

## *Preparation and Characterization of Piroxicam Solid Dispersion Using PEG4000 and Tween 40*

Majid Saeedi<sup>1</sup>,  
Jafar Akbari<sup>2</sup>,  
Katayoun Morteza-Semnani<sup>3</sup>,  
Negar Khanalipoor<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup> Associate Professor, Pharmaceutical Sciences Research Centre, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup> Professor, Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>4</sup> Pharmacy Student, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received March 11, 2014 ; Accepted April 20 , 2015)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Piroxicam is a non-steroidal anti-inflammatory drug that is characterized by low solubility and high permeability. According to the biopharmaceutic drug classification system, piroxicam is a class 2 drug with low solubility and high permeability. The solid dispersion, amroach is commonly used to improve the dissolution of poorly water soluble drugs using hydrophilic polymeric carriers as dispersing agents. In this study, the solid dispersion of piroxicam were prepared with different carriers for improving the dissolution rate of the drug and also the physicochemical properties of solid dispersions were evaluated.

**Materials and methods:** Piroxicam solid dispersions were prepared by hot melting and melting-solvent methods using PEG4000. The influence of tween 40 was also studied. The prepared solid dispersion properties of the drug were evaluated by dissolution studies, Differential scanning calorimetry (DSC), Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), and X-ray powder diffraction (XRD).

**Results:** The results showed a significant increase in dissolution rate of piroxicam from solid dispersions. Tween 40 also increased the dissolution rate of solid dispersions. XRD patterns indicated that piroxicam exists in its solid state in all solid dispersions. The DSC and FTIR results showed no chemical interaction between the drug and the polymer.

**Conclusion:** This study showed significant improvements in dissolution rate of piroxicam solid dispersion prepared by PEG4000 and tween 40.

**Keywords:** Solid dispersion, piroxicam, Polyethylene Glycol 4000, tween 40, dissolution rate

## فرمولاسیون و بررسی خصوصیات پراکندگی های جامد پیروکسیکام تهیه شده با پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ و توپین ۴۰

مجید سعیدی<sup>۱</sup>  
جعفر اکبری<sup>۲</sup>  
کتایون مرتضی سمنانی<sup>۳</sup>  
نگار خانعلی پور<sup>۴</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** پیروکسیکام یک داروی ضد التهابی غیر استروئیدی با حلالیت پایین و نفوذ پذیری بالا می باشد. بر اساس طبقه بندی بیوفارماسیوتیکی داروها پیروکسیکام متعلق به گروه ۲ (حلالیت پایین و نفوذ پذیری بالا) می باشد. روش پراکندگی جامدات، یکی از راه های موثر برای دستیابی به سرعت انحلال ایده آل برای داروهای باحلالیت پایین در آب می باشد. در این روش سرعت انحلال از طریق وارد کردن ماده دارویی کم محلول در یک ماتریکس محلول در آب افزایش می یابد. هدف از این مطالعه، تهیه و تعیین خصوصیات پراکندگی های جامد پیروکسیکام به منظور بهبود خصوصیات انحلالی آن می باشد.

**مواد و روش ها:** پراکندگی های جامد پیروکسیکام توسط اضافه کردن دارو به پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ و به دو روش ذوبان و ذوبان- حلال تهیه شد. هم چنین اثر توپین ۴۰ در سرعت انحلال بررسی گردید. خصوصیات پراکندگی های جامد تهیه شده توسط مطالعه تست انحلال، Fourier Transform InfraRed (FTIR)، X-ray Diffraction (XRD) و Differential Scanning Calorimetry (DSC) مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته ها:** نتایج نشان می دهد که سرعت انحلال پیروکسیکام از پراکندگی های جامد به طور معنی داری افزایش می یابد. علاوه بر این، توپین ۴۰ نیز سرعت انحلال پراکندگی های جامد را افزایش می دهد. داده های مربوط به طیف X-ray نشان داد که دارو در همه فرمولاسیون های پراکندگی جامد، در فاز جامد خودش، آزاد می شود. هم چنین نتایج FTIR و DSC بیانگر این بود که هیچ تداخل شیمیایی بین دارو و پلیمر وجود ندارد.

**استنتاج:** نتایج حاصل از این مطالعه نشان می دهد که فرمولاسیون پیروکسیکام در پراکندگی های جامد پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ و توپین ۴۰ به طور قابل ملاحظه ای باعث بهبود خصوصیات انحلالی آن می شود.

**واژه های کلیدی:** پراکندگی جامد، پیروکسیکام، پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰، توپین ۴۰، انحلال

### مقدمه

حلالیت آبی پایین و نفوذپذیری غشایی ضعیف Poor membrane permeability مولکول های دارویی محدود شود زیرا دارو ابتدا در آب باید در

تجویز خوراکی یکی از راه های مرسوم برای تحویل آسان دارو به دستگاه گوارش است. جذب دارو از دستگاه گوارش می تواند توسط

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۱۲۲-۹۲ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

E-mail: jafakbari@gmail.com

**مؤلف مسئول:** جعفر اکبری - ساری، کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی

۱. استاد، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دانشیار، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استاد، گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

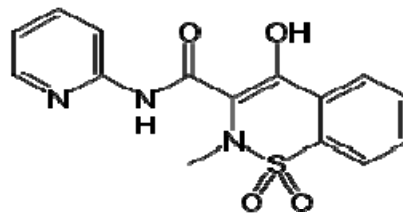
۴. دانشجوی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱۲/۲۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۴/۱/۱۷ تاریخ تصویب: ۱۳۹۴/۱/۳۱

اطلاق می‌شود. حامل می‌تواند به شکل کریستال و یا بدون شکل<sup>۲</sup> باشد و دارو به شکل مولکولی در بین ذرات حامل پراکنده می‌شود(۴).

