

تهیه فرآورده آهسته رهش خوراکی متیل فنیدات موثر در درمان اختلال بیش فعالی توام با نقص توجه (ADHD) با استفاده از تکنیک پلت سازی

ناصر توکلی^{1*}، مجید طبایحیان¹، محمد سرورش²

1) گروه فارماسیوتکس، دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات سیستم های نوین دارو رسانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
2) دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

تاریخ دریافت: 91/10/18

تاریخ پذیرش: 91/3/9

چکیده

مقدمه: متیل فنیدات دارویی از دسته محرک های مغزی است که در درمان بیش فعالی همراه با نقص در توجه (ADHD)، نارکولپسی و سندروم تائیکاردی وضعیتی کاربرد دارد. این دارو نیمه عمری 2-4 ساعته و حداکثر مدت اثری بین 3-5 ساعت داشته و بنا بر این برای ثابت نگه داشتن سطح خونی دارو نیاز به تجویز مکرر آن می باشد. هدف اصلی این مطالعه استفاده از تکنیک پلت سازی برای تهیه پلت متیل فنیدات است که بتواند تنها یک بار در روز تجویز گردد.

مواد و روش ها: پلت های ماتریکسی متیل فنیدات حاوی آویسل، لاکتوز و مقادیر متفاوتی از گلیسرول منو استئارات، یودارژیت ها، کربومر، HPMC و NaCMC می باشند که با تکنیک extrusion-spheronization تولید گردید. اندازه ذره ای پلت ها به روش الک تعیین شد. میزان سختی، یکنواختی وزن پلت ها و زمان فروپاشی آن ها ارزیابی شد. آزمایش های یکنواختی محتوی دارو در فرمولاسیون و تست آزاد سازی آن در محیط آب دیونیزه (500 میلی لیتر) در دمای 37°C به مدت 12 ساعت و طبق روش شماره 2 فارماکوپه USP (پاروی چرخان) صورت گرفت.

یافته های پژوهش: اکثر پلت های تهیه شده (11 فرمولاسیون) از نظر خصوصیات فیزیکی شیمیایی مانند توزیع اندازه ذره ای، کروی بودن، جریان پذیری، سختی و فرسایش پذیری قابل قبول بودند. پلت های متیل فنیدات حاوی 60 درصد آویسل، 5 درصد (هر یک از) یودارژیت های RLPO و RSPO، 15 درصد GMS و 15 درصد HPMC K15M توانایی بهتری در کنترل آزاد سازی دارو نسبت به بقیه فرمولاسیون ها داشتند به طوری که در زمان های 60، 210 و 420 دقیقه توانستند به ترتیب 50، 60 و 70 درصد از دارو را آزاد کنند. سختی و اندازه ذره ای پلت ها در آزادسازی دارو تاثیری نداشت.

بحث و نتیجه گیری: روش پلت سازی می تواند برای تهیه پلت های متیل فنیدات با الگوی آزادسازی دوگانه مورد استفاده قرار گیرد؛ بدین صورت ابتدا یک آزاد سازی سریع و در ادامه، آزادسازی تدریجی از دارو فراهم می شود که باعث ایجاد دوز بارگیری و دوز نگهدارنده خواهد شد. این مساله سبب کاهش تعداد دفعات مصرف دارو و همکاری بیشتر بیمار در مصرف دارو می گردد.

واژه های کلیدی: متیل فنیدات، پلت، الگوی رهش دوگانه، آهسته رهش

* نویسنده مسئول: گروه فارماسیوتکس، دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات سیستم های نوین دارو رسانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

Email: tavakoli@pharm.mui.ac.ir

مقدمه

اشکال دارویی آهسته رهش سیستم هایی هستند که غلظت درمانی مناسب از دارو را در طی مدت زمان طولانی ایجاد می کنند که منجر به همکاری بهتر بیمار در زمینه مصرف دارو می گردد، (۱،۲). در یک فرآورده آهسته رهش موفق باید سرعت آزادسازی دارو پیش بینی شده و به همان اندازه ای که دارو در بدن متابولیزه و دفع می گردد، از دستگاه گوارش جذب شود. داروهایی که کاندید ساخت فرم آهسته رهش می شوند نباید سرعت جذب و دفع خیلی بالا یا پائینی داشته باشند، به طور یکنواخت از دستگاه گوارش جذب شوند، در دوزهای منفرد مقادیر بالایی نداشته باشند و پنجره درمانی وسیعی داشته باشند، (3). از جمله مزایای سیستم های آهسته رهش می توان به کاهش نوسانات غلظت دارو در خون، کاهش مقدار مصرف دارو و کاهش عوارض جانبی آن ها اشاره کرد. محدودیت عمده این سیستم ها آن است که در صورت مسمومیت، کنترل عوارض از طریق قطع تجویز با دشواری مواجه می شود. به علاوه داروهایی که سرعت دفع پائینی دارند، در بدن تجمع پیدا می کنند. (4)

سیستم های خوراکی آهسته رهش به چند دسته طبقه بندی می گردند: سیستم های آزادسازی کنترلی انتشاری، رزین تبادل یون، پمپ اسمتیک، سیستم های با ماندگاری طولانی در دستگاه گوارش. اشکال دارویی ماتریکسی زیر مجموعه ای از سیستم های آزادسازی کنترلی انتشاری می باشند که در آن ها دارو به همراه اکسپیان های (مواد جانبی) مختلف درون گرانول قرار گرفته و با فرسوده شدن آن ها دارو آزاد می شود. بعد از تجویز پلت های حاوی دارو، و مرطوب شدن آن ها در دستگاه گوارش، در سطح آن ها لایه ژلی تشکیل شده و دارو از میان این لایه آزاد می گردد و این روند تا جایی ادامه پیدا می کند که فرسایش پلت تکمیل شود، (3). در فرمولاسیون یک سیستم ماتریکسی آبدوست از پلیمرهایی استفاده می شود که پس از تجویز خوراکی به سرعت و به مقدار کافی حالت ژل پیدا کرده و هسته مرکزی پلت را از فروپاشی سریع محافظت نماید. هر چقدر میزان پلیمر در فرمولاسیون

افزایش یابد، ژل حالت ویسکوزیته بیشتری پیدا کرده و سرعت آزادسازی و انتشار دارو کاهش می یابد، (3). چندین عامل بر آزادسازی دارو از پلت های آهسته رهش تاثیر دارد که از آن میان می توان به روش ساخت (ترتیب اضافه کردن مواد، نوع روش ساخت)، عوامل ذاتی فرمولاسیون دارویی (نسبت مواد، حلالیت در آب، واکنش با ماده موثره)، خواص فیزیکوشیمیایی ماده موثره و فاکتورهای وابسته به دستگاه اندازه گیری سرعت انحلال اشاره نمود. (5)

