بررسي تاثير عوامل مختلف در رهش دارو از پمپ اسموتيك ايندومتاسين با هسته دو لايه

جواد شكري[۱و۲*]، مريم عليزاده[۳]، داود حسن زاده[۳] و فرهاد متولي[۴]

[۱] مركز تحقيقات كاربردي دارويي دانشگاه علوم پزشكي تبريز، [۲] مركز تحقيقات نانوتكنولوژي دارويي دانشگاه علوم پزشكي تبريز، [۳] دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي تبريز، [۴] دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي كرمان

تاريخ دريافت: ۸٦/۷/٤ ، تاريخ پذيرش: ۸٦/۱۰/۱۱

Evaluation of various parameters on release of indomethacin from two-layered core osmotic pump

Shokri J.[1, 2 *], Alizadeh M.[3], Hassanzadeh D.[3] and Motavalli F.[4]

[1] Drug Aplied Research Center (DARC), Tabriz University of Medical Sciences. [2] Research Center of Pharmaceutical Nanotechnology, Tabriz University of Medical Sciences. [3] Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences. [4] Kerman University of Medical Sciences,

Received: 2007/9/26, Accepted: 2008/1/1

Objectives: The novel drug delivery systems (NDDSs) have many advantages over traditional dosage forms such as longer duration, lower side effects, more uniformly blood concentrations and more patient compliance. Oral osmotic systems are NDDSs which can release their drug contents in long period of time (24h) with constant release rate. In this study we tried to formulate osmotic pump with two layered core and evaluate the effects of some parameters on the extent and kinetics of indomethacin release from it. **Methods:** Cellulose acetate was used as film former polymer in formulation of semipermeable membrane (SPM). Dip coating method was used for coating of the core tablets and a small orifice was drilled on one side of them by using standard microdrills. The drug release was tested by standard dissolution tester (paddle apparatus) and the drug concentration in the samples was measured by UV spectrophotometer. Various formulations were compared in terms of different parameter such as D10h (percent released within 10 hours), tL (lag time), Dev_{zero} (deviation of the drug release from zero order kinetics) and RSQzero. **Results:** The results showed that SPM thickness has the significant effects on D10h and tL. tL was increased and D10h was decreased by increasing SPM thickness from 90 to 190µm regularly. The best drug release kinetic was observed in 130µm SPM thickness. Increasing orifice diameter from 350 to 800µm improved D10h and tL but improvement in zero-order release kinetic of the drug was seen only to an optimum orifice diameter (700µm) also this parameter should be optimized in formulation. The results also showed a direct relationship between the amount of caster oil as lipophilic plasticizer and tL. D10h also decreased with increasing of caster oil in SPM formulation. Omitting of glycerine as hydrophilic plasticizer produced great enhancement in tL (46.7 in presence of 1.5% glycerin vs 207.8min for formulation without glycerine). **Conclusion:** with optimization of the main system parameters such as aperture diameter, SPM thickness, type and amounts of hydrophilic and lipophilic plasticizer, we can obtain suitable drug release (near zero order) from the osmotic system

Keywords: *Osmotic pump, Formulation, Two layered core, Orifice diameter, Plasticizer. Indomethacine.*

زمينه و هدف: سامانه‌هاي نوين دارورساني ($NDDS_s$) داراي مزاياي زيادي نسبت به اشكال سنتي مي‌باشند كه از جمله آنها مي‌توان به طول اثر بيشتر، عوارض جانبي كمتر، سطح خوني يكنواخت‌تر و پذيرش بالاتر اشاره كرد. سامانه‌هاي اسموتيك خوراكي از جمله اين اشكال دارويي هستند كه مي‌توانند محتواي دارويي خود را در مدت طولاني (۲۴ ساعت) و با سرعت ثابت آزاد كنند. در اين مطالعه سعي گرديد تا علاوه بر فرمولاسيون پمپ اسموتيك ايندومتاسين با هسته دو لايه، تأثير پارامترهاي مختلف بر ميزان و كينتيك آزاد سازي ايندومتاسين از آن بررسي شود. **روش ها:** سلولز استات به عنوان پليمر تشكيل دهنده لايه نازك در فرمولاسيون غشاء نيمه تراوا بكار برده شد. براي روكش دادن هسته‌ها از روش غوطه‌ور سازي استفاده شد و اين روكش‌ها توسط مته‌هاي ريز با قطرهاي استاندارد در لايه دارو سوراخ گرديد. آزاد سازي دارو از فرمولاسيون‌هاي تهيه شده با استفاده از دستگاه اندازه‌گيري سرعت انحلال استاندارد USP (دستگاه شماره II) تعيين گرديد و غلظت دارو در نمونه‌ها بروش اسپكتر و فتومتري UV اندازه‌گيري شد. فرمولاسيونهاي مختلف با استفاده از چهار شاخص مقايسه‌اي شامل D_{10h} (درصد دارويِ آزاد شده پس از ۱۰ ساعت)، t_L (زمان تأخير آزاد سازي دارو از سامانه) و شاخص‌هاي كينتيكي شامل RSQ_{zero} (ضريب تعيين داده‌هاي انحلال از كينتيك درجه صفر) و Dev_{zero} (ميانگين انحراف داده‌هاي انحلال از كينتيك درجه صفر) مورد مقايسه قرار گرفتند. **يافته ها:** نتايج حاكي از آن است كه ضخامت روكش تاثير قابل ملاحظه اي بر ميزان D_{10h} و زمان تاخير آزادسازي فرمولاسيون ها دارد. با افزايش ضخامت غشا زمان تاخير افزايش و D_{10h} كاهش مي يابد. بهترين خصوصيات كينتيكي در ضخامت ۱۳۰ ميكرومتر مشاهده شد. افزايش قطر سوراخ زمان تاخير را كاهش و D_{10h} افزايش مي دهد اما كينتيك آزادسازي دارو با بزرگ شدن قطر سوراخ تا يك ميزان معين بهبود مي يافته و در مقادير بالاتر مجددا از كينتيك درجه صفر فاصله مي گيرد لذا بايستي قطرسوراخ اپتيمم شود. قطر اپتيمم در مورد اين سامانه ۷۰۰ ميكرومتر تعيين گرديد همچنين ارتباط معني داري بين ليپوفيليسيته پلاستي سايزر بكاررفته با زمان تاخير و D_{10h} مشاهده گرديد. به اين ترتيب كه با افزوده شدن نسبت پلاستي سايزر ليپوفيل زمان تاخير افزايش و D_{10h} كاهش معني داري پيدا كرد. با حذف پلاستي سايزر هيدروفيل (گليسرين) زمان تاخير از ۴۶/۷ دقيقه به ۲۰۷/۸ دقيقه افزايش يافت. **نتيجه گيري:** با بهينه سازي پارامترهاي مهم سامانه از قبيل قطر سوراخ، ضخامت غشاي نيمه تراوا، نوع و درصد پلاستي سايزرها مي توان به رهش مناسب و نزديك به درجه صفر دارو از سامانه دست يافت.

