

بررسی عوامل فرمولاسیونی موثر بر رهائش دارو از پمپ اسموتیک با غشا متخلخل گلی کلازید

محمد حسین شکر، زهرا آرامی^۱، جواد شکر^{۲*}

^۱مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. ^۲گروه فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

تاریخ دریافت: ۸۹/۵/۱۹، تاریخ پذیرش: ۸۹/۸/۱۳

Evaluation of formulation related parameters on the release of gliclazide from controlled porosity osmotic pump system

Shokri M.H.², Arami Z.², Shokri J.^{1,2*}

¹Drug Applies Research Center (DARC), Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. ²Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

Received: 10 Aug. 2010, Accepted: 4 Nov. 2010

Objectives: Osmotic drug delivery systems have many advantages over traditional dosage forms including: constant release rate, longer duration of action and higher patient compliance. The aim of this study was the design and formulation of a CPOP system of gliclazide as a model of water-insoluble drugs by using solubility enhancing agent in the core formulation. **Methods:** Central cores were made using simple mixing of ingredients and direct compression technique with concave punches under 150 g/cm² pressure. Dip coating technique was used for coating of core tablets by a semipermeable membrane and the drug concentrations in the samples were analyzed by UV/visible spectrophotometer. Cellulose acetate was used as semipermeable membrane. Polyethyleneglycol 200, 300 and 6000 were used as hydrophilic plasticizers. Diethylphthalate and castor oil were used as hydrophobic plasticizers. Tween 80 and sodium lauryl sulphate (SLS) also used as channeling agent and solubility enhancer respectively. Three comparative parameters including D24h (total amounts of the release after 24 hours), %Dev_{zero} (mean deviation percents of the drug release from zero order equation) and RSQzero (RSQ of linear regression of release data) were used for the comparison of the prepared formulations. **Results:** The best D24h was seen in formulation containing 30mg SLS (7.5%w/w) in core formulation. Semipermeable membranes containing Tween 80 showed higher mechanical resistance than others. **Conclusion:** Increasing of SLS from 0 to 30mg (optimum amount) was enhanced D24h and improved kinetic related parameters (%Dev_{zero} and RSQzero) significantly. This effect probably aroused from solubilization of the drug in medium by solubility enhancer after exposing of the system to dissolution medium.

Key words: Osmotic pump, Gliclazide, Semipermeable membrane, Zero-Order release, Pore formers

زمینه و هدف: سامانه های اسموتیک خوراکی فواید زیادی نسبت به اشکال دارویی مرسوم دارند. از قبیل سرعت رهش ثابت، طولانی بودن رهش آنها و پذیرش بالاتر برای بیمار. هدف از این مطالعه طراحی پمپ اسموتیک با غشاء متخلخل برای داروی نامحلول گلی کلازید از طریق اضافه کردن افزایش دهنده محلولیت دارو در فرمولاسیون هسته مرکزی بوده است. **روش ها:** هسته های مرکزی بروش تراکم مستقیم توسط پرس قرص دستی با سمبه های مقعر در فشار ۱۵۰ کیلوگرم بر سانتیمتر مربع تهیه شده و سپس بروش غوطه ور سازی (Dip coating) روکش داده شدند. فرمولاسیون غشاء متخلخل در این سامانه شامل سلولز استات بعنوان تشکیل دهنده غشاء نیمه تراوا، دی اتیل فتالات و روغن کرچک بعنوان پلاستی سایزرهای آبگریز، گلیسرول و پلی اتیلن گلیکول های استفاده شده بعنوان پلاستی سایزرهای آبدوست، توئین ۸۰ بعنوان عامل ترکنده غشا و ماده تخلخل زا و سدیم لوریل سولفات (SLS) بعنوان افزایش دهنده محلولیت آبی دارو استفاده شدند. شاخصهای مقایسه ای مورد استفاده شامل D24h، Devzero و RSQzero بود. **یافته ها:** بیشترین میزان آزادسازی ۲۴ ساعته داروی گلی کلازید و بهترین رهش شبه درجه صفر در قرص های حاوی ۳۰ میلی گرم SLS در هسته مرکزی قرص (۷/۵ درصد وزنی وزنی) بدست آمد. روکشهای تهیه شده با استفاده از Tween 80 از لحاظ مقاومت مکانیکی بهتر از روکشهای فاقد این ماده بوده و در عرض ۲۴ ساعت دست نخورده باقی ماند. **نتیجه گیری:** افزایش میزان (SLS) تا ۳۰ میلی گرم در فرمولاسیون هسته مرکزی داروی نامحلول گلی کلازید باعث افزایش قابل توجهی در میزان آزادسازی ۲۴ ساعته دارو و همچنین بهبود تمامی شاخص های مقایسه ای فرمولاسیون ها شد. **واژه های کلیدی:** پمپ اسموتیک، گلی کلازید، غشای نیمه تراوا، آزادسازی درجه صفر، مواد ایجاد کننده تخلخل.

*Corresponding Author: Javad Shokri, Associate Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. Tel: +98-411-3376148, Fax: 98-411-3344798, E-mail: Shokri.j@gmail.com

*نویسنده مسئول: جواد شکر، دانشیار گروه فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۷۶۱۴۸، فاکس: ۰۴۱۱-۳۳۴۴۷۹۸، پست الکترونیک: Shokri.j@gmail.com

۱- مقدمه

اسموتیک به دو دسته سوراخ دار و بدون سوراخ طبقه بندی می شوند. سامانه های اسموتیک بدون سوراخ اصطلاحاً پمپ های اسموتیک با غشاء نامتقارن (Asymmetric Osmotic Systems) یا غشاء متخلخل (Controlled Porosity Osmotic Pump) نامیده می شوند.

در فرمولاسیون غشاء نیمه تراوای این سامانه ها مواد آبدوستی بکار برده می شود که پس از قرار گرفتن در معرض آب یا مایعات گوارشی حل شده و روزه های بسیار ریزی ایجاد می کنند که داروی حل شده از طریق این روزه ها به بیرون از سامانه رانده می گردد به عبارت دیگر برخلاف سامانه های سوراخ دار که آزاد سازی دارو از آنها از یک یا چند سوراخ انجام می گیرد در این سامانه ها آزاد سازی دارو از تمام سطح سامانه انجام می گیرد و بنابراین مشکلاتی از قبیل گرفتگی سوراخ رهائش دارو در این سامانه ها وجود نخواهد داشت. ماده آبدوست به کار برده شده اغلب از جنس پلیمرهای آبدوست از قبیل پلی اتیلن گلیکول ها می باشد. مزیت این سامانه نسبت به انواع سوراخدار در آزاد سازی از تمام سطح غشاء می باشد. این حالت سبب کاهش احتمال انسداد سوراخ آزاد سازی دارو و در نتیجه متوقف شدن آزاد سازی را در بر خواهد داشت.

پمپ های اسموتیک با غشا متخلخل تاکنون فقط برای داروهای محلول مورد استفاده قرار گرفته است. هدف از این مطالعه استفاده از این سامانه برای دارورسانی داروهای نامحلول در آب می باشد که به عنوان مدل از گلی کلایزید استفاده شده است (۸). داروی گلی کلایزید به عنوان عامل کمکی در درمان و کنترل دیابت و دیابت های همراه با بیماری های غدد درون ریز مثل بیماری کوشینگ و بیماری های ژنتیکی مثل خطاهای متابولسمی مصرف می شود. در ایران به صورت قرص های ۸۰ میلی گرمی وجود دارد. در این پژوهش طراحی پمپ اسموتیک با غشای متخلخل داروی گلی کلایزید با رهش ۲۴ ساعته و الگوی رهش نزدیک به درجه صفر مد نظر بوده است. با عنایت به این مسئله که در تمام نایع و رفرانسهای موجود در زمینه پمپهای اسموتیک، سامانه های اسموتیک با غشای متخلخل برای داروهای با محلولیت آبی متوسط تا بالا تعریف شده (۴، ۳) در حالیکه داروی مورد استفاده ما یک داروی عملاً نامحلول در آب می باشد لذا این مطالعه از این نظر کاملاً جدید بوده و نوع جدیدی از پمپهای اسموتیک خوراکی با غشای متخلخل را معرفی می نماید.

