

## سرعت انحلال و پایداری فیزیکی سیستم هم‌سویی ایندومتاسین - پویدون

دکتر نیمان فلیلی<sup>۱</sup>، دکتر علی رضایی‌مکره<sup>۲</sup>

### خلاصه

**سابقه و هدف:** سیستمهای پراکنده جامد به منظور افزایش سرعت انحلال داروهای کم محلول در سال ۱۹۶۱ ابداع گردید. در این مطالعه سرعت انحلال، نحوه پراکندگی و پایداری فیزیکی ایندومتاسین در هم‌سویی با پویدون بررسی گردید.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی، به منظور تعیین نوع پراکندگی و بررسی علت افزایش سرعت انحلال ایندومتاسین در هم‌سویی، آزمایشات ذیل بعمل آمد: ۱- بررسی سرعت انحلال مخلوطهای مکانیکی و نمونه‌های هم‌سویی با درصد ایندومتاسین یکسان، ۲- مطالعه سرعت انحلال هم‌زمان ایندومتاسین و پویدون، ۳- بررسی روند انحلال با استفاده از تصاویر میکروسکوپی، ۴- تعیین حالیت ایندومتاسین در غلظتهای مختلف پویدون و ۵- بررسی پراکندگی ذرات در هم‌سویی با میکروسکوپ الکترونی.

**یافته‌ها:** در این تحقیق مشاهده شد، سرعت انحلال ایندومتاسین تابع وزن مولکولی پویدون و درصد وزنی داروی پراکنده شده در سیستم می‌باشد. بطوریکه، سرعت انحلال نمونه‌هایی که دارای پویدون با وزن مولکولی پایین هستند تقریباً ۱۰ برابر سرعت انحلال نمونه‌هایی با وزن مولکولی بالا است. همچنین سرعت انحلال در نمونه‌های حاوی درصد کم دارو به ۱۱۰ برابر سرعت انحلال نمونه‌هایی که دارای درصد بالایی از ایندومتاسین هستند، می‌رسد.

**نتیجه‌گیری و توصیه‌ها:** نتایج حاصل از این مطالعه پراکندگی مولکولی یا کلئیدی ایندومتاسین را در غلظتهای کمتر از ۱۳/۵٪ تایید می‌نمایند. مطالعه پایداری نمونه‌های هم‌سویی در رطوبتهای نسبی مختلف نشان می‌دهد که سیستم در رطوبت نسبی ۶۰٪ به دلیل پدیده شبه *Sdting-out* بسیار ناپایدار می‌باشد، ولی در رطوبتهای بالاتر از ۷۰٪ به دلیل کاهش شدید دمای گذار شیشه، ویسکوزیته پلیمر و همچنین نقش پلاستی‌سایزری آب در پلیمر سرعت انحلال نمونه‌ها افزایش می‌یابد.

**واژگان کلیدی:** سیستم هم‌سویی شیشه، هم‌سویی ایندومتاسین - پویدون، مکانیسم انحلال، پایداری فیزیکی

### مقدمه

می‌باشند. مزیت مهم دیگر سیستمهای شیشه این است که چنانچه مقدار جزء پراکنده شده در حلال جامد بیش از مقدار حالیت باشد، اندازه ذرات متبلور شده در شیشه بدلیل ویسکوزیته بالای حامل بسیار ریزتر خواهند بود (۲). در واقع، شیشه عبارت است از ماده‌ای (خالص یا مرکب) شفاف، آمورف و شکننده که از انجماد سریع ماده مذاب و یا تبخیر سریع حلال بدست آمده باشد (۲). از مشخصات عمده شیشه شفافیت و شکنندگی در زیر دمای گذار شیشه ( $T_g = \text{Glass Transition Temperature}$ ) است. منظور از دمای گذار شیشه، محدوده دمایی است که در بالای آن محدوده ماده نرم، لاستیکی و انعطاف‌پذیر و در زیر آن محدوده ماده سخت و شکننده می‌باشد (۳).

سیستمهای پراکنده جامد، به منظور افزایش سرعت انحلال داروهای کم محلول نخستین بار توسط *Schiguchi* و *Obi* در سال ۱۹۶۱ ابداع گردیدند (۱). در این سیستمها، ذرات بسیار ریز دارو در یک حامل (Carrier) غیر فعال فیزیولوژیکی و بسیار محلول در آب پراکنده شده، به طوریکه با انحلال سریع حامل در مایعات گوارشی، ذرات دارو به سرعت آزاد و حل می‌گردند (۲). با گسترش تحقیقات بر روی سیستمهایی پراکنده جامد، استفاده از یوتکتیکها (eutectics)، محلولهای جامد (solid solutions)، محلولهای شیشه (glass solutions) و هم‌سوییهای شیشه (glass Coprecipitates) مورد توجه قرار گرفتند. در بین سیستمهای پراکنده جامد، شیشه‌ها بالاترین سرعت انحلال را دارا

زد، بی‌بو، بامزه تلخ و نقطه ذوب  $158 \pm 16/5^\circ \text{C}$  می‌باشد (۱۰، ۶). ایندومتاسین موجود در بازار دارای این فرم بلوری می‌باشد. پلی‌مورف II: بلورهای سوزنی شکل (۷)، شفاف، بی‌رنگ، با نقطه ذوب  $152 \pm 155/5^\circ \text{C}$  (۱۱).

روش تهیه: با استفاده از پلی‌مورف I در متانل جوشان محلول فوق اشباع (بیش از ۳۱:۱) تهیه کرده و بتدریج آب مقطر بدان افزوده تا بلورهای ریزی در محلول نمایان گردد. با افزایش آب بیشتر سیستم دو فاز شده و لخته‌هایی در آن تشکیل می‌گردد، ظرف را به  $50^\circ \text{C}$  Oven منتقل کرده و بتدریج در طی حدود ۴ ساعت دمای آن تا  $25^\circ \text{C}$  کاهش داده شد. بلورهای سوزنی شکل حاصله با کاغذ صافی جمع‌آوری و پس از شستشو با آب سرد در  $50^\circ \text{C}$  Oven به مدت ۲۴ ساعت خشک می‌شوند.

خصوصیات فیزیکی پلی‌مورفها با روشهای میکروسکوپی، تعیین نقطه ذوب به روش DSC و تعیین حلالیت ارزیابی گردید.

ب) تهیه سیستمهای هم‌رسوبی شیشه‌ای ایندومتاسین - پویدون به دلیل حساسیت پویدون نسبت به حرارت تمام سیستمهای پراکنده به روش تبخیر حلال تهیه شدند (۲). با استفاده از ایندومتاسین و پویدون، مخلوطهای ۹۰-۵٪ ایندومتاسین در پویدون تهیه گردید. سپس هر کدام از این مخلوطها در حلال (متانل) حل شدند. متانل موجود در نمونه به کمک حرارت و همزدن مداوم تبخیر گردید. مقادیر جزئی حلال باقی مانده با قرار دادن توده در دسیکاتور خلاء به مدت ۲۴ ساعت حذف شد. توده جامد حاصله پس از ساییدن و عبور دادن از الک (۱۰۰ مش) در پلیتهای حاوی سلیکا ژل و دور از نور برای انجام سایر آزمایشات نگهداری گردیدند.

#### تستها

##### ۱- مطالعه سرعت انحلال

الف) تهیه دیسک: مطالعه انحلال بر روش دیسک انجام گرفت. مقدار مشخصی از نمونه در ماتریکسی به قطر  $1/04 \text{ cm}$  در فشار  $1075 \text{ Kg/cm}^2$  به مدت یک دقیقه پرس گردید. در طی مدت مطالعه مشخص شد حداقل فشار لازم جهت ایجاد انحلال خطی  $540 \text{ Kg/cm}^2$  می‌باشد. پس از خارج کردن قرص از ماتریکس، به وسیله نوار پارا فیلم بر پایه‌ای به قطر  $1/04 \text{ cm}$  و ارتفاع  $1/0 \text{ cm}$  بسته شد. به طوری که فقط یک طرف قرص با محیط انحلال تماس داشته باشد.

