

فرایند آزاد سازی دارو از قرص های شوگرکوت و

فیلم کوت ایبوپروفن موجود در بازار دارویی ایران

چکیده:

مقدمه و هدف: ایبوپروفن یکی از ایمن ترین و پرمصرف ترین داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی است. این دارو در بازار دارویی ایران، به فرم سوسپانسیون خوراکی و نیز قرصهای ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرمی فیلم کوت و شوگرکوت موجود است. از جمله مشکلات مربوط به اشکال دارویی جامد (قرص) ایبوپروفن، می توان به فقدان بیواکیوالانسی، حلالیت آبی پایین دارو، اثرات جانبی گوارشی آن و سخت تر شدن قرص در اثر پدیده کهنگی اشاره نمود که انجام مطالعات کاملی را در زمینه این فرم ایجاب می نماید. در تحقیق حاضر چگونگی انحلال دارو از قرصهای شوگرکوت و فیلم کوت ایبوپروفن مورد مطالعه قرار گرفته و با روند آزاد سازی دارو از فراورده استاندارد مقایسه شده است.

مواد و روش ها: این یک مطالعه تجربی - آزمایشگاهی است که بر روی قرص ایبوپروفن در آزمایشگاه فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال ۱۳۸۲ انجام گرفته است. سه نوع قرص ایبوپروفن مورد آزمایش از میان نمونه های موجود در بازار دارویی (شوگر کوت، فیلم کوت و استاندارد) انتخاب شد. این قرصها دارای شماره سری ساخت و تاریخ انقضاء بود و بر اساس نمونه گیری تصادفی برگزیده شد. به منظور انجام آزمایش سرعت انحلال روش شماره یک فارماکوپه آمریکا (متد سبب چرخان) در محیط های مختلف در درجه حرارت ۳۷ درجه سانتی گراد با سرعت چرخش ۱۵۰ دور در دقیقه مورد استفاده قرار گرفت. علاوه بر آن، آزمایش های فارماکوپه ای دیگر نظیر: اندازه گیری سختی قرصها، میزان فرسایش، یکنواختی محتوی و زمان از هم پاشیدن قرصها مطابق فارماکوپه های رسمی آمریکا یا انگلیس انجام شد. داده های جمع آوری شده با نرم افزار SPSS و آزمونهای آماری آنالیز واریانس یک طرفه، دانکن و مجذور کای تجزیه و تحلیل گردید.

یافته ها: نتایج آزاد سازی قرصهای ایبوپروفن استاندارد، شوگرکوت و فیلم کوت در محیط اسیدی به ترتیب نشان دهنده انحلال ۵، ۸ و ۱۲ درصد دارو پس از ۲۰ دقیقه بود. میزان داروی آزاد شده پس از ۲۰ دقیقه در محیط بافر فسفات در مورد هر دو فراورده شوگرکوت و فیلم کوت حدود ۸۰ درصد و در مورد فراورده استاندارد تقریباً ۱۰۰ درصد بود. هر دو نمونه قرص شوگر کوت و فیلم کوت از لحاظ اختصاصات فارماکوپه ای دیگر نظیر تست زمان از هم پاشیدن در محدوده معیارهای فارماکوپه قرار داشتند.

نتیجه گیری: در حالی که الگوی آزاد سازی دارو از دو فراورده شوگرکوت و فیلم کوت در محیط بافر فسفات مشابه با یکدیگر و منطبق بر معیارهای فارماکوپه آمریکا و انگلیس می باشد، با این حال آزادسازی آهسته تر دارو از قرصهای شوگرکوت نسبت به فیلم کوت در محیط اسیدی نشان دهنده مقاومت مؤثرتر روکش قندی نسبت به روکش لایه نازک می باشد.