سامانه های دارورسانی جدید که قادرند دارو را بطور یکنواخت و طولانی مدت آزاد نمایند مورد توجه بسیاری از متخصصین علوم دارویی و صنایع داروسازی بوده و هر ساله هزینه های بسیار بالایی صرف تحقیق و مطالعه در مورد این سامانه های دارورسانی می گردد. یکی از سامانه های مفید و کارآمد در این زمینه پمپ اسموتیک می باشد که بصورت خوراکی بوده و قادر است دارو را در مدت زمان نسبتاً طولانی (۲۴ ساعت) و بصورت یکنواخت (کینتیک نزدیک به درجه صفر) آزاد و به جریان خون عمومی بدن برساند.

این سامانه دارورسانی برای بسیاری از داروها خصوصاً داروهائی که به علل متفاوت از جمله نیمه عمر بیولوژیکی کوتاه نیازمند مصرف مکرر در شبانه روز می باشند می تواند بسیار مفید واقع شده و تعداد دفعات مصرف دارو در شبانه روز را به یک نوبت کاهش دهد. استفاده از پمپهای اسموتیک علاوه بر کاهش تعداد دفعات مصرف دارو، از نوسانات غلظت پلاسمائی دارو تا حدود زیادی جلوگیری کرده و در نتیجه عوارض ناشی از نوسانات غلظت دارو را به حداقل میزان ممکن کاهش می دهد. همچنین آزاد سازی دارو از پمپ های اسموتیک تحت تأثیر شرایط خارجی از قبیل pH یا محتویات دستگاه گوارش قرار نگرفته و تنها عامل مؤثر بر آن خصوصیات فرمولاسیون می باشد (۱).

یک پمپ اسموتیک کلاسیک شامل یک هسته مرکزی حاوی دارو که توسط یک غشای نیمه تراوا پوشش داده می شود می باشد. بر روی این غشا توسط لیزر یا مته های ظریف یک سوراخ به قطر تقریبی ۸۰۰-۲۰۰ میکرومتر تعبیه می گردد. آب از طریق غشای نیمه تراوا به داخل سامانه گلی کلایزید کرده و دارو را حل می نماید. ورود آب بداخل سامانه سبب افزایش فشار اسمزی داخل شده و در نتیجه داروی حل شده از طریق سوراخ تعبیه شده در غشای خارجی با سرعت یکنواخت خارج می شود. برای کنترل آزاد سازی دارو از یک هیدروژل در فرمولاسیون هسته مرکزی فرمولاسیون استفاده می شود (۴-۲).

تاکنون سامانه های اسموتیک متعددی مورد مطالعه قرار گرفته که برخی از این سامانه ها به مرحله تولید صنعتی نیز رسیده است. از نمونه های سامانه های اسموتیک به سامانه دولایه Push-Pull، سامانه سه لایه Sandwich، سامانه TNT (tablet in tablet) و سامانه مونولیتیک (Elementary Osmotic Pumps) یا EOP می توان اشاره کرد (۷-۵). از لحاظ آزاد سازی دارو نیز پمپ های

۲- مواد و روش ها

۲-۱: مواد

گلی کلایزید ساخت کمپانی Centaur Chemical Pvt. LTD, India تهیه شده از کارخانه داروسازی پارس دارو، سدیم کلراید، پلی اتیلن گلاکول (۲۰۰، ۳۰۰ و ۶۰۰)، سدیم لوریل سولفات، اتانول، استون، گلیسرین، روغن کرچک، توئین ۸۰، دی اتیل فتالات ساخت کمپانی مرک آلمان. هیدروکسی پروپیل متیل سلولز گریدهای K100M، F4M و K15M ساخت Colorcon انگلستان. سلولز استات ساخت کمپانی Acros بلژیک و PVP_{K30} ساخت BASF آلمان.

۲-۲: دستگاه ها

دستگاه پرس قرص تک سنبه دستی (Riken-Japan)، سنبه مدور با قطر ۱۰ میلیمتر، دستگاه شماره USP II (مدل پارو) جهت اندازه گیری انحلال (Kavosh-IRAN)، دستگاه سختی سنج قرص (Erweka, Germany)، دستگاه اسپکتروفوتومتر ماوراء بنفش (Shimadzu Mini-1240 Japan)، میکرومتر دیجیتالی با دقت یک میکرون (Mitotoyo-Japan)، ترازوی آنالیتیک با دقت ۰/۰۰۱ گرم (Shimadzu libror AEU-210 Japan)

۲-۳: روش کار

۲-۳-۱: بررسی قدرت SLS در افزودن محلولیت آبی گلی کلایزید

از آنجائیکه دارو فقط بصورت محلول از سامانه اسموتیک با غشای متخلخل قابل آزاد شدن بوده و داروی مورد استفاده ما نامحلول در آب می باشد لذا باید در فرمولاسیون هسته مرکزی از ماده ای استفاده گردد که با مقادیر کم، محلولیت آبی دارو را به میزان بسیار زیادی افزایش دهد. برای این منظور در این مطالعه از SLS استفاده گردید. برای ارزیابی قدرت افزایش دهندگی محلولیت دارو توسط این ماده محلولهایی با غلظتهای مختلف (۰/۲۵، ۰/۵، ۱، ۲ و ۵ درصد وزنی حجمی) از SLS تهیه شده و محلولیت دارو در آنها تعیین و با محلولیت دارو در آب خالص مقایسه گردید. برای این منظور مقادیر اضافی از دارو در محلولهای فوق ریخته شده و بمدت ۲۴ ساعت در دستگاه شیکر انکوباتور در دمای ثابت ۳۰ درجه بهم زده شد تا به حالت تعادل برسد. سپس محلول رویی صاف شده و پس از رقیق شدن به میزان مناسب، غلظت دارو توسط دستگاه اسپکتروفوتومتر UV تعیین و پس از اعمال ضریب رقت محلول در نهایت غلظت دارو در محلول اشباع اولیه محاسبه گردید که نتایج مربوطه در جدول شماره ۱ آورده شده است.

صاف کردن محلول در شرایط آزمایشگاه و با استفاده از فیلترهای کاغذی (Whatman Ashless GF/C No:40) انجام گرفت.

۲-۳-۲: تهیه هسته مرکزی

هسته مرکزی قرص ها در واقع یک قرص تراکمی ساده می باشد. برای تهیه هسته مرکزی مواد مورد نظر شامل دارو، ماده ایجاد کننده فشار اسمزی، ماده پرکننده و سایر اجزای فرمولاسیون باهم مخلوط شده و توسط دستگاه پرس قرص با فشار مناسب (150 Kg/cm^2) به قرص تبدیل شدند. از سمبه های مقعر با قطر ۱۰ میلی متر برای تهیه این قرص ها استفاده شد تا قرص هایی با سطوح محدب ایجاد گردد. برای تهیه هسته هایی با سختی و زمان باز شدن مناسب و خصوصیات رهش مورد نظر، چندین ترکیب مختلف مورد استفاده قرار گرفت که در جدول شماره ۱ قابل مشاهده می باشد.