پلت نوعی از شکل دارویی است که از نظر هندسی کروی بوده، اندازه ایی بین 0/5 تا 1/5 میلی متر داشته و با مواد اولیه گوناگون و روش های مختلف تولید می شود. پلت ها مزایای زیادی از قبیل انعطاف پذیری در طراحی اشکال دارویی، کنترل آزادسازی دارو، پخش یکنواخت در دستگاه گوارش، سهولت روکش دهی، قرار دادن چند ماده دارویی در یک پلت یا قرار دادن چندین نوع پلت در یک فرم دارویی دارند. (6)

پلت ها با تکنیک های مختلفی ساخته می شوند: گلوله کردن، فشردن، لایه دار کردن و گرد کردن، عمده ترین روش های ساخت این اشکال دارویی می باشد. روش extrusion-spheronization تکنیکی در ساخت پلت هاست که در دسته فشردن جای می گیرد.

عملیات ساخت اکستروژن یکی از فاکتورهای تعیین کننده در اندازه ذره ای نهایی پلت محسوب می شود. اکستروژن های ساخته شده در دستگاه اکستروژن، به وسیله نیروهای مؤثنیگی، پل های جامد که بر اثر وجود رطوبت ایجاد می شوند، به هم پیوستگی مکانیکی و نیروهای بین ملکولی استحکام می یابند. در حین عملیات spheronization رطوبت از درون پلت خارج شده ولی مقدار اندک رطوبت باقی مانده استحکام پلت را افزایش می دهد. این عملیات سه مرحله اصلی دارد؛ شکستن اکستروژن ها، تجمع قسمت های شکسته شده و هموار ساختن سطح این ذرات، (6). در این مطالعه برای ساخت پلت آهسته رهش متیل فنیدات از روش اکستروژن/اسفرونایزیشن استفاده شده است.

همدیگر تفاوت دارند.(17)

هدف اصلی مطالعه فعلی نیز تهیه فرآورده ایی با الگوی رهش دوگانه (bimodal) از متیل فنیدات است که بتواند به صورت یک بار در روز تجویز شده و بخشی از دارو را به گونه ایی سریع و بخش دیگر را به طور کنترل شده در اختیار بیمار قرار دهد. با توجه عدم ساخت فرآورده آهسته رهشی به فرم پلت از این دارو در داخل کشور، پلت تهیه شده می تواند به عنوان فرم دارویی آهسته رهش ایده آلی به بازار دارویی ایران معرفی شود.

مواد و روش ها

مواد مورد استفاده

موادی که در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفت، عبارتند از: متیل فنیدات هیدروکلراید (شرکت Macfarlan Smith انگلستان)، آویسل PH101 (شرکت FMC آمریکا)، هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز (HPMC) (از نوع K4M, K15M, K100M، شرکت فلوکا سوئیس)، یودرژایت (از نوع RLPO و شرکت RSPO، شرکت Rohm Pharma آمریکا)، کربومر 934 (BF Goodrich آمریکا)، گلیسرول منو استئارات (GMS)، سدیم کربوکسی متیل سلولوز (NaCMC)، متانول و لاکتوز منو هیدرات (همگی ساخت شرکت مرک آلمان).

روش ساخت پلت

مقدار مواد مورد نیاز هر فرمولاسیون (طبق جدول شماره 1) به دقت توزین شده؛ پودر متیل فنیدات را در گلیسرول منو استئارات مذاب پخش کرده تا مخلوط یکنواختی تشکیل شود. این مخلوط، صلایه شده و به حالت پودری به بقیه مواد اضافه می گردد. سپس به این مخلوط آب اضافه می شود (توسط افشانه) تا توده خمیری مناسبی تشکیل شود که چسبندگی کافی داشته باشد. این توده خمیری از الک با مش 14 عبور داده می شود تا اکستروڈیت های مناسبی تشکیل گردد. اکستروڈیت ها به دستگاه اسفرونایزر منتقل شده و طی 3 تا 5 دقیقه در حال چرخش و معلق در هوای سرد، خشک گردیده تا پلت هایی با سطح صاف تشکیل شود.

متیل فنیدات دارویی است که از نظر خصوصیات فیزیکی و شیمیایی کاندید مناسبی برای تهیه فرم دارویی پلت محسوب می شود. این ماده دارویی به حالت جامد، پودر سفید رنگ، بدون بو بوده و به راحتی در آب و الکل حل می گردد،(7). متیل فنیدات علاوه بر سندروم ADHD، در درمان نارکولپسی و سندروم تاکیکاردی وضعیتی نیز کاربرد دارد. ADHD بیماری است که در آن عدم تکامل ذهنی و اختلال در رفتارهای اجتماعی سبب کاهش تحمل، پریشانی و بی اعتنایی می شود. بیماری غالباً در سنین کودکی مشاهده شده و به چند درجه بیش فعالی، عدم توجه و رفتار بدون تفکر تقسیم می شود. بین 3 تا 5 درصد کودکان در سنین مدرسه، درگیر ADHD هستند،(8،9). روش های کنترل این بیماری شامل رفتار درمانی و دارو درمانی بوده و در مواردی ترکیبی از دارو درمانی، تغییرات رفتاری، تغییر الگوی زندگی و مشاوره موثر می باشد،(10). از داروهای مورد استفاده برای کنترل این سندروم می توان به متیل فنیدات، دکس آمتامین، اتوماکستین، فلوواکسامین اشاره کرد،(11،12). متیل فنیدات با اسامی تجاری مختلف از قبیل Ritalin و Metadate در دسترس است. این دارو برداشت مجدد نوراپی نفرین و دوپامین را مهار می کند و اثری شبیه کوکائین در CNS دارد،(13،14). از دیگر اثرات این دارو رفع خستگی، افزایش هوشیاری و بهبود توجه است.(15،16)

علی رغم اثر بخشی خوب فرآورده های معمولی (immediate release) متیل فنیدات، نیمه عمر 2-4 ساعته و حداکثر مدت اثر 3-5 ساعته دارو سبب می گردد کودک ناچار باشد بخشی از دوز روزانه را وسط روز، در محیط مدرسه و توسط افرادی به غیر از اعضای خانواده مصرف کند؛ که می تواند از نظر روحی برای او آزار دهنده بوده و سبب تمسخر همکلاسیهایش شود. فرآورده های طولانی اثر متیل فنیدات که به صورت یک بار در روز تجویز می شوند، با هدف حل چنین مشکلاتی تهیه و در سال های اخیر به بازارهای دارویی اروپا و آمریکا عرضه شده اند. این فرآورده ها از لحاظ تعداد و شکل پالس های آزادسازی دارو با

