Journal of North Khorasan University of Medical Sciences
No 66, Volume 17, Issue 2

Check for updates

Original Article

Preparation and Evaluation of Pellets Containing Ellagic Acid for Targeted Drug Delivery in Vitro

Hossein Shahdadi Sardou[1], Mohammadreza Abbaspour[2], Mohammad Ghanimatdan[3], Abolfazl Shakeri[4], Davoud Salarbashi[5], Abbas Akhgari[6]*

[1] Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[2] Professor of the Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[3] General Doctor of Pharmacy Student, Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[4] Assistant Professor, Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[5] Associate Professor, Department of Clinical Biochemistry, Nutrition and Food Sciences, Faculty of Medicine, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran
[6] Associate Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

***Corresponding author:** Abbas Akhgari, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. Email: akhgaria@mums.ac.ir

DOI: 10.32592/nkums.17.2.63

How to Cite this Article:
Shahdadi Sardou H, Abbaspour MR, Ghanimatdan M, Shakeri A, Salarbashi D, Akhgari A. Preparation and Evaluation of Pellets Containing Ellagic Acid for Targeted Drug Delivery in Vitro. J North Khorasan Univ Med Sci. 2025;17(2):63-74. DOI: 10.32592/nkums.17.2.63

Received: 22 September 2024
Accepted: 24 December 2024

Keywords:
Colon-Targeted Drug Delivery
Ellagic Acid
Extrusion-Spheronization
Inflammatory bowel disease
Pellet

Abstract

Introduction: The studies have shown that the antioxidant compounds of ellagic acid can reduce the symptoms of inflammatory bowel disease (IBD). This study aimed to prepare and evaluate a new drug delivery system for pellets containing ellagic acid to the end parts of the Gastrointestinal Tract (GIT).

Materials and Methods: The pellets were made using the extrusion-spheronization technique. Moreover, the physicochemical properties, including particle size distribution, image analysis, Scanning Electron Microscopy (SEM), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIS), Differential Scanning Calorimetry (DSC), and in vitro tests of drug release under simulated laboratory conditions of stomach, small intestine, and colon were investigated in this study.

Results: The manufactured pellets were spherical and had a smooth surface. The particle size distribution analysis demonstrated that the majority of the pellets have sizes in the range of 710-1400 µm. These pellets slowly released their drug content in a similar medium of GIT. Evaluation of the stereomicroscope images of the pellets using the Image Analysis software showed that the aspect ratio and sphericity were 1.08±0.13 and 0.88±0.09, respectively. The SEM images showed that the pellets had a smooth and uniform surface. DSC and FTIR tests showed the absence of interference between the drug and the excipients used in making the pellet.

Conclusion: The optimized pellet formulation (avicel 60%, lactose 28%, and polyvinylpyrrolidone 2%) demonstrated uniform drug release in media simulating the small intestine and colon.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-04]

Copyright *© 2025 The Author(s); Published by Journal of North Khorasan University of Medical Sciences. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses /by-nc/4.0/) which permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.*

مجله دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی
دوره ۱۷، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۴

مقاله پژوهشی

تهیه و ارزیابی پلت‌های حاوی الاژیک‌اسید برای دارورسانی هدفمند به روش برون‌تن

حسین شهدادی ساردو[۱]، محمدرضا عباس‌پور[۲]، محمد غنیمت‌دان[۳]، ابوالفضل شاکری[۴]، داود سالارباشی[۵]، عباس اخگری[۶]*

[۱] گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۲] استاد گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۳] دکتری عمومی داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۴] استادیار گروه فارماکوگنوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۵] دانشیار گروه آموزشی بیوشیمی بالینی، تغذیه و علوم غذایی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گناباد، ایران
[۶] دانشیار گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

*نویسنده مسئول: عباس اخگری، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. ایمیل: akhgaria@mums.ac.ir

DOI: 10.32592/nkums.17.2.63

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۷/۰۱
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۰/۰۴

واژگان کلیدی:
پلت
اکستروژن-اسفرونایزیشن
بیماری التهابی روده
الاژیک اسید
دارورسانی به کولون

چکیده

مقدمه: مطالعات نشان می‌دهند که ترکیبات آنتی‌اکسیدانی الاژیک‌اسید می‌تواند علائم بیماری التهابی روده (IBD) را کاهش دهد. به همین منظور، هدف از این مطالعه، تهیه و ارزیابی یک سیستم دارورسانی نوین به قسمت‌های انتهایی دستگاه گوارش (GIT) برای پلت‌های حاوی الاژیک‌اسید است.

روش کار: پلت‌ها با بهره‌گیری از متد اکستروژن-اسفرونایزیشن تهیه شدند و ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی آن‌ها شامل توزیع اندازه ذرات، آنالیز تصویری، میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)، طیف‌سنجی مادون قرمز (FTIR)، گرماسنجی روبشی تفاضلی (DSC) و همچنین تست‌های آزادسازی دارو در شرایط آزمایشگاهی شبیه‌سازی‌شده معده، روده کوچک و کولون مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: پلت‌های ساخته‌شده کروی‌شکل و دارای سطح صاف بودند. توزیع اندازه ذره‌ای این پلت‌ها نشان داد عمده پلت‌ها سایزی بین ۷۱۰ تا ۱۴۰۰ میکرومتر دارند. این پلت‌ها محتوای دارویی خود را به‌آهستگی در محیط مشابه روده آزاد کردند. بررسی تصاویر استریومیکروسکوپ پلت‌ها با نرم‌افزار ایمیج نشان داد که نسبت دو قطر و کرویت به‌ترتیب ۰/۱۳ ± ۱/۰۸ و ۸۸/۰۹ ± ۰/۰ میلی‌متر است. بررسی تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی نیز تأیید کرد که پلت‌ها سطحی صاف و یکنواخت دارند. آزمون‌های گرماسنجی روبشی تفاضلی و طیف‌سنجی مادون قرمز عدم تداخل بین دارو و اکسیپیانت‌های به‌کاررفته در ساخت پلت را نشان دادند.

نتیجه‌گیری: فرمولاسیون بهینه پلت (۶۰ درصد اویسل، ۲۸ درصد لاکتوز و ۲ درصد پلی‌وینیل‌پیرولیدون) آزادسازی یکنواخت دارو را در محیط مشابه روده کوچک و کولون نشان داد.

مقدمه

بیماری التهابی روده Inflammatory bowel disease (IBD)، به گروهی از بیماری‌ها گفته می‌شود که سبب التهاب روده کوچک و روده بزرگ می‌شوند. انواع اصلی این بیماری شامل کولیت اولسراتیو (UC) Ulcerative colitis و کرون هستند و بر اثر تأثیرات متقابل عوامل محیطی و فاکتورهای ژنتیکی، که منجر به پاسخ‌های ایمونولوژیک و التهابی در روده می‌شوند، به وجود می‌آیند [۱]. کولیت اولسراتیو با التهاب مخاط روده بزرگ مشخص می‌شود که مرحله اولیه بیماری در رکتوم است و سپس به‌صورت پیوسته و مداوم در پروگزیمال ادامه می‌یابد. اسهال خونی مخاطی به‌عنوان شاخصه جهانی بیماری کولیت اولسراتیو شناخته شده است [۲]. بیماری کرون یک بیماری همراه با التهاب مزمن دستگاه گوارش GIT است که احتمال دارد نواحی مختلفی از بدن ازجمله دهان تا رکتوم را تحت تأثیر قرار دهد. با وجود این، بیشترین مناطقی از بدن که درگیر می‌شوند، روده بزرگ و انتهای ایلئوم هستند. زخم‌های ناشی از این بیماری به‌صورت مرکزی است و با پیشرفت باعث ایجاد زخم‌های عمیق‌تر می‌شود و درنتیجه با توسعه این زخم‌ها، فیستول، آبسه و سختی بافت به وجود می‌آید [۲]. یک فرضیه موردتوافق این است که در افراد مستعد ازنظر ژنتیکی عوامل برون‌زاد (مانند عوامل عفونی، تغییر فلور نرمال روده) و عوامل میزبان (مانند عوامل عصبی و اختلالات خون‌رسانی موضعی) منجر به بروز وضعیتی مزمن به‌صورت اختلال در تنظیم عملکرد سیستم ایمنی مخاطی

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-04]

می‌شوند که عوامل محیطی خاص (مانند سیگار کشیدن) این وضعیت را تشدید می‌کنند [۳]. علائم بیماری کرون بسیار نامحسوس و متغیر است و معمول‌ترین علائم در این بیماری، دردهای شکمی است. از دیگر علائم مرتبط می‌توان به اسهال، کاهش وزن و بی‌اشتهایی اشاره کرد که این علائم در هشتاد درصد کودکان و افراد بالغِ مبتلا به بیماری التهابی روده دیده می‌شود. به‌طورکلی، شروع هر دو فرم بیماری التهابی روده در محدوده سنی مشابه اتفاق می‌افتد و بیشترین میزان بروز بیماری نیز بین سنین بیست تا چهل‌سالگی گزارش شده است و ارتباطی نیز بین جنسیت افراد و میزان ابتلا به این بیماری وجود ندارد. براساس مطالعات انجام‌یافته، شیوع هر دو فرم بیماری، در نواحی غربی جهان بیشتر است. با وجود این، امروزه مشخص شده که میزان بروز و شیوع بیماری التهابی روده در کل دنیا در حال افزایش است [۴].