سدیم لوریل سولفات بعنوان ماده افزایش دهنده محلولیت دارو و ماده سوسپانسیون کننده ذرات دارو در داخل سامانه، PVP_{K30} و HPMC با سه گرید استفاده شده بعنوان پلیمرهای ژل کننده، سدیم و پتاسیم کلراید بعنوان کننده فشار اسمزی بکار برده شد. از آنجائیکه هدف از این مطالعه افزایش دادن رهش دارو از سامانه با افزودن محلولیت آبی دارو در هسته مرکزی می باشد لذا مقادیر مختلفی از ماده افزایش دهنده محلولیت دارو (SLS) به هسته مرکزی اضافه شده و سایر اجزای فرمولاسیون هسته ثابت در نظر گرفته شد. فرمولاسیونهای مختلف هسته مرکزی با ذکر مقادیر به کار برده شده از هر ماده در جدول شماره ۳ نشان داده شده است.

۲-۳-۳: روکش دادن هسته

۲-۳-۳-۱: انتخاب حلال مناسب برای مایع روکش

سامانه حلال بکار رفته در تهیه مایع روکش بایستی از یکسو توانایی حل کردن مواد تشکیل دهنده مایع روکش از قبیل پلیمر ایجاد کننده لایه نازک، پلاستی سایزرهای آبدوست و آبگریز و مواد ایجاد کننده تخلخل در غشا را داشته و از سوی دیگر زمان خشک شدن مناسب داشته و روکشهای صاف و یکدستی را ایجاد نماید. استون اگرچه حلال بسیار خوبی برای سولز استات می باشد اما توانایی حل کردن کافی برای برخی از اجزای بکار رفته در فرمولاسیون مایع روکش علی الخصوص پلاستی سایزرهای آبدوست و مواد ایجاد کننده تخلخل را ندارد لذا بمنظور تعیین حلال مناسب جهت تهیه محلول روکش، نسبتهای مختلف حجمی/حجمی استون و اتانول انتخاب شده و غشاهای نیمه تراوا با استفاده از آنها تهیه شد. پس از بررسی غشاهای تهیه شده با

به عوامل مختلفی از قبیل غلظت سلولز استات، مدت زمان غوطه ور سازی و شرایط خشک شدن روکش داشته و این تعداد با توجه به شرایط مربوطه طوری تنظیم می گردد تا روکش مناسبی از لحاظ ضخامت ایجاد گردد. در این مطالعه تعداد غوطه ور سازی ۵ تا ۷ مرتبه در نظر گرفته شد. ترکیب حلال و مدت زمان خشک کردن طوری تنظیم شد تا روکشهایی با خصوصیات مناسب ایجاد گردد.

۲-۳-۴: بررسی تداخل سایر اجزای فرمولاسیون در تعیین مقدار دارو

برای بررسی این مسئله مواد جانبی بکار رفته در فرمولاسیون هسته مرکزی و غشای نیمه تراوا که قابلیت حل شدن در آب را دارند از لحاظ میزان جذب در طول موج ماکزیمم جذب گلی کلایزید ($\lambda_{max} = 228\text{nm}$) مورد بررسی قرار گرفت. برای آسانتر شدن این کار مخلوط مواد فوق الذکر بدون حضور دارو و با نسبتهای بکار برده شده در فرمولاسیون توسط دستگاه اسپکتروفتومتر UV طیف گیری شده و میزان جذب این مخلوط در طول موج ۲۲۸ نانومتر بررسی گردید.

۲-۳-۵: اندازه گیری سرعت رهش دارو از فرمولاسیون ها

از دستگاه USP II (مدل پارو) برای بررسی سرعت رهش دارو از پمپ اسموتیک گلی کلایزید استفاده شد. شرایط دستگاه برای تعیین سرعت انحلال به شرح ذیل تنظیم گردید:

آب مقطر بعنوان محیط انحلال، دمای محیط 37°C ، حجم محیط انحلال ۱۰۰۰ میلی لیتر، دور چرخش پارو ۱۰۰ دور در دقیقه و زمان های نمونه گیری: ۰/۲۵، ۰/۵، ۰/۷۵، ۱، ۲، ۴، ۶، ۸، ۱۰، ۱۲ و ۲۴ ساعت. بعد از هر بار نمونه گیری، بلافاصله میزان جذب نمونه ها توسط دستگاه UV خوانده شد تا مشکلی در صحت داده ها ایجاد نگردد. میزان جذب نمونه های مربوط به هر زمان به طور جداگانه ثبت و غلظت داروی موجود در هر نمونه با توجه به جذب UV آنها در طول موج حداکثر (۲۲۸ نانومتر) و بر طبق معادله خط حاصل از منحنی کالیبراسیون تعیین شده است. به منظور ثابت ماندن حجم محیط انحلال پس از هر بار نمونه گیری (به حجم ۵ میلی لیتر)، به همان میزان آب مقطر به محیط اضافه شد و در نهایت با استفاده از فرمول تصحیح غلظت که در زیر آمده است، غلظت های تصحیح شده را بدست می آوریم:

$$C_n = C_{n.\text{meas}} + \frac{V_1}{V_2} \sum_{i=1}^{n-1} C_{\text{meas}}^{i-1}$$

نسبتهای مختلف حلال در نهایت نسبت ۹۰:۱۰ از مخلوط استون- اتانول بعنوان حلال انتخابی برای تهیه محلول روکش تعیین گردید.

۲-۳-۳: تهیه محلول روکش

یکی از مهمترین بخش های یک پمپ اسموتیک غشای نیمه تراوایی است که باید روی هسته های تولید شده ایجاد شود. در بررسی منابع مشخص شد که مشتقات سلولز در این پروسه کاربرد گسترده ای دارند (۹،۱۰) لذا از این ماده بعنوان ایجاد کننده غشای نیمه تراوا استفاده شد.

جهت انعطاف پذیری بهتر روکش نیمه تراوای تهیه شده و جلوگیری از شکسته شدن آن در برابر فشارهای داخل سامانه خصوصاً شکستگی از محل لبه های قرص از پلاستی سائزهای آبدوست مانده پلی اتیلن گلیکول های سبک و گلیسرین یا پلاستی سائزهای آبرگیز مانند روغن کرچک یا دی اتیل فتالات در فرمولاسیون مایع روکش استفاده می گردد که در این مطالعه پلی اتیلن گلیکولهای ۲۰۰ و ۳۰۰ بعنوان پلاستی سائز هیدروفیل و روغن کرچک و دی اتیل فتالات بعنوان پلاستی سائز آبرگیز مورد استفاده قرار گرفت. همچنین از مواد ترکننده مانند سورفکتانتها جهت افزایش قابلیت پخش مایع روکش روی قرص در فرآیند روکش دهی استفاده می گردد. بعنوان مواد ایجاد تخلخل یا ایجاد کننده کانال در این مطالعه از PEG6000 استفاده شد البته Tween 80 و دی اتیل فتالات نیز به این عنوان در فرمولاسیون غشا می توانند عمل نمایند. فرمولاسیونهای مختلف تهیه شده برای مایع روکش در جدول شماره ۲ آورده شده است. برای تهیه محلول روکش ابتدا تمامی مواد به جز سلولز استات و توئین را در مخلوط استون- اتانول (۹۰:۱۰) حل شده سپس سلولز استات را به آرامی حل کرده و در نهایت توئین افزوده شد تا محلول روکش تهیه گردد.

۲-۳-۳: روکش دادن

برای روکش دادن سامانه CPOP از روش غوطه ور سازی (Dip coating) استفاده شد. در این روش قرصهای تراکمی تهیه شده بعنوان هسته مرکزی را به طور کامل در محلول روکش فرو برده بعد از چند ثانیه خارج کرده و ۳ تا ۴ دقیقه در جهات مختلف چرخانده و در معرض جریان هوا با دمای محیط قرار داده می شدند تا حلال های فرار موجود در مایع روکش تبخیر شده و لایه مربوطه تقریباً خشک شود. علت چرخاندن قرص جلوگیری از شره کردن محلول روکش و برهم خوردن یکنواختی لایه در طول مدت زمان خشک شدن می باشد. این عمل به تعداد کافی تکرار می گردد تا ضخامت مناسبی از روکش روی قرص ایجاد شود. تعداد دفعات غوطه ور سازی قرص در مایع روکش

شاخص مقایسه ای بعدی D24h یا درصد آزاد سازی دارو از سامانه در زمان آخر (۲۴ ساعت) می باشد که هرچه به ۱۰۰ نزدیکتر باشد مطلوب تر خواهد بود.