ارزیابی خصوصیات پلت ها

الف- تعیین قطر میانگین، توزیع اندازه ذره ای و فرسایش پذیری پلت ها

جهت تعیین قطر میانگین و توزیع اندازه ذره ای پلت ها، از روش الک استفاده می شود. یک سری الک با اندازه های 16، 18، 20 و 35 مش انتخاب شده و به ترتیب از بالا به پایین روی هم قرار می گیرند. حدود 60 گرم از پلت های مورد آزمایش را روی الک فوقانی ریخته تا دستگاه تکان دهنده به مدت 20 دقیقه الک ها را تکان دهد. پس از پایان یافتن این مدت، مقدار باقی مانده پلت بر روی هر الک جمع آوری و وزن می گردد. میانگین قطر پلت از فرمول 1 محاسبه می شود. (18)

(فرمول 1)

$$d_{av} = \sum x_i d_i / 100$$

در این فرمول x_i میانگین اندازه بالایی و پایینی الک و d_i درصد پودر باقی مانده روی الک با مش کوچک تر است.

استحکام پلت ها به وسیله تعیین مقاومت در برابر سایش با استفاده از یک دستگاه فرسایش سنج مشخص می شود. برای این کار 50 گرم از پلت ها با گستره اندازه ذره ای مشخص به همراه 200 پرل شیشه ای در دستگاه فرسایش سنج به مدت 10 دقیقه قرار می گیرند. بعد از پایان مدت فوق، پلت ها از دستگاه خارج و بر روی یک الک کوچک تر (مش 60) ریخته تا پلت های سالم از پودر (پلت های سائیده شده) جدا شوند. اندکس شکنندگی (کاهش در وزن) به صورت درصد از فرمول 2 محاسبه خواهد شد. (19)

(فرمول 2)

$$F (\%) = (1 - W_0/W) \times 100$$

در این فرمول F درصد فرسایش، W_0 وزن اولیه پلت ها و W وزن پلت ها بعد از جدا نمودن پودر می باشد.

ب- تعیین دانسیته بالک، دانسیته ضربه ای،

Carr's index و Hausner ratio

در این روش 50 گرم از پلت های تهیه شده در یک استوانه مدرج 100 میلی لیتری ریخته و حجم آن اندازه گیری می شود (حجم بالک). سپس استوانه حاوی پلت ها به مدت 20 دقیقه از ارتفاع 1/9 سانتی متر

بر یک سطح چوبی تخت فرود آمده و حجم آن دوباره اندازه گیری می شود (حجم ضربه ای). دانسیته بالک و دانسیته ضربه ای از تقسیم وزن بر حجم حاصله محاسبه می گردد، (20). با استفاده از دانسیته ضربه ای و دانسیته اولیه، اندکس کارز و نسبت هاسنر محاسبه می شود (فرمول 3، 4). هر دو این ضرایب، معیاری برای جریان پذیری پلت ها محسوب می گردند. (20)

(فرمول 3)

$$\text{Carr's Index} = \frac{\text{Tapped density} - \text{Bulk density}}{\text{Bulk density}} \quad (\text{فرمول 4})$$

$$\text{Hausner Ratio} = \frac{\text{Tapped density}}{\text{Bulk density}}$$

ج- تعیین مقدار موثره دارو در پلت ها

از پلت های تهیه شده، میزان مشخصی که در بردارنده معادل 20 میلی گرم متیل فنیدات باشد به دقت توزین و پودر شده و به یک فلاسک حجمی 500 میلی لیتری منتقل می گردد. مخلوط متانول: آب (65:35) به ظرف اضافه شده، 60 دقیقه تکان داده شده، به مدت 5 دقیقه سونیکیت گردیده و با باقی مانده آب حلال فوق به حجم رسانده می شود. مخلوط حاصله فیلتر شده و جذب نمونه ها توسط دستگاه اسپکتروفتومتر در طول موج 207/2 نانومتر اندازه گیری می شود. (7)

د- بررسی سرعت رهش دارو از پلت ها

بدین منظور از روش شماره 2 USP (پاروی چرخان، 50rpm، دمای 37°C) در محیط آب دیونیزه استفاده گردید. مقداری از پلت ها که در بر دارنده 20 میلی گرم متیل فنیدات باشد به 500 میلی لیتر محیط انحلال اضافه شده و در فواصل زمانی 5/25، 1.0/0، 3/5.2، 9.0/5.2 و 12 ساعت نمونه هایی از محیط انحلال برداشت شده و به روش اسپکتروفتومتری در طول موج 207/2 نانومتر، جذب دارو مورد آنالیز قرار گرفت. (7)

روش تعیین کینتیک انحلال و پارامترهای مربوط به پروفایل های آزادسازی دارو

برای بررسی کینتیک آزادسازی دارو 3 مدل آزادسازی دارو یعنی مدل های درجه صفر، درجه یک و هیگوچی مورد مطالعه قرار گرفت. در کینتیک درجه

جهت رسم منحنی ها از نرم افزار Excel 2007 تحت ویندوز XP استفاده شد.

یافته های پژوهشی

نتایج ساخت پلت های متیل فنیدات

یافته های مربوط به ساخت پلت های متیل فنیدات نشان داد فرمولاسیون های با کد $F_0, F_1, F_2, F_3, F_4, F_9$ و F_{10} (جدول شماره 1) در همه مراحل ساخت شامل تهیه توده خمیری، اکستروژن ساخته شده و پلت های نهایی از کیفیت بسیار خوبی برخوردار بودند.

نتایج آزمایش های انجام شده بر روی پلت ها

نتایج تعیین مقدار متیل فنیدات در پلت های آهسته رهش در جدول شماره 2 آورده شده است. مقدار ماده موثره پلت های تشکیل شده در محدوده تعریف شده فارماکوپه USP قرار داشتند.

آزمایش فرسایش پذیری پلت ها نشان داد درصد فرسایش پلت های تهیه شده بسیار کم بوده و پلت ها از استحکام کافی برخوردارند. (جدول شماره 2)

تعیین دانسیته بالک، دانسیته ضربه ای، اندکس Carrs و نسبت Hausner مطابق متد ذکر شده در قسمت روش ها انجام شد. نتایج حاصل در جدول شماره 3 آورده شده است.

