

بررسی تأثیر اندازه ذره ای دارو و پلیمر HPMC K15M بر میزان رهش تنوفیلین از ماتریکس های پلیمری

رضا عنایتی فرد^۱

جعفر اکبری^۱

مجید سعیدی^۱

امید رازقیان^۲

چکیده

سابقه و هدف: یکی از روش های تهیه اشکال دارویی با رهش کنترل شده، قرار دادن دارو در داخل یک ماتریکس پلیمری هیدروفیل می باشد. نسبت دارو به پلیمر، اندازه ذره ای دارو و همچنین پلیمری مثل فرمولاسیون نظیر نسبت دارو به پلیمر و اندازه ذره ای دارو و HPMC K15M در رهش تنوفیلین به عنوان یک داروی مدل مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش ها: قرص های تنوفیلین با استفاده از اندازه ذرات و نسبت های متفاوت از دارو و HPMC K15M با روش پرس مستقیم تهیه شدند. خصوصیات فیزیکوشیمیایی قرص ها بررسی شد. سرعت رهش دارو با استفاده از دستگاه انحلال شماره یک فارماکوپه آمریکا در pH های معادل ۱/۲ و ۷/۲ مطالعه و آنالیز شد و اطلاعات حاصله به مدل های کینتیکی انحلال برازش گردید.

یافته ها: نتایج حاصله نشان می دهد که سرعت رهش تنوفیلین از ماتریکس های HPMC K15M عمدتاً توسط نسبت دارو به پلیمر کنترل می شود. اندازه ذره ای دارو و پلیمر به نسبت تأثیر کمتری در رهش دارو دارند.

استنتاج: با توجه به اختلاف رهش دارو از فرمولاسیون های مختلف، می توان گفت میزان پلیمر مهم ترین عامل تأثیرگذار در آزادسازی دارو بوده و همچنین رابطه مستقیمی بین اندازه ذره ای پلیمر و میزان رهش دارو برقرار می باشد. در مقابل بین اندازه ذره ای دارو و مقدار آزادسازی تنوفیلین رابطه معکوسی وجود دارد.

واژه های کلیدی: تنوفیلین، پلیمر، اندازه ذره ای، سرعت رهش

مقدمه

خوراکی را بدون رقیب ساخته اند. داروهای خوراکی معمولی که مورد استفاده قرار می گیرند ممکن است دارای جذب سریع و یا کند باشند که در هر دو صورت مطلوب نمی باشد. به طوری که در حالت اول ممکن است

محبوب ترین روش تجویز دارو در بین روش های مرسوم بی شک روش خوراکی است. پذیرش راحت توسط بیمار و سهولت مصرف و غیر تهاجمی بودن این روش از مهم ترین دلایلی هستند که روش تجویز

مؤلف مسئول: جعفر اکبری - ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص)، دانشکده داروسازی، گروه فارماسیوتیکس E-mail: akbari_j@yahoo.com

۱. گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دانشجوی دکتری داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۹/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۱/۱۲/۲ تاریخ تصویب: ۱۳۹۱/۱۲/۱۹

آب دارند (مانند تئوفیلین) رهش با هر دو مکانیسم انتشار و فرسایش انجام می‌گیرد. رهش داروهای محلول در آب، شامل نفوذ پیاپی محیط انحلال به درون ماتریکس، خیس شدن و تورم ماتریکس، حل شدن داروی موجود در ماتریکس در محیط انحلال و در نهایت، خروج داروی حل شده از روزه‌های لایه ژلی ماتریکس می‌باشد. در مورد داروهای کم محلول نیز ابتدا مکانیسم فوق اتفاق می‌افتد که نسبت به داروهای محلول تأثیر کمتری در رهش دارد. سپس مقداری از ذرات دارو به وسیله فرسایش از قرص جدا شده و به تدریج در محیط انحلال حل می‌گردند (۴).

پژوهش‌های مختلفی بر روی تأثیر سورفکتانت‌های مختلف، نوع و اندازه ذره ای پلیمر موجود در ماتریکس و نسبت‌های مختلف آن‌ها انجام گردیده است.

دکتر ابوبه و همکارانش بر روی نسبت HPMC و Hydroxypropyl cellulose (HPC) در ماتریکس‌های هیدروفیل استامینوفن مطالعه نموده‌اند. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که با افزایش نسبت HPMC به HPC، اندازه گرانول‌ها و نیز سختی قرص‌ها افزایش می‌یابد (۵). دکتر نخودچی و همکارانش پژوهشی در زمینه تأثیر سورفکتانت‌های مختلف، اندازه ذره‌ای دارو و میزان فشار پرس در رهاسازی کاربامازپین از ماتریکس آهسته رهش به انجام رسانده‌اند. نتیجه آزمایشات آن‌ها مؤید این نکته بود که میزان ۱ درصد سدیم لوریل سولفات، میزان رهش را افزایش می‌دهد در حالی که مقادیر بیشتر از یک درصد از سرعت رهش می‌کاهد. همچنین آزمایشات ایشان نشان داد که Hydrophilic lipophilic Balance (HLB) سورفکتانت غیر یونی (پلی سوربات) و نیز تغییرات فشار پرس، تأثیری در سرعت رهش ندارد؛ حال آن که کاهش اندازه ذره‌ای دارو از ۵۰۰ میکرومتر به ۳۷۵ میکرومتر باعث افزایش سرعت رهش گردید (۶).

دکتر فورد و همکارانش نیز تأثیر نسبت پلیمر-دارو، اندازه ذره‌ای پلیمر و دارو و نیز میزان فشار پرس را در رهش دیکلوفناک از قرص‌های آهسته رهش

غلظت خونی به سرعت بالا رود و از مرز درمانی بگذرد و در حالت دوم این امکان که غلظت دارو هرگز به محدوده درمانی نرسد وجود دارد. همچنین تکرار دوزها که به منظور ایجاد اثر درمانی ضروری است، همواره با جهش‌ها و کاهش‌های غلظت خونی و عدم آسایش بیمار مصرف کننده همراه می‌باشد. علاقه به آزاد سازی یک‌نواخت و آهسته داروهای خوراکی به سال‌ها پیش باز می‌گردد. این روش فرمولاسیون در اوایل دهه ۱۹۵۰ به صورت تهیه گرانول‌های درشت دارویی ظاهر گردید، ولی پیشرفت زیادی در این زمینه به مدت طولانی به علت عدم آگاهی از خواص پلیمرها و یا عدم تهیه آن‌ها، روش‌های آزمایش و بالاخره اطلاعات بیوفارمسی به وجود نیامد (۳-۱). از چند سال گذشته مسأله رهش تأخیری داروهای خوراکی حالت عملی و علمی واقعی پیدا کرده است، در واقع هدف از تهیه اشکال آهسته رهش یا پیوسته رهش، بهبودی درمان با حفظ غلظت پلاسمایی می‌باشد. در چند سال اخیر داروسازان صنعتی تلاش بسیار گسترده‌ای را برای شناختن تمام جزئیات و عوامل دخیل در رهش دارو از اشکال آهسته رهش آغاز نموده‌اند. به گونه‌ای که برخی از فاکتورهای مؤثر در آزاد سازی دارو از این اشکال، شناخته شده‌اند و برخی نیز در مرحله تحقیقات و مطالعات بیشتر می‌باشند.