۳- نتایج

۳-۱: نتایج آزمایش محلولیت دارو در حضور افزایشدهنده محلولیت

همان طور که در جدول شماره ۱ دیده می شود محلولیت آبی گلی کلایزید در حضور SLS افزایش قابل ملاحظه ای دارد به طوری که اضافه شدن SLS با درصد ۰/۲۵٪ محلولیت آبی دارو را تا ۳/۳۸ برابر افزایش داده. غلظت های بالاتر SLS محلولیت آبی گلی کلایزید را به میزان بسیار بیشتری افزایش داده به طوری که غلظت های ۱، ۲ و ۵ درصد SLS محلولیت آبی دارو را به ترتیب ۸/۴۸، ۱۷/۲ و ۴۹/۸۸ برابر نسبت به محلولیت دارو در آب خالص افزوده که بسیار قابل توجه می باشد. با این نتایج می توان گفت که این ماده برای استفاده در سامانه اسموتیک گلی کلایزید به عنوان افزایشدهنده محلولیت دارو می تواند مفید باشد.

۳-۲: نتایج رهش دارو از سامانه های اسموتیک با فرمولاسیونهای مختلف غشای نیمه تراوا

پروفایل های رهش دارو از سامانه های تهیه شده با استفاده از فرمولاسیون پایه هسته و فرمولاسیون های مختلف روکش نیمه تراوا (جدول شماره ۲) در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است.

C_n : غلظت تصحیح شده n ام، V_1 : حجم نمونه برداشتی (۵ میلی لیتر)، V_2 : حجم محیط انحلال (۱۰۰۰ میلی لیتر)، $C_{n.meas}$: غلظت مشاهده شده در زمان t و \sum_{1n-1C}^{meas} : مجموع غلظت های مشاهده شده در نمونه برداری های قبلی.

۶-۳-۲: شاخص های مقایسه ای مورد استفاده

هدف از فرمولاسیون سامانه های اسموتیک، رهش یکنواخت و مستقبل از عوامل مداخله کننده می باشد لذا حالت ایده آل در این مورد رهش درجه صفر دارو می باشد لذا دو شاخص مورد استفاده برای مقایسه فرمولاسیونهای تهیه شده بر اساس نزدیکی و مطابقت الگوی رهش دارو با رهش درجه صفر تعیین گردیده است.

RSQzero یا ضریب تعیین درجه صفر نشان دهنده میزان خطی بودن داده های رهش دارو در برابر زمان در مقایسه با رهش درجه صفر و DEVzero میزان انحراف داده های بدست آمده از رهش دارو از سامانه از رهش درجه صفر بوده و برابر با میانگین قدرمطلق انحرافات رهش مشاهده شده در تک تک نقاط نسبت به میزان محاسبه شده رهش در همان نقاط با استفاده از معادله درجه صفر می باشد (۱۱، ۱۲). هرچه میزان RSQzero به ۱ نزدیکتر باشد نشان دهنده خطی تر بودن داده های رهش بوده و هرچه میزان DEVzero کمتر باشد نشاندهنده مطابقت بیشتر داده های رهش دارو از سامانه با کینتیک درجه صفر خواهد بود.

جدول ۱. نتایج آزمایش محلولیت آبی اشباع دارو در آب خالص و در حضور غلظتهای مختلف SLS

ضریب افزایش محلولیت (Enhancement Ratio)	درصد SLS	محلولیت گلی کلایزید ($\mu\text{g/ml}$)
-	۰	۵۵/۲۱
۳/۳۸۵	۰/۲۵	۱۸۶/۸۹
۴/۶۷۴	۰/۵	۲۵۸/۰۶
۸/۴۸۲	۱	۴۶۸/۳۱
۱۷/۱۲۲	۲	۹۴۵/۳۳
۴۹/۸۸۹	۵	۲۷۵۴/۴۲

جدول ۲. فرمولاسیون های بررسی شده روکش غشاء سامانه CPOP تمامی مقادیر بر حسب درصد (W/W) است.
(در ترکیب تمامی فرمولاسیون ها از ۴ درصد گلیسرول ۷ درصد سلولز استات و ۴ درصد دی اتیل فتالات استفاده شده است.)

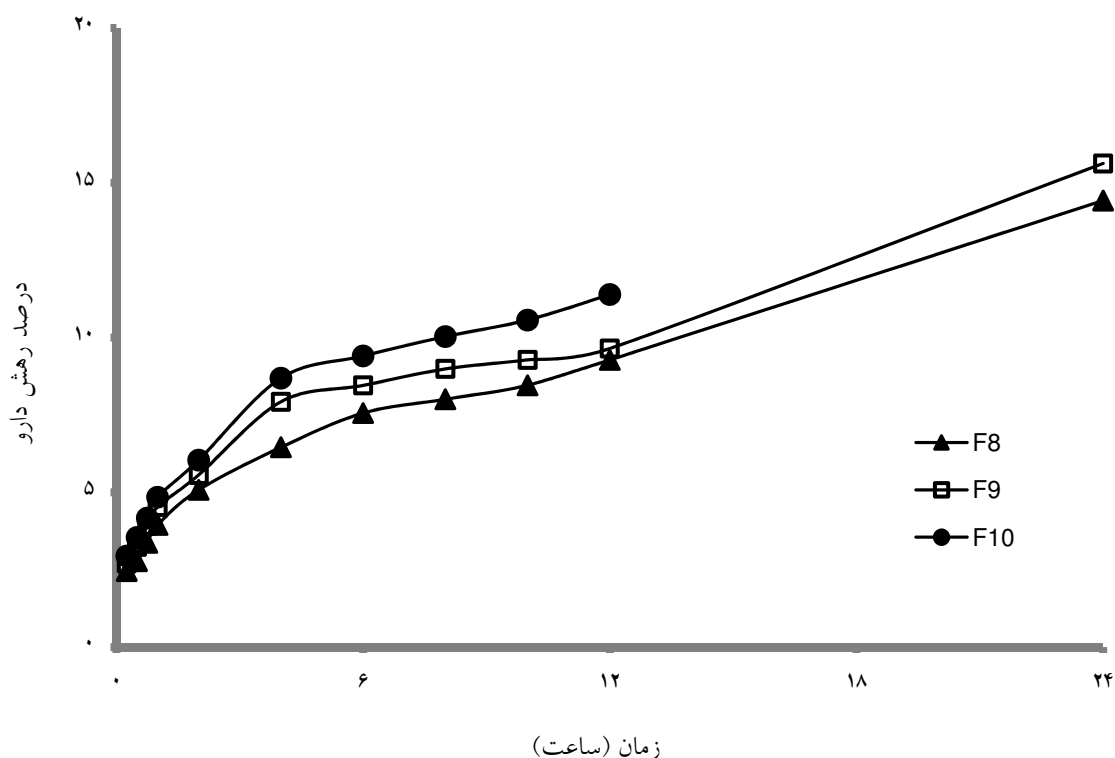
	PEG 300	PEG200	Tween 80	PEG6000	Caster Oil	تعداد دور روکش	ضخامت روکش (μm)
F1	۸	-	-	۷	-	۶	۱۳۰
F2	۸	-	-	۷	۲	۶	۱۳۰
F3	۸	-	-	۷	۴	۶	۱۳۰
F4	۸	-	-	۷	۶	۶	۱۳۰
F5	-	۸	-	۷	۴	۶	۱۳۰
F6	-	۶	-	۷	۴	۶	۱۳۰
F7	-	۴	-	۷	۴	۶	۱۳۰
F8	۸	-	۱۰	-	-	۶	۱۳۰
F9	۸	-	۱۳	-	-	۶	۱۳۰
F10	۸	-	۱۵	-	-	۶	۱۳۰
F11	۸	-	۱۳	-	-	۵	۹۰
F12	۸	-	۱۳	-	-	۷	۱۷۰