واژه های کلیدی: ایبوپروفن، قرص، شوگرکوت، فیلم کوت

دکتر ناصر توکلی *

دکتر سید ابوالفضل مصطفوی *

دکتر مزده دهقان **

دکتر معصومه دهقانی **

دکتر زینب رفیعی پور **

* دکترای تخصصی فارماسیوتیکس،

دانشیار و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم

پزشکی اصفهان، دانشکده داروسازی

و علوم دارویی، گروه فارماسیوتیکس

** داروساز، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان،

دانشکده داروسازی و علوم دارویی

تاریخ وصول: ۱۳۸۴/۵/۱۹

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۴/۷/۱۵

مؤلف مسئول: دکتر ناصر توکلی

پست الکترونیک: tavakoli@pharm.mui.ac.ir

مقدمه

بودن مصرف آن برای کودکان کمتر از ۶ ماه ثابت نشده است (۴ و ۳). علاوه بر فرم سوسپانسیون خوراکی، قرصهای ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرمی از دارو به دو صورت فیلم کتوت و شوگرکوت در بازار دارویی ایران موجود است (۵). از جمله مشکلات مربوط به اشکال دارویی جامد (قرص) ایبوپروفن، فقدان هم ارزی زیستی (بیواکیوالانسی) آن است که در کنار مسایل دیگری نظیر حلالیت آبی محدود دارو، اثرات جانبی گوارشی آن و سخت تر شدن قرص در اثر پدیده کهنگی، انجام مطالعات کاملی را در زمینه این فرم دارویی ایجاب می نماید (۶).

در مطالعه حاضر چگونگی انحلال دارو از قرص های شوگرکوت و فیلم کتوت موجود در بازار دارویی ایران مورد مطالعه قرار گرفته است تا معلوم شود نحوه فرمولاسیون، روش تهیه هسته قرص و نوع روکش مورد استفاده چه تأثیری بر روند آزادسازی که به نوبه خود از مهمترین عوامل مؤثر بر زیست دستیابی فرآورده است، دارد.

مواد و روش ها

این یک مطالعه تجربی - آزمایشگاهی است که بر روی قرص ایبوپروفن در آزمایشگاه فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال ۱۳۸۲ انجام گرفته است.

ایبوپروفن یکی از قوی ترین، ایمن ترین و پرمصرف ترین داروهای ضددرد، ضدتب و ضدالتهاب غیراستروئیدی است که فرآورده های مختلفی از آن در بازارهای دارویی جهان وجود دارد (۱ و ۲). این دارو با مهار آنزیم سیکلواکسیژناز، تشکیل پیش سازهای پروستاگلاندینها و ترومبوگزانها از اسید آرشیدونیک را کاهش می دهد و بدین طریق اثرات درمانی و حتی عوارض جانبی خود را بروز می دهد (۳). ایبوپروفن در بیماریهای روماتیسمی، نقرس، قاعدگی دردناک، التهاب حاد و مزمن استخوان، متعاقب جراحیهای کوچک، دردهای عضلانی و سردردهای میگرنی مصرف می شود (۴). عوارض جانبی دارو ممکن است به صور مختلف مانند؛ واکنشهای ازدیاد حساسیت، خارش پوست، کهیر غول آسا، احساس سوزش سردل، ناراحتی معده، نفخ شکم، یبوست، کاهش اشتها، اسهال، سرگیجه، منگی، سردرد، صدای وزوز گوش، ورم پا و افزایش غیرعادی وزن بدن ناشی از احتباس مایعات بروز کند (۲). مقدار مصرف دارو در بزرگسالان به عنوان درمان علامتی روماتیسم ۸۰۰-۳۰۰ میلی گرم سه یا چهار بار در روز است. در قاعدگی دردناک ۴۰۰-۲۰۰ میلی گرم هر ۶-۴ ساعت و حداکثر مقدار مصرف مجاز ۳/۲ گرم در روز می باشد. در کودکان ۱۲-۶ ماهه با توجه به وزن و شدت تب روزانه ۱۰-۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن مصرف می شود. ایمن

گردید و سپس منحنی استاندارد محلول ایبوپروفن در محیطهای مختلف شامل؛ بافر فسفات، اسید کلریدریک ۰/۱ نرمال و آب مقطر رسم شد. جهت بررسی دقت روش در طول یک روز و روزهای مختلف از روش درصد ضریب تغییرات استفاده شد. بدین منظور میانگین تمام جذبهای حاصل از سه آزمایش برای هر غلظت محاسبه گردید و درصد ضریب تغییرات به دست آمد.