نتایج حاصل از تعیین قطر میانگین و توزیع اندازه ذره ای پلت ها در جدول شماره 2 نشان داده شده است. توزیع اندازه ذره ای پلت ها نشان داد که تمام فرمولاسیون ها تهیه شده در یک طیف مشخص و در محدوده اندازه تعریف شده برای پلت ها قرار دارند.

نتایج بررسی سرعت رهش دارو از فرمولاسیون های مختلف پلت متیل فنیدات

آزمایش انحلال طبق روش مذکور در بخش روش ها انجام گرفت و نمودار درصد آزادسازی دارو در برابر زمان رسم گردید. (نمودارهای شماره 1 تا 3) در تمام فرمولاسیون ها یک پیک غلظت اولیه وجود دارد و بعد از آن دارو به آهستگی شروع به آزادسازی می کند.

نتایج تعیین کینتیک انحلال و پارامترهای پروفایل های آزادسازی دارو

یافته های مربوط به کینتیک آزادسازی دارو (درجه صفر، درجه یک و مدل هیگوچی) در جدول شماره 4 و نتایج

صفر مقدار داروی آزاد شده در برابر زمان بررسی می شود؛ در حالی که در کینتیک درجه 1، لگاریتم داروی باقی مانده در برابر زمان رسم می گردد. در مدل هیگوچی مقدار داروی آزاد شده در برابر ریشه دوم زمان قرار می گیرد. (21)

به منظور مقایسه پروفایل های آزادسازی دارو از پلت های آهسته رهش متیل فنیدات پارامترهای متوسط زمان انحلال (MDT) و کارایی انحلال (DE%) محاسبه گردید. زمان متوسط انحلال با استفاده از فرمول (5) به دست می آید.

$$MDT = \frac{\sum_{i=1}^n t_{mid} \times \Delta m}{\sum_{i=1}^n \Delta m}$$

t_{mid} میانگین دو زمان متوالی نمونه گیری و Δm تفاوت مقادیر نمونه گیری شده در دو زمان متوالی می باشد. i شماره تست انحلال است.

MDT پارامتری برای اندازه گیری سرعت کلی مراحل انحلال دارو است که هرچه بیشتر باشد سرعت آزادسازی کندتر است. کاربرد MDT تخمین بهتری برای سرعت انحلال نسبت به پارامتر مقدار حلالیت در زمان معین به دست می دهد. برای تعیین میزان آزادسازی دارو در آزمایشات برون تن، از فاکتور درصد کارایی انحلال استفاده گردید که عبارت است از سطح زیر منحنی پروفایل آزادسازی (برحسب مقدار داروی آزاد شده در زمان معین) نسبت به سطح کل مستطیلی که از طول 12 ساعت و عرض 100 درصد داروی آزاد شده تشکیل شده است و با فرمول (6) برحسب درصد بیان می شود. (22)

$$DE\% = \frac{\int_0^t y dt}{y_{100} t}$$

در این مطالعه DE% تا ساعت 12 از تست آزادسازی محاسبه و $DE_{12\%}$ نامیده شد.

برای مقایسه بیش از دو میانگین از تست ANOVA یک طرفه و جهت تعیین محل اختلاف بین گروه ها از تست LSD استفاده شد. در صورتی که مقدار $P < 0.05$ باشد، اختلاف میانگین ها معنی دار در نظر گرفته شد. در محاسبات آماری از نرم افزار SPSS vol.19 و

محاسبه MDT و $DE_{12\%}$ حاصله از آزمایشات آزادسازی دارو در جدول شماره 5 دیده می شود.

جدول شماره 1. درصد مواد تشکیل دهنده فرمولاسیون های مختلف پلت متیل فنیدات

شماره فرمولاسیون	اجزای فرمولاسیون (درصد)						
	متیل فنیدات	اویسل	GMS	یودراژیت RSPO	یودراژیت RLPO	HPMC	لاکتوز
F ₀	10	70	5	-	-	-	10
F ₁	10	60	15	5	5	5	-
F ₂	10	50	15	5	5	15	-
F ₃	10	50	15	15	5	5	-
F ₄	10	50	15	5	15	5	-
F ₅	10	40	15	15	15	5	-
F ₆	10	40	15	5	15	15	-
F ₇	10	40	15	15	5	15	-
F ₈	10	30	15	15	15	15	-
F ₉	10	45	15	-	30	-	-
F ₁₀	10	45	15	30	-	-	-
F ₁₁	10	45	15	-	-	30	-

جدول شماره 2. نتایج تعیین مقدار متیل فنیدات، تعیین قطر میانگین و فرسایش پذیری پلت ها (n=3)

شماره فرمولاسیون	خصوصیات مورد بررسی		
	درصد فرسایش	Mean±SD (μ) قطر میانگین	Mean±SD (mg) میزان ماده موثره
F ₁	0/25	06/4±3/836	58/0±10/19
F ₂	41/0	56/4±8/838	10/0±23/19
F ₃	5/0	49/2±6/853	48/0±29/19
F ₄	0	46/3±8/896	13/0±46/19
F ₅	33/0	19/2±3/872	82/0±16/21
F ₆	33/1	31/3±3/877	33/0±1/21
F ₇	41/0	66/3±858	25/0±51/21
F ₈	25/1	75/5±811	17/0±20/20
F ₉	08/0	27/3±912	16/0±70/19
F ₁₀	08/0	75/7±916	18/0±16/19
F ₁₁	2	3/2±4/859	11/0±46/21

جدول شماره 3. نتایج حاصل از اندازه گیری دانسیته بالک، دانسیته ضربه ای، اندکس Carrs و نسبت Hausner برای پلت ها (n=3)