سامانه‌های دارورسانی به روده کوچک و روده بزرگ می‌توانند هم برای ایجاد آثار موضعی و هم برای جذب سیستمیک داروها تجویز شوند. از روش‌های مختلفی برای هدفمندسازی رهش دارو به روده استفاده شده است که مهم‌ترین این روش‌ها شامل طراحی پیش‌داروها، اصلاح فرمولاسیون‌های دارویی با استفاده از سیستم‌های وابسته به pH، سیستم‌های وابسته به زمان و سیستم‌های مبتنی بر تجزیه میکروبی هستند [۵]. استفاده از هریک از سیستم‌های مختلف برای اصلاح فرمولاسیون‌های دارویی مزایای خاص خود را دارند. بااین‌حال، بزرگ‌ترین محدودیت آن‌ها وابستگی به شرایط فیزیولوژیک بدن و تغییرات احتمالی پاسخ فرمولاسیونی، بر اثر تغییر در شرایط GIT است. بنابراین، برای رفع این محدودیت، تلفیق دو یا چند سیستم دارورسانی به روده می‌تواند مؤثر باشد. استفاده از درمان‌های مرسوم در بیماری التهابی روده، مثل ۵-آمینوسالیسیلات، بودزوناید، آنتی‌بیوتیک‌ها، استروئیدها و داروهای تعدیل‌کننده سیستم ایمنی (ایمونومدولاتورها) می‌توانند تا حدودی مراحل فعال بیماری را درمان کنند و علائم آن را بهبود بخشند؛ اما به مرور زمان، بدن بیمار در برابر این داروها مقاوم می‌شود. از سوی دیگر، عوارض جانبی این داروها را نیز باید در نظر داشت. به همین دلیل، بیماران به امید بهبود مراحل فعال بیماری و فروکش کردن علائم آن به طب مکمل روی می‌آورند؛ به‌طوری‌که چهل درصد افراد از داروهای گیاهی به‌عنوان طب مکمل استفاده می‌کنند [۶].

از زمان‌های قدیم، از انار (Punica granatum L.) برای اهداف دارویی استفاده می‌شده است. شواهد پایه و شواهد بالینی مزایای طبقات خاصی از مواد فعال زیستی آن را نشان می‌دهند، به‌ویژه آن‌هایی که در آب و عصاره آن یافت می‌شوند. مکمل‌های غذایی ساخته‌شده از عصاره انار، روی مدل‌های حیوانی و سلولی مختلف بیماری التهابی روده آزمایش شده است [۷]. الاژیتانین‌ها پلی‌فنول‌های فعال زیستی موجود در انار هستند. بااین‌حال، الاژیتانین‌های موجود در این میوه، به‌صورت دست‌نخورده جذبِ جریان خون نمی‌شوند، اما طی چند ساعت در روده به الاژیک‌اسید هیدرولیز می‌شوند. تا به امروز، همه نتایج نشان می‌دهند که الاژیک‌اسید به احتمال زیاد عامل اصلی فعالیت مکمل‌های مبتنی بر انار است. الاژیک‌اسید Ellagic Acid (EA) پلی‌فنل با فرمول مولکولی C14H6O8، کم‌محلول در آب، در انواع مختلفی از میوه‌ها و مغزها مانند انار، توت‌فرنگی، زغال‌اخته و گردو وجود دارد. به‌این‌ترتیب، در گزارش‌های متعدد، این اسید به‌عنوان آنتی‌اکسیدانی قوی، ضدالتهاب، ضدمیکروب، ضدجهش‌زایی، محافظت‌کننده کبد، ضدتومور و ضدسرطان به‌ویژه سرطان‌های روده بزرگ، مری و سینه معرفی شده است [۸]. در این راستا، می‌توان به مطالعات بررسی آثار ضدالتهابی الاژیک‌اسید روی مدل حیوانی کولیت‌دارشده اشاره کرد که نتیجه مثبت درمانی به همراه داشته‌اند [۷، ۹-۱۱]. به همین منظور، الاژیک‌اسید می‌بایست به‌گونه‌ای در فرمولاسیون اشکال دارویی فرموله شود که قسمت اعظم محتوای دارویی در قسمت‌های انتهایی دستگاه گوارش آزاد شود. در طراحی سیستم‌های نوین سعی بر این است که وابستگی رهش دارو به نوسانات شرایط فیزیولوژیکی GIT به حداقل برسد و به‌این‌ترتیب، رهش دارو از سیستم در شرایط مختلف پیش‌بینی‌پذیرتر شود. با توجه به شرایط موجود، دارورسانی به‌صورت رساندن قسمت اعظم دارو به روده‌ها و عدم آزادسازی دارو در مناطق فوقانی‌تر GIT می‌تواند راه مناسبی برای افزایش اثربخشی و کاهش عوارض جانبی باشد [۱۲]. تجویز خوراکی دارو مهم‌ترین و مناسب‌ترین راه تجویز و رسیدن به آثار سیستمیک است. نزدیک به پنجاه درصد سیستم‌های دارورسانی موجود در بازار، سیستم‌های خوراکی‌اند که به‌دلیل مزایای بسیار، از قبیل پذیرش خوب بیماران و سهولت تجویز، اهمیت دارند [۱۳]. بخش‌های انتهایی دستگاه گوارش (GIT) مانند روده بزرگ و سیگموییدِ، به‌دلیل شرایط فیزیولوژیک خاصی که دارند، دارای مزایای بسیاری برای دارورسانی هستند. یکی از مزایا و اهداف دارورسانی به روده، درمان بیماری‌های این ناحیه است. بیماری‌های مختلفی ممکن است بخش‌های انتهایی دستگاه گوارش را درگیر کنند که می‌توان به سرطان‌های کولورکتال، بیماری کرون، کولیت اولسراتیو و بیماری‌های عفونی اشاره کرد. بنابراین، برای درمان این بیماری‌ها، روده باریک و روده بزرگ می‌توانند محل هدف مناسبی باشد. از داروهای مهم استفاده‌شده در این بیماری، ۵-آمینوسالیسیک اسید (5-ASA) و بودزوناید هستند [۱۴]. این داروها در GIT فوقانی جذب می‌شوند و به میزان ناچیزی به روده بزرگ می‌رسند و درنتیجه باعث بروز عوارض جانبی در بیمار می‌شوند [۱۵]. بنابراین، سیستمی که بتواند این داروها را به‌طور ویژه به روده بزرگ برساند، اهمیت خواهد داشت. از سیستم‌های مختلفی برای دارورسانی به روده بزرگ استفاده می‌شود که هریک از این سیستم‌ها ویژگی‌ها، مزایا و معایب خاص خود را دارند. ازجمله این سیستم‌ها می‌توان به سیستم‌های وابسته به pH، زمان و تجزیه میکروبی اشاره کرد که می‌توانند در اشکال مختلف دارویی مثل قرص و پلت به کار گرفته شوند [۱۵]. پلت‌ها ذرات جامد گرد یا نیمه‌گردی هستند که با روش‌های مختلف، از مواد پودری یا گرانول‌ها ساخته می‌شوند. پلت‌ها با اندازه ۰/۵-۱/۵ میلی‌متر تهیه، و برای مصرف خوراکی استفاده می‌شوند. از بین اشکال دارویی چندواحدی، پلت‌ها رایج‌ترین شکل دارویی هستند؛ به‌طوری‌که قسمت اعظم فراورده‌های دارویی چندواحدی به این شکل ساخته می‌شوند [۱۵]. پلت‌ها به‌دلیل مزایایی همچون انتشار کنترل‌شده، جریان‌پذیری آزادانه و آسان، خروج سریع از معده، جذب و فراهمی زیستی بالا نسبت به اشکال دارویی تک‌واحدی مثل قرص مورد توجه قرار گرفته‌اند. ازاین‌رو، هدف از این مطالعه، تهیه و ارزیابی یک سیستم دارورسانی به قسمت‌های انتهایی روده کوچک و روده بزرگ برای پلت‌های الاژیک‌اسید با استفاده از تغییر در میزان اکسیپیانت‌ها است.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-04]

روش کار

مواد

پلی‌وینیل‌پیرولیدون (PVP K30) را از شرکت فلوکا (شارلوت، ورث کارولینای ایالات متحده) تهیه کردیم. لاکتوز مونوهیدرات، اویسل ۱۰۱ و سدیم لوریل سولفات را از شرکت مرک (فرانکفورت، آلمان)، و اتانول و استیک‌اسید را از شرکت مجتمع شیمیایی صنعتی دکتر مجللی (ساوه، ایران) خریدیم (همه آزمایش‌ها را در آزمایشگاه‌های دانشکده داروسازی مشهد در سال ۱۴۰۲ انجام دادیم).

عصاره‌گیری

انارها از شهرستان ساوه تهیه، و بعد از پوست‌گیری، پوست میوه در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۴ ساعت در یک آون با هوای گرم خشک، و با استفاده از آسیاب به پودر تبدیل شد. پودر با حلال اتانول به روش خیساندن در استیک‌اسید سوسپانسیونه شد و با اتیل استات پارتیشنه شد. سپس، در خلأ حلال‌ها تبخیر، و عصاره حاصل از آن توسط روتاری در دمای کمتر از ۴۵ درجه سانتی‌گراد غلیظ شد و عصاره خالص به دست آمد.