در سال ۱۹۶۱، برای اولین بار نوعی از پراکنندگی‌های جامد با کاهش اندازه ذره‌ای و افزایش حلالیت تهیه گردید(۵). در سال ۱۹۶۶، بحث‌های تئوری و عملی در مورد مزیت‌های محلول جامد نسبت به پراکنندگی‌های جامد ارائه شد(۶). در سال ۱۹۷۱، پراکنندگی‌های جامد را به این گونه تعریف کردند: پراکنندگی یک یا چند ماده فعال در یک حامل خنثی، در حالت جامد که توسط روش‌های ذوبان<sup>۳</sup>، حلال<sup>۴</sup> و یا ذوبان-حلال<sup>۵</sup> حاصل شود(۷). پراکنندگی‌های جامد به روش‌های مختلفی تهیه می‌شوند که از بین این روش‌ها به دو روش تبخیر حلال و ذوبان-حلال اشاره می‌گردد. در روش ذوبان مخلوط دارو و حامل محلول در آب تا زمان ذوب شدن حرارت داده می‌شود. سپس مخلوط ذوب شده به طور سریع در حمام یخ، توسط هم زدن شدید، سرد می‌گردد. توده‌ی جامد نهایی، خرد شده، آسیاب گردیده و الک می‌شود(۸). در روش ذوبان-حلال مخلوط دارو و حامل محلول در آب در یک حلال آبی مشترک حل می‌شوند. این حلال تا زمانی که یک لایه نازک<sup>۶</sup> از مواد در ظرف باقی بماند، تبخیر می‌شود. این لایه نازک خشک می‌شود تا یک وزن ثابت و نهایی پیدا کند. در بیش تر مقالات علمی این لایه نازک به نام رسوب مشترک<sup>۷</sup> و باقی مانده از تبخیر<sup>۸</sup> شناخته می‌شود. اولین قدم در روش حلال، تهیه محلول حاوی دارو و ماتریکس است. در قدم بعدی، حلال باید از این مخلوط جدا شود. اصلی‌ترین مزیت روش حلال، عدم تخریب دمایی دارو و حامل می‌باشد زیرا حلال‌های آلی در دماهای پایین (۲۳-۶۵°C) تبخیر می‌شوند(۹). روش‌های متعددی جهت شناسایی خصوصیات

مایعات معده یا روده حل شود و سپس از غشای دستگاه گوارش عبور نماید تا بتواند وارد گردش خون عمومی گردد(۱). پیروکسیکام یک داروی ضد التهاب غیراستروئیدی است که درد و تب را مهار می‌کند و به عنوان ضد درد در کاهش علائم بیماری‌های آرتریت روماتوئید، استئوآرتریت و سایر موارد التهابی به کار می‌رود. پیروکسیکام به صورت پودر کریستالی زرد کم رنگ و بدون بو، پلی‌مورفیک و شکل مونوهیدرات آن به رنگ زرد است. تقریباً در آب نامحلول و به صورت ناچیز در الکل و محلول‌های بازی آبی حل می‌شود و در دی کلرومتان محلول است. شیوه نگهداری آن، در ظروف در بسته و به دور از نور می‌باشد(۲).



تصویر شماره ۱: ساختمان شیمیایی پیروکسیکام

پایین بودن فراهمی زیستی داروهای کم محلول در آب به دلیل سرعت انحلال پایین آن‌ها است. بهبود رفتار انحلالی داروها کلید اصلی افزایش فراهمی زیستی خوراکی آن‌ها می‌باشد. استفاده از کمک حلال، ایجاد کمپلکس، ایجاد ملح و کاهش اندازه ذرات تا حد میکرومتر<sup>۱</sup>، از جمله راه‌های مرسوم برای افزایش حلالیت می‌باشند. با این وجود، هر یک از این روش‌ها مشکلات و محدودیت‌های خود را دارند. بسیاری از محققان به منظور غلبه بر محدودیت‌های موجود اظهار داشته‌اند که روش پراکنندگی‌های جامد در مورد داروهای با انحلال اندک و نفوذ پذیری غشایی بالا باعث افزایش سرعت انحلال آن‌ها می‌شود(۳). اصطلاح Solid Dispersion به پراکنندگی یک یا چند جزء ماده فعال، در یک حامل خنثی که در حالت جامد باشد،

1. Micronization

2. Amorphous  
3. Fusion (melting)  
4. Solvent  
5. Melting - Solvent  
6. Film  
7. Co-precipitate  
8. Co-evaporate

پراکندگی‌های جامد وجود دارد که از این روش‌ها می‌توان به Differential Scanning Calorimetry [DSC] (۱۰)، Infrared Spectroscopy IR (۱۲،۱۱) و XX-Ray Diffraction [XRD] (۱۰) اشاره نمود.

## مواد و روش‌ها

جهت انجام پژوهش از پودر پیروکسیکام کارخانه رازک، پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰، توپین ۴۰ و کلروفرم تهیه شده از شرکت Merck آلمان استفاده گردید.

### تهیه مخلوط فیزیکی دارو- پلیمر

ابتدا PEG4000 به عنوان پلیمر و پیروکسیکام به عنوان دارو توسط الک‌های آزمایشگاهی با مش ۲۵ و ۳۵ الک شدند. سپس پلیمر و دارو با نسبت ۱:۱ در بشر شیشه‌ای با یکدیگر مخلوط و سپس در ظرف دربسته و به دور از نور نگهداری گردید.

### تهیه پراکندگی‌های جامد دارو- پلیمر با استفاده از روش ذوبان

برای تهیه پراکندگی‌های جامد، مقادیر مناسب از دارو و پلیمر توسط الک با مش ۲۵ و ۳۵ الک و سپس مقدار دارو و پلیمر استفاده شده به همراه توپین ۴۰ با نسبت‌های مختلف توزین گردید. مخلوط دارو و پلیمر در بن ماری با دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد تا ذوب شدن کامل و یکنواخت شدن مخلوط هم زده شد. توده مذاب در دمای ۳°C حالت جامد به خود گرفت. توده جامد به دست آمده آسیاب و فراکسیون اندازه ذرات بین ۱۰۵ تا ۲۵۰ میکرومتر به دست آمد و تا زمان مصرف در ظرف درب دار، دور از نور و در دمای محیط نگهداری شد.

### تهیه پراکندگی‌های جامد دارو- پلیمر با استفاده از روش ذوبان- حلال

در این روش، دارو و حامل الک شد و بر اساس نسبت‌های مورد نظر توزین گردید. پس از انحلال دارو در حداقل مقدار کلروفرم و اضافه شدن به حامل ذوب

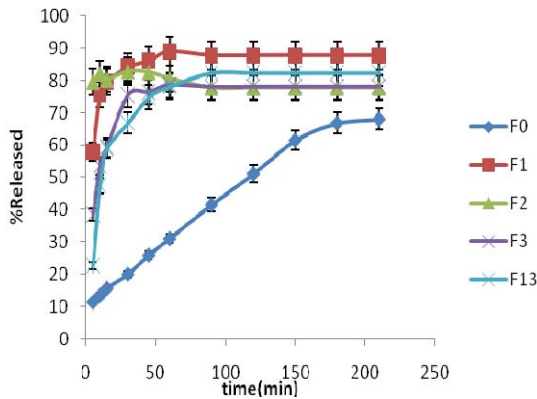
شده، تا به دست آمدن مخلوط یکنواخت هم زده شد. در این بین حلال تبخیر شد و باقی مانده‌ی حلال نیز توسط گرمخانه در دمای ۴۰°C جدا گردید. توده جامد حاصله پس از آسیاب، الک گردید و در ظرف و دمای مناسب نگهداری شد. اجزاء فرمولاسیون‌های تهیه شده در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

