ORIGINAL ARTICLE

The Effect of Gelucire 50/13 on Release Rate of Naproxen in Solid Dispersions Prepared by PEG 4000

Jafar Abrari[1],
Majid Saeedi[2],
Katayoun Morteza Semnani[3],
Reza Enayati Fard[1],
Babak Shakerian[4]

[1] Associate Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Professor, Department of Pharmaceutics, Pharmaceutical Sciences Research Center, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Professor, Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Pharmacy Students, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received January 6, 2014 ; Accepted January 25, 2015)

Abstract

Background and purpose: Solubility behavior of a drug is one of the key determinants of its oral bioavailability. The bioavailability may be enhanced by increasing the solubility and dissolution rate of drug by combining the drug with a hydrophilic carrier. Naproxen is a poor water non-soluble analgesic and anti- inflammatory drug. A possible way of overcoming the naproxen low aqueous solubility is to alter the physical properties of the drug by preparing a solid dispersion. In this study, Gelucire 50/13 and PEG 4000 were employed to produce solid dispersions with naproxen.

Material and methods: Naproxen solid dispersions were prepared in various amounts of drug and polymer (PEG4000) using hot melting method. The influence of several amounts of gelucire 50/13 was also studied. Dissolution studies, Differential scanning calorimetry (DSC), Fourier–transform infrared spectroscopy (FTIR), and X-ray powder diffractometry (XRD) were used to evaluate any interaction between the drug and other components in solid dispersions.

Results: According to dissolution study, drug release from solid dispersions and physical mixture were higher than that of the pure drug. Also, dissolution rate of solid dispersions and physical mixtures enhanced by increasing the concentration of polyetilen glycol. The result of DSC and FTIR showed that there was no chemical interaction between the drug and the polymer. XRD patterns showed the change of Naproxen Crystalline Material into Amorphous Materials.

Conclusion: The increased dissolution rate of naproxen by solid dispersion technique could be due to increase wettability and hydrophilic nature of carrier and surfactants.

Keywords: Naproxen, solid dispersion, polyethylene glycol 4000, gelucire 50/13, dissolution rate

J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 25(121): 74-85 (Persian).

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و چهارم شماره ۱۲۱ بهمن سال ۱۳۹۳ (۸۵-۷۴)

تاثیر گلوسیر ۵۰/۱۳ بر سرعت آزاد شدن ناپروکسن از پراکندگی های جامد تهیه شده با پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰

جعفر اکبری[۱]
مجید سعیدی[۲]
کتایون مرتضی سمنانی[۳]
رضا عنایتی فرد[۱] بابک شاکریان[۴]

چکیده

سابقه و هدف: رفتار انحلالی دارو یکی از مسائل تعیین‌کننده در فراهمی زیستی خوراکی آن دارو است. فراهمی زیستی را می‌توان با افزایش حلالیت و سرعت انحلال دارو با ترکیب کردن آن با یک حامل آب دوست بهبود بخشید. ناپروکسن یک داروی ضد درد و ضد التهاب کم محلول در آب است. یکی از راه‌های غلبه بر حلالیت پایین ناپروکسن، اصلاح ویژگی‌های فیزیکی آن با استفاده از پراکندگی‌های جامد است. در این پژوهش، از گلوسیر ۵۰/۱۳، و پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰، جهت تهیه پراکندگی‌ها جامد داروی ناپروکسن استفاده شد.

مواد و روش‌ها: پراکندگی‌های جامد ناپروکسن توسط روش ذوبان و با استفاده از مقادیر متفاوت از دارو- پلیمر (پلی اتیلن گلایکول ۴۰۰۰) و دارو- گلوسیر تهیه شد. برای ارزیابی تداخلات بین دارو و سایر اجزاء تشکیل‌دهنده در پراکندگی‌های جامد از مطالعات انحلال، (Differential Scanning Calorimetry (DSC)، FTIR (Fourier transform infrared spectroscopy) و X-ray استفاده شد.

یافته‌ها: آزاد سازی دارو از پراکندگی‌های جامد و مخلوط فیزیکی افزایش چشمگیری نسبت به داروی خالص از خود نشان می دهد. همچنین، سرعت انحلال مخلوط‌های فیزیکی و پراکندگی‌های جامد با افزایش میزان پلی اتیلن گلیکول، افزایش می یابد. نتایج حاصل از XRD تغییر ناپروکسن از حالت کریستال به حالت آمورف را نشان می دهد. مطالعات FTIR و DSC هیچ‌گونه تداخل فیزیکوشیمیایی را بین دارو و پلیمرها نشان نمی دهد.

استنتاج: افزایش در سرعت انحلال ناپروکسن توسط روش پراکندگی‌های جامد، احتمالاً ناشی از افزایش قدرت تر پذیری و طبیعت آبدوست حامل و سورفاکتانت است.

واژه های کلیدی: ناپروکسن، پراکندگی جامد، گلوسیر ۵۰/۱۳، پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰، سرعت انحلال

مقدمه

ناپروکسن یک داروی ضد التهاب غیراستروئیدی است که در درمان روماتوئید آرتریت، استئوآرتریت، آرتریت مزمن نوجوانی، اسپوندیلیت آنکیلوزان و تخفیف دردهای خفیف تا متوسط مانند سردرد، درد

مولف مسئول: جعفر اکبری- ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی E-mail: : jafakbari@gmail.com
۱. دانشیار، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. استاد، گروه فارماسیوتیکس، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. استاد، گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. دانشجوی داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۲/۱۰/۱۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۳/۷/۲۲ تاریخ تصویب : ۱۳۹۳/۱۱/۵

ناشی از دیسمنوره، درد پس از عمل جراحی، دردهای حاد عضلانی اسکلتی، میگرن و حملات حاد نقرس مورد استفاده قرار می‌گیرد(۱). این دارو کم محلول در آب بوده و نفوذپذیری بالایی دارد و بر همین اساس در دسته دوم سیستم طبقه‌بندی بیوفارماسی قرار می‌گیرد(۲). از آن‌جایی که داروهای کم محلول و نامحلول در آب جذب پایین و فراهمی زیستی ضعیفی از خود نشان می‌دهند؛ بهبود در سرعت انحلال و حلالیت، به منظور توسعه روش‌های مختلف تهیه دارو اهمیت دارد. به این ترتیب، تهیه یک فرمولاسیون مناسب جهت افزایش فراهمی زیستی داروهای آب‌گریز یکی از چالش‌های بزرگ در توسعه داروها می‌باشد(۳).

در طول سال‌های اخیر، مطالعات متعددی جهت بهبود سرعت انحلال و فراهمی زیستی داروهای کم محلول انجام شده است که می‌توان به استفاده از روش‌های مختلفی از جمله پراکندگی جامدات(۴)، فرایند مایع به جامد(۵)، کمپلکس(۶)، پیش دارو(۷)، مواد هیدروتروپ(۸)، نانوسوسپانسیون(۹) و فرایند فشردگی(۱۰) اشاره نمود.