واژه هاي كليدي: *پمپ اسموتيك ، فرمولاسيون، هسته دولايه، قطر سوراخ ، پلاستي سايزر، ايندومتاسين.*

*نويسنده مسئول: دكتر جواد شكري، استاديار دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي تبريز ، تلفن: ۰٤۱۱-۳۳۷٦۱٤۸ نمابر: ۰٤۱۱-۳۳٤٤۷۹۸

**Corresponding Author: Dr Javad Shokri, Assistant Professor, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tel: 0411-3376148; Fax:0411- 3344798; E-mail: Shokri.j@Gmail.com*

١- مقدمه

سامانه هاي داروررساني جديد كه قادرند دارو را بطور يكنواخت و طولاني مدت آزاد نمايند مورد توجه بسياري از متخصصين علوم داروئي و صنايع داروسازي بوده و هر ساله هزينه هاي بسيار بالائي صرف تحقيق و مطالعه درمورد اين سامانه هاي داروررساني ميگردد. يكي از سامانه هاي مفيد و كارآمد در اين زمينه پمپ اسموتيك مي باشد كه بصورت خوراكي بوده و قادر است دارو را در مدت زمان نسبتا طولاني (٢٤ ساعت) و بصورت يكنواخت (كينتيك نزديك به درجه صفر) آزاد و به جريان خون عمومي برساند. اين سامانه داروررساني براي بسياري از داروها خصوصا داروهائي كه به علل متفاوت از جمله نيمه عمر بيولوژيكي كوتاه نيازمند مصرف مكرر در شبانه روز مي باشند مي تواند بسيار مفيد واقع شده و تعداد دفعات مصرف دارو در شبانه روز را به يك نوبت كاهش دهد. استفاده از پمپهاي اسموتيك علاوه بر كاهش تعداد دفعات مصرف دارو، از نوسانات غلظت پلاسمائي دارو تا حدود زيادي جلوگيري كرده و در نتيجه عوارض ناشي از نوسانات غلظت دارو را به حداقل ميزان ممكن كاهش مي دهد همچنين آزاد سازي دارو از پمپهاي اسموتيك تحت تأثير شرايط خارجي از قبيل pH يا محتويات دستگاه گوارش قرار نگرفته و تنها عامل مؤثر بر آن خصوصيات فرمولاسيون مي باشد.

امروزه تعدادي از داروها به شكل پمپ اسموتيك در بازار دارويي دنيا موجود مي باشد كه از آن جمله به Alpress™LP (prazosin)، Cardura® XL (doxazosin mesylate)، Covera-HS® ،Concerta® (methylphenidate HCl) (verapamil)، Ditropan XL® (oxybutynin chloride)، Efidac 24® ،DynaCirc CR® (isradipine) (chlorpheniramine) و Glucotrol XL® (glipizide) مي توان اشاره كرد.

يك پمپ اسموتيك كلاسيك شامل يك هسته مركزي حاوي دارو تشكيل شده كه توسط يك غشاي نيمه تراوا پوشش داده ميشود. بر روي اين غشا توسط ليزر يا مته هاي ظريف يك سوراخ به قطر تقريبي ٨٠٠-٢٠٠ ميكرومتر تعبيه ميگردد. آب از طريق غشاي نيمه تراوا به داخل سامانه نفوذ كرده و دارو را حل مي نمايد. ورود آب بداخل سامانه سبب افزايش فشار اسمزي داخل شده و در نتيجه داروي حل شده از طريق سوراخ تعبيه شده در غشاي خارجي با سرعت يكنواخت خارج ميشود. براي كنترل آزاد سازي دارو از يك هيدروژل در فرمولاسيون هسته مركزي فرمولاسيون استفاده مي شود.

تاكنون سامانه هاي اسموتيك متعددي مورد مطالعه قرار گرفته كه برخي از اين سامانه ها به مرحله توليد صنعتي نيز رسيده است. از نمونه هاي سامانه هاي اسموتيك به سامانه دو لايه Push-Pull، سامانه سه لايه Sandwich، سامانه TNT (tablet in tablet) و سامانه مونو ليتيك (EOP يا Elementary Osmotic Pumps) مي توان اشاره كرد (١ و ٢). از لحاظ آزاد سازي دارو نيز پمپ هاي اسموتيك به دو دسته سوراخ دار و بدون سوراخ طبقه بندي مي شوند. سامانه هاي اسموتيك بدون سوراخ اصطلاحا پمپ هاي اسموتيك با غشاء نامتقارن (Asymmetric Osmotic systems) يا غشاء متخلخل (Controlled porosity osmotic pump) ناميده مي شوند (٣ و ٤). در فرمولاسيون غشاي نيمه تراواي اين سامانه ها مواد هيدروفيلي بكار برده مي شود كه پس از قرار گرفتن در معرض آب يا مايعات گوارشي حل شده و روزنه هاي بسيار ريزي ايجاد مي كنند كه داروي حل شده از طريق اين روزنه ها به بيرون از سامانه رانده مي گردد. ماده هيدروفيل بكار برده شده اغلب از جنس پليمرهاي آبدوست از قبيل پلي اتيلن گليكولها و فتالاتها (٤) مي باشد. مزيت اين سامانه نسبت به انواع سوراخدار در آزاد سازي از تمام سطح غشاء ميباشد. اين حالت سبب كاهش احتمال انسداد سوراخ آزاد سازي دارو و در نتيجه متوقف شدن آزاد سازي را در بر خواهد داشت.

پمپهاي اسموتيك بدليل مزاياي قابل توجه مورد توجه محققان داروسازي بوده و حجم وسيعي از تحقيقات و مقالات منتشر شده در مجلات معتبر داروسازي به اين سامانه ها مرتبط مي باشد. داروهاي زيادي تاكنون براي تهيه اين نوع فرمولاسيون مورد مطالعه قرار گرفته اند كه از جمله آنها به سالبوتامول، پرويرانولول، كلرپرومازين، پردنيزولون، تستوسترون، ايمي‌داپريل، نيفديپين، آلبوترول، سيپروفلوكساسين و كلرفنيرامين مي توان اشاره كرد (٨- ٥) همچنين مطالعات زيادي در مورد ساير ابعاد اين سامانه هاي داروررساني از قبيل خصوصيات فارماسيوتيكس، فارماكوكينتيك و فارماكودينامي آنها صورت گرفته و اكثريت اين تحقيقات كارائي بالاي اين سامانه ها در آزاد سازي يكنواخت و طولاني مدت دارو را تأييد كرده اند (٩ و ١٠). در مطالعه حاضر سامانه اسموتيك مورد مطالعه حد واسط سامانه مونوليتيك و Push-Pull مي باشد. اين سامانه از لحاظ يك بخشي بودن هسته مركزي به سامانه مونوليتيك و از لحاظ دولايه بودن هسته مركزي به سامانه Push-Pull شباهت دارد. از مزاياي اين سامانه نسبت به سامانه Push-Pull ساده تر بودن سامانه بدليل عدم وجود لايه جداكننده قسمت پليمري و دارويي و در نتيجه امكان توليد راحت تر هسته مركزي با دستگاههاي قرص زني مخصوص تهيه قرصهاي دو لايه و مزيت آن نسبت به سامانه

مونوليتيك امكـان آزاد سـازي درصـد بيـشتري از محتـواي دارويي سامانه مي باشد.

