دیده نمی‌شود و همگی بیشترین همخوانی را با مدل پیاس دارند. بررسی توان مدل پیاس نیز نشان می‌دهد که کینتیک رهش بیشتر بر مبنای نفوذ بر اساس مدل فیک (Fick's model) صورت می‌پذیرد.

با اعمال حرارت ۵۰ درجه سانتی‌گراد در فرمولاسیون F2، با تغییر طول مدت زمان اعمال حرارت، روند کاهش رهش دارو، بیشتر می‌گردد. اگر چه تغییر این زمان، تفاوت معنی‌داری را از دیدگاه تأثیر مدت زمان اعمال حرارت نشان نمی‌دهد. بررسی کینتیک رهش دارو نیز تفاوتی را در بین آن‌ها نشان نمی‌دهد و همگی از مدل پیاس تبعیت می‌کنند. اعمال دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد نیز نتایج مشابهی را نشان داد، اما تغییر مدت زمان اعمال حرارت، تفاوت معنی‌داری را در رهش نشان نمی‌دهد.

کینتیک رهش نیز در تمامی موارد یکسان است و از مدل پیاس تبعیت می‌کند. بررسی توان مدل پیاس نیز نشان از مکانیسم انتشار فیکی می‌باشد. در اعمال حرارت ۷۰ درجه سانتی‌گراد، اگر چه کاهش سرعت رهش دارو در مقایسه با فرمولاسیون اصلی مشاهده می‌گردد، اما بر خلاف اعمال حرارت در دماهای ۵۰ و ۶۰ درجه سانتی‌گراد، افزایش مدت زمان اعمال حرارت سبب کاهش معنی‌دار در آزادسازی دارو می‌گردد. البته کینتیک رهش دارو یکسان می‌باشد و از مدل پیاس تبعیت می‌کند.

اودراجیت از جمله پلیمرهایی است که توان کنترل آزادسازی دارو را در شکل ماتریکسی دارد (۱۶). این پلیمرها با انواع مختلف موجود می‌باشند که به صورت پودر در سیستم‌های ماتریکسی یا روکش مورد استفاده قرار می‌گیرند. این پلیمرها میزان هیدروفیلیسته کمی دارند و نفوذ آب به این پلیمرها تأثیر معنی‌داری بر روند آزادسازی دارو دارد (۱۷).

از سوی دیگر، اعمال حرارت از جمله ابزارهای مورد استفاده برای تهیه اشکال دارویی آهسته رهش حاوی اودراجیت RS و RL می‌باشد (۱۹، ۱۸). اودراجیت یک پلیمر آمورف است که دارای دمای شیشه‌ای شدن پایین می‌باشد. اعمال حرارت سبب تغییر در برهمکنش بین زنجیره پلیمری می‌شود و ساختار پلیمر تغییر می‌یابد. این امر توجیه کننده افزایش اثرات کنترل رهش دارو پس از اعمال حرارت می‌باشد (۲۰).

در فرمولاسیون‌های حاوی HPMC، بر خلاف اودراجیت که دارای دمای شیشه‌ای شدن (Tg یا Glass transition) پایین می‌باشد، اعمال حرارت در محدوده ۷۰-۵۰ درجه سانتی‌گراد، تغییری را در روند آزادسازی دارو سبب نمی‌شود. کینتیک رهش نیز به طور تقریبی الگوی مشابهی را نشان می‌دهد و الگوی غالب مدل پیاس می‌باشد. در مطالعات متعددی رابطه میان میزان پلیمر HPMC و سرعت آزادسازی دارو مشاهده می‌گردد. در بررسی این رابطه در رهش داروی آنتولول از ماتریکس‌های حاوی این پلیمر، رابطه معکوس میان محتوای پلیمر و درصد رهش دارو مشاهده گردید. به عبارت دیگر، با افزایش میزان پلیمر، سرعت آزادسازی دارو کاهش معنی‌داری را نشان داد (۲۱).

