

مطالعه خصوصیات فیزیکی و روند آزادسازی تئوفیلین از پلتهای تهیه شده به روش روکش دهی در دیگ دوار

دکتر نوشین بلورچیان¹، دکتر رضا ابوفاضلی²، دکتر الهام حسامی³

تاریخ پذیرش 81/9/4

Title: Study of physical properties and release profile of theophylline pellets prepared by pan coating method.

Authors: Bolourtchian N.¹, Aboofazeli R.², Hessami E.³

Abstract: In this study, theophylline sustained release pellets were prepared by pan coating method using different additives (including PVP, acacia, corn starch, avicel PH 101, dicalcium phosphate, sucrose and HPMC) and Eudragit RS 100 and RL 100. Wet granulation and pelletization techniques were used to prepare the initial cores. After determination of physical properties, the prepared particles were coated using Eudragit solutions. Based on the results of dissolution tests, although cores containing dicalcium phosphate, PVP additives and Eudragit RS 100 as the coating agent, did not show the desirable release pattern, but mixtures of pellets with different film thickness, Showed drug release profiles which were comparable with USP criteria.

Key words: Theophylline, Pellets, Pan Coating, Sustained Release.

1- استادیار دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. 1- Assistant Professor, School of Pharmacy, Shaheed Beheshti Univ. of Medical Sciences.

2- دانشیار دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. 2- Associate Professor, School of Pharmacy, Shaheed Beheshti Univ. of Medical Sciences.

3- Pharm.D.

چکیده

در تحقیق حاضر، پلتهای آهسته رهش تتوفیلین به روش روکش دهی در دیگ دوار (Pan Coating)، با استفاده از مواد جانبی (شامل PVP، آکاسیا، نشاسته ذرت، آویسل PH 101، دی کلسیم فسفات، ساکارز و HPMC) و دو نوع پلیمر اودراژیت RS 100 و RL 100 تهیه گردید. بدین منظور روش های گرانولاسیون مرطوب و پلت سازی جهت تهیه هسته های اولیه بکار گرفته شد و هسته های بدست آمده، پس از تعیین خواص فیزیکی، با استفاده از محلول های اودراژیت روکش داده شدند. بر اساس داده های حاصل از تعیین سرعت انحلال دارو از پلتهای تهیه شده، گرچه هسته های حاوی دی کلسیم فسفات و PVP بعنوان مواد جانبی و اودراژیت RS 100 به عنوان عامل روکش دهنده، نشان دهنده سرعت انحلالی مطابق با فارماکوپه نمی باشند، ولی مخلوطی از این دسته از پلتهای با ضخامت روکش متفاوت، الگوی آزادسازی دقیقاً مطابق با فارماکوپه را نشان می دهند.

کل واژه گان: تتوفیلین، پلت، روکش دهی در دیگ دوار، آهسته رهش.

مقدمه

تتوفیلین یکی از داروهای مؤثر در درمان آسم و بیماری انسدادی برگشت پذیر ریوی بوده و دارای محدوده درمانی باریک می باشد (1). امروزه مصرف اشکال دارویی معمولی آن بدلیل جذب سریع دارو و بروز عوارض جانبی جدی در نتیجه غلظتهای سرمی بالا، کاهش یافته است (2).

لذا محققین تلاش نموده اند که به کمک طراحی فرمولاسیونهای با آزادسازی کنترل شده و آهسته، نوسانات غلظت سرمی دارو و عوارض حاصل از آن را به حداقل برسانند. فرآیند میکروانکپسولاسیون یکی از راههای دستیابی به ذرات ریز روکش داده شده از دارو با آزادسازی کنترل شده بوده و بسیار مورد توجه می باشد.

در تحقیقات انجام شده توسط Donbrow و Benita، آزادسازی تتوفیلین از میکروکپسولهای تهیه شده به روش کواسرواسیون با استفاده از اتیل سلولز، آهسته و بر اساس کینتیک درجه یک می باشد (3). از طرفی نشان داده شده است که الگوی آزادسازی تتوفیلین از میکروکپسولهای با روکش اتیل سلولز که در حضور

هیدروکسی پروپیل سلولز به شکل قرص درآمده اند، بر اساس کینتیک درجه صفر می باشد (4). همچنین استفاده از مقادیر متفاوت اودراژیت های RL و RS، به عنوان روکش ذرات دارو در ساخت میکروکپسولهای تتوفیلین، سبب دستیابی به الگوی آزادسازی مطلوب می گردد (5).