آنالیز الاژیک‌اسید

برای آنالیز الاژیک‌اسید از روش اسپکتروفتومتری ماورای بنفش (S2100UV، آمریکا) برای رسم منحنی استاندارد استفاده شد. به این منظور، محلولی با غلظت مشخص ۵۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر از الاژیک‌اسید در محیط استفاده‌شده در تحقیق (محیط اسیدی با pH=1/2 و بافر فسفات با pH=6/8 به همراه سدیم لوریل سولفات ۲ درصد) تهیه شد و طیف جذبی آن در محدوده ۲۰۰-۴۰۰ نانومتر به دست آمد. λ max الاژیک‌اسید در HCl با pH=۱/۲ و بافر فسفات با pH=۶/۸، ۲۷۶ نانومتر تعیین شد.

رسم منحنی استاندارد

برای رسم منحنی استاندارد با استفاده از این محلول، محلول‌هایی با غلظت‌های ۲، ۴، ۶، ۸ و ۱۰ میلی‌گرم در لیتر در بافر فسفات با pH=6/8 به همراه سدیم لوریل سولفات ۲ درصد تهیه شد (سه بار تکرار). سپس، جذب ماورای بنفش آن‌ها در طول موج λ max خوانده شد. با استفاده از داده‌های حاصل از دستگاه اسپکتروفتومتر، منحنی استاندارد رسم شد.

طراحی فرمولاسیون‌ها

برای بررسی نوع آزادسازی ماده دارویی، سه فرمولاسیون با درصد اکسیپیانت‌های متفاوت طبق جدول ۱ طراحی شد تا فرمولاسیون مناسب و بهینه برای بیماری کرون از بین آن‌ها انتخاب شود.

اندازه‌گیری محلولیت اشباع عصاره

برای اندازه‌گیری محلولیت اشباع عصاره، ابتدا یک میلی‌گرم از پودر الاژیک‌اسید در بالن صدمیلی‌لیتر با محلول بافر فسفات با pH ۶/۸ و سدیم لوریل سولفات ۲ درصد به حجم رسانده شد تا غلظت ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر از محلول درست شود. سپس، این محلول به بشر منتقل شد. برای به دست آوردن محلولیت اشباع، هر بار نیم میلی‌گرم از پودر عصاره به محلول در دستگاه سونیکاتور با دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد اضافه شد تا حل شود.

تهیه پلت‌ها

پلت‌های حاوی الاژیک‌اسید، اویسل، لاکتوز و پلی‌وینیل‌پیرولیدون براساس مقادیر ارائه‌شده در جدول ۱ تهیه شدند.

جدول ۱. اجزای فرمولاسیون پلت‌ها

No.	Avicel%	Lactose%	PVP%	API%
1	60	28	2	10
2	40	48	2	10
3	20	68	2	10

تعیین مقدار دارو در پلت‌ها

برای تعیین مقدار دارو در پلت‌ها، ۱۰۰ میلی‌گرم از پلت‌ها، که به‌طور تصادفی انتخاب شده بودند، به‌دقت وزن و سپس در هاون ساییده شد. پلت‌های ساییده‌شده در بالن حجمی صدمیلی‌لیتری حاوی محیط انحلال (بافر فسفات pH=۶/۸) پراکنده و هم زده، و به مدت بیست دقیقه در دستگاه اولتراسونیک قرار داده شدند. سپس، محلول صاف، و جذب آن در طول موج ۲۷۶ نانومتر خوانده شد. برای هریک از فرمولاسیون‌ها سه نمونه به این صورت تهیه، و با استفاده از میانگین جذب‌های خوانده‌شده و منحنی کالیبراسیون رسم‌شده، غلظت دارو در محلول تعیین، و از روی غلظت به‌دست‌آمده مقدار واقعی داروی موجود در پلت‌ها محاسبه شد.

توزیع اندازه ذره‌ای و تعیین بازده پلت‌سازی

فرایند الک کردن به‌منظور تعیین محدوده اندازه ذرات و رسیدن به ذرات یکنواخت انجام شد. حدود ۱۰۰ گرم از پلت‌ها به مدت ۵ دقیقه با نوسان ۵۱ هرتز روی شیکر مکانیکی با استفاده از الک‌های استاندارد با مش‌های ۱۴، ۱۶، ۱۸، ۲۰، ۲۵، ۳۰، ۳۵، ۴۰، ۵۰، ۶۰ و ۷۰ به‌ترتیب با اندازه‌های ۱۴۰۰، ۱۱۸۰، ۱۰۰۰، ۸۵۰، ۷۱۰، ۶۰۰، ۵۰۰، ۴۲۵، ۳۰۰، ۲۵۰ و ۲۱۲ میکرومتر الک شدند. سپس، وزن پلت‌های باقی‌مانده روی هر الک تعیین شد. در انتها، درصد فراوانی پلت‌ها در هر محدوده وزنی مشخص شد. بازده پلت‌سازی نسبت درصد وزنی پلت‌ها در محدوده ۷۱۰ تا ۱۴۰۰ میکرومتر به وزن کل پلت‌ها در نظر گرفته شد.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-04]

آنالیز تصویری با استریومیکروسکوپ

برای بررسی شکل و کرویت پلت‌ها، تست آنالیز تصویری انجام شد. برای انجام دادن این تست، حدود بیست پلت از هر بچ به‌صورت تصادفی انتخاب، و روی یک سطح با زمینه سیاه چسبانده شدند. سپس، به‌وسیله استریومیکروسکوپ مجهز به دوربین دیجیتال با بزرگ‌نمایی ۸۰، از آن‌ها عکس‌برداری شد. تصاویر تهیه‌شده با استفاده از نرم‌افزار ایمیج (v.1.51k) آنالیز شد و پارامترهای مورفولوژی آن‌ها شامل نسبت دو قطر (Aspect ratio) (فرمول ۱) و کرویت (Sphericity) (فرمول ۲) مورد بررسی قرار گرفتند.

$$Aspect\ ratio = \frac{d_{max}}{d_{min}}$$ (فرمول ۱)

$$Sphericity = \frac{4\pi A}{P_m^2}$$ (فرمول ۲)

A = مساحت تصویر پلت، Pm = محیط تصویر پلت، d_{max} = بیشترین قطر پلت، d_{min} = کمترین قطر پلت

تست آنالیز حرارتی تفاضلی (Differential Scanning Calorimetry: DSC)

این تست برای بررسی رفتار حرارتی اجزای فرمولاسیون و احتمال هرگونه تداخل شیمیایی بین آن‌ها در فرمولاسیون انجام گرفت. این نمونه‌ها عبارت‌اند از: پودر الاژیک‌اسید، پلت‌های بهینه، اویسل، لاکتوز، پلی‌وینیل‌پیرولیدون و سدیم لوریل سولفات.

حدود ۵ میلی‌گرم از هریک از این نمونه‌ها و فرمولاسیون‌های پلت پس از ساییده شدن، درون دیگ‌های آلومینیومی قرار داده و کاملاً مهروموم شدند. سپس، هریک از این نمونه‌ها در محدوده حرارتی ۲۵ الی ۳۰۰ درجه سانتی‌گراد با سرعت ۱۰ درجه در دقیقه تحت گاز نیتروژن با سرعت جریان ۲۰ میلی‌لیتر بر دقیقه در دستگاه گرماسنجی روبشی تفاضلی (Mattler Toledo DSC822c، سوئیس) اسکن شدند و ترموگرام آن‌ها ثبت و بررسی شد.

تست طیف‌سنجی مادون قرمز (FTIR) Fourier transform infrared spectroscopy

طیف‌سنجی مادون قرمز پودرهای الاژیک‌اسید، پلت‌های بهینه، لاکتوز، اویسل و پلی‌وینیل‌پیرولیدون با استفاده از دستگاه FTIR (Thermo Nicolet-avarat 370، آمریکا) در طول موج‌های $4000\text{-}400\ cm^{-1}$ ثبت شد. برای این کار، ابتدا پودر یکنواخت مواد اولیه و فرمولاسیون‌ها تهیه، و سپس به‌طور مستقیم با تکنیک Attenuated total ATR reflection نمودار جذبی آن‌ها ثبت شد. هنگام انجام دادن تست، دستگاه به‌طور مرتب با هوای خشک و خنک تهویه شد.

تست انحلال

تهیه محیط انحلال

محیط‌های انحلال استفاده‌شده شامل محیط اسیدی HCl با pH 1/2 و محلول بافر فسفات با pH ۶/۵، pH ۶/۸ و pH ۷/۲ مورد بررسی قرار گرفتند.

برای تهیه محلول بافر فسفات با pHهای موردنظر، ۶/۸ گرم پتاسیم فسفات مونو بازیک (KH_2PO_4) و ۰/۸۹۶ گرم سدیم هیدروکساید (NaOH) برای pH ۶/۸ و ۰/۵۶ گرم برای pH ۶/۵، ۱/۳۸۸ گرم برای pH ۷/۲ و ۲ گرم سدیم لوریل سولفات داخل بالن یک‌لیتری ریخته شد. سپس، با آب مقطر به حجم رسانده و pH آن با دستگاه اندازه‌گیری شد. از این محیط به‌عنوان محیط مقلد روده کوچک برای مطالعات آزادسازی دارو استفاده شد.

