



اشکال دارویی خوراکی جامد با رهش اصلاح شده و سامانه‌های مربوط به آن

ترجمه: دکتر رضا نیازی

بخش تحقیق و توسعه شرکت داروسازی حکیم

به‌عنوان مکانیسم‌های اصلاح رهش در اشکال دارویی.

۵- آشنایی با مطالعات برون‌تن و درون‌تن^۱ اشکال دارویی با رهش اصلاح شده و تفاوت این مطالعات در اشکال دارویی خوراکی رایج با رهش سریع.

۶- آشنایی با شاخص‌های کاربردی در بررسی همبستگی برون‌تن - درون‌تن^۱ در فرآیند توسعه فرآورده‌های خوراکی پیوسته رهش. اغلب فرآورده‌های با رهش اصلاح شده، قرص‌ها و یا کپسول‌هایی هستند که تجویز خوراکی داشته و به همین دلیل مطالب ارائه

انتظار می‌رود با مطالعه مطالب ارائه شده، تسلط نسبی در خصوص مفاهیم زیر به دست آید.

۱- ایجاد تمایز و فهم انواع مختلف اشکال دارویی خوراکی جامد با رهش اصلاح شده. ۲- مقایسه و تحلیل مزایا و معایب انواع اشکال دارویی با رهش اصلاح شده.

۳- آشنایی با شاخص‌های مهم فیزیکوشیمیایی یک دارو که آن را جهت اصلاح رهش مناسب می‌سازد.

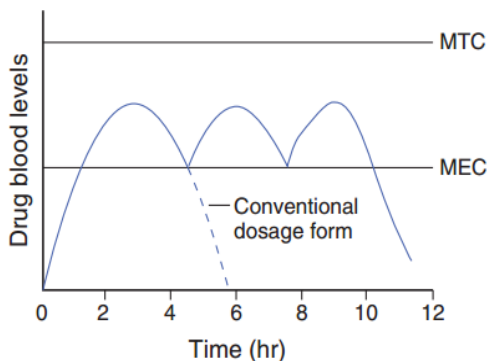
۴- آشنایی با Microencapsulation، Embedding، Osmotic Ion exchange pump.

در دستگاه گوارش آغاز می‌شود. همان‌طور که می‌دانیم این روکش‌ها، ماده دارویی را از تخریب در برابر مایع معدی محافظت می‌نمایند و از تحریک و آسیب ناشی از ماده مؤثره به معده جلوگیری می‌کنند. فرآورده‌های با رهش پیوسته نیز براساس الگویی کنترل شده، در بازه زمانی و سرعت از پیش مشخص شده، سبب آزادسازی داروی مورد نظر در محل مطلوب، برای دستیابی به سطح غلظت خونی بهینه دارو خواهند شد.

مبانی آهسته‌سازی رهش داروها

اگر چه اغلب داروها اثرات طولانی نداشته و به منظور دستیابی به نتایج مطلوب درمانی، روزانه چند مرتبه تجویز می‌شوند، بعضی از داروها ذاتاً طولانی اثر بوده و تجویز یک مرتبه در روز خوراکی آن‌ها، به منظور ایجاد غلظت خونی کافی و متعاقب آن اثرات درمانی مطلوب، کفایت می‌کند. این داروها معمولاً به شکل رایج و در قالب اشکال دارویی با رهش سریع فرموله می‌شوند. در خصوص داروهای با اثرات کوتاه‌تر، تجویز متعدد دارو در طول روز، سبب خطا در مصرف و عدم تحمل بیمار نسبت به رژیم درمانی خواهد شد. علاوه بر این اشکال دارویی رایج با رهش سریع، زمانی که بیش از یک مرتبه در طول روز تجویز می‌شوند، سبب ایجاد قله‌ها و دره‌هایی در نمودار غلظت خونی - زمان خواهند شد (شکل ۱). اگر دوز دارویی طبق

