افزودن سرعت انحلال اکسازپام با استفاده از ديسپرسيونهاي جامد اکسازپام- سورفکتانت

جواد شکري*[١ و ٢]، شيرزاد آزرمي[١] ، عاطفه صبوري[١] و محمد حسين شکري[١]

[١]مرکز تحقيقات کاربردي دارويي دانشگاه علوم پزشکي تبريز، [٢]مرکز تحقيقاتي نانوفناوري دارويي دانشگاه علوم پزشکي تبريز

تاريخ دريافت: ٨٤/٧/١٧ ، تاريخ پذيرش: ٨٥/٢/١٦

Enhancement of oxazepam dissolution rate using oxazepam- surfactant solid dispersions

Shokri J.* [1, 2], Azarmi Sh.[1], Saboury A.[1], Shokri M.H.[1]

[1] Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, [2] Research Center of Pharmaceutical Nanotechnology, Tabriz Univercity of Medical Sciences

Received: 2005/10/4 , Accepted: 2006/5/7

Objectives: Oxazepam is a practically water-insoluble drug which its oral absorption is limited by dissolution rate in gastrointestinal fluids therefore enhancement of dissolution rate can increase the rate and extent of its oral absorption. In this study, the effect of anionic (SLS), cationic (CTAB) and nonionic (Myrj 52) surfactants as carriers with different drug-carrier ratios (1:0.25, 1:0.5, 1:1 and 1:2) on dissolution rate of oxazepam from solid dispersions was evaluated. **Methods**: Solid dispersions were made by using co-evaporation method with 85% hydroalcoholic mixture as solvent. Dissolution rate of samples was measured by USP standard dissolution tester apparatus (USP No: II) and UV spectrophotometer. XRD and FT-IR spectroscopy were taken for the determination of probable crystalline changes in drug and drug-carrier interaction during process respectively. **Results:** The results showed significant higher dissolution rates for solid dispersions with all ratios compared with physical mixtures, treated physical mixtures, treated and intact drug powder. Physical mixtures also had a significant higher dissolution rates over intact drug and treated drug powders.1:0.25 was selected as optimum ratio for oxazepam-SLS and oxazepam-CTAB solid dispersions. 1:0.5 oxazepam-Myrj52 ratios were also selected as optimum drug-carrier ratio for these solid dispersions. Solubility test results showed solubility enhancement ability of all surfactants. XRD and FT-IR spectra rejected any polymorphic changes or drug-carrier interaction during co-evaporation process. **Conclusion:** Solid dispersion is very effective technique for improving dissolution rate of practically insoluble drugs such as benzodiuazepines. Surfactants are suitable carriers for low-dose and very low water-soluble drugs.

Key words: *Oxazepam, Surfactant, Solid dispersion, Dissolution rate.*

زمينه و هدف: اکسازپام از جمله داروهاي نامحلول در آب است که عامل محدود کنندة جذب خوراکي آن سرعت انحلال دارو در مايعات گوارشي مي‌باشد لذا افزايش دادن سرعت انحلال و تهيه فرمولاسيونهاي سريع رهش از اين دارو مي‌تواند سرعت و وسعت بازدهي بدني اين دارو را افزايش دهد. در اين مطالعه سعي شده تا اثرات سه نوع سورفکتانت آنيوني (SLS)، کاتيوني (CTAB) و غير يوني (Myrj 52) با نسبتهاي مختلف دارو- سورفکتانت (١:٠/٢٥، ١:٠/٥، ١:١ و ١:٢) بر سرعت انحلال اکسازپام مورد بررسي و مطالعه قرار گيرد. **روش ها:** ديسپرسيونهاي جامد با روش تبخير حلال مشترك (Coevaporation) و با استفاده از حلال هيدروالکلي ٨٥% تهيه شده و سرعت انحلال دارو از آنها با استفاده از دستگاه تست سرعت انحلال شمارة II و به صورت in-vitro اندازه‌گيري شد. براي بررسي اثرات سورفکتانتها در محلوليت دارو، تستهاي محلوليت در حضور غلظتهاي مختلف از سورفکتانتها انجام گرفت. براي بررسي ايجاد تغييرات کريستالي احتمالي دارو و بررسي وجود تداخل بين دارو و حامل در ديسپرسيونهاي جامد، از طيفهاي تفرق اشعه ايکس (XRD) و FT-IR استفاده شد. **يافته ها:** نتايج نشان داد که سرعت انحلال داروها از ديسپرسيونهاي جامددر تمام نسبتهاي دارو-حامل به ميزان قابل توجهي بيشتر از مخلوط هاي فيزيکي فرآوري شده، مخلوط هاي فيزيکي ساده، پودر خالص دست نخورده و پودر خالص فرآوري شده مي باشد. همچنين سرعت انحلال دارو از مخلوطهاي فيزيکي بسيار بالاتر از پودر خالص دست نخورده و فرآوري شده مي باشد. نسبت ١-٠/٢٥ به عنوان نسبت اپتيمم مناسب دارو- حامل براي ديسپرسيونهاي جامد اکسازپام- SLS و اکسازپام- CTAB شناخته شد. در مورد ديسپرسيونهاي جامد اکسازپام- Myrj 52 مي‌توان نسبت ١-٠/٥ را به عنوان نسبت اپتيمم در نظر گرفت. نتايج تست محلوليت نشان داد که سورفکتانتها محلوليت اکسازپام را افزايش مي‌دهند. طيفهاي XRD و FT-IR نيز هرگونه تغيير کريستالي يا تداخل بين دارو و حامل را رد کرده و تنها تغييرات مختصري در جهت‌گيري کريستالي مولکولهاي دارو را نشان دادند. **نتيجه گيري:** پراکندگي جامد از مؤثرترين تکنيکها براي افزودن سرعت انحلال داروهاي بسيار کم محلول مانند بنزوديازپينها مي باشد. سورفکتانتها حاملهاي خوبي براي داروهاي با دز درماني پايين و محلوليت آبي بسيار کم مي باشند.

واژه هاي کليدي: *اکسازپام، سورفکتانت، ديسپرسيون جامد، سرعت انحلال.*

*نويسنده مسئول: دکتر جواد شکري، استاديار، مرکز تحقيقات کاربردي دارويي دانشگاه علوم پزشکي تبريز، مرکز تحقيقاتي نانوفناوري دارويي دانشگاه علوم پزشکي تبريز، تلفن: ٣٣٩٢٦١٨، نمابر: ٣٣٤٤٧٩٨

**Corresponding Author: Dr Javad SHokri, Assistant Professor, Research Center of Pharmaceutical Nanotechnology, Tabriz Univercity of Medical Sciences, Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tel: 3392618; Fax: 3344798; E-mail: Shokri_j@yahoo.co.uk*

Archive of SID

www.SID.ir

۱- مقدمه

محلوليت دارو و نفوذپذيري آن از غشاهاي بيولوژيك دو عامل اصلي در فراهمي زيستي خوراكي دارو مي‌باشند (۱). اغلب داروهاي نامحلول در آب، از نظر بازدهي بدني مشكل دارند. لذا افزايش بازدهي بدني داروهاي كم محلول در آب، به عنوان معياري جهت كارايي شكل دارويي، يكي از زمينه‌هاي تحقيقاتي مهم در توسعه فرمولاسيونهاي دارويي (drug development) مي‌باشد.

در مورد داروهاي دسته دوم رده بندي BCS (۲) يعني داروهاي كم محلول با قابليت نفوذ بالا كه به صورت خوراكي تجويز مي‌شوند غالباً سرعت انحلال دارو در مايعات گوارشي مرحلة محدود كنندة سرعت جذب و بازدهي بدني دارو مي‌باشد (۳ و۴). در اينگونه موارد سرعت جذب برابر سرعت انحلال خواهد بود بنابراين افزايش سرعت انحلال دارو مي‌تواند باعث افزايش سرعت و حتي گاها" وسعت جذب دارو شود (۵). اين امر در مورد داروهاي كم محلول از دسته داروهاي ضد تشنج، ضد درد، آرامبخش، ضد آريتمي و ... كه شروع اثر براي آنها يك امتياز محسوب مي‌شود، حائز اهميت است. بنزوديازپين‌ها نيز كه جزء داروهاي سداتيو- هيپنوتيك هستند در دسته دوم از تقسيم‌بندي فوق قرار دارند و به واسطة طيف اثر وسيع و موارد كاربرد خاصي كه دارند، تهيه فرمولاسيونهاي سريع‌الأثر آنها، مي‌تواند بسيار مفيد واقع شود.