با توجه به نتایج حاصل از مطالعات Chattaraj و همکارانش، استفاده از اودراژیت RS 100 جهت ساخت میکروکپسول تتوفیلین، سرعت رهش دارو را بخوبی کنترل نموده و غلظت ثابت پلاسمایی برای مدت زمان نسبتاً طولانی ایجاد می شود (6).

Pan Coating یکی از روشهای متداول جهت ساخت پلتهای آهسته رهش می باشد (7) که تا کنون به منظور تهیه میکروکپسول تتوفیلین کمتر مورد توجه قرار گرفته است. با توجه به مزایای این روش از جمله سهولت تعمیم اطلاعات آزمایشگاهی به مقیاس صنعتی، در تحقیق حاضر، از روش فوق جهت ساخت پلتهای آهسته رهش تتوفیلین با استفاده از اودراژیت های RS 100 و RL 100 استفاده گردید.

مواد و روش کار

مواد: پودر تتوفیلین بدون آب (با مش 100)، ساخت کارخانه Boehringer Ingelheim Pharma (آلمان)، دی کلسیم فسفات، لاکتوز، آویسل PH 101، ساکاروز، نشاسته، آکاسیا، پلی وینیل پیرولیدون (PVP)، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC) و دی اتیل فتالات (DEP) ساخت شرکت Merck (آلمان)، اودراژیت های RS 100 و RL 100 ساخت شرکت Rohm Pharma (آلمان) و کلیه حلالهای مورد استفاده ساخت شرکت Merck (آلمان) بودند.

ساخت هسته های اولیه

گرانولاسیون مرطوب: در این روش ماده مؤثره به تنهایی و یا بصورت مخلوط با آویسل PH 101 یا لاکتوز به عنوان پرکننده به میزان 45% وزن خشک مخلوط پودری، به تدریج با محلول چسباننده (PVP، آکاسیا یا نشاسته ذرت) تا زمان تشکیل توده مرطوب، مخلوط گردید. پس از عبور توده مرطوب حاصل از گرانولاتور نوسانی (مدل Erweka, FGS ساخت آلمان) دارای الک 14 مش، گرانولها خشک شده و بدنبال عبور از الک با مش 16، مورد استفاده قرار گرفتند. لازم بذکر است که PVP، آکاسیا و نشاسته ذرت به ترتیب بصورت محلول مایه 10% (w/v)، موسیلاژ مایه 20% (w/v) و موسیلاژ مایه 10% (w/v) بکار گرفته شدند.

تهیه پلت: در این روش ماده مؤثره به تنهایی و یا بصورت مخلوط با ماده پرکننده (آویسل PH 101 یا دی کلسیم فسفات) و ماده چسباننده (PVP، ساکارز یا HPMC) از الک با اندازه منافذ 500 میکرون (35 مش) عبور داده شد. مخلوط حاصل در پلتایزر (مدل Erweka, UG ساخت آلمان) با زاویه 50° و سرعت چرخش 30rpm قرار گرفته مایع گرانول کننده بر

روی آن اسپری شده و زمانیکه پودر شروع به آگلومراسیون نمود، سرعت چرخش پلتایزر به 15rpm کاهش داده شد. در فواصل اسپری نمودن مایع گرانول کننده، از هوای گرم جهت خشک شدن ذرات استفاده گردید. لازم به ذکر است که در ساخت بعضی از نمونه های پلت، مواد چساننده بصورت خشک و در بعضی دیگر بصورت محلول مایه به مخلوط پودری اضافه شدند.

بررسی خصوصیات فیزیکی هسته های تهیه شده

توزیع اندازه ذرات: بدلیل توزیع اندازه ذرات متفاوت هسته های تهیه شده بر روش ساخت پلت، بررسی محدوده اندازه ذرات آنها ضروری می باشد. بدین منظور از روش الک استفاده گردید. الک های مورد استفاده دارای اندازه منافذ 297، 500، 1190 و 2000 میکرومتر (μm) می باشند.