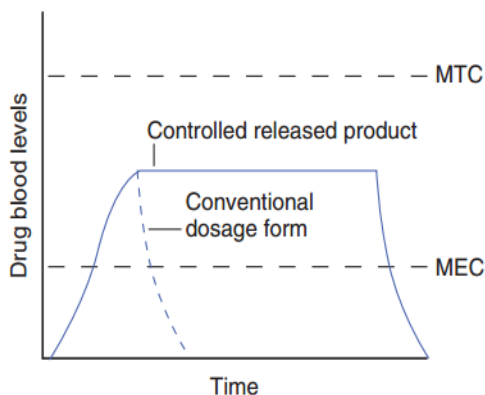
شده، علیرغم وجود دیگر اشکال دارویی با رهش اصلاح شده شامل اشکال چشمی، تزریقی، زیرپوستی و واژینال بر اشکال خوراکی جامد با این نوع آزادسازی، متمرکز خواهد بود. آمارها نشان می‌دهند که فروش داروهای نسخه‌ای در آمریکا، در سال ۲۰۰۶ به عدد ۲۷۴/۹ میلیارد دلار رسیده و سال‌های بعدی آن، افزایش ۸/۳ درصدی داشته است. در این خصوص دو نیروی محرک در القاء و ایجاد چنین بازاری نقش داشته است: ۱- عوامل مرتبط با بیمار ۲- عوامل نشأت گرفته از بازار. شایان توجه است در فرآیند توسعه یک دارو، معرفی مولکول‌های دارویی جدید، معرفی اولین فرآورده و به دنبال آن امکان ایجاد پتنت‌های جدید، به منظور توسعه فرمولاسیون‌های با رهش کنترل شده یک فرآورده با رهش سریع مطرح می‌گردد. نتیجه این فرآیند مطرح شدن مصارف درمانی جدید برای این فرآورده‌ها می‌باشد، که ظرفیت‌های مالی و بازار جدید و جذابی را جهت شرکت داروسازی فراهم خواهد نمود. Augmentin (XR) شرکت داروسازی GSK و Cipro (XR) شرکت داروسازی Bayer در مقابل اشکال رایج دارویی با رهش سریع، فرآورده‌های با رهش اصلاح شده می‌توانند آزادسازی پیوسته و یا با تاخیر دارو را فراهم نمایند. اغلب فرآورده‌های با رهش تأخیری قرص‌ها و یا کپسول‌های با روکش روده‌ای^۲ هستند، که در عبور از معده هیچ‌گونه آزادسازی نداشته و بعد از آن، رهش دارو



شکل ۱- نمودار غلظت خونی دارو در برابر زمان، جهت اشکال دارویی رایج جامد با رهش سریع و فرآورده‌های با اثر چندگانه.

که به دنبال آن عوارض جانبی دارو مشاهده می‌گردد. از طرف دیگر، فراموشی در مصرف دوز دارویی، سبب ورود به محدوده پایین‌تر از حداقل غلظت مؤثر دارو^۴ شده و سبب افت اثرات مطلوب درمانی خواهد شد.

رژیم درمانی تجویز نشود، غلظت مؤثر و بهینه لازم جهت اثرات مطلوب درمانی فراهم نخواهد شد. همچنین تعدد تجویز دارو ممکن است سبب ورود به محدوده بالاتر از حداکثر غلظت سمی^۲ (شکل ۲) شده



شکل ۲- نمودار غلظت خونی دارو در برابر زمان در اشکال دارویی رایج جامد با رهش سریع و فرآورده‌های با رهش کنترل شده.