جدول شماره ۱: میزان کلی مواد تشکیل دهنده فرمولاسیون‌ها

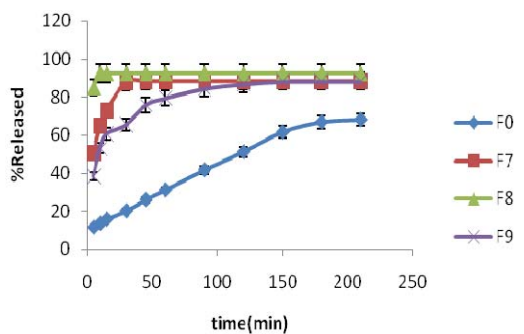
فرمولاسیون	نسبت دارو	نسبت پلیمر	درصد توپین ۴۰	ملاحظات
F <sub>0</sub>	۱	-	-	F <sub>0</sub>
F <sub>1</sub>	۱	۱	-	داروی خالص
F <sub>2</sub>	۱	۲	-	
F <sub>3</sub>	۲	۱	-	F <sub>6</sub> تا F <sub>1</sub>
F <sub>4</sub>	۱	۱	۰.۵	به صورت پراکندگی‌های جامد
F <sub>5</sub>	۱	۱	۰.۷۵	تهیه شده از روش ذوبان و
F <sub>6</sub>	۱	۱	۱	
F <sub>7</sub>	۱	۱	-	F <sub>12</sub> تا F <sub>7</sub>
F <sub>8</sub>	۱	۲	-	به صورت پراکندگی‌های جامد
F <sub>9</sub>	۲	۱	-	تهیه شده از روش ذوبان
F <sub>10</sub>	۱	۱	۰.۵	-حلال هستند و F <sub>13</sub> به
F <sub>11</sub>	۱	۱	۰.۷۵	صورت مخلوط فیزیکی است.
F <sub>12</sub>	۱	۱	۱	
F <sub>13</sub>	۱	۱	۱	

### آزمون انحلال

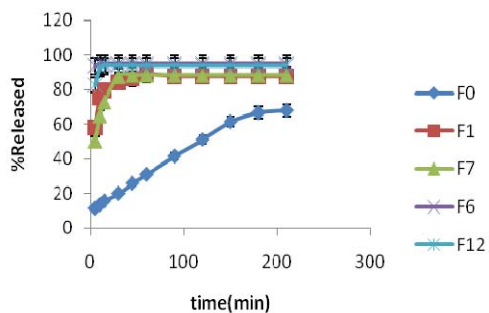
جهت انجام آزمون انحلال از دستگاه شماره ۲ فارماکوپه آمریکا (Paddle) با سرعت ۱۰۰ rpm (دور در دقیقه) استفاده شد. ۹۰۰ میلی لیتر از محیط انحلال با pH=۱/۲ در داخل هر یک از سلول‌های دستگاه ریخته شد. دما در تمام مدت آزمایش در ۲۰ ± ۳۷°C ثابت نگه داشته شد. پس از ثابت شدن دمای دستگاه در ۳۷°C، پودرها به محیط انحلال اضافه و نمونه گیری به مقدار ۱۰ میلی لیتر در زمان‌های مختلف انجام شد و به همان میزان از محیط انحلال تازه در سلول‌های دستگاه جایگزین گردید تا حجم محیط انحلال تا انتهای آزمایش حفظ شود. نمونه‌ها توسط کاغذ صافی صاف شده و جذب نوری آن‌ها به وسیله اسپکتروفتومتر UV در طول موج ۳۵۴ نانومتر قرائت شد. با قراردادن این جذب‌ها در معادله منحنی استاندارد دارو، غلظت داروی آزاد شده در آن زمان برای فرمولاسیون‌های مختلف مشخص گردید.



نمودار شماره ۱: مقایسه فرمولاسیون های  $F_0$  (داروی خالص)،  $F_1$  (نسبت ۱:۱ دارو و پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ با استفاده از روش ذوبان)،  $F_2$  (نسبت ۱:۲ دارو و پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ با استفاده از روش ذوبان)،  $F_3$  (نسبت ۲:۱ دارو و پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ با استفاده از روش ذوبان)، و  $F_{13}$  (مخلوط فیزیکی دارو و حامل با نسبت ۱:۱) در بازه زمانی ۰-۲۱۰ دقیقه و بررسی درصد رهش دارو در آن ها



نمودار شماره ۲: مقایسه فرمولاسیون های  $F_0$  (داروی خالص)،  $F_7$  (نسبت ۱:۱ دارو و پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ با استفاده از روش ذوبان - حلال)،  $F_8$  (نسبت ۱:۲ دارو و پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ با استفاده از روش ذوبان - حلال)، و  $F_9$  (نسبت ۲:۱ دارو و پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ با استفاده از روش ذوبان - حلال) در بازه زمانی ۰-۲۱۰ دقیقه و بررسی درصد رهش دارو در آن ها



نمودار شماره ۳: مقایسه فرمولاسیون های  $F_0$  (داروی خالص)،  $F_1$  (نسبت ۱:۱ دارو و پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ با استفاده از روش ذوبان)،  $F_6$

ترموگرام (DSC) (Differential scanning calorimetry) ترموگرام DSC نمونه‌ها با استفاده از دستگاه ترموگرام Perkin Elmer Pyris 6 به دست آمد. در این روش نمونه‌های ۳ تا ۶ میلی گرم که تا دمای  $300^{\circ}\text{C}$  -  $30^{\circ}\text{C}$  و با سرعت  $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$  گرم شده اند با استاندارد مقایسه شدند. در این روش مساحت زیر نمودار خروجی مستقیماً با مقدار کلی انرژی جذب یا آزاد شده توسط نمونه متناسب است.

### طیف سنجی FT-IR

جهت تهیه طیف از دستگاه اسپکتروفتومتر FT-IR (Perkin Elmer, U.S.A , Spectrum One) استفاده شد. نمونه‌های مورد نظر با برومید پتاسیم (KBr) مخلوط و تحت فشار ۳ تا ۶ تن به مدت ۱۵ ثانیه پرس شدند تا دیسک‌های ۱۰ میلی متری شفاف به دست آید. محدوده اسکن برابر  $4000-400\text{cm}^{-1}$  و دقت اسکن برابر  $0.5\text{cm}^{-1}$  بود.