اشکال دارویی آهسته رهش که شامل HPMC هستند، به عنوان اشکال آهسته رهش متورم شونده، طبقه‌بندی می‌گردند. برای این سیستم‌ها دو عامل مهم باعث کنترل رهش می‌گردد. یکی از این عوامل، نفوذ محیط آبی به درون ماتریکس است که باعث حل شدن دارو و انتشار آن از خلال لایه ژلی می‌گردد. و عامل دیگر، فرسایش ماتریکس است.

نفوذ محیط انحلال به درون ماتریکس، پیش از فرسایش انجام می‌گیرد. برای داروهایی که حلالیت خوبی در آب دارند، رهش دارو بیشتر با مکانیسم انتشار در محیط آبی، و برای داروهایی که حلالیت کمی در

شدند. پس از تهیه قرص‌ها آزمون‌های اولیه شامل یکنواختی وزن، سختی، فرسایش و یکنواختی ماده مؤثره (تعیین مقدار ماده مؤثره در طول موج ۲۷۱ نانومتر با استفاده از روش اسپکتروفتومتری ماوراء بنفش) انجام گرفت.

تعیین سختی قرص‌ها

با استفاده از دستگاه سختی سنج (Erweka) سختی ده قرص از هر فرمولاسیون اندازه‌گیری گردید و میانگین آن‌ها گزارش شد (۳).

تعیین یکنواختی وزن

ده عدد قرص از هر فرمولاسیون به صورت تصادفی انتخاب و توسط ترازوی دیجیتال توزین و میانگین و انحراف استاندارد وزن تعیین شد.

تعیین فرسایش قرص

ده عدد قرص از هر فرمولاسیون به صورت تصادفی انتخاب و توزین گردید و در داخل دستگاه فرسایش سنج (Erweka) به مدت ۴ دقیقه با سرعت ۲۵ دور در دقیقه قرار داده شد. پس از گردگیری، قرص‌ها دوباره توزین و در نهایت درصد فرسایش قرص‌ها بر مبنای درصد کاهش وزن آن‌ها تعیین شد (۳).

روش تعیین مقدار تنوفیلین در قرص‌های ماتریکسی

ده عدد قرص از هر فرمولاسیون به صورت تصادفی انتخاب و در هاون به پودر تبدیل شد، سپس معادل وزن یک قرص از پودر حاصله برداشته، در اسید هیدروکلریک ۰/۱ نرمال حل گردید. در نهایت محلول را صاف نموده، جذب محلول در طول موج ۲۷۱ نانومتر در مقابل بلانک قرائت شد. با استفاده از منحنی استاندارد غلظت محلول و مقدار دارو در هر قرص تعیین شد.

بررسی میزان آزادسازی

بررسی میزان آزادسازی دارو از قرص‌های تهیه شده با استفاده از دستگاه آزمون انحلال شماره یک فارماکوپه آمریکا در حجم ۹۰۰ ml محیط انحلال در

بررسی نموده‌اند. در این بررسی آن‌ها نسبت دارو و پلیمر را مهم‌ترین عامل در سرعت رهش ذکر کردند و اذعان نمودند که اندازه ذره‌ای دارو و پلیمر نیز بر سرعت رهش مؤثر است اما فشار پرس هیچ تأثیری بر رهش ندارد (۷).

هم‌چنین دکتر هنگ و همکاران ایشان به بررسی تأثیر اندازه ذره‌ای پلیمر و تعداد ذرات پلیمر در رهش آسپرین از قرص‌هایی با ماتریکس هیدروفیل پرداختند. آن‌ها در این مطالعه پی بردند که افزایش اندازه ذره‌ای پلیمر، باعث افزایش سرعت رهش و افزایش تعداد ذرات پلیمر باعث کاهش رهش می‌گردد (۸). در ادامه این تحقیقات بر روی عوامل مختلف مؤثر در رهش دارو از قرص‌های آهسته رهش، هدف از این تحقیق نیز بررسی تأثیر نسبت دارو: پلیمر و اندازه ذره‌ای دارو و پلیمر بر آزاد شدن تنوفیلین از ماتریکس‌های هیدروفیل می‌باشد.

مواد و روش‌ها

جهت انجام پژوهش از هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC K15M) کارخانه کالرکون انگلستان، هیدروکسید سدیم، پتاسیم کلراید، اسید هیدروکلریک و منیزیم استئارات تهیه شده از شرکت مرک، پتاسیم فسفات منوبازیک شرکت فلوکا و پودر تنوفیلین تهیه شده از کارخانه داروپخش استفاده شد.

تهیه قرص

قرص‌ها به روش پرس مستقیم و با استفاده از HPMC و با نسبت‌های گوناگون تهیه گردیدند. بدین منظور بر اساس جدول شماره یک اجزاء فرمولاسیون در هاون به مدت ۱۰ دقیقه به خوبی مخلوط می‌شود و سپس ماده سردهنده به مخلوط اضافه شده و اختلاط به مدت ۳ دقیقه دیگر ادامه یافت، پس از پایان عمل اختلاط، قرص‌های مورد نظر با استفاده از دستگاه قرص زنی تک سنبه و با سنبه تخت شماره ۹ و با نیروی یکسان تهیه

نفوذ مواد محلول در ماتریکس کنترل و محدود می‌شود و مکانیسم آزادسازی از دیفوزیون پیروی می‌کند. در این مدل مقدار داروی حل شده با ریشه دوم زمان در ارتباط است:

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

در مدل پیاس جزء داروی آزاد شده نسبت به داروی تام با توان n ام زمان در ارتباط می‌باشد.

$$M_t/M = kt^{-n}$$

در این مدل اگر n معادل $0/5$ باشد، مکانیسم رهش از قانون انتشار فیک یا پدیده دیفوزیون پیروی می‌کند. اگر مقدار n بین $0/5$ تا 1 باشد مکانیسم دیفوزیون و فرسایش (Erosion) ماتریکس پلیمری در رهش دارو مؤثر می‌باشند، و اگر n برابر یک باشد، رهش دارو مستقل از زمان است یا به عبارتی از مدل درجه صفر پیروی می‌کند، در سایر موارد مکانیسم خاصی را نمی‌توان برای رهش دارو عنوان نمود.

آنالیز آماری

جهت بررسی داده‌های حاصل از آزمون رهش دارو از آنالیز واریانس و آزمون توکی (Tukey Test) استفاده گردید و ارزش P کوچک‌تر از $0/05$ به عنوان مبنای نظر گرفته شد.