مزایا و معایب اصلاح رهش در اشکال دارویی خوراکی جامد

بعضی از مزایای سامانه‌های با رهش پیوسته در جدول (۱) بیان شده است. معایب آن عبارتند از:

- ۱- انعطاف‌پذیری کم این اشکال رهش در تنظیم دوز دارویی رژیم مربوط،
- ۲- خطر رهش ناگهانی^۵ همه داروهای موجود در فرآورده و
- ۳- عدم کارکرد مناسب فن‌آوری مربوط

واژه‌شناسی

فرآورده‌های دارویی با شکل رهش پیوسته، برای نخستین بار در اواخر دهه ۱۹۴۰ و اوایل ۱۹۵۰ مطرح شد. در خلال این سال‌ها واژگان و اصطلاحات بسیاری از جمله رهش پیوسته (SR)، عمل پیوسته (SA)، عمل طولانی شده (PA)، رهش کنترل شده (CR)، رهش پایدار (SR)، رهش زمانبند (TR) و رهش

قرص‌ها و کپسول‌های با رهش پیوسته به‌طور معمول روزانه یک یا ۲ مرتبه و درمقابل شکل‌های با رهش سریع، سه یا چهار مرتبه در روز به منظور دستیابی اثرات درمانی مشابه، تجویز می‌شوند. به‌طور معمول فرآورده‌های با رهش پیوسته در شروع با آزادسازی سریع دارو سبب اثرات مطلوب درمانی و ایجاد غلظت خونی موثر شده و به دنبال آن آزادسازی تدریجی مقادیر باقی مانده دارو، به منظور نگهداری غلظت درمانی مؤثر در بازه تعیین شده اتفاق می‌افتد. سطح پلاسمایی ایجاد شده به دنبال رهش آهسته دارو، در اغلب اوقات بیمار را از دوزهای شبانه بی‌نیاز و به دنبال آن افزایش تحمل بیمار را به دنبال خواهد داشت. برای سامانه‌های دارورسانی غیرخوراکی با رهش کنترل شده مانند پیچ‌های پوستی، الگوی آزادسازی دارو از ۲۴ ساعت تا ۳ ماه می‌تواند به طول بیانجامد.

جدول ۱- مزایای اشکال دارویی پیوسته رهش و برابر اشکال دارویی رایج با رهش سریع

مزایا	شرح مزیت
نوسان کمتر سطح غلظت خونی دارو	با کنترل سرعت آزادسازی، قله‌ها و دره‌ها در نمودار سطح غلظتی خونی دارو-زمان از بین می‌رود.
کاهش تعدد دوزرسانی	فرآورده‌های پیوسته رهش دارورسانی طولانی‌تر نسبت به تک دوز دارند. بنابراین، نسبت به اشکال رایج تعدد مصرف کمتری دارند.
افزایش تحمل و رضایت بیمار	به دلیل تعدد دوزرسانی کمتر، احتمال فراموشی مصرف دارو توسط بیمار کاهش یافته و به دنبال آن آسودگی بیشتر بیمار در طول روز و شب را موجب خواهد شد.
کاهش عوارض جانبی	به دلیل قرارگیری بیشتر غلظت دارو در بازه درمانی، عوارض جانبی نامطلوب کمتر مشاهده می‌شود.
کاهش کلی هزینه مراقبت سلامت	اگرچه هزینه ابتدایی اشکال دارویی پیوسته رهش نسبت به اشکال رایج بیشتر می‌باشد، هزینه‌ها کلی درمان بیماری به دلیل ارتقاء مزایای درمانی، عوارض جانبی کمتر، کاهش زمان صرف شده توسط پرسنل مراقبتی سلامت، به منظور تجویز و توزیع و پایش بیمار، کاهش خواهد یافت.

ایجاد می‌کند. در ادامه، انواع رایج اشکال با رهش اصلاح شده بررسی می‌شوند.

رهش پیوسته - سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) شکل دارویی پیوسته رهش به این شکل تعریف می‌کند: شکلی که سبب کاهش تعدد مصرف دارو شده، در حالی که این تعدد مصرف در اشکال دارویی رایج مانند اشکال با رهش سریع و محلول‌ها اجتناب‌ناپذیر می‌باشد.