جدول ۳. فرمولاسیون های بررسی شده هسته سامانه CPOP
(اوزان بر حسب میلی گرم می باشد)

فرمولاسیون	ماده اسموتیک		پلیمر آبدوست			افزاینده محلولیت		افزاینده تراکم پذیری	گلی کلزید
	KCl	NaCl	PVP (K30)	HPMC (K100M)	HPMC (F4)	HPMC (K15)	SLS	Avicel PH100	
C1	۱۲۵	۲۵	۲۵	۱۲/۵	۱۲/۵	۱۲/۵	۰	۵۵	۱۰۰
C2	۱۲۵	۲۵	۲۵	۱۲/۵	۱۲/۵	۱۲/۵	۱۰	۵۵	۱۰۰
C3	۱۲۵	۲۵	۲۵	۱۲/۵	۱۲/۵	۱۲/۵	۲۰	۵۵	۱۰۰
C4	۱۲۵	۲۵	۲۵	۱۲/۵	۱۲/۵	۱۲/۵	۳۰	۵۵	۱۰۰
C5	۱۲۵	۲۵	۲۵	۱۲/۵	۱۲/۵	۱۲/۵	۴۰	۵۵	۱۰۰

جدول ۴. شاخص های مقایسه ای محاسبه شده برای فرمولاسیونهای تهیه شده

	RSQzero	Devzero	D24h
C1	۰/۵۹۶۶	۱۸۶/۰۲۶۵	۱۲/۱۴۴۰
C2	۰/۶۴۶۸	۲۱۱/۸۷۲۲	۱۵/۸۳۱۴
C3	۰/۹۳۴۲	۱۳۹/۴۰۳۴	۲۸/۷۷۴۸
C4	۰/۹۷۵۲	۹۷/۳۸۳۵	۴۲/۲۷۵۵
C5	۰/۶۶۶۶	۱۶۹/۱۲۰۱	-

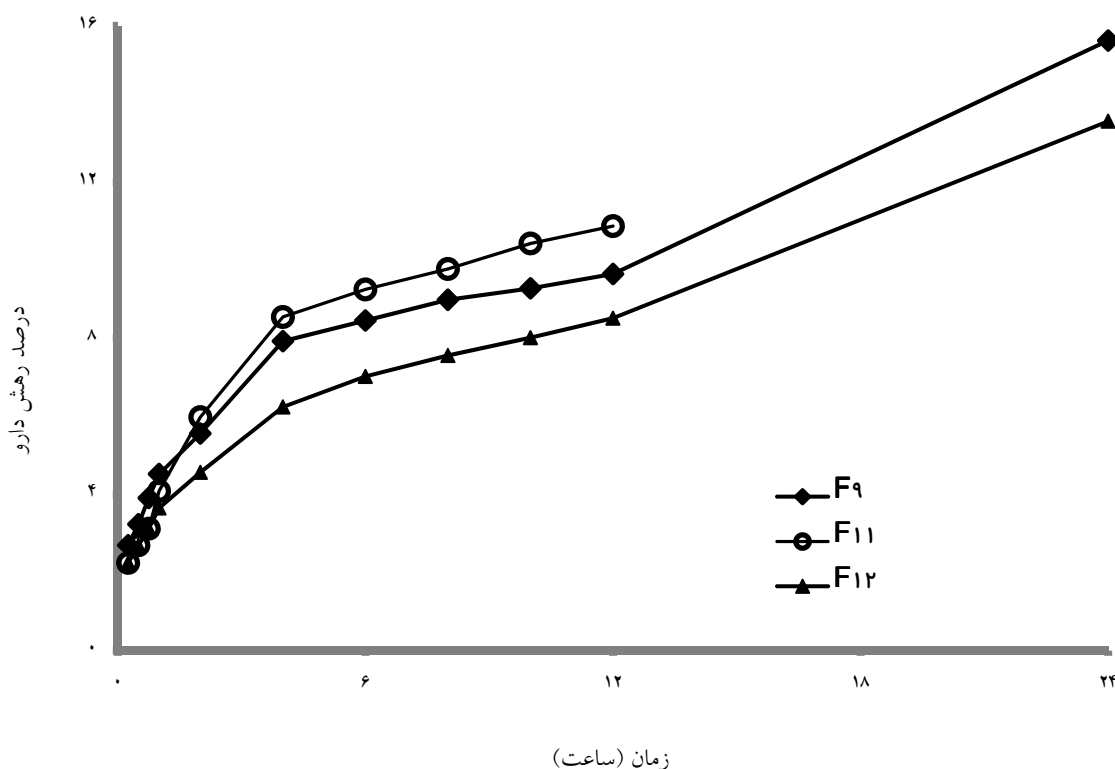


نمودار ۱. رهش دارو از سامانه های اسموتیک F8، F9، F10 برترتیب با ۱۰، ۱۳ و ۱۵ درصد توئین ۸۰ در فرمولاسیون غشای نیمه تراوا (فرمولاسیونهای F1 تا F7 در کمتر از ۶ ساعت در محیط انحلال متلاشی شدند)

برای تعیین ضخامت بهینه غشای نیمه تراوا فرمولاسیونهایی با استفاده از فرمولاسیون پایه غشای F9 که در مرحله قبلی بهترین خصوصیات را نشان داده بود تهیه گردید. تغییر ضخامت غشای نیمه تراوا با استفاده از تغییر تعداد دفعات روکش دهی انجام پذیرفت. فرمولاسیونهای F11 و F12 برترتیب با ۵ و ۷ دور روکش و ضخامتهای ۹۰ و ۱۷۰ میکرومتر برای این منظور تهیه شده و رهش دارو از آنها مورد بررسی قرار گرفت که الگوی رهش دارو از آنها در نمودار شماره ۲ نشان داده شده است. فرمولاسیون F11 با ضخامت غشای ۹۰ میکرومتر پس از ۱۲ ساعت در محیط انحلال متلاشی شده در حالیکه فرمولاسیون F12 با ضخامت غشای ۱۷۰ میکرومتر پس از ۲۴ ساعت در محیط انحلال سالم ماند ولی میزان رهش دارو از آن نسبت به فرمولاسیون پایه F9 با ضخامت غشای ۱۳۰ میکرومتر کاهش نشان داد.

همانطور که در این نمودار قابل مشاهده می باشد، فرمولاسیون های F1 تا F7 حاوی PEG6000 به عنوان ایجاد کننده تخلخل و روغن کرچک بعنوان پلاستی سائزر آبگریز با درصدهای مختلف پس از قرار گرفتن در معرض محیط انحلال در مدت زمان نسبتاً کوتاهی (بین ۲ تا ۶ ساعت) متلاشی شدند. فرمولاسیونهای F8 تا F10 از Tween 80 با درصدهای مختلف (۱۰، ۱۳ و ۱۵ درصد) در فرمولاسیون غشای نیمه تراوا استفاده شد. افزایش درصد Tween 80 از ۱۰ با ۱۳ درصد در فرمولاسیون F9 سبب افزایش آزاد سازی ۲۴ ساعته دارو شد اما بیشتر شدن غلظت این ماده تا ۱۵ درصد در فرمولاسیون F10 سبب متلاشی شدن فرمولاسیون پس از ۱۲ ساعت در محیط انحلال گردید.

۳-۳: نتایج رهش دارو از سامانه های اسموتیک با ضخامت های مختلف غشای نیمه تراوا



نمودار ۲. رهش دارو از فرمولاسیونهای F9، F11 و F12 با فرمولاسیونهای مشابه هسته و غشای نیمه تراوا و ضخامتهای مختلف غشا (بترتیب ۹۰، ۱۳۰ و ۱۷۰ میکرومتر برای فرمولاسیونهای F9، F11 و F12).