هدف این مقاله تهیه هم‌رسوبی شیشه با استفاده از پلی وینیل پیرولیدون (پویدون) و ایندومتاسین، بررسی سرعت انحلال، حلالیت، نوع پراکندگی ایندومتاسین در پویدون و بررسی اثر حرارت و رطوبت نسبی بر پایداری فیزیکی این نمونه‌ها می‌باشد.

دلیل انتخاب پویدون به عنوان حامل در این سیستمها توانایی بالای آن جهت ایجاد حالت شیشه‌ای در دمای اتاق است [  $T_g = 175^\circ \text{C}$  ] (۴). همچنین این ماده به شدت از متبلور شدن داروی پراکنده شده جلوگیری می‌کند (۵). از سوی دیگر، به دلیل حلالیت بالای پویدون در حلالهای آلی مختلف می‌تواند حامل مناسبی برای بسیاری از داروهای نامحلول در آب باشد.

ایندومتاسین به عنوان یک مدل دارویی به دلیل عدم انحلال مناسب در آب (۶)، داشتن دز درمانی کوچک و توانایی ایجاد حالت شیشه‌ای (۸، ۷) که تا چند روز پایدار می‌باشد (۹)، خصوصیات لازم جهت استفاده در سیستمهای پراکنده شیشه‌ای را داراست.

#### مواد و روشها

مواد: پودر ایندومتاسین (شرکت داروسازی داروپخش)، پویدون نوع k-30 و k-90 (وزن مولکولی ۳۰ و ۳۶۰ کیلوالتون)، اسید کلریدریک و متانل (شرکت مرک).

دستگاهها: دستگاه سنجش سرعت انحلال شماره USP 23 ۲ (Erweka, W. Germany)، طیف سنج ماوراء بنفش - مرئی (Shimadzu 210 AU, Japan)، میکروسکوپ الکترونی (Streosacn 360, Cambridge, England)، میکروسکوپ نوری دوربین دار (Zeiss)، پرس IR (Sp. 1100- Unicame, England)، حرارت سنج (Differential Scanning Calorimeter, Polymer Laboratories, U.K. Clementts 2000, ) (Australia).

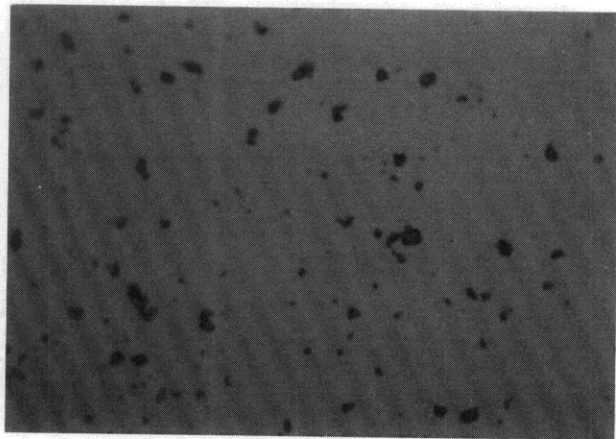
#### روشها

الف) تهیه پلی‌مورفها:

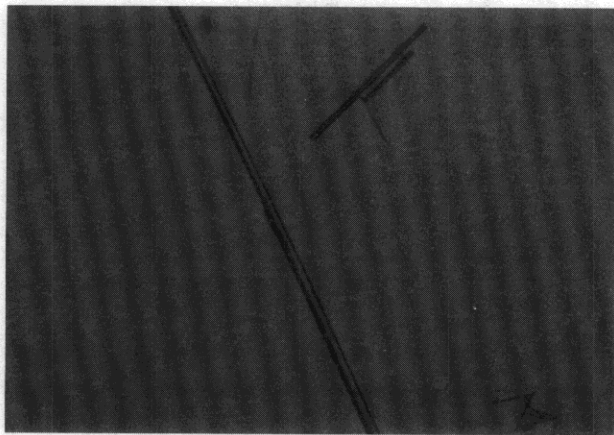
نظر به این که در فرآیند تهیه سیستمهای پراکنده جامد با پلی‌مورفهای مختلف دارو روبرو هستیم، از این رو لازم است که خصوصیات فیزیکی پلی‌مورفها مشخص گردد. امروزه وجود حداقل دوپلی‌مورف برای ایندومتاسین اثبات گردیده است که به صورت I و II نشان داده می‌شوند (شکل‌های ۱ و ۲).

پلی‌مورف I دارای نقطه ذوب بالاتر، حلالیت کمتر و پایدارترین فرم دارویی می‌باشد (۱۰). این فرم، پودر بلوری سفید متمایل به

Oven  $25^{\circ}\text{C}$  و  $40^{\circ}\text{C}$  استفاده و مانند حالت قبل سرعت انحلال تعیین گردید.



شکل ۱: پلی مورف I ایندومتاسین



شکل ۲: پلی مورف III ایندومتاسین

### یافته‌ها

ترموگرام مخلوط ۵۰:۵۰ % w/w پلی مورفهای I و II ایندومتاسین در نمودار ۱ نشان داده شده است. با توجه به این که در پلی مورف موجود در نمونه یکسان می‌باشد، انتظار می‌رود که سطح زیر منحنی آنها نیز برابر باشد. اما به دلیل پایداری بیشتر شبکه بلوری پلی مورف I (نقطه ذوب  $170/27^{\circ}\text{C}$ ) نسبت به پلی مورف II (نقطه ذوب  $154^{\circ}\text{C}$ ) به نظر می‌رسد که در طی ذوب شدن بتدریج پلی مورف II به نوع I تبدیل می‌گردد. نتایج حاصل از تست حلالیت این دو پلی مورف (جدول ۱) نیز بیانگر پایداری بیشتر پلی مورف I نسبت به II می‌باشد. لذا در این مطالعه از پلی مورف I

قرص دارای ضخامت  $2/58\text{ cm}$ ، قطر  $1/54\text{ cm}$  و وزن  $500\text{ mg}$  بود.

### ب) شرایط انحلال

دستگاه مورد استفاده جهت تعیین انحلال دستگاه شماره ۲ (USP 23) است. محیط انحلال  $800$  میلی لیتر آب مقطر ( $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ ) بود. سرعت چرخش همزن  $100\text{ rpm}$  انتخاب گردید. در فواصل زمانی مختلف توسط پیبت نمونه‌هایی از محیط انحلال برداشته و پس از رقیق سازی با متانل اسیدی (۹:۱) جذب آنها در  $259\text{ nm}$  تعیین گردید. جهت ثابت ماندن حجم، به دنبال هر بار نمونه برداری هم حجم نمونه آب مقطر  $37^{\circ}\text{C}$  افزوده می‌شد.

### ۲- بررسی نوع پراکندگی ذرات توسط SEM

جهت تعیین نوع پراکندگی ایندومتاسین در هم‌سویی، با استفاده از پودر نمونه‌های  $13/5, 10$  و  $80$  درصد (ایندومتاسین در پوویدون) اسلاید تهیه شده و برای انجام SEM مورد استفاده قرار گرفتند. این درصدها بر اساس داده‌های سرعت انحلال انتخاب گردیدند.

### ۳- تعیین حلالیت ایندومتاسین در غلظت‌های مختلف پوویدون

مقداری معادل  $600$  میلی گرم از پلی مورف‌های I و II ایندومتاسین، هم‌سویی و مخلوط مکانیکی  $10\%$  در بالن ژوژه حاوی  $30$  میلی لیتر آب مقطر ریخته و به مدت  $24$  ساعت در حمام  $37^{\circ}\text{C}$  تکان داده شد. مقدار ایندومتاسین حل شده پس از صاف کردن محلولها و رقیق سازی توسط متانل اسیدی (۹:۱) در  $259\text{ nm}$  تعیین گردید.