رهش تأخیری - در این شکل دارویی طراحی به گونه‌ای انجام شده است تا آزادسازی دارو در یک زمان مشخص را، بعد از مصرف دارو انجام می‌دهد. تأخیر ایجاد شده می‌تواند براساس زمان و یا براساس تاثیر شرایط محیطی مانند pH دستگاه گوارشی باشد. **رهش دوگانه** - اشکال با رهش دوگانه معمولاً شامل ۲ دوز دارویی مجزا می‌باشند، که در آن یک مورد رهش سریع و دیگری رهش تأخیری و یا پیوسته را بر عهده خواهد داشت. برای مثال، قرص‌های دولایه به این صورت آماده می‌شوند که یک لایه آزادسازی سریع دارو را داشته باشد و لایه دیگر به گونه‌ای طراحی شده، که داروی دوم را با الگوی رهش پیوسته آزاد نماید.

داروهای انتخابی جهت فرآورده‌های پیوسته رهش

همان‌طور که همه داروها جهت فرمولاسیون فرآورده‌های پیوسته رهش مناسب نیستند، همه بیماری‌ها نیز جهت

طولانی (LA)، توسط تولیدکنندگان به منظور توصیف نوع فرآورده و ویژگی‌های آن استفاده شده است. اگرچه این واژه‌ها گاهی اوقات به جای یکدیگر و غالباً جهت توصیف اشکال دارویی خوراکی استفاده می‌شوند، باید توجه داشت که با نوع الگوی آزادسازی فرآورده تطابق داشته باشند. باید طراحی و عملکرد مربوط به فرمولاسیون فرآورده، بسته به مدل آزادسازی بررسی شده، تا ویژگی و شاخص‌های آزادسازی مربوط به آن ارزیابی شوند. برای مثال، دارورسانی با سرعت کنترل شده جهت انواع خاصی از سامانه‌های دارورسانی به کارگرفته می‌شود، که سرعت دارورسانی از طریق ویژگی نوع فرمولاسیون مورد استفاده کنترل می‌شود. در این حالت آزادسازی داروی مورد نظر متاثر از شرایط فیزیولوژیک و محیطی مانند pH و زمان انتقال دارو در دستگاه گوارشی نمی‌باشد.

رهش اصلاح شده

در سال‌های اخیر رهش اصلاح شده جهت توصیف کلی اشکال دارویی که ویژگی‌های آزادسازی دارویی آن‌ها، براساس بازه زمانی و محل آزادسازی می‌باشد، به کار می‌رود. این فرآورده‌ها به گونه‌ای طراحی شده تا ویژگی‌های و مزایای درمانی‌ای را که ذکر گردید، نسبت به اشکال رایج با رهش سریع داشته باشند. فارماکوپه ایالت متحده آمریکا (USP) در دارورسانی با رهش اصلاح شده، بین نوع رهش تأخیری و رهش پیوسته تمایز

باشند. داروهای با جذب ضعیف و با سرعت جذب غیرقابل پیش‌بینی و متفاوت، انتخاب‌های مناسبی جهت فرآورده‌های پیوسته رهش نمی‌باشند.

۳- داروهایی که در دوزهای نسبتاً کم تجویز می‌شوند، جهت رهش پیوسته مناسب هستند. داروهای با مقدار دوزهای بالا که تعداد مصرف در طول روز نیز دارند، به دلیل این که حفظ سطح غلظت خونی دارو در محدوده مناسب، سبب بزرگ‌تر شدن قرص یا کپسول و به دنبال آن بلع توسط بیمار مشکل می‌شود، مناسب نخواهند بود.

۴- داروهایی که حاشیه ایمنی مطلوبی دارند. این حاشیه ایمن در قالب پنجره درمانی^۶ اندازه‌گیری می‌شود، که از تقسیم میانه دوز سمی بر میانه دوز درمانی مؤثر به دست می‌آید. برای بسیاری از داروهای قوی (Potent)، پنجره درمانی ممکن است باریک و یا بسیار کوچک باشد. داروهای با پنجره درمانی بزرگ‌تر، ایمن‌تر می‌باشند. داروهایی که دوز بسیار کوچک دارند و پنجره درمانی باریک دارند، انتخاب مناسبی جهت فرآورده‌های پیوسته رهش نمی‌باشند. به دلیل محدودیت‌های فناوری‌های موجود در عدم کنترل دقیق سرعت آزادسازی، خطر آزادسازی ناگهانی دارو وجود دارد. همچنین خطاهای بیمار در مصرف دارو (مانند جویدن واحد دارویی) نیز می‌تواند سبب ایجاد سطح غلظت خونی سمی شود.