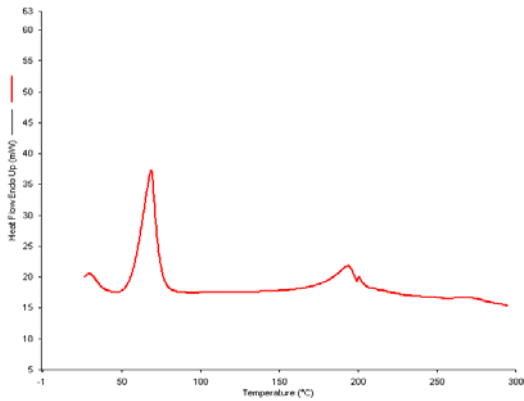
### پراش اشعه X

الگوی پراش اشعه‌ی X در دمای اتاق با استفاده از دستگاه X-Ray diffractometer ، SIEMENS Diffraktometer D5000 با آندای از جنس مس (graphite monochromator) که با ولتاژ ۴۰kV و ۲۰mA کار می‌کرد، تهیه گردید. نمونه‌ها در زاویه ۲θ آنالیز گردیدند. تنظیمات در حین انجام آنالیز مانند سایز هراسکن و فاصله زمانی هر اسکن صورت گرفت.

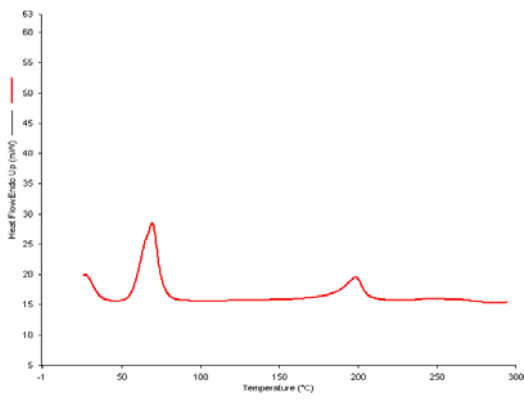
### یافته ها

نتایج حاصل از تست انحلال دارو، مخلوط فیزیکی و پراکنندگی‌های جامد با حضور و عدم حضور سورفاکتانت در نسبت‌های مختلف در نمودارهای ۱ الی ۳ نشان داده شده است.

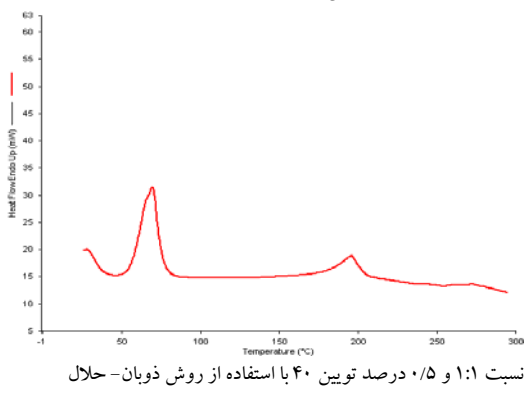
(نسبت ۱:۱ دارو و پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ با استفاده از روش ذوبان- حلال)،  $F_{12}$  (نسبت ۱:۱ دارو و پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ و ۱ درصد توپین ۴۰ با استفاده از روش ذوبان)، و  $F_{12}$  (نسبت ۱:۱ دارو و پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ و ۱ درصد توپین ۴۰ با استفاده از روش ذوبان - حلال) در بازه زمانی ۲۱۰-۰ دقیقه و بررسی درصد رهش دارو در آن ها



نسبت ۱:۱ و ۰.۵ درصد توپین ۴۰ با استفاده از روش ذوبان

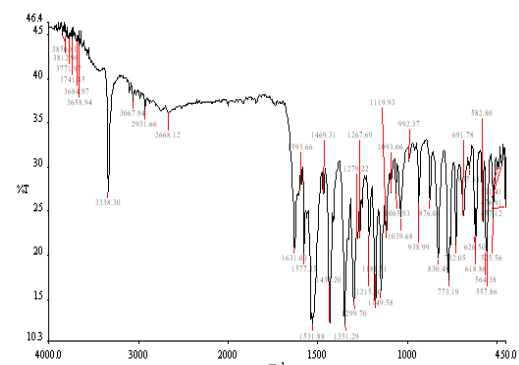


نسبت ۱:۱ با استفاده از روش ذوبان - حلال

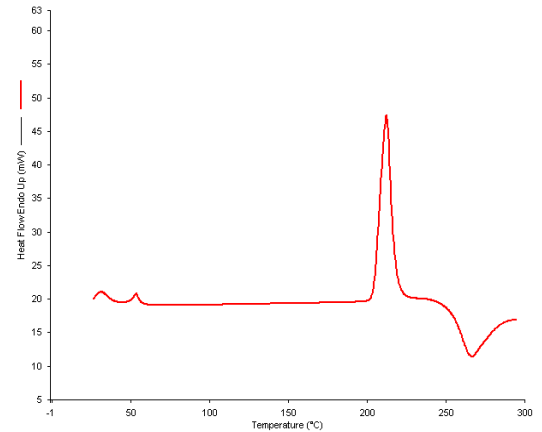


نسبت ۱:۱ و ۰/۵ درصد توپین ۴۰ با استفاده از روش ذوبان - حلال

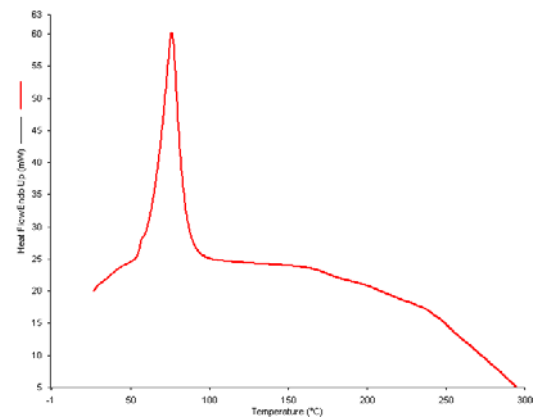
تصویر شماره ۲: ترموگرام های DSC مربوط به فرمولاسیون های مختلف



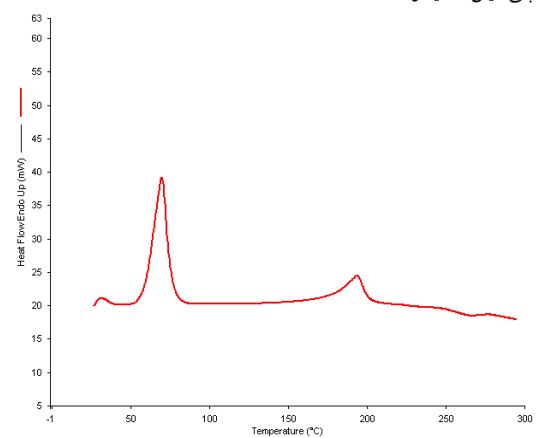
نسبت ۱:۱ دارو و پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ با استفاده از روش ذوبان



