

مرور تحلیلی بر مدل‌های کینتیکی انحلال و رهش داروها

محمد برزگر جلالی^{۱،۲}، هادی ولیزاده^{۳،۴}، قباد محمدی^{۵،۶}، خسرو ادیب کیا^{۱،۷}

^۱ دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. ^۲ مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. ^۳ مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. ^۴ دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران. ^۵ مرکز تحقیقات نانو تکنولوژی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

تاریخ دریافت: ۸۶/۱۲/۱۴، تاریخ پذیرش: ۸۷/۳/۱۳

Analytical review of drug dissolution and release kinetic models

Barzegar-Jalali M.^{1,2}, Valizadeh H.^{1,3}, Mohammadi G.^{4,5}, Adibkia K.^{1,5}

¹ Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. ² Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. ³ Biotechnology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

⁴ School of Pharmacy, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran. ⁵ Research Center of Pharmaceutical Nanotechnology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 25 Mar. 2008, Accepted: 2 Jun. 2008

Objectives: Kinetic study of drug dissolution and release is of importance from different points of view including quality control, comparison, bioavailability of drug dosage forms and delivery systems. Thus, in the present work different kinetic models available in many scientific sources are reviewed analytically. **Methods:** Several equations and laws of dissolution and release were gathered from many sources. The models then were categorized into two general groups of applied to pure solids and conventional dosage forms as well as controlled release systems. Each group was further classified into subgroups for analytical purposes. **Results:** The analytical review indicates that the models are essentially based on theoretical, semi-theoretical and empirical principles. Also some of the models are applicable for all forms i.e. pure solids, conventional forms and controlled release systems. **Conclusion:** Depending on the processes involved, the drug dissolution and release kinetic models are versatile. The prominent mechanisms of the processes which determine the kind of suitable kinetic model are diffusion, dissolution, osmosis and combination of these phenomena.

Key Words: Drug, Dissolution, Release, Kinetic models, Analytical review.

زمینه و هدف: بررسی کینتیک انحلال و رهش داروها از دیدگاه‌های مختلف مانند کنترل کیفیت، مقایسه، بازدهی بدنی، اشکال و سامانه های دارویی بسیار اهمیت دارد. از اینرو در این مقاله مدل های کینتیکی گوناگون موجود در منابع علمی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است. **روش ها:** معادلات و قوانین انحلال و رهش داروها از منابع علمی متعدد گردآوری شد. مدل ها در دو دسته کلی معادلات مربوط به جامدات خالص و اشکال دارویی معمولی و سامانه های دارورسانی با رهش کنترل شده طبقه بندی شدند. سپس به سبب تعدد مدل ها زیر مجموعه هر دسته نیز مورد تحلیل قرار گرفت. **یافته ها:** نتایج تجزیه و تحلیل نشان می دهد که مدل های کینتیکی انحلال و رهش اصولاً سه نوع مبتنی بر اصول نظری (تئوریک)، نیمه تئوریک (یعنی نیمه آمپیریک یا نیمه تجربی) و آمپیریک یا تجربی می باشند. همچنین برخی از مدل ها برای تمام فرم های جامد اعم از خالص، اشکال معمولی و سامانه های با رهش کنترل شده صدق می کنند. **نتیجه گیری:** مدل های کینتیکی تبیین فرایندهای انحلال و رهش داروها متنوع می باشند. غالباً مکانیسم فرایند های مذکور تعیین کننده نوع مدل کینتیکی است. به طور کلی پدیده های نفوذ، انحلال، اسمز و یا تلفیقی از آنها عامل تعیین کننده سرعت رهش می باشد. **واژه های کلیدی:** دارو، انحلال، رهش، مدل های کینتیکی، مرور تحلیلی.

*Corresponding Author: Mohammad Barzegar-Jalali, Professor, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. Tel: +98-411-3392615; Fax: +98-411-3344798; E-mail: Mahbarja@gmail.com

*نویسنده مسئول: محمد برزگر جلالی، استاد دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ایران. تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۹۲۶۱۵، نمابر: ۰۴۱۱-۳۳۴۴۷۹۸

۱- مقدمه

۱-۱: تعاریف

با وجود آنکه دست اندرکاران علوم و فناوری و صنایع داروسازی کشور شناخت کاملی از اهمیت پدیده های انحلال و رهش دارو را دارند با اینحال دهها سال است که اصطلاحات و واژگان مربوط به این پدیده ها در زبان فارسی نه تنها به روشنی تعریف نشده است بلکه گاهی نیز اشتباهاتی در برگردان فارسی اصطلاحات علمی این مبحث به چشم می خورد. ازینرو به توضیح مفاهیم علمی این مقولات مبادرت می شود.

۱-۲: انحلال (Dissolution)

انحلال یک جامد در یک مایع (حلال) که غالباً در نوشتجات علمی مترادف با سرعت انحلال (Dissolution rate) بکار می رود عبارت از سرعت کنده شدن مولکولهای جامد از سطح آن و قرار گرفتن در میان مولکولهای مایع می باشد. انحلال یک خاصیت کینتیکی یعنی مربوط به سرعت است. در مواردی هم به جای اصطلاح مذکور Solution rate هم بکار رفته است (۱). متأسفانه در برخی مقالات و کتب علمی فارسی اعم از داروسازی، شیمی و علوم وابسته به جای سرعت انحلال اصطلاح سرعت حلالیت استفاده شده است.

۱-۳: محلولیت (Solubility)

محلولیت یک ماده حل شونده (Solute) در یک حلال (Solvent) یا قابلیت حل شوندگی ماده در حلال عبارت از مقداری از ماده است که حجم معینی از حلال را در دما و فشار ثابت اشباع سازد به عبارت دیگر محلولیت مترادف است با غلظت اشباع (Saturation concentration) ماده در حلال. در غلظت اشباع فاز جامد با فاز محلول در حالت تعادل یا همترازی قرار دارند و مفهوم ترمودینامیکی تعادل، برابری فعالیت ترمودینامیکی ماده حل شونده در دو فاز مذکور می باشد. بنابراین محلولیت یک خاصیت تعادلی و ترمودینامیکی بوده و تحت شرایط معین (دما و فشار ثابت) دارای یک ارزش ثابت است در حالی که انحلال یا سرعت انحلال تحت شرایط معین می تواند ارزش های متعدد داشته باشد (۲-۴).

۱-۴: حلالیت (Solvency)

حلالیت یا سولوانسی به معنای حل کنندگی بوده که توانایی و قابلیت حلال در حل کردن ماده حل شونده را می رساند (۲). بنابراین، حلالیت خاصیت حلال است نه ماده حل شونده. حلالیت نیز مانند محلولیت از خواص ترمودینامیکی محسوب می شود یعنی تحت شرایط معین به شرط برقراری تعادل، دارای ارزش ثابتی است. در نوشتجات

علمی فارسی بجای محلولیت از واژه حلالیت استفاده می شود با مثالی تفاوت این دو روشن می گردد. ۱ گرم ساکارز در دمای معمولی و یک اتمسفر فشار، در ۰/۵ میلی لیتر آب و ۱۷۰ میلی لیتر الکل حل می شود (۵). نتیجه می شود محلولیت (نه حلالیت) ساکارز در آب بیشتر از الکل است. به عبارت دیگر حلالیت آب در مقابل ساکارز بیشتر از الکل می باشد.

لذا اگر منظور توصیف میزان یا قابلیت حل شوندگی ماده حل شونده باشد باید واژه محلولیت به کار رود لیکن اگر قابلیت حل کنندگی یا قدرت حلال مد نظر باشد در اینصورت باید از واژه حلالیت استفاده شود نه محلولیت.

۱-۵: حلالیت مشترک (Cosolvency)

به توجه به تعریف حلالیت حال می توان کوسولوانسی را که از پدیده های مربوط به انحلال است، تعریف کرد و آن اعمال قدرت و قابلیت حل کنندگی مخلوط دو یا چند حلال در حل کردن یک ماده می باشد (۶).

۱-۶: رهش دارو (Drug release)

اصطلاح رهش دارو معمولاً برای شکل ها و سامانه های پیچیده دارویی به کار می رود که در آزاد شدن دارو فرایندهای گوناگون دخالت دارد، در حالی که واژه انحلال برای جامدات خالص و شکل های دارویی معمولی و ساده تر مورد استفاده قرار می گیرد (۷-۹).

۱-۷: نفوذ (Diffusion)

حرکت خودبخود مولکولها در یک محیط مثلاً یک محلول از ناحیه با پتانسیل شیمیایی بیشتر به ناحیه با پتانسیل شیمیایی کمتر نفوذ نامیده می شود. در نوشتجات علمی معمولاً به جای پتانسیل شیمیایی از غلظت استفاده می گردد. باید خاطر نشان گردد که انتشار و پخش مولکولها (Distribution) در محلولها پیامد نفوذ آنها است (۱۰).

۱-۸: منحنی انحلال و رهش

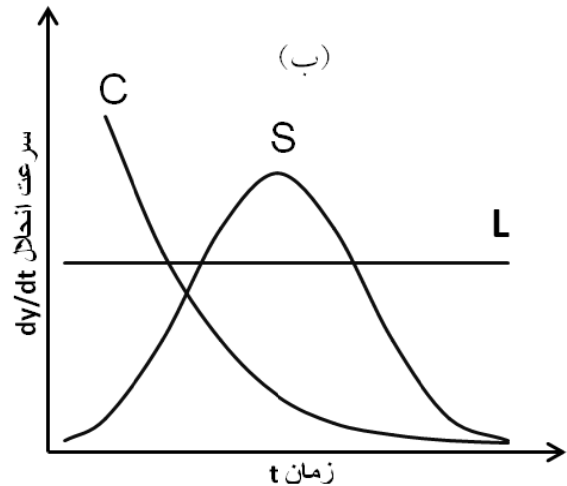
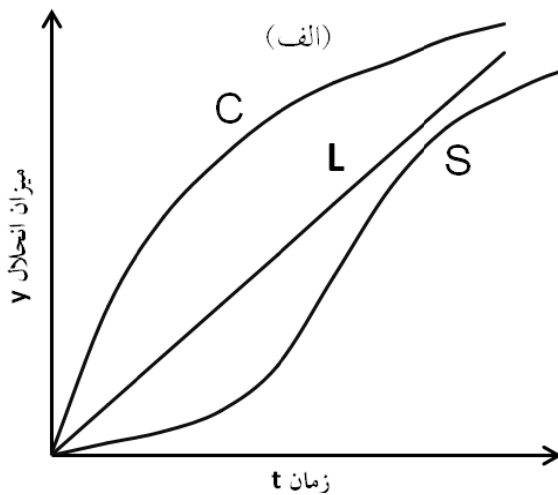
(Dissolution and release curve or profile)

منحنی (نمودار) انحلال یا رهش نشانگر میزان (مقدار یا فراکسیون یا درصد) داروی حل شده یا رهش یافته در برابر زمان است که شکل آن بسته به کینتیک مربوطه از یک خط مستقیم تا سیگموئیدی (به شکل S) متغیر است.

در هر حال روند کلی منحنی، همواره بالارو یا صعودی است (شکل الف). در صورتی که شکل نمودار سرعت انحلال و رهش در برابر زمان بستگی به نمودار میزان انحلال دارد (۱۱). اگر نمودار میزان انحلال خطی باشد در این صورت نمودار سرعت انحلال خطی با شیب صفر است. برای منحنی های انحلال غیر سیگموئیدی و غیر

لذا لازم است در نوشته های علمی، بین نمودارهای میزان و سرعت انحلال افتراق قائل شد و نباید یکی را به جای دیگری به کار برد.