درمان به چنین فرآورده‌هایی نیاز ندارند. نوع دارو و مصرف درمانی آن، در تعیین نوع آزادسازی دارو در فرمولاسیون نقش تعیین کننده دارد. به منظور توسعه موفق فرآورده‌های با رهش پیوسته، دارو باید با سرعت از پیش تعیین شده آزاد و در مایعات دستگاه گوارش حل شود. همچنین دارو باید زمان ماندگاری مناسب در دستگاه گوارش داشته و به گونه‌ای جذب شود که با مقادیری از دارو که متابولیزه و دفع می‌شود، جایگزین گردد. به‌طور کلی، داروهای مناسب جهت استفاده در فرمولاسیون‌های با رهش پیوسته باید این خصوصیات را داشته باشند:

۱- سرعت جذب و دفع خیلی آهسته و خیلی سریع نداشته باشند. داروهای با سرعت جذب و دفع پایین به‌صورت ذاتی طولانی اثر بوده و ساخت آن‌ها به شکل پیوسته رهش ضرورتی ندارد. داروهای با نیمه عمر بسیار کوتاه (کمتر از ۲ ساعت)، به دلیل نیاز چنین فرمولاسیون‌هایی به مقادیر زیاد دارو، کاندیداهای خوبی جهت رهش پیوسته نمی‌باشند. همچنین داروهایی که عملکرد آن‌ها متأثر از سیستم آنزیمی می‌باشد، به دلیل اثر طولانی‌تر گزینه مناسبی جهت پیوسته سازی رهش نمی‌باشند.

۲- جذب از طریق سیستم گوارشی به‌صورت یکنواخت باشد. داروهایی که به‌صورت پیوسته رهش ساخته می‌شوند، باید محلولیت مایی خوبی داشته و زمان ماندگاری کافی در دستگاه گوارشی داشته

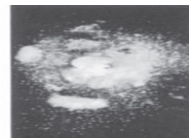
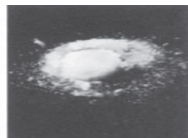
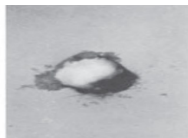
دانه‌های روکش شده، گرانول‌ها و میکروسفرها

در این سامانه‌ها، دارو در سطح دانه‌ها، پلت‌ها و گرانول‌ها توزیع می‌گردد. با استفاده از دیگ‌های روکش سنتی و یا سیستم روکش سوسپانسیون تحت فشار هوا، محلولی از ماده مؤثر دارویی، روی دانه‌های کوچک غیرفعال و ساخته شده از شکر، نشاسته و یا دانه‌های کروی میکروکریستالین سلولز قرار می‌گیرند. اندازه دانه‌های ساخته شده با شکر و نشاسته بین ۸۵۰-۴۲۵ میکرومتر می‌باشد. در صورتی که اندازه دانه‌های کروی میکروکریستالین سلولز ۶۰۰-۱۷۰ میکرومتر می‌باشد و نسبت به دانه‌های کروی بر پایه شکر در خلال تولید، پایداری بیشتری دارند. اگر دوز دارو زیاد باشد، از خود دارو به‌عنوان مواد ساخت گرانول استفاده می‌شود. بعضی از این گرانول‌ها به منظور رهش سریع، روکش نمی‌شوند. سایر گرانول‌ها (نزدیک به ۲/۳ تا ۳/۴) با ترکیبات چرب مانند موم زنبور عسل، موم کربنبا، گلیسرین منواستئارات، ستیل الکل و مواد سلولزی مانند اتیل سلولز روکش می‌شوند.