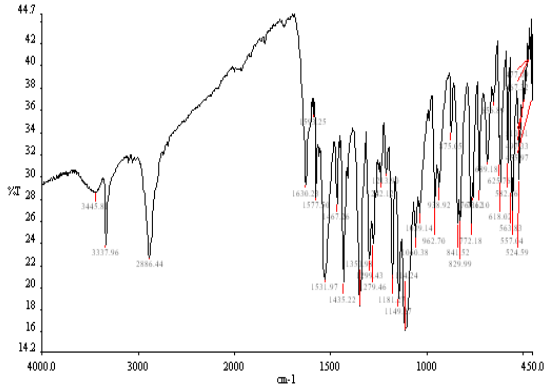
پیروکسیکام



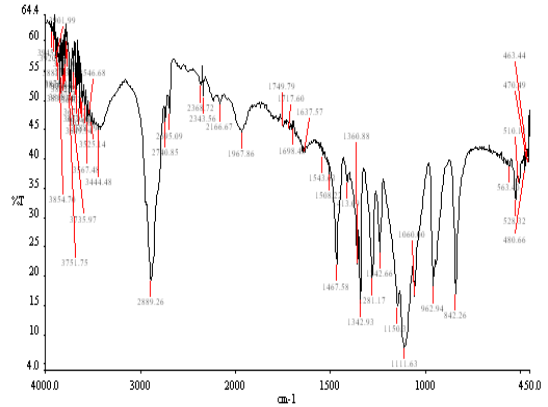
پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰



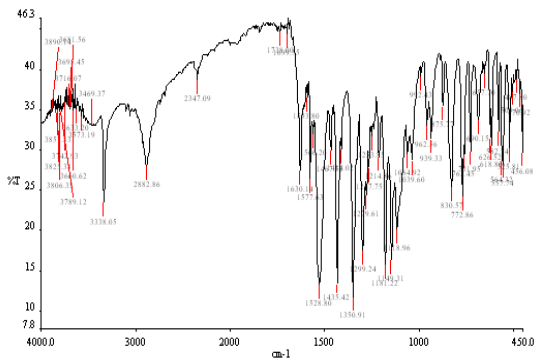
پراکندگی جامد دارو- پلیمر با نسبت ۱:۱ با استفاده از روش ذوبان



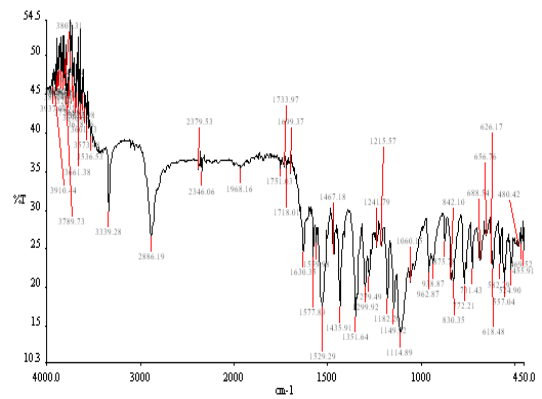
مخلوط فیزیکی دارو - پلیمر با نسبت ۱:۱



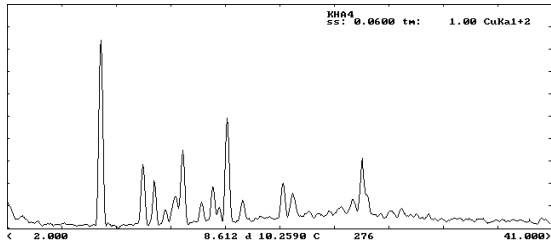
نسبت ۱:۱ دارو و پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ و ۰.۵ درصد توپین ۴۰ با استفاده از روش ذوبان



تصویر شماره ۳: طیف های FTIR فرمولاسیون های مختلف

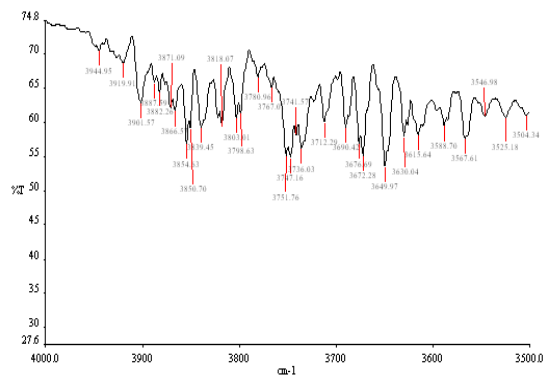


نسبت ۱:۱ دارو و پلی اتیلن گلیکول ل ۴۰۰۰ با استفاده از روش ذوبان - حلال

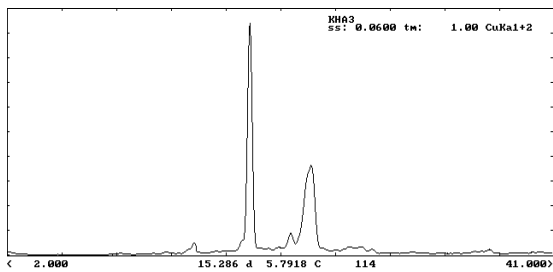


+ Set at x-y ; ./del Set at x ; - Remove peak ; Enter=terminate

پراکندگی جامد دارو- پلیمر با نسبت ۱:۱ با استفاده از روش ذوبان

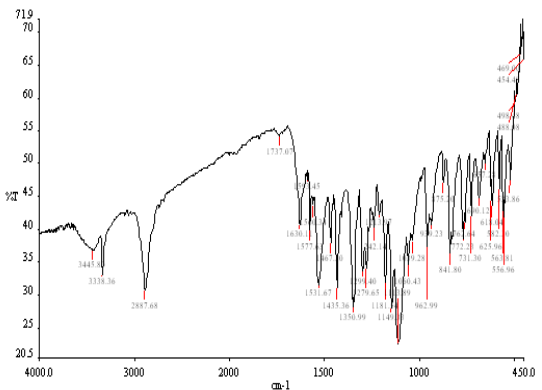


نسبت ۱:۱ دارو و پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ و ۰.۵ درصد توپین ۴۰ با استفاده از روش ذوبان - حلال



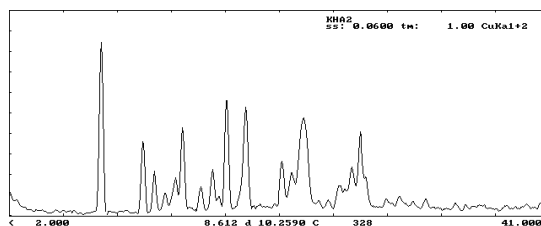
+ Set at x-y ; ./del Set at x ; - Remove peak ; Enter=terminate

پراکندگی جامد دارو- پلیمر با نسبت ۱:۱ و ۰.۵ درصد توپین ۴۰ با استفاده از روش ذوبان



