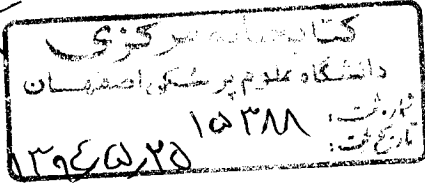


۲۲۱۲
۹۴۱۲۱۸



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی استان اصفهان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی و مرکز تحقیقات علوم دارویی

« گروه فارماسیوتیکس - گروه بیوشیمی بالینی »

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

تهیه و ارزیابی قرص آهسته رهش زینک سولفات با استفاده از
ماتریکس های مومی و ماتریکس های آبدوست

به راهنمایی:

دکتر ناصر توکلی Ph.D

دکتر سید ابوالفضل مصطفوی Ph.D

دکتر احمد موحدیان عطار Ph.D

توسط:

محمد حسین فروغی

بهمن ۱۳۹۳

فهرست مندرجات

صفحه

عنوان

.....أ	فهرست مطالب
.....ذ	فهرست جداول
.....ز	فهرست اشكال
.....س	فهرست نمودارها
.....ض	فهرست اختصارات
.....ا	خلاصه فارسی

فصل اول: مقدمه و هدف

.....۳	۱-۱. پیشگفتار
.....۶	۱-۲. سیستم‌های دارویی آهسته رهش
.....۶	۱-۲-۱. خصوصیات کلی سیستم‌های آهسته رهش
.....۹	۱-۲-۲. مزایای یک سیستم دارویی آهسته رهش
.....۱۰	۱-۲-۳. معایب و محدودیت های یک سیستم دارویی آهسته رهش

- ۱-۲-۴- انواع سیستم های دارویی آهسته رهش ۱۰
- ۱-۲-۵ . مکانیسم آزاد سازی دارو از سیستم های دارویی آهسته رهش ۱۲
- ۱-۲-۵-۱ . سیستم های با انتشار کنترل شده ۱۳
- الف) سیستم های انتشاری ذخیره ای ۱۴
- ب) سیستم های انتشاری ماتریکسی ۱۵
- ۱-۲-۵-۲ . سیستم با انحلال کنترل شده ۱۶
- ۱-۲-۵-۳ . سیستم با فرسایش کنترل شده ۱۸
- ۱-۲-۵-۴ . سیستم های آزاد سازی با اسمز کنترل شده ۱۹
- ۱-۳ . ماتریکس های مومی آهسته رهش ۲۰
- ۱-۳-۱ . مزایای کاربرد ماتریکس های مومی ۲۱
- ۱-۳-۲ . کاربرد موم ها در فرآورده های آهسته رهش ۲۲
- ۱-۳-۳ . انواع روش های تهیه فرآورده های آهسته رهش از موم ها ۲۲
- ۱-۳-۴ . موم های مورد استفاده در تهیه فرآورده های خوراکی آهسته رهش ۲۳
- ۱-۴ . ماتریکس های آبدوست مورد استفاده در تهیه فرآورده های خوراکی آهسته رهش ۲۴
- ۱-۵ . صمغ های طبیعی و کاربرد آنها در آهسته رهش سازی ۲۵
- ۱-۶ . اهداف و فرضیات طرح ۲۶

فصل دوم: مواد، دستگاهها و روشها

- ۱-۶. اهداف و فرضیات طرح ۲۸
- ۲-۲. ویژگی مواد مورد استفاده ۲۹
- ۲-۲-۱. زینک سولفات ۲۹
- ۲-۲-۲. کارنو با واکس ۲۹
- ۲-۲-۳. بیز واکس ۳۰
- ۲-۲-۴. روغن کرچک هیدروژنه ۳۱
- ۲-۲-۵. استئاریک اسید ۳۱
- ۲-۲-۶. استئاریل الکل ۳۲
- ۲-۲-۷. هایپر ملوز ۳۲
- ۲-۲-۸. پوویدون ۳۳
- ۲-۲-۹. میکرو-کریستالین سلولز ۳۴
- ۲-۲-۱۰. صمغ گزانتان ۳۴
- ۲-۲-۱۱. صمغ گوار ۳۵
- ۲-۲-۱۲. منیزیوم استئارات ۳۶

- ۲-۳. دستگاه های مورد استفاده ۳۶
- ۲-۴. روش تهیه محلولهای مورد استفاده ۳۷
- ۲-۴-۱. روش تهیه محلول استوک روی ۳۷
- ۲-۴-۲. روش تهیه محلولهای استاندارد زینک و رسم نمودار استاندارد ۳۷
- ۲-۴-۳. روش تهیه بافراسات ۳۸
- ۲-۵. تهیه قرص های آهسته رهش زینک سولفات ۳۸
- ۲-۵-۱. تهیه قرص های آهسته رهش زینک سولفات با پایه هیدروفیل به روش تراکم مستقیم ۳۸
- ۲-۵-۲. تهیه قرص های زینک سولفات آهسته رهش با پایه صمغ های طبیعی به روش تراکم مستقیم ۳۹
- ۲-۵-۳. تهیه قرص های زینک سولفات آهسته رهش زینک سولفات با پایه مومی به روش مذاب گرم ۴۰
- ۲-۶. بررسی خواص فیزیکی قرص ها ۴۴
- ۲-۶-۱. بررسی تغییرات وزنی قرص ها ۴۴
- ۲-۶-۲. تعیین سختی قرصها ۴۴
- ۲-۶-۳. اندازه گیری میزان فرسایش قرص ها ۴۵
- ۲-۶-۴. زمان از هم پاشیدن قرصها ۴۶