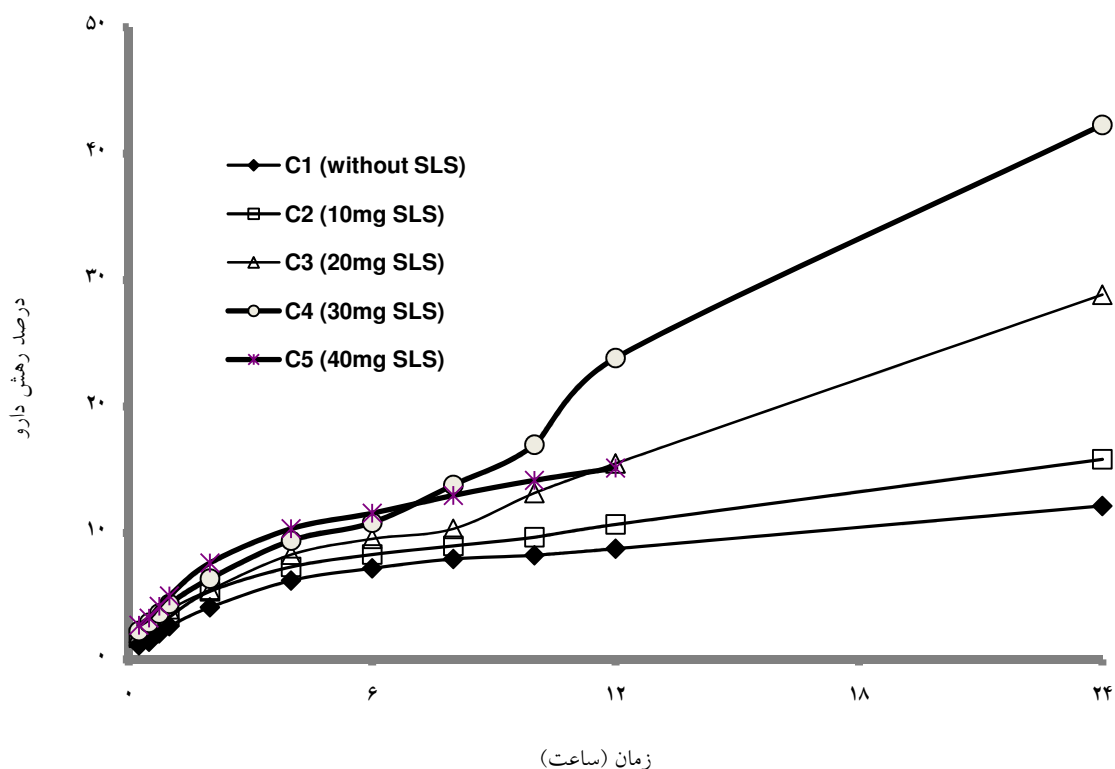
۳-۴. نتایج رهش دارو از سامانه های اسموتیک با مقادیر مختلف ماده افزایش دهنده محلولیت در فرمولاسیون هسته مرکزی

پس از تعیین فرمولاسیون مناسب و ضخامت مناسب غشای نیمه تراوا در مرحله بعد با استفاده از این فرمولاسیون پایه تعیین شده برای غشای نیمه تراوا، مقادیر متفاوتی از SLS در فرمولاسیون هسته مرکزی استفاده گردید تا تأثیر ماده افزایش دهنده محلولیت دارو در میزان و کینتیک رهش دارو از سامانه مورد بررسی قرار گیرد.

رهش دارو از فرمولاسیونهای C1 تا C5 با فرمولاسیون پایه غشا و مقادیر متفاوت SLS در هسته مرکزی (از ۰ تا ۴۰

میلی گرم) در نمودار شماره ۳ نشان داده شده است. همان طور که در این نمودار دیده می شود افزایش میزان SLS از ۰ تا ۳۰ میلی گرم در هسته مرکزی اثر قابل توجهی بر افزایش میزان آزاد سازی دارو از سامانه داشته بطوری که درصد آزاد سازی دارو از ۱۲/۱۴ درصد در فرمولاسیون فاقد SLS به ۴۲/۲۷ درصد در فرمولاسیون حاوی ۳۰ میلی گرم از این ماده افزایش یافته. افزایش بیشتر SLS از ۳۰ به ۴۰ میلی گرم در فرمولاسیون C5 سبب کاهش رهش دارو از سامانه گردیده است.

این فرمولاسیون همچنین پس از ۱۲ ساعت در محیط انحلال متلاشی گردید.



نمودار ۳. رهش دارو از فرمولاسیونهای C1 تا C5 با فرمولاسیونهای مشابه غشای نیمه تراوا و مقادیر مختلف SLS بعنوان ماده افزایش دهنده محلولیت آبی دارو در فرمولاسیون هسته مرکزی سامانه

۴- بحث

ساعت) متلاشی شدند. لذا این فرمولاسیونهای کنار گذاشته شدند. علت متلاشی شدن این روکشها عدم توانایی تحمل فشار داخلی سامانه توسط غشا بوده فلذا برای افزودن مقاومت مکانیکی غشای نیمه تراوا، فرمولاسیونهای بعدی تهیه گردید.

اضافه کردن توئین ۸۰ به فرمولاسیون غشای نیمه تراوا با بالاتر بردن مقاومت مکانیکی و افزایش خاصیت ارتجاعی غشا سبب شد تا غشاهایی با مقاومت مناسب ایجاد گردد. توئین ۸۰ علاوه بر بالاتر بردن مقاومت غشا به پخش بهتر آب بر روی غشا و تر شدن سریعتر آن کمک کرده و بعنوان ماده ایجاد کننده تخلخل نیز می تواند عمل کند. این ماده با افزایش دادن قابلیت ارتجاعی غشای نیمه تراوا سبب تغییر شکل موقتی در غشا در نتیجه فشار داخلی بالای سامانه شده و در نتیجه از شکستن و ایجاد شکاف در غشا در نتیجه فشار بالا جلوگیری می نماید. به این منظور درصدهای مختلفی از توئین ۸۰ در فرمولاسیون روکش مورد بررسی قرار گرفت که نتایج رهش دارو از این

شاخص های مقایسه ای ذکر شده برای تمام فرمولاسیونها در جدول شماره ۴ آورده شده است. ضریب افزایش محلولیت (Enhancement Ratio) مندرج در جدول شماره ۳ عبارتست از محلولیت آبی دارو در حضور هر غلظت از ماده افزاینده محلولیت بخش بر محلولیت دارو در آب خالص. همانطور که در قسمت نتایج نیز ذکر شده، توانایی SLS در افزودن محلولیت آبی گلی کلایزید بسیار بالا بوده و در غلظت ۰.۵٪ توانسته محلولیت آبی دارو را تا حدود ۵۰ برابر افزایش دهد فلذا از آن در فرمولاسیون هسته مرکزی بعنوان ماده افزاینده محلولیت استفاده شد.

در مرحله اول مطالعه سعی گردید یک روکش نیمه تراوای مناسب تهیه شود تا بقیه مراحل با استفاده از این روکش پایه انجام پذیرد. برای این منظور فرمولاسیونهای F1 تا F12 تهیه شده و از نظر خصوصیات ظاهری و مقاومت در برابر فشار داخلی سامانه مورد ارزیابی قرار گرفتند. فرمولاسیونهای F1 تا F7 پس از قرار گرفتن در معرض محیط انحلال پس از مدت زمان نسبتاً کوتاهی (بین ۲ تا ۶

۱۷۰ میکرومتر در این فرمولاسیون اگرچه سبب افزایش مقاومت گردید اما سرعت و میزان رهش دارو از سامانه را کاهش داد فلذا همان ضخامت ۱۳۰ میکرومتر (فرمولاسیون F9) بعنوان ضخامت بهینه در نظر گرفته شد. بهینه سازی سامانه های دارورسانی بوده و در مطالعات قبلی نیز به آن تاکید شده است (۱۰).