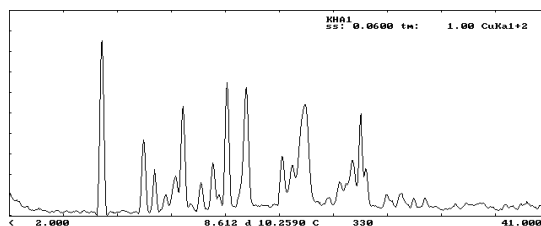
## بحث

با بررسی پروفایل آزادسازی دارو از پراکنندگی‌های جامد، همان‌طور که در نمودارهای شماره ۱ و ۲ مشاهده می‌شود، داروی آزاد شده از پودر داروی خالص ( $F_0$ ) بسیار اندک و با سرعت آهسته می‌باشد به طوری که در ۳۰ دقیقه‌ی ابتدایی تنها ۲۰ درصد از دارو در محیط انحلال آزاد می‌شود. در عین حال، تهیه‌ی دارو به صورت پراکنندگی جامد سبب افزایش سرعت انحلال دارو می‌شود و این میزان با افزایش نسبت پلیمر در فرمولاسیون افزایش می‌یابد. به گونه‌ای که در ۳۰ دقیقه ابتدایی، فرمولاسیون  $F_1$  که دارای نسبت ۱:۱ از دارو و پلیمر است، به میزان ۸۴ درصد دارو از خود آزاد می‌کند و این مقدار برای  $F_2$  با نسبت ۱:۲ از دارو و پلیمر در ۱۰ دقیقه‌ی اول به بیش‌ترین مقدار خود یعنی ۸۵ درصد می‌رسد. به همین نسبت با کاهش نسبت پلیمر، در  $F_3$  با نسبت ۲:۱ از دارو و پلیمر، داروی آزاد شده در ۳۰ دقیقه ابتدایی به ۷۵ درصد کاهش می‌یابد. هم‌چنین سرعت آزاد سازی دارو از پراکنندگی‌هایی که به روش ذوبان تهیه شده‌اند بالاتر از سرعت آزادسازی دارو از پراکنندگی‌هایی است که با استفاده از روش ذوبان-حلال تهیه می‌شوند (نمودارهای شماره ۱ و ۲) اما تنها در آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌های  $F_1$  و  $F_{10}$  تفاوت معنی‌داری مشاهده می‌شود. به عبارتی، در پراکنندگی‌هایی که نسبت ۱:۱ دارو و پلیمر را دارند و با روش ذوبان تهیه شده‌اند ( $F_1$ ) در ۵ دقیقه ابتدایی تست انحلال، ۵۸ درصد و از فرمولاسیون  $F_7$  میزان ۵۰ درصد آزادسازی دارو مشاهده شد. در مورد فرمولاسیون  $F_2$  مقدار ۸۰ درصد از دارو در ۵ دقیقه اول از فرمولاسیون آزاد شد که برای فرمولاسیون  $F_8$  در حدود ۵ درصد کاهش یافت. همین روند در فرمولاسیون‌های  $F_3$  و  $F_9$  دیده می‌شود که به ترتیب ۷۵ درصد و ۶۵ درصد از داروی خود را در طول ۳۰ دقیقه ابتدایی آزاد کردند. بنابراین، سرعت آزادسازی افزایش می‌یابد اما اختلاف معنی‌داری ندارد. بنابر اطلاعات آماری موجود و بررسی آن‌ها مشاهده



+ Set at x-y : ./del Set at x : - Remove peak : Enter:terminate

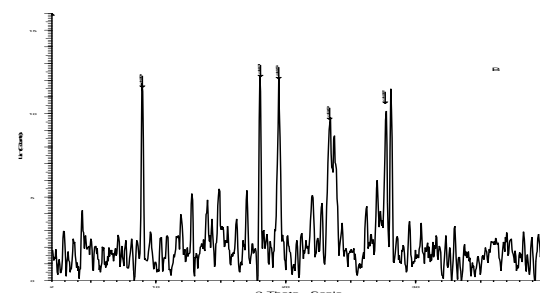
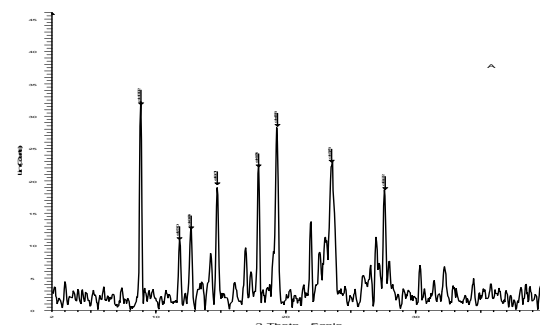
پراکنندگی جامد دارو- پلیمر با نسبت ۱:۱ با استفاده از روش ذوبان - حلال



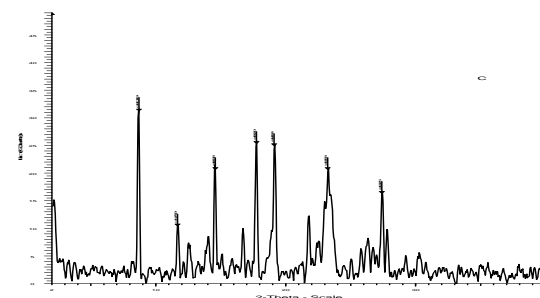
+ Set at x-y : ./del Set at x : - Remove peak : Enter:terminate

پراکنندگی جامد دارو- پلیمر با نسبت ۱:۱ و ۰.۵ درصد توپین ۴۰ با استفاده

از روش ذوبان - حلال



مخلوط فیزیکی دارو و پلیمر



تصویر شماره ۴: مقایسه طیف‌های X-ray



اندازه ذره‌ای و به دنبال آن عدم تجمع ذرات دارو می‌باشد (۱۶).