طی مطالعات مختلف، استفاده از پراکندگی جامدات به عنوان روشی مؤثر جهت بهبود سرعت انحلال، فراهمی زیستی و جذب خوراکی داروهایی که حلالیت کمی دارند، به خوبی به اثبات شده است(۱۱-۱۴). روش پراکندگی جامدات برای انجام این پژوهش انتخاب شد؛ چرا که از این روش در تعداد محدودی از پژوهش‌ها جهت افزایش حلالیت ناپروکسن استفاده شده است. پراکندگی جامدات روشی است که شامل تهیه پراکندگی از یک یا چند ماده مؤثره در یک حامل یا ماتریکس بی‌اثر می‌باشد(۱۱). در پراکندگی‌های جامد به دلیل کاهش اندازه ذرات و افزایش قابلیت‌های ترشوندگی و پراکندگی، انحلال دارو به طور مشخصی بهبود می‌یابد(۱۲).

در پژوهش انجام شده توسط ادیب‌کیا و همکاران، پراکندگی جامد داروی ناپروکسن با HPMC به روش Spray Drying تهیه شد که مشخص گردید انحلال ناپروکسن با تهیه پراکندگی جامد از این دارو بهبود می‌یابد. همچنین تهیه مخلوط فیزیکی نیز موجب افزایش سرعت انحلال شد اما این افزایش در پراکندگی‌های جامد بیش‌تر بود که این امر به دلیل ایجاد ذرات آمورف طی تهیه فرمولاسیون به روش Spray Drying می‌باشد(۱۵). در پژوهش انجام شده توسط Mura و همکاران، پراکندگی جامد داروی ناپروکسن با پلی‌اتیلن گلیکول‌های ۴۰۰۰، ۶۰۰۰ و ۲۰۰۰۰ به دو روش ذوبان و تبخیر حلال تهیه شد که مشخص گردید پراکندگی‌های جامد تهیه شده به هر دو روش از دارو و پلی‌اتیلن گلیکول‌های به کار برده شده، موجب بهبود سرعت انحلال دارو گشته است. از طرفی گزارش شد که تفاوت در وزن مولکولی پلی‌اتیلن گلیکول‌های مورد استفاده و همچنین تفاوت در روش تهیه پراکندگی‌های جامد، تأثیر بارزی در خصوصیت انحلال دارو نداشته است(۱۶). درمطالعه انجام شده توسط Vélaz و همکاران، پراکندگی جامد داروی ناپروکسن با پلی‌اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ به روش ذوبان تهیه شد که نشان داد که با تهیه پراکندگی جامد از دارو سرعت انحلال آن بهبود می‌یابد. همچنین، با افزایش میزان پلی اتیلن گلیکول نسبت به دارو افزایش سرعت انحلال بیشتر خواهد بود. از طرف دیگر مخلوط‌های فیزیکی تهیه شده نیز انحلال بهتری نسبت به داروی خالص از خود نشان دادند(۴).

پلی‌اتیلن گلیکول و گلوسیر از جمله حامل‌هایی هستند که به منظور تهیه پراکندگی‌های جامد بسیار مورد استفاده قرار می‌گیرند. پلیمرهای پلی اتیلن گلیکول به دلیل نقطه ذوب پایین، سمیت کم، سازگاری بسیار با داروها و آب‌دوست بودن به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرد(۱۷،۱۲). گلوسیر مشتقی از پلی‌اتیلن گلیکول می‌باشد که ترکیبی از مونو، دی و تری گلیسریدها و مونو و دی‌استرهای پلی اتیلن گلیکول است که با توجه به ماهیت و نسبت هر کدام از اجزای تشکیل دهنده، نوع خاصی از گلوسیر با خصوصیات خاص ایجاد خواهد شد. گلوسیرها با توجه به ارزش تعادل آب‌دوست-

چربی‌دوست (Hydrophilic-lipophilic balance =HLB) و نقطه ذوبی که دارند، طبقه‌بندی می‌شوند. انواع مختلف گلوسیر، از یک سو، با طیف گسترده‌ای از نقاط ذوب که در محدوده ۳۳تا ۶۴ درجه سانتی‌گراد می‌باشد و از سوی دیگر با توجه به ارزش HLB که در محدوده ۱ تا ۱۴ می‌باشد، مشخص می‌گردد(۱۸).

هدف از انجام این پژوهش تعیین خصوصیات سیستم پراکندگی‌های جامد داروی ناپروکسن می‌باشد که در نسبت‌های مختلف، در پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ و گلوسیر ۵۰/۱۳ تهیه گردید. روش‌های به کار برده شده جهت تعیین خصوصیات پراکندگی‌های جامد شامل XRD، Differential Scanning Calorimetry (DSC) و FTIR (Fourier transform infrared spectroscopy) می‌باشد. علاوه بر این، حلالیت و سرعت انحلال جهت مقایسه پراکندگی‌های جامد با دارو خالص و مخلوط فیزیکی مورد مطالعه قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

مواد

جهت انجام پژوهش از پلی اتیلن گلیکول (PEG 4000) و هیدروکلریک اسید تهیه شده از شرکت مرک آلمان، گلوسیر (Gelucire 50/13) تهیه شده از شرکت Gattefossé فرانسه و پودر ناپروکسن تهیه شده از شرکت البرز بالک ایران، استفاده شد.

تهیه پراکندگی‌های جامد

پراکندگی‌های جامد در نسبت‌های وزنی مختلف، به روش ذوبان تهیه گردید. به این صورت که، ناپروکسن به پایه ذوب شده که پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ یا گلوسیر ۵۰/۱۳ بود، در دمای ۶۰ درجه سانتیگراد افزوده شد. مخلوط حاصل بر روی بن ماری با دمایی که ۱۰ درجه سانتی‌گراد بالاتر از دمای ذوب هر کدام از حامل‌ها باشد، قرار داده شد و به مدت ۵ دقیقه عمل هم‌زدن به طور پیوسته توسط هم‌زن شیشه‌ای انجام شد. ظرف حاوی مخلوط به فریزر با دمای ۲۰- سانتی‌گراد منتقل شد، تا سرد شود. پس از ۲۴ ساعت، ظرف حاوی مخلوط از فریزر خارج شده و مخلوط یخ زده، خرد و داخل آسیاب برقی ریخته شده و آسیاب گردید. پودر حاصل از آسیاب توسط الک ۱۸ و ۲۵ مش الک شده و تا زمان آزمایش در ظرف دربسته نگهداری شد.