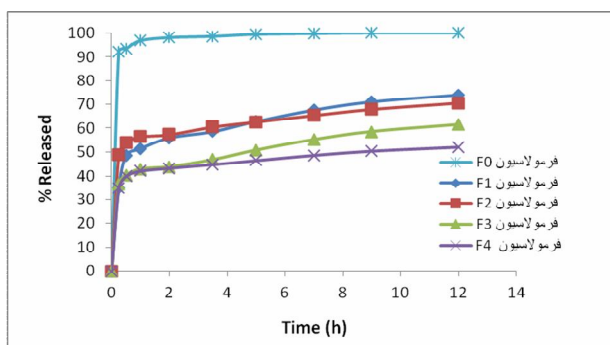
شماره فرمولاسیون	ویژگی های فیزیکی مورد بررسی			
	Hausner ratio (Mean±SD)	Carr`s Index (%) (Mean±SD)	دانسیته ضربه ای (g/ml) (Mean±SD)	دانسیته بالک (g/ml) (Mean±SD)
F ₁	012/0±087/1	025/1±035/8	008/0±592/0	003/0±545/0
F ₂	024/0±127/1	945/1±28/11	012/0±684/0	009/0±607/0
F ₃	014/0±070/1	441/1±823/6	012/0±707/0	004/0±66/0
F ₄	03/0±118/1	445/2±545/10	013/0±725/0	006/0±648/0
F ₅	024/0±038/1	158/1±713/3	014/0±641/0	003/0±617/0
F ₆	028/0±107/1	161/2±61/9	009/0±66/0	006/0±563/0
F ₇	013/0±039/1	201/1±823/3	004/0±609/0	003/0±586/0
F ₈	014/0±059/1	189/1±544/5	008/0±678/0	004/0±64/0
F ₉	017/0±038/1	577/1±739/3	007/0±595/0	003/0±573/0
F ₁₀	013/0±047/1	189/1±540/4	007/0±572/0	007/0±546/0
F ₁₁	019/0±069/1	710/1±475/6	003/0±602/0	009/0±563/0

جدول شماره 4. نتایج مربوط به ضریب همبستگی ثابت های سرعت آزادسازی فرمولاسیون های مختلف پلت متیل فنیدات

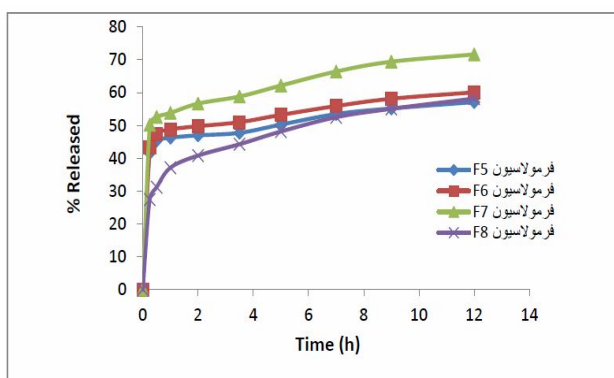
شماره فرمولاسیون	کینتیک آزاد سازی					
	درجه صفر		درجه یک		هیگوجی	
	K(mg/h)	R2	K(h-1)	R2	K(mg/h ^{1/2})	R2
F ₁	0/02±0/38	0/82±0/02	0/021±0/001	0/92±0/01	1/2±0/08	0/92±0/02
F ₂	0/02±0/28	0/90±0/03	0/015±0/001	0/95±0/01	0/90±0/07	0/96±0/02
F ₃	0/05±0/37	0/96±0/003	0/02±0/001	0/98±0/002	1/16±0/02	0/98±0/003
F ₄	0/001±0/18	0/86±0/005	0/009±0	0/87±0/018	0/58±0/003	0/005±0/94
F ₅	0/002±0/21	0/94±0/003	0/01±0	0/95±0	0/668±0/01	0/96±0/001
F ₆	0/018±0/22	0/92±0/057	0/011±0/001	0/946±0/04	0/68±0/06	0/96±0/04
F ₇	0/044±0/31	0/96±0/002	0/017±0/002	0/98±0/001	0/99±0/141	0/004±0/99
F ₈	0/029±0/36	0/89±0/008	0/02±0/001	0/93±0/008	1/15±0/09	0/98±0/004
F ₉	0/005±0/26	0/84±0/009	0/014±0/001	0/89±0/008	0/82±0/018	0/94±0/005
F ₁₀	0/029±0/21	0/89±0/029	0/011±0/001	0/92±0/027	0/66±0/093	0/016±0/95
F ₁₁	0/11±0/30	0/97±0/026	0/016±0/001	0/98±0/002	0/95±0/036	0/97±0/008

جدول شماره 5. نتایج مربوط به محاسبه MDT و %DE فرمولاسیون های مختلف پلت متیل فنیدات

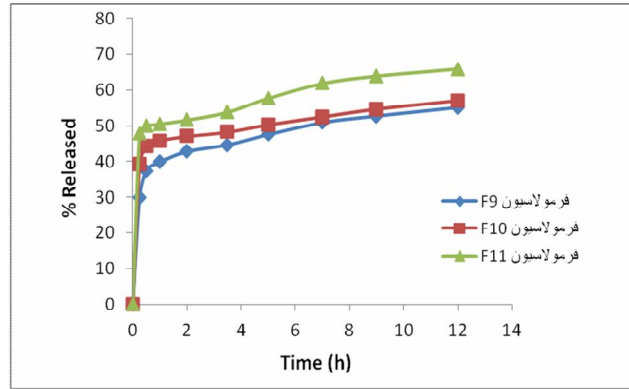
شماره فرمولاسیون	پارامترهای انحلال	
	DE12%	MDT(h)
F ₁	0/03±73/97	0/034±1/77
F ₂	1/03±70/51	0/3±1/35
F ₃	0/64±61/44	0/03±1/92
F ₄	0/77±52/15	0/1±1/26
F ₅	0/46±57/09	0/028±1/3
F ₆	3/37±60/07	0/019±1/28
F ₇	2/38±71/63	0/13±1/47
F ₈	0/01±58/18	0/07±2/07
F ₉	0/21±55/13	0/025±1/61
F ₁₀	3/01±57/09	0/11±1/35
F ₁₁	0/48±65/93	0/058±1/42



نمودار شماره 1. مقایسه پروفایل آزادسازی متیل فنیدات از پلت های ماتریکسی ساده و پلت های حاوی 25 درصد پلیمر



نمودار شماره 2. مقایسه پروفایل آزادسازی متیل فنیدات از پلت های ماتریکسی حاوی 35 درصد و 45 درصد پلیمر



نمودار شماره 3. مقایسه پروفایل آزادسازی متیل فنیدات از پلت های ماتریکسی حاوی 30 درصد پلیمر

بحث و نتیجه گیری

تاثیر محتوی فرمولاسیون بر خصوصیات فیزیکی پلت های متیل فنیدات

فرسایش پلت ها بر اثر عواملی از قبیل میزان آب، نوع مواد پایه، مقدار ماده رقیق کننده و به هم چسباننده، فشار دستگاه اکسترودر، شرایط دستگاه اسفرونایزر به وجود می آید، (23). در روش extrusion-spheronization به دلیل فشاری که هنگام تهیه اکسترویدیت ها به توده مواد وارد می شود و هم چنین استفاده از پلیمرهایی که توانایی باند شدن با همدیگر را دارند، فرسایش کمتری رخ می دهد. نتایج حاصل از تحقیق Abdalla و Mader در زمینه ساخت و ارزیابی پلت های دیازپام نشان داد پلت هایی که در آن ها میزان آویسل 50 درصد بوده فرسایش پذیری نسبتاً قابل قبولی (حدود 1/2 درصد) داشته اند، (24). هم چنین گزارش یاداو و همکاران در زمینه تهیه پلت گلی پیزاید به روش extrusion-spheronization نشان داد پلت های تهیه شده از مخلوط آویسل (54 درصد)، لاکتوز (40 درصد) و سدیم لوریل سولفات (3 درصد) دارای فرسایش پایین (0/03 درصد) بودند، (25). در مطالعه حاضر بیشتر فرمولاسیون ها، فرسایشی کمتر از 0/5 درصد داشتند.