روش انجام دادن تست انحلال

در این تست، روند آزادسازی الاژیک‌اسید بررسی شد. برای این منظور، پلت‌ها با دقت وزن و ارزیابی شدند. تست انحلال روی مقداری از پلت‌ها، که حاوی ۵ میلی‌گرم داروی الاژیک‌اسید بودند، انجام شد. برای این منظور، از دستگاه تست انحلال (Electro Farmed Azin Gostar TD06، ایران) به روش سبد (USP Apparatus I) با سرعت ۱۰۰ دور در دقیقه، در ۹۰۰ میلی‌لیتر محیط اسیدی HCl با pH=۱/۲ و محیط بافر فسفات با pH=۶/۸ حاوی سدیم لوریل سولفات ۲ درصد و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد استفاده شد.

نمونه‌برداری در فواصل زمانی تعیین‌شده انجام، و مقدار جذب، مقدار داروی آزادشده و درصد داروی آزادشده در هر زمان به روش اسپکتروفتومتری در طول موج ۲۷۶ نانومتر برای محیط اسیدی و محیط بافر فسفات گزارش شد. سپس، نمودار درصد داروی آزادشده در برابر زمان برحسب دقیقه برای هر فرمولاسیون رسم شد.

میکروسکوپ الکترونی (Scanning Electron Microscope)

مورفولوژی سطح پلت‌ها در این تست مورد بررسی قرار گرفت. این تست روی نمونه پلت مربوط به فرمولاسیون بهینه انجام شد که این نمونه‌ها عبارت‌اند از: پلت بهینه قبل از انجام دادن تست انحلال و پلت بهینه بعد از انجام دادن تست انحلال (محیط اسیدی و بافری).

پلت‌ها با چسب دوطرفه روی پایه آلومینیومی ثابت شدند و طی ده دقیقه، بر اثر گاز آرگون روکش نازکی از نقره روی نمونه‌ها قرار گرفتند. سپس، نمونه‌ها با میکروسکوپ الکترونی (Leo-VP1450T، آلمان) بررسی، و تصاویر موردنظر ثبت شدند.

تجزیه‌وتحلیل آماری

برای تجزیه تحلیل آماری داده¬های حاصل از آزمون¬های مکانیکی، تورم، کاهش توده فیلم خشک، نفوذپذیری فیلم¬ها، ارزیابی عبور بخار آب از فیلم‌ها از آزمون واریانس یک طرفه به‌وسیله نرم‌افزار گراف پد پریزم ۷ استفاده شد.

یافته‌ها و بحث

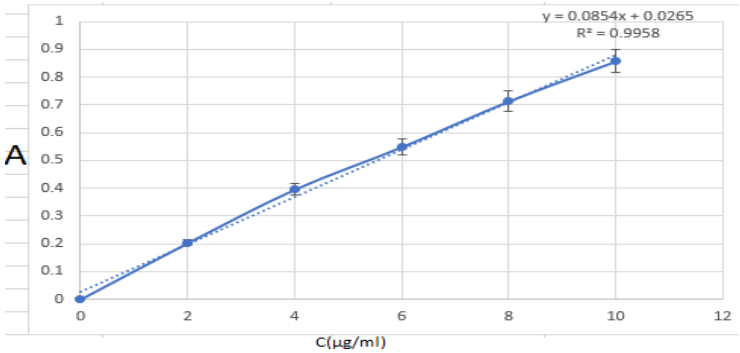
منحنی استاندارد

براساس مطالعات اسپکتروفتومتری، طول موج جذب ماکسیمم الاژیک‌اسید در هر دو محیط اسیدی و بافری، ۲۷۶ نانومتر به دست آمد و بر این اساس، منحنی استاندارد تهیه شد. در شکل ۱، منحنی استاندارد به‌دست‌آمده برای غلظت‌های مختلف الاژیک‌اسید در بافر فسفات با pH=۶/۸ نشان داده شده است.

همان‌طور که مشاهده می‌شود، رابطه جذب با غلظت به‌صورت خطی و

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-04]

با ضریب هم‌بستگی ۰/۹۹۵۸ در نمودار است که نشان می‌دهد منحنی استاندارد تهیه‌شده برای آنالیز داده‌ها مناسب است.



شکل ۱: منحنی استاندارد الاژیک‌اسید در بافر فسفات با pH=۶/۸

اندازه‌گیری محلولیت اشباع الاژیک‌اسید

پس از انجام دادن محاسبات، مشخص شد محلولیت اشباع در محیط بافری با pH ۶/۸ برابر با ۲۷/۴ میکروگرم در میلی‌لیتر است.

توزیع اندازه ذره‌ای و بازده پلت‌سازی

نتایج تست الک و بازده تولید پلت‌ها برای فرمولاسیون‌های مختلف، در جدول ۲ نمایش داده شده است.

(وزن کل پلت‌ها / وزن پلت‌ها در بازه ۷۱۰ تا ۱۴۰۰ میکرومتر) * ۱۰۰ = بازده پلت‌سازی

بازده پلت‌سازی ۹۲/۳۵ درصد محاسبه شد.

جدول ۲: نتایج حاصل از تست الک

وزن پلت‌ها (گرم)	محدوده اندازه پلت‌ها (میکرومتر)
۱۱/۴۵	۱۱۸۰ — ۱۴۰۰
۱۹/۷۸	۱۰۰۰ - ۱۱۸۰
۳۰/۲۴	۸۵۰ - ۱۰۰۰
۲۴/۱۲	۷۱۰ - ۸۵۰
۴/۴۲	۶۰۰ - ۷۱۰
۱/۵	۵۰۰ - ۶۰۰
۰/۸۴	۴۲۵ - ۵۰۰
۰/۲۴	۳۰۰ - ۴۲۵
۰/۰۸	۲۵۰ - ۳۰۰
۰/۰۱	۲۱۲ - ۲۵۰
۰	۰ - ۲۱۲

آنالیز تصویری

نمونه‌ای از تصاویر استریومیکروسکوپی پلت‌ها در شکل ۲ نمایش داده شده است.



شکل ۲: تصویر پلت‌های بدون روکش

بررسی تصاویر پلت‌ها با نرم‌افزار ایمیج نشان داد که فاکتور نسبت دو قطر و کرویت به‌ترتیب معادل ۰/۲۳ ± ۱/۰۸ و ۰/۰۹ ± ۰/۸۸ است.

نتایج میکروسکوپ الکترونی (SEM)

نتایج تصویربرداری از پلت‌ها به‌وسیله میکروسکوپ الکترونی در شکل ۳ نمایش داده شده است. به‌طورکلی، بررسی تصاویر میکروسکوپ الکترونی نشان‌دهنده این است که اکثر پلت‌های به‌دست‌آمده سطوح صاف و یکنواختی دارند.

تست گرماسنجی روبشی تفاضلی

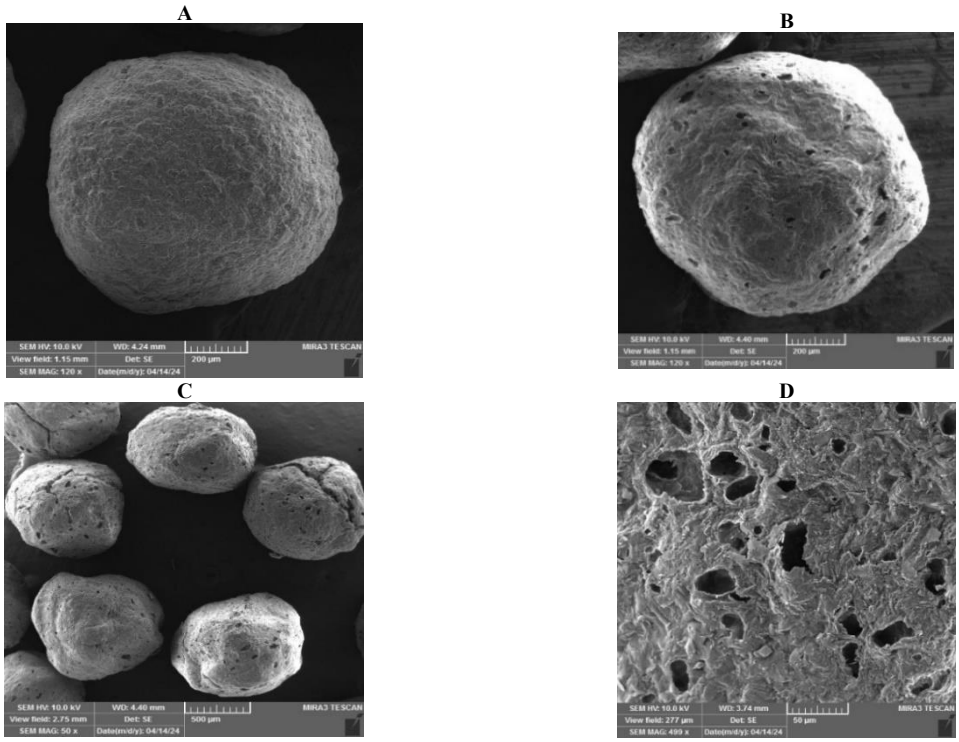
نتایج تست گرماسنجی روبشی تفاضلی برای ماده خالص دارویی، پلت‌ها و اکسیپیان‌ها در شکل ۴ نمایش داده شده است. در دیاگرام حاصل از آنالیز حرارتی تقطیعی الاژیک‌اسید یک پیک اندوترم پهن و ضعیف در حدود ۱۲۰ °C دیده می‌شود که مربوط به نقطه ذوب دارو است [۱۶]. به نظر می‌رسد کاهش ارتفاع پیک تیز دارو در شکل پلت نسبت به پودر دارو به علت رقیق شدن دارو با اکسیپیانت‌های موجود در فرمولاسیون پلت باشد. مطالعه لی و همکاران نیز نشان می‌دهد که الاژیک‌اسید در محدوده ۱۲۰ °C یک پیک اندوترم نشان می‌دهد [۱۷]. در دیاگرام پودر لاکتوز دو پیک اندوترم به‌ترتیب در ۱۵۰ °C و ۲۲۰ °C ظاهر شده است. پیک ۱۵۰ °C مربوط به دهیدراسیون لاکتوز و پیک ۲۲۰ °C آن مربوط به نقطه ذوب لاکتوز است [۱۸] و در حوالی ۲۰۰ درجه برای سدیم لوریل سولفات یک پیک وجود دارد که مربوط به نقطه ذوب آن است [۱۹]. این در حالی است که برای سایر اکسیپیان‌ها پیک خاصی دیده نشد.