همان گونه که می توان انتظار داشت، یکی از احتمالات تغییر رفتار آزادسازی دارو در سیستم های دارورسانی، احتمال برهمکنش دارو با پلیمر یا با سایر اجزای فرمولاسیون است. با توجه به این که در این مطالعه سیستم های Liquisolid حاوی پلیمر اودراجیت رفتار دگرگون شده ای را در آزادسازی دارو نشان دادند، به بررسی این برهمکنش احتمالی با استفاده از تهیه طیف های DSC و FTIR دارو و پلیمر در دو حالت مخلوط فیزیکی و سیستم مایع به جامد پرداخته شد؛ تا با مقایسه با طیف های دارو و پلیمر خالص، برهمکنش احتمالی بررسی گردد. همان گونه که در تصویر شماره ۱ دیده می شود، دارو در حدود دمای ۲۷۴/۵ درجه سانتی گراد دارای یک پیک اندوترم می باشد. مطالعات انجام شده بر روی تنوفیلین نشان می دهد که این دارو دارای پلی مورفسم با دو شکل کریستالی I و II می باشد. شکل I از این دارو دارای یک پیک اندوترم در محدوده دمای ۲۷۴ درجه سانتی گراد می باشد که مربوط به ذوب شدن دارو است. این پیک در شکل II دارو در دمای حدود ۲۶۹ درجه سانتی گراد مشاهده می گردد (۲۲). با توجه به پیک به دست آمده در این مطالعه، تنوفیلین از نوع I می باشد. پلیمر اودراجیت نیز یک پیک اندوترم پهن از محدوده بالای ۵۰ درجه تا پیک ۷۵ درجه نشان می دهد که مربوط به دمای شیشه ای شدن آن می باشد (۲۳).

بررسی و مقایسه طیف های DSC مخلوط های ذکر شده با نمونه خالص تنوفیلین و اودراجیت حاکی از عدم برهمکنش میان پلیمر و دارو می باشد که مؤید تأثیر روش تهیه فراورده بر رهش دارو است. بررسی مخلوط فیزیکی و سیستم Liquisolid نشان می دهد که تغییری در این اندوترم در هیچ یک از دو حالت فوق دیده نمی شود. این امر هر گونه برهمکنش احتمالی دارو با پلیمر یا تغییر شکل (Polymorphism) را منتفی می سازد. بررسی فرمولاسیون پس از اعمال حرارت نیز نشان

دهنده تغییر اندوترم مربوط به حالت شیشه ای شدن می باشد. این امر بیانگر تغییر برهمکنش های میان زنجیره پلیمری و تأثیر بر روند رهش است.

بررسی طیف FTIR مربوط به تنوفیلین بیانگر پیک های اصلی در پیک های زیر می باشد:

1188 cm^{-1} مربوط به C-N، 1447 cm^{-1} مربوط به C-H خمشی، 1484 cm^{-1} مربوط به C=N کششی، 1568 cm^{-1} مربوط به C=C کششی، 1717 cm^{-1} مربوط به C=O کششی و 3420 cm^{-1} مربوط به N-H کششی می باشد.

در بررسی طیف FTIR مربوط به اودراجیت RS، پیک های زیر شاخص می باشد:

محدوده $1000-1300 \text{ cm}^{-1}$ مربوط به C-O؛ محدوده $1000-1350 \text{ cm}^{-1}$ مربوط به C-N؛ محدوده $1387-1451 \text{ cm}^{-1}$ مربوط به CH_3 خمشی؛ 1465 cm^{-1} مربوط به CH_2 خمشی؛ 1734 cm^{-1} مربوط به C=O استری کششی، ناحیه $2850-3000 \text{ cm}^{-1}$ مربوط به C-H کششی می باشد.

مقایسه طیف های FTIR مربوط به مخلوط فیزیکی اودراجیت- تنوفیلین و سیستم جامد- مایع حاوی اودراجیت- تنوفیلین و PEG ۲۰۰، تفاوتی را در پیک های اصلی دو ماده نشان نمی دهد. در خصوص تنوفیلین، پیک های مربوط به C=N کششی (1484 cm^{-1})، C=O (1668 cm^{-1})، C=O کششی (1717 cm^{-1}) و N-H کششی (3420 cm^{-1})؛ به طور تقریبی در همان محدوده و بدون تغییر در فرمولاسیون، قبل و بعد از اعمال حرارت دیده می شوند. این امر حکایت از عدم ایجاد کمپلکس در مخلوط های پیش گفته می باشد و مؤید این امر است که تغییرات حاصل در رهش دارو مربوط به تکنیک تهیه سیستم جامد- مایع است و به تشکیل کمپلکس وابسته نیست.