در مرحله بعدی که در واقع مرحله اصلی مطالعه نیز می باشد، میزان ماده افزایش دهنده محلولیت دارو (SLS) در هسته مرکزی سامانه تغییر داده شد تا میزان بهینه این ماده در فرمولاسیون بدست آمده و تاثیر این ماده در رهش دارو از سامانه معین گردد. ماده افزایش دهنده محلولیت استفاده شده در هسته مرکزی سامانه باید به گونه ای باشد که پس از گلی کلازید آب از خلال غشای نیمه تراوا بدخل سامانه بتواند مقدار مناسبی از دارو را حل نموده و محلول حاوی دارو از خلل و فرج ایجاد شده در نتیجه انحلال ماده ایجاد کننده تخلخل با سرعت مناسبی از سامانه خارج گردد. برای این منظور فرمولاسیونهای C1 تا C5 تهیه شد که در این فرمولاسیونها از ۰ تا ۴۰ میلی گرم SLS استفاده شده بود. داده های مربوط به رهش این دارو در نمودار شماره ۳ آورده شده است. تئوری مطالعه بر این اساس می باشد که آب پس از ورود به داخل سامانه اسموتیک در نتیجه اختلاف فشار اسمزی دو طرف غشای نیمه تراوا با کمک ماده کمک حلال استفاده شده در آب حل شده و بعلاوه بالاتر بودن فشار هیدرواستاتیک در نتیجه ورود آب بدخل سامانه از طریق منافذی که در نتیجه حل شدن ماده یا مواد ایجاد کننده تخلخل استفاده شده در فرمولاسیون غشای نیمه تراوا به بیرون از سامانه منتقل گردد (۱).

با این فرض پیش بینی ما بر این بود که افزایش میزان ماده کمک حلال در فرمولاسیون هسته مرکزی باید بر میزان و سرعت آزاد سازی دارو از سامانه موثر بوده و آن را افزایش دهد. مقایسه فرمولاسیونهای C1 تا C5 حاوی ۰ تا ۴۰ میلیگرم SLS بعنوان افزایش دهنده محلولیت همانطور که در نمودار شماره ۳ نشان داده شده تا حدودی این موضوع را تایید می نماید. میزان آزاد سازی ۲۴ ساعته دارو در فرمولاسیون فاقد SLS معادل با ۱۲/۱۵ درصد بوده است که با اضافه شده ۱۰، ۲۰ و ۳۰ میلی گرم SLS به فرمولاسیون هسته بترتیب ۱۵/۸۳ و ۲۸/۷۵ و ۴۲/۲۸ درصد تغییر یافته که نشان دهنده تاثیر قابل توجه ماده افزایش دهنده محلولیت در افزایش میزان آزاد سازی ۲۴ ساعته دارو از سامانه می باشد بطوریکه میزان آزاد سازی ۲۴ ساعته دارو در فرمولاسیون حاوی ۳۰ میلی گرم SLS در حدود ۳/۴۸

فرمولاسیونها در نمودار شماره ۲ دیده می شود. نتایج حاکی از افزایش مقاومت روکش های تهیه شده تا ۲۴ ساعت بود. اثرات مطلوب این ماده در بهبود خواص روکش نیمه تراوا در مطالعات قبل نیز تایید شده (۱۲). در فرمولاسیون F8 از غلظت ۱۰ درصد این سورفکتانت استفاده شد باعث افزایش مقاومت روکش تا ۲۴ ساعت شد در فرمولاسیون های F9 و F10 غلظت توئین ۸۰ به ۱۳ و ۱۵ درصد افزایش داده شد. همانطور که در نمودار ۱ دیده می شود افزایش میزان توئین ۸۰ در فرمولاسیون باعث افزایش میزان آزادسازی دارو از سامانه در ۲۴ ساعت می شود که به دلیل افزایش در میزان تخلخل در روکش می باشد ولی در غلظت ۱۵ درصد میزان خلل فرج در روکش بسیار زیاد شده و باعث کاهش مقاومت مکانیکی روکش شد بطوری که روکش ها بعد از ۱۲ ساعت متلاشی شدند. در نهایت همانطور که در این نمودارها دیده می شود بیشترین میزان آزاد سازی دارو از سامانه حاوی فرمولاسیون روکش F9 مشاهده شد لذا این فرمولاسیون بعنوان فرمولاسیون پایه روکش نیمه تراوا انتخاب گردید.

پس از تعیین فرمولاسیون پایه روکش، ضخامت مناسب روکش نیز مورد بررسی قرار گرفت. تا این مرحله تمامی روکشا با ۶ دور روکش دهی تهیه شده و ضخامت میانگین روکشهای تهیه شده نیز ۱۳۰ میکرومتر بود. ضخامت بهینه روکش باید بگونه ای باشد که از یک طرف توانایی تحمل فشار داخلی سامانه را داشته باشد و از طرف دیگر رهش مناسبی از دارو در سامانه ایجاد نماید. بر اساس مطالعات قبلی در این زمینه و قوانین دیفیوژن هرچه ضخامت غشای نیمه تراوا بیشتر شود سرعت رهش دارو از سامانه کاهش خواهد یافت و در عوض مقاومت مکانیکی افزایش خواهد یافت (۱۴-۱۱). با این توضیحات کمترین ضخامت از غشا که مقاومت مکانیکی قابل قبولی ایجاد نماید بعنوان ضخامت بهینه غشای نیمه تراوا تلقی می گردد. برای بررسی این مسئله دو فرمولاسیون مشابه با فرمولاسیون F9 از لحاظ ترکیب اجزای بکار رفته در فرمولاسیون غشا ولی با تعداد دور روکش دهی متفاوت تهیه شد. فرمولاسیون F11 با ۵ دور روکش دهی و ضخامت میانگین ۹۰ میکرومتر و فرمولاسیون F12 با ۷ دور روکش دهی و ضخامت میانگین ۱۷۰ میکرومتر.

بررسی رهش دارو از این دو فرمولاسیون و فرمولاسیون پایه F9 (نمودار ۲) نشان داد که کمتر شدن ضخامت غشا سبب کاهش مقاومت در برابر فشار سامانه شده و به همین دلیل غشای نیمه تراوا فرمولاسیون F11 پس از ۱۲ ساعت در محیط انحلال متلاشی گردید. افزایش ضخامت از ۱۳۰ تا

این شاخص ها برای بررسی میزان نزدیکی الگوی آزاد سازی دارو به الگوی درجه صفر استفاده گردید (۱۲، ۱۱). مطالعه ضریب تعیین درجه صفر داده های انحلال نشان داد که بهترین تبعیت از الگوی آزاد سازی درجه صفر برابر با ۰/۹۷۵۲ و متعلق به فرمولاسیون C4 حاوی ۳۰ میلی گرم SLS در هسته مرکزی می باشد. درصد انحراف داده های رهش دارو از معادله درجه صفر شاخص دقیقتری برای بررسی میزان تبعیت رهش از معادله درجه صفر نسبت به ضریب تعیین درجه صفر می باشد. این شاخص در واقع میانگین قدر مطلق درصد های انحراف تک تک نقاط در پروفایل رهش دارو از نقاط پیش بینی شده با معادله درجه صفر می باشد (۱۲، ۱۱).