تست طیف‌سنجی مادون قرمز

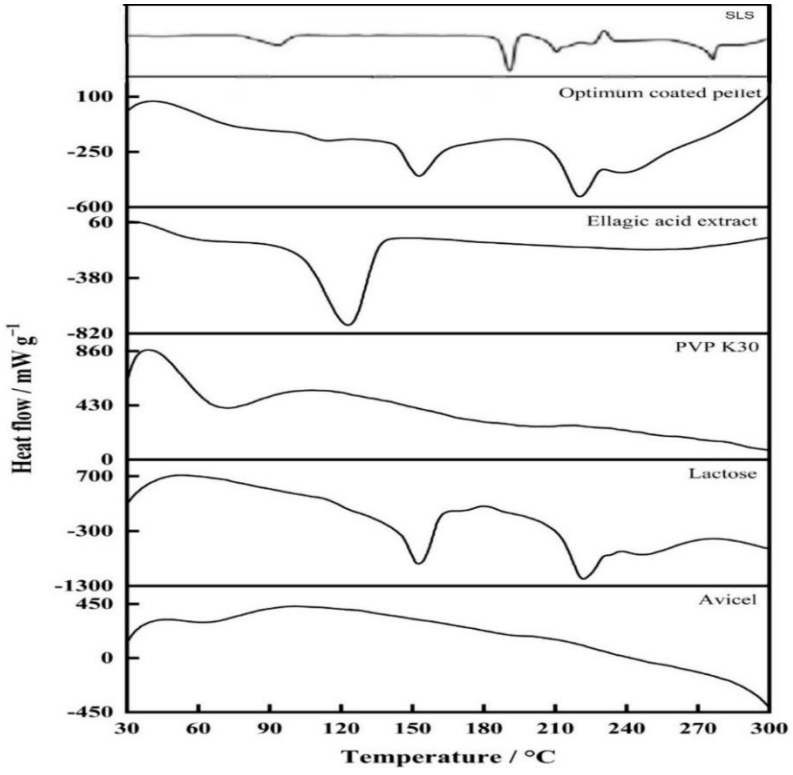
نتایج تست طیف‌سنجی مادون قرمز در شکل ۵ نمایش داده شده است. در طیف‌سنجی مادون قرمز مربوط به الاژیک‌اسید، دو پیک در ناحیه ۳۵۲۱ و ۳۴۷۶ مربوط به گروه هیدروکسیل است. پیک ناحیه ۱۷۲۴ مربوط به گروه کربونیل است [۲۰]. در طیف پلی‌وینیل‌پیرولیدون پیک پهن در ناحیه ۳۴۲۷ مربوط به گروه هیدروکسیل، و پیک در ناحیه ۱۶۷۴ و ۱۲۸۶ مربوط به گروه آمیدی است [۲۱]. در طیف اویسل پیک

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-04]

پهن در ناحیه ۳۴۶۴ مربوط به گروه هیدروکسیل، و پیک در ناحیه ۱۶۵۲ مربوط به گروه آمیدی است [۲۲]. در طیف لاکتوز نیز پیک‌های گروه هیدروکسیل و آمیدی تقریباً در نواحی مشابه قابل مشاهده است. همچنین، پیک‌های مربوط به ساختارهای آروماتیک در نواحی ۷۵۰ تا ۹۰۰ مشاهده می‌شوند [۲۳]. با بررسی طیف مربوط به پودر خالص الاژیک‌اسید با فرمولاسیون اپتیموم، که مخلوط فیزیکی پودر الاژیک‌اسید، پلی‌وینیل‌پیرولیدون، اویسل و لاکتوزند و همچنین طیف‌های مربوط به اکسپیانت‌ها و مقایسه پیک‌های شاخص مربوط به هریک، مشخص می‌شود که تداخلی بین دارو و اکسپیانت‌ها وجود ندارد.

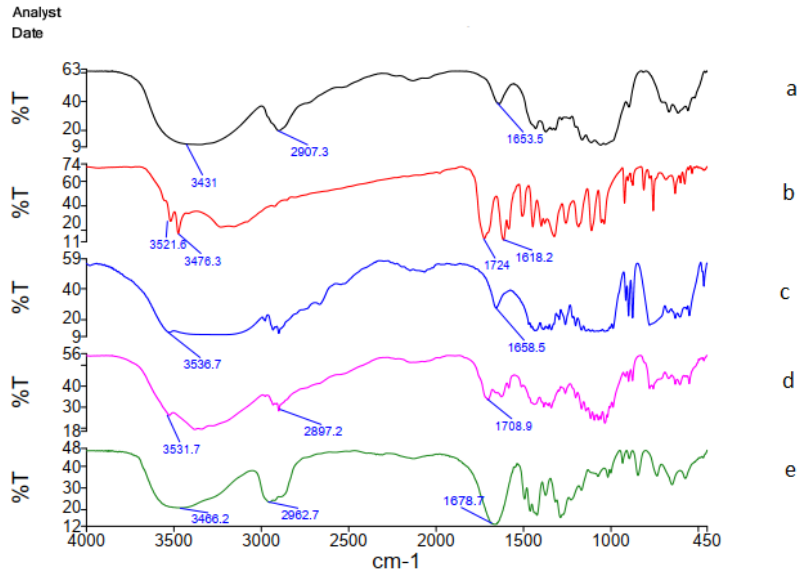


شکل ۳: تصویر میکروسکوپ الکترونی از پلت (A)، پلت بعد از انحلال با بزرگ‌نمایی ۱۲۰ (B)، پلت‌ها بعد از انحلال با بزرگ‌نمایی ۵۰ (C)، پلت بعد از انحلال با بزرگ‌نمایی ۴۰۰ (D)



شکل ۴: طیف‌های گرماسنجی روبشی تفاضلی

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-04]



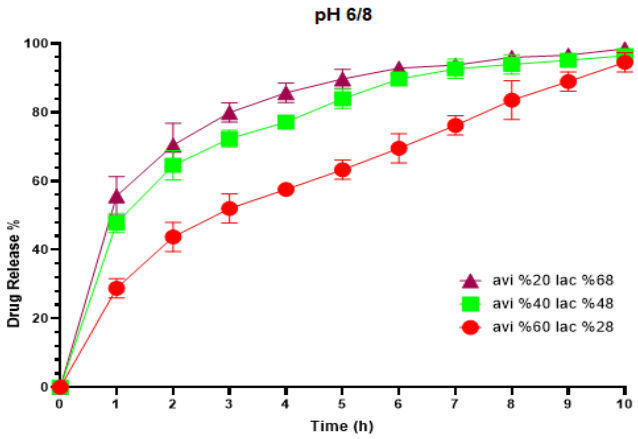
Avicel (a), Ellagic acid (b), Lactose (c),
Pellets (d), PVP K30 (e)

شکل ۵: طیف‌های FTIR

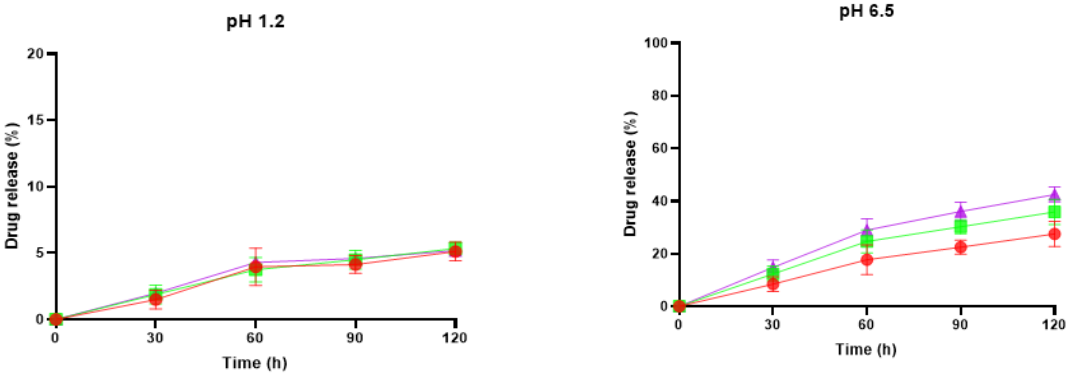
تست انحلال

نمودار رهایش پلت‌ها با درصد اکسپیانت‌های مختلف در محیط بافر فسفات با pH ۶/۸ در شکل ۶ نمایش داده شده است.