### ۴- مطالعه میکروسکوپی روند انحلال سیستم هم‌سویی و مخلوط مکانیکی

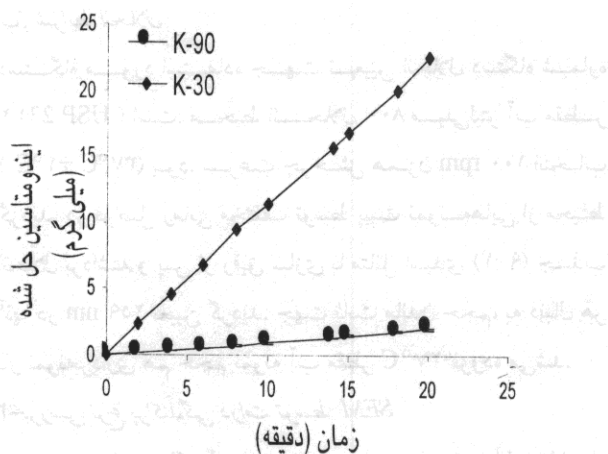
با کمک میکروسکوپ نوری از سیستم هم‌سویی  $10\%$  و مخلوط مکانیکی آن عکسبرداری شد. مقدار کمی از نمونه را روی لام قرار داده و روی آن با لامل پوشانده شد. جهت تعیین پراکندگی ظاهری ذرات قبل از افزودن آب از هر کدام از نمونه‌ها تصویر تهیه شد. سپس با پیبت پاستور چند قطره آب مقطر زیر لامل افزوده شد و در فواصل زمانی مختلف از آنها عکسبرداری گردید.

### ۵- بررسی اثر رطوبت نسبی و حرارت بر پایداری فیزیکی و سرعت

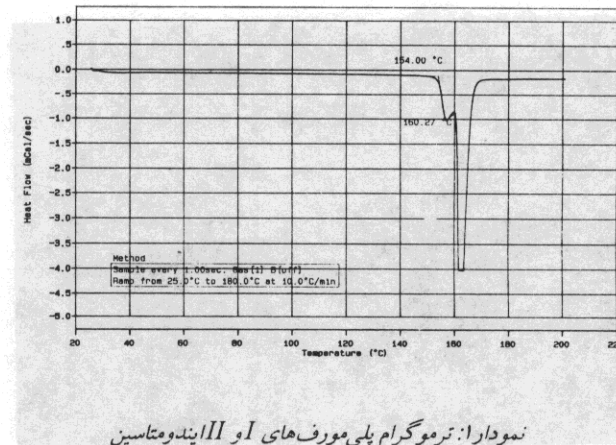
### انحلال نمونه‌های هم‌سویی

به منظور بررسی اثر رطوبت نسبی بر پایداری، پودر سائیده شده ( $100$  مش) نمونه‌ها در رطوبت‌های نسبی  $90-60$  درصد به مدت یک ماه قرار داده و در فواصل زمانی یک هفته‌ای از آنها نمونه برداری شده و سرعت انحلال تعیین گردید. در مورد اثر حرارت نیز از پودر  $100$  مش در پلیتهای حاوی سلیکاژل در

ایندومتاسین جهت سیستم پراکنده و بررسی سرعت انحلال استفاده شد.



نمودار ۲: تاثیر وزن مولکولی پوویدون بر میزان انحلال ایندومتاسین



نمودار ۱: ترموگرام پلی مورف های I و II ایندومتاسین

جدول ۱: حلالیت ذاتی و نسبی پلی مورفهای ایندومتاسین در آب و محلول

نوع پراکندگی	پوویدون	
	حلالیت ذاتی*	حلالیت نسبی**
همرسوبی ۱۰٪	۵/۸۶	۶/۴۵
مخلوط مکانیکی ۱۰٪	۲/۳۰	۲/۵۳
پلی مورف I	۰/۹۱	۱/۰۰
پلی مورف II	۱/۴۴	۱/۵۹

\* برحسب میلی گرم درصد  
\*\* حلالیت نسبت به پلی مورف I ایندومتاسین

### ۱- نمونه های همرسوبی

الف) تاثیر وزن مولکولی پوویدون: در طی مطالعه سرعت انحلال نمونه های همرسوبی مشاهده شد که افزایش وزن مولکولی پوویدون باعث کاهش سرعت انحلال می گردد. در نمودار ۲ ایندومتاسین حل شده (mg) برحسب زمان برای دو نوع پوویدون ۳۰ و ۳۶۰ کیلوالتونی نشان داده شده است. همانگونه که مشاهده می شود با افزایش وزن مولکولی پوویدون (حامل) سرعت انحلال ایندومتاسین کاهش یافته است. با فرض خطی بودن انحلال در این محدوده می توان سرعت انحلال هر کدام از نمونه ها را از روی شیب خط منحنی محاسبه نمود، که بترتیب ۱/۱۰۵ و ۰/۱۰۶ میلی گرم در دقیقه برای پوویدون ۳۰ و ۳۶۰ کیلوالتونی می باشد. چون یکی از اهداف این مطالعه یافتن روشی برای افزایش سرعت انحلال داروهای کم محلول است، بنابراین ادامه مطالعه روی پوویدون نوع ۳۰ متمرکز گردید.

ب) اثر وزنی دارویی پراکنده شده در سیستم: سرعت انحلال قرص های تهیه شده از نمونه های همرسوبی تعیین گردید. نمودار ۳ مقدار ایندومتاسین آزاد شده بازاء زمان برای این نمونه ها را نشان می دهد.

مشاهده می شود با افزایش درصد ایندومتاسین از ۵ به ۱۰ درصد سرعت انحلال افزایش می یابد. ولی برخلاف انتظار با افزایش درصد دارو به ۱۳/۵٪ سرعت انحلال به شدت سقوط می نماید. با فرض خطی بودن انحلال می توان سرعت انحلال ذاتی (Q) ( $\text{mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ ) (۱۲) ایندومتاسین را از روی شیب خط منحنیهای غلظت - زمان محاسبه کرد (جدول ۲).

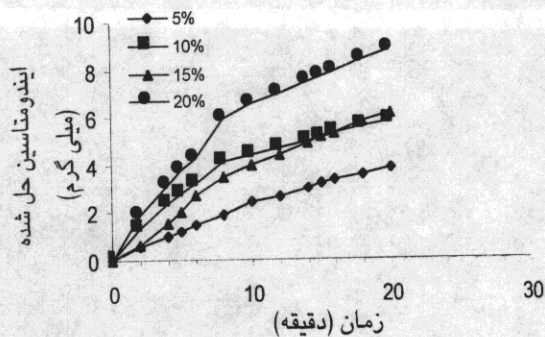
علاوه بر این، سرعت انحلال نسبی (نسبت سرعت انحلال مشاهده شده در همرسوبی به سرعت انحلال ایندومتاسین شیشه ای) نیز محاسبه گردید (جدول ۲)، و در برابر درصد وزنی داروی موجود در قرص رسم شد (نمودار ۴).

نکته قابل توجه در نمودار این است که پس از پدیدار شدن یک پیک تند در منحنی (در ناحیه ۱۰٪)، سرعت انحلال شدیداً کاهش می یابد بطوریکه به نظر می رسد، سرعت انحلال در ناحیه بالاتر از ۱۳/۵٪ تحت تاثیر پوویدون موجود در قرص نیست.