جهت بررسی آزادسازی دارو از قرص های شوگرکوت، فیلم کوت و قرص استاندارد خارجی مطابق با منوگراف قرص ایبوپروفن در فارماکوپه آمریکا عمل شد (۷). برای این کار درون هفت محفظه دستگاه اندازه گیری انحلال (دستگاه فارما تست، مدت شماره یک یا روش سبب چرخان) ۹۰۰ میلی لیتر محیط انحلال مربوط (بافر فسفات، اسید کلریدریک ۰/۱ نرمال یا آب مقطر) ریخته و دور دستگاه روی ۱۵۰ دور در دقیقه و دمای محیط انحلال در 37 ± 0.5 درجه سانتی گراد تنظیم گردید. پس از حصول تعادل حرارتی، درون هر سبب یک قرص قرار گرفت و دستگاه شروع به کار نمود. در فواصل زمانی مشخص ۵، ۱۰، ۱۵،

مواد مورد استفاده در این تحقیق عبارتند از: پودر ایبوپروفن ساخت سخ ساریا^(۱) هند، قرص نوروفن ساخت کروکس^(۲) انگلستان، قرص ایبوپروفن (۴۰۰ میلی گرم) و هسته قرص (بدون روکش) ساخت کارخانه های داخل کشور، سدیم لوریل سولفات، توئین (۸۰ و ۲۰)، لانتان کراید، پتاسیم دی هیدروژن فسفات و سود همگی ساخت مرک آلمان، اتانول ساخت اصطک ایران.

به منظور کنترل فیزیکیوشیمیایی پودر ایبوپروفن، نقطه ذوب دارو، حلالیت آن در آب مقطر و نیز طیفهای جذبی ایبوپروفن در حلالهای مختلف تعیین شد.

سه نوع قرص ایبوپروفن مورد آزمایش از میان نمونه های موجود در بازار دارویی انتخاب شد. این قرصها دارای شماره سری ساخت و تاریخ انقضاء بود و بر اساس نمونه گیری تصادفی برگزیده شد. جهت کنترل فیزیکیوشیمیایی قرصهای ایبوپروفن، زمان از هم پاشیدن، سختی، میزان فرسایش، مقدار ماده مؤثره و یکنواختی میزان ماده مؤثره موجود در قرصهای روکش دار مورد بررسی قرار گرفت.

به منظور تعیین روند انحلال قرص های

ایبوپروفن ابتدا صدق قانون بیر - لامبرت بررسی

1-Sekhsaria
2-Crookes

نظر طول موج جذبی مشاهده شد. این طیف ها دارای پیکهای جذبی در ۲۵۲، ۲۵۸، ۲۶۳ و ۲۷۲ نانومتر بود. به منظور کنترل فیزیکوشیمیایی قرص های ایبوپروفن متوسط زمان از هم پاشیدن (۶ قرص)، سختی (۱۰ قرص)، فرسایش (۲۰ قرص) و یکنواختی محتوی (۱۰ قرص) برای فرآورده های شوگرکوت و فیلم کوت اندازه گیری و نتایج آن در جدول ۱ نشان داده شده است (جدول ۱).