۲- روشها

۲-۱: مواد

ايندومتاسين ساخت شركت بهداشت كار و تهيه شده از كارخانه داروسازي زهراوي تبريز. پتاسيم دي هيدروژن فسفات، سديم هيدروكساييد، لاكتوز، اتانول مطلق، روغن كرچك، سديم كلرايد، پلي اتيلن گليكول ۲۰۰، پتاسيم كلرايد، استون، كلسيم كلرايد، فروكتوز، سديم لوريل سولفات و گليسرين ساخت مرك آلمان. هيدروكسي پروپيل متيل سلولز ساخت Colorcon انگلستان. سديم كربوكسي متيل سلولز ساخت Clariant سوئيس. سلولز استات ساخت Fluka سوئيس.

۲-۲: تجهيزات

ماشين پرس قرص تك سنبه Erweka Germany، دستگاه اندازه گيري سرعت انحلال Erweka Germany، دستگاه سختي سنج قرص Erweka Germany، ميكرومته در انـــــدازه هاي مختلف و نگهدارنده مته.

۲- ۳: روش كار

۲-۳-۱: تهيه هسته مناسب براي روكش دادن

براي اين منظور پودر مواد اوليه مورد نياز بدقت توزين شده و به روش تريتوراسيون در هاون مخلوط شد سپس توده گرد حاصل با استفاده از فشار مستقيم و توسط يك جفت سنبه محدب به قطر ۱۰ ميلي‌متر پرس گرديد تا هسته‌هاي محدب مناسب جهت روكش دادن ايجاد شود. تهيه هسته در دو مرحله انجام شد بدين ترتيب كه ماده موثره، ماده فعال اسموتيك، ماده سوسپانسيون كننده، پليمر ژل كننده و ماده پر كننده با هم مخلوط شده و توسط دستگاه پرس تك سنبه اي پرس شد سپس مقدار وزني مشخص از پليمر (۱۰۵ ميلي گرم) را روي آن ريخته و عمل كمپرسيون مجدداً تكرار مي‌شود. در اين حالت يك هسته با دو لايه مجزاي دارو و پليمر خواهيم داشت. سختي قرص‌هاي تهيه شده توسط سختي سنج در محدوده ۸ تا ۱۰ استرانگ كوب نيرو تنظيم شد. با توجه به حساسيت ايندومتاسين به نور سعي گرديد كه تمام مراحل تهيه قرص در حداقل نور و به دور از تابش مستقيم نور انجام گردد.

۲-۳-۲: روكش دادن هسته‌هاي توليد شده

يكي از مهمترين بخش‌هاي يك پمپ اسموتيك غشاي نيمه تراوايي است كه بايد روي هسته‌هاي توليد شده ايجاد شود. با توجه به اينكه روكش بايستي عملاً نامحلول در آب باشد. تا بتواند در كل زمان آزاد شدن ماده موثره كه در اينجا ۱۰ ساعت مي‌باشد همچنان بدون تغيير باقي بماند، از سلولز استات به عنوان يك پليمر مناسب استفاده شد. سلولز استات روكش‌هايي با مقاومت و انعطاف‌پذيري زياد توليد مي‌كند و كاربرد گسترده‌اي در طراحي غشاهاي نيمه تراوا در پمپ‌هاي اسموتيك دارد و در واقع يكي از پليمرهاي مهم در فرآيند روكش رويه نازك است [۱۱ و ۱۲]. از سلولز استات به عنوان غشا كنترل كننده آزاد سازي دارد همچنين در تهيه ماتريكس‌هاي پليمري كنترل كننده آزاد سازي به عنوان تنظيم كننده سرعت آزاد شدن مواد موثره دارويي استفاده مي‌شود [۱۳ و ۱۴].

۲-۳-۴: تهيه محلول روكش

براي تهيه محلول پليمري مناسب به منظور روكش دادن هسته‌هاي توليد شده، ابتدا بايد پليمر ايجاد كننده لايه نازك (در اينجا سلولز استات) بهمراه ساير مواد تشكيل دهنده روكش از قبيل پلاستي سايزر هاي استفاده شده كه در اينجا روغن كرچك وپلي اتيلن گليكول و گليسرين مي باشد در يك سامانه حلال مناسب حل شود. سلولز استات در استن كاملا محلول مي باشد اما پلي اتيلن گليكول و گليسرين محلوليت مناسبي در استن ندارند از طرف ديگر سرعت تبخير استن بسيار بالاست و اگر از اين حلال به تنهايي بعنوان حلال در مايع روكش استفاده شود در نتيجه تبخير سريع آن احتمال تخلخل و حفره حفره شدن غشا وجود دارد لذا براي حل اين دو مشكل از مخلوط استن و اتانول بعنوان سامانه حلال در مايع روكش استفاده شد. براي اين منظور هفت نوع مختلف فرمولاسيون مايع روكش تهيه شده و پس از روكش دهي قرصها روكش حاصل مورد بررسي قرار گرفت و در نهايت فرمولاسيون F۷ بعنوان فرمولاسيون مناسب براي مايع روكش انتخاب گرديد. فرمولاسيونهاي مختلف مايع روكش در جدول شماره يك نشان داده شده است.

۲-۳-۵: روكش دادن

براي روكش دادن هسته‌هاي توليد شده از روش غوطه‌ور سازي استفاده گرديد بدين منظور هسته‌هاي مورد نظر را با استفاده از يك مته با قطر معين در محلول روكش غوطه‌ور كرده و پس از خروج از محلول اقدام به خشك كردن آنها مي‌گرديد براي ايجاد روكش مناسب كه داراي ضخامت قابل قبول و مطلوب باشد. عمليات غوطه‌ور سازي و خشك كردن به طور متناوب چندين بار تكرار شد. با توجه به آزمايشات انجام شده ديده شد كه محلول پليمري ۷ درصد سلولز استات، روكش با ضخامت مناسب و مقاومت مطلوب در برابر پليمر ايجاد مي‌كند. براي ايجاد منفذ از مته‌هايي با قطر متفاوت استفاده شد بدين ترتيب كه قطر مته‌اي كه براي سوراخ كردن بكار برده شد بيشتر از قطر مته‌اي بود كه براي روكش دادن هسته‌ها و غوطه‌ور سازي استفاده شد.

براي رسيدن به ضخامت مناسب، روكش‌هايي با دفعات متفاوت غوطه‌ور سازي ايجاد شد و پس از خشك شدن، روكش مزبور كنده شده و ضخامت آن با ميكرومتر ديجيتالي بررسي گرديد. نكته مهم در اين مرحله تعيين ضخامت اپتيمم براي روكش مي‌باشد چون با بالا رفتن ضخامت غشا سرعت آزاد سازي دارو كاهش مي‌يابد و با كمتر شدن ضخامت آن از مقدار اپتيمم مقاومت مكانيكي غشا كاهش يافته و نمي‌تواند در برابر فشار بالاي داخل سامانه مقاومت كند و در نتيجه فشار داخل سامانه پاره مي‌شود. رابطه بين دفعات غوطه‌ور سازي و ضخامت روكش در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. براي افزايش دقت كار از هر نمونه ۱۰ قرص تهيه شده و پس از اندازه گيري ضخامت روكشها ميانگين اين ضخامت ها منظور گرديد. عمل تعيين ضخامت غشاي نيمه تراواي هر قرص در سه نقطه مختلف روكش انجام گرفته و ميانگين اين سه نقطه بعنوان ضخامت غشا براي آن قرص در نظر گرفته شد.