۲- مخلوطهای مکانیکی

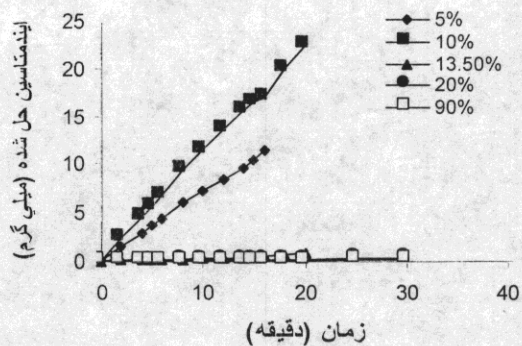
الف) بررسی سرعت انحلال مخلوطهای مکانیکی: چنانچه تنها عامل افزایش سرعت و انحلال داری نامحلول در نمونه های همرسوبی، غلظت بالای حامل باشد، باید انتظار داشت که نتایج مشابهی با مخلوطهای مکانیکی آنها بدست آید. متأسفانه در مخلوطهای مکانیکی که مقدار ایندومتاسین کمتر از ۲۰٪ می باشد، سطح قرص در طی عمل انحلال ثابت باقی نمی ماند و ذرات زیادی به درون محیط انحلال رها می گردد. بنابراین به دلیل افزایش سطح انحلال، سرعتهای انحلال محاسبه شده غیر واقعی خواهند بود (جدول ۲). با این حال، روند انحلال در مخلوطهای مکانیکی ۲۰-۵ درصد بررسی گردید (نمودار ۵).

به نظر می رسد علت دو مرحله ای بودن روند انحلال در این نمونه ها این است که در هنگام تماس این مخلوطها با محیط انحلال پویدون موجود در نمونه به سرعت حل شده و ذرات ریز بلوری ایندومتاسین آزاد می گردند. این ذرات در تماس با محلول پویدون سریعاً wet شده و حل می گردند. کاهش سرعت انحلال در مرحله دوم نیز ظاهراً بدلیل رسیدن به حلالیت اشباعی و کاهش گرادیان غلظتی در محلول می باشد. گرچه بررسی حلالیت ایندومتاسین در حضور پویدون نشان می دهد که مقدار حلالیت ایندومتاسین در حضور پویدون افزایش می یابد (جدول ۱)، اما بنظر نمی رسد که تنها عامل افزایش سرعت انحلال دارو در نمونه های همرسوبی وجود پویدون باشد. در غیر این صورت، می بایست هر دو منحنی (نمونه مکانیکی و همرسوبی) در نمودار ۴ بر روی هم دیگر منطبق می شدند.

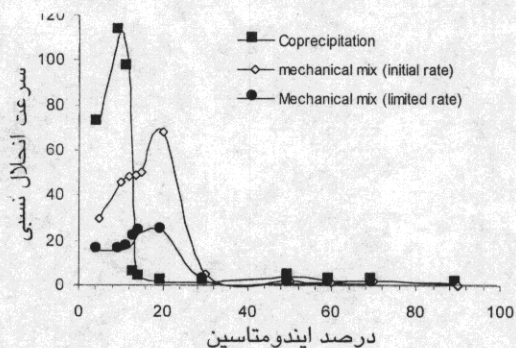


نمودار ۵: سرعت انحلال در نمونه های پرسی شده مکانیکی

ب) مطالعه میکروسکوپی روند انحلال: عکسهای میکروسکوپی که از نمونه های مکانیکی قبل، بلافاصله و ۲/۵ ساعت پس از افزودن



نمودار ۳: تاثیر درصد وزنی دارو بر سرعت انحلال در نمونه های همرسوبی



نمودار ۴: نمودار مقایسه ای سرعت انحلال نسبی همرسوبی و مکانیکی (انحلال اولیه و ثانویه)

جدول ۲: سرعت انحلال ایندومتاسین بازه واحد سطح و درصد آن در

نمونه های همرسوبی	سرعت انحلال ذاتی <sup>۱</sup>		سرعت انحلال نسبی <sup>۲</sup>	
	اولیه	ثانویه	اولیه	ثانویه
۵	۰/۳۷	(-)	۷۱/۷	(-)
۱۰	۰/۱۶*	(۰/۰۸)	(۲۹/۸)	(۱۵/۶)
۱۰	۰/۵۹	(-)	۱۱۲/۷	(-)
۱۲	۰/۲۴	(۰/۰۸)	(۴۵/۸)	(۱۵۹/۴)
۱۲	۰/۵	(-)	۹۶/۵	(-)
۱۳/۵	(-)	(-)	(-)	(-)
۱۵	۰/۰۲	(-)	۳/۳	(-)
۱۵	۰/۰۲	(-)	(-)	(-)
۲۰	۰/۲۳	(۰/۱۳)	۳/۴	(-)
۲۰	۰/۰۱	(-)	(۵۰/۲)	(۲۳/۷)
۳۰	۰/۳۵	(۰/۱۳)	۱/۳	(-)
۳۰	۰/۰۳	(-)	(۶۷/۹)	(۲۴/۲)
۵۰	۰/۰۲	(-)	۱/۱	(-)
۵۰	۰/۰۱	(-)	(۴/۸)	(-)
۶۰	۰/۰۱	(-)	۳/۷	(-)
۶۰	۰/۰۱	(۰/۰۱)	(۲/۰۶)	(۰/۹)
۷۰	۰/۰۱	(-)	۱/۷۵	(-)
۷۰	۰/۰۰۶	(۰/۰۰۲)	(۱/۱۹)	(۰/۳۳)
۷۰	۰/۰۱	(-)	۲/۱	(-)
۹۰	۰/۰۰۴	(-)	(۱/۸۵)	(۰/۸۷)
۹۰	۰/۰۰۱	(-)	۰/۶۹	(-)
	۰/۰۰۱	(-)	(۰/۱۷)	(-)

۱) بر حسب  $mg \cdot min^{-1} \cdot cm^{-2}$

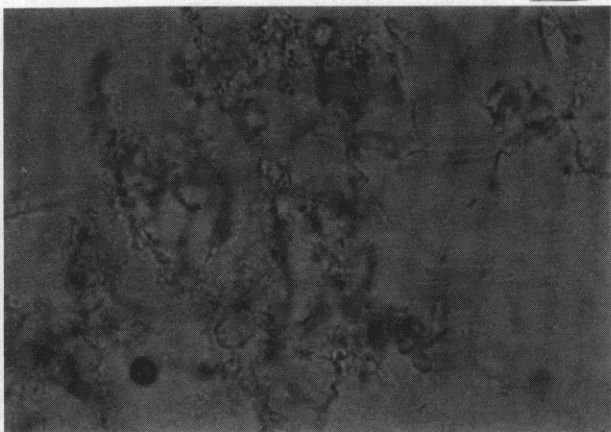
۲) نسبت به ایندومتاسین آمورف

\* اعداد داخل پرانتز نشان دهنده انحلال مخلوطهای مکانیکی است

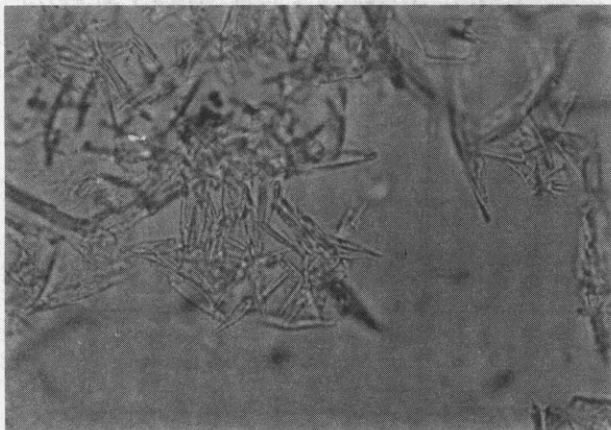
(-) مقادیر محاسبه نشده یا وجود نداشته است.