تعیین میزان جریان پذیري: از روش غیر مستقیم تعیین زاویه سکون به روش سطح مورب (Tilting method) استفاده گردید (8). بدین ترتیب که هسته های با اندازه ذرات 500 تا 1200 (محدوده اندازه ذرات مورد استفاده در مراحل بعدی جهت روکش دهی) در محفظه ای با ابعاد $4 \times 3 \times 1 \text{ cm}$ قرار گرفت و زاویه ریزش ذرات از محفظه فوق با سطح افق تعیین و به عنوان زاویه سکون در نظر گرفته شد.

تعیین درصد فرسایش: 5 گرم از هسته های با اندازه 500-1200 μm به همراه مقادیر مشابهی ساچمه شیشه ای با اندازه حدود 3mm درون محفظه فرسایش سنج (مدل Erweka, TA ساخت آلمان) با قطر 8 inch قرار داده شد و پس از چرخش محفظه به مدت 10 دقیقه با سرعت 25rpm درصد فرسایش پذیري ذرات محاسبه گردید (9 و 10).

روکش دهی هسته ها

در این مرحله از اودراژیت های RS (محلول C1) و RL (محلول C2) هر یک به میزان 10% به عنوان پلیمر روکش دهنده، DEP (1%) به عنوان پلاستی سایزر و الکل 96° به عنوان حامل روکش دهی استفاده گردید. قبل از شروع فرآیند، هسته ها تا دمایی 30°C گرم شده (11 و 12) و سپس محلول روکش بر روی بستر ذرات در حال حرکت در داخل دیگ روکش دهی (مدل UG، Erweka ساخت آلمان) اسپری گردید. سرعت چرخش دیگ 10rpm و زاویه آن نسبت به افق 40-45° در نظر گرفته شد. در فواصل به کارگیری محلول روکش، از هوای گرم جهت تبخیر حلال استفاده شد. بخشی از هسته های

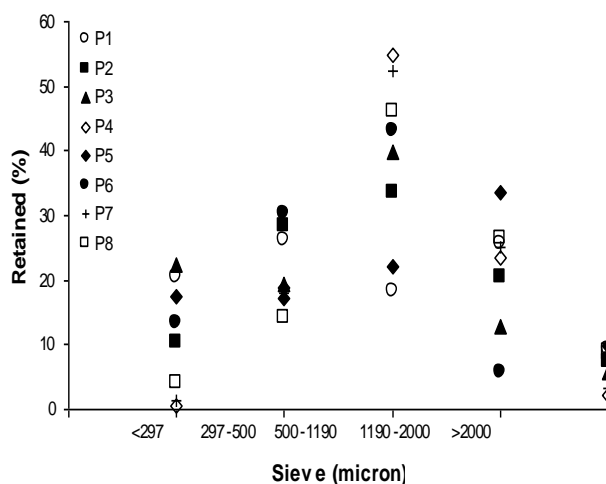
روکش داده شده با استفاده از مقادیر متفاوتی از محلول روکش 2 یا 3 مرحله روکش دهی شدند و در نتیجه پلتهایی با ضخامت روکش متفاوت تولید گردید. بدین ترتیب که هسته های WG1 طی دو مرحله با محلول روکش C1 و C2 (فرمولاسیون های F1، F2، F'2، پلتهای P3 طی دو مرحله با محلول C1 (فرمولاسیون های F3 و F'3)، پلتهای P7 طی یک مرحله با محلول C1 (فرمولاسیون F4) و پلتهای P8 طی سه مرحله با محلولهای روکش C1 و C2 (فرمولاسیونهای F5، F'5، F6، F'6 و F''6) روکش داده شدند. توجه به این نکته ضروری است که F، F' و F'' به ترتیب نمایانگر مرحله اول، دوم و سوم روکش دهی می باشند.