یافته‌ها

فرمولاسیون و خصوصیات فیزیکی قرص‌های آهسته رهش تئوفیلین در جدول شماره ۱ مشخص گردیده است. نتایج حاصل از مطالعات رهش دارو در نمودارهای شماره ۱ الی ۴ و کینتیک رهش دارو در جدول شماره ۲ ذکر شده است.

وزن قرص‌ها در دو فرمولاسیون‌های زوج و فرد متفاوت بود. به این ترتیب که فرمولاسیون‌های فرد دارای وزن 200 mg و فرمولاسیون‌های زوج دارای وزن 150 mg بودند. نتایج تعیین اختلاف وزن فرمولاسیون‌ها

دمای $37 \pm 0/5$ درجه سانتی‌گراد انجام شد. محیط انحلال اولیه بافر با pH معادل $1/2$ انتخاب شد. پس از قرار دادن قرص‌ها در سبدها در فواصل 30 ، 60 ، 90 ، 120 دقیقه نمونه‌برداری صورت گرفت، و بعد از هر بار نمونه برداری به منظور حفظ حجم محیط انحلال جایگزینی حجم با محلول بافر صورت پذیرفت. بعد از 2 ساعت بافر $1/2$ را با بافر فسفات $7/2$ تعویض نموده و هر یک ساعت تا شش ساعت نمونه‌برداری انجام شد. جذب نوری نمونه‌های برداشته شده با اسپکتروفوتومتر UV در طول موج 271 نانومتر قرائت شد، و غلظت تئوفیلین آزاد شده توسط معادله خط به دست آمده از منحنی کالیبراسیون مشخص گردید.

بررسی کینتیک رهش دارو

بررسی کینتیک آزادسازی دارو بر اساس چهار مدل درجه صفر، درجه یک، هیگوشی و پیاس انجام پذیرفت. جهت بررسی کینتیک آزادسازی، داده‌های حاصل به مدل‌های درجه صفر، درجه یک و هیگوشی برازش شد و بر اساس ضریب تعیین (r^2) و مجموع مربعات تفاضل (SS)، مدل‌های کینتیکی مورد بررسی قرار گرفتند (۳). در مدل درجه صفر، مقدار داروی حل شده، غیر وابسته به میزان داروی اولیه است:

$$Q_t = k_0 \cdot t$$

در این رابطه Q_t معادل مقدار داروی حل شده تا زمان t و k_0 ثابت سرعت درجه صفر دارو است. در مدل درجه یک تغییرات مقدار ماده حل نشده به زمان، با توان اول مقدار داروی حل نشده ارتباط مستقیم دارد:

$$\ln M = \ln M_0 - k_1 t$$

در این رابطه M ، مقدار داروی حل نشده در زمان t ، M_0 مقدار تام داروی مورد مطالعه و k_1 ثابت سرعت درجه اول است.

مدل هیگوشی در بیان رهش دارو از ماتریکس‌های همگن به کار می‌رود. در این حالت رهش دارو به وسیله

حاکمی از آن بود که تمامی فرمولاسیون‌ها دارای اختلاف وزن کم‌تر از ۷/۵ درصد بودند. سختی قرص‌ها نیز برای ده قرص از هر فرمولاسیون اندازه‌گیری شد.

جدول شماره ۱: میزان کلی مواد تشکیل‌دهنده فرمولاسیون‌ها بر حسب میلی‌گرم و خصوصیات فیزیکی قرص‌های ماتریکسی آهسته رهش توفیلین (در تمام فرمولاسیون‌ها مقدار توفیلین ۱۰۰ میلی‌گرم می‌باشد)

کد فرمولاسیون	اجزای فرمولاسیون			استتار متیزیم	اندازه توفیلین	وزن (mg) (n=10)	خصوصیات فیزیکی قرص‌ها		مقدار دارو (درصد) (n=4)
	HPMC K15M	اندازه HPMC K15M	اندازه توفیلین				سختی (N ³) (n=10)	فرسایش (درصد)	
F1	۱۰۰	D	A	۲	۰/۹۴ ± ۱۹۸/۶	۴/۵۶ ± ۶۵	۱/۴۳۴	۰/۵۶۶ ± ۹۸/۰۲	
F2	۵۰	D	A	۱/۵	۱/۰۲ ± ۱۵۱/۲	۵/۱۷ ± ۷۲	۱/۶۲۴	۰/۶۸۷ ± ۹۸/۱۴	
F3	۱۰۰	E	A	۲	۱/۳۲ ± ۲۰۰/۴	۳/۲۵ ± ۸۸	۱/۳۵۵	۰/۳۰۵ ± ۹۹/۰۶	
F4	۵۰	E	A	۱/۵	۰/۹۵ ± ۱۴۹/۵	۴/۳۶ ± ۷۶	۱/۲۴۶	۱/۳۲۹ ± ۹۷/۲۵	
F5	۱۰۰	F	A	۲	۱/۱۲ ± ۲۰۱/۰	۴/۷۲ ± ۶۹	۱/۹۸۴	۱/۴۰۰ ± ۹۸/۹۹	
F6	۵۰	F	A	۱/۵	۱/۰۱ ± ۱۴۸/۸	۳/۶۸ ± ۸۴	۱/۵۶۳	۱/۳۶۲ ± ۱۰۱/۸۰	
F7	۱۰۰	D	B	۲	۱/۳۶ ± ۱۹۸/۳	۵/۶۸ ± ۷۷	۲/۳۶۴	۱/۲۵۷ ± ۹۸/۱۱	
F8	۵۰	D	B	۱/۵	۰/۸۸ ± ۱۵۰/۴	۴/۵۱ ± ۷۹	۱/۱۲۸	۱/۲۳۲ ± ۹۷/۵۰	
F9	۱۰۰	E	B	۲	۲/۳۱ ± ۲۰۲/۱	۴/۲۲ ± ۶۴	۲/۰۴۶	۰/۴۷۰ ± ۱۰۰/۷۱	
F10	۵۰	E	B	۱/۵	۱/۴۵ ± ۱۴۸/۳	۵/۳۱ ± ۸۱	۱/۳۳۲	۱/۲۹۶ ± ۹۷/۲۲	
F11	۱۰۰	F	B	۲	۱/۸۶ ± ۲۰۰/۳	۲/۴۸ ± ۸۵	۲/۱۳۴	۱/۲۸۲ ± ۹۹/۵۹	
F12	۵۰	F	B	۱/۵	۱/۱۹ ± ۱۴۹/۳	۴/۱۷ ± ۹۱	۱/۶۶۲	۱/۴۳۵ ± ۹۸/۲۰	
F13	۱۰۰	D	C	۲	۲/۰۵ ± ۲۰۱/۱	۳/۸۷ ± ۶۱	۱/۱۸۹	۱/۳۵۱ ± ۹۹/۳۵	
F14	۵۰	D	C	۱/۵	۱/۵۵ ± ۱۵۲/۳	۴/۰۶ ± ۶۷	۱/۵۸۶	۱/۶۴۵ ± ۹۸/۲۱	
F15	۱۰۰	E	C	۲	۲/۶۵ ± ۱۹۸/۷	۵/۲۲ ± ۷۳	۲/۳۵۳	۰/۲۷۷ ± ۹۹/۷۳	
F16	۵۰	E	C	۱/۵	۰/۹۹ ± ۱۵۱/۴	۳/۸۹ ± ۸۳	۱/۶۲۴	۱/۰۹۰ ± ۱۰۰/۵۸	
F17	۱۰۰	F	C	۲	۱/۱۱ ± ۲۰۰/۰	۳/۴۷ ± ۷۸	۱/۲۱۲	۱/۱۱۰ ± ۹۷/۱۹	
F18	۵۰	F	C	۱/۵	۲/۵۰ ± ۱۵۰/۵	۴/۴۷ ± ۹۰	۱/۲۸۴	۰/۸۸۱ ± ۱۰۱/۷۴	