خطی، نمودار سرعت سیر نزولی و در مورد منحنی های انحلال سیگموئیدی نمودار سرعت مربوطه ابتدا سیر صعودی و سپس نزولی دارد (شکل ۱ ب).



شکل ۱: الف) نمودارهای میزان انحلال در برابر زمان به شکل های منحنی (C)، خطی (L) و سیگموئیدی (S). ب) نمودارهای سرعت انحلال در برابر زمان برای موارد (C)، (L) و (S).

(AP) داروها شاخصی است که با استفاده از خواص برون تنی دارو به آسانی قابل محاسبه می باشد (۲۶-۲۳):

$$AP = \log \left[\frac{K_{ow} C_s f_u V}{D} \right]$$

K_{ow} ضریب توزیع دارو بین اکتانول نرمال و آب، C_s محلولیت دارو در pH روده (pH=7.5)، f_u فراقسیون داروی غیر یونیزه در همین pH، V حجم طبیعی مایعات روده (۰/۲۵ لیتر) و D دوز دارو می باشد. اگر $AP \geq 1$ باشد جذب کامل و هرگاه کمتر از ۱ باشد، جذب ناقص است. داروها از دیدگاه محلولیت در مایعات روده، C_s (mg/L) که با سرعت انحلال نسبت مستقیم دارد، دوز (D) و قابلیت نفوذ به غشاء جذبی P (cm/s)، در چهار دسته بیوفارماسیوتیکسی I، II، III و IV طبقه بندی می شوند. جمله $(D/0.25C_s)$ با q نشان داده می شود. 0.25 نشانگر حجم بر حسب لیتر مایعات طبیعی روده در انسان است (۲۵ و ۲۶). این طبقه بندی در جدول ۱ دیده می شود:

۲- اهمیت انحلال در داروسازی

آرتور نويز (Arthur Noyes) و ویلیس ویتنی (Willis Whitney) در سال ترسایبی ۱۸۹۷، قانون انحلال را منتشر کردند (۱۲). اهمیت این قانون در فناوری داروسازی بیش از نیم قرن ناشناخته بود تا اینکه در اوایل نیمه دوم قرن بیستم ترسایبی اهمیت انحلال داروهای جامد در سرعت جذب به بدن و کارایی بالینی آنها برای دانشمندان علوم دارویی آشکار شد (۱۸-۱۳). به طوری که امروزه آزمایش انحلال و رهش دارو از فراورده ها و سامانه های دارورسانی جامد و نیمه جامد در همه فارماکوپه ها جزء آزمایشات ضروری می باشد. این آزمایشات نه تنها از نظر کنترل کیفیت محصولات دارویی بلکه از لحاظ ارتباط انحلال با بازدهی بدنی (فراهمی زیستی) آنها و همچنین طبقه بندی بیوفارماسی داروها و ارزیابی پتانسیل (استعداد) جذب (Absorption potential, AP)، داروها نیز مورد توجه فراوان قرار گرفته است (۲۱-۱۹). همبستگی انحلال با بازدهی بدنی به طور مبسوط در مقالات تحقیقی متعدد مورد بررسی قرار گرفته که چکیده بسیاری از آنها اخیراً در یک مقاله مروری گردآوری شده است (۲۲). پتانسیل جذب

جدول ۱: طبقه بندی بیوفارماسی داروها بر اساس دوز، قابلیت انحلال و نفوذ

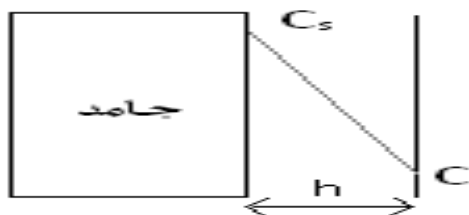
دسته	$q=D/0.25C_s$	قابلیت نفوذ، P ، cm/s
I	$q \leq 0.5$	$P > 10^{-5}$
II	$q > 1$	$P > 10^{-5}$
III	$q \leq 0.5$	$P < 2 \times 10^{-6}$
IV	$q > 1$	$P < 2 \times 10^{-6}$

در زمینه انحلال و رهش معمولاً سه مقوله متفاوت روشهای تجربی شامل دستگاهها و محیط انحلال (۳۷، ۷)، مدل‌های کینتیکی (۴۲-۳۸) و معیارهای مستقل از مدل (۴۵، ۴۳) جهت تبیین سرعت انحلال و رهش مورد بحث قرار می‌گیرد. در مقاله حاضر مرور تحلیلی بر مدل‌های کینتیکی به روشی متفاوت از منابع یاد شده صورت خواهد گرفت. و برای اولین بار به نکاتی اشاره خواهد شد که در هیچ منبعی ذکر نشده است.

۳- مدل‌های کینتیکی انحلال

۳-۱- انحلال یک جامد خالص در یک مایع

در مورد چگونگی انحلال یک جامد خالص در یک مایع مدل‌های مختلفی ارائه شده است (۴۶) که معروفترین و مقبولترین آنها در علوم دارویی مدل تشکیل لایه نفوذ (Diffusion layer) یا لایه ساکن آبی (Aqueous stagnant layer) می‌باشد (شکل ۲). فرض می‌شود که در فرایند انحلال هیچگونه واکنش شیمیایی بین ماده حل شونده و حلال رخ نمی‌دهد و فرایند صرفاً فیزیکی است. به موجب این مدل لایه ساکنی از محیط انحلال در اطراف ذره جامد تشکیل می‌شود که غلظت دارو در فصل مشترک جامد و لایه ساکن برابر با غلظت اشباع داروست. غلظت به صورت خطی در ضخامت لایه ساکن کاهش می‌یابد و در فصل مشترک لایه ساکن و محیط انحلال غلظت برابر با C یعنی غلظت در محیط انحلال می‌شود. انحلال یا کنده شدن مولکول از سطح جامد به آسانی صورت می‌گیرد ولی نفوذ مولکولهای حل شده، در لایه عامل محدود کننده سرعت انحلال می‌باشد.



شکل ۲: مدل تشکیل لایه نفوذ. C_s محلولیت دارو (غلظت اشباع)، C غلظت دارو در محیط انحلال و h ضخامت لایه نفوذ یا ساکن می‌باشند.

قانون نویز- ویتنی (۱۲) در انحلال نیز بر اساس همین مدل بوده که بر مبنای قانون اول فیک در نفوذ است و بدین صورت نوشته می‌شود:

$$\frac{dW}{dt} = \frac{DS}{h} (C_s - C) \quad (1)$$

با توجه به مقادیر q و P در جدول مذکور داروهای دسته I به سرعت حل و به آسانی جذب می‌شوند. در حالی که عامل محدود کننده جذب در مورد داروهای دسته II زیاد بودن مقدار q می‌باشد که ناشی از بالا بودن دوز و پائین بودن محلولیت (یا کندی سرعت انحلال) و نیز محدودیت حجم مایعات روده است. لیکن در مورد داروهای دسته III عامل محدود کننده ورود دارو به خون کم بودن نفوذ دارو از غشاء است. در داروهای دسته IV هم q و هم P محدود کننده هستند.

همزمان با بررسی‌های تجربی، نظر اهل تحقیق به جنبه‌های تئوری و مدل سازی کینتیکی پدیده انحلال و رهش نیز معطوف شد. مدل در علوم تجربی بیان کمی و ریاضی پدیده مورد نظر (در اینجا انحلال و رهش دارو) است. مدل سازی مزایا و فایده‌های قابل توجهی دارد. با مدلسازی کینتیکی، داده‌های تجربی متعدد در یک یا دو پارامتر خلاصه یا چکیده سازی می‌شود. از این پارامترها برای مقایسه سرعت انحلال و رهش و نیز برقراری همبستگی با پارامترهای بازدهی بدنی استفاده می‌گردد. مزیت دیگر، قدرت پیش بینی مدل است به این معنی که داده‌هایی که از طریق آزمایش انحلال بدست نیامده اند را بوسیله مدل می‌توان محاسبه کرد (۱). مدل سازی کینتیکی غالباً منجر به روشن شدن مکانیسم انحلال و رهش نیز می‌گردد که با مشخص شدن مکانیسم، عوامل موثر بر فرایند های مذکور معلوم و از اطلاعات بدست آمده در طراحی و کنترل آزاد شدن دارو و نتیجتاً کنترل جذب معدی روده ای آن استفاده می‌شود (۲۷).

مدل‌های کینتیکی انحلال و رهش فصول مهمی از کتب درسی و مرجع فیزیکیال فارماسی و فارماسیوتیکس را تشکیل می‌دهد (۲۹، ۲۸، ۹، ۸). نظر به اهمیت این فرایندها مقالات مروری (۳۴-۳۰) و کتاب‌های مستقل چندی تحت عنوان انحلال و رهش به رشته تحریر در آمده است (۳۶، ۳۵).

نمودار W/S در مقابل t به موجب معادله ۲ خط راستی است که شیب آن برابر با $\frac{D C_s}{h}$ یعنی سرعت ذاتی انحلال می باشد.

در شرایط غیر سینک نیز می توان سرعت ذاتی انحلال را با استفاده از انتگرال گیری معادله ۱ که در آن سرعت انحلال بر حسب تغییرات غلظت بیان می شود، محاسبه کرد:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{hV} (C_s - C)$$

که V حجم محیط انحلال و $dC=dW/V$ است. انتگرال گیری این معادله بین 0 و t منجر به معادله کاربردی ۳ می شود:

$$\ln \left(\frac{C_s}{C_s - C} \right) = \left(\frac{DS}{hV} \right) t \quad (3)$$

شیب خط حاصل از رسم جمله سمت چپ معادله ۳ در مقابل زمان برابر است با $\frac{DS}{hV}$. چون S و V به آسانی قابل اندازه گیری است، لذا از شیب خط می توان D/h یعنی ثابت سرعت ذاتی انحلال را محاسبه کرد از سوی دیگر چون C_s هم معلوم است، حاصل ضرب آن با D/h سرعت ذاتی انحلال را می دهد. چون در تعیین سرعت ذاتی و ثابت سرعت ذاتی انحلال سطح تماس ثابت می ماند از این رو ارزش مقایسه ای این پارامترها نسبت به پارامترهای حاصل از روشهای متداول که در آنها سطح تغییر می کند، بیشتر است (۴۷). سرعت ذاتی انحلال در بررسی تاثیر نوع بلور و پلیمر فیسیم دارو (۴۸ و ۴۹)، نوع حامل پراکنندگی جامد (۵۰)، نوع لوبریفیان (۵۱) در رهش دارو و طبقه بندی بیوفارمسی داروها مورد استفاده قرار گرفته است (۵۲) (ب) قانون ریشه سوم جرم هیکسون- کراول (Hixson-Crowell)

سرعت انحلال در معادله نويز- ويتنی برای شرایط سینک را بر حسب جرم داروی حل نشده (M) نیز می توان نوشت:

$$\frac{-dM}{dt} = \frac{DSC_s}{h}$$

علامت منفی بیانگر کاهش جرم داروی حل نشده با زمان است. اگر ذرات جامد به شکل کروی و مونو دیسپرس (با اندازه های مساوی) باشند و اندازه ذرات در خلال انحلال یکسان کاهش پیدا کند، در اینصورت چون در کره S متناسب با $r^{2/3}$ (حجم) و آن هم متناسب با $M^{2/3}$ است در معادله اخیر پس از جایگذاری آن به جای S و تلفیق ثوابت در یک ثابت $(k_{1/3})$ و انتگرال گیری در فواصل 0 و t منجر به قانون ریشه سوم یا توان یک سوم در انحلال می گردد:

W جرم داروی حل شده تا لحظه t ، dW/dt سرعت انحلال بر حسب جرم بر زمان، D ضریب نفوذ مولکول دارو در محیط انحلال [زمان/طول]، S سطح تماس جامد با محیط انحلال (طول) و h ضخامت لایه نفوذ می باشد.