نفوذپذيري و مكانيسمهاي جذبي، جزء خواص هيدروديناميك دستگاه گوارش هستند كه كنترل آنها براي افزايش بازدهي بدني مشكل بوده و از طرفي تغيير آنها ممكن است منجر به اختلالات بيولوژيك شود. بنابراين عملي‌ترين و بهترين روش جهت افزايش بازدهي بدني دارو، افزايش محلوليت و يا سرعت انحلال دارو مي‌باشد (۱).

روشهاي مرسوم، جهت افزودن سرعت انحلال داروهاي كم محلول عبارتند از (۱):

الف- روش‌هاي فيزيكي شامل كاهش اندازه ذرات از طريق ميكرونيزه كردن و نانوسوسپانسيون ها، اصلاح خواص كريستالي از طريق استفاده از پليمرف هاي با سرعت انحلال بالاتر يا استفاده از پسودوپليمرفسيم، كمپلكساسيون، محلول‌سازي و افزايش ترشوندگي از طريق استفاده از سورفكتانتها يا استفاده از سيكلودكسترين‌ها و پراكندگي دارو در حامل شامل مخلوطهاي اتكتيك، پراكندگي غير مولكولي دارو در حامل (Solid dispersion) يا پراكندگي مولكولي دارو در حامل (Solid Solution)

ب - روشهاي شيميايي شامل تهيه پيش داروهاي محلول در آب يا تهيه املاح محلول داروها از بين اين روش‌ها تهيه پراكندگيهاي جامد دارو- حامل جامد از جايگاه ويژه‌اي برخوردار مي‌باشد كه تهيه آنها اغلب با استفاده از دارو و يك يا چند ماده هيدروفيل انجام مي‌گيرد. در اين مطالعه جهت تهيه فرمولاسيونهاي مناسب از اكسازپام با سرعت آزادسازي بالا جهت ايجاد اثرات دارويي سريع، از روش پراكندگيهاي جامد استفاده شده و سورفكتانتها به عنوان حامل هيدروفيل مورد استفاده قرار گرفتند. انتخاب سورفكتانتها بعنوان حامل بر اساس فرضيات زير انجام گرفت (۸-۶):

- افزايش سرعت‌تر شدن ذرات دارو و افزايش سرعت انحلال آنها از طريق كاهش كشش سطحي.
- افزودن سرعت نفوذ مايعات گوارشي به داخل تودة داروهاي ليپوفيل از طريق ايجاد كانالها و تخلخل درآنها كه سبب رسيدن حلال به ذرات قسمت داخلي تودة دارو شده و باز شدن و حل شدن آن را سريع مي‌كند.
- احتمال بهبود جذب دارو از غشاهاي گوارشي به دليل اينكه افزايش دهندگي جذب بسياري از داروها از غشاهاي بيولوژيك توسط سورفكتانت ها اثبات شده است.

در نهايت با توجه به نتايج حاصله از بررسي و مقايسه الگوهاي آزادسازي دارو از ديسپرسيونهاي جامد تهيه شده با هركدام از سورفكتانت ها با نسبتهاي مختلف، با فرمولاسيون هاي بدون سورفكتانت و مخلوطهاي فيزيكي دارو- سورفكتانت، به طور اختصاصي اقدام به تعيين نوع سورفكتانت مناسب و تعيين نسبت اپتيمم (كمترين ميزان ممكن از سورفكتانت براي ايجاد اثرات مطلوب افزايش دهندگي سرعت انحلال) از دارو- سورفكتانت شد.

۲- مواد و روش ها

۲-۱: مواد

- اكسازپام (Centaur chemicals, Pvt. Ltd, India)
- سديم لوريل سولفات يا SLS (Merck, Germany)
- سيتل تري متيل آمونيوم بروماید يا CTAB (Merck, Germany)
- پلي اكسي اتيلن ۴۰ استئارات يا Myrj 52 (Croda chemicals Ltd, England)
- الكل مطلق (Shiminab, Iran)

۲-۲: دستگاهها

- دستگاه شماره II اندازه گيري سرعت انحلال USP (Erweka, Germany)
- دستگاه تعيين اندازه ذره اي (Shimadzu centrifugal particle size analyzer, SA-CP3, Japan)
- اسپكتروفتومتر UV (Shimadzu, Mini- 1240, Japan)
- اسپكتروفتومتر FT-IR (BOMEM MB-Series, Canada)
- دستگاه اندازه گيري تفرق اشعه ايكس (SIEMENS, D5000, Germany)
- ترازوي حساس با دقت ۰/۰۰۰۱ گرم (Shimadzu AEU-210, Japan)
- دستگاه اولتراسوند (Strasonic 35, Italy)
- بن ماري شيكردار (Clifton, England)
- هيتر و بهم زن مغناطيسي (Velp, Italy)

Archive of SID

www.SID.ir

- دسيكاتور شيشه اي، سيليكاژل، الك و كاغذ صافي (Schleicher & Schuell, Germany)

۲-۳: تهيه پراكندگي هاي جامد

پراكندگي جامد دارو با سورفكتانتهاي CTAB، SLS و Myrj52 به نسبتهاي ۰/۲۵ : ۱ ، ۰/۵ : ۱ ، ۱ : ۱ و ۲ : ۱ (سورفكتانت: دارو) تهيه شدند. به اين منظور ابتدا ۱۲۰ mg دارو را در ۴۰ ميلي ليتر حلال هيدروالكلي ۸۵ درصد (۸۵ درصد اتانول و ۱۵ درصد آب) حل شده و سپس مقادير مختلف از سورفكتانت (۳۰، ۶۰، ۱۲۰ و ۲۴۰ ميلي گرم) در محلول فوق حل شدند. مخلوط حاصله جهت تبخير حلال، داخل دسيكاتوري كه روي هيتر و بهم زن مغناطيسي قرار داشت گذاشته شد. پس از خروج كامل حلال، تودة جامد حاصله داخل دسيكاتور ديگر حاوي سيليكاژل، به دور از نور نگهداري گرديد تا كاملا" خشك شود. تودة خشك بدست آمده، توسط هاون پودر گرديده و از الكل هاي بامش ۶۰ و ۱۷۰ عبور داده شد و تا زمان استفاده در ظروف درب دار نگهداري مي شد.

۲-۴: تهيه مخلوطهاي فيزيكي ساده

براي تهيه مخلوط فيزيكي اكسازپام و سورفكتانتها، داروي الك شده با هريك از سورفكتانتهاي الك شده به روش توزين يك به يك نمونه ها مخلوط شد. به اين ترتيب كه براي هر نمونه، ۱۰ ميلي گرم دارو و مقادير ۲/۵، ۵، ۱۰ و ۲۰ ميلي گرم از سورفكتانت مورد نظر، جهت رسيدن به نسبتهاي دلخواه توزين و مخلوط شدند. قبل از تهيه مخلوط فيزيكي از Myrj52، سورفكتانت داخل هاون پودر و الك گرديد.

۲-۵: تهيه داروي فرآوري شده (**Treated**)

داروي فرآوري شده به منظور بررسي تأثير فرآيند تهيه ديسپرسيون جامد بر ميزان سرعت انحلال دارو، تهيه شد. براي اين منظور، ۱۵۰ ميلي گرم دارو در ۴۰ ميلي ليتر حلال هيدروالكلي ۸۵ درصد حل شده و حلال با استفاده از خلاء و دسيكاتور خشك گرديد. پس از خشك شدن كامل، تودة حاصله پودر شده و از الكلهاي مش ۶۰ و ۱۷۰ عبور داده شد.

۲-۶: تهيه مخلوط فيزيكي فرآوري شده

براي تهيه سورفكتانت فرآوري شده مقدار ۶۰۰ mg از سورفكتانتهاي SLS، CTAB و Myrj52 به طور جداگانه در ۴۰ ميلي ليتر حلال هيدرو الكلي ۸۵ درصد حل شده و مطابق روشي كه قبلا" اشاره شد، حلال آنها تبخير گرديد. تودة خشك حاصله از SLS و CTAB به راحتي پودر و الك گرديد ولي تودة حاصله از Myrj52 به سختي الك شده و مورد استفاده قرار گرفت. جهت تهيه مخلوط فيزيكي فرآوري شده، پودر فرآوري شده اكسازپام كه از الك مش ۶۰ عبور كرده و روي الك ۱۷۰ مانده بود، با سورفكتانتهاي فرآوري شده الك شده، به روش توزين يك به يك نمونه‌ها (همانند مخلوط فيزيكي ساده) براي رسيدن به نسبتهاي مورد نظر مخلوط شد.