جدول 1- نوع و درصد اجزاء هسته های تهیه شده بر روش گرانولاسیون مرطوب و پلت و خواص فیزیکی آنها

فرمولاسیونهای گرانولاسیون مرطوب	اجزای مورد استفاده (w/w %)							فرمولاسیونهای پلت	
	تتوفیلین	آویسل PH 101	لاکتوز	PVP	آکاسیا	نشاسته ذرت	زاویه سکون (درجه) X ± SD (n = 3)		درصد فرسایش
WG1	93/98	-	-	6/02	-	-	37/67 ± 2/08	10/50	
WG2	51/79	-	42/37	5/84	-	-	38/00 ± 1/00	23/90	
WG3	51/50	42/13	-	6/37	-	-	35/67 ± 2/08	21/90	
WG4	86/81	-	-	-	13/19	-	38/33 ± 1/53	23/35	
WG5	48/25	39/47	-	-	12/28	-	37/00 ± 2/00	13/30	
WG6	51/60	42/21	-	-	-	6/19	39/33 ± 0/58	20/85	
فرمولاسیونهای پلت	تتوفیلین	آویسل PH 101	دی کلسیم فسفات	PVP	ساکاروز	HPMC	پلی سوربات 80	زاویه سکون (درجه) X ± SD (n = 3)	درصد فرسایش
P1	86/96	-	-	13/04	-	-	-	36/67 ± 2/52	23/60
P2	80/00	-	-	-	20/00	-	-	35/33 ± 1/53	25/10
P3	80/00	-	-	10/00	10/00	-	-	35/33 ± 1/53	17/65
P4	78/94	-	-	10/53	10/53	-	-	38/00 ± 2/65	24/00
P5	79/92	19/98	-	-	-	-	0/10	32/67 ± 0/58	66/10
P6	59/94	39/96	-	-	-	-	0/10	33/67 ± 2/52	27/80
P7	58/74	39/16	-	-	-	2/00	0/10	38/00 ± 2/00	10/00
P8	45/00	-	50/00	5/00	-	-	-	34/67 ± 1/53	12/50

نتایج

خصوصیات فیزیکی هسته های تهیه شده به روش گرانولاسیون مرطوب و پلت گرانولاسیون مرطوب: قسمت اول جدول 1، نوع و درصد اجزاء مورد استفاده و همچنین داده های حاصل از تعیین خصوصیات فیزیکی هسته های تهیه شده بروش گرانولاسیون مرطوب را نشان می دهد. لازم به ذکر است که از ارائه نتایج مربوط به نمونه هایی که منجر به تشکیل هسته نگردید، صرف نظر می شود. از آنجا که پیش بینی می شود ذرات دارای فرسایشی بیش از 20% در حین فرآیند روکش دهی خرد شوند، لذا نمونه های WG2، WG3، WG4 و WG6 که فرسایشی بیش از این مقدار دارند، جهت روکش دهی مورد استفاده قرار نگرفتند. در مقایسه بین گرانول های سری WG1 و WG5، فرمولاسیون WG1 به دلیل دارا بودن درصد فرسایش کمتر، عدم استفاده از پرکننده و بکارگیری چسباننده کمتر، جهت روکش دهی انتخاب شد.



نمودار 1- توزیع اندازه ذرات پلتهای تتوفیلین تهیه شده در شرایط مختلف

بررسی خصوصیات پلتهای تهیه شده

تعیین مقدار دارویی موجود در پلتهای: 100 mg از هر سری فرمولاسیون پس از خرد شدن، در بافر فسفات با pH=3 حل و میزان جذب UV ماده مؤثره در طول موج 271/5 nm با استفاده از طیف سنج مادون قرمز (Perkin Elmer، 843، ساخت انگلستان) اندازه گیری شد. سپس غلظت دارو با استفاده از معادله استاندارد محاسبه گردید.