دانسیتته بالک پلت ها بستگی به توزیع اندازه ذره ای، شکل پلت ها، برآیند نیروهای بین ذره ای، میزان آب فرمولاسیون و پارامترهای دستگاه از قبیل سرعت دستگاه اسفرونایزر و زمان باقی ماندن در آن دارد. هر چه ذرات کروی تر باشند دانسیته بالک بیشتر خواهد

بود و از طرف دیگر هرچه توانایی ذرات برای چسبیدن به یکدیگر بیشتر باشد دانسیته بالک افزایش می یابد، (18). در این مطالعه توزیع اندازه ذره ای پلت های تهیه شده از گستره باریکی برخوردار و قطر میانگین در بیشتر فرمولاسیون ها در محدوده 810 تا 915 میکرون و در مورد فرمولاسیون منتخب (با کد F2 در جدول شماره 2) معادل 838 میکرون بود. این یکنواختی در اندازه پلت ها را می توان به عواملی که بر روی ساخت پلت تاثیر دارند مانند حضور آویسل، رطوبت اکسترویدیت ها و سرعت حرکت هوای ورودی نسبت داد که علاوه بر تاثیر روی سایز پلت ها بر روی یکنواختی سطح آن ها و عدم چسبندگی آن ها به هم نیز نقش دارند. لیوا و همکاران که در زمینه ساخت پلت های کلوزاپین مطالعه کرده اند، طیف اندازه ذره ایی آن ها را در محدوده بین 911 تا 1160 میکرون گزارش نموده اند، (26). پلت های گلی پیزاید تهیه شده در مطالعه یاداو و همکاران که از نظر مواد جانبی، ترکیبی مشابه با مطالعه حاضر دارند نیز اندازه ایی در محدوده 600-900 میکرون داشتند. در مطالعه مذکور پلت های ماتریکسی از جریان پذیری عالی (ضریب کمپرس پذیری 13/8 درصد) برخوردار بودند، (25). نتایج مطالعات فوق با تحقیق حاضر هم خوانی دارد که در آن فرمولاسیون انتخابی (با کد F2 در جدول شماره 1) متشکل از آویسل (50 درصد)، گلیسر مونواسترات و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (هر یک به میزان 15 درصد) و ادراژیت های RLPO

و RSPO (هر یک به میزان 5 درصد) دارای قطر میانگین 838 میکرون و سرعت جریان یابی $3/72$ گرم در ثانیه، ضریب کمپرس پذیری $11/28$ درصد درجه و فرسایش $0/41$ درصد می باشد. (جدول شماره ۳، ۲)

بررسی سرعت رهش دارو از فرمولاسیون های مختلف پلت های متیل فنیدات

مقایسه آزادسازی دارو بین فرمولاسیون پلت بدون پلیمر آهسته رهش کننده (F_0) با فرمولاسیون هایی که در آن ها مجموع سه پلیمر آهسته رهش کننده (یودراژیت RSPO، یودراژیت RLPO و HPMC) معادل 25 درصد است (فرمولاسیون های F_1 تا F_4 در جدول شماره 1) نشان می دهد که کلیه فرمولاسیون های حاوی پلیمر بخشی از داروی خود را با سرعت آهسته تری آزاد نموده اند. این موضوع نشان می دهد که حضور پلیمرهای فوق می تواند سبب کنترل آزادسازی متیل فنیدات شده و حدود 50 درصد دارو را به طور سریعاً و بقیه را به تدریج آزاد کند. از طرف دیگر، مقایسه آزادسازی دارو از فرمولاسیون های F_2 ، F_3 و F_4 که در آن ها به ترتیب پلیمرهای HPMC، Eudragit RLPO و Eudragit RSPO درصد بالاتری دارند، نشان داد فرمولاسیون F_4 که دارای Eudragit RLPO بیشتری بود توانایی بالاتری در کاهش سرعت آزادسازی دارو دارد. (نمودار شماره 1) در حالی که فرمولاسیون با میزان HPMC بالاتر (F_2) از این جهت تفاوتی با F_1 (حاوی مقادیر پایین تر HPMC) ندارد. با این وجود HPMC در ساختار ماتریکس به میزان 5 تا 15 درصد می تواند سبب آزادسازی سریع 50 درصد دارو و متعاقب آن رهشی آهسته از دارو یعنی دستیابی به آزادسازی دوگانه از دارو گردد. چنین عملکردی برای HPMC توسط لیوا و همکاران، (26)، نیز گزارش شده است. این محققین در طول ساخت و ارزیابی پلت های کلوزاپین دریافتند که استفاده از HPMC در ساختار پلت، نه تنها می تواند باعث کندی آزادسازی دارو از میان ماتریکس شود، بلکه سبب ایجاد پلت هایی با آزادسازی دوگانه می گردد. مقایسه آزادسازی دارو از دو فرمولاسیون F_7 (که در آن درصد یودراژیت RLPO از 2 پلیمر دیگر

کمتر است) و F_8 (که دارای بیشترین درصد از همه پلیمرهای آهسته رهش کننده و معادل 45 درصد می باشد) نشان داد آزادسازی متیل فنیدات از F_7 سریع تر است. در میان 3 فرمولاسیون F_9 ، F_{10} و F_{11} (که هر کدام دارای 30 درصد از یکی از 3 پلیمر آهسته رهش کننده بودند)، فرمولاسیون F_{11} که حاوی HPMC بود آزادسازی سریع تری نسبت به 2 فرمولاسیون دیگر داشت. این نتیجه با آن چه ای ژانگ و همکاران، (27)، در بررسی خود بر روی پلت های پورارین (داروی گیاهی موثر بر بیماری های عروق قلبی) گزارش نمودند قابل مقایسه می باشد. در بررسی مذکور که با هدف بهبود زیست دستیابی پورارین (نامحلول در آب) انجام گرفت، مشخص شد که تغییر نسبت HPMC به اویسل (در تهیه پلت آهسته رهش) می تواند روی آزادسازی دارو تاثیر داشته باشد؛ به طوری که در نسبت 1 به 6 از اویسل به HPMC آزادسازی دارو آهسته تر از نسبت 3 به 4 این دو پلیمر بود.