۲-۲-۶: اندازه‌گيري سرعت انحلال

از دستگاه شماره USP II يعني مدل پارو با مشخصات زير براي تعيين سرعت آزاد سازي ايندومتاسين از سامانه هاي اسموتيك استفاده گرديد. حجم محيط انحلال (شامل بافرفسفات PH = ۶/۸)، ۱۰۰۰ميلي‌ليتر، دماي محيط انحلال ۳۷ درجه سانتيگراد، دور چرخش پارو ۱۰۰ دور در دقيقه و زمانهاي نمونه گيري ۱ ، ۲ ، ۴ ، ۶ ، ۸ و ۱۰ ساعت. در بررسي رهش هر فرمولاسيون در هر بار تست انحلال از هر نمونه سه قرص استفاده شد و هر فرمولاسيون نيز در سه روز متوالي تكرار شد. با توجه به اينكه ايندومتاسين و مخصوصاً محلول آن حساس به نور مي‌باشد تمام لوله‌هاي آزمايش بكار رفته براي نمونه‌گيري با ورقه آلومينيومي پيچيده شد و دستگاه انحلال نيز توسط كاور پوشانده شد. بعد از هر بار نمونه‌گيري بلافاصله ميزان جذب نمونه‌ها توسط دستگاه UV خوانده شد تا از تخريب دارو جلوگيري شود. ميزان جذب نمونه‌هاي مربوط به هر زمان بطور جداگانه ثبت و غلظت داروي موجود در هر نمونه با توجه به جذب UV آنها در طول موج حداكثر و بر طبق خط حاصل از كاليبراسيون تعيين شد.

۲-۲-۷: تعيين فرمولاسيون هسته مركزي

به طور كلي هسته‌هاي تهيه شده شامل پليمر ژل كننده، ايندومتاسين (با مقدار ثابت) ماده فعال اسمزي، سديم سوريل سولفات (SLS) و لاكتوز به عنوان پر كننده مي‌باشند. پليمر استفاده شده در لايه دارو بعنوان ماده ژل كننده و در لايه پليمر بعنوان پليمر متورم شونده كه نيروي لازم براي خروج دارو از لايه دارو را تامين مي كند بكار گرفته شد. براي اينكه منظور اصلي ما بررسي پارامترهاي مربوط به غشاي نيمه تراوا در رهش دارو از سامانه اسموتيك بوده لذا از يك فرمولاسيون ثابت هسته مركزي در تمام فرمولاسيونها استفاده شد كه نوع و ميزان مواد بكار رفته در آن در جدول شماره ۳ آورده شده است. براي اين منظور از پليمرهاي ژل كننده مانند هيدركسي پروپيل متيل سلولز و مواد اسموتيك مختلف استفاده شد و در نهايت فرمولاسيوني كه پس از ۱۰ ساعت در محيط متلاشي نشده محتواي داروي خود را آزاد نمود بعنوان فرمولاسيون هسته انتخاب شده و بهمراه فرمولاسيون شماره ۷ روكش (جدول ۱) بعنوان فرمولاسيون پايه (F1) در نظر گرفته شد.

۲-۲-۸: فرمولاسيونهاي تهيه شده

براي بررسي تاثير پارامترهاي مربوط به غشا، فرمولاسيونهاي مختلف ساخته شد كه اجزاء مختلف بكار رفته و مقادير آنها در جدول شماره ۴ نشان داده شده. در طراحي اين فرمولاسيونها سعي شد تا عوامل مهم مربوط به غشاي نيمه تراوا از جمله مقدار و نسبت پلاستي سايزر هاي هيدروفيل و ليپوفيل، قطر سوراخ تعبيه شده در غشا براي آزادسازي دارو و ضخامت غشاي نيمه تراوا مورد بررسي قرار گيرد. تأثير ضخامت روكش در آزاد سازي دارو در فرمولاسيونهاي F۱ تا F۴ مورد بررسي قرار گرفت. در اين فرمولاسيونها تركيب هسته مركزي و روكش سامانه يكسان مي‌باشد و تنها تفاوت در ضخامت روكش ايجاد شده بر روي سامانه مي‌باشد. در فرمولاسيونهاي F_5 تا F_8 تأثير اندازه قطر سوراخ در آزاد سازي دارو از فرمولاسيون مورد بررسي قرار گرفت. در فرمولاسيونهاي F_9 تا F_{11} مقدار پلاستي سايزر روكش يعني روغن كرچك از ۱/۵ درصد محلول روكش به مقدار ۰/۵ ، ۱، ۲ درصد تغيير داده شد. در فرمولاسيون F_{12} روكش بدون گليسيرين مورد بررسي قرار گرفت كه درصد داروي آزاد شده در ۱۰ ساعت از آن بسيار ناچيز است. لازم به ذكر است كه گليسيرين علاوه بر نقش پلاستي سايزري موجب افزايش پخش مايع روكش در سطح قرص مي‌شود.

۲-۲-۹: پارامترهاي مقايسه اي استفاده شده و محاسبات مربوط به آنها

فرمولاسيونهاي مختلف با استفاده از چهار شاخص مقايسه‌اي شامل D_{10h} (درصد كل داروي آزاد شده پس از ۱۰ ساعت)، t_L (زمان تأخير آزاد سازي دارو از سامانه) و شاخص‌هاي كينتيكي شامل RSQ_{zero} (ضريب تعيين داده‌هاي انحلال از كلينيك درجه صفر) و Dev_{zero} (ميانگين انحراف داده‌هاي انحلال از كينتيك درجه صفر) با يكديگر مقايسه شدند. با توجه به خصوصيت ذاتي سامانه هاي اسموتيك در مورد وجود يك تاخير زماني در رهش دارو از سامانه كه در حدود يك ساعت مي باشد لذا اين محدوده براي فرمولاسيونها بعنوان محدوده مناسب در نظر گرفته شد. سامانه اسموتيك مشابه شركت Pfizer (Procardia XL) نيز آزمايش شد كه تاخير زماني آن در حدود ۱ ساعت بود.