۳-۲: تعبیر کینتیکی قانون نويز ويتنی

معادله ۱ را بدین صورت نیز می توان نوشت:

$$\frac{dW}{dt} = kSC_s - kSC$$

در این معادله $k=D/h$ و ثابت سرعت ذاتی انحلال با بعد فیزیکی زمان/طول می باشد. سرعت انحلال با توجه به معادله مذکور از دیدگاه کینتیکی یک فرایند برگشت پذیر است که جمله اول سمت راست معادله، سرعت ورود مولکولهای جامد به فاز محلول ($kS C_s$) و جمله دوم که علامت منفی دارد، سرعت برگشت مولکولهای حل شده به فاز جامد (kSC) را نشان می دهند. انحلال تا وقتی ادامه می یابد که سرعت ورود بزرگتر از سرعت برگشت باشد ($dW/dt > 0$). انحلال وقتی پایان می پذیرد ($dW/dt = 0$) که حاصل جملات سمت راست معادله صفر گردد. در ۳ صورت $dW/dt = 0$ می شود. (الف) در شرایطی که مقدار نمونه جامد قرار داده شده در محیط انحلال کم باشد به طوری که پس از پایان انحلال $C < C_s$ در اینصورت چون S صفر می شود، لذا حاصل جملات سمت راست معادله صفر می گردد. (ب) اگر مقدار جامد به اندازه ای باشد که تماما حل شده و بتواند محیط را اشباع سازد، در اینصورت صفر شدن سرعت انحلال به علت $C = C_s$ و $S = 0$ می باشد. (ج) هرگاه مقدار جامد بیش از مقدار لازم برای اشباع کردن محیط باشد توقف انحلال به سبب برابری C با C_s بوده ضمن اینکه $S > 0$ و دارای یک ارزش معین می باشد.

۳-۳: کاربردهای قانون نويز- ويتنی

الف) سرعت ذاتی انحلال (Intrinsic dissolution rate, IDR) سرعت انحلال به ازای واحد سطح جامد وقتی که سطح آن ثابت نگاه داشته شود ($dW/dt/S$)، سرعت ذاتی انحلال گفته می شود. معادله نويز- ويتنی در شرایط سینک ($C \approx 0$) یا در عمل ($C \leq 0.1C_s$) به صورت زیر نوشته می شود:

انتگرال گیری از این معادله در فاصله 0 و t معادله کاربردی زیر را می دهد:

$$\frac{W}{S} = \left(\frac{DC_s}{h} \right) t \quad (2)$$

$$M_0^{1/3} - M^{1/3} = k_{1/3}t \quad (4)$$

M_0 جرم داروی حل نشده در لحظه صفر و $k_{1/3}$ ثابت سرعت انحلال ریشه سوم بر حسب زمان^{1/3} (جرم) می باشد.

فرض اساسی در استدلال معادله ۴ اینست که ضخامت لایه ساکن اطراف ذرات جامد در طی انحلال ثابت می ماند که در اینصورت نمودار جمله سمت چپ معادله در برابر زمان خطی با شیب $k_{1/3}$ است (۵۳، ۵۴). با اینحال این نمودار در مورد برخی ذرات میکرونیزه خطی نیست که به متغیر بودن ضخامت لایه ساکن در خلال انحلال نسبت داده می شود. اگر ضخامت متناسب با توان یک یا توان اول شعاع ذرات باشد در اینصورت در معادلات حاصله توانهای جرم به ترتیب یک دوم و دو سوم خواهد بود (۵۶، ۵۵). قانون ریشه سوم برای حالت های غیر ایده ال از قبیل گرانولها و پودرهای با توزیع اندازه باریک (۶۱-۵۷)، قرص های معمولی (۶۴-۶۲)، قرص های معمولی متلاشی نشو با سطح ثابت (۶۶، ۶۵)، قرص های آهسته رهش (۷۰-۶۷) و برازش داده های انحلال در محل جذب دارو (۷۱) نیز به کار رفته است.

۴-۳: انحلال و رهش دارو از اشکال دارویی معمولی و سامانه های دارورسانی با رهش کنترل شده

کینتیک انحلال و آزاد شدن دارو از اشکال دارویی معمولی و سامانه های دارورسانی که در آنها انواع اکسیپانها از پرکننده های ساده (Filler) گرفته تا پلیمرهای زیست حسگر (Biosensor) به کار رفته، بسیار پیچیده است. انحلال از قرص های معمولی شامل مراحل از قبیل تر شدن، رسوخ آب، هیدراتاسیون، تورم مواد چسباننده و متلاشی کننده، دزانتگراسیون به گرانول، ریز شدن گرانولها، تجمع دوباره ذرات ریز، نفوذ دارو به محیط انحلال، واکنش های فیزیکوشیمیایی دارو با اکسیپانها نظیر ادسوربسیون و کمپلکسایسیون و که تمام یا تعدادی از این مراحل ممکن است در فرایند رهش تاثیرگذار باشند. در مورد کپسولهای معمولی نیز تعدادی از این مراحل در رهش دارو دخالت می کنند (۷۲). در سوسپانسیون های خوراکی نیز علاوه بر ویسکوزیته و عوامل فرمولاسیون از قبیل سورفکتانت ها تعدادی از مراحل مذکور نیز در آزاد شدن دارو می توانند تاثیر بگذارند. به طور کلی از دیدگاه رهش اشکال دارویی معمولی گوناگون یک دارو را از دیدگاه رهش به ترتیب نزولی بدین صورت قابل طبقه بندی است (۷۳).

گردد < سوسپانسیون < گرانول < کپسول ژلاتینی سخت < قرص بدون روکش < قرص روکش دار

انحلال و رهش در اشکال دارویی معمولی غیر خوراکی از قبیل پمادها، کرم ها، شیافها، خمیرها، سوسپانسیون تزریقی غیر وریدی نیز بستگی به اکسیپانها و بعضی از مراحل مذکور دارد (۷۴).

با توجه پیچیدگی رهش از اشکال دارویی و سامانه های با رهش کنترل شده، مدل های تئوریک به صورتی که برای جامدات خالص ارائه شده، وجود ندارد. با اینحال مدل های کینتیکی چندی در این مورد وجود دارند که جنبه نیمه تئوریک (نیمه آمپیریکی) و یا آمپیریکی محض دارند. ذیلا به مدل های متداول پرداخته می شود:

الف) مدل های درجه (Order models)

درجه یک فرایند کینتیکی اعم از واکنش های شیمیایی و فرایندهای فیزیکی از قبیل انحلال و رهش عبارت از توان جرم یا غلظت در معادله دیفرانسیل یا سرعت آن فرایند است. مثلا سرعت رهش یا انحلال بر حسب داروی رهش نیافته ($-dM/dt$) در هر لحظه با جرم داروی حل نشده (M) رابطه زیر را دارد (۷۵، ۷۲):

$$\frac{-dM}{dt} = kM^q \quad (5)$$

k ثابت سرعت انحلال یا رهش و q درجه فرایند است. در این معادله اگر q مساوی صفر باشد در اینصورت معادله به صورت $-dM/dt = k_0$ در می آید و بنابراین سرعت رهش ثابت است که انتگرال گیری آن در فاصله 0 و t منجر به معادله کاربردی زیر می شود:

$$M_0 - M = W = k_0 t \quad (6)$$

M_0 و M به ترتیب جرم داروی حل نشده در لحظات صفر و t و W جرم داروی حل شده تا لحظه t و k_0 ثابت سرعت انحلال درجه صفر می باشد. مقایسه معادله ۶ با معادله ۲ نشان می دهد که هرگاه سطح تماس جامد در طول انحلال ثابت بماند در اینصورت کینتیک انحلال درجه صفر خواهد بود.

هرگاه q مساوی دو سوم باشد، درجه انحلال دو سوم است و انتگرال گیری معادله ۵ منجر به قانون ریشه سوم (معادله ۴) می شود. همچنین اگر q برابر با یک دوم و یک سوم باشد به ترتیب معادلات توان یک دوم (ریشه دوم) و توان دو سوم (ریشه سه دوم) حاصل می شود.

مدل کینتیکی درجه اول یکی از مشهورترین مدل های انحلال است. در معادله شماره ۵ اگر q مساوی با یک باشد، کینتیک انحلال درجه اول است. در اینصورت سرعت انحلال با توان اول جرم داروی حل نشده نسبت مستقیم دارد. در این

حالت نمودار لگاریتم جرم داروی حل نشده با زمان خطی و معادله آن بدین قرار است (۷۲):

$$F = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^Z \exp\left[-\frac{z^2}{2}\right] dz$$

که $\sigma = (t-t_{50\%})/Z$ می باشد. $t_{50\%}$ نیمه عمر انحلال و σ انحراف معیار زمان است. معمولاً از زمانهای انحلال ۰/۱۶، ۰/۵۰ و ۰/۸۴ فراکسیون برای مقایسه سرعت انحلال استفاده می شود که Z های مربوط به این فراکسیون ها به ترتیب برابر با -۱، ۰، +۱ می باشد و به آسانی از نمودار خطی مذکور بدست می آیند. زمان های بدست آمده با سرعت انحلال رابطه عکس دارند. اگر نمودار پروبیت در برابر زمان خطی نباشد در اینصورت به جای زمان از لگاریتم زمان در رسم نمودار استفاده می شود که اگر نمودار حاصل خطی باشد در این حالت توزیع سطح از احتمالات لگاریتمی تبعیت می کند. و در معادله شماره ۱۰ به جای t و m به ترتیب $\log t$ و m' نوشته می شود. در اینجا برای توصیف رهش دارو از دیسپرسیونهای جامد نیز به کار رفته است (۷۹-۷۷)

ج) مدل ویبول (Weibull)

توزیع ویبول اولین بار در ۱۹۷۲ برای خطی کردن داده های انحلال و رهش به کار گرفته شد (۷۸). این مدل معمولاً برای مواردی که داده ها از توزیع نرمال تبعیت نمی کند و منحنی درصد رهش در برابر لگاریتم زمان حول نقطه ۰/۵۰ غیر قرینه باشد، صدق می کند. توزیع ویبول به قرار زیر است:

$$F = 1 - e^{-\left(\frac{t}{T_d}\right)^\beta} \quad (11)$$

T_d زمان لازم برای انحلال ۶۳/۲ درصد (۰/۶۳۲ فراکسیون) از داروست. T_d که با سرعت انحلال رابطه عکس دارد مشابه با زمان نیمه عمر انحلال در کینتیک درجه اول بوده و به عنوان پارامتر مقایسه ای به کار می رود. اگر در معادله مذکور $t = T_d$ باشد در اینصورت F برابر با ۰/۶۳۲ می شود. β پارامتری بزرگتر از صفر بوده و تعیین کننده شکل نمودار است. منحنی رهش برای β های بزرگتر از ۱ به شکل سیگموئیدی و برای کوچکتر از ۱ باشد به شکل غیر سیگموئیدی در می آید. هرگاه $\beta = 1$ باشد توزیع ویبولی به مدل کینتیک درجه اول ساده می شود. فرم خطی و کاربردی توزیع ویبول چنین است:

$$\ln[-\ln(1-F)] = \beta \ln\left(\frac{1}{T_d}\right) + \beta \ln t \quad (12)$$

$$\ln M = \ln M_0 - kt \quad (7)$$

که k ثابت سرعت انحلال درجه اول با بعد فیزیکی (دیمانسیون) عکس زمان می باشد. علاوه بر معادله ۵ به کمک معادله نویز- ویتنی در شرایط سینک نیز، معادله ۷ را می توان استدلال کرد. فرض اساسی در اینجا اینست که سرعت کاهش سطح تماس جامد در طی انحلال از کینتیک درجه اول پیروی می کند (۷۶).