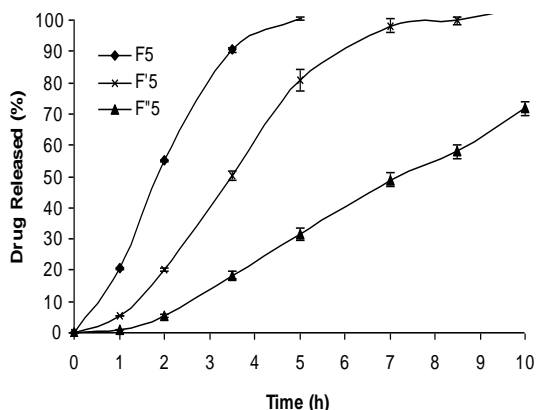
مطالعات روند آزادسازی دارو: مطابق آزمون 5 تک نگار تتوفیلین در فارماکوپه آمریکا (13) محیط انحلال در 3/5 ساعت اول 900ml بافر فسفات (pH=3) حاوی 0/02% پلی سوربات 20 (جهت بهبود ترشدن و پراکندگی ذرات) (14) است که پس از گذشت این مدت زمان با افزودن 28ml سود 5/3M، pH محیط به 7/4 رسیده و آزمایش انحلال در محیط اخیر ادامه می یابد.

دستگاه مورد استفاده، USP II از نوع پارو (Paddle) (مدل Erweka، DT6R ساخت آلمان) بوده، سرعت چرخش آن 50rpm و دمایی محیط انحلال $37 \pm 0/5^{\circ}\text{C}$ می باشد.

مقادیری از هر نمونه پلت معادل 100 mg تتوفیلین جهت انجام آزمایش مورد استفاده قرار گرفت و نمونه های برداشتی در زمانهای مختلف به مدت 15 دقیقه با سرعت 3000rpm سانتریفوژ شدند.

میزان جذب ماورای بنفش محلول شفاف رویی پس از عبور از صافی شیشه ای توسط طیف سنج UV در 271/5nm برای دو محیط مختلف با pH=7/4 و pH=3 تعیین و غلظت نمونه ها محاسبه گردید. این آزمایش برای هر سری نمونه سه بار تکرار شد.

که به سبب امکان ایجاد منفذ و تسریع آزاد سازی دارو (16)، حداقل مقدار آن به کار گرفته شده است.



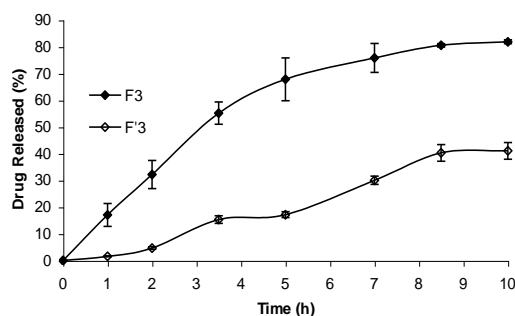
نمودار 3- آزادسازی تئوفیلین از پلتهای تهیه شده با هسته P8 و محلول روکش C1 (n=3)

با توجه به نمودار 1، درصد پلتهای با اندازه حدود 500-1200 μ m در فرمولاسیونهای P3 و P4 که حاوی دو ماده چسباننده هستند نسبت به P1 و P2 بیشتر است. هم چنین با بالا رفتن میزان آویسل PH 101 در پلت های P6 در مقایسه با P5، و با استفاده از HPMC در فرمولاسیون P7 نسبت به P5 و P6 این درصد افزایش می یابد. در عین حال که کلیه هسته های تهیه شده از ظاهر کروی تر و ریزش قابل قبولی برخوردارند ولی بر اساس جدول 2 فرمولاسیون های سری P1، P2، P4، P5 و P6 به علت فرسایش بیش از 20% جهت روکش دهی مناسب تشخیص داده نشدند.

نمودارهای آزاد سازی تئوفیلین از پلت های تهیه شده با هسته های P3 و محلول روکش C1، هسته های P8 با محلول روکش C1 و همچنین نمودار آزاد سازی تئوفیلین از سه نوع مخلوط تهیه شده از پلتهای سری F5 به ترتیب در نمودارهای 2 تا 4 آورده شده است.

بنظر می رسد که استفاده از PVP به عنوان چسباننده، در تشکیل گرانولهایی با استحکام بیشتر، مؤثرتر از آکاسیا و نشاسته ذرت می باشد. هسته های تهیه شده به صورت پلت: قسمت دوم جدول 1، نوع و درصد اجزاء هسته های تهیه شده به صورت پلت و نتایج تعیین خواص فیزیکی آنها را نشان می دهد.