۲-۷: اندازه گيري محلوليت اكسازيام در حضور سورفكتانتها

براي بررسي تأثير سورفكتانتها روي محلوليت اكسازپام در آب، از روش هيگوشي و كونورس (Higuchi and Connors, 1965) استفاده شد (۹). بدين ترتيب كه ابتدا در يكسري ارلن ۵۰ ميلي ليتري، ml ۱۰ از غلظتهاي ۰/۰۵ ، ۰/۱، ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ گرم در صد ميلي ليتر از هريك از سورفكتانتها ريخته شده و يك مقدار اضافي از پودر اكسازپام (۶۰ mg) روي آنها اضافه شد. بعنوان شاهد همين مقدار دارو، در يك ارلن حاوي ۱۰ ميلي ليتر آب مقطر، ريخته شد، نمونه ها به مدت ۲۰ دقيقه در دستگاه اولتراسوند، تحت لرزش مافوق صوت قرار گرفتند و سپس به بن ماري شيكردار كه در دماي ۲۵°C تنظيم شده بود، منتقل و به مدت ۲۴ ساعت بهم زده شدند. سوسپانسيون هاي حاصله توسط صافي فيلتر شده و غلظت حجم مشخصي از آن ها پس از رقيق سازي، با استفاده از اسپكتروفتومتر در طول موج ۲۳۰/۲ نانومتر تعيين شد براي مقايسه بهتر از فاكتور SER (Solubility enhancement ratio) استفاده شد كه به روش زير محاسبه گرديد:

$$SER = \frac{\text{محلوليت دارو در حضور سورفكتانت}}{\text{محلوليت دارو بدون حضور سورفكتانت}}$$

۲-۸: اندازه گيري سرعت انحلال

دستگاه اندازه گيري سرعت انحلال پيشنهاد شده توسط USP براي پودرها، دستگاه شمارة II يا پدل مي باشد (USP29). سرعت چرخش پدل ها ۱۰۰ rpm بوده و به عنوان محيط انحلال، از ۱۰۰۰ ميلي ليتر آب مقطر استفاده شد. دما در طول مدت آزمايش در ۰/۵°C ± ۳۷ نگه داشته شد. ارتفاع پدل ها از ته ظرف به كمك ميله مخصوص (Scale) در ارتفاع ۲/۵ cm تنظيم شد. جهت انجام تست انحلال، مقداري از پراكندگي جامد يا مخلوطهاي فيزيكي، معادل ۱۰ ميلي گرم دارو وزن شده و در سطح محيط انحلال پخش شد.

نمونه برداري از محيط انحلال به كمك پيپتهاي ۵ml و از قسمت فوقاني پدل با فاصله ۱ cm از كنارة سل انجام شد. در مورد پراكندگي هاي جامد، در زمانهاي ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقيقه و براي مخلوط فيزيكي فرآوري شده علاوه بر زمانهاي ذكر شده در زمان ۲۴۰ و در مورد مخلوط فيزيكي ساده در زمانهاي ۲۴۰ و ۳۶۰ دقيقه نيز، نمونه گيري انجام شد. در هر بار نمونه گيري، ۵ ميلي ليتر از محيط انحلال برداشته شده و بلافاصله از كاغذ صافي عبور داده شده و حجم برداشتي با آب مقطر (محيط انحلال تازه) جايگزين شد.

Archive of SID

www.SID.ir

ميزان جذب نمونه ها جهت تعيين غلظت دارو، در دستگاه اسپكتروفتومتر UV در طول موج ۲۳۰/۲ نانومتر تعيين و در معادله حاصل از نمودار كاليبراسيون وارد شد. براي حذف خطاي احتمالي ناشي از جذب UV مواد جدا شده از كاغذ صافي، دستگاه در طول موج مورد نظر با آب مقطر عبور داده شده از كاغذ صافي صفر مي شد. براي جلوگيري از خطاي احتمالي در آناليز دارو، طيفهاي هر كدام از سورفكتانتها گرفته شده و جذب آنها در طول موج مورد نظر اندازه گيري شد. در مورد هر كدام از فرمولاسيونها، آزمايش انحلال ۳ بار تكرار شد و ميانگين درصد رهش و نيز انحراف معيار و انحراف معيار نسبي مربوطه محاسبه گرديد.

۲-۹: كريستالوگرافي اشعه ايكس (X-Ray Powder Diffraction)

جهت بررسي خصوصيات كريستالي پراكندگي هاي جامد حاصل، ديفراكتومتري اشعه X داروي خالص و فرآوري شده، سورفكتانتهاي خالص، مخلوطهاي فيزيكي و نيز پراكندگي هاي جامد با نسبت ۱ به ۱ دارو ـ سورفكتانت با استفاده از ديفراكتومتر اتوماتيك Siemens بدست آمد.

سطح مقعطي از هر يك از نمونه‌هاي ذكر شده جهت تابش اشعه X ($CuK\alpha$ ۳۰ mA ـ ۴۰ Kv) با طول موج ۱/۵۴ A^{o} قرار داده شد. دماي محيط ۲۵ $^{\circ}C$ (دماي اتاق)، زاويه 2θ مورد بررسي بين ۲-۴۰، Step time برابر ۰/۳ ثانيه، فواصل ثبت (Step size)، برابر 2θ معادل 0.02^{o} و سرعت اسكن برابر $38^{\circ}/9'/30''$ بود.

۲-۱۰: اسپكتروسكوپي مادون قرمز (FT-IR)

براي بررسي هر گونه تداخل بين دارو و سورفكتانت ها، طيف FT-IR از سورفكتانت، دارو، پراكندگي جامد و مخلوط هاي فيزيكي در نسبت ۱ به ۱ سورفكتانت ـ دارو گرفته شد و نمونه هاي پراكندگي جامد و مخلوط فيزيكي، با داروي خالص و سورفكتانت خالص مقايسه گرديد. جهت انجام طيف گيري، نمونه هاي مورد نظر با برميد پتاسيم مخلوط و تحت فشار ۱۰۰Bar به مدت چند ثانيه كمپرس شدند تا ديسك هاي شفاف بدست آيند. طيف گيري با Scanning Range برابر $4000 - 400\ cm^{-1}$ انجام شد.

۲-۱۱: تعيين اندازه ذره اي

اندازه ذره اي ميانه (Median particle size)، سطح ذرات و توزيع اندازه ذره اي پودر خالص دست نخورده و پودر خالص فرآوري شده اكسازپام يا استفاده از دستگاه تعيين اندازه ذره اي از نوع دوراني با سرعت ۲۲۰۰ و شتاب ۱۲۰ دور در دقيقه انجام گرفت. تعيين اندازه ذره اي بمنظور بررسي اثرات فرآيند تبخير حلال مشترك بر اندازه ذره اي پودر دارو انجام گرفت زيرا ريز شدن اندازه ذره اي پودر دارو خود مي تواند بعنوان يك مكانيسم براي افزايش سرعت انحلال دارو در نظر گرفته شود. نمونه ها با پراكنده كردن مقادير مناسب از پودرهاي ذكر شده در آب با استفاده از سديم اولئات بعنوان عامل سوسپانسيون كننده تهيه شده و سپس اندازه ذره اي ذرات پراكنده شده توسط دستگاه تعيين اندازه ذره اي مورد بررسي قرار گرفت.

۳- نتايج

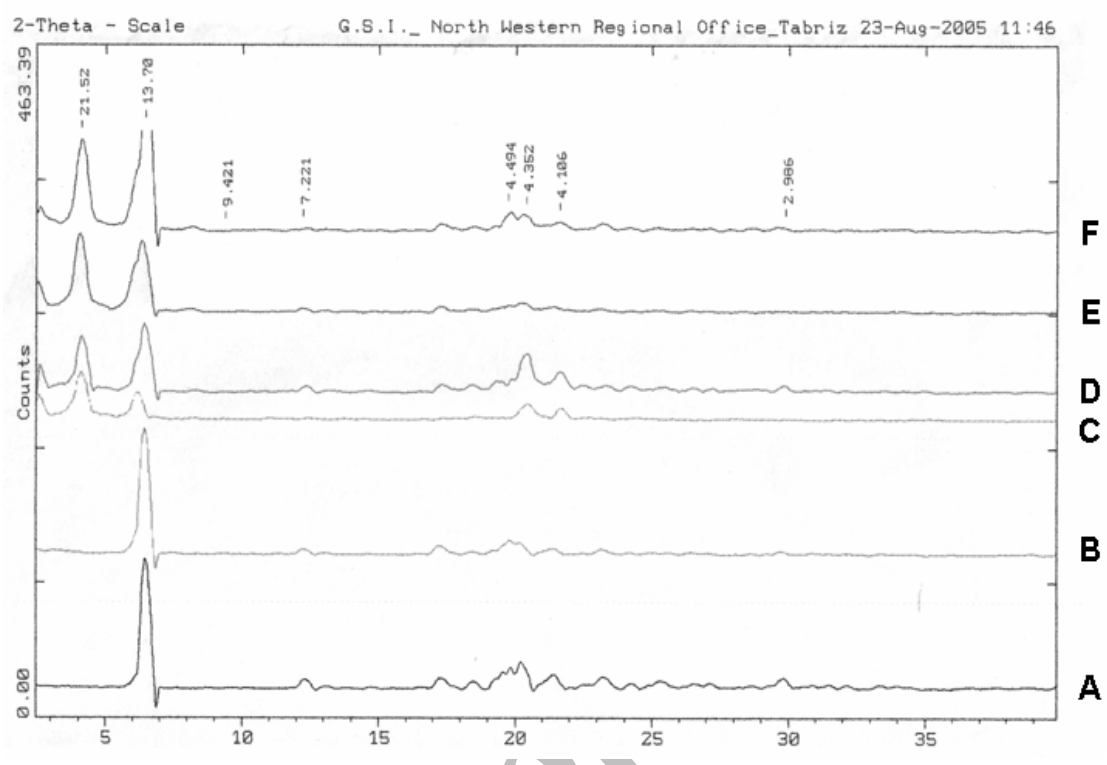
يك نمونه از نتايج حاصل از طيف سنجي XRD و FT-IR نيز بترتيب در شكلهاي شماره ۱ و ۲ نشان داده شده است همچنين نتايج مربوط به آزاد سازي دارو از پودر دست نخورده دارو، پودر فرآوري شده، مخلوطهاي فيزيكي، مخلوطهاي فيزيكي فرآوري شده و ديسپرسيونهاي جامد اكسازپام با هر يك از حاملهاي استفاده شده در شكلهاي شماره ۳ تا ۶ آورده شده است. نتايج تست محلوليت نيز در جدول شماره ۱ قابل مشاهده مي باشد.