با توجه به معادله ۵ اگر $0 \leq q < 1$ باشد انتگرال آن منجر به معادله کلی زیر می گردد که نه تنها در برگزیده معادلات ریشه های سوم، دوم و توان دو سوم و درجه صفر بلکه هر درجه غیر متعارف در محدوده مذکور می باشد (۷۲).

$$\left[\frac{1}{1-q}\right] \left[1 - \left(\frac{M}{M_0}\right)^{1-q}\right] - Kt \quad q \leq 1 \quad (8)$$

در این معادله $K = kM_0^{q-1}$ و دیمانسیون K عکس زمان است. اگر $q=1$ باشد، انتگرال گیری معادله ۵ منجر به معادله ۷ می شود. برای کلیه مواردی که q عدد صحیح بزرگتر از ۱ و یا عدد کسری بزرگتر از ۱ باشد، معادله کاربردی کلی درجه به صورت زیر است (۷۲).

$$\left[\frac{1}{q-1}\right] \left[\left(\frac{M_0}{M}\right)^{q-1} - 1\right] = Kt \quad q > 1 \quad (9)$$

ب) مدل های احتمالات (Probability models)

سطح تماس بسیاری از فرآورده های جامد دارویی از قبیل قرص ها، کپسول ها و گرانول ها در خلال انحلال در اثر متلاشی شدن (دزانتگراسیون) افزایش تدریجی یافته و در لحظه ای به حداکثر می رسد و از آن پس رو به کاهش می گذارد. در این حالت، توزیع سطح ممکن است از قانون توزیع فراوانی تبعیت کند (۷۶). لذا نمودار فراکسیون داروی حل شده در برابر زمان به شکل سیگموئیدی است. در چنین مواردی رابطه پروبیت (Z) فراکسیون داروی حل شده (F) با زمان (t) خطی می باشد:

$$Z = Z_0 + mt \quad (10)$$

Z_0 ارزش Z در لحظه صفر را نشان می دهد. لذا نمودار F در مقیاس احتمالات در برابر t خطی خواهد بود. رابطه F با Z چنین است:

$$\ln[V_0 A_T - (V_i + V_0) A_0] = -k_F t + \ln(V_0 A_0)$$

V_0, V_i, A_0, A_T و k_F به ترتیب حجم مایع محفظه دیالیز، حجم مایع سینک، جرم داروی آزاد شده تا لحظه t به مایع سینک، جرم تام دارو در نمونه قرار داده شده در مایع محفظه دیالیز و ثابت سرعت درجه اول انحلال دارو در مایع محفظه دیالیز است.

(و) مدل توزیع انرژی (Energy distribution or dispersive model) مطابق این مدل در رهش دارو سه عامل تعیین کننده وجود دارد که عبارتند از انرژی فعال سازی، انحلال، تشکیل و انهدام هسته های بلوری (۹۷). معادله آن عبارت است از:

$$F = 1 - e^{-\alpha t} (e^{-\beta t^2} - 1) \quad (15)$$

که α و β پارامترهای مدل هستند. مدل مذکور در مورد اشکال دارویی با رهش سریع و نیز آهسته به کار رفته است (۹۷).

ز) سامانه های مبتنی بر قانون اول و دوم فیک در نفوذ

بر اساس قانون اول فیک (Fick) دو دسته سامانه یکی ماتریکس ها و دیگری سامانه های مخزنی طراحی شده اند. به موجب این قانون سرعت رهش دارو به ازاء واحد سطح ماتریکس (dQ/dt) تحت شرایط سینک در هر لحظه عبارت است از:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{D}{h} C_s \quad (16)$$

در این معادله Q جرم داروی آزاد شده به ازاء واحد سطح ماتریکس تا لحظه t ، D ضریب نفوذ مولکولهای دارو در بدنه پلیمری ماتریکس، h طول مسیر نفوذ مولکولهای دارو در بدنه ماتریکس تا لحظه t و C_s محلولیت دارو در بدنه پلیمر است. فرض می شود ذرات جامد دارو در بدنه ماتریکس پراکنده شده است. اگر A جرم تام دارو در واحد حجم ماتریکس، اعم از ذرات داروی جامد پراکنده و مولکولهای حل شده دارو در بدنه ماتریکس باشد در اینصورت رابطه بین Q با A ، h و C_s بدین قرار است (۹۸، ۹۹):

$$Q = Ah - 0.5C_s h$$

جایگزینی h از معادله اخیر در معادله ۱۶ و مرتب کردن معادله حاصل و انتگرال گیری در فواصل صفر و t ، منجر به قانون مشهور ریشه دوم زمان یا قانون هیگوچی می شود:

$$Q = \sqrt{DC_s(2A - C_s)t} \quad (17)$$

مدل ویبول کاربرد وسیعی در تبیین کینتیک انحلال و رهش داروها دارد که به تعدادی از رفرانس های مربوطه در این مورد اکتفا می شود (۹۲-۸۱).

د) مدل عکس توان زمان در انحلال (Reciprocal Powered time model)

در برخی موارد داده های انحلال از هیچکدام از مدلهای کینتیکی رایج پیروی نمی کنند. در اینگونه موارد با فرض اینکه مجموع سطح تماس جامد که تا لحظه t در معرض انحلال قرار گرفته با زمان رابطه توانی مستقیم و نیز مجموع سطح تماسی که از لحظه t تا لحظه بی نهایت (پایان انحلال) با زمان رابطه توانی معکوس داشته باشد، و تلفیق این دو فرض با قانون نوین-ویتنی در شرایط سینک منجر به مدل عکس توان زمان در انحلال می شود (۷۷):

$$\left(\frac{1}{F} - 1\right) = \frac{m}{t^b} \quad (13)$$

که m و b پارامترهای مدل می باشند و از طریق عددگذاری (Iteration) به روش رگرسیون غیر خطی بدست می آیند. اگر در این معادله $F=0.5$ باشد در اینصورت $t=t_{1/2}$ است که $t_{1/2}$ زمان لازم برای انحلال ۵۰ درصد جامد ($t_{50\%}$) می باشد. در نتیجه $t_{1/2} = m^{1/b}$ است. بدین ترتیب با استفاده از پارامترهای این مدل، $t_{1/2}$ که یک پارامتر فیزیکی معنی دار می باشد بدست می آید. بدیهی است $t_{1/2}$ با سرعت انحلال رابطه عکس دارد.

ه) مدل انحلال و دیالیز (Dissolution-dialysis model)

گاهی برای افتراق دقیق بین فرمولاسیون های مختلف یک دارو و نیز بررسی تاثیر نوع و مقادیر اکسیپیان ها در رهش دارو از اشکال دارویی نیمه جامد و مایع نظیر پمادها، کرمها، سوسپانسیون ها و امولسیون ها از روش های مبتنی بر دیالیز استفاده می شود. در دستگاه های اندازه گیری رهش دارو به روش دیالیز دو فرایند متوالی انحلال و دیالیز وجود دارد بدین معنی که ابتدا داروی جامد باید در محفظه دیالیز حل و سپس مولکول های حل شده از طریق غشاء دیالیز وارد محیط سینک می شود. رابطه بین مقدار داروی وارد شده به محیط سینک با زمان یک معادله دو نمایی بیانگر سرعت انحلال و سرعت دیالیز می باشد. اگر سرعت انحلال عامل محدود کننده باشد در اینصورت معادله مذکور به شکل کاربردی زیر در می آید (۹۶-۹۳):

$$(14)$$

$$Q = 2C_0 \sqrt{\frac{Dt}{\pi}} \quad (19)$$

C_0 غلظت دارو در ماتریکس لحظه صفر، D ضریب نفوذ مولکول دارو در ماتریکس و $\pi = 3/14$ است. معادله ۱۹ که تا ۶۰ درصد رهش صدق می کند از قانون دوم فیک استنتاج می شود (۸). قانون دوم فیک به صورت عبارت است از:

$$\frac{dC}{dt} = D \frac{d^2C}{dx^2}$$

که dC/dt تغییرات غلظت نسبت به زمان، d^2C/dx^2 مشتق دوم غلظت نسبت به مسافت نفوذ می باشند.

ح) سامانه های مبتنی بر نفوذ توام با مکانیسم های دیگر

در فرمولاسیون اغلب ماتریکس های خوراکی آهسته رهشی که امروزه در دارو درمانی به کار می روند، از پلیمرهای هیدروفیل استفاده می شود. این پلیمرها چون هیدروفیل هستند در لوله گوارش حین آزادسازی دارو به تدریج فرسایش یافته و دفع می شوند. از اینرو در تجویزهای مکرر هیچ مشکلی از نظر انسداد روده که در مورد ماتریکس های غیر هیدروفیل (هیگوجیایی) ممکن است بوجود بیاید، پیش نمی آید. در رهش دارو از این سامانه ها نه تنها نفوذ بلکه عوامل متعدد دیگری از قبیل رسوخ مایع به بدنه ماتریکس، هیدراتاسیون و رهایش (relaxation) پلیمر و ژل شدن آن، نفوذ مولکول های دارو از ژل تشکیل شده، فرسایش و انحلال پلیمر دخالت دارند (۱۲۳، ۱۲۴). رهش دارو در این موارد از قانون نیمه آمپریتیکی توان مشهور به معادله پیاس تبعیت می کند:

$$F = k_p t^{1/2} \quad (20)$$

که k_p ثابت بوده و دیمانسیون فیزیکی آن $^{-n}$ (زمان) است. این معادله تا $F = 0/6$ یعنی تا ۶۰ درصد رهش صدق می کند. با تعیین n و با در نظر گرفتن شکل هندسی سامانه می توان در مورد مکانیسم های رهش قضاوت کرد (۱۲۴) که جزئیات در جدول ۲ آورده شده است:

این قانون برای مواردی صدق می کند که تمام شرایط زیر رعایت شود:

بدنه ماتریکس همگن و ضخامت آن در مقایسه با سطح ناچیز باشد، ذرات دارو در بدنه به طور یکنواخت پراکنده شود، C_s در برابر A ناچیز بوده و شکل و اندازه ماتریکس در خلال رهش تغییر نکند و تنها نفوذ مولکولهای داروی حل شده در بدنه ماتریکس عامل محدود کننده رهش باشد. به طوری که از معادله ۱۷ می توان استنتاج کرد سرعت رهش (dQ/dt) با عکس ریشه دوم زمان متناسب است به عبارت ساده تر سرعت رهش از ماتریکس ها با گذشت زمان ثابت نیست بلکه کاهش می یابد.