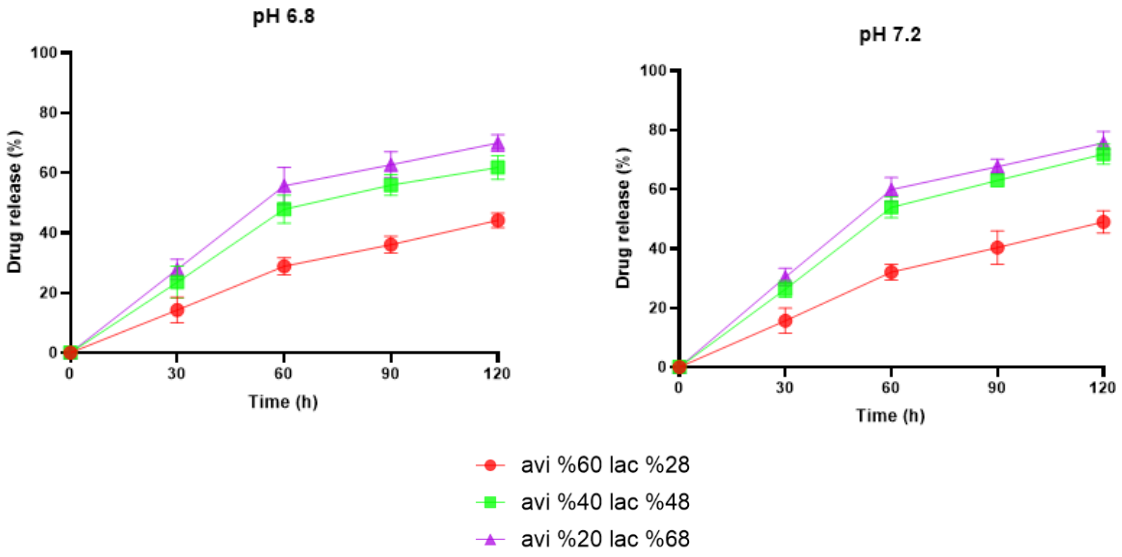
نمودار انحلال فرمولاسیون‌ها در pHهای شبیه‌سازی‌شده GIT در شکل ۷ نمایش داده شده است.



شکل ۶: نمودار درصد آزادسازی پلت‌ها با درصد اکسپیانت‌های مختلف در pH ۶/۸ طی ۱۰ ساعت



[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-04]

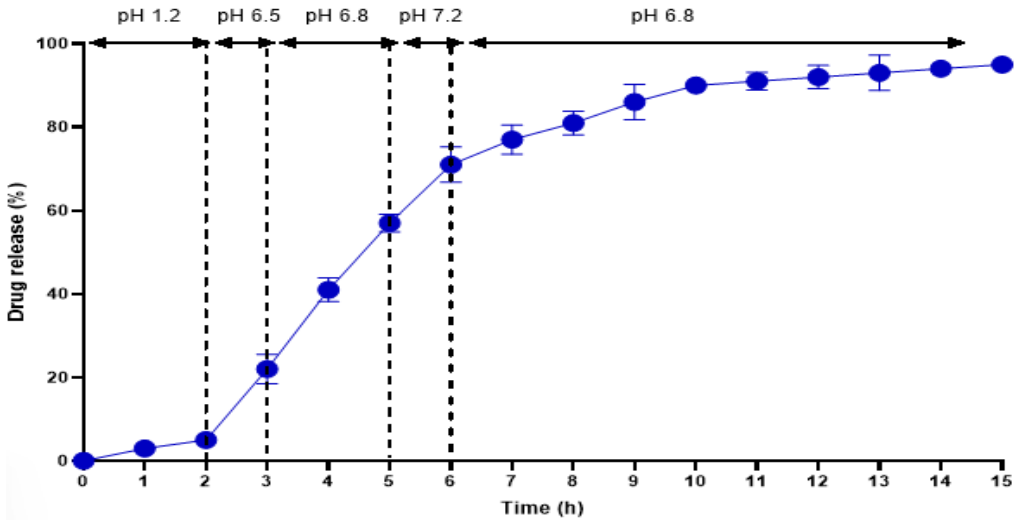


شکل ۷: پروفایل رهایش فرمولاسیون‌ها در pHهای مختلف

همان‌طور که در شکل ۶ دیده می‌شود، در پایان تست ده‌ساعته در محیط بافر فسفات با pH ۶/۸ با سدیم لوریل سولفات ۲ درصد، دارو در فرمولاسیون با اکسیپیانت (اویسل ۶۰ درصد، لاکتوز ۲۸ درصد، پلی‌وینیل‌پیرولیدون ۲ درصد) به‌آهستگی آزاد شد. از طرفی، طبق شکل ۷ رهایش دارو در محیط مشابه معده (pH ۱/۲) نشان می‌دهد که آزادسازی طی دو ساعتی که دارو در معده می‌ماند، از حدود پنج درصد فراتر نمی‌رود؛ درحالی‌که پروفایل رهایش پلت‌ها در pHهای ۶/۵، ۶/۸ و ۷/۲ طی همین مدت به طرز چشمگیری افزایش می‌یابد که به ساختار الاژیک‌اسید برمی‌گردد که در pHهای قلیایی انحلال آن افزایش می‌یابد [۲۴]. بررسی و مقایسه فرمولاسیون‌های مختلف پلت‌ها در pHهای ۶/۵، ۶/۸ و ۷/۲ نشان می‌دهد که با افزایش لاکتوز و کاهش اویسل در ساختمان پلت، سرعت رهایش الاژیک‌اسید از پلت‌ها افزایش می‌یابد، که علت این پدیده به حلالیت لاکتوز در آب برمی‌گردد [۲۵]. مطالعات متعددی این موضوع را تأیید می‌کنند که مقدار اکسیپیانت‌های به‌کاررفته در فرمولاسیون در سرعت رهایش دارو مؤثر است [۲۶]. با افزایش اویسل و کاهش لاکتوز، سرعت رهایش دارو کاهش می‌یابد و محتوای دارو بیشتر حفظ می‌شود [۲۷]. اضافه شدن درصد اویسل به ترکیبات دارویی، افزایش سختی و استحکام کششی و کاهش شکنندگی فرم دارویی را در پی دارد و سرعت آزادسازی به‌طور معناداری کاهش می‌یابد. از سوی دیگر، با اضافه شدن اویسل، خاصیت پلاستیسیته (عدم تمایل جامدات به جریان و تغییر شکل به‌صورت دائمی) کاهش می‌یابد [۲۶]. ساختار اویسل به‌گونه‌ای است که مانع جذب آب به ماتریکس و فرسایش آن می‌شود [۲۸]. اویسل با دارا بودن زنجیره پلیمری، لایه‌ای قدرتمند ایجاد می‌کند که باعث استحکام و افزایش خاصیت الاستیسیته می‌شود و خاصیت شکنندگی با افزودن اویسل کاهش می‌یابد [۲۹]. عدم آزادسازی الاژیک‌اسید در pH ۱/۲، مزیت الاژیک‌اسید برای داورسانی به GIT محسوب می‌شود؛ اما با افزایش pH، مشاهده می‌شود که پروفایل رهایش دارو به‌طور چشمگیری تغییر می‌کند. تأثیر درصد اکسیپیانت در pHهای مختلف در شکل ۷ به‌وضوح دیده می‌شود. به‌عنوان مثال، فرمولاسیون با اویسل ۶۰ و ۲۰ درصد در pH ۷/۲ به‌ترتیب طی یک ساعت ۳۲ و ۶۰ درصد محتوای دارویی را آزاد کردند. این در حالی است که فرمولاسیون (اویسل ۶۰ درصد، لاکتوز ۲۸ درصد و پلی‌وینیل‌پیرولیدون ۲ درصد) آهسته‌ترین رهایش دارو را از خودش به نمایش گذاشته است. افزایش میزان اویسل مانند یک سیستم داورسانی وابسته به زمان عمل می‌کند و نشان می‌دهد که این افزایش توانسته است سرعت رهایش دارو را به‌طور چشمگیری کاهش دهد. از طرفی، آزادسازی الاژیک‌اسید در pHهای مختلف مانند یک سیستم وابسته به pH عمل می‌کند و باعث می‌شود هم خاصیت آزادسازی تدریجی و هم خاصیت آزادسازی وابسته به pH را بروز دهد. بررسی پروفایل رهایش فرمولاسیون بهینه در تست انحلال پیوسته در محیط‌های مختلف GIT نشان می‌دهد که کمتر از ۵ درصد دارو در محیط اسیدی آزاد می‌شود و بعد از ورود پلت‌ها به محیط روده، سرعت رهایش دارو اندکی افزایش می‌یابد؛ به‌طوری‌که پس از سه ساعت (مدت‌زمان حضور دارو در upper GIT)، حدود ۲۲ درصد دارو آزاد می‌شود و مابقی دارو از ایلئوم انتهایی تا انتهای کولون طی حدود ده ساعت به‌تدریج آزاد می‌شود. این موضوع نشان‌دهنده این است که فرمولاسیون بهینه توانسته است از رهایش سریع دارو جلوگیری، و دارو را به‌صورت آهسته در قسمت‌های انتهایی GIT آزاد کند. این نوع آزادسازی این امکان را فراهم می‌آورد که طی پانزده ساعت که زمان تقریبی حضور دارو در دستگاه گوارش بیمار است، دارو به‌طور کامل و به‌آهستگی آزاد شود.

شکل ۸، درصد رهایش دارو با اویسل ۶۰ درصد و لاکتوز ۲۸ درصد به مدت دو ساعت در pH ۱/۲، به مدت یک ساعت در pH ۶/۵، به مدت دو ساعت در pH ۶/۸، به مدت یک ساعت در pH ۷/۲ و به مدت ده ساعت در pH ۶/۸ را نشان می‌دهد (سدیم لوریل سولفات ۲ درصد در تمام محیط‌های انحلال).