جدول ۱: تاثير غلظتهاي مختلف SLS، CTAB و Myrg52 بر محلوليت آبي اكسازپام

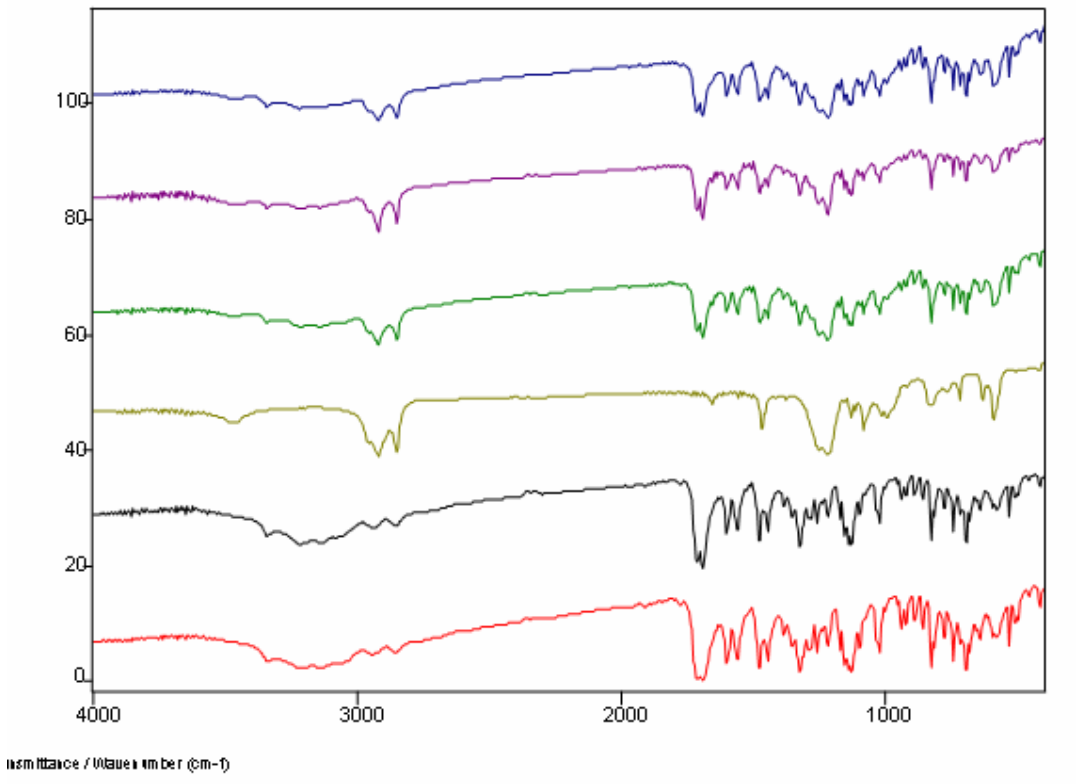
درصد سورفكتانت (g/100ml)	SLS		CTAB		Myrj52	
	محلوليت اكسازپام mg/ml	ESR	محلوليت اكسازپام mg/ml	ESR	محلوليت اكسازپام mg/ml	ESR
۰	۱٦/٦٥۷	۱	۱٦/٦٥۷	۱	۱٦/٦٥۷	۱
۰/۰۵	۳۱/٦۳۹	۱/۸۹۹	۳۷/۱۰۵	۲/۲۲۷	۳۰/۲۸۹	۱/۸۱۸
۰/۱	٦۵/۵۹۲	۳/۹۳۷	٦۸/۲۳۲	٤/۰۹٦	۳۲/۵٦	۱/۹۵۳
۰/۲۵	۲۳۳/٤۵۱	۱٤/۰۱۵	۱٦۰/۵۸۵	۹/٦٤۱	۳۷/۸۸۸	۲/۲۷۵
۰/۵	٦۰۰/۲۲۱	۳٦/۰۳٤	۲۹۱/۹۵٤	۱۷/۵۲۷	۵٤/٦۷۵	۳/۲۸۲
۱	۱٤۱٤/۳۹۷	۸٤/۹۱۳	٤۸۵/۵۱۹	۲۹/۱٤۸	۸۷/۳۰۸	۵/۲٤۱

Archive of SID

www.SID.ir

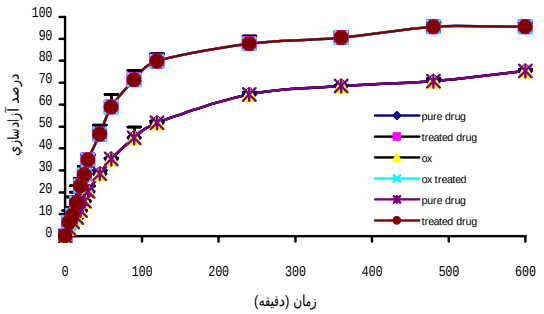


شكل ۱: طيفهاي XRD از پودر خالص (A)، پودر Treated دارو (B)، SLS (C)، مخلوط فيزيكي ساده نسبت ۱:۱ (D)، مخلوط فيزيكي Treated نسبت ۱:۱ (E) و پراكندگي جامد نسبت ۱:۱ دارو- حامل (F)



شكل ۲: طيفهاي FT-IR از پودر خالص (A)، پودر Treated دارو (B)، SLS (C)، مخلوط فيزيكي ساده نسبت ۱:۱ (D)، مخلوط فيزيكي Treated نسبت ۱:۱ (E) و پراكندگي جامد نسبت ۱:۱ دارو- حامل (F)