۴۶.....	۲-۶-۵. بررسی نسبت تورم قرص‌ها
۴۷.....	۲-۶-۶. روش تعیین مقدار موثره در قرص‌ها
۴۷.....	۲-۶-۷. تعیین یکنواختی محتوی قرص‌ها
۴۸.....	۲-۷. روش انجام تست انحلال و آزاد سازی دارو
۴۹.....	۲-۸. کینتیک آزاد سازی داروها
۵۱.....	۲-۹. تعیین مکانیسم انتشار
۵۲.....	۲-۱۰. پارامترهای مورد استفاده برای مقایسه پروفایل های انحلال
۵۲.....	الف) محاسبه متوسط زمان انحلال (MDT)
۵۳.....	ب) محاسبه درصد کارایی انحلال (%DE)
۵۵.....	۲-۱۱. آنالیز آماری داده‌ها

فصل سوم نتایج:

۵۴.....	۳-۱. نتایج بررسی صدق قانون بیر - لامبرت زینک سولفات در محیط آب دیونیزه و رسم منحنی استاندارد
۵۸.....	۳-۲. نتایج دقت و صحت روش اندازه گیری زینک سولفات در محیط آب دیونیزه با روش جذب اتمی

۳-۳. نتایج حاصل از بررسی اندازه گیری تغییرات وزنی قرص های آهسته رهش زینک سولفات	۵۸.....
۳-۴. نتایج حاصل از بررسی سختی قرص های آهسته رهش زینک سولفات	۶۰.....
۳-۵. نتایج اندازه گیری زمان از هم پاشیدن قرص های آهسته رهش زینک سولفات	۶۰.....
۳-۶. نتایج حاصل از بررسی تعیین مقدار ماده موثره قرص های آهسته رهش زینک سولفات	۶۱.....
۳-۷. نتایج حاصل از بررسی نسبت تورم	۶۲.....
۳-۸. نتایج حاصل از بررسی میزان فرسایش قرصهای آهسته رهش زینک سولفات	۶۲.....
۳-۹. نتایج بررسی یکنواختی محتوای قرصهای آهسته رهش زینک سولفات	۶۳.....
۳-۱۰. نتایج مربوط به آزاد سازی دارو از فرمولاسیون های مختلف قرصهای آهسته رهش زینک سولفات	۶۳.....
۳-۱۰-۱. نتایج مربوط به تاثیر مومهای مورد استفاده (موم زنبور عسل ، کارنوباواکس و روغن کرچک هیدروژنه) بر آزاد سازی دارو	۶۳.....
۳-۱۰-۲. نتایج مربوط به تاثیر نوع ماتریکس هیدروفیل (M.C.C,HPMC,PVP) بر پروفایل آزاد سازی دارو	۶۵.....
۳-۱۰-۳. نتایج مربوط به تاثیر نوع صمغ های طبیعی (صمغ گوار و صمغ گزانتان) بر میزان آزاد سازی دارو	۶۷.....

- ۳-۱۰-۴. نتایج مربوط به تاثیر روش ساخت قرص‌های آهسته رهش زینک سولفات (تراکم مستقیم و مذاب گرم) بر آزاد سازی دارو ۶۷
- ۳-۱۰-۵. نتایج مربوط به بررسی تاثیر رقیق کننده ها و درصد آنها بر آزاد سازی دارو در فرمولاسیون های تهیه شده به روش مذاب گرم ۶۸
- ۳-۱۰-۶. نتایج مربوط به تاثیر میزان سختی قرصها بر آزاد سازی دارو از قرصهای آهسته رهش زینک سولفات ۷۳
- ۳-۱۰-۷. نتایج مربوط به تاثیر اندازه گرانول های ماتریکسی بر آزاد سازی دارو از قرص های آهسته رهش زینک سولفات ۷۵
- ۳-۱۱. نتایج بررسی کینتیک آزاد سازی دارو از قرص های آهسته رهش زینک سولفات ۷۶
- ۳-۱۲. نتایج بررسی مکانیسم آزاد سازی دارو از قرص‌های آهسته رهش زینک سولفات ۷۹
- ۳-۱۳. نتایج بررسی درصد کارایی تست انحلال و زمان متوسط انحلال قرص‌های آهسته رهش زینک سولفات ۸۰

فصل چهارم:

- ۴-۱. بحث در مورد تهیه قرص‌های آهسته رهش زینک سولفات ۸۱
- ۴-۲. بحث درباره نتایج خصوصیات فیزیکوشیمیایی قرص‌های ماتریکسی زینک سولفات ۸۳