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-04]



شکل ۸: تست انحلال پیوسته فرمول بهینه

نتیجه‌گیری

امروزه، پلت‌سازی به‌دلیل سرعت این فرایند، کارآمدی بالا در تولید پلت‌های کروی و طراحی ساده، روشی کارآمد در رهش فوری و رهش کنترل‌شده داروها به‌شمار می‌رود [۳۰]. همچنین، پلت‌سازی جایگاهی ویژه در صنعت داروسازی به دست آورده است. سیستم‌های داورسانی چندواحدی مانند پلت‌ها در مقایسه با اشکال تک‌واحدی، مزیت‌های بیوفارماسیوتیکال دارند. همچنین، دارو را به شکل پیش‌بینی‌پذیرتری در سیستم گوارشی توزیع می‌کنند [۳۱]. پلت‌ها مزیت‌های شاخصی در توسعه و بهبود آزادسازی دارو از اشکال دارویی از خود نشان داده‌اند؛ زیرا پلت‌ها به‌دلیل شکل منظم و سایز مناسب، برای فرایند پوشش‌دهی و کپسول‌سازی مناسب‌اند. علاوه بر این، پلت‌ها می‌توانند باعث بهبود فراهمی زیستی، کاهش خطر ابتلا به دوز دامپینگ و همچنین باعث کاهش ناراحتی‌های دستگاه گوارش شوند [۳۱].

سال‌هاست که اکستروژن-اسفرونایزیشن به‌عنوان روشی صنعتی در تولید پلت‌های دارویی مطرح بوده است. در این روش، اویسل به علت خصوصیات رئولوژیکی مناسب مانند چسبندگی و پلاستیسیتی، به‌عنوان رایج‌ترین اکسپیان مورد استفاده قرار می‌گیرد. به‌طورکلی، در فرایند اکستروژن، خمیر مرطوب باید به‌گونه‌ای فرموله شود که یک توده پیوسته با خصوصیات پلاستیکی را که طی اکسترود شدن هموژن باقی می‌ماند ایجاد کند. اکسترودیت‌های حاصل برای اسفرونایز شدن، باید ضمن داشتن قدرت مکانیکی کافی، شکننده باشند تا در اسفرونایزر شکسته شوند. درعین‌حال، نباید طی این فرایند فرسایش یابند و گردوغبار ایجاد کنند. اکسترودیت‌ها همچنین باید به اندازه کافی پلاستیک باشند تا موجب شوند قطعات اکسترودیت‌ها طی غلتیدن روی صفحه اصطکاکی اسفرونایزر، به شکل کروی درآیند. همچنین، در این مرحله اکسترودیت‌ها نباید قابلیت چسبیدن به یکدیگر را داشته باشند تا پلت‌های حاصله بتوانند به‌صورت مجزا باقی بمانند [۳۲]. همان‌طور که در مطالعات قبلی نیز گزارش شده است، میزان آب موردنیاز برای تهیه خمیر مرطوب، به مقدار و اجزای فرمولاسیون بستگی دارد [۳۳]. همان‌طور که در جدول ۲ مشخص است، بیشتر پلت‌های ساخته‌شده سایزی بین ۷۱۰ تا ۱۴۰۰ میکرومتر دارند که نشان‌دهنده بازدهی مناسب در تولید آن‌هاست؛ به‌طوری‌که در اکثر مطالعات نیز پلت‌های تولیدشده در همین محدوده قرار دارند [۳۴، ۳۵]. بااینکه در این تحقیق از روکش‌دهی استفاده نشد، این امر برای مرحله روکش‌دهی بسیار اهمیت دارد؛ زیرا در مرحله روکش‌دهی هرچه پلت‌ها ازنظر اندازه به هم نزدیک‌تر و گردتر و با سطوحی صاف‌تر باشند، روکش‌دهی بهتر انجام می‌شود و ضخامت روکش در همه نقاط پلت یکسان خواهد بود. همچنین، ضخامت لایه روکش‌دهی در همه پلت‌ها نیز به یک اندازه خواهد بود. نتایج آنالیز تصویری پلت‌ها نشان می‌دهد که فاکتور کرویت معادل ۰/۰۹ ± ۰/۸۸ است که نشان می‌دهد پلت‌ها تا حد بسیاری کروی‌اند. همچنین، فاکتور نسبت دو قطر آن‌ها ۰/۲۳ ± ۱/۰۸ است که بیانگر کروی بودن پلت‌هاست. به‌طورکلی، نسبت دو قطر و Sphericity معادل با ۱ نشان‌دهنده شکل هندسی کاملاً کروی است، ولی با کوچک‌تر شدن کرویت یا بزرگ‌تر شدن نسبت دو قطر ذرات از حالت کروی دور می‌شوند و شکل بیضوی، دمبلی یا استوانه‌ای به خود می‌گیرند [۳۶]. ارزیابی پلت‌ها در پایان تست انحلال پیوسته در محیط شبیه‌سازی‌شده GIT نشان می‌دهد که پلت‌ها متورم و در برخی نقاط پاره شده و آسیب دیده‌اند و اندازه پلت‌ها نیز کوچک شده که به علت راه یافتن محتوای پلت به محیط انحلال است. نتایج تست انحلال نشان می‌دهد که نسبت اکسپیانت‌ها نقش مهمی در آزادسازی دارو دارد. همچنین، نتایج پروفایل رهایش دارو در محیط‌های مختلف نشان داد که فرمولاسیون (اویسل ۶۰ درصد، لاکتوز ۲۸ درصد، پلی‌وینیل‌پیرولیدون ۲ درصد) همراه ۱۰ درصد ماده خالص دارویی مناسب‌ترین آزادسازی را برای داورسانی به انتهای روده باریک و سراسر روده بزرگ دارد. بنابراین، این فرمولاسیون با آزادسازی آهسته و مناسب، بهترین فرمولاسیون برای داورسانی الاژیک‌اسید به دستگاه گوارش است.

سپاسگزاری

نویسندگان از معاونت محترم پژوهش و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مشهد تقدیر و تشکر می‌کنند این پژوهش با کد اخلاق IR.MUMS.AEC.1401.107) و شماره گرنت ۴۰۱۱۴۸۶ با حمایت

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-04]

مالی معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده است.

سهم نویسندگان

حسین شهدادی ساردو: ایده اولیه، نگارش طرح، تحلیل رسمی، مفهوم‌سازی، نظارت، روش‌شناسی و نگارش مقاله

محمدرضا عباس‌پور: راهنمایی، اجرای طرح، تجزیه‌وتحلیل داده‌ها، تأیید نسخه نهایی، مفهوم‌سازی، نظارت، روش‌شناسی و تأمین مالی

محمد غنیمت‌دان: جمع‌آوری داده‌ها

ابوالفضل شاکری: مشارکت در تجزیه‌وتحلیل داده‌ها

داود سالارباشی: مشارکت در تجزیه‌وتحلیل داده‌ها

عباس اخگری: راهنمایی، مفهوم‌سازی، روش‌شناسی، مکاتبات با مجله و انجام دادن اصلاحات داوری

نویسندگان نسخه نهایی را مطالعه و تأیید کرده و مسئولیت پاسخ‌گویی در قبال پژوهش را پذیرفته‌اند.

تضاد منافع

نویسندگان بیان می‌کنند که هیچ منافع مالی یا روابط شخصی شناخته‌شده‌ای ندارند که بتواند بر کار توصیف‌شده در این مقاله تأثیر بگذارد.