همچنین نمودار توزیع اندازه ذرات پلت های تهیه شده در شکل 1 قابل مشاهده است. لازم به ذکر است که در نمونه P1 از محلول مایه 10% (w/v) PVP و در نمونه P4 از محلول فوق به همراه محلول مایه 10% (w/v) ساکارز بعنوان چسباننده استفاده گردید. در سری P2، P3 و P8 مواد چسباننده به صورت خشک به مخلوط پودر اضافه شدند.



نمودار 2- آزادسازی تئوفیلین از پلتهای تهیه شده با هسته P3 و محلول روکش C1 (n=3)

با توجه به مطالعات قبلی، استفاده از آب به عنوان مایع گرانول کننده سبب تشکیل پلتهایی با استحکام بیشتر می شود (9)، لذا در نمونه های P2، P3 و P5 تا P8 از آب به عنوان مایع گرانولاسیون استفاده گردید.

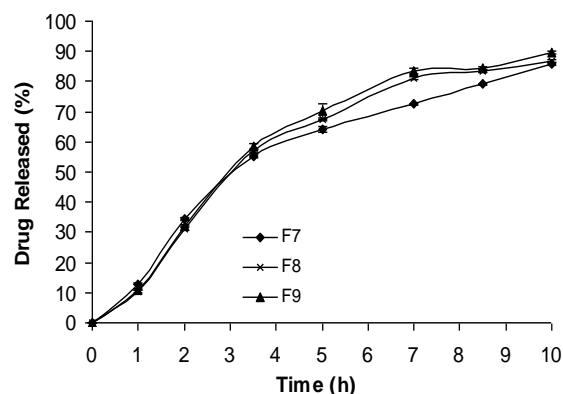
به کارگیری پلی سوربات 80 در نمونه های P5 تا P7 به دلیل ممانعت از چسبیدن پودر به جدار دستگاه می باشد. استفاده از HPMC در نمونه P7 به منظور کمک به چسبیدن ذرات و تشکیل پلت می باشد (15)

داروی آزادشده در ساعت اول به ترتیب معادل 79/89 و 87/23 می باشد. واضح است که نه تنها درصد بالایی از دارو در ساعت اول آزاد شده، بلکه افزایش ضخامت روکش، تأثیری در آهسته کردن سرعت آزادسازی نداشته است که احتمالاً بدلیل عدم یکنواختی فرآیند روکش دهی می باشد. در مورد فرمولاسیون های F2 و F'2 نیز نتایج مشابهی بدست آمد.

نمودار آزادسازی دارو از نمونه های F3 و F'3، در شکل 2 نشان داده شده است. همانگونه که ملاحظه میشود، افزایش ضخامت روکش پلیمری، در کاهش میزان آزادسازی دارو در طول زمان، به نحو چشمگیری مؤثر بوده است. همچنین روند آزادسازی از فرمولاسیون F3، با الگوی مندرج در فارماکوپه مطابقت دارد. با وجود این، بدلیل چسبندگی پلتها به جدار دیگ و عدم ریزش مناسب آنها، روکش دهی بطور یکنواخت صورت نگرفته است. از طرفی نتایج تعیین مقدار داروی این فرمولاسیونها، انحراف معیار بالایی را نشان می دهد.

به سبب مشکلات موجود در حین تهیه نمونه F4 نظیر آگلومراسیون شدید، از انجام مطالعات آزادسازی مربوط به این نمونه، صرفنظر گردید.

روند انحلال ماده مؤثره از فرمولاسیونهای F5، F'5 و F''5 در شکل 3 آمده است. این دسته از فرمولاسیونها، مشکلاتی را به هنگام تهیه، به همراه نداشته و روکش دهی بصورت یکنواخت تری صورت گرفت. انحراف معیار پایین در آزمایش تعیین مقدار و آزادسازی دارو، مؤید این مطلب است. با اینحال الگوی رهش دارو از آنها، با الگوی مندرج در فارماکوپه امریکا مطابقت ندارد. همچنین بر اساس نتایج بدست آمده، میزان آزادسازی دارو از نمونه های F6، F'6 و F''6، در ساعت اول به ترتیب برابر با 92/61، 86/16 و 81/00 درصد می باشد که نشانگر



نمودار 4- آزادسازی تئوفیلین از سه نوع مخلوط تهیه شده از پلتهای سری F5 (n=3)

بحث

بنظر می رسد که استفاده از آب فاقد مواد چسباننده، جهت تشکیل پلتهای مستحکم کافی نبوده و در عین حال، حضور توأم ماده پرکننده و چسباننده، منجر به تهیه پلتهایی با ویژگیهای فیزیکی مناسبتر می گردد.