- ۴-۳. بحث در مورد تأثیر روش ساخت (تراکم مستقیم و مذاب گرم) بر آزادسازی دارو..... ۸۴
- ۴-۴. بحث در مورد تأثیر انواع پایه‌های هیدروفیل، لیپوفیل و صمغ طبیعی بر آزادسازی دارو..... ۸۵
- ۴-۵. بحث در مورد تأثیر انواع موم‌های کارنوباواکس، بیزواکس و روغن کرچک هیدروژنه بر آزادسازی دارو..... ۸۶
- ۴-۶. بحث در مورد تأثیر رقیق‌کننده‌ها به آزادسازی دارو در فرمولاسیون‌های مومی تهیه شده به روش مذاب گرم ۸۸
- ۴-۷. بحث در مورد تأثیر سختی بر آزادسازی دارو از ماتریکس‌های مومی تهیه شده به روش مذاب گرم ۹۱
- ۴-۸. بحث در مورد تأثیر اندازه گرانول‌ها بر روی آزادسازی دارو از قرص‌های آهسته رهش زینک سولفات ۹۳
- ۴-۹. بحث در مورد مکانیسم و کینتیک آزادسازی دارو..... ۹۴
- ۴-۱۰. نتیجه‌گیری نهایی..... ۹۶

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۱-۲. موارد مورد استفاده جهت تهیه قرص‌های آهسته رهش زینک سولفات	۲۸.....
جدول ۲-۲. دستگاه‌های مورد استفاده در تهیه قرص‌های آهسته رهش زینک سولفات	۳۷.....
جدول ۲-۳. اجزاء مختلف فرمولاسیون‌های آبدوست تهیه شده به روش تراکم مستقیم	۳۹.....
جدول ۲-۴. اجزاء مختلف فرمولاسیون‌های با پایه صمغ‌های طبیعی تهیه شده به روش تراکم مستقیم	۴۰.....
جدول ۲-۵. اجزاء مختلف فرمولاسیون‌های مومی تهیه شده به روش مذاب گرم	۴۲.....
جدول ۲-۵. حدود مجاز تغییرات وزنی قرص‌ها با توجه به وزن قرص	۴۴.....
جدول ۲-۷. تعیین نوع انتشار با استفاده از مقدار ۸	۵۲.....
جدول ۱-۳. نتایج حاصل از بررسی ضریب تغییرات غلظت‌های استاندارد زینک سولفات	۵۷.....
جدول ۳-۳. نتایج بررسی میزان سختی قرص‌های آهسته رهش زینک سولفات در مورد چهار فرمولاسیون برگزیده	۶۰.....
جدول ۳-۴. نتایج تعیین درصد مقدار ماده مؤثره (assay) در فرمولاسیون‌های منتخب قرص‌های آهسته رهش زینک سولفات	۶۱.....
جدول ۳-۵. نتایج بررسی نسبت تورم مربوط به فرمولاسیون %AVIS .BW .HF	۶۲.....

- جدول ۳-۶. نتایج مربوط به اندازه‌گیری میزان فرسایش قرص‌های آهسته رهش زینک سولفات در مورد چهار فرمولاسیون منتخب ۶۲
- جدول ۳-۷. نتایج مربوط به یکنواختی محتوی در مورد چهار فرمولاسیون منتخب ۶۴
- جدول ۳-۸. نتایج مربوط به محاسبه ضرایب همبستگی و ثابت‌های آزاد سازی فرمولاسیون‌های مختلف ۷۸
- جدول ۳-۹. نتایج مربوط به بررسی مکانیسم آزاد سازی دارو از قرص‌های آهسته رهش زینک سولفات ۷۹
- جدول ۳-۱۰. نتایج مربوط به محاسبه MDT و $DE_8\%$ برای فرمولاسیون‌های مختلف زینک سولفات ۸۰

فهرست اشکال

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱. نوسانات غلظت دارو در خون به دنبال مصرف بیش از یک بار در روز دارو.....	۷
شکل ۱-۲. مقایسه سطح غلظت خوئی در اشکال دارویی معمولی و اشکال دارویی با رهش کنترل شده	۸
شکل ۱-۳. مکانیسم آزاد سازی از یک سیستم انتشاری ذخیره‌ای	۱۴
شکل ۱-۴. مکانیسم آزاد سازی دارو از یک سیستم انتشاری ماتریکسی	۱۶
شکل ۱-۵. مکانیسم آزاد سازی دارو از یک سیستم با انحلال کنترل شده	۱۸
شکل ۱-۶. مکانیسم آزاد سازی دارو از یک سیستم با فرسایش کنترل شده	۱۹
شکل ۱-۷. مکانیسم آزاد سازی دارو از یک سیستم با اسمز کنترل شده	۲۰
شکل ۲-۱. ساختمان شیمیایی گزانتان	۳۵
شکل ۲-۲. ساختمان شیمیایی گوار	۳۶
شکل ۲-۳. نمایش گرافیکی پارامترهای مورد استفاده در MDT	۵۳
شکل ۲-۴. نمایش گرافیکی پارامترهای مورد استفاده در محاسبه DE%	۵۴