تهیه مخلوط فیزیکی

از آن‌جایی که گلوسیر مومی شکل است، ابتدا جهت تهیه مخلوط فیزیکی آن را خرد کرده تا به ذرات ریز تبدیل شود. مخلوط‌های فیزیکی دارو با پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ یا گلوسیر ۵۰/۱۳ در نسبت ۱:۱ پس از اختلاط و آسیاب شدن در آسیاب برقی تهیه گردید. پودر حاصل توسط الک ۱۸ و ۲۵ مش الک شده و تا زمان آزمایش در ظرف دربسته نگهداری شد.

آزمون انحلال

بررسی میزان آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌های تهیه شده با استفاده از دستگاه آزمون انحلال شماره ۲ فارماکوپه آمریکا در حجم ۹۰۰ میلی‌لیتر محیط مصنوعی معده (بافر۱/۲)؛ به مدت ۸ ساعت در دمای ۰/۵ ± ۳۷ درجه سانتی‌گراد انجام شد. بدین منظور از سرعت ۱۰۰ دور در دقیقه استفاده شد و نمونه‌گیری در زمان‌های ۱، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷ و ۸ ساعت انجام پذیرفت. در هر بار نمونه‌گیری ۱۰ میلی‌لیتر از نمونه برداشته شده و سپس با بافر تازه جایگزین می‌گردد. مقدار داروی آزاد شده با دستگاه اسپکتروفوتومتر UV در طول موج ۳۲۹ نانومتر و با استفاده از منحنی استاندارد اندازه‌گیری شد و درصد آزادسازی دارو مشخص گردید.

اسپکتروسکوپی FTIR

جهت دست‌یابی به طیف FTIR از دستگاه Perkin-Elmer Spectrum One استفاده شد. جهت تهیه دیسک‌های ۱۰ میلی‌متری مورد نیاز برای انجام

آزمایش، هر یک از نمونه‌ها به نسبت ۱ به ۱ با پتاسیم برماید مخلوط شده و به مدت ۱۵ ثانیه تحت فشار ۳تا ۶ تن قرار گرفت. دقت اسکن $۰/۵\ cm^{-۱}$ و محدوده اسکن $۴۰۰ - ۴۰۰۰\ cm^{-۱}$ بوده است.

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

جهت دست‌یابی به ترموگرام نمونه‌های مورد آزمایش از دستگاه Perkin-Elmer Pyris 6 استفاده شد. برای انجام این تست، ۵ میلی‌گرم از هر نمونه برداشته شده و به صورت پرس شده به پن‌های آلومینیومی دستگاه منتقل گردید. دستگاه با سرعت ۱۰ درجه سانتی‌گراد در هر دقیقه دما را افزایش داده و به این ترتیب، نمونه‌ها در محدوده ۳۰ تا ۳۰۰درجه سانتی‌گراد تحت تأثیر گرما قرار گرفتند. سرعت جریان بخار نیتروژن موجود در دستگاه ۵۰ میلی‌لیتر در هر دقیقه بود.

دیفراکتومتر X-Ray

الگوی پراش اشعه X در دمای اتاق با استفاده از دستگاه SIEMENS Diffraktometer D5000 با آنود از جنس مس و graphite monochromator که با ولتاژ ۴۰کیلو ولتاژ و ۲۰ میلی آمپر کار می‌کرد، گرفته شد. نمونه‌ها در زاویه ۲θ محدوده زاویه ۲ تا ۴۲ درجهآنالیز گردیده و تنظیمات در حین انجام آنالیز عبارت بود از: سایز هر اسکن ۰/۰۲ (۲θ) و فاصله زمانی هر اسکن ۰/۵ degree/min.

بررسی کینتیک رهش دارو

بررسی کینتیک آزادسازی دارو بر اساس چهار مدل درجه صفر، درجه یک، هیگوشی و پپاس انجام پذیرفت. جهت بررسی کینتیک آزادسازی، داده‌های حاصل به مدل‌های درجه صفر، درجه یک، هیگوشی و پپاس برازش شد و بر اساس تعیین ضریب (r^2) و مجموع مربعات تفاضل (ss)، مدل‌های کینتیکی مورد بررسی قرار گرفتند(۱۹).

$$Q_t = k_0 . t$$

$$Ln\ M = Ln\ M_0 - k_1 t$$

$$Q_t = kt^{1/2}$$

$$M_t / M = Kt^n$$

آنالیز آماری

جهت بررسی داده‌های حاصل از آزمون رهش دارو از آنالیز واریانس و آزمون توکی (Tukey Test) استفاده گردید و ارزش P کوچکتر از ۰/۰۵ به عنوان مبنای اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شد.

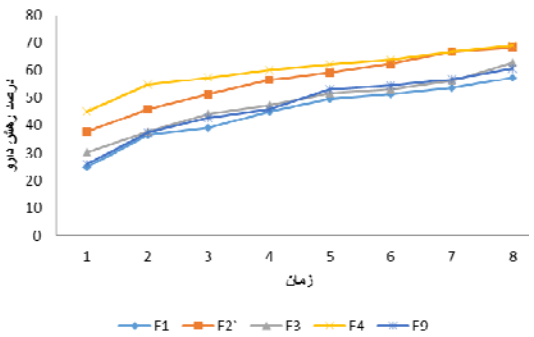
یافته ها

میزان کلی مواد تشکیل‌دهنده هریک از فرمولاسیون‌ها در جدول شماره ۱ مشخص گردیده است. همچنین، نتایج حاصل از مطالعات رهش، FTIR، DSC و XRD دارو در نمودار شماره ۱ و۲ و تصاویر شماره ۱و۲و۳ نشان داده شده است.

جدول شماره ۱: میزان کلی مواد تشکیل دهنده فرمولاسیون‌ها بر حسب میلی‌گرم

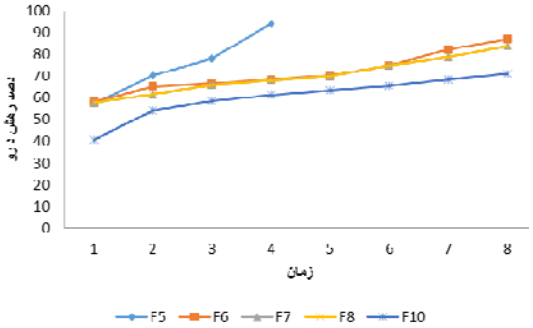
کد فرمولاسیون	دارو	پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰	گلوسیر ۵۰/۱۳
F_1	۲۰۰۰		
F_2	۲۰۰۰	۲۰۰۰	
F_3	۴۰۰۰	۲۰۰۰	
F_4	۲۰۰۰	۴۰۰۰	
F_5	۲۵۰		۲۵۰
F_6	۲۰۰۰	۲۰۰۰	۲۰
F_7	۲۰۰۰	۲۰۰۰	۴۰
F_8	۲۰۰۰	۲۰۰۰	۶۰
*F_9	۲۰۰۰	۲۰۰۰	
*F_{10}	۲۵۰		۲۵۰