با بررسی روند آزادسازی دارو از پراکنندگی‌های جامد حاوی سورفاکتانت (نمودار شماره ۳) می‌توان نتیجه گرفت که با افزودن سورفاکتانت به فرمولاسیون پراکنندگی‌های جامد افزایش چشمگیری در رهش دارو نسبت به داروی خالص و پراکنندگی‌های فاقد سورفاکتانت مشاهده می‌شود به طوری که همه فرمولاسیون‌ها در ۱۰ تا ۱۵ دقیقه تمام مقدار داروی موجود در خود را آزاد می‌کنند. با این تفاوت که با افزایش میزان توپین ۴۰ مقدار داروی آزاد شده افزایش می‌یابد اما اختلاف چشمگیری ندارد. به طور کلی، تاثیر وجود توپین ۴۰ در پراکنندگی‌های جامد بر سرعت آزادسازی دارو در مقایسه با داروی خالص ( $F_0$ ) به صورت واضحی قابل لمس است. تغییر نوع سورفاکتانت نیز تاثیر معنی‌داری در آزاد سازی میزان دارو ندارد. این افزایش در سرعت انحلال، اثر امولسیه‌کنندگی سورفاکتانت است که همراه با پلیمر باعث بهبود خصوصیات تر پذیری و افزایش قدرت انحلال دارو می‌شود. بررسی ترموگرام پیروکسیکام (تصویر شماره ۲) نشان‌دهنده یک پیک نوک تیز گرماگیر می‌باشد که از محدوده دمایی ۲۰۵ درجه سانتی‌گراد شروع می‌شود و حداکثر آن در نقطه ۲۱۵ درجه سانتی‌گراد مشاهده می‌گردد که مربوط به نقطه ذوب دارو است. همان‌گونه که در ترموگرام مربوط به پلی‌اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ نیز مشاهده می‌شود، اندوترم مربوط به ذوب این ماده از حدود ۶۱ تا ۶۲ درجه سانتی‌گراد دیده می‌شود که مربوط به نقطه ذوب آن می‌باشد (۱۷). بررسی ترموگرام‌های پراکنندگی‌های جامد دارو و مقایسه آن با ترموگرام دارویی خالص، پلیمر و مخلوط فیزیکی نشان‌دهنده وجود اندوترم مربوط به PEG4000 در محل اصلی خود می‌باشد. اندوترم دارو نیز در این ترموگرام‌ها مشاهده می‌شود، اما با مشاهده دقیق‌تر شیف‌اندک اندوترم دارو به دمایی پایین‌تر در ترموگرام‌های مربوط به پراکنندگی‌های جامد

می‌شود که پراکنندگی‌های جامد تهیه شده از روش ذوبان داروی خود را با سرعت بالاتری آزاد می‌کنند که این امر به دلیل محاصره شدن ذرات دارو در ماتریکس حامل تحت شرایط انجماد سریع مخلوط مذاب دارو- پلیمر می‌باشد که در نتیجه باعث ایجاد ذرات ریزتر و اشکال آمورف بیش‌تری در پراکنندگی‌های جامد می‌گردد. در فرآیند تهیه پراکنندگی‌های جامد با روش ذوبان - حلال، مدت زمان بیش‌تری برای تبخیر حلال و ایجاد توده ی جامد صرف می‌شود و فرآیند انجماد کند است (۱۳،۱). لذا ذرات دارو در پراکنندگی‌های جامد تهیه شده از روش ذوبان- حلال اندازه‌های بزرگ‌تری دارند (۱۴). با مقایسه کلی فرمولاسیون پراکنندگی جامد، بدون حضور سورفاکتانت، می‌توان نتیجه گرفت که با افزایش نسبت PEG ۴۰۰۰ افزایش معنی‌داری در سرعت آزادسازی دارو قابل مشاهده است. افزایش حلالیت پیروکسیکام از پراکنندگی‌های جامد را می‌توان به دلایل متعددی از جمله کاهش اندازه ذره‌ای، بهبود قدرت تر پذیری و پخش پذیری، تغییر شکل کریستالی به شکل آمورف، و کاهش در تجمع و تراکم توده‌های ذرات دارو نسبت داد که همه این عوامل باعث افزایش سرعت انحلال دارو می‌شوند (۱۵). الگوی آزادسازی از مخلوط فیزیکی با نسبت ۱:۱ از دارو و پلی‌اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ نشان می‌دهد که آزاد سازی دارو از مخلوط فیزیکی ( $F_{13}$ ) بالاتر از داروی خالص ( $F_0$ ) است که احتمالاً به دلیل افزایش در قدرت تر پذیری دارو توسط پلیمر می‌باشد (نمودار شماره ۱)، به گونه‌ای که میزان آزاد سازی از فرمولاسیون  $F_{13}$  در ۳۰ دقیقه ابتدایی در حدود ۶۷ درصد می‌باشد در حالی که این میزان در فرمولاسیون  $F_0$  در ۳۰ دقیقه ابتدایی در حدود ۱۱ درصد است. از طرف دیگر، در پراکنندگی‌های جامد سرعت انحلال دارو از آن‌ها نسبت به مخلوط فیزیکی بالاتر است. این سرعت انحلال بالا (به جز  $F_3$  و  $F_9$ )، زیرا نسبت بالای دارو به پلیمر منجر به عدم پخش پذیری مناسب دارو در پیکره پراکنندگی جامد می‌شود) به دلیل کاهش

دیده می‌شود که می‌تواند ناشی از حل شدن دارو در پیکره پراکندگی‌های جامد باشد. این امر ناشی از تبدیل حالت کریستال دارو به صورت آمورف است که با داده‌های تست انحلال هم مطابقت دارد. تشابه این ترموگرام‌ها با حالت مخلوط فیزیکی تایید کننده عدم برهمکنش دارو و حامل است. کاهش شدت پیک دارو ناشی از تغییرات نسبت دارو در مخلوط است. افزودن توپین ۴۰ به فرمولاسیون‌های پراکندگی جامد نیز تغییری در روند مذکور ایجاد نمی‌نماید. حفظ پیک مربوط به پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ و دارو بیانگر این امر است. طیف‌های FTIR به دست آمده از پراکندگی‌های جامد مختلف و مخلوط فیزیکی با طیف داروی پیروکسیکام خالص مقایسه شد تا بر اساس گروه‌های عاملی و اتصالات شیمیایی، وجود یا عدم وجود تداخلات بررسی شود (شکل ۳). در بررسی طیف FTIR مربوط به پودر پیروکسیکام خالص، پیک‌های شاخصی در  $1631\text{ cm}^{-1}$  (C=O)، کششی مربوط به گروه آمید،  $1531\text{ cm}^{-1}$  (NH-، کششی، آمید نوع دوم)،  $3300 - 3400\text{ cm}^{-1}$  (NH- کششی، آمید نوع دوم)،  $1351\text{ cm}^{-1}$  و  $1181\text{ cm}^{-1}$  (S=O)، کششی نامتقارن و متقارن)،  $3338\text{ cm}^{-1}$  (OH-، کششی)،  $1577\text{ cm}^{-1}$  و  $1435\text{ cm}^{-1}$  (C=C کششی، حلقه آروماتیک)، و در  $3050\text{ cm}^{-1}$  و  $3150\text{ cm}^{-1}$  (C-H کششی حلقه آروماتیک) مشاهده می‌شود. هم‌چنین در بررسی طیف‌های مربوط به پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰، پیک‌های شاخصی در  $3444\text{ cm}^{-1}$  (OH- کششی)،  $2889\text{ cm}^{-1}$  (C-H کششی) و در  $1111\text{ cm}^{-1}$  (C-O کششی) مشاهده گردید. در طیف‌های مربوط به توپین ۴۰ پیک‌های شاخصی دیده شد از جمله:  $2920\text{ cm}^{-1}$  (CH<sub>2</sub> کششی نامتقارن و متقارن)،  $2964\text{ cm}^{-1}$  (CH<sub>2</sub> کششی متقارن)،  $1735\text{ cm}^{-1}$  (C=O کششی، گروه استر)،  $1095\text{ cm}^{-1}$  (C-O کششی)، و  $3462\text{ cm}^{-1}$  (O-H کششی).