فهرست نمودارها

عنوان	صفحه
نمودار ۳-۱. منحنی استاندارد مربوط به زینک سولفات در محیط آب دیونیزه در طول موج ۲۱۳/۹.....	۵۶
نمودار ۳-۲. مقایسه تأثیر موم‌های چرب (کارنوباواکس، بیژواکس، روغن کرچک هیدروژنه، استتاریک اسید و استتاریل الکل) بر آزاد سازی دارو از قرص‌های آهسته رهش زینک سولفات ساخته شده به روش مذاب گرم.....	۶۵
نمودار ۳-۳. مقایسه تأثیر ماتریکس‌های هیدروفیل (HPMC و PV و MCC) بر آزاد سازی دارو از قرص‌های آهسته رهش زینک سولفات تهیه شده به روش تراکم مستقیم.....	۶۶
نمودار ۳-۴. مقایسه تأثیر صمغ‌های طبیعی (گوار و گزانتان) و در صدهای مختلف آنان در فرمولاسیون بر آزاد سازی دارو از قرص‌های آهسته رهش زینک سولفات تهیه شده به روش تراکم مستقیم.....	۶۶
نمودار ۳-۵. تأثیر روش ساخت (تراکم مستقیم و مذاب گرم) قرص‌های آهسته رهش زینک سولفات بر پروفایل آزاد سازی دارو از دو فرمولاسیون HF.BW و DC.BW.....	۶۸
نمودار ۳-۶. مقایسه تأثیر درصدهای مختلف از لاکتوز بر آزاد سازی دارو در قرص‌های ماتریکسی با پایه کارنوباواکس تهیه شده به روش مذاب گرم.....	۶۹
نمودار ۳-۷. مقایسه تأثیر درصدهای مختلف از آویسل بر آزاد سازی دارو در قرص ماتریکسی با پایه کارنو باواکس تهیه شده به روش مذاب گرم.....	۶۹

- نمودار ۳-۸. مقایسه تأثیر درصدهای مختلف از Emcompress بر آزاد سازی دارو در قرص-
های ماتریکسی با پایه کارنوبواکس تهیه شده به روش مذاب گرم..... ۷۰
- نمودار ۳-۹. مقایسه تأثیر درصدهای مختلف از PEG بر آزاد سازی دارو در قرص‌های
ماتریکسی حاوی کارنوبواکس تهیه شده به روش مذاب گرم ۷۰
- نمودار ۳-۱۰. مقایسه تأثیر درصدهای مختلف از لاکتوز بر آزاد سازی دارو در قرص‌های
ماتریکسی با پایه بیزواکس تهیه شده به روش مذاب گرم ۷۱
- نمودار ۳-۱۱. مقایسه تأثیر درصدهای مختلف از آویسل بر آزاد سازی دارو در قرص‌های
ماتریکسی با پایه بیزواکس تهیه شده به روش مذاب گرم ۷۲
- نمودار ۳-۱۲. مقایسه تأثیر درصدهای مختلف از Emcompress بر آزاد سازی دارو در قرص-
های ماتریکسی با پایه بیزواکس تهیه شده به روش مذاب گرم ۷۲
- نمودار ۳-۱۳. مقایسه تأثیر درصدهای مختلف از PEG بر آزاد سازی دارو در قرص‌های
ماتریکسی با پایه بیزواکس تهیه شده به روش مذاب گرم ۷۳
- نمودار ۳-۱۴. تأثیر سختی بر رهش دارو از قرص‌های ماتریکسی فرمولاسیون HF.BW تهیه
شده به روش مذاب گرم ۷۴
- نمودار ۳-۱۵. تأثیر سختی بر رهش دارو از قرص‌های ماتریکسی فرمولاسیون
HF.CW.AV15% تهیه شده به روش مذاب گرم ۷۴
- نمودار ۳-۱۶. تأثیر اندازه گرانولی بر رهش دارو از قرص‌های ماتریکسی فرمولاسیون
HF.BW.AVIS% تهیه شده به روش مذاب گرم ۷۵

نمودار ۳-۱۷. تأثیر اندازه گرانولی بر رهش دارو از قرص‌های ماتریکسی فرمولاسیون
HF .CW .AVIS% تهیه شده به روش مذاب گرم ۷۶

خلاصه فارسی

تهیه و ارزیابی قرص آهسته رهش زینک سولفات با استفاده از ماتریکس‌های مومی و ماتریکس‌های آبدوست

دکتر ناصر توکلی، دکتر سید ابوالفضل مصطفوی، دکتر سید احمد موحدیان عطار، محمد حسین فروغی

مقدمه:

عنصر روی غالباً به شکل خوراکی بصورت سولفات روی و به منظور جبران کمبود آن تجویز می‌شود. پس از مصرف خوراکی (در شکل شربت یا قرص معمولی زینک سولفات) عوارض گوارشی جدی نظیر درد شکم، حالت تهوع و گاستریت بروز میکند. هدف اصلی تحقیق حاضر تهیه فراورده آهسته رهشی از زینک سولفات است که با آزادسازی تدریجی دارو سبب از بین رفتن عوارض گوارشی دارو و جذب کاملتر زینک در سرتاسر لوله گوارشی گردد.