* مخلوط فیزیکی

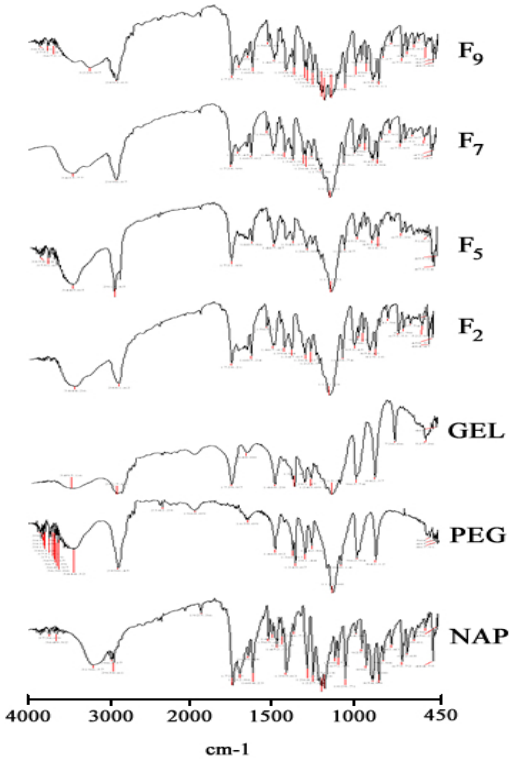


نمودار شماره ۱: نمودار مقایسه رهش دارو از فرمولاسیون‌های F_1

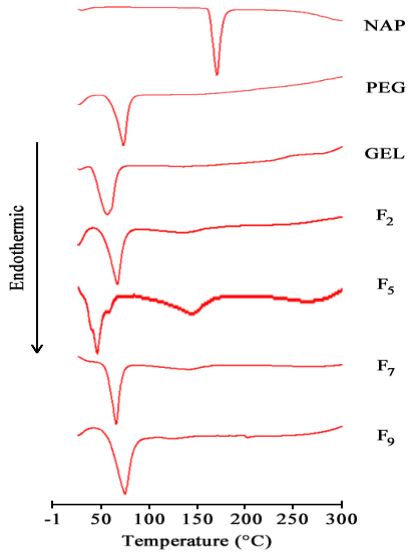
(داروی خالص)، F_2 (نسبت ۱:۱ دارو و پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰)، F_3 (نسبت ۱:۲ دارو و پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰)، F_4 (نسبت ۲:۱ دارو و پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰) و F_9 (نسبت ۱:۱ مخلوط فیزیکی دارو و پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰)



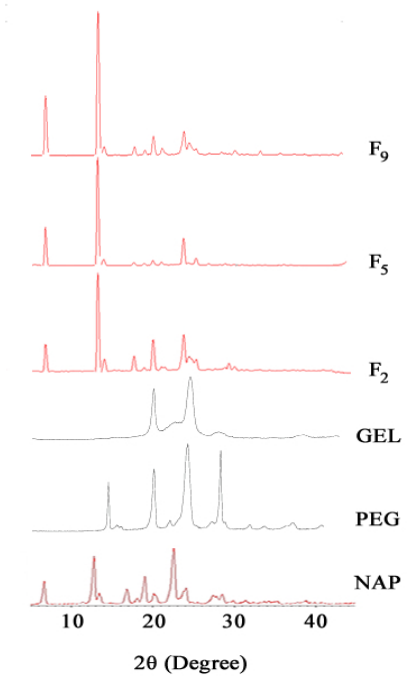
نمودار شماره ۲: نمودار مقایسه رهش دارو فرمولاسیون‌های F_5 (نسبت ۱:۱ دارو و گلوسیر ۵۰/۱۳)، F_6 (حاوی ۰/۵ درصد گلوسیر ۵۰/۱۳)، F_7 (حاوی ۱ درصد گلوسیر ۵۰/۱۳)، F_8 (حاوی ۱/۵ درصد گلوسیر ۵۰/۱۳) و F_{10}(نسبت ۱:۱ مخلوط فیزیکی دارو و گلوسیر ۵۰/۱۳)



تصویر شماره ۱: طیف FTIR ناپروکسن خالص (NAP)، پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ (PEG)، گلوسیر ۵۰/۱۳ (GEL)، پراکندگی جامد دارو-پلی اتیلن گلیکول با نسبت ۱:۱ (F_2)، پراکندگی جامد دارو-گلوسیر با نسبت ۱:۱(F_5)، پراکندگی جامد دارو- پلی اتیلن گلیکول با نسبت ۱:۱ همراه با ۱ درصد گلوسیر (F_7) و مخلوط فیزیکی دارو-پلی اتیلن گلیکول با نسبت ۱:۱ (F_9)



تصویر شماره ۲: ترموگرام DSC ناپروکسن خالص (NAP)، پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ (PEG)، گلوسیر ۵۰/۱۳ (GEL)، پراکندگی جامد دارو-پلی اتیلن گلیکول با نسبت ۱:۱ (F_2)، پراکندگی جامد دارو-گلوسیر با نسبت ۱:۱ (F_5)، پراکندگی جامد دارو-پلی اتیلن گلیکول با نسبت ۱:۱ همراه با ۱ درصد گلوسیر (F_7) و مخلوط فیزیکی دارو-پلی اتیلن گلیکول با نسبت ۱:۱ (F_9)



تصویر شماره ۳: الگوی XRD ناپروکسن خالص (NAP)، پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ (PEG)، گلوسیر ۵۰/۱۳ (GEL)، پراکندگی جامد دارو-پلی اتیلن گلیکول با نسبت ۱:۱ (F_2)، پراکندگی جامد دارو-گلوسیر با نسبت ۱:۱ (F_5) و مخلوط فیزیکی دارو-پلی اتیلن گلیکول با نسبت ۱:۱ (F_9)

مطالعات مربوط به انحلال

در این پژوهش پراکندگی‌های جامد داروی ناپروکسن به روش ذوبان تهیه شد. نسبت‌های مورد استفاده از دارو، پلیمر و گلوسیر در هر یک از فرمولاسیون‌های تهیه شده، در جدول شماره ۲ مشخص گردیده است. مطالعات انحلال نشان داد که درصد آزادسازی ناپروکسن خالص پس از ۸ ساعت فقط ۵۸/۴۶ درصدبوده است؛ در صورتی که درصد آزادسازی دارو از فرمولاسیون F_4 پس از ۸ ساعت ۶۹/۰۹ درصد بوده است ($p< ۰/۰۱$). مقایسه مطالعات انجام شده در مورد انحلال نشان داد که تهیه دارو به صورت پراکندگی جامد موجب افزایش سرعت انحلال دارو در محیط انحلال می‌گردد. همچنین، مشاهده شد که میزان افزایش سرعت انحلال دارو با افزایش درصد و نسبت پلی اتیلن گلیکول نسبت به دارو، بهبود می‌یابد. (فرمولاسیون‌های F_1 تا F_4). در پراکندگی F_5 که حاوی نسبت برابر از دارو و گلوسیر می‌باشد، افزایش چشم‌گیری در سرعت انحلال مشاهده شد. به طوری که درصد آزادسازی دارو پس از ۴ ساعت ۹۴/۱۸ درصد بوده است ($p< ۰/۰۰۱$).