اين مدت زمان براي تر شدن غشاء نيمه تراوا، نفوذ آب از خلال غشا به داخل سامانه و تورم پليمرژل كننده بكار برده شده ناشي مي‌گردد. زمان تاخير معمولا براي سامانه هاي push – pull بيشتر ميباشد زيرا داروهاي بكار رفته در اين سامانه ها معمولا داروهاي كم محلول مي باشد. لذا بايستي پس از ورود آب از طريق غشاء نيمه تراوا و جذب آن توسط پليمر متورم شونده، نيروي كافي جهت خروج دارو از سامانه را ايجاد مي نمايد. براي محاسبه زمان تاخير از پروفايلهاي رهش دارو استفاده مي شود به اين ترتيب كه نقطه تقاطع امتدا قسمت خطي نمودار رهش دارو در برابر زمان با محور افقي بعنوان زمان تاخير آزاد سازي دارو از سامانه در نظر گرفته مي شود. با وجود اينكه زمان تاخير معمولا در سامانه هاي اسموتيك وجود دارد اما فرمولاسيونهايي كه زمان تاخير كمتري داشته باشند ارحجيت خواهد داشت زيرا اثرات دارويي انها سريعتر ايجاد مي گردد. ميزان انحراف داده هاي رهش از كينتيك درجه صفر (Dev_{zero}) عبارتست از مجموع مربعات اختلافات هر كدام از نقاط نمودار رهش دارو در برابر زمان با نقاط محاسبه شده از معادله درجه صفر و با فرمول زير محاسبه مي گردد (۱۵).

$$Dev = \sum (fobs - fcal)^2$$

كه در آن f_{obs} ميزان رهش اندازه گيري شده در هر نقطه و f_{calc} مقدار رهش محاسبه شده در همان نقطه مي باشد. درصد رهش ۱۰ ساعته دارو نيز هر چه بيشتر باشد به اين معني است كه داروي باقي مانده و آزاد نشده در سامانه پس از زمان آخر كمتر مي باشد كه اين نكته مثبتي بشمار مي آيد.

۳- نتايج

نمودار مربوط به تاثير ضخامت روكش، قطر سوراخ و تاثير نوع و نسبت پلاستي سايزر ها بر رهش ايندومتاسين از سيستم در نمودارهاي شماره ۱ تا ۳ نشان داده شده است.

جدول ۱ : درصد اجزاء فرمولاسيون روكش (درصد ها وزني/وزني مي باشد)

فرمولاسيون	1	2	3	4	5	6	7
سلولز استات	۲/۵	۵	۷	۷	۷	۷	۷
استون	۸۱	۸۱	۸۱	۷۲	۶۷	۶۷	۶۷
اتانل	۱۱	۱۱	۱۱	۱۸	۲۳	۲۳	۲۳
روغن كرچك	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱/۵
گليسيرين	۲	۲	۲	۲	۲	-	۱/۵
PEG200	-	-	-	-	-	۱	-
آب	-	-	-	-	-	۱	-

جدول ۲: ارتباط بين دفعات غوطه ور سازي و ضخامت ايجاد شده براي روكش

تعداد دفعات غوطه‌ور سازي	ضخامت متوسط روكش بر حسب (mm)
۴	۰/۰۶۸
۵	۰/۰۷۷
۷	۰/۰۹۳
۸	۰/۱۱۵
۹	۰/۱۲۹
۱۱	۰/۱۵۲
۱۶	۰/۱۸۷

جدول ۳: اجزاي بكار برده شده در فرمولاسيون هسته مركزي (مقادير بر حسب ميلي گرم مي باشد)

HPMCK100M		SLS	لاكتوز	سوربيتول	NaCl	KCL	ايندومتاسين
لايه‌پليمر	لايه‌دارو						
۱۰۵	۳۰	۶۰	۳۰	۱۵۰	-	-	۷۵

جدول ۴: مشخصات فرمولاسيونهاي تهيه شده براي بررسي تاثير پارامترهاي مربوطه به غشاي نيمه تراوا

فرمولاسيون	ضخامت روكش (µm)	قطر سوراخ (µm)	ميزان پلاستي سايزر (درصد وزني/ حجمي)	
			روغن كرچك	گليسيرين
F۱	۹۰	۶۰۰	۱/۵	۱/۵
F۲	۱۳۰	۶۰۰	۱/۵	۱/۵
F۳	۱۵۰	۶۰۰	۱/۵	۱/۵
F۴	۱۹۰	۶۰۰	۱/۵	۱/۵
F۵	۱۳۰	۳۵۰	۱/۵	۱/۵
F۶	۱۳۰	۵۰۰	۱/۵	۱/۵
F۷	۱۳۰	۷۰۰	۱/۵	۱/۵
F۸	۱۳۰	۸۰۰	۱/۵	۱/۵
F۹	۰/۱۳	۶۰۰	۰/۵	۱/۵
F۱۰	۰/۱۳	۶۰۰	۱	۱/۵
F۱۱	۰/۱۳	۶۰۰	۲	۱/۵
F۱۲	۰/۱۳	۶۰۰	۱/۵	-

جدول ۵: نتايج حاصل از برازش داده‌هاي رهش در مدل درجه صفر در فرمولاسيون‌هاي مختلف ضخامت روكش. (RSQ : ضريب همبستگي داده‌ها و Devzero:خطاي داده ها از كينتيك درجه صفر)

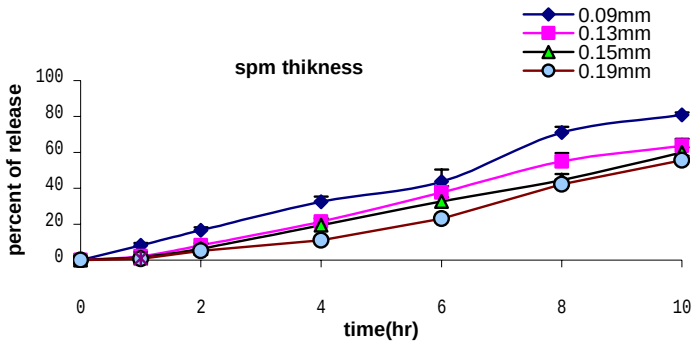
ضخامت روكش (ميكرومتر)	زمان تأخير (دقيقه)	RSQ	Dev	D10h
۹۰(F۱)	۹/۰۴۶	۰/۹۸۹۲	۶۱/۹۶۶	۸۰/۸۵
۱۳۰ (F۲)	۴۶/۷۶	۰/۹۹۰۱	۳۹/۲۰۱	۶۳/۶۶
۱۵۰ (F۳)	۵۵/۶۴۲	۰/۹۹۱۴	۲۷/۴۰۲	۵۹/۹۴
۱۹۰ (F۴)	۱۶۰/۶۲	۰/۹۵۶۹	۱۲۲/۶۱	۵۵/۶۲

جدول۶ : نتايج حاصل از برازش داده‌هاي رهش در مدل درجه صفر در فرمولاسيون‌هاي مختلف قطر سوراخ (RSQ : ضريب همبستگي و Devzero: خطاي داده ها از كينتيك درجه صفر)