www.SID.ir

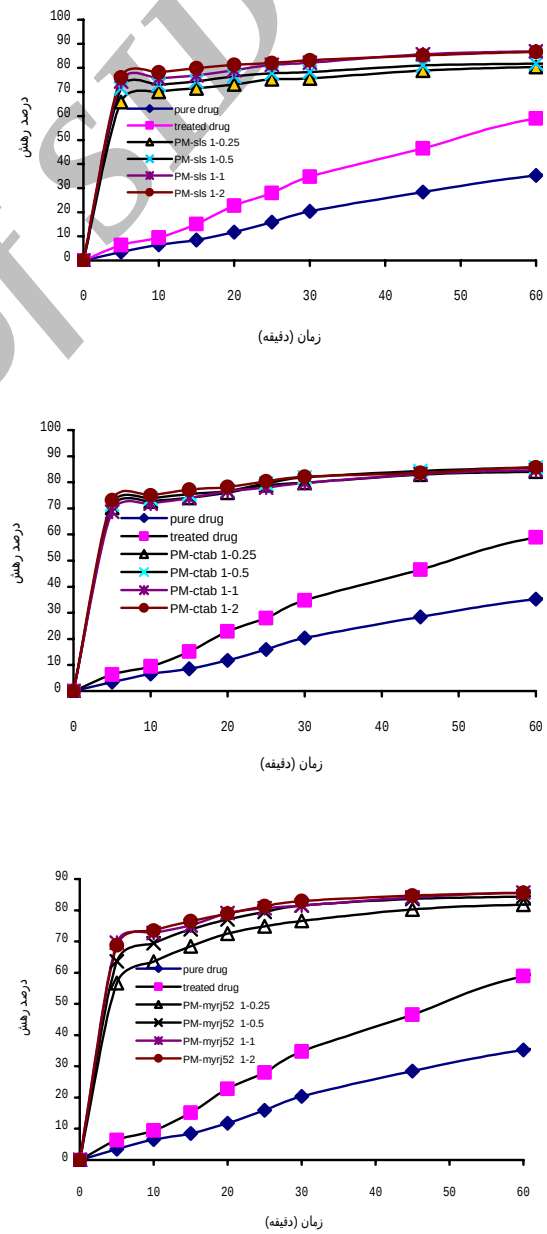


شكل ٣: پروفايلهاي انحلال اكسازيام از پودر خالص دست نخورده و پودر خالص فرآوري شده

۴- بحث

مكانيسمهاي مختلفي مي توانند در افزايش سرعت انحلال دارو از ديسپرسيونهاي جامد نقش داشته باشند. اين مكانيسمها مي توانند شامل ريز شدن اندازه ذره اي، تغييرات پليمرفيك، تغيير در ميزان كريستالينيتي، افزايش محلوليت دارو توسط حامل استفاده شده، افزايش محلوليت در لايه ديفوزيون و يا مكانيسمهايي از قبيل ممانعت از بهم چسبيدگي و كواگوله شدن ذرات دارو از طريق افزودن ترشوندگي سطوح ذرت دارو باشند (١، ٣، ۶، ١٢-١٠). مطالعات قبلي نشان داده اند كه كاهش اندازه ذره اي دارو در حين انجام فرآيندهاي تهيه و توليد ديسپرسيون هاي جامد از قبيل حل شدن و تبخير حلال (Co-evaporation)، حل شدن و رسوب مجدد (Co-percipitation) يا آسياب شدن در دستگاه آسياب گلوله اي (Co-grinding) مي تواند سبب افزايش سرعت انحلال دارو شود (٣ و ۶). اين افزايش در سرعت انحلال بدليل افزايش سطح مؤثر ذرات با محيط انحلال ايجاد مي گردد (١٠). از ديگر مكانيسمهاي مؤثر در سرعت انحلال دارو تغييرات كريستالي در دارو در حين فرآيندهاي ديسپرسيونهاي جامد مي باشد. اين تغييرات مي تواند بصورت تغييرات پليمرفيك و تبديل به پليمرف با سرعت انحلال بالاتر باشد يا از طريق تغيير در ميزان كريستالينيتي دارو كه در حالت دوم، هرچه ميزان كريستالينيتي كمتر و دارو به حالت آمورف نزديكتر باشد معمولا" از سرعت انحلال بالاتري برخوردار خواهد بود (٣ و ١٨- ١٣). همانطور كه در قسمت روش كار نيز توضيح داده شد جهت بررسي عوامل مختلف مؤثر بر افزايش سرعت انحلال اكسازيام، سرعت انحلال ۵ نوع نمونه مختلف مورد بررسي قرار گرفت. اول پودرخالص دارو، دوم پودر فرآوري شده، سوم مخلوطهاي فيزيكي ساده، چهارم مخلوطهاي فيزيكي فرآوري شده و پنجم ديسپرسيونهاي جامد با نسبتهاي مختلف دارو- حامل. پروفايل انحلال پورد خالص داور به عنوان مرجع مقايسه ساير فرمولاسيونها مورد استفاده قرار گرفت.

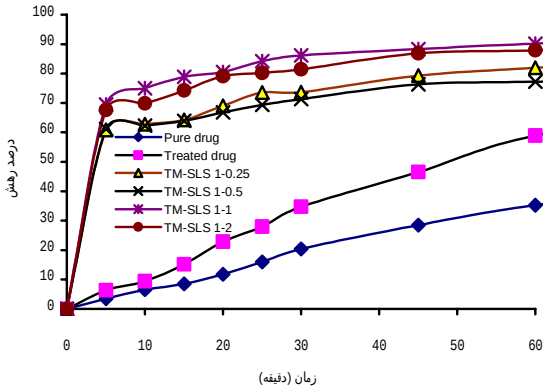
در نمونه پودر فرآوري شده، هيچ حاملي استفاده نشد. فقط فرآيندهاي انجام شده بر روي ديسپرسيونهاي جامد عينا" بر روي آنها انجام شد، لذا در صورت مشاهده افزايش سرعت انحلال در اين نمونه مي توان آن را به عوامل مستقل از حامل نسبت داد، مثلاً ريز شدن اندازه ذره اي يا تغييرات كريستالي دارو در حين فرآيندها اختلاف قابل ملاحظه در سرعت انحلال داروي خالص و مخلوط فيزيكي ساده به عوامل مربوط به حامل مربوط ميشود، مثلا" افزودن محلوليت و سولوبيليزه كردن دارو توسط حامل يا افزايش ترشوندگي سطوح ذرات دارو و جلوگيري از بهم چسبيدن و درشت تر شدن آنها در ديسپرسيونهاي جامد علاوه بر مكانيسمهاي ذكر شده، مكانيسم هاي پيچيده و تركيبي نيز نقش دارند لذا اغلب سرعت انحلال از ديسپرسيون هاي جامد بيشتر مي باشد.

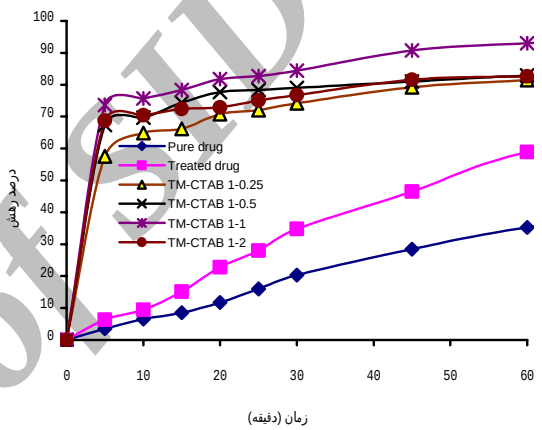


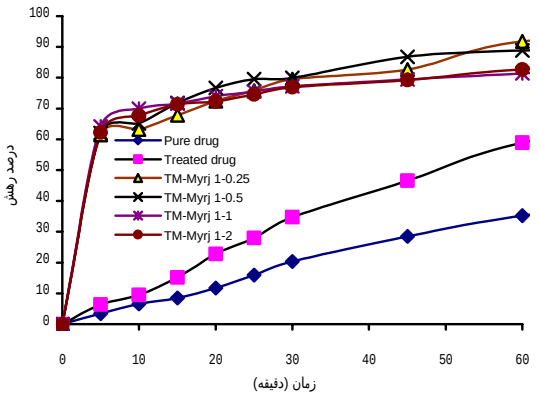
شكل ۴: پروفايلهاي انحلال اكسازيام از مخلوطهاي فيزيكي با SLS (قسمت A)، CTAB (قسمت B) و Myrj52 (قسمت C) با نسبتهاي مختلف دارو به حامل

Archive of SID

www.SID.ir

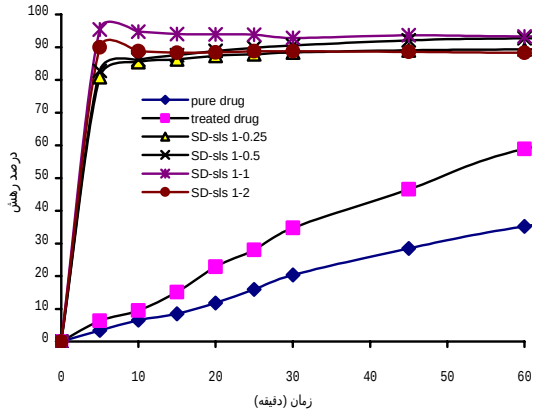


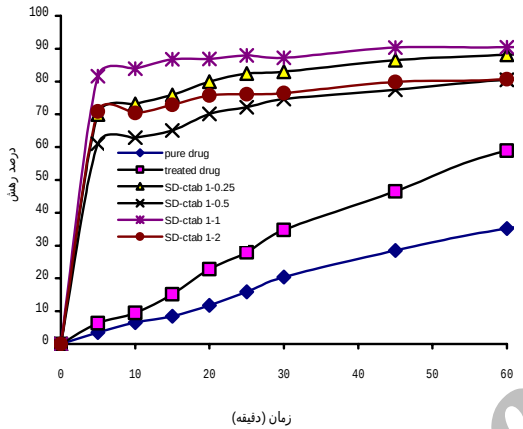


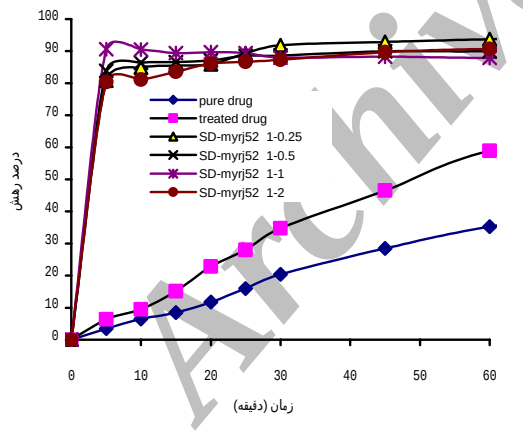


شكل ٥: پروفايل هاي انحلال اكسازيام از مخلوط هاي فيزيكي فرآوري شده با SLS (قسمت A)، CTAB (قسمت B) و Myrj52 (قسمت C) با نسبت هاي مختلف دارو به حامل