روش‌ها:

برای تهیه قرصهای آهسته رهش زینک سولفات با پایه مومی از روش مذاب گرم و به منظور تهیه این قرص‌ها با پایه هیدروفیل و صمغ‌های طبیعی از روش تراکم مستقیم استفاده گردید. قرص‌های آهسته رهش تهیه شده از لحاظ سختی، فرسایش پذیری، تغییرات وزنی، زمان فروپاشی، نسبت تورم، یکنواختی محتوی و سرعت آزادسازی مورد بررسی قرار گرفتند. مطالعات رهش دارو از قرص طبق متد شماره دو فارماکوپه آمریکا (پاروی چرخان)، توسط دستگاه اندازه‌گیری انحلال قرص (Erweka, DT700) با سرعت چرخش پاروی ۵۰rpm در ۹۰۰ml آب دیونیزه در دمای ۳۷°C انجام شد. نمونه‌گیری از محیط انحلال در زمانهای ۰/۵، ۱، ۲، ۳، ۴، ۶ و ۸ ساعت انجام و میزان داروی نمونه توسط روش جذب اتمی در طول موج ۲۱۳/۸nm اندازه‌گیری شد.

یافته ها:

بیشتر فرمولاسیونهای تهیه شده از خصوصیات فیزیکوشیمیایی قابل قبولی برخوردار بودند. از میان حدود ۳۰ فرمولاسیون تهیه شده، قرص های آهسته رهش مومی، پروفایل رهش داروی قابل پیش بینی تری در مقایسه با ماتریکس های هیدروفیل یا طبیعی داشتند. در بین این فرمولاسیونها، قرص های حاوی کارنوبواکس آزاد سازی آهسته تر و آنهایی که دارای روغن کرچک هیدروژنه بودند، آزاد سازی سریعتری از خود نشان دادند. تعدادی از قرص های ماتریکسی لیپوفیل حاوی زینک سولفات (۱۱۰ mg)، بیزواکس (یا کارنوبواکس) و آویسل (یا کلسیم فسفات) بعنوان فرمولاسیونهای برگزیده انتخاب شدند که پرفایل آزادسازی آنها به معیارهای فارماکوپه آمریکا (برای قرص های آهسته رهش لیپوفیل) نزدیک بود. متوسط زمان انحلال و کارآیی انحلال فرمولاسیونهای برگزیده به ترتیب معادل ۱/۹۲ - ۱/۶۹ ساعت و ۷۱/۸ - ۶۹/۳ درصد بود. سختی قرص و اندازه ذره ایی گرانول ها تاثیری بر سرعت رهش دارو از قرص نداشت و آزادسازی از مدل هیگچی پیروی می نمود.

نتیجه گیری:

قرص های آهسته رهش لیپوفیل زینک سولفات را میتوان بعنوان جایگزینی برای کپسول یا شربت دارویی رایج معرفی نمود که هر دو این فرمولاسیونها دارای عارضه گوارشی می باشند.

واژگان کلیدی: سولفات روی، ماتریکس آبدوست، ماتریکس چربی دوست، قرص آهسته

رهش

منابع فارسی :

- ۵۱- خیرالهی، فاطمه. تهیه و ارزیابی قرص‌های آهسته رهش ماتریکسی ترامادول هیدروکلراید. پایان نامه دکترای عمومی داروسازی. دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ص ۴۲، ۱۳۸۳.
- ۵۳- فلامرزبان، محمود. مبانی صنعتی ساخت و روپوش دادن قرص‌ها. اصفهان، انتشارات مانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ص ۲۹۶، ۲۹۷، ۱۳۷۸.
- ۵۴- باغبانی، نیلوفر. تهیه و ارزیابی لایحه‌های زینک سولفات و کاربرد آن در سرماخوردگی. پایان نامه دکترای داروسازی. دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ص ۴۴، ۴۵، ۱۳۸۶.
- ۵۷- رفیعی تهرانی، مرتضی. قرص سازی. تهران: مؤسسه انتشارات و چاپ دانشگاه تهران، ۱۳۷۷.

References:

- 1- N.V Bhagavan . Medical biochemistry . 4th ed; 2002 . p. 897-899
- 2- Carl A.Burtis, Edward R.Ashwood, David E. Bruns. TIETZ textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics.4th. Philadelphia: Elsevier Inc; 2006. p. 1137-1141.
- 3- Hashemipour M, Kelishadi R, Shapouri J, Sarrafzadegan N, Amini M, Tavakoli N, Movahedian-Attar A, Mirmoghtadaee P, Poursafa P. Effect of zinc supplementation on insulin resistance and components of the metabolic syndrome in prepubertal obese children hormones. 2009; 8(4):279-285.
- 4- Michael L.Bishop, Edward P.Fody, Larry E.Schoeff. Clinical chemistry, principles, procedurs, correlations. srded. USA: Lippincott Williams Wilkins; 2005. p. 370-371.
- 5- Shauna C.Anderson, Susan Cockayne. Clinical chemistry concepts & applications. USA, Utah: the Megraw-Hill companies Inc; 2003.p. 604-605.
- 6- Kathleen Gutierrez. Pharmacotherapeutics, clinical decision, making in nursing. USA; 2001. P. 1225-1226.
- 7-Prasad AS. Zinc defieiciency has been known of for 40years but ignored by global health organisations. BMJ 2003. p. 409-410.
- 8- The United State Pharmacopeia / National formulary. 31th ed. New york: United state pharmacopeia convention Inc; vol 3. p. 3550-3551.
- 9- The Iran Pharmacopeia / National formulary. 3rd ed; 1384. p. 744-745.
- 10- Prescription Drug Information [online]. 2014 June 12th; Available from: URL: <http://www.Drugs.com/>
- 11-Zinc Sulfate-Medication and Drug Information Index Z [online]. 2004 from: URL:<http://www.disease satoz.com/>
- 12-What is zinc? Dosing, Side Effects and More [online].2005-2014 Healthline Networks Inc. Available from: URL: <http://www.healthline.com/>
- 13- Zinc: clinical Use [online] . 2014; Avalidable from: URL:<http://www.medicinalplants.us/>
- 14-Vitaline Buffered Zinc-220 CTR [online] 1999-2014; Available from: URL:<http://www.ritecare.com/>