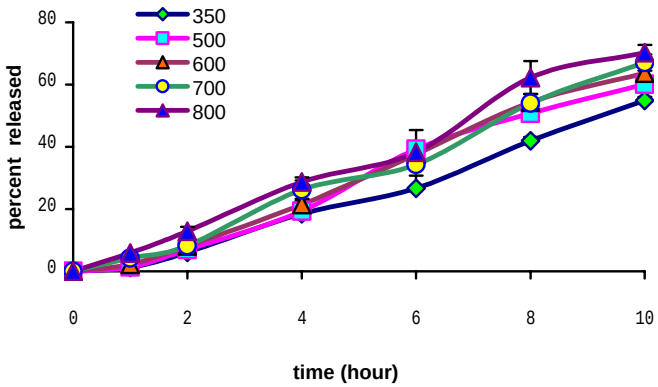
قطر سوراخ (ميكرومتر)	زمان تأخير (دقيقه	RSQ	Dev	D10h
۳۵۰ (F۵)	۵۸/۰۸۹	۰/۹۸۷۵	۳۳/۵۴۵	۵۴/۸۴
۵۰۰ (F۶)	۵۳/۰۳۷	۰/۹۸۵۶	۵۲/۴۳۸	۶۰/۰۷۶
۶۰۰(F۲)	۴۶/۷۶	۰/۹۹۰۱	۳۹/۲۰۱	۶۳/۶۶
۷۰۰(F۷)	۳۶/۲۶۸	۰/۹۹۰۱	۳۹/۲۴۶	۶۷/۰۳
۸۰۰ (F۸)	۹/۰۶۱	۰/۹۸۹۲	۴۸/۸۴۵	۷۰/۲۷

جدول ۷ : نتايج حاصل از برازش داده‌هاي رهش در مدل درجه صفر در فرمولاسيون حاوي مقادير مختلف پلاستي سايزر (RSQ : ضريب همبستگي و Devzero : خطاي داده ها از كينتيك درجه صفر)

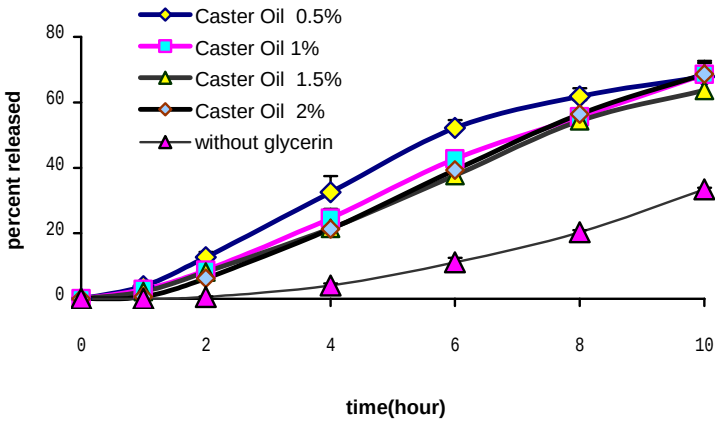
مقدار پلاستي سايزر (درصد)	زمان تأخير (دقيقه)	RSQ	D%	D10h
(F۹) ۰/۵	۷/۲	۰/۹۷۲۸	۱۲۹/۴۶	۶۷/۸۵
(F۱۰) ۱	۳۹/۳۳	۰/۹۹۳۹	۲۷/۰۵۹	۶۸/۴۸
(F۲) ۱/۵	۴۶/۷۶	۰/۹۹۰۱	۳۹/۲۰۱	۶۳/۶۶
(F۱۱) ۲	۶۴/۲۳۸	۰/۹۸۸	۵۵/۷۱۱	۶۸/۶۲
فاقدگليسيرين(F۱۲)	۲۰۷/۸۶	۰/۹۰۸۳	۹۰/۰۸۵	۳۳/۴۵



نمودار۱: درصد رهش ايندومتاسين از فرمولاسيون هاي با ضخامت مختلف روكش نيمه تراوا



نمودار ۲: درصد رهش ايندومتاسين از فرمولاسيون هاي اسموتيك با قطر سوراخ مختلف



نمودار ۳: درصد رهش ايندومتاسين از فرمولاسيون هاي اسموتيك با درصد هاي متفاوت روغن كرچك و گليسرين. فرمولاسيون فاقد گليسرين حاوي ۱/۵% روغن كرچك (به اندازه فرمولاسيون پايه) مي باشد

۴- بحث ونتيجه گيري

۴-۱: بررسي تاثير ضخامت غشاي نيمه تراوا بر رهش دارو از سامانه

مينيمم ضخامت غشاء ضخامتي است كه بتواند فشار داخلي سامانه را پس از قرار گرفتن در محيط انحلال تحمل نمايد. در حاليكه ضخامت اپتيمم ضخامتي است كه مقدار مناسب و كنترل شده‌اي از دارو را آزاد نمايد. اين ضخامت بايد از يك طرف تحمل فشار داخل سيستم را داشته و از طرف ديگر سرعت آزاد سازي مناسبي براي سيستم ايجاد نمايد (۱۵). افزايش ضخامت غشاي نيمه تراوا سبب افزايش زمان لازم براي تر شدن غشا شده و زمان تاخير آزاد سازي سامانه را افزايش دهد از طرف ديگر مي تواند سبب كاهش سرعت آزاد سازي دارو از سيستم گردد (۲، ۱۶ و ۱۷). جهت بررسي تأثير ضخامت غشا بر رهش دارو از سامانه، چهار فرمولاسيون با ضخامت غشاء۹۰ (F_1) ، ۱۳۰ (F_2)، ۱۵۰ (F_3) ، ۱۹۰ (F_4) ميكرومتر تهيه شد و رهش دارو از آن مورد مطالعه قرار گرفت.

غشاء نيمه تراوا با ضخامت ۹۰ ميكرومتر با اينكه تحمل فشار داخلي سامانه را داشت ولي به عنوان ضخامت ايتيمم انتخاب نشد. با وجود اينكه ميزان D_{10h} و زمان تاخير اين فرمولاسيون بهتر از ساير فرمولاسيونها مي باشد اما كينتيك رهش دارو از اين فرمولاسيون نسبت به فرمولاسيون داراي ضخامت ۱۳۰ ميلي متر به ميزان كمتري از كينتيك درجه صفر پيروي مي كند. در فرمولاسيون F_2 زمان تاخير وD_{10h} در محدوده قابل قبول قرار داشته وRSQ_{zero} و Dev_{zero} نيز در حد بهتري نسبت به فرمولاسيون F_1 مي باشد. پارمترهاي مقايسه اي محاسبه شده براي فرمولاسيونهاي F_1 تا F_4 در جدول شماره ۵ نشان داده شده است. نكته جالبي كه در جدول شماره ۵ ديده مي شود درمورد ارتباط كاملا مستقيم بين زمان تاخير و ضخامت غشاء مي باشد به طوريكه زمان تاخير با افزايش ضخامت از ۹۰ ميلي متر(F_1) به ۱۹۰ ميلي متر (F_4) از ۹ دقيقه به ۱۶۰ دقيقه افزايش يافته است همين مسئله در مورد D_{10h} نيز ديده ميشود به اين ترتيب كه با افزايش ضخامت از ۹۰ به ۱۹۰ ميلي متر، D_{10h} از ۸۵/۸۰ درصد به ۵۵/۶۲ درصد كاهش يافته و الگوي كاهش كاملا منطبق بر افزايش ضخامت غشاء مي باشد.