بررسی این شاخص نیز حاکی از برتری فرمولاسیون C4 می باشد. کمترین درصد های انحراف از معادله درجه صفر مربوط به فرمولاسیون C3 و C4 حاوی ۲۰ و ۳۰ میلی گرم SLS بترتیب برابر ۱۳۹/۴۰ و ۹۷/۳۸ درصد می باشد. با در نظر گرفتن مجموع شاخص های مقایسه ای استفاده شده در این مطالعه می توان گفت که فرمولاسیون C4 بهترین فرمولاسیون مطالعه شده می باشد. برای افزودن داروی آزاد شده از سامانه و تامین میزان مورد نیاز دارو می توان از مقادیر بیشتر دارو در فرمولاسیون هسته مرکزی می باشد بطوریکه درصد آزاد شده نهایی (۲۴ ساعته) برابر با میزان دوز دارویی مورد نظر ما باشد.

۵- نتیجه گیری

با توجه به نتایج این مطالعه می توان گفت که فرمولاسیون پمپ اسموتیک با غشای متخلخل برای دارورسانی داروهای کم محلول و نامحلول امکان پذیر بوده و با استفاده از مواد افزایش دهنده محلولیت می توان آزاد سازی این داروها از این نوع سامانه را بمیزان قابل توجهی افزایش داد. همچنین نتایج این مطالعه ثابت کرد که برای یک رهش مطلوب بایستی شاخص های مربوط به فرمولاسیون از قبیل ترکیب مواد بکار رفته در غشای نیمه تراوا، ضخامت غشا و اجزای مورد استفاده در هسته مرکزی سامانه بهینه سازی گردد. این بهینه سازی برای هر عامل با ثابت نگهداشتن سایر عوامل فرمولاسیون مورد بررسی قرار گرفته و بهترین میزان از ماده مورد نظر برای فرمولاسیون تعیین می گردد.

نتایج همچنین نشان داد که استفاده از توئین در فرمولاسیون غشای نیمه تراوا علاوه بر بهبود خواص رهش دارو می تواند به مقدار قابل ملاحظه ای مقاومت مکانیکی غشای نیمه تراوا را بهبود بخشد.

برابر میزان آزاد سازی دارو از فرمولاسیون فاقد این ماده می باشد. با اضافه شدن میزان SLS به ۴۰ میلی گرم در فرمولاسیون C5 شاهد افزایش میزان آزاد سازی ۲۴ ساعته دارو نبوده و حتی سامانه پس از ۱۲ ساعت متلاشی شده است. عبارت بهتر افزایش میزان SLS تا یک مقدار اپتیمم سبب افزایش میزان آزاد سازی ۲۴ ساعته شده و از آن پس نه تنها سیر نزولی طی می نماید بلکه حتی تمامیت سامانه دارورسانی را نیز تحت تاثیر قرار می دهد.

علت کاهش میزان آزاد سازی در حضور غلظت های بسیار بالای SLS را می توان به ویسکوزیته بسیار بالای محلول های غلیظ این ماده نسبت داد. زمانی که آب محیط انحلال در نتیجه اختلاف فشار اسمزی طرفین غشای نیمه تراوا به داخل سامانه وارد می گردد بدلیل بالا بودن میزان SLS محلول بسیار غلیظ و ویسکوزی ایجاد می کند در نتیجه انتشار دارو از این محلول بسیار غلیظ به کندی صورت گرفته و سرعت و میزان آزاد سازی دارو کاهش می یابد از طرف دیگر خروج این محلول بسیار ویسکوز از منافذ بسیار ریز موجود در غشای نیمه تراوا به سختی و کندی انجام می پذیرد. کندی خروج محلول حاوی دارو و عدم تناسب آب ورودی و خروجی بداخل سامانه سبب بالا رفتن بیش از حد فشار داخل سامانه شده و در نتیجه سامانه پس از ۱۲ ساعت بعلت فشار بیش از حد متلاشی گردیده است.

بیشترین میزان آزاد سازی ۲۴ ساعته دارو مربوط به فرمولاسیون حاوی ۳۰ میلی گرم SLS در هسته مرکزی (فرمولاسیون C4) معادل ۴۲.۲۸ درصد بوده است. در مطالعات مربوط به فرمولاسیون پمپ های اسموتیک حداقل میزان آزاد سازی دارو از سامانه های اسموتیک ۷۵ درصد می باشد (۷-۹) که بیش از میزان آزاد شده از بهترین فرمولاسیون ما است اما با در نظر گرفتن اینکه داروی مورد استفاده در این مطالعه نامحلول در آب بوده و سامانه اسموتیک با غشای متخلخل (CPOP) برای اولین بار برای داروی نامحلول بکار برده شده این میزان می تواند بسیار قابل تامل و توجه باشد.

علاوه بر رهش ۲۴ ساعته دارو، دو شاخص دیگر برای بررسی و مقایسه فرمولاسیون های تهیه شده بکار رفت که شامل ضریب تعیین درجه صفر رهش دارو از سامانه و درصد انحراف داده های رهش دارو از معادله درجه صفر که مقادیر آنها در جدول شماره ۴ نشان داده شده است. از آنجاییکه هدف نهایی از تهیه سامانه های اسموتیک خوراکی رسیدن به رهش با سرعت ثابت و درجه صفر می باشد از

References:

1. Jantzen G.M., Robinson J.R. Sustained and controlled Release Drug Delivery system. In: Modern Pharmaceutics, 3rd ed. Banker G.S, Rhodes C.T (Eds), Marcel Dekker, New York, 1996, 575-610.
2. McClelland G.A., Sutton S.C., Engle K Zentner G.M. The solubility-modulated osmotic pump: in vitro / in vivo release of diltiazem hydrochloride, Pharm. Res., 1991, 8(1): 88-92.
3. Zentner G.M., McClelland G.A. Sutton S.C. Controlled porosity solubility and resin-modulated osmotic drug delivery systems for release of diltiazem hydrochloride, J. Control. Release, 1991, 16(1,2): 237-243.
4. Zentner G.M., Rork G.S. Himmelstein K.J. The controlled porosity osmotic pump, J. Control. Release, 1985, 1(4), 269-282.
5. Theeuwes F., Swanson D.R., Guittard G., Ayer A. Khanna S. Osmotic delivery systems for the beta-adrenoceptor antagonists metoprolol and oxprenolol: design and evaluation of systems for once-daily administration, Br. J. Clin. Pharmacol., 1985, 19: 69S-76S.
6. Theeuwes F. Elementary osmotic pump. J. Pharm. Sci., 1975, 64(12): 1987-1991.
7. Makhija S.N. Vavia P.R. Controlled Porosity osmotic pump-base controlled release system of pseudoephedrine, J. Control. Release, 2003, 89: 5-18.
8. Verma R. K., Krishna D. M., Garg S. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems, Journal of Controlled Release, 2002, 79: 7-27.
9. Liu L., Ku L., Khang G., Rhee J.M. Lee H.B. Nifedipine controlled delivery by sandwiched osmotic tablet system, J. Control, Release, 2000, 68: 145-156.
10. Lin Y.K. Ho H.O. Investigation on the drug release mechanism from an asymmetric membrane-coated capsule with an in situ formed delivery orifice. J. Control. Release, 2003, 89: 57-69.
11. Shokri J., Ahmadi P., Rashidi P., Nokhodchi A. Swellable elementary osmotic pump (SEOP): An effective device for delivery of poorly water-soluble drugs, 2008, 68(8): 289-297.
12. Nokhodchi A., Momin N.,M., Shokri J., Shahsavari M., Ahmad Rashidi P. Factors Affecting the Release of Nifedipine from a swellable Elementary osmotic pump, 2007, 48(7): 1071.
13. Thombre A.G., Appel L.E., Chidlaw M.B., Daugherty P.D., Dumant F., Evans L.A.F., Sutton S.C., Osmotic drug delivery using swellable core technology. Journal of Controlled Release, 2004, 94: 57-89
14. Longxiao Liu, Gilson Khang, John M. Rhee, Hai Bang Lee. Monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery, Journal of Controlled Release, 2000, 67: 309-322.