پراکندگی‌های جامد حاوی پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ همراه با گلوسیر ۵۰/۱۳ سرعت آزادسازی بیشتری نسبت به ناپروکسن خالص و پراکندگی‌های جامدی که فقط حاوی پلی اتیلن گلیکول بود، از خود نشان دادند (فرمولاسیون‌های F_6 تا F_8). بررسی روند آزادسازی دارو نشان می‌دهد که با افزایش درصد گلوسیر در فرمولاسیون‌ها، آزادسازی دارو کاهش می‌یابد، به طوری که میزان آزادسازی دارو در فرمولاسیون F_7 که حاوی ۱ درصد گلوسیر ۵۰/۱۳ می‌باشد از فرمولاسیون F_6 بیشتر بوده اما میزان آزادسازی دارو از فرمولاسیون F_8 که حاوی ۱/۵ درصد گلوسیر ۵۰/۱۳ می‌باشد در مقایسه با فرمولاسیون F_7 کاهش یافت ($p< ۰/۰۵$).

مقایسه فرمولاسیون F_2 (پراکندگی جامد دارو و پلی اتیلن گلیکول با نسبت ۱:۱) با فرمولاسیون F_9 (مخلوط فیزیکی دارو و پلی اتیلن گلیکول با نسبت ۱:۱) نشان داد پراکندگی جامد نسبت به مخلوط فیزیکی از سرعت آزادسازی بیشتری برخوردار است ($p< ۰/۰۵$). از مقایسه فرمولاسیون F_5 (پراکندگی جامد دارو و گلوسیر با نسبت ۱:۱) با فرمولاسیون F_{10} (مخلوط فیزیکی دارو و گلوسیر با نسبت ۱:۱) نیز نتایجی مشابه با آن‌چه که در بالا بیان شد، مشاهده شد($p< ۰/۰۱$). مطالعات انجام شده نشان داد که مخلوط‌های فیزیکی تهیه شده نسبت به داروی خالص سرعت انحلال بیشتری دارند (فرمولاسیون‌های F_9 و F_{10}). همچنین، مخلوط فیزیکی حاوی گلوسیر نسبت به مخلوط فیزیکی حاوی پلی اتیلن گلیکول سرعت انحلال بیشتری از خود نشان داد ($p< ۰/۰۵$).

جدول شماره ۲: مدل‌های کینتیکی انحلال

کد	درجه صفر			درجه یک			هیگوشی			پاس			
فرمولاسیون	K_0	r^2	%D(ss)	K_1	r^2	%D(ss)	K_H	r^2	%D(ss)	K_{kp}	r^2	%D(ss)	n
F_1	۰/۰۰۰۷	۰/۹۳۱۸	۳۰۷۱۹/۹۹۶۳	−۰/۰۰۱۳	۰/۹۶۵۴	۱۶۱۳۸/۰۵۰۸	۰/۰۲۱۹	۰/۹۷۸۲	۴۹۰۹/۸۸۱۸	۰/۰۵۳۰	۰/۹۸۱۵	۹۶/۰۰۸۳	۰/۳۸۷۸
F_2	۰/۰۰۰۷	۰/۹۷۴۰	۴۰۱۲۰/۲۶۱۷	−۰/۰۰۱۵	۰/۹۹۲۹	۱۸۸۹۳/۳۴۲۱	۰/۰۲۰۵	۰/۹۹۷۲	۱۵۹۱۵/۲۰۶۶	۰/۱۳۷۷	۰/۹۹۴۴	۸/۱۷۰۰	۰/۲۵۵۸
F_3	۰/۰۰۰۷	۰/۹۶۵۲	۳۳۵۲۹/۷۶۹۰	−۰/۰۰۱۳	۰/۹۷۵۳	۱۶۷۲۳/۷۰۸۳	۰/۰۲۱۳	۰/۹۸۵۳	۸۲۲۵/۳۰۳۶	۰/۰۷۷۲	۰/۹۹۰۲	۳۷/۴۸۹۳	۰/۳۳۲۶
F_4	۰/۰۰۰۵	۰/۹۴۰۸	۴۸۱۵۰/۶۷۶۶	−۰/۰۰۱۳	۰/۹۷۱۰	۲۵۷۶۵/۵۱۹۸	۰/۰۱۶۵	۰/۹۸۳۲	۲۶۶۳۱/۹۵۱۴	۰/۱۹۸۲	۰/۹۸۷۰	۱۱/۶۷۱۴	۰/۲۰۰۷
F_5	۰/۰۰۲۰	۰/۹۸۴۵	۱۶۲۵۳/۰۹۶۱	−۰/۰۱۰۴	۰/۸۷۲۵	۴۴۳/۲۴۴۶	۰/۰۴۵۲	۰/۹۶۶۲	۳۵۸۱/۵۶۲۹	–	–	–	–
F_6	۰/۰۰۰۶	۰/۹۴۵۷	۴۸۸۶۳/۳۶۶۶	−۰/۰۰۲۵	۰/۸۷۹۷	۱۴۷۰۰/۶۹۰۳	۰/۰۱۸۴	۰/۹۰۲۱	۲۹۵۳۳/۱۵۸۴	–	–	–	–
F_7	۰/۰۰۱۳	۰/۹۸۰۳	۲۸۲۱۱/۷۸۴۸	−۰/۰۰۸۳	۰/۷۸۳۴	۱۳۰۸/۶۳۹۲	۰/۰۳۳۳	۰/۹۵۰۸	۱۰۱۷۷/۳۳۴۵	–	–	–	–
F_8	۰/۰۰۰۶	۰/۹۸۴۱	۴۹۸۰۰/۵۰۲۶	−۰/۰۰۲۱	۰/۹۴۲۹	۱۷۸۴۹/۷۹۰۴	۰/۰۱۷۵	۰/۹۵۴۲	۳۰۵۷۸/۲۸۴۸	–	–	–	–
F_9	۰/۰۰۰۸	۰/۹۳۸۰	۲۹۹۱۹/۰۶۲۴	−۰/۰۰۱۴	۰/۹۷۰۵	۱۴۳۷۹/۰۱۷۹	۰/۰۲۳۵	۰/۹۸۱۸	۴۲۶۹/۴۹۴۷	۰/۰۵۳۸	۰/۹۸۷۰	۷۰/۵۳۹۰	۰/۳۹۴۷
F_{10}	۰/۰۰۰۶	۰/۸۶۵۹	۴۵۱۳۱/۴۱۸۵	−۰/۰۰۱۵	۰/۹۳۱۵	۲۲۴۹۶/۷۶۲۱	۰/۰۱۹۰	۰/۹۳۵۱	۲۱۵۴۹/۸۶۷۶	۰/۱۳۸۱	۰/۹۴۳۸	۷۰/۸۴۳۹	۰/۲۷۳۳