آب مقطر تهیه شده‌اند (شکل ۳) نشان می‌دهند که صرف وجود پوریدون در محیط انحلال سبب افزایش سرعت انحلال ایندومتاسین نمی‌گردد. زیرا ۱- ذرات بلوری ایندومتاسین پس از افزودن آب کاملاً حل نمی‌گردد ۲- با گذشت زمان شکل بلوری ذرات دارو تغییر نمی‌کند. این در حالی است که در نمونه‌های هم‌سویی (شکل ۴) پس از افزودن آب اولاً ذرات آزاد شده بسیار ریز بوده و ثانیاً پس از گذشت چند ساعت بلورهایی بصورت پلی‌مورف II در محیط ظاهر می‌گردند (۷).

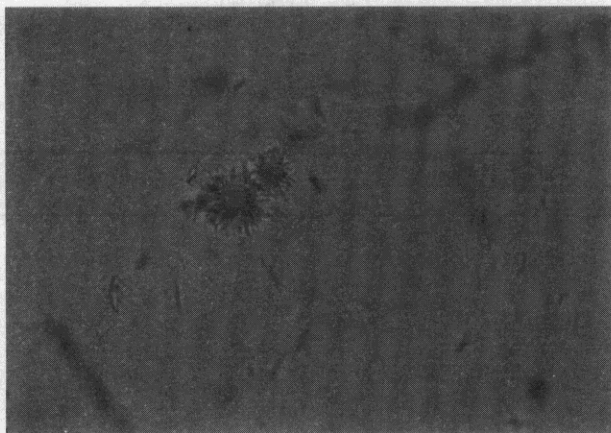
الف



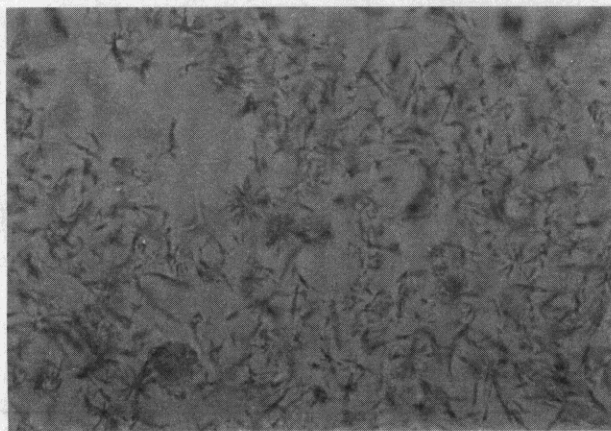
ب



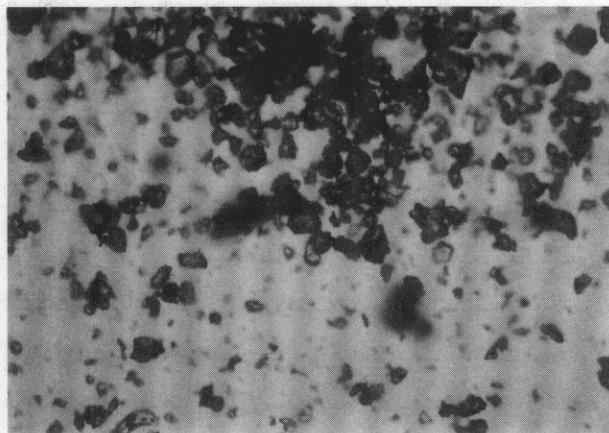
ج



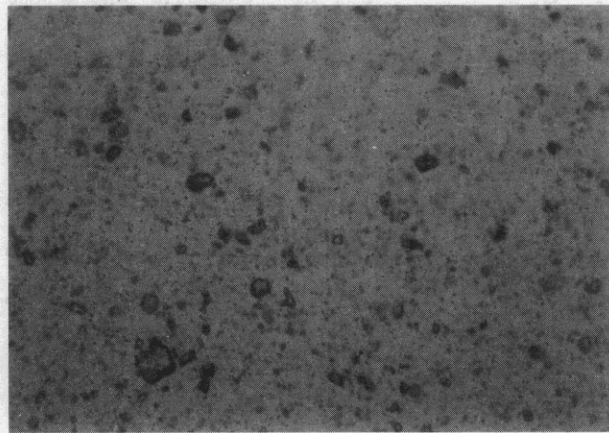
د



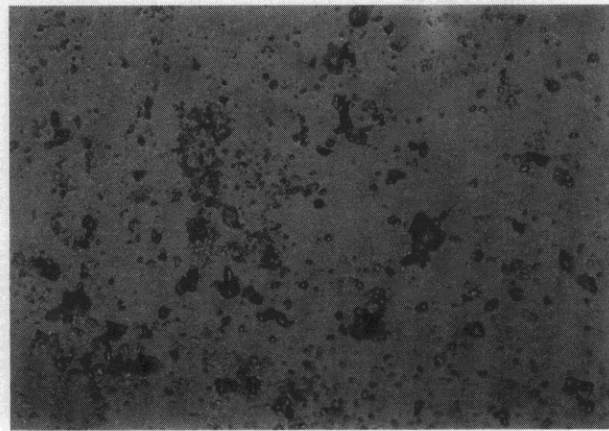
الف



ب



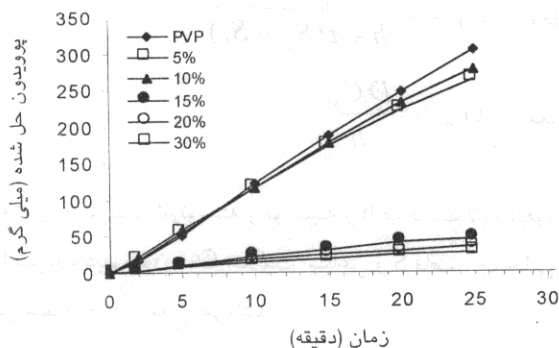
ج



شکل ۴: روند انحلال میکروسکوپی نمونه هم‌سویی الف) قبل (x ۳۶۰)، ب) بلافاصله (x ۱۸۰۰)، ج) بعد از ۲ ساعت و د) ۲۴ ساعت پس از افزودن آب مقطر (x ۱۸۰۰)

شکل ۳: روند انحلال میکروسکوپی مخلوطهای مکانیکی. الف) قبل، ب) بلافاصله و ج) ۲/۵ ساعت پس از افزودن آب مقطر (x ۱۸۰)

این دو متاسین آمورف گردد، ثانیاً بدلیل عدم وجود پوئیدون در بین سطح، حالیت این دو متاسین بلوری موجود در سطح انحلال تحت تاثیر مستقیم پوئیدون قرار نمی گیرد.



نمودار ۶: سرعت انحلال پوئیدون از نمونه های هم رسوبی

جدول ۳: غلظت و سرعت انحلال پوئیدون و این دو متاسین در قرص های پرس

شده *				
**Q <sub>pvp</sub>	**Q <sub>ind</sub>	A <sub>pvp</sub> (g. cm <sup>-2</sup> )	A <sub>ind</sub> (g. cm <sup>-2</sup> )	درصد این دو متاسین
۶/۷۶	(-)	۱/۰۴	(-)	۰
۵/۷۸	۰/۳۷	۰/۹۹	۰/۰۵	۵
۶/۰۲	۰/۵۹	۰/۹۴	۰/۱۰	۱۰
۵/۹۰	۰/۵۱	۰/۹۲	۰/۱۳	۱۲
۱/۰۱	۰/۰۲	۰/۸۸	۰/۱۶	۱۵
۰/۷۳	۰/۰۱	۰/۸۳	۰/۲۱	۲۰
۰/۵۸	۰/۰۱	۰/۷۳	۰/۳۱	۳۰
(-)	۰/۰۱	(-)	۱/۰۴	این دو متاسین شیشه ای

\*حجم قرص ۰/۴۸۱ cm<sup>3</sup> و مساحت قرص ۱/۸۳۶ cm<sup>2</sup>

\*مقادیر Q از روی شیب منحنی های غلظت - زمان محاسبه شده است.