در مخلوط هاي فيـزيكي فرآوري شده هر دو عامل حامل و فرآيند موجود ميباشند لذا اختلاف زياد بين سرعت انحلال مخلوط فيزيكي فرآوري شده و ديــسپرسيون هاي جامد را مي توان بـه بـــرهم كنش هاي بين داروـ حامل در حين فرآيند تهيه ديسپرسيون هاي جامد نسبت داد.







شكل ٦: پروفايل هاي انحلال اكسازيام از ديسپرسيون هاي جامد با SLS (قسمت A)، CTAB (قسمت B) و Myrj52 (قسمت C) با نسبت هاي مختلف دارو به حامل

٤-١: بررسي طيفهاي XRD

جهت بررسي تغييرات كريستالي و تغييرات پليمرفيك احتمالي در دارو از طيفهاي XRD استفاده شد. همانطور كه در بخش كارهاي عملي نيز ذكر شد، نمونه هاي استفاده شده جهت طيف سنجي تفرق اشعه X شامل پودر خالص دارو، پودر فرآوري شده هر كدام از سورفكتانتها بصورت خالص به همراه مخلوطهاي فيزيكي

Archive of SID

www.SID.ir

ساده، مخلوطهاي فيزيكي فرآوري شده و ديسپرسيونهاي جامد با نسبت ۱ : ۱ مي باشد. بدليل تعدد طيفهاي گرفته شده يك نمونه از طيفهاي XRD نمونه هاي گفته شده در شكل شماره ۱ نشان داده شده است. اصلي ترين پيك دارو در ناحيه 2θ معادل ۷/۸ و پيكهاي ديگر در نواحي ۱۲/۷، ۱۷/۳ و ۲۰/۵ موجود ميباشد كه در تمام طيفها هيچگونه تغييري در محل اين پيكها مشاهده نمي شود. در نمونه داروي فرآوري شده ، پيك ۷/۸ بدون تغيير باقي مانده در حاليكه ساير پيكها از نظر ارتفاع كاهش محسوسي نشان مي دهد. اين مسأله مي تواند نشان دهندة كاهش كريستالينيتي دارو در نتيجة فرآيند انحلال دارو در حامل و تبخير حلال و نزديكتر شدن آن به حالت آمورف باشد، البته با توجه به كوچك بودن پيكها در پودر دست نخورده، به نظر مي رسد كه اين تغييرات مختصر اثر قابل ملاحظه اي در سرعت انحلال دارو نداشته باشد. اين مطالب در نمودار مربوط به سرعت انحلال داروي دست نخورده و فرآوري شده كاملا" تأييد مي شود (شكل ۳). ارتفاع پيك بزرگ دارو در ناحية 2θ معادل ۷/۸ در داروي دست نخورده و فرآوري شده تقريباً ثابت است اما در مخلوطهاي فيزيكي ساده و فرآوري شده اين ارتفاع كم شده است. دليل اين مسأله را مي‌توان به رقيق شدن دارو در نتيجة اضافه شدن حامل نسبت داد. نكته جالب توجه در اين طيفها بزرگتر بودن ارتفاع و سطح زير پيكهاي دارو در ديسپرسيونهاي جامد نسبت به مخلوطهاي فيزيكي مي‌باشد. اين افزايش پيكها و سطح زير پيكها، احتمالاً به دليل كريستاليزاسيون مجدد دارو در نتيجة تبخير حلال مي‌باشد. پيكهاي مربوط به سورفكتانتها نيز در نمونه‌هاي خالص، مخلوط فيزيكي، مخلوط فيزيكي فرآوري شده و ديسپرسيون جامد ۱:۱ ثابت است و فقط ارتفاع آنها در سه نمونة آخري كمتر از نمونه‌هاي خالص مي‌باشد كه احتمالاً به دليل كمتر بودن مقدار حامل در نمونه‌هاي حاوي دارو مي‌باشد.

۴-۲: بررسي طيفهاي FT-IR

طيفهاي FT-IR جهت بررسي تداخلات احتمالي بين دارو و هر يك از حاملها از نمونه‌ها گرفته شد. نمونه‌هاي مورد بررسي مشابه نمونه‌هايي بود كه در طيف سنجي XRD مورد استفاده قرار گرفتند. يك نمونه از طيفهاي گرفته شده در شكل شماره ۲ نشان داده شده است. همانطور كه در اين طيفها مشاهده مي‌شود تمامي پيكهاي اصلي دارو بدون تغيير در ارتفاع يا محل در نمونه‌هاي مختلف ثابت مي‌باشد. اين مسأله از عدم تداخل بين دارو و حاملها حكايت مي‌كند. اين مسئله در مورد تمام نمونه هاي آزمايش شده ديگر نيز صدق مي نمايد.

۴-۳: بررسي نتايج تست محلوليت

همانطور كه قبلاً نيز اشاره شد يكي از مكانيسمهاي افزايش سرعت انحلال توسط حاملها، افزودن محلوليت دارو توسط آنها مي‌باشد. لذا هر چه قدرت حامل در افزودن محلوليت دارو بيشتر باشد طبعاً سرعت انحلال دارو نيز بالاتر خواهد بود. اين افزايش محلوليت در مقياس ميكروسكوپيك يعني در لاية ديفوزيون نيز مي‌تواند اتفاق بيفتد و البته يكي از اصلي‌ترين مكانيسمهاي افزايش سرعت انحلال نيز همين مسأله مي تواند باشد (۶ و ۲۲). نتايج تست محلوليت در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. همانطور كه در اين جدول ديده مي‌شود بيشترين افزايش محلوليت مربوط به SLS و كمترين آن مربوط به Myrj52 مي‌باشد. جهت مقايسة بهتر اثرات افزايش دهندگي محلوليت از فاكتور SER استفاده شده كه در قسمتهاي قبل در مورد آن توضيح داده شده است. در تمام سورفكتانتها ميزان افزايش محلوليت با ميزان سورفكتانتها ارتباط مستقيم دارد. اين اثر در نمونه‌هاي مخلوط فيزيكي و مخلوطهاي حاوي دارو- حامل مي‌تواند به عنوان يكي از عوامل افزايش سرعت انحلال مطرح باشد.

۴-۴: بررسي نتايج تعيين اندازه ذره اي

نتايج تعيين اندازه ذره اي پودر خالص دست نخورده و پودر خالص فرآوري شده اكسازيام نشان داد كه فرآيند تبخير حلال مشترك تاثير كمي بر اندازه ذره اي پودر اكسازيام ايجاد كرده است. قطر ميانه براي پودر خالص دست نخورده و پودر خالص فرآوري شده بترتيب برابر با ۲۰/۶۸ و ۱۶/۸۲ ميكرومتر اندازه گيري شد كه تفاوت قابل توجهي بشمار نمي رود (۱۸/۶ درصد كاهش). اين مقادير براي سطح ذرات پودرها بترتيب برابر با ۰/۱۷۲ و ۰/۲۰۸ ميليمتر مربع در هر گرم پودر اندازه گيري گردد كه در اين مورد نيز اختلاف قابل توجه نميباشد (۲۰/۹ درصد افزايش). سطح ذرات پودر دارو از آن جهت حائز اهميت است كه نشان دهنده سطح تماس حلال با ذرات دارو بوده و هرچه اين مقدار بيشتر باشد سرعت انحلال دارو در حلال مورد نظر افزايش پيدا خواهد كرد. اين نتايج نشان مي دهد كه كاهش اندازه ذره اي پودر دارو در نتيجه فرآيند تبخير حلال مشترك نمي تواند بعنوان مكانيسم اصلي افزايش سرعت انحلال دارو از ديسپرسيونهاي جامد دارو- حامل در نظر گرفته شود.