در حالت کلی، به جز فرمولاسیون F_0 که ماتریکس آن تنها از لاکتوز، اویسل و گلیسرول منواستراتات تشکیل یافته، سایر فرمولاسیون های حاوی پلیمر قادر به آزادسازی کامل دارو در مدت زمان 12 ساعت نبوده و کارایی انحلال (DE12%) هیچ یک بیش از 75 درصد در مدت مذکور نبود. (جدول شماره 5) احتمالاً یکی از دلایل این موضوع می تواند تشکیل پلت های ماتریکسی با ساختمانی منسجم باشد که حتی در پایان تست سرعت انحلال از هم پاشیده نشده و ساختمان گرد و کروی خود را حفظ می نمایند. حلالیت بالای متیل فنیدات سبب می گردد دارو به گونه ای یکنواخت (هموزن) در این ماتریکس پلیمری به دام افتد و قادر به آزادسازی کامل از آن نباشد. نتایج مشابهی را اخیراً خانم موتا، (28)، در پایان نامه خود گزارش نموده که در آن آزادسازی سه داروی (متفاوت از لحاظ محلولیت) دیکلوفناک سدیم، ایبوپروفن و متوپرولول تارترات از ماتریکس های پلیمری ادرژیت RL، ادرژیت RS و اتیل سلولز با هم مقایسه شده است. در تحقیق مذکور مشخص شد احتیاس دارو (و متعاقباً آزادسازی ناقص آن) در برخی از ماتریکس های پلیمری فوق الذکر با

پلت های ماتریکسی نشان داد در فرمولاسیون هایی که از کامپریتول یا اتیل سلولز استفاده شده است رهش دارو کند نشده و در عرض 15 دقیقه داروی موجود در پلت به طور کامل آزاد شده است. محققین این موضوع را به فروپاشی سریع ساختار ماتریکسی پلت در اثر تماس با محیط انحلال نسبت داده اند. در مقابل، پلت های ماتریکسی که در آن ها از کربومر 947 به عنوان پلیمر رتارد کننده (به میزان 7 درصد) استفاده شد، رهش دارو به آهستگی و با الگوی مشابه قرص ولتارن آهسته رهش صورت گرفت. (30)

به منظور تعیین مکانیسم آزادسازی دارو، مدل های کینتیکی آزادسازی مختلف (درجه صفر، درجه یک و هیگوجی) به کار گرفته شد و ضرایب همبستگی آن ها توسط ANOVA با یکدیگر مقایسه شد که در بیشتر فرمولاسیون ها اختلاف معنی دار ($P < 0.05$) بود. (جدول شماره 4) بررسی این ضرایب نشان داد آزادسازی دارو از بیشتر فرمولاسیون های پلت از کینتیک هیگوجی پیروی می کند.

از میان فرمولاسیون های مختلف تهیه شده، دو فرمولاسیون F_1 و F_2 با کارایی انحلال بالای 70 درصد در مدت 12 ساعت و آزادسازی اولیه نسبتاً سریع (حدود 50 درصد)، از الگوی مشابه با فرآورده آهسته رهش متیل فنیدات در فارماکوپه USP برخوردار بوده و احتمالاً می تواند غلظت خونی مناسبی را از دارو فراهم نماید و در دارودرمانی ADHD در کودکان مورد استفاده قرار گیرد.

سپاسگزاری

از حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در انجام این طرح پژوهشی قدرانی می شود.

References

1-Imai K, Tanaka N. Development Novel sustained-release system, Disintegration-controlled Matrix tablet (DCMT) with solid dispersion granules of nolvadipine. J Controlled Release 2005;108:386-95.
2-Prajapati CV, Patel RP, Prajapati BG. Formulation, optimization and evaluation of sustained release microsphere of ketoprofen. J Pharm Bioallied Sci 2012;4:101-3.

محلولیت آبی دارو نسبت معکوس دارد؛ به طوری که داروی بسیار محلولی مانند متوپرولول تارترات (یا محلولیت 3630mg/ml) پس از 24 ساعت تنها به میزان 10 درصد از ماتریکس اتیل سلولزی آزاد می شود، در حالی که این میزان در مورد دیکلوفناک سدیم (داروی نامحلول با محلولیت آبی 1 mg/ml) بیش از 80 درصد می باشد. (28)

در تهیه پلت های آهسته رهش علاوه بر پلیمرهای مورد استفاده در این تحقیق (ادراژیت RLPO، ادراژیت RSPO و HPMC) از پلیمرهای مختلفی نظیر سدیم آلژینات، اتیل سلولز و گریدهای مختلف کربومر استفاده شده است. (۲۹،۳۰). اخیراً پای و کوهلی، (29)، با تهیه پلت های ماتریکسی سترتالین به روش extrusion-spheronization، گزارش نمودند که کاربرد سدیم آلژینات به میزان 10-30 درصد (وزنی فرمولاسیون) همراه با اویسل به میزان 35-55 درصد، در صورتی که (سدیم آلژینات) تحت تاثیر کلسیم کلراید قرار گیرد، قادر به آزادسازی دارو در یک بازه زمانی 12 ساعته می باشد. در این پلت ها، کراس لینک شدن پلیمری توسط یون های کلسیم باعث کاهش نفوذ محیط انحلال به درون پلت و رهش آهسته دارو می گردد. جیجین و همکاران، (30)، نیز به تازگی مطالعه ای را در زمینه تهیه و ارزیابی برون تن و درون تن پلت های آهسته رهش ماتریکسی و مخزنی (روکش دار) دیکلوفناک پتاسیم انجام داده اند. این محققین برای ساخت پلت های ماتریکسی آهسته رهش (قابل مقایسه با مطالعه فعلی) در کنار اویسل (به میزان 40 تا 68 درصد وزن فرمولاسیون) از پلیمرهایی مانند اتیل سلولز، کربومر 947 و یا کومپریتول بهره برده اند. نتایج آزمایشات آزادسازی دیکلوفناک از

3-Howard CA, Loyd VA, Nicholas GP. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery system. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2010.P.260-74.

4-Krowczynski L. Extended-Release dosage forms. Florida: CRC press Inc; 1987.P. 1-30,180-2,200-210.

5-Gilbert SB, Christopher TR. Modern pharmaceuticals. 3rd ed. New York: Marcel Dekker Inc; 2002.P.575-609.