اگر پودر دارو در بدنه ماتریکسی که مخلوطی از پلیمرهای نامحلول و محلول در آب است، پراکنده شده باشد، پس از قرار گرفتن این ماتریکس در محیط رهش، پلیمر محلول حل می شود و تخلخل و کانال های پیچاپیچ پر از آب در بدنه ایجاد می گردد. به این نوع سامانه، ماتریکس ناهمگن گفته می شود. در اینصورت عامل محدود کننده رهش دارو نفوذ مولکول های داروی حل شده در مایع موجود در کانالها و ورود آنها به محیط رهش می باشد. معادله هیگوجی برای این سامانه بدین صورت است:

$$Q = \sqrt{D_a \frac{\epsilon C_a}{\tau} (2A - \epsilon C_a) t} \quad (18)$$

که ϵ میزان تخلخل یا پوروزیته (نسبت حجم فضاهای خالی ماتریکس به حجم کل ماتریکس پس از تخلیه کامل دارو از آن)، τ پیچاپیچی یا توروازیته (نشانگر میزان پیچ خوردگی کانال های بدنه ماتریکس است و پیچاپیچی یک کانال مستقیم ۱ است و هر چه پیچ خوردگی بیشتر باشد، بیشتر از ۱ می شود)، D_a ضریب نفوذ مولکول دارو در مایع آبکی داخل کانال ها و C_a محلولیت دارو در مایع آبکی محیط رهش است (۱۰۰، ۱۰۱). براساس قانون ریشه دوم زمان هیگوجی تحقیقات وسیعی در مورد طراحی سامانه های دارویی با رهش کنترل شده انجام گرفته است (۱۲۲-۱۰۲). اگر دارو در بدنه ماتریکس حل شده باشد به طوری که بدنه فاقد ذرات جامد دارو باشد (که چنین سامانه ای به ندرت وجود دارد)، معادله رهش بدین قرار است:

جدول ۲: مکانیسم های مختلف رهش از ماتریکس های هیدروفیل با در نظر گرفتن توان n و شکل هندسی آنها

مکانیسم رهش دارو	توان n برای شکل های هندسی	استوانه ای	صفحه ای
نفوذ یا رهش فیکسی (حالت I)	کروی	۰/۴۵	۰/۵
رهش فیکسی توام با رهش غیر فیکسی	۰/۴۳ < n < ۰/۸۵	۰/۴۵ < n < ۰/۸۹	۰/۵ < n < ۱
رهش غیر فیکسی (حالت II)	۰/۸۵	۰/۸۹	۱

محیط رهش می باشد. در ساده ترین وضعیت که مخزن محتوی پودر است مولکول های دارو از پودر به غشاء توزیع پیدا کرده و در ضخامت آن نفوذ می یابد و معمولاً از یک لایه ساکن آبی اطراف سامانه نیز نفوذ پیدا کرده و سپس به محیط رهش می رسد. قانون اول فیک برای این سامانه در شرایط سینک چنین است (۱۳۷-۱۳۴):

$$\frac{dQ}{dt} = P_t C_p$$

P_t قابلیت نفوذ تام دارو (برحسب مسافت بر زمان)، C_p غلظت دارو در فصل مشترک دارو با غشاء پلیمری است. چون در مسیر نفوذ مولکول های دارو از مخزن به سینک دو مانع یکی غشاء پلیمری و دیگری لایه ساکن آبی می باشد از اینرو برای نشان دادن این وضعیت از قابلیت نفوذ تام دارو (P_t) استفاده می شود. P_t با مجموع قابلیت های نفوذ دارو در غشاء پلیمری (P_m) و لایه ساکن آبی (P_a) برابر نمی باشد. لیکن مقاومت های غشاء پلیمری (R_m) و لایه ساکن آبی (R_a) در برابر نفوذ مولکول های دارو جمع پذیر بوده و با مقاومت تام (R_t) مساوی می باشد. از سوی دیگر مقاومت با قابلیت نفوذ رابطه عکس دارد. از اینرو معادله مذکور بدین صورت نوشته می شود:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{1}{R_t} C_p = \frac{1}{R_m + R_a} C_p = \frac{1}{\frac{1}{P_m} + \frac{1}{P_a}} C_p$$

اما بنا به تعریف $P_a = (D_a K_{a/m}) / h_a$ و $P_m = (D_m / h_m)$ و D_a, D_m, h_a, h_m به ترتیب ضریب نفوذ دارو در غشاء پلیمری، ضریب نفوذ دارو در لایه ساکن آبی، ضخامت غشاء پلیمری، ضخامت لایه ساکن آبی و ضریب توزیع دارو بین لایه ساکن آبی و غشاء پلیمری است. $K_{a/m} = C_s / C_p$ و C_s غلظت دارو در فصل مشترک بین لایه ساکن آبی و غشاء پلیمری است. پس از جایگزینی مقادیر P_m و P_a رابطه سرعت رهش به ازاء واحد سطح سامانه چنین است:

به طوری که از جدول ۲ مشهود است مکانیسم رهش دارو نه تنها بستگی به n دارد بلکه تابع شکل هندسی هم است. برای رهش فیکسی از ماتریکس های کروی، استوانه ای و صفحه ای مقادیر n به ترتیب باید ۰/۴۳، ۰/۴۵ و ۰/۵ باشد. در مواردی که رهش فیکسی همراه با غیر فیکسی باشد n در محدوده ذکر شده در سطر دوم جدول خواهد بود مثلاً این محدوده برای ماتریکس های صفحه ای بین نیم و یک است. برای ماتریکس های صفحه ای اگر n مساوی با ۰/۶۶ باشد، سهم رهش فیکسی با مکانیسم های رهش غیر فیکسی (نظیر فرسایش و انحلال پلیمر) مساوی است. در مواردی که رهش فیکسی توام با رهش غیر فیکسی وجود داشته باشد، برای توصیف رهش معادله آمپریتی در برگیرنده رهش های فیکسی و غیر فیکسی صدق می کند (۱۲۸-۱۲۵):

$$F = k_d t^m + k_g t^{2m} \quad (21)$$

که k_d و k_g به ترتیب ثوابت مربوط به رهش های فیکسی و غیر فیکسی می باشند. اگر رهش انفجاری (آزاد شدن مقداری از دارو در لحظه صفر) وجود داشته باشد معادله ۲۱ دارای عرض از مبدا مثبت خواهد بود. اگر رهش دارو با تاخیر شروع شود، معادله مذکور عرض از مبدا منفی خواهد داشت. در مورد اخیر مناسبترین زمان تاخیر (t_l) با روش عدد گذاری (Iteration) محاسبه می شود. با توجه به معادله ۲۱ نسبت سهم مکانیسم غیر فیکسی به فیکسی در رهش دارو برابر است با $(k_g/k_d)t^{2m}$. در ارتباط با رهش توام فیکسی و غیر فیکسی مقالات متعددی وجود دارد که به چند رفرنس جدید در این مورد بسنده می شود (۱۳۳-۱۲۹)

ط) سامانه های مخزنی یا کپسولی (Reservoir or capsular systems) مبتنی بر نفوذ

در این نوع سامانه ها دارو به صورت پودر یا سوسپانسیون در یک مایع مناسب در درون محفظه یا مخزن کپسولی شکل قرار دارد که جنس غشاء محفظه پلیمر نامحلول در

که C ، ΔP ، $\Delta \pi$ ، σ ، h ، k ، S ، dm/dt به ترتیب عبارتند از سرعت رهش دارو، سطح تماس پمپ با محیط رهش، ضریب نفوذ مولکول های آب به غشاء نیمه تراوا به ازاء واحد فشار، ضخامت غشاء، ضریب بازتاب اسمتیک غشاء، اختلاف فشار اسمزی بین درون پمپ و بیرون آن، اختلاف فشار هیدرواستاتیک بین درون و بیرون پمپ و غلظت محلول داروی رهش یافته از مجرای پمپ. ضریب بازتاب اسمتیک نشانگر میزان نیمه تراوایی غشاء است به طوری که در مورد غشاء نیمه تراوای کامل که فقط به مولکول های آب نفوذپذیر است، مقدار ضریب بازتاب مساوی یک می باشد. چون در مورد پمپ های ایده ال معمولاً فشارهای اسمزی و هیدرواستاتیک درون سامانه خیلی بیشتر از فشارهای مربوطه در بیرون از سامانه و مایع خروجی از مجرای سامانه اشباع از داروست و با فرض اینکه ضریب بازتاب نیز مساوی یک می باشد، لذا معادله کدم-کچالاسکی به صورت معادله سرعت درجه صفر در می آید (۱۳۹):

$$\frac{dm}{dt} = \frac{Sk\pi_f}{h} C_s \quad (25)$$

C_s و π به ترتیب محلولیت دارو (غلظت اشباع) در محیط رهش و فشار اسمزی داخل سامانه می باشند. با توجه به معادله ۲۵ عوامل موثر بر سرعت رهش دارو، سطح تماس، نفوذپذیری غشاء نیمه تراوا، ضخامت غشاء، فشار اسمزی و محلولیت آبی دارو هستند. تغییر زیاد در سطح تماس سامانه به علت محدودیت اندازه در مصرف خوراکی آن عملاً امکان ندارد لیکن با انتخاب نوع پلیمر غشاء و تنظیم ضخامت آن و نیز عامل اسمتیک مناسب سرعت رهش را می توان در حد مورد نظر کنترل کرد. بین عوامل یاد شده محلولیت آبی دارو شاید بیشترین تاثیر را در رهش داشته باشد. زیرا از آنجا که برای هر دارویی محلولیت آبی آن ثابت است ازینرو دارویی که محلولیت آبی کمتر ولی دوز بیشتری داشته باشد حتی با افزایش S ، k و π و کاهش h (در حدی که غشاء در مایعات لوله گوارش پاره نشود) سرعت رهش به اندازه ای کم باشد که امکان رهش دارو به مقدار کافی در مدت باقی ماندن سامانه در لوله گوارش وجود نداشته باشد (۱۴۰). از طرفی اگر محلولیت آبی دارو بیش از اندازه باشد مثلاً در مورد هیدروکلریدهای داروهای بازی ضعیف، سرعت در تمام مدت رهش، ثابت یا درجه صفر نخواهد بود. بلکه بسته به میزان محلولیت دارو بخشی (فراکسیون) از آن به صورت درجه صفر و بقیه غیر درجه صفر آزاد می شود. رابطه بین محلولیت و فراکسیون داروی آزاد شده به روش درجه صفر (F) بدین قرار است (۱۳۹):

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{1}{\frac{h_m}{Dm} + \frac{ha}{D_a K_a/m}} C_p \quad (22)$$

از آنجا که تمام کمیت ها و پارامترهای سمت راست معادله ۲۲ برای یک سامانه معین در یک محیط رهش مشخص دارای مقادیر ثابت هستند لذا سرعت رهش به ازاء واحد سطح (dQ/dt) نیز ثابت است و از نظر کینتیکی یک فرایند درجه صفر محسوب می شود. بدیهی است با کنترل این پارامترها می توان سرعت رهش دارو را نیز به میزان مطلوب کنترل کرد. معادله ۲۲ پس از انتگرال گیری به صورت $Q=k_0t$ در می آید که k_0 ثابت سرعت رهش درجه صفر بوده و با جمله سمت راست معادله ۲۲ برابر است. بسته به اینکه نفوذ در غشاء پلیمری یا در لایه ساکن عامل محدود کننده باشد ممکن است دو حالت پیش بیاید: اگر سرعت نفوذ در غشاء کمتر از لایه ساکن باشد، معادله ۲۲ به شکل معادله ساده تر ۲۳ در می آید. و در حالتی نفوذ از لایه ساکن کمتر باشد معادله ۲۴ حاصل می شود.

$$\frac{dQ}{dt} \cong \frac{D_m}{h_m} C_p \quad (23)$$

$$\frac{dQ}{dt} \cong \frac{D_s K_a/m}{h_s} C_p = \frac{D_s}{h_s} C_s \quad (24)$$

مثالهای چندی از سامانه های مخزنی مبتنی بر قوانین مذکور در منابع وجود دارد (۱۳۷-۱۳۴).