۵- داروهای مورد استفاده در درمان بیماری‌های مزمن نسبت به بیماری‌های حاد انتخاب مناسب‌تر هستند. در رژیم‌های درمانی مورد استفاده در بیماری حاد، نیاز بیشتری به تنظیم دارورسانی توسط پزشکان وجود دارد، که این امکان در فرآورده‌های پیوسته رهش با محدودیت مواجهه است.

فناوری رهش پیوسته در اشکال دارویی خوراکی جامد، با تأثیر بر سرعت آزادسازی دارو، کاهش سرعت حرکت و افزایش زمان ماندگاری اشکال دارویی، هنگام عبور از دستگاه گوارش به‌دست می‌آید. سرعت آزادسازی دارو در اشکال دارویی خوراکی جامد از طریق الگوهای زیر کنترل می‌شود.

- ۱- اصلاح انحلال دارو از طریق کنترل میزان نفوذ و مواجهه مایعات بیولوژیک با دارو و استفاده از روکش‌های سدکننده،
- ۲- کنترل سرعت انتشار دارو از شکل دارویی و
- ۳- واکنش شیمیایی و فعل و انفعالات بین مایعات بیولوژیک و ماده مؤثره دارویی و یا روکشی که در فرمولاسیون در نظر گرفته شده است.



شکل ۳- کپسول Spansule در پوکه سخت ژلاتینی که شامل صدها پلت کوچک آهسته رهش می‌باشد و یک پلت آن در مواجهه با مایعات بیولوژیک از هم گسسته شده است.

در دستگاه گوارش می‌شود که در شکل (۳) قابل مشاهده است.

سامانه‌های چند قرصی

در این سامانه‌ها، قرص‌های پرس شده کروی کوچک با قطر ۳ الی ۴ میلی‌متر، به منظور ایجاد تنوع در خصوصیات آزادسازی ساخته شده، که می‌توانند در کپسول‌های ژلاتین قرار گیرند. هر کپسول می‌تواند حاوی ۸ تا ۱۰ قرص کوچک (Minitablet) می‌باشد. بعضی از قرص‌ها به صورت روکش نشده با الگوی رهش سریع و بعضی دیگر که روکش شده هستند، رهش پیوسته دارو را فراهم می‌آورند.

داروهای Microencapsulated

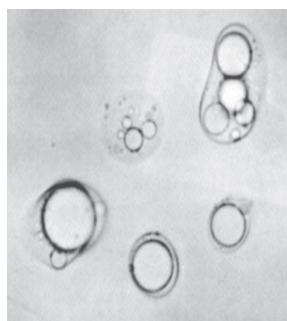
میکروانکپسوله کردن فرآیندی است که در آن، مواد به شکل جامد، مایع و یا گاز در ذراتی با ابعاد میکروسکوپی قرار گرفته و روکش نازکی دور این مواد را می‌پوشاند. این فرآیند در سال ۱۹۳۰ به‌عنوان جایگزین در تمیز کاری کاغذهای و ورقه‌ها کربنی، در صنعت ماشین‌آلات مورد استفاده قرار گرفت و در ادامه توسعه این موضوع، مقدمه‌ای جهت توسعه میکروانکپسوله کردن مواد از جمله داروها گردید. به‌طور معمول از ژلاتین به‌عنوان ماده شکل دهنده پوشش میکروکپسول استفاده می‌شود. همچنین از پلیمرهای صناعی مانند پلی‌وینیل‌الکل، اتیل سلولز، پلی‌وینیل کلراید به این منظور