در مورد پارامترهاي كينتيكي اين امر ديده نمي شود به اين ترتيب كه با افزايش ضخامت تا يك حد معين (۱۵۰ ميكرومتر) كينتيك رهش دارو به درجه صفر نزديك تـر مي شود و از آن بيشتر مجددا از رهش درجه صفر فاصله مي گيرد. نتايج حاكي از آن است كه افزايش بيشتر ضخامت باعث كندي نفوذ آب به داخل سامانه شده و در نتيجه مدت زمان لازم جهت هيدارته شدن پليمر و انحلال عامل اسموتيك افزايش مي‌يابد. اين اثر موجب افزايش زمان تأخير مي‌گردد. با توجه به مطالب گفته شده فرمولاسيون با ضخامت روكش ۱۳۰ ميكرومتر مناسب‌تر به نظر مي‌رسد به همين دليل ساير فرمولاسيونها با همين ضخامت غشا تهيه گرديد.

۴-۲: بررسي تأثير قطر سوراخ روكش در رهش دارو از سامانه

از پارامترهاي مهم موثر در ميزان و الگوي رهش دارو از سامانه هاي اسموتيك داراي سوراخ، قطر منفذ ايجاد شده مي‌باشد. در نمودار ۲ رهش دارو از ۵ فرمولاسيون F_5 تا F_8 با قطر منافذ ۳۵۰ ، ۵۰۰ ، ۶۰۰ ، ۷۰۰ و ۸۰۰ ميكرومتر بررسي شده است.

همانطور كه مشاهده مي‌شود كاهش قطر منفذ از ۶۰۰ ميكرون باعث كاهش رهش ۱۰ ساعته ميشود به طوريكه براي فرمولاسيون با قطر سوراخ ۳۵۰ ميكرومتر ۵۶/۸۴ درصد وبراي F_8 با قطر سوراخ ۸۰۰ ميكرومتر ۷۰/۲۷ درصد مي باشد. افزايش قطر سوراخ از ۳۵۰ به ۷۰۰ ميكرومتر سبب كاهش منظم در زمان تاخير فرمولاسيونها شده بطوريكه از ۵۸/۰۸۹ در فرمولاسيون F_5 به ۹ دقيقه در فرمولاسيون F_8 كاهش يافته است. اين افزايش همچنين باعث افزايش در D_{10h} شده است كه در جدول (۶) قابل مشاهده مي باشد. ارتباط قطر سوراخ آزاد سازي دارو با ميزان رهش ۲۴ ساعته و زمان تاخير در مطالعات قبلي نيز به وضوح گزارش شده است. در اين مطالعات نيز افزايش قطر سوراخ باعث افزايش آزاد سازي ۲۴ ساعته و كاهش قابل توجه زمان تاخير گرديده است (۱۹-۱۷). با اين توضيحات مي توان گفت كه بهترين D_{10h} و زمان تاخير مربوط به فرمولاسيون F_8 با قطر سوراخ ۸۰۰ ميكرومتر است اما بهترين RSQ_{zero} وDev_{zero} مربوط به فرمولاسيون F_7 با قطر سوراخ ۷۰۰ ميكرومتر ميباشد، به عبارت بهتر رهش دارو از F_7 بيشتر از بقيه فرمولاسيون ها به رهش درجه صفر نزديك بوده است با درنظر گرفتن اينكه D_{10h} و زمان تاخير F_7 نيز در محدوده قابل قبول قرار گرفته است لذا مي توان قطر سوراخ ۷۰۰ ميكرومتر را به عنوان قطر سوراخ ايتيمم در نظر گرفت. با كاهش قطر منفذ در فرمولاسيون‌هاي F_5 وF_6 با قطر۵۰۰ و۳۵۰ زمان تأخير افزايش پيدا مي‌كند

۴-۳: بررسي تأثير ميزان و نوع پلاستي سايزر روكش در رهش دارو از سامانه

روغن كرچك به عنوان پلاستي سايزر ليپوفيل به دليل خاصيت آب گريزي و عدم انحلال در محيط آبي، همچنين به علت مقاومت مكانيكي وكشش مناسب در غشاء مي‌تواند روكش سامانه‌هاي اسموتيك را در برابر فشارهاي وارد حفظ نمايد. اين مواد به خاصيت ايجاد لايه نازك پليمر

ايجاد كننده غشاي نيمه تراوا كمك كرده و سبب ايجاد يك لايه يكنواخت بر روي هسته مركزي سامانه مي گردد (۱۵). جهت بررسي تأثير ميزان روغن كرچك بكار برده شده در فرمولاسيون غشاء نيمه تراوا، درصدهاي مختلف (۰/۵ ، ۱ و ۱/۵ و ۲ درصد وزني ـ وزني) از آن تهيه شد. فرمولاسيون‌هاي F_9، F_{10}، F_2 و F_{11} (۰/۵ درصد، ۱ درصد، ۱/۵ درصد و ۲ درصد) به ترتيب تأخير زماني۷/۲، ۳۹/۳۳ ، ۴۶/۷۶ و ۶۴/۲۳۸ دقيقه را نشان مي‌دهند كه احتمالاً به افزايش خاصيت آبگريزي فرمولاسيون روكش مربوط مي‌شود. افزايش آب گريزي فرمولاسيون روكش سبب كاهش نفوذ آب در روكش شده، در نتيجه مدت زمان لازم جهت آزاد سازي دارو افزايش مي‌يابد. مقايسه زمان‌هاي تأخير فرمولاسيونهاي فوق موبد وجود يك ارتباط مستقيم بين زمان تأخير و درصد روغن كرچك بكار رفته در فرمولاسيون روكش مي‌باشد. (جدول ۷ و نمودار ۳)

همانطور كه در جدول فوق ملاحظه مي‌شود ميزان رهش ۱۰ ساعته در همه فرمولاسيون‌ها تقريباً مشابه است به جز فرمولاسيون بدون گليسيرين (F_{12}) كه كاهش قابل ملاحظه‌اي در رهش دارو از آن ديده مي‌شود. همچنين RSQ كه براي F_{10} و F_2 تقريباً مشابه بوده ولي در F_9 و F_{11} و F_{12} كاهش پيدا كرده است. در فرمولاسيون F_{12} كه فاقد گليسيرين (پلاستي سايزر هيدروفيل) مي‌باشد نتايج حاكي از آن است كه در مقايسه با فرمولاسيون‌هاي روكش حاوي گليسيرين، درصد رهش ۲۴ ساعته بسيار كم مي‌باشد (جدول ۷ و نمودار ۳) افزايش زمان تأخير (۲۰۷/۸۶ دقيقه) نشان دهنده طولاني شدن زمان تر شدن غشا و كاهش نفوذ آب به درون غشا نيمه تراوا به دليل عدم استفاده از پلاستي سايزر گليسيرين است. ايجاد خاصيت هيدروفوب قوي توسط روغن كرچك سبب افزايش بيش از حد در زمان تر شدن غشاء توسط محيط انحلال شده و در نتيجه زمان تاخير تا حد بسيار زيادي (بيش از سه ساعت) افزايش يافته است. كاهش آبدوستي غشاي نيمه تراوا مي تواند سبب كاهش سرعت ورود آب به داخل سامانه شده و در نتيجه حل شدن دارو و افزايش فشار هيدرواستاتيك داخل سامانه در مدت زمان بيشتري ايجاد گردد. ارتباط بين آبدوستي غشا و سرعت ورود آب از غشاي نيمه تراوا به داخل سامانه هاي اسموتيك مطالعات قبلي نيز گزارش شده است (۱۷، ۱۹ و ۲۰) وجود گليسرين از يك جهت باعث كاهش زمان تاخير مي شود به اين معني كه پس از قرار گرفتن سامانه در محيط انحلال به سرعت حل شده و ايجاد حفرات و خلل وفرج در غشاء مي نمايد كه سبب تسهيل ورود آب يا مايعات گوارشي به داخل سامانه مي گردد. همانطور كه در جدول (۷) ديده مي شود با افزايش غلظت روغن كرچك در فرمولاسيون غشاء افزايش قابل توجه در زمان تاخير وكاهش قابل توجه در D_{10h} مي گردد. بهترين انطباق رهش با رهش درجه صفر مربوط به فرمولاسيون F_{10} و سپس F_2 به ترتيب با ۱و ۱/۵ درصد وزني روغن كرچك در فرمولاسيون مايع روكش مي باشد. با توجه به اينكه D_{10h} فرمولاسيون F_{10} بيشتر از F_2 و زمان تاخير آن نيز كمتر از F_2 ميباشد لذا اپتيمم درصد روغن كرچك در اين فرمولاسيون يك درصد ميباشد.