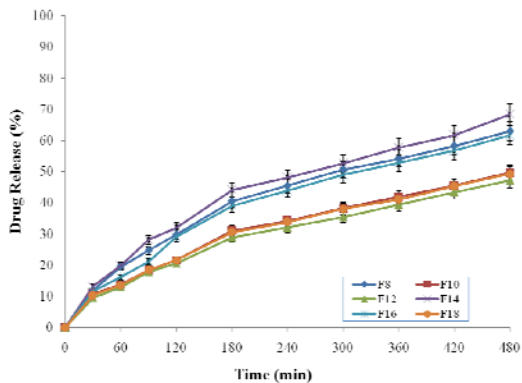
a : Newton

A : ذرات توفیلین درشت‌تر از ۱۵۰ میکرون
B : ذرات توفیلین بین ۱۰۶ و ۱۵۰ میکرون
C : ذرات توفیلین ریزتر از ۱۰۶ میکرون
D : ذرات پلیمر درشت‌تر از ۱۵۰ میکرون
E : ذرات پلیمر بین ۱۰۶ و ۱۵۰ میکرون
F : ذرات پلیمر ریزتر از ۱۰۶ میکرون

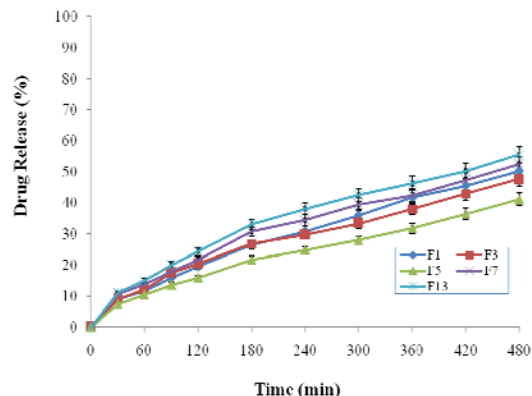
جدول شماره ۲: پارامترهای کینتیکی رهش توفیلین از قرص‌های ماتریکسی

کد فرمولاسیون	درجه صفر		درجه یک		هیگوشی		پایس	
	R ² (h ⁻¹)	k ₀ (%h ⁻¹)	R ² (h ⁻¹)	k ₁ (h ⁻¹)	R ² (%h ^{-1/2})	k _H (%h ^{-1/2})	n (%h ⁻ⁿ)	R ² (%h ⁻ⁿ)
F1	۰/۹۹۱۹	۰/۰۰۰۹	۰/۹۹۸۸	-۰/۰۰۱۳	۰/۹۹۲۵	۰/۰۲۵۷	۰/۰۰۹۲	۰/۹۹۳۷
F2	۰/۹۷۳۰	۰/۰۰۱۰	۰/۹۹۳۵	-۰/۰۰۱۶	۰/۹۹۵۸	۰/۰۲۸۳	۰/۰۱۳۱	۰/۹۹۳۷
F3	۰/۹۸۴۳	۰/۰۰۰۸	۰/۹۹۲۲	-۰/۰۰۱۲	۰/۹۹۱۷	۰/۰۲۲۹	۰/۰۱۱۷	۰/۹۹۴۲
F4	۰/۹۷۹۹	۰/۰۰۰۹	۰/۹۹۵۲	-۰/۰۰۱۴	۰/۹۹۵۱	۰/۰۲۶۱	۰/۰۱۲۹	۰/۹۹۲۰
F5	۰/۹۹۲۱	۰/۰۰۰۷	۰/۹۹۴۵	-۰/۰۰۰۹	۰/۹۸۸۰	۰/۰۱۹۹	۰/۰۰۸۹	۰/۹۹۵۸
F6	۰/۹۷۱۴	۰/۰۰۰۸	۰/۹۸۸۵	-۰/۰۰۱۲	۰/۹۹۵۵	۰/۰۲۳۰	۰/۰۱۱۴	۰/۹۹۴۰
F7	۰/۹۷۹۵	۰/۰۰۰۹	۰/۹۹۳۱	-۰/۰۰۱۴	۰/۹۹۳۳	۰/۰۲۵۸	۰/۰۱۳۱	۰/۹۹۱۰
F8	۰/۹۵۱۰	۰/۰۰۱۱	۰/۹۸۶۶	-۰/۰۰۱۹	۰/۹۹۴۱	۰/۰۳۱۰	۰/۰۱۶۹	۰/۹۹۲۰
F9	۰/۹۸۲۸	۰/۰۰۰۸	۰/۹۹۴۷	-۰/۰۰۱۱	۰/۹۹۵۷	۰/۰۲۲۷	۰/۰۱۱۹	۰/۹۹۶۰
F10	۰/۹۶۹۳	۰/۰۰۰۹	۰/۹۸۷۹	-۰/۰۰۱۳	۰/۹۹۳۳	۰/۰۲۴۳	۰/۰۱۴۲	۰/۹۹۰۲
F11	۰/۹۷۸۴	۰/۰۰۰۷	۰/۹۹۰۶	-۰/۰۰۱۰	۰/۹۹۵۹	۰/۰۲۰۱	۰/۰۱۰۴	۰/۹۹۵۸
F12	۰/۹۷۱۹	۰/۰۰۰۸	۰/۹۸۸۹	-۰/۰۰۱۲	۰/۹۹۵۴	۰/۰۲۳۱	۰/۰۱۲۴	۰/۹۹۴۴
F13	۰/۹۷۱۹	۰/۰۰۱۰	۰/۹۹۲۱	-۰/۰۰۱۵	۰/۹۹۶۵	۰/۰۲۷۳	۰/۰۱۴۰	۰/۹۹۵۴
F14	۰/۹۵۲۲	۰/۰۰۱۱	۰/۹۸۶۷	-۰/۰۰۲۱	۰/۹۹۲۱	۰/۰۳۲۹	۰/۰۱۸۶	۰/۹۸۸۹
F15	۰/۹۸۱۰	۰/۰۰۰۹	۰/۹۹۲۲	-۰/۰۰۱۳	۰/۹۹۲۵	۰/۰۲۴۵	۰/۰۱۲۱	۰/۹۹۱۸
F16	۰/۹۵۱۸	۰/۰۰۱۱	۰/۹۸۵۳	-۰/۰۰۱۸	۰/۹۹۰۶	۰/۰۳۱۴	۰/۰۱۳۵	۰/۹۸۷۷
F17	۰/۹۷۴۴	۰/۰۰۰۸	۰/۹۹۰۱	-۰/۰۰۱۱	۰/۹۹۶۴	۰/۰۲۲۴	۰/۰۱۰۴	۰/۹۹۵۳
F18	۰/۹۶۹۵	۰/۰۰۰۹	۰/۹۸۸۲	-۰/۰۰۱۲	۰/۹۹۴۷	۰/۰۲۴۲	۰/۰۱۳۵	۰/۹۹۳۰