بر اساس بررسی‌های حاصل از طیف‌های FTIR، نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که اصلاح

خصوصیات فیزیکی با تهیه پراکندگی‌های جامد از دارو وارد کردن پلیمر و سورفاکتانت به عنوان حامل به فرمولاسیون‌ها و هم‌چنین تهیه مخلوط فیزیکی از دارو و پلیمر، تغییری در عدد موج‌های مربوط به گروه‌های شاخص دارو مانند گروه‌های کربونیل آمیدی و NH- آمید و OH- مشاهده نمی‌شود. بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که در تهیه پراکندگی‌های جامد و مخلوط فیزیکی هیچ‌گونه برهم‌کنش شیمیایی بین دارو و سایر اجزاء موجود رخ نداده است. بررسی پیک‌های پیروکسیکام در الگوی تفرق اشعه‌ی X (تصویر شماره ۴)، پیک‌های اصلی را در  $19/99^\circ$ ،  $15/76^\circ$ ،  $23/02^\circ$ ، و  $25/85^\circ$  نشان می‌دهد. این پیک‌ها به شکل مشابهی توسط Tantishaiyakul و همکاران گزارش گردید (۱۶). بررسی طیف تفرق اشعه X مربوط به PEG4000 نیز بیانگر پیک‌های  $19/18^\circ$  و  $23/34^\circ$  سانتی‌گراد می‌باشد. مقایسه الگوی تفرق اشعه X در مخلوط فیزیکی، پراکندگی‌های حاصل از روش ذوبان و ذوبان-حلال را نشان می‌دهد که در هر سه حالت پیک‌های اصلی پیروکسیکام حفظ شده است. با این وجود، در روش ذوبان-حلال و به ویژه در حضور توپین ۴۰، شدت پیک‌ها به شدت کاهش نشان می‌دهد که ناشی از تغییر بخشی از دارو از حالت کریستال به آمورف می‌باشد که توجیه کننده تغییر حلالیت است. این نتایج با داده‌های به دست آمده از بررسی ترموگرام‌های DSC هماهنگی دارد.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که همان‌طور که در این مطالعه مشاهده شد با به کارگیری یک روش مناسب تهیه، قراردادن دارو و حامل با یک نسبت مناسب و هم‌چنین استفاده از اثر افزایش یابنده که توسط وارد کردن هم‌زمان پلیمر و سورفاکتانت به پراکندگی جامد حاصل می‌شود، گویای این مطلب است که در نظر گرفتن تمامی جنبه‌ها در تهیه پراکندگی‌های جامد، علاوه بر مشاهده افزایش میزان بارگذاری دارو و قدرت ترپذیری، از تخریب دارو جلوگیری شده و

هیچ گونه تداخل فیزیکی شیمیایی بین دارو و حامل و سورفاکتانت‌های به کار رفته وجود ندارد و میزان اشکال آمورف در پراکندگی‌های جامد افزایش یافته است.

پخش پذیری مناسب دارو در پراکندگی‌های جامد حاصل می‌آید. علاوه بر این، بررسی‌های طیف‌های FTIR، X-Ray و ترموگرام DSC نشان داد که

## References

1. Arunacharam A, Karthikeyan M, Konam K, Prasad P, Sethuraman S, Ashutoshraman S. Solid Dispersions: A Review. *CPR* 2010; 1: 82-90.
2. Martindale W. *Martindale the Complete Drug Reference*. 32<sup>th</sup> ed. London: The Pharmaceutical Press; 1999.
3. Amidon GL, Lennernas H, Shah V P, Crison JR. Theoretical basis for biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res* 1995; 12(3): 413-420.
4. Dhirendra K, Atin K. Solid Dispersions: A Review. *Pak J Pharm Sci* 2009; 22(2): 234-246.
5. Chiou WL, Riegelman S. Pharmaceutical Application of Solid Dispersion System. *J Pharm Sci* 1971; 60(9): 1281-1302.
6. Varma V, Sowmya C, Tabasum SG. Formulation and Evaluation of Piroxicam Solid Dispersion with Suitable Carrier. *RJPBCS* 2012; 3(3): 929-939.
7. Chiou W, Riegelman S. Absorption Characteristic of Solid dispersed and micronized Griseofulvin in man. *J Pharm Sci* 2006; 60(10): 1569-1571.
8. Mayersohn M, Glibaldi M. New method of solid-state dispersion for increasing dissolution rates. *J Pharm Sci* 1966; 55(11): 1323-1342.
9. Tiwari R, Tiwari G, Serivastava B, Rai AK. Solid Dispersions: An overview to modify bioavailability of poorly water soluble drugs. *Int J Pham Tech Res* 2009; 1(4): 1338-1349.
10. Karolewicz B, Górnjak A, Owczarek A, Nartowski K, Pluta J, Plaksej E. Solid dispersion in pharmaceutical technology. *Polim Med* 2012; 42(2): 97-107.
11. Meyers RA. *Encyclopedia of Analytical Chemistry*. New York: John Wiley & sons Ltd; 2000.
12. Singh S, Singh Baghel R, yadav L. A review on solid dispersion. *IJPLS* 2011; 2(9): 1078-1095.
13. Mc Ginity JW, Maincent P, Steinfink H. Crystallinity and dissolution rate of tolbutamide solid dispersions prepared by melt method. *J Pharm Sci* 1984; 73(10): 1441-1444.
14. Rabasco AM, Gines JM, Holgado MA. Enhanced dissolution of ibuprofen using with PEG-6000 solid dispersion. *Int J Pharm* 1991; 67: 201-205.
15. Kulkarni P, Mudit D, Selvam P, Jain A. Improvement of solubility and dissolution rate of piroxicam by solid dispersion in PEG 4000. *International Research Journal of Pharmacy* 2012; 3(4): 231-234.
16. Tantishaiyakul V, Kaewnopparat N, Ingkatawornwong S. Properties of solid dispersions of piroxicam in polyvinylpyrrolidone. *Int J Pharm* 1999; 181(2): 143-151.
17. Naima Z, Siro T, Juan-Manuel G, Chantal C, Rene C, Jeromo D. Interaction between carbamazepine and polyethylene glycol 6000: characterization of the physical, solid dispersion and eutectic mixtures. *Eur J Pharm Sci* 2001; 12(4): 395-404.