۵- نتيجه گيري

بررسي نتايج نشاندهنده تاثير بسيار زياد پارامترهاي مربوط به غشاي نيمه تراوا از قبيل قطر سوراخ رهش، ضخامت غشا و ميزان و نوع پلاستي سايزر هيدروفيل و ليپوفيل بكار رفته در فرمولاسيون غشا بر ميزان و كينتيك رهش دارو از سيستمهاي اسموتيك مي باشد. با بهينه كردن پارامترهاي مربوط به غشا مي توان به الگوي آزاد سازي مناسب و نزديك به درجه صفر دست يافت

۶- تقدير و تشكر

نويسندگان مقاله از مسئولين مركز تحقيقات كاربردي دارويي و دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي تبريز كه با حمايت مالي و تجهيزاتي خود در انجام اين مطالعه كمك نموده اند تقدير و تشكر مي نمايند.

7- References:

1- Prabakaran, Paramjit Singh, Parijat Kanaujia, Suresh P. Vyas., Effect of hydrophilic polymers on the release of diltiazem hydrochloride from elementary osmotic pumps., International Journal of Pharmaceutics 259 (2003) 173–179
2- Thombre AG, Appel LE, Childlaw MB, Daugherity PD, Dumont F, Evans LAF, Sutton SC, Osmotic drug delivery using swellable-core technology, J Control Release.94 (2004), 25-89
3- Rajan K. Verma, Divi Murali Krishna, Sanjay Garg., Formulation aspects in the
4- development of osmotically controlled oral drug delivery systems (review article), Journal of Controlled Release 79 (2002) 7–27
5- Sapna N. Makhija, Pradeep R. Vavia, Controlled porosity osmotic pump-based controlled release systems of pseudoephedrine I. Cellulose acetate as a semipermeable membrane., Journal of Controlled Release 89 (2003) 5–18
6- Okimoto K, Miyake M, Ohnishi N, Rajewski RA, Stella VJ, Irie T, Uekama K.

Design and evaluation of an osmotic pump tablet (OPT) for prednisolone, a poorly water
7- soluble drug, using (SBE)7m-beta-CD. Pharm Res. 1998 Oct; 15(10):1562-8
8- Okimoto K, Rajewski RA, Stella VJ. Release of testosterone from an osmotic pump tablet utilizing (SBE)7m-beta-cyclodextrin as both a solubilizing and an osmotic pump agent. J Control Release. 1999 Mar 8;58(1):29-38.
9- Okimoto K, Ohike A, Ibuki R, Aoki O, Ohnishi N, Roger A. Rajewski, Valentino J. Stella, Irie T and Uekama K., Factors affecting membrane-controlled drug release for an osmotic pump tablet (OPT) utilizing $(SBE)_{7m}$-β-CD as both a solubilizer and osmotic agent., Journal of Controlled Release, Volume 60, Issues 2-3, 5 August 1999, Pages 311-319
10- Mohammadi-Samani S, Adrangui M, Siahi-Shadbad MR, Nokhodchi A. An approach to controlled-release dosage form of propranolol hydrochloride. Drug Dev Ind Pharm. 2000 Jan; 26(1):91-4.
11- Wilding I.R., Hardy JG, Davis SS, Melia CD, Evans DF, Short AH, Sparrow RA, Yeh KC. Characterisation of the in vivo behaviour of a controlled-release formulation of levodopa (Sinemet CR). Clin Neuropharmacol . 1991 Aug; 14 (4):305-21.
12- Wilding I.R., Davis SS, Hardy JG, Robertson CS, John VA, Powell ML, Leal M, Lloyd P, Walker SM. Relationship between systemic drug absorption and gastrointestinal transit after the simultaneous oral administration of carbamazepine as a controlled-release system and as a suspension of 15N-labelled drug to healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 1991 Nov; 32(5):573-9.
13- Short PM, Abbs ET , Rhodes CT(1970). Effect of nonionic surfactant on the transport of testosterone across a cellulose acetate membrane, J. Pharm. And Biopharm. Sci, pp. 50 , 995 , 998
14- Sangalli ME, Grunchedi P, Maggi L, Conte V, Gazzaniga A (1991). Inter moalthic Device with centeral Hole for Constant drug release, Eur. J. Pharm. And Biophrm, 40(6), pp, 370-373
15- Cinchon R, Janicki S (1991). Effect of polyoxy Ethylene Glycol (PEG) on properties of matrix of Transdermal Therapeutic system (TTS) with testosrone, pharmazie, 46, pp. 719-723.
16- Aithal KN, Udupa N, Nalini K (1992).Compaitive Study of uarious celluloses as matrix materials in Naf tablets, Indian Drugs, 22, pp. 287-290.
17- Shokri J, Ahmadi p, Rashidi p, shahsavari m, Rajabi– siahboomi A, Nakhodchi A. Swellable elementary osmotic pump (SEOP): An effective device for delivery of poorly water soluble drugs, European jornal of Pharmaleutics & Biopharmaceutics, IN PRESS (2007).
18- Verma R.K, Garg S, Development and evaluation of osmotic controlled oral drug delivery system of glypzide. Journal of Controlled Release, 57 (2004), 513-525
19- Liu L, Khang G, Rhee J.M, Lee H.B, Monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery. Journal of Controlled Release, 67 (2000), 309-322
20- Liu L, Ku J, Khang G, Rhee J.M, Lee H.B, Nifedipine controlled delivery by sandwitched osmotic tablet system. Journal of Controlled Release, 68 (2000), 145-156
21- Lu E-X, Jiang Z-Q, Zhang Q-Z, Jiang X-G. A water-insoluble drug monolithic osmotic tablet system utilizing gum Arabic as an osmotic, suspending and expanding agent. Journal of Controlled Release, 92 (2003), 375-382
22- Verma R.K, Krishna D.M, Garg S. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. Journal of Controlled Release, 79 (2002), 7-27