تعیین مقدار داروی موجود در پلتها: نتایج حاصل از این آزمایش نشان داد که مقدار داروی موجود در نمونه های F1، F'1، F2، F'2، F3، F'3، F4، F'4، F5، F'5، F6، F'6 و F''6 بترتیب 79، 77، 68، 65، 81، 67، 47، 40، 32، 43، 40 و 37 درصد می باشد. اختلاف محتوای داروی پلتها در مراحل مختلف روکش دهی، نشان دهنده افزایش ضخامت فیلم پلیمری و یکنواختی فرآیند روکش دهی است.

بررسی روند و الگوی آزادسازی دارو از پلتها: براساس الگوی آزادسازی از کپسولهای تئوفیلین با رهش طولانی در فارماکوپه امریکا، مقدار داروی آزاد شده در ساعت اول 30-10%، پس از 3/5 ساعت معادل 60-30%، پس از 5 ساعت معادل 80-50%، پس از 7 ساعت بیش از 65% و پس از 10 ساعت بیش از 80% می باشد. بررسی آزادسازی دارو از فرمولاسیونهای F1 و F'1 نشان میدهد که درصد

غالب در مدت زمان 3/5-10 ساعت در فرمولاسیونهای F8 و F9، کینتیک درجه یک می باشد.

جدول 2- ضرایب همبستگی (r^2) الگوهای آزادسازی درجه صفر، درجه یک و مدل هیگوشی پلتهای سری 5 و فرمولاسیونهای حاصل از اختلاط آنها

ضریب همبستگی (r^2)			محدوده زمانی (h)	فرمولاسیون
مدل هیگوشی	کینتیک درجه یک	کینتیک درجه صفر		
0/9687	0/9800	0/9229	1-5	F5
0/9586	0/9702	0/9028	1-10	F'5
0/9728	0/9686	0/9972	1-10	F''5
0/9569	0/9842	0/8886	1-10	F7
0/9979	0/9797	0/9972	3/5-10	
0/9530	0/9822	0/8799	1-10	F8
0/9591	0/9733	0/9296	3/5-10	
0/9528	0/9848	0/8802	1-10	F9
0/9546	0/9705	0/9243	3/5-10	

نتیجه گیری

بر اساس نتایج حاصل از این تحقیق، استفاده از روکش دهی در دیگ دوار (Pan Coating) روشی مؤثر در ساخت پلتهای آهسته رهش تئوفیلین بوده و اختلاط نسبتهای گوناگون پلتهای تهیه شده از پلتهای حاوی PVP و دی کلسیم فسفات با ضخامتهای متفاوت از روکش اودراژیت 100 RS، منجر به دستیابی به الگوی آزاد سازی دارو دقیقاً مطابق با فارماکوپه امریکا می شود.

عدم تأثیر اودراژیت 100 RL در کند کردن رهش دارو به میزان مطلوب است. این مسئله بدلیل قابلیت تورم بالا و نفوذپذیری زیاد این پلیمر نسبت به آب قابل توجهی می باشد.

با توجه به شکل 3، با افزایش ضخامت روکش پلیمری، سرعت آزادسازی دارو از پلتهای سری 5 کاهش یافته، و علی رغم آنکه الگوی رهش دارو از هیچیک از فرمولاسیونها به تنهایی، با الگوی مندرج در فارماکوپه مطابقت ندارد، معذالک تصور گردید که استفاده از مخلوطی از پلتهای این دسته، میتواند منجر به آزادسازی با روند دلخواه گردد. بدین منظور فرمولاسیون های F7، F8 و F9 به ترتیب ذیل تهیه شدند:

F7 متشکل از 50% از F5 و 50% از F''5
 F8 متشکل از 40% از F5، 20% از F'5 و 40% از F''5
 F9 متشکل از 40% از F5، 30% از F'5 و 30% از F''5

شکل 4، روند انحلال فرمولاسیون های فوق را نشان می دهد. براساس نتایج بدست آمده، روند آزادسازی دارو از فرمولاسیونهای حاصل از اختلاط پلتهای سری 5، (F7، F8 و F9)، همگی منطبق بر الگوی آزادسازی فارماکوپه می باشد.