(Osmotic systems) سامانه های اسمتیک

پدیده اسمز اساس طراحی دو دسته از سامانه های با رهش کنترل شده را تشکیل می دهد. دسته اول پمپ ها یا تلمبه های اسمزی (Osmotic pumps) شامل پمپ های یک بخشی و دو بخشی و دسته دوم شامل سامانه های با شروع رهش تاخیری (Delayed onset of release) و نبضی (Pulsatile) یا نوبتی (تناوبی) می باشند. تلمبه اسمزی یک بخشی به شکل قرص است که حاوی دارو و عامل اسمتیک و اکسیپیانهای دیگر می باشد. اطراف این قرص غشاء نیمه تراوا کشیده شده و مجرای در آن تعبیه می شود. عوامل موثر بر سرعت رهش یا خروج دارو از مجرای پمپ بوسیله معادله کدم-کچالاسکی (Kedem-Katchalasky) مشخص می گردد (۱۳۸):

$$\frac{dm}{dt} = \frac{Sk}{h} (\sigma \Delta \pi - \Delta P) C$$

$$F = (1 - \frac{c_s}{p})$$

که p دانسیته هسته پمپ اسمتیک می باشد. تحقیقات در سالهای اخیر حاکی است که سرعت رهش از پمپ های اسمتیک اکثر داروها از کینتیک درجه صفر پیروی نمی کند (۱۴۷-۱۴۱).

در مواردی که محلولیت دارو بسیار پایین باشد می توان از پمپ های اسمتیک دو بخشی استفاده کرد که در یک بخش آن دارو و عامل اسمتیک و یک عامل سوسپانسیون کننده مناسب و در بخش دیگر آن که بوسیله غشاء انعطاف پذیری از بخش نخست جدا می گردد، پلیمری با خاصیت تورمی بسیار بالا قرار داده می شود. در فرایند خروج دارو از مجرای پمپ هر دو بخش مذکور دخالت می کند و سوسپانسیون دارو با سرعت ثابت از مجرا خارج می شود. مبنای ریاضی خاصی برای رهش دارو از این سامانه وجود ندارد لیکن به کمک تجربه به رهش درجه صفر می توان دست یافت (۱۴۸).

استفاده از پدیده اسمز در طراحی سامانه های با شروع رهش تاخیری و نبضی نسبت به پمپ های اسمتیک تازگی دارد (۱۴۰). در سامانه های تاخیری پودر دارو به همراه ماده اسمتیک در داخل یک مخزن کپسولی با غشاء نیمه تراوا قرار داده و دهانه مخزن بوسیله درپوش با ماهیت تری گلیسریدی مسدود می شود. آب در محیط رهش از غشاء نیمه تراوا به درون سامانه نفوذ یافته و با انحلال ماده اسمتیک، فشار اسمزی و همزمان با آن فشار هیدرواستاتیک بالا می رود. هنگامی که فشار هیدرواستاتیک به اندازه ای برسد که بر نیروهای ثقل و اصطکاک درپوش غلبه کند، درپوش از دهانه کپسول جدا و دارو آزاد می شود. زمان جدا شدن درپوش یا زمان تاخیر در رهش به ضخامت و خصوصیات غشاء و ماهیت و ضخامت درپوش بستگی دارد. با تنظیم عوامل مذکور زمان شروع رهش دارو را می توان به دلخواه تعیین کرد و بدین لحاظ چنین سامانه ای هوشمند یا پاسخگو محسوب می شود.

از مزایای دیگر این سامانه اینست که همانند پمپ اسمتیک عملکرد آن به شرایط محیط رهش از قبیل pH و شدت همزدن بستگی چندانی ندارد. اگر سامانه اسمتیک تاخیری یک دارو همزمان با شکل دارویی معمولی آن تجویز شود بدیهی است تعداد تجویز شبانه روزی دارو به نصف تقلیل می یابد که دلالت بر فواید درمانی اینگونه سامانه ها دارد. تعمیم تئوری کدم-کاجالاسکی به این سامانه ها و با ثابت نگاه داشتن کلیه عوامل موثر (از قبیل نوع و ماهیت غشاء نیمه تراوا و نوع و ماهیت عامل اسمزی و

دارو و ماهیت و ضخامت درپوش) یک معادله توانی بین زمان تاخیر در رهش (زمان جدا شدن درپوش از سامانه) بدست آمده است (۱۴۹):

$$t_L = Bh^b$$

که t_L زمان تاخیر در شروع رهش، B و b ثابت است. این ثوابت با حجم مایعات درون سامانه به هنگام جدا شدن درپوش و فشار هیدرواستاتیک مربوطه، سطح تماس سامانه، میزان تخلخل و پیچاپیچی کانالهای میکروسکوپی غشاء و قابلیت نفوذ مولکولهای آب به ازاء واحد فشار به غشاء و ارتباط دارند.

اگر تمام عوامل موثر بر زمان شروع رهش متغیر باشند در اینصورت رابطه زمان شروع رهش با متغیرها با معادله آمپریکی چند جمله ای زیر بیان می شود (۱۵۰):

$$\log t_L = A_0 + A_1 \log h + A_2 c + A_3 \log p + A_4 \log a$$

که ضرایب A ثوابت معادله و h ، c ، p و a به ترتیب ضخامت غشاء، غلظت پلاستی سایزر در محلول روکش دهنده، ضخامت درپوش و غلظت محلول سلولز استات برای تهیه غشاء می باشد.

۳- نتیجه گیری

مرور منابع علمی نشان داد که مدل های کینتیکی انحلال و رهش دارو را می توان در سه دسته کلی قرار داد. دسته اول مدل هایی هستند که از مبنای نظری نسبتاً قوی برخوردار بوده و بیانگر مکانیسم و عوامل موثر بر انحلال و رهش می باشند. برخورداری مدل از مبنای نظری قوی بدین معناست که با تنظیم عوامل موثر می توان سرعت انحلال و رهش را در حد مطلوب کنترل کرد. این قبیل مدل ها عبارتند از قانون نویز-ویتنی و قوانین استنتاج شده از آن شامل قوانین ریشه های یک سوم، یک دوم، سه دوم، سرعت ذاتی انحلال و همچنین مدل های کینتیکی مبتنی بر قوانین فیک در نفوذ شامل قانون ریشه دوم زمان هیگوشی و کینتیک درجه صفر برای سیستمهای مخزنی و کینتیک درجه صفر مبتنی بر پدیده اسمز در مورد پمپ های اسمزی ایده ال. دسته دوم مدل ها آنهایی هستند که جنبه نیمه آمپریکی یا نیمه تئوریک دارند مانند قانون توان پیاس و مدل عکس توان زمان و مدل های درجه و مدل های کینتیکی سامانه های اسمتیک با رهش تاخیری. دسته سوم مدل های آمپریکی می باشند که نه تنها در مورد اشکال دارویی معمولی کاربرد دارند بلکه برای

۴-تشریح و قدردانی

نویسندگان از پشتیبانی مالی مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز کمال تشکر را دارند.

سامانه های آهسته رهش نیز صدق می کنند مانند کینتیک درجه اول، توزیع ویبول و مدل احتمالات خطی و لگاریتمی.

References:

1. Wagner J.G. Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics. Drug Intelligence Publications, Hamilton, Illinois, USA, 1971, 98.
2. Reichardt C. Solvents and solvent effects in organic chemistry. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany, 1990, 57.
3. Grant D.J., Higuchi T. Solubility behavior of organic compounds. John Wiley & Sons, New York, USA, 1990, 12.
4. James K. Solubility and related properties. Marcel Dekker, Inc., New York, USA, 1986, 1-52.
5. Stecher P.G. The Merck Index, an encyclopedia of chemicals and drugs. Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey, USA, 1968, 993.
6. Yalkowsky S.H. Techniques of solubilization of drugs. Marcel Dekker, Inc., New York, USA, 1981, 91-134.
7. USP 29, NF 24, United States Pharmacopeial Convention, Rockville, USA, 2006, 2673-2682.
8. Sinko P.J. Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2006, 301-354.
9. Chien Y. Novel drug delivery systems. Marcel Dekker, Inc., New York, USA, 1992, 41-45.
10. Topp E.M., in Transport processes in pharmaceutical systems, Amidon G.L., Lee P.I., Topp E.M. Eds.; Marcel Dekker, Inc., New York, USA, 2000, 12.
11. Carstensen J.T., in Dissolution technology, Leeson L.J., Carstensen J.T. Eds.; Academy of Pharmaceutical Sciences, Washington D.C., USA, 1974, 189-193.
12. Noyes A. A., Whitney W.R. The rate of solution of solid substances in their own solutions, J. Am. Chem. Soc., 1897, 19: 930-934.
13. Edwards L.J. The dissolution and diffusion of aspirin in aqueous media, Trans. Faraday Soc., 1951, 47: 1191-1210.
14. Parrott E.L., Wurster D.E., Higuchi T. Investigation of drug release from solids I. Some factors influencing the dissolution rate, J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 1955, 44: 269-273.
15. Nelson E. Solution rate of theophylline salts and effects from oral administration, J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 1957, 46: 607-614.
16. Nelson E. Influence of dissolution rate on tetracycline absorption, J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 1959, 48: 96-110.
17. Shenoy K.G., Chapman D.G., Campbell J.A. Sustained release in peletted preparations as judged by urinary excretion and in vitro methods, Drug Std., 1959, 27: 77-84.
18. Levy G. Comparison of dissolution and absorption rate of different commercial aspirin tablets, J. Pharm. Sci., 1961, 50: 388-392.
19. Stout P., Howard S., Mougier J. In Encyclopedia of pharmaceutical technology, Swarbrick J., Boylan J., Eds; Marcel Dekker, New York, USA, 1991, 121-192.
20. Amidon G.L., Lennernas H., Shah V.P., Crison J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability, Pharm. Res., 1995, 12: 413-420.
21. Rinaki E., Valsami G., Macheras P. Quantitative biopharmaceutics classification system: the central role of dose/solubility ratio, Pharm. Res., 2003, 20: 1917-1925.
22. Emami J. In vitro - In vivo correlation: from theory to applications, J. Pharm. Pharmaceut. Sci. (www. cspsCanada.org), 2006, 9: 169-189.
23. Dressman J.B., Amidon G.L., Fleisher D. Absorption potential: estimating the fraction absorbed for orally administered compounds, J. Pharm. Sci., 1985, 74: 588-589.
24. Macheras P., Symillides M. Toward a quantitative approach for the prediction of the fraction of dose absorbed using the absorption potential concept, Biopharm. Drug disposit., 1989, 10: 43-53.
25. Sanghvi T., Ni N., Yalkowsky S.H. A simple modified absorption potential, Pharm. Res., 2001, 18: 1794-1796.
26. Yalkowsky S.H., Johnson J. L., Sanghvi TMachatha S. G. A rule of unity for human intestinal absorption, Pharm. Res., 2006, 23: 2475-2481.
27. Hörter D., Dressman J. B. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract, Adv. Drug Deliv. Rev., 2001, 46: 75-87.
28. Florence A. T., Attwood D. Physicochemical principles of pharmacy, 4th ed. Pharmaceutical Press, London, UK, 2006, 8-33.
29. Kumar V, In Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2006, 672-688.
30. Costa P., Sousa Lobo J.M. Modeling and comparison of dissolution profiles, Eur. J. Pharm. Sci., 2001, 13: 123-133.
31. Barat A., Ruskin H., Crane M. Probabilistic models for drug dissolution. Part 1. Review of Monte Carlo and stochastic cellular automata approaches, Simulation Modelling Practice and Theory, 2006, 14: 843-856.