جدول ۴: نسبت سرعت عقب نشینی فازهای این دو متاسین و پوئیدون در طی

عمل انحلال

درصد این دو متاسین در قرص پرس شده	۲۰	۱۵	۱۰	۵
S <sub>pvp</sub> /S <sub>ind</sub>	۴۲/۱۵	۲۷/۲۳	۱۰/۰۱	۱/۶۱

منحنی آزاد سازی پوئیدون در برابر زمان در این ناحیه نشان می دهد که با گذشت زمان سرعت آزاد سازی پوئیدون کاهش می یابد (نمودار ۶). این پدیده، به دلیل حل شدن پوئیدون از سطح و باقی ماندن لایه ای متخلخل از این دو متاسین بلوری قابل انتظار است. در این حالت پوئیدون باید از درون لایه ای که به مرور زمان ضخیم تر

۳- مقایسه سرعت انحلال این دو متاسین و پوئیدون در نمونه های

هم رسوبی

در سیستم های چند فازی، عمل انحلال با توجه به حالیت (CS) و ضریب دیفوزیون (D) هر کدام از فازها بصورت مستقل، هم زمان و بصورت دیفوزیون کنترل شده انجام می گیرد (۱۳). لذا، می توان مدلهای ارائه نمود که بوسیله آنها فاز کنترل کننده انحلال مشخص گردد. با توجه به نمودار ۴، سه ناحیه انحلالی قابل شناسایی می باشد:

۱- ناحیه ۱۰-۵٪

۲- ناحیه ۱۳/۵-۱۰٪

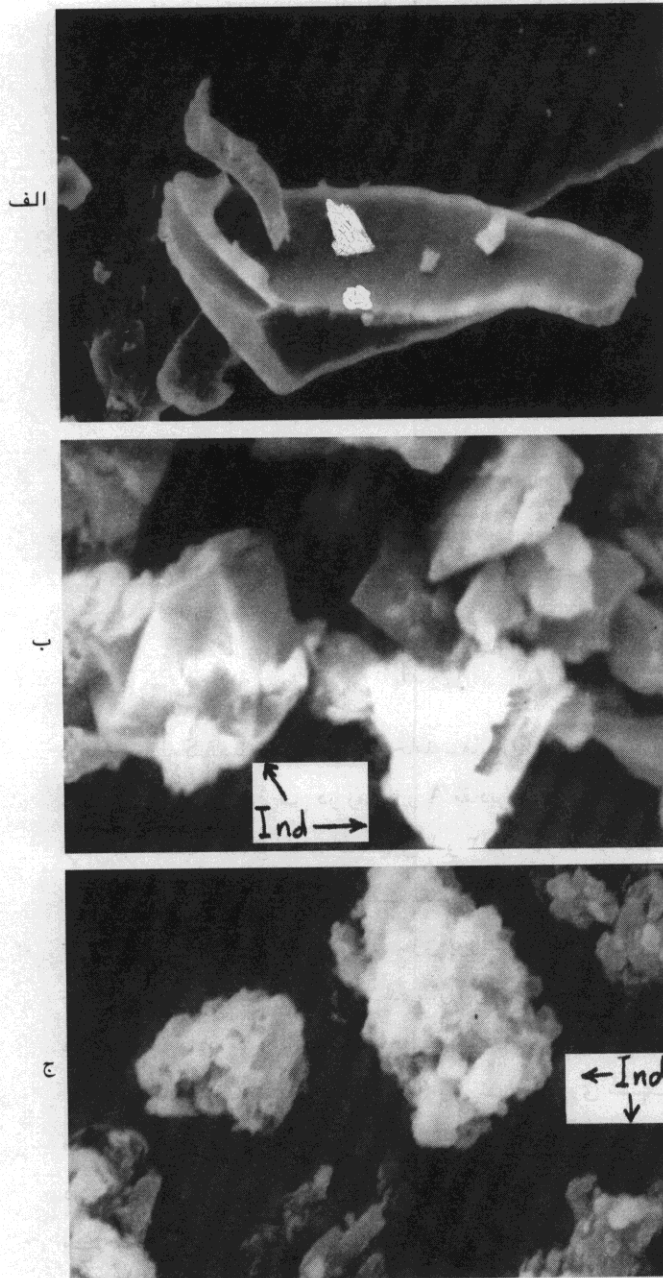
۳- ناحیه انحلال بالاتر از ۱۳/۵٪

بر اساس مدلهای ارائه شده (۱۳)، می توان فاز کنترل کننده انحلال را در هر کدام از موارد فوق تعیین کرد. سرعت عقب نشینی مرز جامد - مایع در یک مخلوط دو جزئی با استفاده از معادله (۱) قابل محاسبه است.

$$\frac{S_2}{S_1} = \frac{Q_1 \cdot A_2}{Q_2 \cdot A_1} \quad \text{معادله (۱)}$$

در این معادله S فاصله جابجایی مرز جامد - مایع، Q مقدار ماده آزاد شده بازاء واحد سطح قرص در زمان t و A مقادیر ماده موجود در قرص بر حسب g/cm<sup>3</sup> است. اندیسهای ۱ و ۲ نیز معرف هر کدام از فازها می باشند (۱۴). بنابراین، جهت تعیین سرعت عقب نشینی فازها، لازمست مقدار و سرعت آزاد سازی پوئیدون نیز تعیین گردد. نمودار ۶ مقدار پوئیدون آزاده شده بازاء زمان از نمونه های هم رسوبی را نشان می دهد. با فرض خطی بودن انحلال، سرعت انحلال بازاء واحد سطح قرص (Q) را می توان از روی شیب منحنیها بدست آورد (جدول ۳). با جایگزینی مقادیر جدول ۳ در معادله (۱) و حل معادله برای درصدهای مختلف، مشاهده می شود سرعت عقب نشینی فازها (S<sub>2</sub>/S<sub>1</sub>) در غلظتهای مختلف این دو متاسین با یکدیگر تفاوت زیادی دارند (جدول ۴). در قرصهایی که درصد این دو متاسین آنها بین ۱۳/۵ الی ۳۰٪ است فاز پوئیدون سریع تر عقب نشینی می کند و لایه کنترل کننده انحلال، ذرات بلوری این دو متاسین می باشند (در قرصهایی که درصد این دو متاسین آنها بیش از ۳۰٪ می باشد سرعت آزاد سازی پوئیدون آن قدر کم است که با روش مورد استفاده در این مطالعه قابل اندازه گیری نیست). چون سرعت عقب نشینی فاز پوئیدون در این ناحیه بسیار بالاست (S<sub>2</sub>/S<sub>1</sub> >> 1) غلظت پوئیدون در بین سطح جامد - مایع به آن حد نمی رسد که اولاً: مانع از متبلور شدن

اما در درصدهای بالاتر مخلوطی از هر سه حالت دیده می شود و با افزایش درصد دارو سهم بخش بلوری در سیستم افزایش می یابد.