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار نتایج زمان از هم پاشیدن، سختی، فرسایش و یکنواختی محتوی قرصهای مختلف ایبوپروفن

نوع قرص	ایبوپروفن شوگر کوت	ایبوپروفن فیلم کوت	نوروفن
زمان از هم پاشیدن (دقیقه)	۱۲/۱±۰/۳	۵/۲±۲/۳	۱۰/۸±۰/۵
سختی (نیوتن)	۵۱/۸±۵/۵	۱۱۲/۲±۹/۴	۶۶/۴±۴/۹
میزان فرسایش (درصد)	۰	۰/۰۴۹	۰
یکنواختی ماده مؤثره (میلی گرم)	۳۹۰±۱۸/۵	۳۸۸±۲۰/۶	۴۰۹±۲۴/۸

پروفایل آزاد سازی دارو از فرآورده های مورد آزمایش در محیط آب مقطر، محیط مشابه روده (بافر فسفات با pH برابر ۷/۴) و محیط مشابه معده (اسید کلریدریک ۰/۱ نرمال و یا اسید کلریدریک ۰/۱ نرمال حاوی سدیم لوریل سولفات) در نمودارهای ۱ تا ۴ مشاهده می شود. همچنین روند آزادسازی دارو از هسته های فاقد روکش در نمودارهای ۵ و ۶ نشان داده شده است.

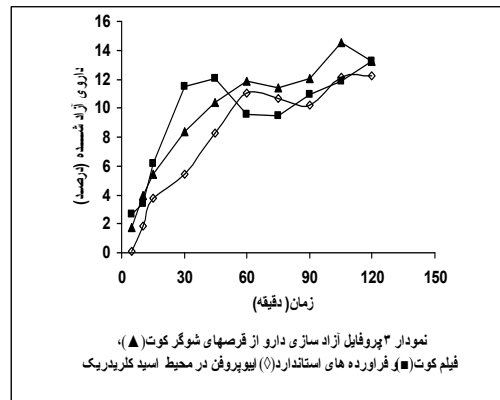
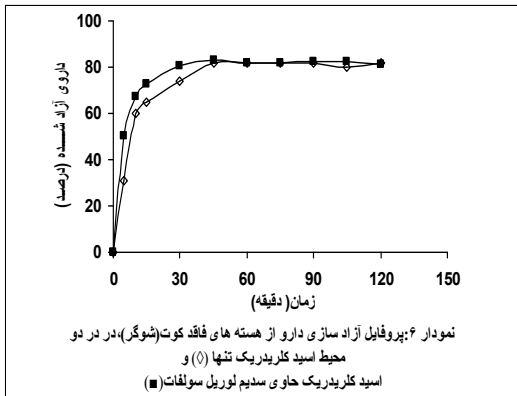
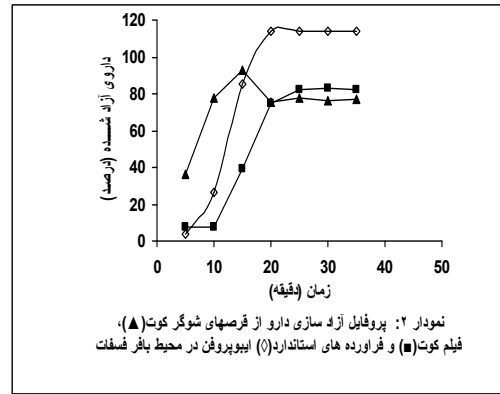
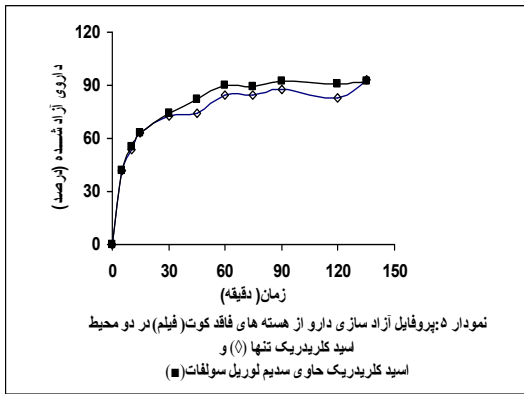
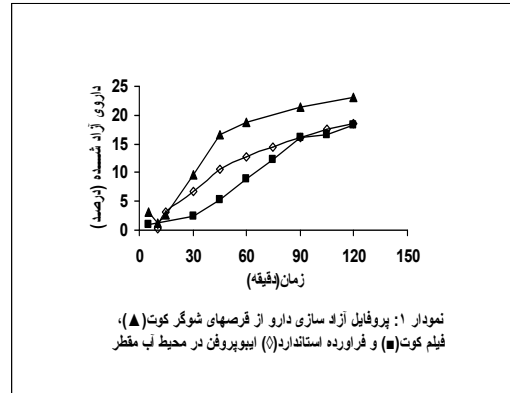
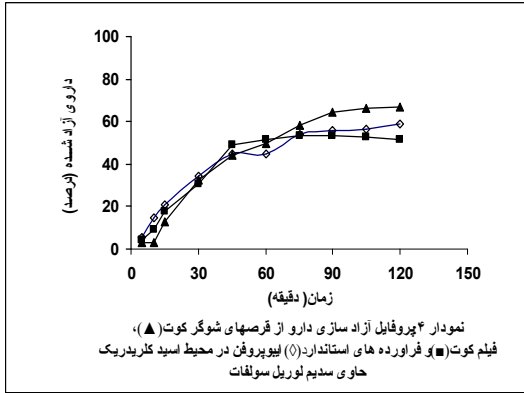
- 1-ANOVA
- 2-Duncan
- 3-Chi-square Test
- 4-Statistical Package for Social Sciences