- 6-Ghebre IS. Pharmaceutical pelletization technology. New York: Marcel Dekker; 1989.P.1-13,71-84,145-85,187-216.
- 7-The united state pharmacopeia and the national formula. 31th ed. Washington: The united state pharmacopeia convention; 2008.P.2681-3.
- 8-De Sousa A, Kalra G. Drug therapy of attention deficit hyperactivity disorder: Current trends. *Mens Sana Monogr* 2012;1: 45-69
- 9-Lavy E, Prise U, Soldani G, Neri D, Brandriss N, Bar Chaim A, et al. Pharmacokinetics of methylphenidate after oral administration of immediate and sustained-release preparations in Beagle dogs. *Ver J* 2011;189:336-40.
- 10-Baumeister AA, Henderson K, Pow JL, Advokat C. The early history of the neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder. *J Hist Neurosci* 2012;21:263-79.
- 11-Wigal SB. Efficacy and safety Limitation of ADHD Pharmacotherapy in children and adult. *CNS Drugs* 2009;23:21-23.
- 12-King S, Griffin S. A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamphetamine and atomoxetine for the treatment of ADHD in children and adolescents. *Health Technol Assess* 2006; 23:143-6.
- 13-Sulzer D, Sanders MS, Poulsen NW. Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines. *Prog Neurobiol* 2005; 75: 406-33.
- 14-Iversen L. Neurotransmitter transporters and their impact on the development of psychopharmacology. *Br J Pharmacol* 2006;147:82-8.
- 15-Markowitz JS, Logon BK, Diamond F. Detection of the novel metabolite methylphenidate after methylphenidate overdose with alcohol congestion. *J clin Psychopharmacol* 1999;19:362-6.
- 16-Emilene BSS, Maira JC, Cristiane M, Felipe S, Carlos AN, Angela TSW. Methylphenidate affects memory, brain-derived neurotrophic factor immunocontent and brain acetylcholinesterase activity in the rat. *Neurobiol Learn Mem* 2010;94: 247-53.
- 17-Robert LF. Clinical manual of child and adolescent psychopharmacology. *American Psychiatric Pub* 2008;8:58-9.
- 18-Michie H, Podczek F, Newton JM. The influence of plate design on the properties of pellets produced by extrusion and spherization. *Int J Pharm* 2012;434:175-82.
- 19-Swarbrick J, Boylan JC. Encyclopedia of pharmaceutical technology. Vol 20. NY, Marcel Dekker, Inc; 1995.P.369-442.
- 20-Siepmann F, Muschert S, Flament MP, Leterme P, Gaypot A. Controlled drug release from Gelucire-Based matrix pellets: experiment and theory. *Int J pharm* 2006;317: 136-43.
- 21-Shargel L, Yu A, Wu-Pong S. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics, 6th ed. Norwalk: Prentice-Hull Inc; 2012.P.1-38.
- 22-Tavakoli N, Varshosaz J, Dorkoosh F, Motaghi S, Tamaddon L. Development and evaluation of a monolithic floating drug delivery system for acyclovir. *Chem Pharm Bull* 2012;60:172-7.
- 23-Haring A, Rabiskova M. Extrusion/spherization: an important method for the production of the pellet dosage form. *Ceska Slov Farm* 2007;56:11-6.
- 24-Abdalla A, Mader K. Preparation and characterization of a self-emulsifying pellet formulation. *Eur J Pharm Biopharm* 2007; 66:220-6.
- 25-Yadav D, Survase S, Kumar N. Dual coating of swellable and rupturable polymers on Glipizide loaded MCC pellets for pulsatile delivery: Formulation design and in vitro evaluation. *Int J Pharm* 2011;419: 121-30.
- 26-Aguilar-de-Leyva A, Sharkawi T, Bataille B, Baylac G, Caraballo I. Release behavior of clozapine matrix pellets based on percolation theory. *Int J Pharm* 2011; 133-41.
- 27-Zhang Y, Wang R, Wu J, Shen Q. Characterization and evaluation of self-microemulsifying sustained-release pellet formulation of puerarin for oral delivery. *Int J Pharm* 2012;427:337-44.
- 28-Mota J. Matrix and reservoir type oral multiparticulate drug delivery system. Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades des Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.). Berlin; 2010.P.39, 42,47.
- 29-Pai R, Kohli K. Extended release matrix pellets: preparation and compression into disintegrating tablet. *Int J Drug Del* 2011; 8:329-39.
- 30-Fu J, Wang X, Xu L, Meng J, Weng Y, Li G, et al. Preparation and in vitro-in vivo

evaluation of double layer coated and matrix sustained release pellet formulations

of diclofenac potassium. Int J Pharm 2011; 406:84-90.

Preparation of Methylphenidate Controlled Drug Release System For Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder(ADHD) Through Pelletization Process

Tavakoli N^{*1}, Tabbakhian M¹, Soroush M¹

(Received: 7 Jan. 2013

Accepted: 30 May. 2013)

Abstract

Introduction: Methylphenidate (MPH), a mild psychostimulant drug administered orally in ADHD has a short 2-4 hours half life and 3-5 hours duration of action. Thus, frequent MPH administration is required to maintain its therapeutic blood level. The main objective of the present study was to utilize simple pelletization technique to prepare MPH pellets suitable for the once daily dosing schedule.

Materials & Methods: MPH matrix pellets consisting Avicel, lactose and different amounts of some polymers were prepared by extrusion-spheronization technique. The particle size of the pellets was determined by the sieve analysis. Hardness, weight variation and disintegration time of pellets were also evaluated. The drug dissolution study was carried out in 500 ml water at 37°C using USP apparatus (paddle) at 50 rpm for 12 hours. The content uniformity of pellets was also determined according to the USP guidelines.

Findings: Most 11 pellet formulations had acceptable physical properties with regard to size distribution, sphericity, flowability, crushing strength and friability. MPH pellets comprising Avicel 60% and Eudragit RSPO & RLPO 5% were, however, released the drug in a more time-controlled manner than other formulations with the release of 70% of its drug content after 420 min. Hardness and pellet size did not have significant effects on drug release from pellets.

Discussion & Conclusion: Pelletization can be used to produce MPH pellets exhibiting a dual release pattern of a burst release followed by a slower release rate. This can benefit patients with avoiding repeated dose administration and improve their compliance.

Keywords: methylphenidate, pellet, dual release pattern, sustained release

1. Dept of Pharmaceutics, School of Pharmacy & Novel Drug Delivery Systems Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2. Dept of Pharmaceutics, School of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
* (corresponding author)