- 15- The Bioequivalence Study of Folifer-Z [online] 1999; Available from:
URL:<http://www.ncbi.gov/>
- 16- Banker GS. Modern Pharmaceutics. 4th ed. New york: Mercel Deker Inc; 2002. p. 501-527.
- 17- Ansel HC, Allen LVJ, Poprich NG. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery system. 7th ed. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins; 1999. p. 229-243.
- 18- Gennaro A. Remington. The Science and practice of pharmacy. 20th ed. Easton: Mackpublishing company; 2000. p. 903-917.
- 19- Krowczynski L. Extended released dosage forms. 1 ed. London : CRC Press Inc; 1987. p: 1-30,1730
- 20- Lachman L, Liberman HA, Kanig JL. The Theory and practice of Industrial Pharmacy. 3th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1986. p.430-456.
- 21- Krishnaiah YS, Karthikeyan RS, Govri SV, Satyanarayana. V. Three layer guar gum matrix tablet formulations for oral controlled delivery of highly soluble trimetazidine dihydrochloride. J control Release; 2002 .p. 45-46.
- 22- Aulton ME. Pharmaceutics the science of dosage form design. 2th ed. Edinburg: Churchill Livingstone; 2002. p. 397-448
- 23- Savolainen M, Khoo C, Glad H, Dahl Vist C, Juppo AM. Evaluation of controlled-release polar lipid micro particles. Int J Pharm 2002;224:151-161.
- 24- Zhang Y, Schwartz JB. Melt granulation and heat treatment for wax matrix controlled drug release. Drug Dev Ind Pharm 2003;29:131-138.
- 25- Liu J, Zhang F, McGinity JW. Properties of lipophilic matrix tablets containing phenyl propanol amine hydrochloride prepared by hot – melt extrusion. Eur J. Pharm Biopharm 2001;52:181-190.
- 26- Ozyazici M, Gokce EH, Ertan G. Release and diffusional modeling of metronidazole Lipid matrices. Eur J pharm Biopharm 2006;63:331-339.
- 27- Hayashi T, Kanbe H, Okada M, Suzuki M, Ikeda Y, Onuki Y, Kaneko T, Sonobe T. Formulation study and drug release mechanism of a new Theophylline-release preparation. Int J pharm 2005;304:91-101.
- 28- Brabander CD, Vervat C, Fiermans L, Remon JP. Matrix mini-tablets based on starch microcrystalline wax mixtures. Int J pharm 2000;199:195-203.

- 29- Flanders P, Dyer GA, Jordan D. The control of drug release from conventional melt granulation matrices. *Drug Dev Ind Pharm* 1990;16(8):1249-1277.
- 30- Parab PV, Oh CK, Ritchel WA. Sustain release from precirol (glycerol palmito stearate) matrix. Effect of mannitol and hydroxyl propyl methylcellulose on the release of theophylline. *Drug Dev Ind Pharm* 1987;121(819):1309-1327.
- 31- Bodmeier R, Paeratakul O, Chen H, Zhang W. Formulation of sustained release wax matrices within hard gelatin capsules in a fluidized bed. *Drug Dev Ind Pharm* 1990;16(91):1505-1519.
- 32- Saraiya D, Bolton S. The use of precirol to prepare sustained release tablets of theophylline and quindine gluconate. *Drug Dev Ind Pharm* 1990;16(13):1963-1969.
- 33- El-Shanawany S. Sustained release of nitrofurantoin from inert wax matrices. *J Controlled release* 1993;26:11-19.
- 34- Mctaggart CM, Janelly JA, Sickmueller A, Walker SE. The evaluation of formulation and processing conditions of a melt granulation Process. *Int J Pharm* 1984; 19:139-148.
- 35- Schaefer T, Holm P, Kristensen HG. Melt granulation in a laboratory scale high shear mixer. *Drug Dev Ind Pharm* 1990;16(8):1249-1277.
- 36- Kato Y, Sunada H, Yonezawa Y, Ishino R. Sustained release mechanisms of wax matrix system for controlled release. *Chem pharm Bull* 1994;42(8):1646-1650.
- 37- Royce A, Sury wanshi J, Shan U, vishnupad k. Alternative granulation technique: melt granulation. *Drug Dev Ind pharm* 1996; 22:917-224.
- 38- Uhumwangho MV, Okor RS. Studies on the compressibility of wax matrix granules of acetaminophen and their admixtures with various tableting bases. *Pak Jpharm Sci* 2006;2(19):103-107.
- 39- Hogan JE. Hydroxypropylmethylcellulose sustained release technology. *Drug Dev Ind Pharm* 1989;15:975-999.
- 40- Juarez H, Rico G, Villafuerte L. Influence of admixed carboxymethylcellulose on release of 4- aminopyridine from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets. *Int J pharm* 2001;216(1-2):115-125.
- 41- Qiu Y, Flood K, Marsh K, Carrol S, Trivedi J, Americ SP, Krill SL. Design of sustained release matrix systems for a highly water soluble compound. *Int J pharm* 1997;157:43-52.