References

1. Godny L, Svolos V, Williams AJ, Czuber-Dochan W, Aloi M, Ibarra A, et al. Multidisciplinary Perinatal Care in IBD. J Crohns Colitis. 2023;17(5):663-680. [DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac189] [PMID: 36541887]
2. Tabib NS, Madgwick M, Sudhakar P, Verstockt B, Korcsmaros T, Vermeire S, et al. Big data in IBD: Big progress for clinical practice. Gut. 2020;69(8):1520-1532. [DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320065] [PMID: 32111636]
3. Nasim S, Matthew M, Padhmanand S, Bram V, Tamas K, Séverine V. Big data in IBD: big progress for clinical practice. Gut, 2020; **69**(8): p. 1520-1532. [DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320065]
4. Macaluso FS, Papi C, Orlando A, Festa S, Pugliese D, Bonovas S, et al. Use of biologics for the management of Crohn's disease: IG-IBD clinical guidelines based on the GRADE methodology. Dig Liver Dis. 2023;55(4):442-453. [DOI: 10.1016/j.dld.2023.01.155] [PMID: 36792429]
5. Kofla-Dłubacz A, Pytrus T, Akutko K, Sputa-Grzegrzółka P, Piotrowska A, Dzięgiel P. Etiology of IBD-Is it still a mystery?. Int J Mol Sci. 2022;23(20):12445. [DOI: 10.3390/ijms232012445] [PMID: 36293300]
6. Broesder A, Woerdenbag HJ, Prins GH, Nguyen DN, Frijlink HW, Hinrichs WLJ. pH-dependent ileocolonic drug delivery, part I: in vitro and clinical evaluation of novel systems. Drug Discov Today. 2020; 25(8):1362-1373. [DOI: 10.1016/j.drudis.2020.06.011] [PMID: 32554060]
7. Akkol EK, Karpuz B, Sobarzo-Sánchez E, Khan H. A phytopharmacological overview of medicinal plants used for prophylactic and treatment of colitis. Food Chem Toxicol. 2020;144:111628. [DOI: 10.1016/j.fct.2020.111628] [PMID: 32738379]
8. Yĭpel M, Tekeli İO, Altinok-Yĭpel F, Coşkun P, Aslan A, Güvenç M, et al. The protective effect of Boswellic acid and Ellagic acid loaded, colon targeted, and pH-sensitive N-succinyl chitosan in ulcerative colitis rat model. J Drug Deliv Sci Technol. 2022;68:103023.[DOI: 10.1016/j.jddst.2021.103023]
9. Jin H, Che S, Wu K, Wu M. Ellagic acid prevents gut damage via ameliorating microbe-associated intestinal lymphocyte imbalance. Food Funct. 2022;13(19): 9822-9831. [DOI: 10.1039/d2fo01512a] [PMID: 36040795]
10. Marín M, Giner RM, Ríos JL, Recio MC. Intestinal anti-inflammatory activity of ellagic acid in the acute and chronic dextrane sulfate sodium models of mice colitis. Journal of ethnopharmacology. 2013;150(3):925-934. [DOI: 10.1016/j.jep.2013.09.030] [PMID: 24140585]
11. McCoubrey LE, Favaron A, Awad A, Orlu M, Gaisford S, Basit AW. Ellagic acid prevented dextran-sodium-sulfate-induced colitis, liver, and brain injury through gut microbiome changes. Antioxidants (Basel). 2023;12(10).
12. Peng B, Xue L, Yu Q, Zhong T. Ellagic acid alleviates TNBS-induced intestinal barrier dysfunction by regulating mucin secretion and maintaining tight junction integrity in rats. Int J Food Sci Nutr.2023;74(4): 476-486. [DOI: 10.1080/09637486.2023.2230525] [PMID: 37455358]
13. McCoubrey LE, Favaron A, Awad A, Orlu M, Gaisford S, Basit AW. Colonic drug delivery: Formulating the next generation of colon-targeted therapeutics. J Control Release. 2023;353: 1107-1126. [DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.12.029] [PMID: 36528195]
14. Moutaharrik S, Maroni A, Melocchi A, Zema L, Foppoli A, Cerea M, et al. Oral colon delivery platform based on a novel combination approach: Design concept and preliminary evaluation. J Drug Deliv Sci Technol 2021;66: 102919. [DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102919]
15. Sood A, Ahuja V, Midha V, Sinha SK, Pai CG, Kedia S, et al. Colitis and Crohn's Foundation (India) consensus statements on use of 5-aminosalicylic acid in inflammatory bowel disease. Intest Res. 2020;18(4): 355-378. [DOI: 10.5217/ir.2019.09176] [PMID: 32646198]
16. Sardou HS, Sadeghi F, Garekani HA, Akhgari A, Hossein Jafarian A, Abbaspour M, et al. Comparison of 5-ASA layered or matrix pellets coated with a combination of ethylcellulose and eudragits L and s in the treatment of ulcerative colitis in rats. Int J Pharm. 2023; 640: 122981. [DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.122981] [PMID: 37120124]
17. Sakurai H, Suzuki M, Itakura S, Todo H, Arce F Jr, See GL, et al. Preparation, characterization, solubility, and antioxidant capacity of ellagic acid-urea complex. Materials (Basel). 2022;15(8):2836. [DOI: 10.3390/ma15082836] [PMID: 35454528]
18. Li Y, Mei L, Guan X, Hu Y. Ellagic acid solid dispersion: Characterization and bioactivity in the hydroxyl radical oxidation system. Food Res Int. 2021;142:110184. [DOI: 10.1016/j.foodres.2021.110184] [PMID: 33773661]
19. Gombás Á, Szabó-Révész P, Kata M, Regdon G, Eros I. Quantitative determination of crystallinity of α-lactose monohydrate by dsc. J Therm Anal Calorim. 2002; 68(2): 503-510. [Link]
20. Rosso S, Meneghello R, Biasetto L, Grigolato L, Concheri G, Savio G. In-depth comparison of polyamide 12 parts manufactured by Multi Jet Fusion and Selective Laser Sintering. Addit Manuf. 2020; 36: 101713.[DOI: 10.1016/j.addma.2020.101713]
21. Alzard RH, Siddig LA, Abdelhamid AS, Alzamly A. Visible-Light-Driven Photocatalytic Coupling of Neat Benzylamine over a Bi-Ellagate Metal-Organic Framework. ACS Omega, 2022; **7**(41): 36689-36696. [DOI: 10.1021/acsomega.2c04934] [PMID: 36278051]
22. Kartohardjono S, Salsabila GMK, Ramadhani A, Purnawan I, Lau WJ. Preparation of PVDF-PVP Composite Membranes for Oily Wastewater Treatment. Membranes. 2023; 13(6):611. [DOI: 10.3390/membranes13060611] [PMID: 37367814]
23. Guamba E, Vispo NS, Whitehead DC, Singh AK, Santos-Oliveira

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-04]

R, Niebieskikwiat D, et al. Cellulose-based hydrogels towards an antibacterial wound dressing. Biomater Sci. 2023;11(10): 3461-3468. [DOI: 10.1039/d2bm01369j] [PMID: 36475559]
24. Karimian E, Marandi A, Kardanpour R, Rafiei S, Amirghofran Z, Tangestaninejad S, et al. The enzymatic synthesis of lactose caprate using Candida rugosa lipase immobilized into ZIF-8 and investigation of its anticancer applications against K562 leukemia and HeLa cancer cells. RSC Adv. 2023;13(50): 35639-35647.[DOI: 10.1039/d3ra04632j] [PMID: 38077985]
25. Evtyugin DD, Magina S, Evtuguin DV. Recent Advances in the Production and Applications of Ellagic Acid and Its Derivatives. A Review. Molecules. 2020;25(12):2745. [DOI: 10.3390/molecules25122745] [PMID: 32545813]
26. Dominici S, Marescotti F, Sanmartin C, Macaluso M, Taglieri I, Venturi F, et al. Lactose: Characteristics, Food and Drug-Related Applications, and Its Possible Substitutions in Meeting the Needs of People with Lactose Intolerance. Foods. 2022; **11**(10):1486. [DOI: 10.3390/foods11101486] [PMID: 35627056]
27. Yasmin R, Shoaib MH, Ahmed FR, Qazi F, Ali H, Zafar F. Aceclofenac fast dispersible tablet formulations: Effect of different concentration levels of Avicel PH102 on the compactional, mechanical and drug release characteristics. PLoS One. 2020; 15(2): e0223201. [DOI: 10.1371/journal.pone.0223201] [PMID: 32050259]
28. Ibrahim MA, Al-Anazi FK. Enhancement of the dissolution of albendazole from pellets using MTR technique. Saudi Pharm J. 2013;21(2):215-223. [DOI: 10.1016/j.jsps.2012.03.001] [PMID: 23960837]
29. Barakat NS, Elbagory IM, Almurshedi AS. Controlled-release carbamazepine matrix granules and tablets comprising lipophilic and hydrophilic components. Drug Deliv. 2009;16(1):57-65.[DOI: 10.1080/10717540802518157] [PMID: 19555310]
30. Eichhorn SJ, Young RJ. The Young's modulus of a microcrystalline cellulose. Cellulose. 2001;8:197-207.[Link]
31. Agrawal S, Fernandes J, Shaikh F, Patel V. Quality aspects in the development of pelletized dosage forms. Heliyon. 2022; 8(2): e08956. [DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e08956] [PMID: 35243077]
32. Martin MT, Patel S, Chacra W. Pellet-based hepatitis C virus treatment with glecaprevir/pibrentasvir: A case report of an adult with short bowel syndrome. J Hepatol. 2023;79(5):e185-e187. [DOI: 10.1016/j.jhep.2023.07.018] [PMID: 37516205]
33. Dukić-Ott A, Thommes M, Remon JP, Kleinebudde P, Vervaet C. Production of pellets via extrusion-spheronisation without the incorporation of microcrystalline cellulose: a critical review. Eur J Pharm Biopharm. 2009;71(1):38-46. [DOI: 10.1016/j.ejpb.2008.08.005] [PMID: 18771727]
34. Sardou HS, Akhgari A, Mohammadpour AH, Kamali H, Jafarian AH, Garekani HA, et al. Application of inulin/Eudragit RS in 5-ASA pellet coating with tuned, sustained-release feature in an animal model of ulcerative colitis. Int J Pharm, 2021;597: 120347. [DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120347] [PMID: 33545282]
35. Akhgari A, Abbaspour MR, Pirmoradi S. Preparation and evaluation of pellets using acacia and tragacanth by extrusion-spheronization. Daru. 2011;19(6):417-23. [PMID: 23008687]
36. Kaffash E, Badiee A, Akhgari A, Rezayat NA, Abbaspour M, Saremnejad F. Development and characterization of a multiparticulate drug delivery system containing indomethacin-phospholipid complex to improve dissolution rate. J Drug Deliv Sci Technol. 2019;53:101177. [DOI: 10.1016/j.jddst.2019.101177]
37. Diez-Escudero A, Espanol M, Ginebra MP. High-aspect-ratio nanostructured hydroxyapatite: towards new functionalities for a classical material. Chem Sci. 2024;15(1):55-76. [DOI: 10.1039/d3sc05344j] [PMID: 38131070]

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-04]