مطالعات FTIR

در بررسی طیف FTIR مربوط به پودر ناپروکسن خالص پیک‌های شاخصی در $1028\ cm^{-1}$ (Aryl – O، متقارن،کششی)، $1090\ cm^{-1}$ (C–O،کششی)، $1264\ cm^{-1}$ (Aryl–O، نامتقارن،کششی)، $1481\ cm^{-1}$ و $1604\ cm^{-1}$ (C=C آروماتیک،کششی)، $1682\ cm^{-1}$ (پیوند هیدروژنی C=O–، کششی)، $1728\ cm^{-1}$ (پیوند غیرهیدروژنی – C=O، کششی) و $3196\ cm^{-1}$ (O–H، کششی)، مشاهده شد. در بررسی طیف‌های مربوط به پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰، پیک‌های شاخصی در $1111\ cm^{-1}$ (C–O،کششی)، $2890\ cm^{-1}$ (C–H، کششی) و $3444\ cm^{-1}$ (OH–، کششی)، مشاهده شد. همچنین، در بررسی طیف‌های مربوط به گلوسیر ۵۰/۱۳، پیک‌های شاخصی در $1115\ cm^{-1}$ (C–O،کششی)، $1739\ cm^{-1}$ (C=O،کششی)، $2850\ cm^{-1}$ و $3000\ cm^{-1}$ (C–H، کششی) و $3444\ cm^{-1}$ (OH–، کششی)، مشاهده شد. بر اساس طیف‌های حاصل از مطالعات FTIR و بررسی آن‌ها، در عدد موج گروه‌های شاخص مانند کربونیل، پس از اختلاط فیزیکی و پراکندگی جامد، جابه‌جایی مشاهده نشد(۲۲-۲۰).

مطالعات DSC

بررسی ترموگرام ناپروکسن، یک پیک نوک تیز گرماگیر را نشان می‌دهد که از محدوده دمای ۱۵۴ درجه سانتی‌گراد شروع می‌شود و به یک قله نوک تیز می‌رسد. این اندوترم مربوط به نقطه ذوب شکل متبلور دارو است. از محدوده بالاتر از ۲۷۰ درجه سانتی‌گراد نیز یک اندوترم پهن شروع می‌شود که مربوط به تخریب و تجزیه داروی مورد نظر می‌باشد(۲۳). بررسی ترموگرام پلی‌اتیلن‌گلیکول ۴۰۰۰ نیز یک پیک گرماگیر نوک تیز و مشخص را در ۵۸ درجه سانتی‌گراد نشان می‌دهد. این اندوترم مربوط به ذوب شدن پلی اتیلن گلیکول می‌باشد(۴). ترموگرام گلوسیر ۵۰/۱۳ نیز یک اندوترم نقطه ذوب در محدوده ۵۰ درجه سانتی‌گراد را نشان می‌دهد(۲۴). بررسی ترموگرام‌های مربوط به مخلوط فیزیکی و پراکندگی جامد نشان می‌دهد که اندوترم گلوسیر و پلی اتیلن گلیکول حفظ شده است ولی در مورد ناپروکسن پیک نوک تیز در پراکندگی‌های جامد حذف شده است و به یک پیک پهن و در محدوده دمایی پایین‌تر تبدیل شده است. در مخلوط فیزیکی بخش اندکی از داروی کریستال به صورت یک پیک کوچک در محدوده اصلی می‌باشد(۲۳).

مطالعات XRD

الگوی پراش اشعه X داروی ناپروکسن نشان دهنده پیک‌های اصلی در °۶/۵، °۱۲/۵، °۱۶/۸، °۱۹، °۲۰، °۲۲/۵، °۲۴ و °۲۸/۵ درجه سانتی‌گراد می‌باشد. این پیک‌های اصلی تأیید کننده ساختار متبلور داروی ناپروکسن مورد استفاده در این پژوهش می‌باشد(۲۳). الگوی پراش اشعه X پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ دو پیک اصلی در محدوده °۱۹ و °۲۳/۲ درجه سانتی‌گراد می‌باشد(۲۵). گلوسیر نیز حالت آمورف دارد و یک پیک پهن در محدوده °۱۹/۱۳ و °۲۳/۲۵ درجه سانتی‌گراد دارد(۲۶). بررسی الگوی تفرق اشعه X پراکندگی جامد دارو و پلی‌اتیلن‌گلیکول ۴۰۰۰ حاکی از کاهش شدت پیک‌های شاخص دارو و پلی اتیلن گلیکول می‌باشد. همین امر در مخلوط فیزیکی ناپروکسن و پلی‌اتیلن‌گلیکول ۴۰۰۰ نیز مشاهده می‌گردد.

بحث

ناپروکسن داروی ضد التهاب غیر استروئیدی است که حلالیت کمی در آب دارد و همین امر موجب جذب کم و فراهمی زیستی پایین این دارو می‌گردد. بنابراین، بهبود سرعت انحلال و حلالیت دارو جهت دست‌یابی به فراهمی زیستی مناسب از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است(۳،۲). در این پژوهش، روش ذوبان، روشی بود که جهت تهیه پراکندگی‌های جامد داروی ناپروکسن با پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ و گلوسیر ۵۰/۱۳ مورد استفاده قرار گرفت.

الگوی پراش پرتو X یک ماده خالص شبیه به اثر انگشت آن ماده می‌باشد. بنابراین، پراش پرتو X، روشی ایده‌آل و مناسب جهت تعیین خصوصیات و شناسایی فازهای کریستالی است(۲۶). بر اساس یافته‌هایی که از مطالعه الگوی پراش اشعه X به دست آمد، مشخص شد که ضمن حفظ بخشی از حالت کریستالی دارو، بخش عمده دارو به شکل آمورف تبدیل شده است. همچنین، افزوده شدن گلوسیر به فرمولاسیون موجب بهبود انحلال دارو شده و سبب تبدیل به حالت آمورف می‌گردد. در مطالعات مشابهی نیز استفاده از مواد دیگر در تهیه پراکندگی جامد ناپروکسن، همین امر را نشان می‌دهد(۲۸).