- 42- Rao KR, Devi KP, Buri P. Cellulose matrices for zero order release of soluble drugs. *Drug Dev Ind Pharm* 1988;14(15-17):2299-2320.
- 43- Talukdar MM, Michoel A, Rombaut P, Kinget R. Comparative study on xanthan gum and hydroxy propylmethylcellulose as matrices for controlled release drug delivery. *Int J Pharm* 1996; 129:233-241.
- 44- Altaf SA, Yu K, Parasrampur J, Friend DR. Guar gum-based sustained release diltiazem. *Pharm Res* 1988;15(8):1196-1201.
- 45- Munday DL, Cox PG. Compressed xanthan and karaya gum matrices: hydratin, erodin and drug release mechanisms. *Int J pharm* 2000;203:179-192.
- 46- Sweetman SC. *Martindale*. 37th ed. London: The Complete Drug Reference Pharmaceutical Press; 2011. Vol 3. p.2161.
- 47- Artur H K. *hand book of pharmaceutical excipients*. 3th ed. London: American pharmaceutical Association; 2000. P. 106,108,297,508,615,618,679,689.
- 48- The United States Pharmacopeia/The National Formulary. 35th ed-NF 30. Baltimore: The United States Pharmacopeial Convection Inc; 2011. p. 420-422,660-669.
- 49- Castro IA, Tirapegui J, Benedicto ML. Effects of diet supplementation with three soluble polysaccharides on serum lipid levels of hypercholesterolemic rats. *Food Chem* 2003;80:323-330.
- 50- Uhumwangho MU, Okor RS. Studies on the compressibility of wax matrix granules of acetaminophen and their admixtures with various tableting bases. *Pak J pharm Sci* 2006;2(19):93-96.
- 52-Kim H, Park JH, Cheong IW, Kim JH. Swelling and drug release behavior of tablets coated with aqueous hydroxypropyl methyl cellulose phthalate (HPMCP) nanoparticles. *J Controlled Rel* 2003;89:225-223.
- 55- The United State Pharmacopeia / National Formulary. 31 ed. New York: United State Pharmacopeial Convention Inc; 2008. Vol 3. p. 3038.
- 56- Shargel L, Yu ABC. *Applied Biopharmaceutics and Bharmacokinetics*. 3th ed. Norwalk: prentice-Hall Inc; 1993.
- 58- Gunnaro AR. *Remington's pharmaceutical sciences*. 18th ed. Pennsylvania: Mach Publishing Company; 1990. p. 589-1669.

- 59- Chuch HR, Zia H, Rhodes CT. Optimization of sotalol floating and bioadhesive extended release tablet formulation. *Drug Dev Ind Pharm* 1995;21(15):1725-1747.
- 60- Catellani PL, Vaona C, Plazzi P, Colombo P. Compressed matrices, formulation and drug release kinetics. *Acta Pharm Tech* 1988;34(1):38-41.
- 61- Gohel MC, Panchal MK. Novel use of similarity factor f_2 and SD for the development of diltiazem HCl modified-release tablets using a3 (2) factorial desing. *Drug Dev Ivd Pharm* 2002;28(1):77-87.
- 62- Cao OR, Kim TW, Lee BJ. Photoimage and the release characteristics of Lipophil matrix tablets containing highly water-soluble zinc sulfate with high drug loading. *Int J Pharm* 2007;1934.
- 63- Obaidat AA, Obaidat RM. Controlled release of tramadol hydrochloride from matrices prepared using glyceryl behenate. *Eur J Pharm Biopharm* 2001;52:231-235.
- 64- Zinc sulfate sustained release tablet [online]. 2010 Aug 14; Available from: URL: <http://www.bayho.com/>
- 65- The United State Pharmacopeia / National Formulary. 25ed. New York: United State Pharmacopeial Convention Inc; 2002.
- 66- Cusimano AG, Becker CH. Spary -congealed formulations of sulfaethylthiadi-azole (SETD) and waxes for prolonged-release medication; effect of wax. *J Pharm Sci* 1968;57:1104-1112.
- 67- Evrard B, Delattre L. In vitro evaluation of lipid matrices for the development of a sustained-release sulfamethazine bolus for lambs. *Drug Dev Ind Pharm* 1996;22:111-118.
- 68- Shellhammer TH, Rumsey TR, Krochta JM. Viscoelastic Properties of edible lipids. *J Food Eng* 1997;33:305-320.
- 69- Sato H, Miyagawa Y, Okabe T, Miyajima M, Sunada H. Dissolution mechanism of diclofenac sodium from wax matrix granules. *J pharm Sci* 1997;86:929-934.
- 70- Miyagawa Y, Okabe T, Yamaguchi Y, Miyajima M, Sato H, Sunada H. Controlled-release of diclofenac sodium from wax matrix granule. *Int J Pharm* 1996;138:215-224.
- 71- Akiyama Y, Yoshioka M, Horibe H, Hirai S, Kitamori N, Toguchi H. Novel oral controlled-release microspheres using polyglycerol esters of fatty acids. *J Control ReL* 1993;26:1-10.