۴-۵: بررسي پروفايلهاي انحلال

پروفايلهاي مقايسه‌اي انحلال دارو از داروي خالص، داروي خالص فرآوري شده، مخلوطهاي فيزيكي ساده، مخلوطهاي فيزيكي فرآوري شده و پراكندگي‌هاي جامد در اشكال ۳ تا ۶ آورده شده است. شكل ۳ پروفايلهاي انحلال داروي خالص دست نخورده و داروي فرآوري شده را نشان مي‌دهد. همانطور كه در اين شكل ديده مي‌شود سرعت انحلال داروي فرآوري شده بيشتر از داروي دست نخورده است اما اين افزايش سرعت انحلال در مقايسه با افزايشي كه در مخلوطهاي فيزيكي و ديسپرسيونهاي جامد مشاهده مي‌شود زياد قابل توجه نيست. اين اختلاف كم بين سرعت انحلال دارو از داروي خالص فرآوري شده نسبت به داروي دست نخورده نشاندهندة نقش كمتر

Archive of SID

www.SID.ir

پارامترهاي مستقل از حامل بوده و ثابت مي‌كند كه حاملهاي انتخاب شده حتي به صورت مخلوط فيزيكي ساده اهميت بسيار بيشتري در افزودن سرعت انحلال اكسازيام دارد. افزايش سرعت انحلال دارو از پودر فرآوري شده نسبت به پودر دست نخورده را مي توان به ريز شدن مختصر اندازه ذره اي و افزايش سطح تماس مؤثر پودر دارو در نتيجه فرآيند تبخير حلال مشترك و كاهش مختصر كريستالينيتي دارو و نزديك تر شدن ان به حالت آمورف نسبت داد. اين نتايج با توجه به نتايج طيف سنجي تفرق اشعه ايكس و تعيين اندازه ذره اي كه در قسمتهاي قبل به ان اشاره شد قابل توجيه مي باشد.

سرعت انحلال اكسازيام از مخلوط فيزيكي آن با SLS، CTAB، Myrj52 با نسبتهاي مختلف در شكلهاي ۴ تا ۶ نشان داده شده است (قسمت A). همانطور كه ملاحظه مي‌شود هر سه حامل با تمام نسبتها به ميزان قابل ملاحظه‌اي سرعت انحلال دارو را افزايش داده‌اند به طوري كه اين افزايش بسيار بيشتر از افزايشي است كه در داروي خالص فرآوري شده ملاحظه مي‌شود. اگر چه افزايش نسبت حامل در مخلوطهاي فيزيكي به صورت مستقيم سبب افزايش سرعت انحلال شده و اين مسأله مطالعات قبلي در اين زمينه را تأييد مي‌كند (۲۳) اما سرعت انحلال دارو از نسبتهاي مختلف دارو- حامل خصوصاً در زمينة مخلوطهاي فيزيكي اكسازيام- CTAB زياد قابل توجه نيست. همانطور كه قبلاً نيز ذكر شد حاملها در مخلوطهاي فيزيكي از طريق كاهش دادن كشش سطحي بين سطوح ذرات و حلال سبب تسريع و تسهيل در تر شدن ذرات دارو شده و سطح تماس موثر ذرات دارو با حلال را در سطح خود حفظ مي‌كنند. همينطور با افزايش محلوليت و سولوبيليزه كردن دارو مي توانند سبب افزايش سرعت انحلال شوند. با توجه به اينكه سرعت محلوليت اكسازيام توسط سه سورفكتانت كاملاً متفاوت مي‌باشد (SER معادل ۸۴/۹۲ در محلول ۱% از SLS در برابر ۵/۲۴۱ براي محلول Myrj52 با همين غلظت) لذا اگر اين خاصيت، مكانيسم غالب در افزايش سرعت انحلال باشد انتظار مي‌رود كه افزايش سرعت انحلال ايجاد شده توسط SLS بسيار متفاوت تر از Myrj52 باشد در حاليكه نتايج اين مسأله را تأييد نمي‌كند. عدم اختلاف قابل توجه بين سرعت انحلال دارو از مخلوطهاي فيزيكي آن با سه سورفكتانت استفاده شده در نسبت مساوي دارو- حامل، همچنين عدم اختلاف قابل توجه بين سرعت انحلال نسبتهاي مختلف دارو در هر يك از سورفكتانتها اين مطلب را تأييد مي‌كند كه مكانيسم غالب در افزايش انحلال دارو از مخلوطهاي فيزيكي به قابليت حاملهاي بكار برده شده در افزودن سرعت ترشوندگي ذرات دارو و ممانعت از چسبيدن ذرات دارو به هم وابسته است تا از طريق سولوبيليزه كردن دارو.

پروفايلهاي انحلال دارو از مخلوطهاي فيزيكي فرآوري شده با نسبتهاي مختلف دارو- حامل در نمودارهاي ۴ تا ۶ نشان داده شده است. همانطور كه در اين نمودارها مشاهده مي شود سرعت انحلال دارو از تمامي مخلوطهاي فيزيكي فرآوري شده به ميزان بسيار زيادي بيشتر از داروي خالص است. در اين مخلوطها نيز مانند مخلوطهاي فيزيكي ساده بين نسبتهاي مختلف دارو حامل تفاوت قابل توجهي ديده نمي‌شود. مكانيسمهاي دخيل در افزايش سرعت انحلال دارو احتمالاً غالباً همان مكانيسمهاي دخيل در مخلوطهاي فيزيكي ساده مي‌باشد با اين تفاوت كه مكانيسمهاي مستقل از حامل نيز در مورد اين نمونه ها دخالت دارند. با توجه به تأثير كم مكانيسمهاي اخير كه از تفاوت كم سرعت انحلال داروي دست نخورده و داروي فرآوري شده به راحتي قابل درك است انتظار مي‌رود كه سرعت انحلال دارو از مخلوطهاي فيزيكي فرآوري شده تفاوت زيادي با مخلوطهاي فيزيكي ساده نداشته باشد كه البته نمودارها نيز همين مطلب را تأييد مي‌كنند.

در مورد ديسپرسيونهاي جامد بايد گفت كه افزايش كاملاً مشخصي در سرعت انحلال اكسازيام ايجاد مي‌نمايد. پروفايلهاي انحلال دارو از ديسپرسيونهاي جامد تهيه شده با نسبتهاي مختلف دارو و هر كدام از حاملها در شكلهاي ۴ تا ۶ (قسمت B) نشان داده شده است. همانطور كه در شكل ۴ ديده ميشود تمامي ديسپرسيونهاي جامد اكسازيام و SLS به ميزان قابل توجهي سرعت انحلال دارو را افزايش داده‌اند. براي مثال ميزان داروي آزاد شده در دقيقة پنجم براي داروي خالص دست نخورده و داروي فرآوري شده برابر با ۳/۴۵ و ۶/۳۶ درصد است در حاليكه اين ميزان براي ديسپرسيونهاي جامد با نسبت ۱-۰/۲۵، ۱-۰/۵، ۱-۱ و ۲-۱ به ترتيب برابر با ۸۰/۷۸ ، ۸۲/۷۶ ، ۹۵/۳۵ و ۸۹/۹۱ درصد مي‌باشد كه افزايش شگرفي را در سرعت انحلال نشان مي‌دهند. اگرچه در مورد ديسپرسيونهاي جامد دارو- SLS، سرعت انحلال دارو با نسبت حامل به دارو ارتباط مستقيم دارد، اما مقادير حل شده از نسبتهاي مختلف اختلاف قابل ملاحظه‌اي با يكديگر نشان نمي‌دهد. براي مقايسه بايد گفت كه درصد داروي حل شده در ۵ دقيقه اول براي كمترين نسبت دارو- SLS بيش از درصد داروي حل شده از نمونة پودر خالص دست نخورده پس از ۱۰ ساعت (۷۵/۳۸ درصد) مي‌باشد. اين افزايش سرعت انحلال در مورد ديسپرسيونهاي جامد دارو-CTAB (شكل ۵) و دارو- Myrj52 (شكل ۶) نيز ملاحظه مي‌شود. در مورد ديسپرسيونهاي جامد دارو-CTAB، مقدار داروي حل شده در ۵ دقيقه اول براي نسبتهاي ۱۰/۲۵ ، ۱-۰/۵ ، ۱-۱ و ۲-۱ به ترتيب برابر با ۶۹/۹ ، ۶۱ ، ۸۱/۶۳ ، ۷۰/۸۷ درصد اندازه‌گيري شد. در بين سه سورفكتانت استفاده شده، كمترين سرعت انحلال با نسبت مساوي دارو- حامل به ديسپرسيون هاي جامد تهيه شده

Archive of SID

www.SID.ir

با CTAB و بيشترين آن مربوط به ديسپرسيون هاي تهيه شده با SLS بود.