۳۰،۲۵ و ۲۵ دقیقه برای محیط بافر فسفات و در زمانهای ۵، ۱۰، ۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰، ۷۵، ۹۰ و ۱۰۵ و ۱۲۰ دقیقه برای محیط آب مقطر و اسید کلریدریک ۰/۱ نرمال به وسیله سرنگ مجهز به فیلتر هولدر ۳ میلی لیتر از نمونه برداشته و همین مقدار از محیط انحلال با همان دما جایگزین شد. سپس ۱ میلی لیتر نمونه با ۱۰ میلی لیتر از محیط انحلال تازه مربوط رقیق گردید و میزان جذب نمونه ها به وسیله دستگاه اسپکتروفتومتر در طول موج ۲۲۱ نانومتر تعیین گردید. آن گاه با در نظر گرفتن ضریب رقت و بر اساس منحنی استاندارد، غلظت مربوط به هر نمونه و درصد داروی آزاد شده محاسبه شد.

به منظور تعیین وجود اختلاف بین داده های سرعت انحلال از تحلیل واریانس یک طرفه^(۱) و برای مقایسه میانگین ها از آزمون دانکن^(۲) و مجذور کای^(۳) استفاده شد. نرم افزار به کار رفته SPSS^(۴) بود.

یافته ها

نقطه ذوب ایبوپروفن به طور متوسط ۷۵/۵ ± ۰/۵ درجه سانتیگراد و میزان محلولیت آن در آب مقطر ۱۰ میلی گرم در صد تعیین شد. طیفهای جذبی ایبوپروفن در کلیه حلالهای مورد آزمایش یکسان بودند، ولی در مقایسه با منابع (۸) تغییراتی از



بحث و نتیجه گیری

از جمله مشکلات مربوط به اشکال دارویی جامد (قرص) ایبوپروفن، مسئله عدم یکنواختی آنها از لحاظ هم ارزی زیستی (بیواکیوالانسی) آن است که در کنار مسایل دیگری نظیر حلالیت آبی محدود دارو، اثرات جانبی گوارشی آن و سخت تر شدن قرص در اثر پدیده کهنگی، انجام مطالعات کاملی را در زمینه این فرم دارویی ایجاب می نماید (۶).