روش FTIR به دلیل محاسبه جذب ارتعاشات مولکولی نسبت به سایر روش‌ها مفیدتر می‌باشد. طیف‌های FTIR به مطالعه احتمال تداخل بین دارو و پلیمر در حالت جامد می‌پردازد(۲۹). بر اساس یافته‌های حاصل از مطالعات FTIR، وارد کردن پلیمرهای مورد استفاده به فرمولاسیون‌ها، موجب تغییر در موقعیت پیک‌های مربوط به پلیمر و دارو، چه در پراکندگی‌های جامد و چه در مخلوط‌های فیزیکی نشده است؛ که این امر نشان دهنده عدم بروز برهم‌کنش شیمیایی در فرمولاسیون‌های مورد آزمایش می‌باشد؛ این امر می‌تواند به عنوان یک مزیت برای این روش به شمار آید؛ چرا که بدون هیچ گونه تغییر فیزیکوشیمیایی سبب بهبود میزان حلالیت داروی ناپروکسن شده است

روش DSC، یک تکنیک بسیار معتبر آنالیز حرارتی می‌باشد. فرآیندهایی که در آن‌ها انرژی مورد نیاز باشد و یا انرژی تولید گردد، به کمک DSC به صورت کمی قابل مشاهده می‌گردد(۳۰). مطالعات DSC، نشان داد که بخشی از دارو از حالت کریستال به صورت آمورف درآمده است که این امر نیز با مطالعات حلالیت هم‌خوانی داشته و عدم تفکیک فاز هنگام تهیه پراکندگی‌های جامد را اثبات می‌کند.

نمودارهای شماره ۱ و ۲ نشان می‌دهد که پراکندگی‌های جامد تهیه شده نسبت به مخلوط‌های فیزیکی، سرعت انحلال بیشتری دارند. به خصوص پراکندگی F_5 که حاوی نسبت برابر از دارو و گلوسیر است، نسبت به پلی اتیلن گلیکول، افزایش بسیار بیشتری در سرعت انحلال داشته است. همچنین، در پراکندگی‌های F_6 تا F_8 که گلوسیر در نسبت‌های مختلف به عنوان سورفاکتانت در فرمولاسیون‌ها به کار رفته، افزایش سرعت انحلال مشاهده شده است. چرا که گلوسیر به عنوان سورفاکتانت، میسل‌هایی را در محیط انحلال ایجاد می‌کند و سبب بهبود حلالیت دارو می‌گردد. از جمله دلایل دیگری که می‌توان به عنوان دلیل بهبود سرعت انحلال در فرمولاسیون‌های پراکندگی جامد به شمار آورد، تغییر بخشی از دارو از حالت کریستالی به حالت آمورف است. این امر موجب افزایش سرعت انحلال می‌گردد چرا که با افزایش حالت آمورف، در حین فرایند انحلال به انرژی کم‌تری جهت شکستن شبکه‌های کریستالی نیاز است(۳۱).

همان‌طورکه نمودارهای شماره ۱و۲ نشان می‌دهد سرعت انحلال داروی خالص کم‌تر از مخلوط‌های فیزیکی وپراکندگی‌های جامد است. ازطرف دیگر با توجه به نمودار شماره ۱، با افزایش پلیمر در پراکندگی‌های جامد، سرعت انحلال نیز افزایش می‌یابد که این بهبود در سرعت انحلال دارو بر اساس پژوهش Ford می‌تواند به دلیل اثرات حل‌شوندگی حامل، عدم تجمع، بهبود قابلیت ترپذیری و تبدیل دارو از حالت کریستالی به حالت آمورف باشد. علاوه بر این، کاهش اندازه ذره‌ای نقشی مهم در بهبود سرعت انحلال ایفا می‌کند؛ چرا که موجب افزایش سطح تماس می‌گردد(۳۲).

نمودار شماره ۲ نشان می‌دهد که درصد آزادسازی دارو با افزایش درصد گلوسیر از یک حد معین، در پراکندگی‌های F_6 تا F_8، با کاهش روبه‌رو می‌شود. بر اساس مطالعه‌ای که Fini و همکاران بر روی آزادسازی پراکندگی‌های جامد نمک‌های داروی دیکلوفناک در گلوسیر ۵۰/۱۳ و پلی اتیلن گلیکول ۶۰۰۰ انجام دادند،

مشخص شد با افزایش میزان گلوسیر در فرمولاسیون، گلوسیر حالت فوق اشباع پیدا کرده و در نتیجه سرعت انحلال کاهش می‌یابد. در واقع با افزایش میزان پلیمر، حامل در حین فرآیند انحلال تصفیه و شسته می‌شود. این امر می‌تواند ناشی از تغلیظ لایه‌ای از محلول که در اطراف ذره دارو قرار دارد، باشد. در نتیجه، همین امر سبب کاهش سرعت آزادسازی می‌گردد. با توجه به نتایج حاصل از این پژوهش، به نظر می‌رسد، گلوسیر در حضور پلی اتیلن گلیکول در مقادیر کم‌تری به حالت فوق اشباع می‌رسد و به همین دلیل است که میزان آزادسازی دارو در فرمولاسیون F_8 علی‌رغم افزایش میزان گلوسیر، کاهش پیدا نموده است(۳۴،۳۳).

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که می‌توان پراکندگی جامدات را به عنوان روشی مناسب جهت افزایش حلالیت داروی ناپروکسن به شمار آورد. بر اساس مطالعاتی که در این پژوهش صورت گرفته، مشخص شده است که تهیه پراکندگی‌های جامد به روش ذوبان تغییری در خصوصیت کریستالی دارو ایجاد نکرده و مواد در پایدارترین حالت خود در ترکیب قرار گرفته‌اند و در نتیجه مشکل تبلور مجدد رفع خواهد شد.

در این پژوهش، جهت تهیه پراکندگی‌های جامد از سورفاکتانت نیز در کنار حامل استفاده شد و بر این اساس می‌توان میزان پلیمر آب‌دوست مورد نیاز جهت افزایش حلالیت پودر دارویی را به کم‌ترین حد کاهش داد. سورفاکتانت از طرفی موجب بهبود جریان‌پذیری پودر دارویی شده و از طرف دیگر با قرار گرفتن در سطح ذرات از تشکیل لایه اشباع از دارو هنگام قرارگیری در محیط انحلال جلوگیری کرده و سبب حل شدن سریع‌تر دارو می‌گردد. بنابراین، نتایج حاصل را می‌توان به بهبود قابلیت ترپذیری و حل‌شوندگی توسط گلوسیر به عنوان سورفاکتانت، تبدیل ناپروکسن از حالت کریستال به حالت آمورف و تشکیل پیوند هیدروژنی بین دارو و حامل مرتبط دانست.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه دوره دکترای حرفه‌ای آقای بابک شاکریان می‌باشد. بدین‌وسیله از حمایت مالی حوزه معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران تشکر می‌گردد.