داده هاي بدست آمده حاكي از سرعت انحلال بالاتر دارو از ديسپرسيونهاي جامد در مقايسه با ساير مخلوطها در نسبت مساوي از دارو- حامل مي‌باشد. براي مثال درصد حل شدن دارو از ديسپرسيون جامد، مخلوط فيزيكي فرآوري شده و مخلوط فيزيكي ساده اكسازيام- SLS در ۵ دقيقه اول به ترتيب برابر ۹۵/۳۵ ، ۶۹/۴۲ و ۷۴/۳۹ و در ۱۰ دقيقه اول به ترتيب برابر با ۹۴/۷۷ ، ۷۴/۹۷ و ۷۵/۶۲ درصد مي‌باشد. اين حالت براي ساير نسبتهاي دارو-SLS و ساير نسبتهاي دارو با CTAB و Myrj52 نيز مشاهده مي‌شود. نكتة جالب در مورد ديسپرسيونهاي جامد اين است كه ديسپرسيونهاي جامد دارو-SLS و دارو-CTAB با نسبت ۱-۱ ، سرعت انحلال بالاتري در مقايسه با نسبت ۲-۱ دارند. اين مساله احتمالاً به افزايش غلظت سورفكتانت در لايه ديفوزيون بر مي گردد كه منجر به افزايش ويسكوزيته شده و انتشار دارو از خلال لايه ديفوزيون به محيط انحلال را كندتر مي‌كند(۱۳). نتايج بدست آمده از اين مطالعه با نتايج مطالعات قبلي در مورد تاثير سورفكتانتها در ديسپرسيونهاي جامد بر سرعت انحلال داروهاي بنزوديازپيني ديگر مانند ديازپام، لورازپام و كلونازپام مطابقت دارد (۲۳ و ۲۴)

۵- نتيجه گيري

نتايج اين مطالعه نشان داد كه تهيه ديسپرسيونهاي جامد يكي از مؤثرترين روشها براي افزودن سرعت انحلال داروهاي بسيار كم محلول مي باشد همچنين مشخص شد كه سورفكتانتها قادرند در مقادير بسيار كم اثرات افزايش دهندگي بسيار قابل ملاحظه اي را ايجاد نمايند لذا حاملهاي مناسبي براي داروهاي بسيار كم محلول با دز درماني پايين مانند بنزوديازپينها مي باشند.

۶- تشكر و قدرداني

در پايان از رياست محترم مركز تحقيقات كاربردي دارويي دانشگاه علوم پزشكي كه با حمايت مالي خود در قالب طرح تحقيقاتي ما را در انجام اين مطالعه ياري دادند صميمانه تشكر مي نمايم همچنين از آزمايشگاههاي صنعتي و كنترل داروي دانشكده داروسازي تبريز كه در انجام اين كار ما را ياري نموده اند قدرداني مي نمايم.

7- References

1. Leuner Ch., Dressman J. Imroving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2000, 50, 47-67. Aviailable on Line From: www. elsevier.com.Locate.ejphabio
2. Ansel H., Allen L.V., Popovich N.G. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems, 7th ed. Williams & Willkins, Philadelphia, 1999, 208.
3. Portero A., Remunan-Lopez C., Vila-Jato J.L. Effect of chitosan and chitosan glutamate enhancing the dissolution properties of poorly water soluble drug nifedipin. International Journal of Pharmaceutics, 1998, 175, 75-84.
4. Ford J.L. The current status of solid dispersion. Pharmaceutic Acta Helvetiate, 1986, 61 (3), 69-88.
5. Löbenberg R., Amidon G.L. Madern Bioavailibility, Bioequivalence and Biopharmaceutics Classification System; New Sicientific Approaches to International Regulatory Standards. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2000, 50, 3-12.
6. Chiou W.L., Riegelman S. Pharmaceutical applications of solid dispersion system. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1971, 60 (9). 1281-1301.
7. Fernandez M., Rodrigues I.C., Margarit M.V., Cerezo A. Characterization of solid dispersions of piroxicom.polyethylene glycol 4000. International Journal of Pharmaceutics, 1992, 84, 197-202.
8. Shokri J., Nokhodchi A., Dashbolagchi A., Hassan-Zadeh D., Ghafourian T., Barzegar Jalali M. The effect of surfactants on the skin penetration of diazepam. International Journal of Pharmaceutics, 2001, 228, 99-107.
۹. وليزاده هـادي. بررسي اثر عوامل مختلف بر روي انحلال داروهاي نامحلول از پراكندگي‌هاي جامد، پايانناميه دكتري تخصصي داروسازي (PhD)، دانشگاه علوم پزشكي تبريز، ۱۰، ۱۳۸۲-۱۳۸۱.
10. Ho H.O., Su H.L., Tsai T., Sheu M.T. The preparation and Characterization of solid dispersions on pellets using a fluidized-bed system. International Journal of Pharmaceutics, 1996, 139, 223-229.
11. Betageri G.V., Markarla K.R. Enhancement of dissolution of glyburide by solid dispersion and lyophilization techniques. International Journal of Pharmaceutics, 1995, 126, 155-160.
12. Perng ChY., Kearney A.S., Patel K, Palepu N.R., Zuber G. Investigation of formulation approaches to improve the dissolution of SB-210661, a poorly water soluble 5-Lipoxygenase inhibitor. International Journal of Pharmaceutics, 1998, 176, 31-38.
13. Jung J.R., Yoo S.D., Lee S.H., Kim K.H., Yoom D.S., Lee K.H. Enhanced solubility and dissolution rate of itraconazole by a solid dispersion technique. International Journal of Pharmaceutics, 1999, 187, 209-218. Aviailable on Line From: www. elsevier.com.Locate.promis
14. Sugimoto M., Okagaki T., Narisawa Sh., Kodia Y., Nakajima K. Improvement of dissolution characteristics and bioavalability of poorly water-soluble drugs by novel cogrinding mothod using water-soluble polymer. International Journal of Pharmaceutics, 1998, 160, 11-19.

Archive of SID

www.SID.ir

15. Hirasawa N., Ishise S., Miyata H., Danjok. An attempt to stabilize nivadipine solid dispersion by the use of ternary systems. Drug Development Industrial Pharmaceutics. 2003, 29 (9), 997-1004.
16. Noyes A.A., Whitney W.R. The rate of solution of solid substances in their own solutions. Journal American chemical society, 1897, 19, 930-937.
17. Vippagunta S.R., Maul K.A., Tallavajhala S., Grant DJW. Solid- State characterization of nifidipine solid dispersions. International Journal of Pharmaceutics, 2002, 236, 111-123. Aviailable on Line From: www.elsevier.com.Locate.ijpharm
18. Karavas E, Ktistis G., Xenakis A., Georgakis E. Miscibility behavior and formation mechanism of stabilized felodipin- polyvinylpyrolidone amorphous solid dispersions. Drug Development Indastrial Pharmaceutics, 2005, 31 (6), 473-489.
19. Sjökvist E., Nyström Ch., Alden M., Caram-Lellah N. Physicochemical aspects of drug release. XIV. Theeffect of someionic and non-ionic surfactants on properties of a sparingly soluble drug in solid dispersions. International Journal of Pharmaceutics, 1992, 79, 123-133.
20. Mura P., Moyano J.R., Gonzalez-Rodriguez M.L., Rabasco-Alvarez A.M., Cirri M., Mastrelli F. Characterization and dissolution properties of ketoprofen in binary and ternary solid dispersion with polyethylene glycol and surfactanrs. Drug Development Industrial Pharmaceutics, 2005, 31 (45), 425-434.
21. Joshi H.N., Tejwani R.W., Davidovich M., Sahasrabudhe V.P., Jemal M., Bathala M.S., Varia S.A., Serajudin A.T. Bioavailability enhancement of poorly water-soluble drug by solid dispersion in polyethylene glycol-polysorbat 80 mixture. International Journal of Pharmaceutical, 2004, 269 (1), 251-258
22. Rabasco A.M., Gines J.M., Fernandez-Arevalo M., Holgado M.A. Dissolution rate of diazepam from polyethylene glycol 6000 solid dispersion. International Journal of Pharmaceutics, 1991, 67, 201-205.
23. Arias M.T., Gines J.M., Mayano J.R., Perez-Martinez G.I., Rabasco A.M. Influence of the preparation method of solid dispersion on their dissolution rate: study of triamterene-D-manitol systems. International Journal of Pharmaceutics, 1995, 123, 25-31.
24. The effect of sodium lauryl sulfate on the dissolution rate of diazepam solid dispersions prepared by co-grinding technique, Journal of Pharmaceutical Sciences (Journal of Tabriz Faculty of Pharmacy), vol 1, 2003, 75-86

Archive of SID

www.SID.ir