۱: مقادیر جدول میانگین چهار داده رهش می‌باشد.



نمودار شماره ۴: میزان آزادسازی تئوفیلین از فرمولاسیون F8، F10، F12، F14، F16 و F18، ۲ ساعت اول در بافر با pH معادل ۱/۲ و سپس در بافر با pH معادل ۷/۲



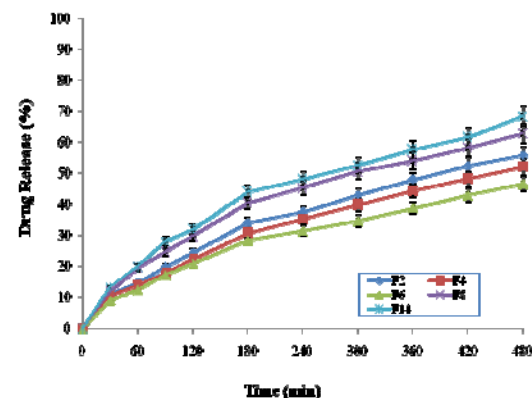
نمودار شماره ۱: میزان آزادسازی تئوفیلین از فرمولاسیون F1، F3، F5، F7 و F13، ۲ ساعت اول در بافر با pH معادل ۱/۲ و سپس در بافر با pH معادل ۷/۲

کمترین سختی مربوط به فرمولاسیون F13 با N و بیشترین سختی مربوط به فرمولاسیون F12 با N ۶۱ و ۹۱ بود. تمامی سختی‌ها بین ۵۰ N و ۱۰۰ N می‌باشد. فرسایش قرص‌ها نیز در این پژوهش مورد بررسی قرار گرفت که تمامی نتایج بین ۱ و ۲/۴ درصد بودند. کمترین مقدار فرسایش ۱/۱۲ درصد و مربوط به فرمولاسیون F8، و بیشترین مقدار فرسایش ۲/۳۶ درصد و مربوط به فرمولاسیون FV بود.

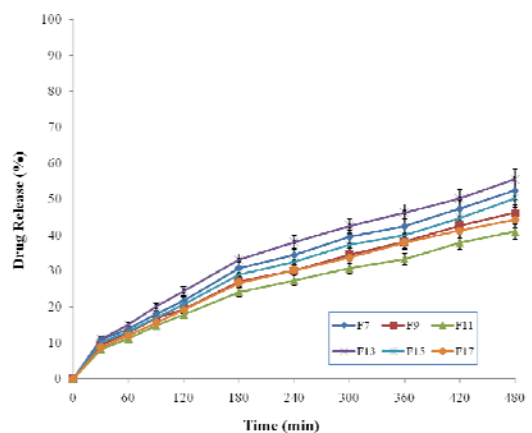
نتایج مربوط به تعیین مقدار نیز بین ۹۷ درصد و ۱۰۲ درصد متغیر بود. به طوری که فرمولاسیون F17 با ۱۰۱/۱۹ درصد، کمترین مقدار و فرمولاسیون F6 با ۱۰۱/۸۰ درصد، بیشترین مقدار ماده دارویی را دارا بودند.

با مقایسه فرمولاسیون‌هایی که در اندازه ذره‌ای دارو و پلیمر یکسان هستند و تنها عامل میزان پلیمر در آن‌ها متفاوت است می‌توان تأثیر مقدار پلیمر را در رهش بررسی کرد. این تعریف شامل ۹ مقایسه بین فرمول‌های (F1 و F2)، (F3 و F4)، (F5 و F6) و ... (F17 و F18) می‌گردد. فرمولاسیون F1 و F2، از بزرگ‌ترین اندازه دارو و پلیمر تشکیل شده است. با این تفاوت که فرمولاسیون F1 دارای ۱۰۰ میلی‌گرم پلیمر و فرمولاسیون F2 دارای ۵۰ میلی‌گرم پلیمر می‌باشد.

مقایسه بین فرمولاسیون‌های F1 و F2 نشان دهنده اختلاف معنی‌داری بین دو فرمول، با $p=0/000$ است. به



نمودار شماره ۲: میزان آزادسازی تئوفیلین از فرمولاسیون F2، F4، F6، F8 و F14، ۲ ساعت اول در بافر با pH معادل ۱/۲ و سپس در بافر با pH معادل ۷/۲



نمودار شماره ۳: میزان آزادسازی تئوفیلین از فرمولاسیون F7، F9، F11، F13، F15 و F17، ۲ ساعت اول در بافر با pH معادل ۱/۲ و سپس در بافر با pH معادل ۷/۲