References

1. Saeedi M, Morteza-Semnani K, Soleymani A, Zahedi M. Evaluation of Eudragit RS and HPMC K4M Effect on Release Rate of Theophylline Using Liquisolid Systems. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2012; 21(86): 232-41. (Persian).
2. Kapsi SG, Ayres JW. Processing factors in development of solid solution formulation of itraconazole for enhancement of drug dissolution and bioavailability. *Int J Pharm* 2001; 229(1-2): 193-203.
3. Aguiar AJ, Zelmer JE, Kinkel AW. Deaggregation behavior of a relatively insoluble substituted benzoic acid and its sodium salt. *J Pharm Sci* 1967; 56(10): 1243-52.
4. Finholt P, Solvang S. Dissolution kinetics of drugs in human gastric juice--the role of surface tension. *J Pharm Sci* 1968; 57(8): 1322-6.
5. Tiong N, Elkordy AA. Effects of liquisolid formulations on dissolution of naproxen. *Eur J Pharm Biopharm* 2009; 73(3): 373-84.
6. Abul Hasan Sathali A, Deepa C. Formulation of liquisolid tablets of candesartan cilexetil. *Int J Res Pharm Sci* 2013; 4(2): 238-49.
7. Abdol Jabbar AS, Hussein AA. Formulation and evaluation of piroxicam liquisolid compacts. *Int J Pharm Pharm Sci* 2013; 5(1): 132-41.
8. Javadzadeh Y, Musaalrezaei L, Nokhodchi A. Liquisolid technique as a new approach to sustain propranolol hydrochloride release from tablet matrices. *Int J Pharm* 2008; 362(1-2): 102-8.
9. Karmarkar AB, Gonjari ID, Hosmani AH, Dhabale PN. Evaluation of in vitro dissolution profile comparison methods of sustained release tramadol hydrochloride liquisolid compact formulations with marketed sustained release tablets. *Drug Discov Ther* 2010; 4(1): 26-32.
10. Hayashi T, Kanbe H, Okada M, Kawase I, Ikeda Y, Onuki Y, et al. In vitro and in vivo sustained-release characteristics of theophylline matrix tablets and novel cluster tablets. *Int J Pharm* 2007; 341(1-2): 105-13.
11. Higuchi T. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J Pharm Sci* 1963; 52: 1145-9.
12. Peppas NA, Gurny R, Doelker E, Buri P. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *International Journal of Pharmaceutics* 1983; 15(1): 25-35.
13. Saeedi M, Akbari J, Morteza-Semnani K, Enayati-Fard R, Sar-Reshteh-Dar S, Soleymani A. Enhancement of dissolution rate of indomethacin: using liquisolid compacts. *Iran J Pharm Res* 2011; 10(1): 25-34.
14. Elkordy AA, Essa EA, Dhuppad S, Jammigumpula P. Liquisolid technique to enhance and to sustain griseofulvin dissolution: effect of choice of non-volatile liquid vehicles. *Int J Pharm* 2012; 434(1-2): 122-32.
15. Nokhodchi A, Aliakbar R, Desai S, Javadzadeh Y. Liquisolid compacts: the effect of cosolvent and HPMC on theophylline release. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2010; 79(1): 262-9.
16. Nokhodchi A, Norouzi-Sani S, Siahi-Shadbad MR, Lotfipoor F, Saeedi M. The effect of various surfactants on the release rate of propranolol hydrochloride from hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)-Eudragit matrices. *Eur J Pharm Biopharm* 2002; 54(3): 349-56.
17. Gubbi S, Jarag R. Liquisolid Technique for Enhancement of Dissolution Properties of Bromhexine Hydrochloride. *Research J Pharm and Tech* 2009; 2(2): 382-6.
18. Billa N, Yuen KH, Peh KK. Diclofenac release from eudragit-containing matrices and effects of thermal treatment. *Drug Dev Ind Pharm* 1998; 24(1): 45-50.
19. Azarmi S, Farid D, Azodi-Deylami S, Ghaffari F, Nokhodchi A. The influence of thermal treatment on the release behavior of diclofenac sodium from acrylic matrices. *Pharm Dev Technol* 2005; 10(2): 233-9.
20. Gruetzmänn R, Wagner KG. Quantification of the leaching of triethyl citrate/polysorbate 80 mixtures from Eudragit RS films by differential scanning calorimetry. *Eur J Pharm Biopharm* 2005; 60(1): 159-62.
21. Lotfipoor F, Nokhodchi A, Saeedi M, Norouzi-Sani S, Sharbafi J, Siahi-Shadbad MR. The effect of hydrophilic and lipophilic polymers and fillers on the release rate of atenolol from HPMC matrices. *Farmaco* 2004; 59(10): 819-25.
22. Legendre B, Randzio SL. Transitiometric analysis of solid II/solid I transition in anhydrous theophylline. *Int J Pharm* 2007; 343(1-2): 41-7.
23. Abbaspour MR, Sadeghi F, Afrasiabi GH. Thermal treating as a tool to produce plastic pellets based on Eudragit RS PO and RL PO aimed for tableting. *Eur J Pharm Biopharm* 2007; 67(1): 260-7.