شکل ۵: تصویر میکروسکوپ الکترونی ایندومتاسین های الف) ۱۰٪،

ب) ۱۳/۵٪، ج) ۸۰٪ در پویدون

#### ۴- پایداری حرارتی:

بررسی میکروسکوپی نمونه های خالص ایندومتاسین آمورف نگهداری شده در دماهای ۲۵ °C و ۴۰ °C نشان می دهد که این ماده به سرعت متبلور می گردد، به طوریکه نمونه های نگهداری شده در دماهای ۲۵ °C و ۴۰ °C به ترتیب بعد از ۷ و ۳-۴ روز متبلور می شوند. اما در سرعت انحلال نمونه های هم رسوبی نگهداری شده در این دو دما پس از گذشت یک ماه تغییر قابل ملاحظه ای مشاهده

می شود عبور کند. سرانجام حالتی فرا می رسد که سرعت آزاد سازی پویدون و فاصله بین مرزها در حد معینی ثابت باقی می ماند (Steady State) این حالت سرعت انحلال هر کدام از فازها از معادلات ۲ و ۳ تبعیت می کند (۱۴).

$$\text{معادله ۲} \quad G_{PVP} = \frac{D_p \cdot C_{sp} \cdot \varepsilon}{h + \tau(S_2 - S_1)}$$

$$\text{معادله ۳} \quad G_{ind} = \frac{D \cdot C_{si}}{h}$$

که  $\tau$  و  $\varepsilon$  به ترتیب تارتوسیته و پورسیته و  $h$  ضخامت لایه دیفیوژن،  $D$  ضریب دیفیوژن،  $C_{si}$  حلالیت اشباعی و  $S$  فاصله جابجایی لایه بین سطح جامد - مایع می باشد.

در قرصهایی که درصد ایندومتاسین آنها بین ۱۰ الی ۱۳/۵٪ است نسبت عقب نشینی فازها معادل ۱/۱ می باشد. در این حالت، هر دو فاز تقریباً با یک سرعت عقب نشینی می کنند و در تمام طول انحلال هر دو ماده در بین سطح حضور دارند، بنابراین هیچکدام از فازها برای یکدیگر ممانعتی ایجاد نمی کنند. از این رو می توان پراکندگی ایندومتاسین در پویدون را در این درصد وزنی بصورت مولکولی و یا کلئیدی دانست (۱۶،۲). بعلاوه حضور ایندومتاسین در بین سطح، از متبلور شدن ایندومتاسین آمورف جلوگیری کرده و بطور مستقیم نیز سرعت انحلال ایندومتاسین را تحت تاثیر قرار می دهد. اما در نمونه های دارای ۵ الی ۱۰٪ ایندومتاسین نسبت ( $S_2/S_1$ ) معادل ۰/۸۳ است، لذا سرعت عقب نشینی فاز ایندومتاسین بیشتر از پویدون بوده و بدلیل حضور بیشتر پویدون در بین سطح، کنترل کننده انحلال نیز خواهد بود.

عکسهایی که بوسیله میکروسکوپ الکترونی از نمونه های حاوی ۱۰، ۱۳/۵ و ۸۰ درصد ایندومتاسین تهیه شده اند وجود این سه ناحیه انحلالی را تایید می نمایند (شکل ۵). وجود ذرات کاملاً بلوری در لابلای ذرات در نمونه ۸۰٪ مشهود می باشد. در صورتیکه ذرات در نمونه ۱۰٪ کاملاً آمورف هستند. این ذرات احتمالاً ذرات آمورف ایندومتاسین - پویدون می باشند که بطور مجزا از همدیگر رسوب کرده اند (۱۶،۱۴،۷) و یا کمپلکسی از ایندومتاسین - پویدون می باشند. بهر حال، نوع پراکندگی در نمونه های هم رسوبی را می توان بصورت زیر در نظر گرفت:

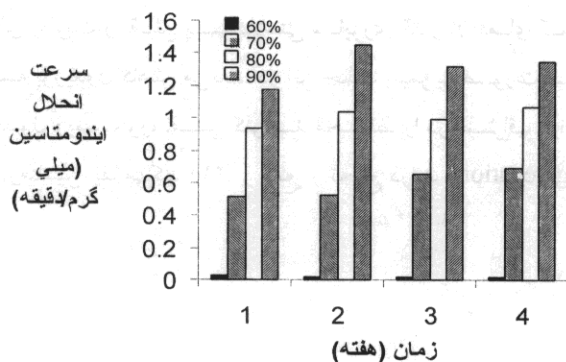
- ۱- مولکولی ۲- کلئیدی و ۳- بلوری که سهم هر کدام از این حالتها به درصد دارو و پویدون بستگی دارد. در مقادیر کمتر از ۱۳/۵٪ تمام دارو بصورت مولکولی و یا کلئیدی از ذرات آمورف می باشد،



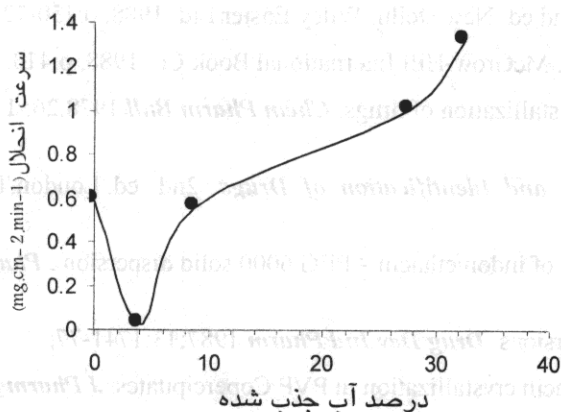
رطوبتهای نسبی ۶۰-۹۰٪ به مدت یک ماه بر سرعت انحلال نمونه‌های هم‌سویی بررسی گردید. درصد رطوبت جذب شده توسط نمونه‌ها در هر رطوبت نسبی با استفاده از معادله ۴ تعیین گردید.

$$\text{درصد رطوبت جذب شده} = \frac{A - B}{B} \times 100 \quad \text{معادله ۴}$$

A وزن توده مرطوب و B وزن توده خشک است. نمودار ۹ تغییرات سرعت انحلال نمونه‌های هم‌سویی در رطوبتهای نسبی مختلف را نشان می‌دهد. تغییرات شدید سرعت انحلال نمونه‌های نگهداری شده در این شرایط را می‌توان در نمودار ۱۰ مشاهده نمود.

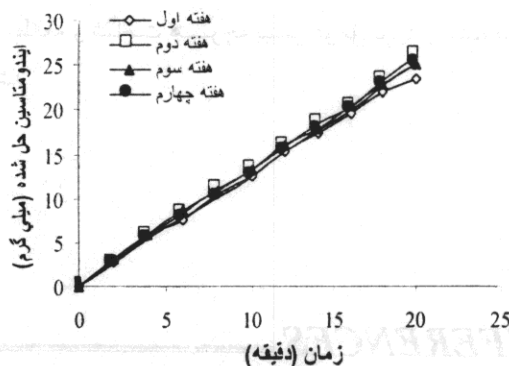


نمودار ۹: تغییرات سرعت انحلال نمونه‌های هم‌سویی در هنگام نگهداری در رطوبتهای نسبی مختلف

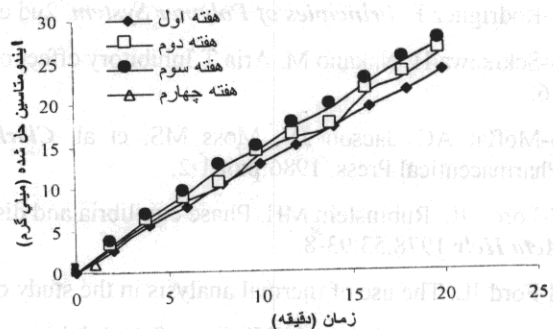


نمودار ۱۰: تغییرات سرعت انحلال نمونه‌های هم‌سویی بر اساس مقدار آب جذب شده

نمی‌شود. نمودارهای ۷ و ۸ مقدار ایندومتاسین آزاد شده در طی هفته‌های مختلف نگهداری در این دو دما را نشان می‌دهند. این نتایج با یافته‌های Yoshioka و همکاران مطابقت دارد (۹). به نظر می‌رسد علت عدم تغییر در سرعت انحلال نمونه‌های هم‌سویی تاخیر در متبلور شدن ایندومتاسین باشد. زیرا پوئیدون سبب افزایش Tg نمونه‌های هم‌سویی می‌شود [پیش از این نشان داده شده است که نگهداری ایندومتاسین آمورف در ۴ °C یا ۴۵ °C پایین‌تر از Tg سبب پایداری آن تا ۶ ماه می‌گردد (۱۷)]. بنابراین با افزایش Tg نمونه‌ها امکان پایداری آن افزایش می‌یابد (۹). از طرف دیگر، بدلیل ایجاد کمپلکس بین مولکولهای پوئیدون و ایندومتاسین در نمونه‌های هم‌سویی امکان تحرک مولکولهای ایندومتاسین کم می‌گردد.