References

1. Sweetman SC. Martindale: The Compelete Drug Reference. 36th ed. vol I. London: Pharmaceutical Press; 2009.
2. Löbenberg R, Amidon GL. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification. New scientific approaches to international regulatory standards. Eur J Pharm Biopharm 2000; 50(1): 3-12.
3. Serajuddin AT. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: Early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. J Pharm Sci 1999; 88(10): 1058-1066.
4. Vélaz I, Sanchez M, Martin C, Martinez-Oharriz MC. Effect of PEG 4000 on the dissolution rate of naproxen. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1998; 23(2): 103-108.
5. Tiong N, Elkordy AA. Effects of liquisolid formulations on dissolution of naproxen. Eur J Pharm Biopharm 2009; 73(3): 373-384.
6. Lee BJ, Lee JR. Enhancement of solubility and dissolution rate of poorly water-soluble naproxen by complexation with 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin. Arch Pharm Res 1995; 18(2): 22-26.
7. Tammara VK, Narurkar MM, Crider AM, Khan MA. Synthesis and evaluation of

morpholinoalkyl ester prodrugs of indomethacin and naproxen. Pharm Res 1993; 10(8): 1191-1199.

8. Gurjer M, Patidar A, Agrawal S, Maheshwari R. Analytical application of hydrotropic solubilization in spectrophotometric determination of naproxen in tablet dosage form. IJPBA 2011; 2(5): 1479-1480.
9. Merisko-Liversidge E, Liversidge GG, Cooper ER. Nanosizing: a formulation approach for poorly-water-soluble compounds. Eur J Pharm Sci 2003; 18(2): 113-120.
10. Mitchell SA, Reynolds TD, Dasbach TP. A compaction process to enhance dissolution of poorly water-soluble drugs using hydrxypropyl methylcellulose. Int J Pharm 2003; 250(1): 3-11.
11. Chiou WL, Reigelman S. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. J Pharm Sci 1971; 60(9): 1281-1302.
12. Craig DQM. Polyethylene glycols and drug release. Drug Dev Ind Pharm 1990; 16(17): 2501-2527.
13. Thybo P, Kristensen J, Hovgaard L. Characterization and physical stability of tolfenamic acid–PVP K30 solid dispersions. Pharm Dev Technol 2007; 12(1): 43-53.
14. Douroumis D, Bouropoulos N, Fahr A. Physicochemical characterization of solid dispersions of three antiepileptic drugs prepared by solvent evaporation method. J Pharm Pharmacol 2007; 59(5): 645-653.
15. Adibkia Kh, Barzegar-Jalali M, Maheri-Esfanjani H, Ghanbarzadeh S, Shokri J, Sabzevari A, et al. Physicochemical characterization of naproxen solid dispersions prepared via spray drying technology. Powder Technol 2013; 246: 448-455.
16. Mura P, Manderioli A, Bramanti G, Ceccarelli L. Properties of solid dispersions of naproxen in various polyethylene glycols. Drug Dev Ind Pharm 1996; 22(9-10): 909-916.
17. Leuner C, Dressman J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. Eur. J Pharm Biopharm 2000; 50(1): 47-60.
18. Anonymous. Bulletin Technique: 1983. Gattefossé Report. 17th ed. Saint-Priest: Gattefossé; 1983.
19. Kar A. Essentials Of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. 1st ed. india: Haryana: Rajkamal Electric Press; 2010.
20. Brittain HG. Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients. 21st ed, Massachusetts, Waltham: Academic Press; 1992.
21. Patil MP, Gaikwad NJ. Preparation and characterization of gliclazide-polyethylene glycol 4000 solid dispersions. Acta Pharm 2009; 59(1): 57-65.
22. Avachat A, Raut V. Solubility and dissolution enhancement of nebivolol hydrochloride using hydrophilic carries.AM J Plant Sci (AJPS) 2012; 7(5): 301-308.
23. Javadzadeh Y, Ahadi F, Davaran S, Mohammadi GH, Sabzevari A, Adibkia Kh. Preparation and physicochemical characterization of naproxen-PLGA nanoparticles. Eur J Pharm Sci 2010; 81(2): 498-502.
24. Fetih GN. Formulation characterization of gelucire pellets for sustained release of ibuprofen. Bull Pharm Sci 2010; 33(2): 217-224.
25. Yang H, Feng L, Wang C, Zhao W, Li X. Confinement effect of SiO_2 framework on phase change of PEG in shape-stabilized PEG/ SiO_2 composites. Eur Polym J 2012; 48(4): 803-810.

26. El-Badry M, Fetih G, Fathy M. Improvement of solubility and dissolution rate of indomethacin by solid dispersions in Gelucire 50/13 and PEG4000. Saudi Pharm J 2009; 17(3): 217-225.
27. Phadnis NV, Cavatur RK, Suryanarayanan R. Identification of drugs in pharmaceutical dosage forms by X-ray powder diffractometry. J Pharm Biomed Anal 1997; 15(7): 929-943.
28. Bettinetti G, Mura P, Faucci MT, Sorrenti M, Setti M. Interaction of naproxen with noncrystalline acetyl gamma-cyclodextrins in the solid and liquid state. Eur J Pharm Sci 2002; 15(1): 21-29.
29. Mantsch HH, Chapman D. Infrared spectroscopy of biomolecules. 1st ed. New York: Wiley-Liss; 1996.
30. Borges O, Borchard G, Verhoef JC, Sousa A, Junginger HE. Preparation of coated nanoparticles for a new mucosal vaccinedelivery system. Int J Pharm 2005; 299(1-2): 155–166.
31. De Oliveira Eloy J, Saraiva J, De Albuquerque S, Marcheti JM. Solid dispersion of ursolic acid in gelucire 50/13: a strategy to enhance drug release and trypanocidal activity. AAPS Pharm Sci Tech 2012; 13(4): 1436-1445.
32. Ford JL. The current status of solid dispersions. Pharm Acta Helv 1986; 61(3): 69-88.
33. Fini A, Moyano JR, Ginés JM, Perez-Martinez JR, Rabasco AM. Diclofenac salts, II. Solid dispersions in PEG6000 and Gelucire 50/13, Eur J Pharm Biopharm 2005; 60(1): 99-111.
34. Kapoor B, Kaur R, Kour S, Behl H, Kour S. Solid dispersion: an evolutionary approach for solubility enhancement of poorly water soluble drugs. Int J Recent Adv Pharm Res 2012; 2(2): 1-16.