33. Dokoumetzidis A., Macheras P. A century of dissolution research: From Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System, *Int. J. Pharm.*, 2006, 321: 1-11.
34. Grassi M., Grassi G. Mathematical modelling and controlled drug delivery: matrix systems, *Curr. Drug. Deliv.*, 2005, 2: 97-116.
35. Melia C.D., Davis S.S. Review article: mechanisms of drug release from tablets and capsules. 2. Dissolution, *Aliment Pharmacol. Ther.*, 1989, 3: 513-25.
36. Leeson L., Carstensen J. Dissolution technology, Academy of Pharmaceutical Sciences, Washington D.C., USA, 1974.
37. Banakar U. Pharmaceutical dissolution testing, Marcel Dekker, Inc., New York., USA, 1992.
38. Azarmi S., Roa W., Löbenberg R. Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms, *Int. J. Pharm.*, 2007, 328: 12-21.
39. Craig D.Q. M. The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers, *Int. J. Pharm.*, 2002, 231: 131-144.
40. Siepmann J., Peppas N.A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2001, 48: 139-157.
41. Harland R., Gazzaniga A., Sangalli E., Colombo P., Peppas N.A. Drug/polymer matrix swelling and dissolution, *Pharm. Res.*, 1988, 5: 488-494.
42. Ford J., Mitchell K., Rowe P., Armstrong D., Elliott P., Rostron C., Hogan J. Mathematical modeling of drug release from hydroxypropylmethylcellulose matrices: effect of temperature, *Int. J. Pharm.*, 1991, 71: 95-104.
43. Berry M., Likar M. Statistical assessment of dissolution and drug release profile similarity using a model-dependent approach, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2007, 45: 194-200.
44. O'Hara T., Dunne A., Butler J., Devane J. A review of methods used to compare dissolution profile data, *Pharm. Sci. Tech. Today (PSTT)*, 1998, 1: 214-223.
45. Seo P., Shah V., Polli J. Novel metrics to compare dissolution profiles, *Pharm. Dev. Technol.*, 2002, 7:257-65.
46. Polli J., Rekhi G., Augsburg L., Shah V. Methods to compare dissolution profiles and a rationale for wide dissolution specifications for metoprolol tartrate tablets, *J. Pharm. Sci.*, 1997, 86: 690-700.
47. Higuchi W. Diffusional models useful in biopharmaceutics. Drug release rate processes, *J. Pharm. Sci.*, 1967, 56: 315-325.
48. Wood J., Syarto J., Letterman H. Improved holder for intrinsic dissolution rate studies, *J. Pharm. Sci.*, 1965, 54:1068-1071.
49. Laihanen N., Muttonen E., Laaksonen M. Solubility and intrinsic dissolution rate of alprazolam crystal modifications, *Pharm. Dev. Technol.*, 1996, 1: 373-380.
50. Chan H., Venkataram S., Grant D., Rahman Y. Solid state properties of an oral iron chelator, 1,2-dimethyl-3-hydroxy-4-pyridone, and its acetic acid solvate. I: Physicochemical characterization, intrinsic dissolution rate, and solution thermodynamics, *J. Pharm. Sci.*, 1991, 80: 677-685.
51. Supabphol R., Stewart P. Influence of the carrier on the intrinsic rate of dissolution of diazepam in interactive mixtures, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1996, 48:1249-1255.
52. Nicklasson M., Brodin A. The coating of disk surfaces by tablet lubricants, determined by an intrinsic rate of dissolution method, *Acta. Pharm. Suec.*, 1982, 19: 99-108.
53. Yu L., Carlin A., Amidon G., Hussain A. Feasibility studies of utilizing disk intrinsic dissolution rate to classify drugs, *Int. J. Pharm.*, 2004, 270: 221-227.
54. Hixon A., Crowell J. Dependence of reaction velocity upon surface and agitation. I Theoretical consideration, *Ind. Eng. Chem.*, 1931, 23: 923-931.
55. Hixon A., Crowell J. Dependence of reaction velocity upon surface and agitation. II Experimental procedure in study of surface, *Ind. Eng. Chem.*, 1931, 23: 1002-1009.
56. Higuchi W., Hiestand E. Dissolution rates of finely divided drug powders I. effect of a distribution of particle size in a diffusion-controlled process, *J. Pharm. Sci.*, 1963, 52: 67-71.
57. Goyan J. Dissolution rate studies III. Penetration model for describing dissolution of a multiparticulate system, *J. Pharm. Sci.*, 1965, 54: 645-647.
58. Carstensen J., Dali M. Determination of mass transfer dissolution rate constants from critical time of dissolution of a powder sample, *Pharm. Dev. Technol.*, 1999, 4: 1-8.
59. Pedersen P. New method for characterizing dissolution properties of drug powders, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66: 761-766.
60. Carstensen J, Patel M. Dissolution patterns of polydisperse powders: oxalic acid dehydrate, *J. Pharm. Sci.*, 1975, 64: 1770-1776.
61. Brooke D. Sieve cuts as monodisperse powders in dissolution studies, *J. Pharm. Sci.*, 1975, 64: 1409-1412.
62. Otsuka M., Ishii M., Matsuda Y. Effect of surface modification on hydration kinetics of carbamazepine anhydrate using isothermal microcalorimetry, *AAPS. Pharm. Sci. Tech.*, <http://www.pharmscitech.org>, 2003, 4: Article 5.
63. Nikolić L., Djurić Z., Jovanović M. Influence of in vitro test conditions on release of aspirin from commercial tablets, *J. Pharm. Sci.* 1992, 81: 386-391.
64. Röst M., Quist P. Dissolution of USP prednisone calibrator tablets: effects of stirring conditions and particle size distribution, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2003, 31: 1129-1143.
65. De Haan P., Lerk C. Studies on different dissolution models. IV. Erosion of tablets, *Pharm. Weekbl. Sci.*, 1982, 17:191-196.
66. Yonezawa Y., Shirakura K., Otsuka A., Sunada H. Dissolution of solid dosage form. II. Equations for the dissolution of nondisintegrating tablet under the sink condition, *Chem. Pharm. Bull.*, 1991, 39: 769-772.
67. de Blaey C., van der Graaff H. Dissolution kinetics of soluble nondisintegrating disks, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66: 1696-1699.
68. Gil E., Colarte A., Bataille B., Pedraz J., Rodríguez F., Heinämäki J. Development and optimization of a novel sustained-release

- dextran tablet formulation for propranolol hydrochloride, *Int. J. Pharm.*, 2006, 317: 32-39.
69. Varshosaz J., Tavakoli N., Eram S. Use of natural gums and cellulose derivatives in production of sustained release metoprolol tablets, *Drug. Deliv.*, 2006, 13: 113-119.
 70. Williams R., Reynolds T., Cabelka T., Sykora M., Mahaguna V. Investigation of excipient type and level on drug release from controlled release tablets containing HPMC, *Pharm. Dev. Technol.*, 2002, 7: 181-193.
 71. Jovanović M., Jovčić G., Djurić Z., Agbaba D., Karljiković-Rajić K., Nikolić L., Radovanović J. The influence of Eudragit type on the dissolution rate of acetylsalicylic acid from matrix tablets, *Acta. Pharm. Hung.*, 1997, 67: 229-234.
 72. McLachlan A., Tett S., Cutler D., Day R. Absorption and in vivo dissolution of hydroxychloroquine in fed subjects assessed using deconvolution techniques, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1993, 36: 405-411.
 73. Barzegar-Jalali M. A model for linearizing drug dissolution data, *Int. J. Pharm.*, 1990, 63: R9- R11.
 74. Gibaldi M. *Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics*. 3rd ed. Lea & Febiger, Philadelphia, USA, 1984, 64-84.
 75. Finholt P., in *Dissolution technology*, Leeson L., Carstensen J. Eds; Academy of Pharmaceutical Sciences, Washington D.C., USA, 1974, 106-146.
 76. Jørgensen K., Christensen F. Shape modelling of dissolution profiles by non-integer kinetic orders, *Int. J. Pharm.*, 1996, 143: 223-232.
 77. Wagner J. Interpretation of percent dissolved time plots derived from in vitro testing of conventional tablets and capsules, *J. Pharm. Sci.*, 1969, 58: 1253-1257.
 78. Barzegar-Jalali M., Dastmalchi S. Kinetic analysis of chlorpropamide dissolution from solid dispersions, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 2007, 33: 63-70.
 79. Barzegar-Jalali M., Siah Shadbad M.R., Azarmi Sh., Barzegar-Jalali A., Mohammadi G., Adibkia K. Study on the release of acetazolamide from matrices containing tragacanth and acacia gums, *Pharmaceutical Sciences*, 2007, Winter: 21-28.
 80. Barzegar-Jalali M., Siah Shadbad M.R., Barzegar-Jalali A., Mohammadi G., Azarmi S., Danesh-Bahreini M.A., Adibkia Kh., Rasekhian M., Raeesi R., Zare M. The effect of Al³⁺ on the propranolol hydrochloride release from polyanionic polymer matrices, *Pharmaceutical Sciences*, 2007, Autumn: 7-17.
 81. Langenbucher F. Linearization of dissolution rate curves by the weibull distribution, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1972, 24: 979-981.
 82. Raffin R., Colome L., Pohlmann A., Guterres S. Preparation, characterization, and in vivo anti-ulcer evaluation of pantoprazole-loaded microparticles, *Eur. J. Pharm and Biopharm.*, 2006, 63:198-204.
 83. Liu J., Gong T., Wang C., Zhong Z., Zhang Z. Solid lipid nanoparticles loaded with insulin by sodium cholate-phosphatidylcholine-based mixed micelles: Preparation and characterization, *Int. J. Pharm.*, 2007, 340: 153-162.
 84. Papadopoulou V., Kosmidis K., Vlachou M., Macheras P. On the use of the Weibull function for the discernment of drug release mechanisms, *Int. J. Pharm.*, 2006, 309: 44-50.
 85. Koester L., Ortega G., Mayorga P., Bassani V. Mathematical evaluation of in vitro release profiles of hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets containing carbamazepine associated to β -cyclodextrin, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2004, 58: 177-179.
 86. Zeo U., Tarabukina E., Budtova T. Kinetics of shear-induced gel deswelling/solvent release, *J. Control. Release*, 2005, 108: 73-83.
 87. Moralesa M., Gallardo Laraa V., Calpenab A., Dome'nechb J, Ruiz M. Comparative study of morphine diffusion from sustained release polymeric suspensions, *J. control. Release*, 2004, 95: 75-81.
 88. Bonferoni M., Rossi S., Ferrari F., Bertoni M, Bolhuis G., Caramella C. On the employment of I carrageenan in a matrix system III. Optimization of a I carrageenan-HPMC hydrophilic matrix, *J. Control. Release*, 1998, 51: 231-239.
 89. Venkateswarlu V., Manjunath K. Preparation, characterization and in vitro release kinetics of clozapine solid lipid nanoparticles, *J. control. Release*, 2004, 95: 627-638.
 90. Dreda N.J., Zelko R., Antal I., Bihari E., Ra'cz I. Effect of chemical properties on drug release from hydrophobic matrices, *Int. J. Pharm.*, 1998, 160: 257-260.
 91. Adams E., Coomans D., Smeyers-Verbeke J., Massart D. Non-linear mixed effects models for the evaluation of dissolution profiles, *Int. J. Pharm.*, 2002, 240: 37-53.
 92. Korteja'rvi H., Mikkola J., Ba'ckman M., Antila S., Marvola M. Development of level A, B and C in vitro-in vivo correlations for modified-release levosimendan capsules, *Int. J. Pharm.*, 2002, 241: 87-95.
 93. Mark R., Michael D. Statistical assessment of dissolution and drug release profile similarity using a model-dependent approach, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2007, 45: 194-200.
 94. Barzegar-Jalali M., Richards J. Kinetics of drug dissolution and dialysis from suspension dosage forms, *Int. J. Pharm.*, 1979, 4: 171-174.
 95. Barzegar-Jalali M., Richards J. The effect of suspending agents on the release of aspirin from aqueous suspensions in vitro, *Int. J. Pharm.*, 1979, 2: 195-201.
 96. Shah B., Sheth B. Effect of polymers on dissolution from drug suspensions, *J. Pharm. Sci.*, 1976, 65: 1618-1623.
 97. Marty J., Hersey A. Apparatus for measuring in vitro availability of liquid oral preparations, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1975, 27: 437-438.
 98. Skrdla P. A simple model for complex dissolution kinetics: A case study of norfloxacin, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2007, 45: 251-256.
 99. Higuchi T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension, *J. Pharm. Sci.*, 1961, 50: 874-875.
 100. 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: 1145-1149.
 101. Desai S., Simonelli A., Higuchi W. Investigation of factors influencing release of