در مطالعه حاضر چگونگی انحلال دارو از قرص های شوگرکوت و فیلم کوت موجود در بازار دارویی ایران مورد مطالعه قرار گرفت تا معلوم شود نحوه فرمولاسیون، روش تهیه هسته قرص و نوع روکش مورد استفاده چه تأثیری بر روند آزادسازی که به نوبه خود از مهمترین عوامل مؤثر بر زیست دستیابی فرآورده است، دارد.

فرآیند انحلال را می توان مهمترین و مطمئن ترین پارامتر برون تن^(۱) دانست که نه تنها منعکس کننده نتایج سایر آزمایش ها از این سری است، بلکه از آن می توان به منظور پیشگویی نتایج درون تن^(۲)، اثرات درمانی یا جانبی و برآورد فراهمی زیستی استفاده کرد (۹). عوامل مختلفی بر خصوصیات فیزیکی روکش قرصها تأثیر دارد. سوکور و همکاران^(۳) (۲۰۰۲) در مطالعه ای ضمن بررسی تأثیر نگهداری قرصهای روکش دار و هسته های بدون روکش ایبوپروفن، ناپروکسن و استامینوفن در شرایط معمول (رطوبت و دما) و

به مدت ۲ تا ۳ سال بر ویژگیهایی مانند؛ زمان از هم پاشیدن، سرعت انحلال، سختی و ظاهر قرصها نتیجه گیری نمودند، ظاهر قرص و سختی آن متأثر از شرایط نگهداری نمی باشد (۱۰).

پیرنچوب و همکاران^(۴) (۲۰۰۲) ضمن مطالعه خصوصیات فیزیکوشیمیایی شلاک (مورد استفاده در روکش پلت ها) اظهار داشتند، طیف وسیعی از خصوصیات مکانیکی، برداشت آب^(۵) و رفتار کاهش وزن فیلم های نازک شلاک در اثر تغییر نوع و میزان پلاستی سایزر دستخوش تغییر خواهد شد. علاوه بر آن کینتیک آزاد سازی دارو از پلتهای روکش دار شدیداً به میزان روکش بستگی دارد. در حالی که سطوح پایینی از روکش (۲ تا ۵ درصد) قادر است ریلیز دارو از پلتهای را عمدتاً روده ای نماید؛ مقادیر بالاتر از ۱۰ درصد منجر به آهسته رهش شدن دارو خواهد شد (۱۱).

دورهلز و همکاران^(۶) (۱۹۹۲) (۱۲) با وارد نمودن جداگانه حدود ۱ تا ۲ درصد سدیم کراس کارملوز و ۰/۰۵ تا ۰/۱۵ درصد سدیم لوریل سولفات در فرمولاسیون قرصهای معمولی و قرص های کپسولی شکل^(۷) موفق شدند پروفایل آزاد سازی ایبوپروفن از این اشکال دارویی را که معمولاً در اثر

1- In vitro
2- In vivo
3- Sukur etal
4- Pearnchob etal
5- Water Uptake
6-Duerholz etal
7- Caplets

قرصهای ایبوپروفن، علاوه بر پوشش طعم تلخ و سوزاننده دارو، پیشگیری از اثرات سوء گوارشی دارو است، بنابراین روکش دارو باید قادر باشد از رهش دارو در محیط معده جلوگیری نماید یا آن را به حداقل برساند. انجام آزمایش آزاد سازی در محیط اسیدی مشابه معده قادر به آشکار نمودن این ویژگی و نشان دادن تفاوت انواع فرآورده های شوگرکوت و فیلم کوت از این لحاظ است. بر این اساس روکشی مناسب تر است که بتواند اجازه رهش داروی کمتری را دهد. مقایسه روند آزادسازی دو فرآورده شوگرکوت و فیلم کوت در محیط اسیدی نشان می دهد، در حالی که قرص استاندارد نوروفن پس از ۳۰ دقیقه فقط ۵ درصد دارو را آزاد می نماید، این میزان در مورد قرصهای شوگرکوت و فیلم کوت به ترتیب ۸ و ۱۲ درصد است که نشان دهنده تفاوت آماری فرآورده فرانس و قرص فیلم کوت می باشد ($p < 0/05$). بنابراین قرص شوگرکوت آزاد سازی کمتری داشته و بهتر از قرص های فیلم کوت از آزاد شدن دارو در محیط اسیدی مشابه معده جلوگیری می نماید.