در ادامه، کینتیک آزادسازی مربوط به پلتهای سری 5، هر یک به تنهایی و فرمولاسیونهای حاصل از اختلاط آنها بررسی گردید. ضرایب همبستگی بر اساس الگوهای درجه صفر، درجه یک و هیگوشی این فرمولاسیونها در جدول 2 آمده است.

مطابق نتایج حاصل، آزادسازی دارو از فرمولاسیون F''5 از کینتیک درجه صفر و از سایر نمونه ها از کینتیک درجه یک پیروی می کند. از طرفی الگوی

References:

- 1- Rall T. W. in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Gilman A. G., Rall T. W., Nies A. S. Taylor P. Eds., Maxwell Macmillan International Editions, Singapore, 8th ed., 1991, 618-637.
- 2- British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, British National Formulary, Pharmaceutical Press, Oxon, March 2001, No. 41, 140.
- 3- Benita S., Downbrow M. Release kinetics of sparingly soluble drugs from ethylcellulose walled theophylline microcapsules, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1982, 34: 77-82.
- 4- Lin S. Y., Effect of excipients on tablet properties and dissolution behavior of theophylline tableted microcapsules under different compression forces, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1987, 77: 643-646.
- 5- Chang R. K., Hsiao C. Eudragit RL and RS pseudolatices; properties and performance in pharmaceutical coatings as a controlled release membrane for theophylline pellets, Drug-Dev.-Ind.-Pharmacy, 1989, 15: 187-196.
- 6- Chattaraj S. C., Das S. K., Karthikeyan M., Ghosal S. K., Gupta B. K., Controlled theophylline release from microcapsule of acrylic and metacrylic acid ester copolymer, Drug Development and Industrial Pharmacy, 1991, 17: 551-560.
- 7- Lachman L., Lieberman H. A., Kanig J. L., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lea & Febiger, Philadelphia, 3rd ed., 1986, 426.
- 8- Yokoyama T. in Powder Technology Handbook, Gotoh K., Masuda H., Higashitani K. Eds., Marcel Dekker Inc., New York, 2nd ed., 1997, 414-417.
- 9- Millili G. P., Schwartz J. B. The strength of microcrystalline cellulose pellets: the effect of granulating with water/ethanol mixtures, Drug-Dev.-Ind.-Pharmacy, 1990, 16:1411-1426.
- 10- Sienkiewicz G., Pereira R., Rudnic E. M., Lausier J. M., Rhodes C. T. Spheronization of theophylline – avicel combinations using a fluidized bed rotogranulation technique, Drug-Dev.-Ind.-Pharmacy, 1997, 23: 173-182.
- 11- Fuchs H. K., BÖssler H. M. RÖhm Pharma Polymers, Basic Information, 1997.
- 12- Schmidt P. C., Niemann F. The minwid coater; I: design and evaluation of a temperature controlled miniature fluid bed pan coater, Drug-Dev.-Ind.-Pharmacy, 1992, 18: 1907-1919.
- 13- The United States Pharmacopeia XXIII and National Formulary XVIII, US

Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, 1995, 1521-1524, 1795-1796.

14- Kawashima Y., Niwa T., Handa T., Takeuchi H., Iwamoto T., Itoh Y. Preparation of a prolong release spherical micro matrix of ibuprofen with acrylic polymer by the emulsion solvent diffusion method for improving bioavailability, Chemical Pharmaceutical Bulletin, 1989, 37: 425-429.

15- Boylan J. C., Cooper J., Chowhan Z. T. Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, Washington DC, 1986.

16- Oshlack B., Chasin M., Pedi J. F. Controlled release formulations coated with aqueous dispersions of ethylcellulose, US Patent 5472712, 1995.