گونه‌ای که سرعت رهش در فرمولاسیون F2 به وضوح بیش تر از فرمولاسیون F1 می‌باشد. فرمولاسیون F1 از مدل درجه یک و فرمولاسیون F2 از مدل هیگوشی پیروی می‌نمایند. سرعت رهش در فرمولاسیون F4 با اختلاف معنی داری ($p = 0/000$) بیش تر از فرمولاسیون F3 است. فرمولاسیون F3 از مدل پیاس و فرمولاسیون F4 از مدل درجه یک پیروی می‌نمایند. سرعت رهش در فرمولاسیون F6 بیشتر از فرمولاسیون F5 است. این مقایسه دارای $p = 0/000$ می‌باشد. فرمولاسیون F5 از مدل پیاس (با n بین 0/5 و 1 که نشان دهنده دخیل بودن هر دو مکانیسم فرسایش و انحلال است) و فرمولاسیون F6 از مدل هیگوشی (که بیشتر نشان دهنده مکانیسم انتشار است) پیروی می‌نمایند. سرعت رهش در فرمولاسیون F8 بیشتر از فرمولاسیون F7 است ($p = 0/000$). فرمولاسیون F7 و F8 از مدل هیگوشی پیروی می‌نمایند. سرعت رهش در فرمولاسیون F10 با اختلاف معنی داری ($p = 0/000$) بیش تر از فرمولاسیون F9 است. فرمولاسیون F9 از مدل پیاس (با n بین 0/5 و 1 که نشان دهنده دخیل بودن هر دو مکانیسم فرسایش و انحلال است) و فرمولاسیون F10 از مدل هیگوشی (که بیش تر نشان دهنده مکانیسم انتشار است) پیروی می‌نمایند. سرعت رهش در فرمولاسیون F12 بیش تر از فرمولاسیون F1 می‌باشد. این مقایسه دارای $p = 0/000$ است هر دو فرمولاسیون از مدل هیگوشی و در نتیجه بیشتر از مکانیسم انتشار برای آزاد سازی دارو استفاده می‌نمایند. سرعت رهش در فرمولاسیون F14 بیش تر از فرمولاسیون F13 است. این مقایسه دارای $p = 0/000$ می‌باشد. فرمولاسیون F13 و F14 از مدل هیگوشی پیروی می‌نمایند. سرعت رهش در فرمولاسیون F16 با اختلاف معنی داری ($p = 0/000$) بیش تر از فرمولاسیون F15 است. فرمولاسیون F15 و F16 از مدل هیگوشی (که بیش تر نشان دهنده مکانیسم انتشار است) پیروی می‌نمایند. مقایسه بین فرمولاسیون‌های F17 و F18 نشان‌دهنده اختلاف معنی داری بین دو فرمول، با

$p = 0/000$ است. به گونه‌ای که سرعت رهش در فرمولاسیون F18 به وضوح بیش تر از فرمولاسیون F17 می‌باشد. هر دو فرمولاسیون از مدل هیگوشی و در نتیجه از مکانیسم انتشار پیروی می‌نمودند.

برای بررسی تأثیر اندازه ذره‌ای دارو بر رهش، باید فرمولاسیون‌هایی را با هم مقایسه کرد که به جز اندازه ذره ای دارو، سایر عوامل در آن‌ها یکسان باشد. این مقایسه‌ها شامل ($F13 - F7 - F1$) و ($F2 - F8 - F14$) و ($F3 - F9 - F15$) و ($F4 - F10 - F16$) و ($F5 - F11 - F17$) و ($F6 - F12 - F18$) می‌باشد. اختلاف بین F7 و F1 با $p = 0/003$ و اختلاف بین F13 و F1 با $p = 0/000$ و اختلاف بین F7 و F13 با $p = 0/000$ معنی دار بودند. فرمولاسیون F13 بیش ترین سرعت رهش و F1 کم‌ترین سرعت رهش را دارا بودند ($F13 > F7 > F1$). اختلاف بین F2 و F8 با $p = 0/000$ و اختلاف بین F2 و F14 با $p = 0/000$ معنی دار بودند. فرمولاسیون F14 بیش ترین سرعت رهش و F2 کم‌ترین سرعت رهش را دارا بودند ($F14 > F2 > F14$). اختلاف بین F3 و F15 با $p = 0/001$ و اختلاف بین F3 و F15 با $p = 0/000$ معنی دار بودند. فرمولاسیون F15 بیش ترین سرعت رهش و F3 کم‌ترین سرعت رهش را دارا بودند ($F15 > F9 > F3$). اختلاف بین F4 و F16 با $p = 0/000$ و اختلاف بین F4 و F16 با $p = 0/000$ معنی دار بودند. فرمولاسیون F16 بیش ترین سرعت رهش و F4 کم‌ترین سرعت رهش را دارا بودند. اختلاف بین F5 و F11 با $p = 0/0978$ غیر معنی دار و اختلاف بین F5 و F11 با $p = 0/001$ معنی دار بودند. فرمولاسیون F17 نیز با $p = 0/001$ معنی دار بودند. فرمولاسیون F17 بیش ترین سرعت رهش را نشان داد اما فرمولاسیون‌های F5 و F11 اختلاف معنی داری نداشتند. اختلاف بین F6 و F12 با $p = 0/44$ غیر معنی دار و اختلاف بین F6 و F18 با $p = 0/001$ و اختلاف بین F12 و F18 با $p = 0/007$

گونه‌ای که سرعت رهش در فرمولاسیون F2 به وضوح بیش تر از فرمولاسیون F1 می‌باشد. فرمولاسیون F1 از مدل درجه یک و فرمولاسیون F2 از مدل هیگوشی پیروی می‌نمایند. سرعت رهش در فرمولاسیون F4 با اختلاف معنی داری ($p = 0/000$) بیش تر از فرمولاسیون F3 است. فرمولاسیون F3 از مدل پیاس و فرمولاسیون F4 از مدل درجه یک پیروی می‌نمایند. سرعت رهش در فرمولاسیون F6 بیشتر از فرمولاسیون F5 است. این مقایسه دارای $p = 0/000$ می‌باشد. فرمولاسیون F5 از مدل پیاس (با n بین 0/5 و 1 که نشان دهنده دخیل بودن هر دو مکانیسم فرسایش و انحلال است) و فرمولاسیون F6 از مدل هیگوشی (که بیشتر نشان دهنده مکانیسم انتشار است) پیروی می‌نمایند. سرعت رهش در فرمولاسیون F8 بیشتر از فرمولاسیون F7 است ($p = 0/000$). فرمولاسیون F7 و F8 از مدل هیگوشی پیروی می‌نمایند. سرعت رهش در فرمولاسیون F10 با اختلاف معنی داری ($p = 0/000$) بیش تر از فرمولاسیون F9 است. فرمولاسیون F9 از مدل پیاس (با n بین 0/5 و 1 که نشان دهنده دخیل بودن هر دو مکانیسم فرسایش و انحلال است) و فرمولاسیون F10 از مدل هیگوشی (که بیش تر نشان دهنده مکانیسم انتشار است) پیروی می‌نمایند. سرعت رهش در فرمولاسیون F12 بیش تر از فرمولاسیون F1 می‌باشد. این مقایسه دارای $p = 0/000$ است هر دو فرمولاسیون از مدل هیگوشی و در نتیجه بیشتر از مکانیسم انتشار برای آزاد سازی دارو استفاده می‌نمایند. سرعت رهش در فرمولاسیون F14 بیش تر از فرمولاسیون F13 است. این مقایسه دارای $p = 0/000$ می‌باشد. فرمولاسیون F13 و F14 از مدل هیگوشی پیروی می‌نمایند. سرعت رهش در فرمولاسیون F16 با اختلاف معنی داری ($p = 0/000$) بیش تر از فرمولاسیون F15 است. فرمولاسیون F15 و F16 از مدل هیگوشی (که بیش تر نشان دهنده مکانیسم انتشار است) پیروی می‌نمایند. مقایسه بین فرمولاسیون‌های F17 و F18 نشان‌دهنده اختلاف معنی داری بین دو فرمول، با

با $p=0/000$ معنی دار بودند. فرمولاسیون F14 بیشترین سرعت رهش و F18 کمترین سرعت رهش را دارا بودند ($F14 > F16 > F18$).