در محیط اسید کلریدریک ۰/۱ نرمال حاوی سدیم لوریل سولفات، وجود سورفکتانت، تماس روکش را با محیط انحلال بیشتر و نفوذ آب به داخل قرص را افزایش داده و در نتیجه انحلال دارو را بالا می برد، به طوری که آزاد سازی نهایی دارو حدود ۵

پدیده کهنگی دستخوش تغییر می شود، ثابت نگه دارند (۱۲).

در تحقیق حاضر، محیط های اسید کلریدریک ۰/۱ نرمال و بافر فسفات به دلیل شباهت با مایعات معده و روده از لحاظ pH و محیط آب به دلیل آن که انحلال ایبوپروفن در آن بسیار کم است و قادر خواهد بود تفاوت های انحلال فرآورده های مختلف را آشکارتر نشان دهد، مورد استفاده قرار گرفت. در محیط بافر فسفات، الگوی انحلال قرصهای آزمون شوگرکوت و فیلم کوت نزدیک به یکدیگر بوده و هر دو فرآورده بیش از ۷۰ درصد از داروی خود را در مدت زمان حدود ۲۰ دقیقه آزاد نموده اند. با این حال هیچ یک از این دو فرآورده قادر نبودند همانند قرص استاندارد (نوروفن) به انحلال کامل دست یافته و ۱۰۰ درصد داروی خود را آزاد نمایند. در محیط آب مقطر با آن که حداکثر میزان داروی حل شده پس از ۱۲۰ دقیقه، حدود ۲۰ درصد است، اما تفاوت های انحلال دو فرآورده را به خوبی نشان می دهد و منحنی های سرعت انحلال دارو کاملاً از همدیگر متمایزند. به عنوان مثال میزان انحلال قرص های فیلم کوت، مرجع (نوروفن) و شوگرکوت ایبوپروفن پس از ۴۵ دقیقه، به ترتیب؛ ۵،۱۱ و ۱۷ درصد است و بیانشگر اختلاف معنی دار آماری است ($p < 0/05$).

با توجه به آن که علت روکش دادن

برابر بیشتر خواهد شد.

به طور کلی مناسبترین محیط از لحاظ مساعدت برای آزادسازی ایبوپروفن، محیط مشابه روده با pH برابر ۷/۴ و مناسب ترین فرآورده از نظر نوع روکش، قرصهای شوگرکوت است که در محیط مشابه معده (اسیدی) کمترین انحلال را داشته و قادر است محافظت مؤثرتری در برابر محیط معده فراهم نماید. بنابراین پیشنهاد می شود که ضمن حفظ فرآورده شوگرکوت ایبوپروفن موجود در بازار دارویی کشور، فرمولاسیون قرص فیلم کوت از لحاظ روکش مورد بازبینی قرار گیرد تا الگوی رهش دارو از این فرآورده به قرص استاندارد نزدیکتر شود.

تقدیر و تشکر

با تشکر از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که با حمایت های خود ما را در انجام این پروژه یاری نمودند.