در ادامه، گرانول‌های با ضخامت روکش متفاوت، جهت دستیابی به خصوصیات آزادسازی موردنظر باهم مخلوط می‌شوند. مواد روکش گاهی اوقات رنگی هستند تا گرانول‌ها و یا دانه‌های روکش شده متمایز باشند و علاوه بر آن، خود فرآورده نیز از سایر محصولات متمایز شود. پس از اختلاط کامل، گرانول‌ها در کپسول قرار گرفته شود یا به شکل قرص تولید می‌شوند. روکش‌های با پایه آب متنوعی برای مثال (FMC Corporation) Surelease (Colorcon), Aquecoat در بازار هستند که از اتیل سلولز و پلاستی سائزر، به‌عنوان مواد جانبی استفاده می‌نمایند. از مزایای روکش‌های با پایه آبی عدم استفاده از مواد خطرناک و به دنبال آن، نبود مخاطرات محیطی ناشی از استفاده حلال‌های آلی می‌باشد. با ایجاد تغییر در نوع مواد پلیمر به کار رفته در روکش و ضخامت روکش‌ها، می‌توان سرعت نفوذ مایعات دستگاه گوارش و به دنبال آن انحلال دارو را تحت تأثیر قرار داد. طبیعتاً افزایش ضخامت روکش سبب مقاومت بیشتر در برابر نفوذ مایعات دستگاه گوارش و تأخیر در آزادسازی دارو خواهد شد. به‌طور معمول، دانه‌های روکش شده حدود یک میلی‌متر قطر دارند. این ترکیبات حاوی بیش از ۱۰۰ دانه در واحد دارویی می‌باشند، که ۳ یا ۴ الگوی آزادسازی خواهند داشت. تنوع الگوهای آزادسازی، علاوه بر فراهم نمودن انواع سرعت‌های مطلوب رهش آهسته، سبب دارورسانی هدفمند در بخش موردنظر

مواد تشکیل دهنده دیواره یک میکروکپسول، به‌طور معمول بین ۲ تا ۲۰ درصد وزن کل آن را دربر می‌گیرد. سرعت آزادسازی دارو می‌تواند متأثر از تغییر درنسبت هسته به دیواره، نوع پلیمر استفاده شده جهت پوشش هسته و روش میکرو انکپسوله کردن باشد. یکی از مزایای میکرو انکپسوله کردن این است که، دوز دارویی تجویز شده به قسمت‌های کوچک تبدیل شده، که به دلیل سطح تماس بیشتر، می‌تواند جذب دارو را از طریق بهبود یکنواختی غلظت دارویی در ناحیه خونی افزایش دهد. برای مثال، پتاسیم کلراید دارویی است که در حال حاضر در بازار موجود می‌باشد و به شکل دارویی پیوسته رهش میکرو انکپسوله فرموله شده است (Micro-K Extencaps, A.H. Robins).

در شماره‌های آتی ادامه موارد اشاره شده در مقدمه، بحث و بررسی می‌شوند.

استفاده می‌شود. فرآیند انکپسوله کردن با انحلال مواد شکل دهنده پوشش، مانند ژلاتین در آب آغاز می‌شود. سپس، موادی که باید انکپسوله شوند اضافه شده و ۲ فاز به خوبی باهم مخلوط می‌شوند. در این فرآیند به همراه موادی که قرار است به ذرات با اندازه کوچک‌تر شکسته و انکپسوله شوند، محلول‌های ثانویه مانند آکاسیا اضافه می‌شوند. مواد اضافه شده و اختلاط مناسب، سبب تغییر شکل ژلاتین به قطرات مایع کوچک تغلیظ شده می‌گردند. در این قطرات یک فیلم و یا روکش اطراف ذرات ماده دارویی را احاطه نموده و به دنبال آن کشش سطحی بین آب باقیمانده و یا حلال با مواد دیواره، به‌طور قابل توجهی کاهش خواهد یافت. نهایتاً به دنبال آن یک فیلم محکم روی ذره باقی خواهد ماند (شکل ۴). میکروکپسول‌های نهایی خشک شده جریان‌پذیری و حرکت مناسبی دارند.



شکل ۴- میکروکپسول‌های روغن معدنی در یک کواسروات ژلاتین - آکاسیا (Courtesy of James C. Price, PhD, College of Pharmacy, University of Georgia)

زیرنویس‌ها

1. In vitro–in vivo correlations
2. Enteric coat
3. Maximum Toxic Concentration
4. Minimum Effective Concentration
5. Dose dumping
6. Therapeutic index

منبع

Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Eleventh Edition (2018)