- 72- Rodriguez L, Passerini N, Cavallari C, Cini M, Sancin P, Fini A. Description and preliminary evaluation of a new ultrasonic atomizer for spray congealing process. *Int J Pharm* 1999;183:133-143.
- 73- Hamdani J, Moes AJ, Amighi K. Physical and thermal characterization of precirrol and compritol as lipophilic glycerides used for the preparation of controlled- release matrix pellet. *Int J Pharm* 2003;260:47-57.
- 74- Goodhart FW, McCoy RH, Niger FC. Release of a water- soluble drug from a wax matrix timed-release tablet. *J Pharm Sci* 1974;63(11):1748-1751.
- 75- Dakkuri A, Schroeder HG, Deluca PP. Sustained release from inert wax matrices II: Effect of surfactant on trippellenamine hydrochloride release. *J Pharm Sci* 1978;67:354-357.
- 76- Schwartz JB, Simoneli AP, Higuchi WI. Drug release from wax matrices I: Analysis of data with first order kinetics and with the diffusion controlled model. *J Pharm Sci* 1968;57:274-277.
- 77- Schwartz JB, Simonelli AP, Higuchi WI. Drug release from wax matrices II: Application of a mixture theory to the sulfanilamide-wax system. *J Pharm Sci* 1968;57:278-282.
- 78- Petrlin A. Diffusion with discontinuous swelling. VI. Type II Diffusion in spherical particles. *Polym Eng Sci* 1980;20:238-251.
- 79- Reza Ms, Quadir MA, Haider SS. Development of theophylline sustained release dosage form based on kollidon SR. *Pak J pharm Sci* 2002;15(1):63-70.
- 80- Bansal P, Patil J, Plakogiannis PM. Release of a low dose water soluble medicinal agent from inert wax matrix tablet. *Drug Dev Ind Pharm* 1993;19(16):2103-2108.
- 81- Senel S, Capan Y, Hincal AA. Factor affecting the formulation of sustained release potassium chloride tablets. Pharmaceutical Technology Department. Faculty of Pharmacy. Hacettepe university. Ankara 06100, Turkey.
- 82- Uhumwangho MU, Okor RS, Eichie FE, Azu H. Incorporation of certain Hydrophobic Excipients in the core of Melt Granules of paracetamol and the effect on drug release profiles. *Trop J Pharm Res* 2007;6(3).
- 83- Basak Sc, Kumar KS, Ramalingam M. Design and release characteristics of sustained release tablet containing metformin HCl. *Braz J Pharm Sci* 2008;3(44).

Abstract**Use of Lipophilic and Hydrophilic Polymers in Production of Sustained Release Zinc Sulfate Tablets****Naser Tavakoli, Seyed Abolfazl Mostafavi, Ahmad****Movahedian-Attar, Mohammad Hossein Foroughi****Background:**

Zinc is usually administered orally as zinc sulfate to correct zinc deficiency. However, oral zinc causes severe GI side effects such as abdominal pain, nausea, and gastritis. The main objective of the present study was to prepare a sustained release (SR) preparation of the zinc sulfate to diminish its GI side effects and to increase drug absorption throughout the GI tract by gradual release of the zinc over an extended period of time.

Methods:

Sustained release zinc sulfate tablets were prepared using either lipophilic-based matrix or hydrophilic matrix system or natural polymers by hot-fusion (HF) granulation or direct compression (DC) method. The SR tablets were evaluated for the hardness, friability, weight variation, disintegration time, swelling index, content uniformity and drug release behavior. Drug release studies were carried out using a dissolution apparatus (Erweka, DT700), paddle method (50 rpm) at 37°C in 900 ml of deionized water. At appropriate time intervals, samples were

withdrawn and assayed for amount of drug by an atomic absorption spectrophotometer at 213.8nm.

Findings:

Most of the prepared formulations showed acceptable physicochemical properties. Among 30 formulations, SR tablets with lipophilic matrix-based showed more predictable release profiles compared with tablets prepared based on hydrophilic or natural matrices. Tablets containing carnauba wax showed slower release while tablets with hydrogenated castor oil represented faster release profile. A few lipophilic matrix tablets containing zinc sulfate (110mg), beeswax (or carnauba wax) and Avicel (or Emcompress) were selected as the best formulations which showed release profiles meeting USP criteria for lipophilic-based SR tablets. The mean dissolution time (MDT) and dissolution efficiency ($DE_{8\%}$) of selected formulations were 1.69-1.95hr and 69.3-71.8 %, respectively. Tablet hardness and granule size had no effects on release rate. The drug release kinetic followed Higuchi model for selected formulations.

Conclusion:

Selected lipophilic based SR tablets of zinc sulfate developed in this study have the potential as alternative dosage forms for conventional zinc sulfate capsule or syrup currently in the market which both suffer low compliance for their GI side effects.

Keywords: Zinc sulfate, lipophilic matrix, hydrophilic matrix, sustained release tablets