- solid drug dispersed in inert matrices, *J. Pharm. Sci.*, 1965, 54: 1459-1464.
102. Desai S., Simonelli A., Higuchi W. Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices. II. Quantitation of procedures, *J. Pharm. Sci.*, 1966, 54: 1224-1229.
 103. Zhang H., Ying L., Zhang G., Gao S., Sun D., Zhong Y. Bupivacaine-loaded biodegradable poly(lactic-co-glycolic) acid microspheres: I. Optimization of the drug incorporation into the polymer matrix and modelling of drug release, *Int. J. Pharm.*, 2008, 351: 244-249.
 104. Sriamornsak P., Nunthanid J., Luangtananan M., Puttipipatkachorn S. Alginate-based pellets prepared by extrusion/spheronization: A preliminary study on the effect of additive in granulating liquid, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2007, 67: 227-235.
 105. Wang F., Saidel G., Gao J. A mechanistic model of controlled drug release from polymer millirods: Effects of excipients and complex binding, *J. Control. Release*, 19: 111-120.
 106. Gil E., Iraizoz A., Bataille C., Pedraz J., Rodriguez F., Heinämäki J. Development and optimization of a novel sustained-release dextran tablet formulation for propranolol hydrochloride, *Int. J. Pharm.*, 2006, 317: 32-39.
 107. Chen F., Wu Z., Sun H., Wu H., Xin S., Wang Q., Dong G., Ma Z., Huang S., Zhang Jin Y. Release of bioactive BMP from dextran-derived microspheres: A novel delivery concept, *Int. J. Pharm.*, 2007, 307: 23-32.
 108. Tanaka N., Imai K., Okimoto K., Ueda S., Tokunaga Y., Ohike A., Ibuki R., Higaki K., Kimura T. Development of novel sustained-release system, disintegration-controlled matrix tablet (DCMT) with solid dispersion granules of nilvadipine, *J. Control. Release.*, 2005, 108: 386-395.
 109. Ricci E., Lunardi L., Nanclores D., Marchetti J. Sustained release of lidocaine from Poloxamer 407 gels, *Int. J. Pharm.*, 2005, 288: 235-244.
 110. Nouredine N., Douki W., Chaumeil J., Sfar S. Libération et diffusion à travers une membrane artificielle de la théophylline à partir d'un système, Matriciel. *Annales. Pharmaceutiques. Françaises*, 2004, 62: 343-347.
 111. Vueba M., de Carvalho L., Veiga F., Sousa J., Pina M. Influence of cellulose ether polymers on ketoprofen release from hydrophilic matrix tablets, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2004, 58: 51-59.
 112. Toti U., Aminabhavi T. Modified guar gum matrix tablet for controlled release of diltiazem hydrochloride, *J. Control. Release*, 2004, 95: 567-577.
 113. Ferrero C., Bravo I., Jiménez-Castellanos M. Drug release kinetics and fronts movement studies from methyl methacrylate (MMA) copolymer matrix tablets: effect of copolymer type and matrix porosity, *J. Control. Release*, 2003, 92: 69-82.
 114. Karasulu E., Karasulu H., Ertan G., Kirilmaz L., Güneri T. Extended release lipophilic indomethacin microspheres: formulation factors and mathematical equations fitted drug release rates, *J. Pharm. Sci.*, 2003, 19: 99-104.
 115. Karasulu H., Ertan G. Different geometric shaped hydrogel theophylline tablets: statistical approach for estimating drug release, *Il Farmaco*, 2003, 57: 939-945.
 116. Zhao H., Wang K., Zhao Y., Pan L. Novel sustained-release implant of herb extract using chitosan, *Biomaterials*, 2002, 23: 4459-4462.
 117. Chambin O., Bérard V., Rochat-Gonthier M., Pourcelot Y. Dry adsorbed emulsion: 2. Dissolution behaviour of an intricate formulation, *Int. J. Pharm.*, 2002, 235: 169-178.
 118. Chan L., Heng P. Effects of aldehydes and methods of cross-linking on properties of calcium alginate microspheres prepared by emulsification, *Biomaterials*, 2002, 23: 1319-1326.
 119. Sreenivasa Rao B., Murthy K. Studies on rifampicin release from ethylcellulose coated nonpareil beads, *Int. J. Pharm.*, 2002, 231: 97-106.
 120. Burjak M., Bogataj M., Velnar M., Grabnar I., Mrhar A. The study of drug release from microspheres adhered on pig vesical mucosa, *Int. J. Pharm.*, 2001, 224: 123-130.
 121. Jain A., Adeyeye M. Hygroscopicity, phase solubility and dissolution of various substituted sulfobutylether β -cyclodextrins (SBE) and danazol-SBE inclusion complexes, *Int. J. Pharm.*, 2001, 212: 177-186.
 122. Ferrero C., Muñoz-Ruiz A., Jiménez-Castellanos M. Fronts movement as a useful tool for hydrophilic matrix release mechanism elucidation, *Int. J. Pharm.*, 2000, 202: 21-28.
 123. Guyot M., Fawaz F. Design and in vitro evaluation of adhesive matrix for transdermal delivery of propranolol, *Int. J. Pharm.*, 2000, 204: 171-182.
 124. Korsmeyer R., Gurny R., Doelker E., Buri P., Peppas N. Mechanisms of solute release from porous hydrophobic polymers, *Int. J. Pharm.*, 1983, 15: 25-35.
 125. Peppas N. Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers, *Pharm. Acta. Helv.*, 1985, 60: 110-111.
 126. Ritger P., Peppas N. A simple equation for description of solute release. I. Fickian and non-fickian release from non-swelling devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs, *J. Control. Release*, 1987a, 5: 23-36.
 127. Ritger P., Peppas N. A simple equation for description of solute release. II. Fickian and anomalous release from swellable devices, *J. Control. Release*, 1987b, 5: 37-42.
 128. Peppas N., Jennifer J. A simple equation for description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation, *Int. J. Pharm.*, 1989, 57: 169-172.
 129. Harland R., Gazzaniga A., Sangalli M., Colombo P., Peppas N. Drug/polymer matrix swelling and dissolution, *Pharm. Res.*, 1988, 5: 488-494.
 130. Wen X., Wang T., Wang Z., Li L., Zhao C. Preparation of konjac glucomannan hydrogels as DNA-controlled release matrix, *Int. J. Biol. Macromol.*, 2008, 42: 256-263.
 131. Sriamornsak P., Thirawong N., Weerapol Y., Nunthanid J., Sungthongjeen S. Swelling and

- erosion of pectin matrix tablets and their impact on drug release behavior, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2007, 67: 211-219.
132. Sriamornsak P., Thirawong N., Korkeerd K. Swelling, erosion and release behavior of alginate-based matrix tablets, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2007, 66: 435-450.
133. Ahuja N., Katare O., Singh B. Studies on dissolution enhancement and mathematical modeling of drug release of a poorly water-soluble drug using water-soluble carriers, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2007, 65: 26-38.
134. Colo G., Baggiani A., Zambito Y., Mollica G., Geppi M., Serafini M. A new hydrogel for the extended and complete prednisolone release in the GI tract, *Int. J. Pharm.*, 2006, 310: 154-161.
135. Chien Y. *Novel drug delivery systems*, Marcel Dekker, New York, USA, 1992, 1-52.
136. Gröning R., Danco I., Müller R. Development of sensor elements to control drug release from capsular drug delivery systems, *Int. J. Pharm.*, 2007, 340: 61-64.
137. Chen M., Liang H., Chiu Y., Chang Y., Wei H., Sung H. A novel drug-eluting stent spray-coated with multi-layers of collagen and sirolimus, *J. Control. Release*, 2005, 108: 178-189.
138. Ratner B. Reducing capsular thickness and enhancing angiogenesis around implant drug release systems, *J. Control. Release*, 2002, 78: 211-218.
139. Kedem O., Katchalsky A. A physical interpretation of the phenomenological coefficients of membrane permeability. *J. Gen. Physiol.*, 1961, 45: 143-179.
140. Theeuwes F. Elementary osmotic pump, *J. Pharm. Sci.*, 1975, 64:1987-1991.
140. Cardinal J. In *Transport processes in pharmaceutical systems*, Amidon G., Lee P., Topp E. Eds; Marcel Dekker, Inc., New York, USA, 2000, 411-444.
141. Garg A., Gupta M., Bhargava H. Effect of formulation parameters on the release characteristics of propranolol from asymmetric membrane coated tablets, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2007, 67:725-731.
142. Liu L., Xu X. Preparation of bilayer-core osmotic pump tablet by coating the indented core tablet, *Int. J. Pharm.*, 2008, 352: 225-230.
143. Shokri J., Ahmadi P., Rashidi P., Shahsavari M., Rajabi-Siahboomi A., Nokhodchi A. Swellable elementary osmotic pump (SEOP): An effective device for delivery of poorly water-soluble drug, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2008, 68: 289-297.
141. Ryu W, Huang Z., Prinz F., Goodman S., Fasching R. Biodegradable micro-osmotic pump for long-term and controlled release of basic fibroblast growth factor, *J. Control. Release*, 2007, 124: 98-105.
142. Liu H., Yang X., Nie S., Wei S., Zhou L., Liu H., Tang R., Pan W. Chitosan-based controlled porosity osmotic pump for colon-specific delivery system: Screening of formulation variables and in vitro investigation, *Int. J. Pharm.*, 2007, 332: 115-124.
143. Wang G., Chen C., Ho H., Wang S., Sheu M. Novel design of osmotic chitosan capsules characterized by asymmetric membrane structure for in situ formation of delivery orifice, *Int. J. Pharm.*, 2006, 319: 71-81.
144. Jamzad S., Fassihi R. Development of a controlled release low dose class II drug-Glipizide, *Int. J. Pharm.*, 2006, 312: 24-32.
145. Swanson D., Barclay B., Wong P., Theeuwes F. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system, *Am. J. Med.*, 1987, 83: 3-9.
146. Barzegar-Jalali M., Siahi-Shadbad M., Barzegar-Jalali A., Adibkia K., Mohammadi G., Aghai B., Zeraati M. Design and Evaluation of Delayed-Release Osmotic Capsule of Acetaminophen, *Iranian J. Pharm. Sci.*, 2006, 2: 65-72.
147. Barzegar-Jalali M., Adibkia K., Mohammadi G., Aghai B., Zeraati M. Propranolol Hydrochloride Osmotic Capsule with Controlled Onset of release, *Drug Delivery*, 14: 461-468.