بحث

در این پژوهش قرص‌های ماتریکسی از تفویلین تهیه و تأثیر نسبت دارو: پلیمر و اندازه ذره‌ای دارو و پلیمر بر آزاد شدن تفویلین از ماتریکس‌های هیدروفیل مورد بررسی قرار گرفت. آزمایشات اولیه روی خصوصیات فیزیکوشیمیایی قرص‌های ماتریکسی تفویلین شامل یکنواختی وزن، سختی، فرسایش و تعیین مقدار انجام گردید. نتایج نشان می‌دهد که میزان دارو در تمام فرمولاسیون‌ها در محدوده ۹۷ درصد تا ۱۰۲ درصد قرار دارد که می‌توان نتیجه گرفت مقدار دارو در این فرمولاسیون‌ها در حد قابل قبولی می‌باشد. همچنین میزان سختی قرص‌ها در محدوده ۶۱ نیوتن تا ۹۱ نیوتن و درصد فرسایش بین ۲/۴ تا ۲۴ می‌باشد که نشان دهنده مناسب بودن این دو متغیر طبق استانداردهای مربوطه می‌باشد. با مقایسه فرمولاسیون‌هایی که در اندازه ذره‌ای دارو و پلیمر یکسان هستند و تنها عامل میزان پلیمر در آن‌ها متفاوت است می‌توان تأثیر مقدار پلیمر را در رهش بررسی کرد. این مقایسه‌ها به خوبی نشان می‌دهد که با بالا رفتن مقدار پلیمر، از میزان رهش کاسته می‌شود. در واقع زمانی که غلظت پلیمر کم‌تر است، ماتریکس هیدراته شده دارای درجه بالایی از تخلخل بوده و میزان پیچ و خم موجود پایین می‌باشد در نتیجه استحکام لایه ژلی ایجاد شده، کم بوده و فرسایش ماتریکس و انتشار دارو سریع صورت می‌گیرد (۹). با توجه به اختلاف رهش در فرمولاسیون‌های مختلف، به نظر می‌رسد این عامل مهم‌ترین فاکتور تأثیرگذار بر رهش دارو است. این نتیجه کاملاً منطبق بر تحقیقات قبلی بود که "فورد" و همکارانشان انجام داده بودند. آن‌ها در نتیجه تحقیقات خود اعلام کرده بودند که عامل نسبت پلیمر- دارو مهمترین عامل تأثیرگذار بر

معنی دار بودند. فرمولاسیون F18 بیشترین سرعت رهش را داشت ولی فرمولاسیون‌های F6 و F12 اختلاف معنی داری را نشان ندادند.

برای بررسی تأثیر اندازه ذره‌ای پلیمر بر میزان رهش باید فرمولاسیون‌هایی را با هم مقایسه کرد که سایر عوامل تأثیرگذار بر رهش در آن‌ها یکسان باشد. به این منظور می‌توان فرمولاسیون‌های ($F5 - F3 - F1$) و ($F6 - F4 - F2$) و ($F11 - F9 - F7$) و ($F12 - F10 - F8$) و ($F13 - F15 - F14$) را با یکدیگر مقایسه نمود. اختلاف بین F1 و F3 با $p=0/012$ و اختلاف بین F1 و F5 با $p=0/000$ و اختلاف بین F5 و F1 با $p=0/000$ معنی دار بودند فرمولاسیون F1 بیشترین سرعت رهش را داشت و فرمولاسیون‌های F3 و F5 دوم و سوم بودند ($F1 > F5 > F3$). اختلاف بین F2 و F4 با $p=0/000$ و اختلاف بین F2 و F6 با $p=0/000$ معنی دار بودند. فرمولاسیون F2 بیشترین سرعت رهش و F6 کمترین سرعت رهش را دارا بودند ($F2 > F4 > F6$). اختلاف بین F7 و F9 با $p=0/000$ و اختلاف بین F11 و F9 با $p=0/000$ معنی دار بودند. فرمولاسیون F7 بیشترین سرعت رهش را داشت و فرمولاسیون‌های F11 و F9 دوم و سوم بودند ($F7 > F9 > F11$). اختلاف بین F8 و F10 با $p=0/000$ و اختلاف بین F12 و F8 با $p=0/000$ معنی دار بودند. فرمولاسیون F8 بیشترین سرعت رهش را دارا بودند ($F8 > F10 > F12$). اختلاف بین F13 و F11 با $p=0/000$ و اختلاف بین F15 و F13 با $p=0/000$ معنی دار بودند. فرمولاسیون F13 بیشترین سرعت رهش را داشت و فرمولاسیون‌های F15 و F17 دوم و سوم بودند ($F13 > F15 > F17$). اختلاف بین F14 و F18 با $p=0/000$ و اختلاف بین F14 و F16 با $p=0/000$ معنی دار بودند.

رهش دارو از ماتریکس های HPMC است (۷).

برای بررسی تأثیر اندازه ذره‌ای دارو بر رهش، باید فرمولاسیون‌هایی را با هم مقایسه کرد که به جز اندازه ذره‌ای دارو، سایر عوامل در آن‌ها یکسان باشد. با توجه به مقایسه‌های انجام شده در بخش یافته‌ها مشخص شد که در هر گروه بالاترین عدد فرمولاسیون که ریزترین اندازه ذره‌ای توفیلین را داشت بیشترین جذب را نشان داد و ثابت کرد که با کوچک‌تر شدن اندازه ذره‌ای دارو میزان رهش افزایش می‌یابد. در واقع علت اصلی آن، افزایش سطح کلی تماس دارو با محیط انحلال و بالاتر رفتن میزان حلالیت دارو می‌باشد. همچنین فرمول‌های میانی، رهش بیش‌تری نسبت به فرمولاسیون‌های ابتدایی هر گروه نشان دادند (به جز فرمولاسیون‌های F4 و F10) که این موضوع نیز موید همین ادعا بود. در دو موردی که اختلاف بین فرمولاسیون‌ها معنی‌دار نبود اندازه ذره‌ای پلیمر ثابت (اندازه F) و اندازه ذره‌ای دارو بین دو اندازه A و B متغیر بوده است. همچنین مقایسه فرمولاسیون‌های F4 و F10 نیز که از الگو پیروی نکردند، دارای اندازه‌های A و B بودند. با توجه به نتایج حاصله مشخص می‌شود که این دو اندازه ذره‌ای دارو تغییرات محسوسی را در رهش دارو ایجاد نمی‌نمایند. در تحقیق مشابهی نیز که "فورد" و همکارانش انجام داده‌اند، عنوان شده است که اندازه ذره‌ای دارو در مواردی عامل مؤثری است که دارو در آب غیر قابل حل باشد (۷). با توجه به این که توفیلین در آب نامحلول نیست، استثنای فوق‌دور از ذهن نمی‌باشد. فاصله نزدیک‌تر نمودارها نسبت به مقایسه فرمول‌هایی با مقدار متفاوت پلیمر بیانگر آن بود که مقدار پلیمر نقش اصلی‌تری را در میزان رهش ایفا می‌کند. برای بررسی تأثیر اندازه ذره‌ای پلیمر بر میزان رهش باید فرمولاسیون‌هایی را با هم مقایسه کرد که سایر عوامل تأثیرگذار بر رهش در آن‌ها یکسان باشد. با مقایسه‌هایی که در بخش یافته‌ها انجام شد، در هر گروه فرمولاسیونی که شامل درشت‌ترین اندازه ذره‌ای