Drug Release Evaluation of Ibuprofen Sugar Coated and Film Coated Tablets Marketed in Iran

Tavakoli N^{*},
Mostafavi A^{*},
Dehghan M^{**},
Dehghani M^{**},
Rafee pour Z^{**}

^{*}Associate Professor of
Pharmaceutics, School of Pharmacy,
Isfahan University of Medical
Sciences, Isfahan, Iran

^{**}Pharmacist, School of Pharmacy,
Isfahan University of Medical
Sciences, Isfahan, Iran

KEYWORDS:

Ibuprofen,
Tablet,
Sugar coat,
Film coat

Received: 19/5/1384

Accepted: 15/7/1384

Corresponding Author: Tavakoli N
E-mail: tavakoli@pharm.mui.ac.ir

ABSTRACT:

Introduction & Objective: Ibuprofen is one of the safest and most potent non-steroidal anti-inflammatory agents available in the market. Its oral dosage forms available in Iranian market are sugar-coated tablet, film coated tablet and suspension as well. However, the tablets suffer from potential bioinequivalence problem, the limited aqueous solubility, gastrointestinal side effects and hardening of the tablets on aging.

Materials & Methods: Sugar coated and film coated tablets of ibuprofen were examined in terms of dissolution equivalency and compared with a standard brand tablet (Nurofen). The physicochemical characteristics e.g. hardness, friability, assay, disintegration time and content uniformity of coated and uncoated tablets were determined. Dissolution testing was done by rotating basket method in various dissolution media including distilled water, phosphate buffer and HCl 0.1 N. The amount of drug released during dissolution test was determined using spectrophotometer at $\lambda=221$ nm.

Results: Content uniformity, hardness, friability, assay and disintegration time of both sugar coated and film coated tablets were in the acceptable pharmacopeias limits. The amount of drug released from Neurofen, sugar coated and film coated tablet in acidic media during a period of 30 min were 5%, 8% and 12%, respectively. Furthermore, both sugar and film coated tablets released 80% of their content after 20 minutes in phosphate buffer. The amount of ibuprofen released from Neurofen was completed (100%) during similar period of time.

Conclusion: Although the release profiles of both sugar coated and film coated tablets are similar in phosphate buffer medium, however, sugar coated tablets release less amounts of drug in acidic medium something which indicates superiority of sugar coated relative to film coated one for ibuprofen tablets.

.....
REFERENCES:

- 1.Nissen D. Mosby's Drug Consult. 56th ed. St. Louis: Elsevier Science; 2003; 1643-1649.
- 2.Sweetman SC. Martindale: The complete drug reference.33rd ed. London: The Pharmaceutical Press; 2002; 43-47.
- 3.Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 8th ed. UK: Appleton and Lange/ McGraw-Hill; 2001; 605.
- 4.Murray L. Physician's Desk Reference (PDR). 56th ed. USA: Medical Economics; 2002; 322, 2006.
۵. شهرآز س، غازیانی ط. ایران فارما (درسنامه جامع داروهای رسمی ایران). تهران: نشر طبیب؛ ۱۳۸۱: ۳۶۵.
- 6.Ghosh KL, Ghosh NC, Chatterjee M, Gupta BK. Product development studies on the tablet formulation of ibuprofen to improve bioavailability. Drug Dev Ind Pharmacy 1998; 24(5): 473.
- 7.Brater C. The United States Pharmacopeia(USP 27) /National Formulary 22. 27th ed. Rockville, USA: The United States Pharmacopeial Convention ;2004; 247, 1791, 1838, 1981.
- 8.Moffat AC. Clark's Isolation and Identification of Drugs. 2nd ed. London: The Pharmaceutical Press; 1986; 135-136, 139, 677-678, 1169, 1170.
- 9.Lachman L, Lieberman HA,Kaing JL. The theory and practice of industrial pharmacy. 3rd ed. Philadelphia, USA: Lea and Fabiger; 1986; 295-299, 301.
- 10.Sukur K, Price MW, Hassan Emad E. Physical stability of film coated and gel enrobed tablets at ambient storage conditions. AAPS PharmSci 2002; 4(4): 3173.
- 11.Pearnchob N, Siepmann J, Bodmeier R. Physicochemical characterization of shellac used as coating material in controlled drug delivery systems. AAPS PharmSci 2002; 4(4): 3269 .
- 12.Duerholz JR, DiMaria D, Blank RG. Ibuprofen tablet, United States Patent no 5087454, 1992.