نمودار ۷: تغییرات سرعت انحلال ایندومتاسین در نمونه‌های هم‌سویی نگهداری شده در ۲۵ °C



نمودار ۸: تغییرات سرعت انحلال ایندومتاسین در نمونه‌های هم‌سویی نگهداری شده در ۴۰ °C

### ۵- تاثیر رطوبت نسبی

جهت توجیه این رفتار متناقض، لازمست به مکانیسم جذب آب توسط پلیمر توجه کرد. در پلیمرهای هیدروفیل (پلیمری که بتواند در رطوبت اشباعی حداقل ۱۰٪ وزنی آب جذب کند (۱۸)، مانند

مولکول آب در ترکیبات آمورف و بخصوص در پلیمرهای آمورف نقش پلاستیکی‌ساز داشته سبب کاهش Tg و ویسکوزیته و در نتیجه سبب ناپایداری فیزیکی سیستمهای آمورف می‌گردد. لذا تاثیر

و متبلور شدن آنها می‌گردد. از سوی دیگر، بدلیل کاهش Tg و ویسکوزیته پلیمر سرعت انحلال افزایش می‌یابد. این نتایج با یافته‌های Imaizumi و همکاران مطابقت دارد (۲۲).

### نتیجه‌گیری

بطور خلاصه می‌توان گفت سیستمهای پراکنده جامد و بخصوص هم‌سوی‌های شیشه‌ای با ایجاد حالت آمورف توانایی افزایش سرعت انحلال داروهای نامحلول و یا کم محلول را دارا می‌باشند. اما باید به این نکته توجه کرد که اغلب این سیستمها بدلیل وضع خاص ترمودینامیکی نسبت به تغییرات محیطی (درجه حرارت، رطوبت نسبی و استرس) بسیار حساس می‌باشند. از این رو باید همواره در شرایط کنترل شده نگهداری گردند.

به هر حال، جهت ارائه فرمولاسیونهای دارویی از این سیستمها لزوم مطالعه و شناخت هرچه بیشتر عوامل ناپایدار کننده ضروری می‌باشد.

پویدون، جذب آب همراه با آزاد شدن گرما می‌باشد (۱۹). بنابراین می‌توان انتظار داشت که آب با گروههای قطبی پلیمر پیوندهای فیزیکی قوی (احتمالاً هیدروژنی) تشکیل می‌دهد. در رطوبتهای نسبی ۶۰ و ۷۰ درصد با توجه به این که درصد آب جذب شده کم می‌باشد، انتظار می‌رود که این مقدار آب فقط صرف تشکیل پیوند با مولکولهای پویدون و شکسته شدن پیوندهای الکترواستاتیک در کمپلکس پویدون - ایندومتاسین می‌گردد (پدیده‌های مشابه به Salting-out در محلولها). در نتیجه فاز ایندومتاسین آزاد شده از کمپلکس بدلیل دیفوزیون مولکولهای ایندومتاسین (۲۰)، بتدریج متبلور شده و باعث کاهش سرعت انحلال می‌گردد. اما در رطوبتهای نسبی ۸۰ و ۹۰ درصد گرچه پدیده Salting-out اتفاق می‌افتد و ذرات آمورف ایندومتاسین آزاد می‌گردند، اما بدلیل وجود درصد بالای رطوبت و نقش پلاستی‌سایزری گذار آن دمای گذار شیشه پویدون کاهش می‌یابد. در این حالت پلیمر به صورت یک محلول ویسکوز، نقش کلونید محافظ را در اطراف ذرات ایندومتاسین ایفا می‌کند (۲۱) و مانع از تجمع ذرات (aggregation)

## REFERENCES

- 1- Schiguchi K, Obi N. Physical characterization of solid dispersion systems. *Chem Pharm Bull* 1961;9:866-87.
- 2- Chiou WL, Reigelman S. Pharmaceutical application of solid dispersion systems. *J Pharm Sci* 1971;69:1281-302.
- 3-Gowariker VR, Viswanthan NV, Sreedhar J. *Polymer Science*. 2nd ed. New Delhi, Wiley Easter Ltd. 1988, p:150-72.
- 4-Rodriguez F. *Principles of Polymer System*. 2nd ed. Singapore, McGraw-Hill International Book Co. 1988, p:413.
- 5-Sekikawa H, Nakano M, Aria T. Inhibitory effect of PVP on crystallization of drugs. *Chem Pharm Bull* 1978;26: 118-26.
- 6-Moffat AC, Jacson JV, Moss MS, et al. *Clark's Isolation and Identification of Drugs*. 2nd ed. London, The Pharmaceutical Press. 1986;p:681-2.
- 7-Ford JL, Rubinstein MH. Phase equilibria and dissolution rate of indomethacin - PEG 6000 solid dispersion. *Pharm Acta Helv* 1978;53:93-8.
- 8-Ford JL. The use of thermal analysis in the study of solid dispersions. *Drug Dev Ind Pharm* 1987;13:1741-77.
- 9-Yoshioka M, Hancock BC, Zograf G. Inhibition of indomethacin crystallization in PVP Copercipitates. *J Pharm Sci* 1995;84:983-6.
- 10-O'Brien M, McCauley J, Cohen E. Indomethacin. In: Florey K (ed), *Analytical Profiles of Drugs Substances*. London, Academic Press Inc. 1984; p: 211-36.
- 11- Monkhouse DC, Lach JT. Use of absorbents in enhancement of drug dissolution. *J Pharm Sci* 1972;61:1435-41.
- 12-Grunt DJW, Brittain HG. *Solubility of Pharmaceutical Solids*. New York, Marcel Dekker Inc, 1995; p:321-81.
- 13-Corrigan OI. Mechanisms of dissolution of fast release soild dispersions. *Drug Dev Ind Pharm* 1985;11:697-724.
- 14-Simonelli AP, Mehta SC, Higuchi WI. Dissolution rates of high energy PVP-sulfathiazole copercipitates. *J Pharm Sci* 1969;58:538-49.

- 15-Higuchi WI, Mir NA, Desai SD. Dissolution rates of olyphase mixtures. *J Pharm Sci* 1965;54:1405-10.
- 16-Corrigan OI, Murphy CA, Timoney RF. Dissolution properties of PEG and drug systems. *Int J Pharm* 1979;4:67-74.
- 17-Yoshioka M, Hancock BC, Zografi G. Crystallization of indomethacin from the amorphous state below and above its glass transition temperature. *J Pharm Sci* 1994;83:1700 -5.
- 18-Zoikov GE, Lordanskii A P, Markin VS. *Diffusion of Electrolytes in Polymers*. The Netherlands: Formerly VNU Science Press, BV. 1988;p:48.
- 19-Hancock BC, Zografi G. Relationship between the glass transition temperature and the water content of amorphous pharmaceutical solids. *Pharm Res* 1994;11:471-7.
- 20-Askeland DR. *The Science and Engineering of Materials* .3th ed. Chapman – Hall ,1998;p: 111-37.
- 21-Chiou WL, Riegelman S. Preparation and dissolution characteristics of several fast – release soild dispersion of griseofolvin . *J Pharm Sci* 1969;58:1505-10.
- 22-Imaizumi H, Nambu N, Najai T. Stability and several physical property of amorphous and crystalline forms of indomethacin . *Chem Pharm Bull* 1980; 28: 2565-9.