پلیمر بود بیشترین جذب را نشان داد. این مقایسه بیانگر آن بود که با کاهش اندازه ذره‌ای پلیمر (HPMC K15M)، میزان رهش هم کاهش پیدا می‌کند. به همین صورت هرچه اندازه ذره‌ای پلیمر افزایش می‌یابد، میزان رهش هم افزایش می‌یابد. در نتیجه یک رابطه مستقیم بین میزان رهش و اندازه ذره‌ای پلیمر برقرار است. کاهش اندازه ذره‌ای پلیمر باعث می‌شود تا سطح کلی افزایش یافته و عملاً تعداد بیش‌تری از ذرات پلیمر در تماس با محیط انحلال هیدراته شده و لایه ژلی که تشکیل می‌دهند، دارای ویسکوزیته بیش‌تر بوده و در نتیجه دارو با تأخیر بیشتری از ماتریکس آزاد می‌گردد. آلدومن در سال ۱۹۸۴ عنوان کرد که دانه‌های درشت HPMC آن‌قدر دیر هیدراته می‌شوند که نمی‌توانند رهش پیوسته ایجاد نمایند (۱۰).

میچل در سال ۱۹۹۳ اذعان کرد که اندازه ذره‌ای HPMC هنگامی اهمیت پیدا می‌کند که مقدار HPMC در فرمول زیاد نباشد (۱۱). فورد در سال ۱۹۹۹ عنوان کرد که با افزایش اندازه ذره‌ای پلیمر سرعت رهش افزایش پیدا می‌کند. نتایج این پژوهش هیچ‌یک از ادعاهای فوق‌را رد نکرد و کاملاً منطبق بر نتایج فورد و همکارانش بود (۷). با توجه به روند به دست آمده از مقایسه فرمولاسیون‌ها، طبق بحثی که گذشت، انتظار می‌رفت فرمولاسیون F14 به علت دارا بودن ریزترین اندازه ذره‌ای دارو و درشت‌ترین اندازه ذره‌ای پلیمر و کم‌ترین مقدار پلیمر دارای بیش‌ترین درصد رهش باشد که همین‌گونه هم بود. نیز با توجه به این که درشت‌ترین اندازه ذره‌ای دارو و ریزترین اندازه ذره‌ای پلیمر و مقدار بیش‌تر پلیمر مربوط به فرمولاسیون F5 بود انتظار می‌رفت طبق نتایج به دست آمده، این فرمولاسیون دارای کمترین میزان رهش باشد که این مورد هم صادق بود. این مقایسه دارای $p = 0/000$ بود و نتایج به دست آمده را تأیید می‌کرد.

نتایج این تحقیق نشان داد، که مهم‌ترین عامل تأثیرگذار بر رهش دارو از ماتریکس‌های پلیمری، میزان

مطلوب و مورد نظر را در رهش کنترل شده داروهای با خصوصیات فیزیکوشیمیایی شبیه تئوفیلین داشته باشند.

سپاسگزاری

این تحقیق حاصل پایان‌نامه دکترای داروسازی آقای امید رازقیان دانشجوی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران می‌باشد.

پلیمر می‌باشد، و اندازه ذره‌ای تئوفیلین و پلیمر نقش بارزی در رهش دارو ندارند. در خصوص تأثیر اندازه ذره‌ای پلیمر بر رهش دارو باید گفت که ارتباط مستقیمی بین اندازه ذره‌ای پلیمر و میزان آزاد سازی دارو برقرار می‌باشد، در حالی که این رابطه برای اندازه ذره‌ای دارو معکوس است. در مجموع با توجه به نتایج این تحقیق می‌توان به فرمولاسیون‌هایی دست یافت که خصوصیات

References

- Hayashi T, Knabe H, Okada M, Suzuki M, Ikeda Y, Onuki Y, et al. Formulation study and drug release mechanism of a new theophylline sustained-release preparation. *Int J Pharm* 2005; 304: 91-101.
- Ohara T, Kitamura S, Kitagawa T, Terada K. Dissolution mechanism of poorly water-soluble drug from extended release solid dispersion system with ethylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose. *Int J Pharm* 2005; 302: 95-102.
- Enayatifard R, Saeedi M, Akbari J, Haeri Tabatabaee Y. Effect of Hydroxypropyl Methylcellulose and Ethyl Cellulose Content on Release Profile and Kinetics of Diltiazem HCl from Matrices. *Trop J Pharma Res* 2009; 8(5): 425-432.
- Tahara K, Yamamoto K, Nishihata T. Overall mechanism behind matrix sustained release tablets prepared with HPMC. *J. cont Rel* 1995; 35: 59 – 66.
- Ebube NK, Hikal AH, Wyandt CM, Beer DC, Miller LG, Jones AB. Effect of drug, formulation and process variables on granulation and compaction characteristics of heterogeneous matrices. Part 1: HPMC and HPC systems. *Int J pharm* 1997; 156: 49 – 57.
- Akbari J, Adrangui M, Farid DJ, Siah MR, Saeedi M, Nokhodchi A. The effect of various factors on the release rate of a poorly soluble drug from HPMC matrices. *STP pharma Sci* 2000; 6: 473-478.
- Ford JL, Velasco MV, Rowe PH, Rajabi-Siahboomi AR. Influence of drug: HPMC ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets. *J control rel* 1999; 57: 75 – 85.
- Heng PWS, Chan LW, Easterbook MG, Li X. Investigation of the influence of mean HPMC particle size and number of polymer particles on the release of Aspirin from swellable hydrophilic matrix tablets. *J Cont Rel* 2001; 76: 39 – 49.
- Dabagh MA, Ford JL, Rubinstein MH, Hogan JE. Effect of polymer particle size and compaction pressure and hydrophilic polymers on drug release from matrices containing ethyl cellulose. *Int J Pharm* 1996; 140: 85 – 95.
- Alderman DA. Particle size of the polymers. *Int J pharm* 1984; 5: 1-9.
- Mitchell K, et al: The influence of the particle size of HPMCK15M on its hydration and its performance in matrix tablets. *Int J pharm* 1993; 100: 165 – 179.