

## طراحی میکروپارتیکل های وابسته به pH پیروکسیکام و بررسی خصوصیات انحلال آن ها

مریم مقصودی\*، فاطمه صادق پور

دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

تاریخ دریافت: ۸۸/۱/۲۷، تاریخ پذیرش: ۸۸/۷/۷

**Design of pH-dependent dissolving microparticles of piroxicam and evaluation of their dissolution characteristics**

Maghsoodi M. \*, Sadeghpour F.

Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

Received: 16 Apr. 2009, Accepted: 29 Sep. 2009

**Objectives:** The purpose of this study is preparation and evaluation of enteric release piroxicam microparticles having solid dispersion structure in presence of Eudragit S100 to improve the dissolution rate and reduce the local gastrointestinal irritation of piroxicam. **Methods:** Microparticles were prepared by spherical crystallization method with different ratio of drug, Eudragit S100 (enteric polymer) and Aerosil as an antiadhesion agent. The micromeritic properties such as particle size, shape and flowability were investigated and in vitro release characteristics of microparticles were evaluated. The physical state of piroxicam in microparticles was analysed using differential scanning calorimetry (DSC), Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR) and X-ray diffractometry. The stability of microspheres was also evaluated in a 3-month accelerating condition stability. **Results:** The results showed that spherical and uniform microparticles were obtained with high encapsulation efficiency (>90%) and improved micromeritics properties. The physical state investigations indicated that crystalline form of piroxicam in microparticles was disordered, suggesting that piroxicam was highly dispersed in microparticles as amorphous state. Also microparticles were stable after 3 month storage in accelerating conditions. Drug release studies showed that piroxicam in microparticles was well protected in an acidic medium and increased dissolution rate in basic medium from the polymeric solid molecular dispersion as compared with the crystalline pure drug. **Conclusion:** Thus, present study demonstrated the high potential of spherical crystallization technique for obtaining stable microparticles of poorly water soluble drugs using enteric polymers carriers.

**Key words:** piroxicam, Eudragit S100, Enteric microparticle, spherical crystallization, solid dispersion.

**زمینه و هدف:** هدف از مطالعه حاضر تهیه میکروپارتیکل های روده ای پیروکسیکام با استفاده از پلیمر روده ای اودراژیت S100 به منظور افزایش سرعت انحلال و همچنین کاهش عوارض گوارشی دارومیباشد. **روش ها:** میکروپارتیکل های روده ای پیروکسیکام به روش کریستالیزاسیون کروی با نسبت های مختلف دارو، اودراژیت S100 به عنوان پلیمر انتریک و آنروزیل به عنوان ماده ضد چسبندگی تهیه شد. خواص میکرومریتیک میکروپارتیکل های حاصل از قبیل اندازه ذره ای، شکل ظاهری و ریزش پذیری مورد ارزیابی قرار گرفت و خصوصیات رهش دارو به صورت in vitro بررسی شد. حالت فیزیکی پیروکسیکام در میکروپارتیکل ها با تکنیکهای DSC، FTIR و XRD بررسی گردید. همچنین پایداری دارو در شرایط تسریع شده به مدت ۳ ماه مورد ارزیابی قرار گرفت. **یافته ها:** نتایج نشان داد که میکروپارتیکل های حاصل، کروی و یکنواخت، دارای کارایی انکپسولاسیون بالا (>90%) و خصوصیات میکرومریتیک مناسب می باشند. بررسی های حالت فیزیکی دارو نشان داد پیروکسیکام در ساختار میکروپارتیکل ها از حالت کریستالی خارج شده و به صورت آمورف در حامل پلیمری پراکنده شده است. همچنین نتایج این بررسی ها حاکی از پایداری میکروپارتیکل ها بمدت ۳ ماه در آزمایش پایداری تسهیل شده بود. بر اساس نتایج حاصل از مطالعه رهش دارو، پیروکسیکام موجود در میکروپارتیکل ها در محیط اسیدی به خوبی محافظت شده و در محیط قلیایی نیز سرعت رهش دارو در مقایسه با داروی خالص افزایش یافته است. **نتیجه گیری:** مطالعه حاضر در مجموع نشان داد که تکنیک کریستالیزاسیون کروی، روش بسیار مؤثری جهت تهیه میکروپارتیکل های پایدار داروهای کم محلول در آب با استفاده از حامل های پلیمری انتریک است. **واژه های کلیدی:** پیروکسیکام، اودراژیت S100، میکروپارتیکل روده ای، کریستالیزاسیون کروی، پراکنندگی جامد.

\*Corresponding Author: Maryam Maghsoodi, Assistant professor, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. Tel: +98-411-3392593; Fax: +98-411-3344798; E-mail: maghsoodim@tbzmed.ac.ir

\*نویسنده مسئول: مریم مقصودی، استادیار، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۹۲۵۹۳، نمابر: ۰۴۱۱-۳۳۴۴۷۹۸

## ۱- مقدمه

پیروکسیکام از دسته اکسیکامها و یکی از اعضای داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی است که به طور وسیع در درمان آرتریت روماتوئید، استئوآرتریت و سایر اختلالات اسکلتی-عضلانی، دیسمنوره و به عنوان مسکن عمومی به کار می رود. پیروکسیکام بر اساس تقسیم بندی بیوفارماسیوتیکس یک داروی کلاس ۲ با محلولیت کم و نفوذپذیری بالاست (۱) لذا محلولیت و سرعت انحلال دو شاخص کنترل کننده فراهم زیستی این دارو محسوب می شود. از سوی دیگر مانند سایر داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی عوارض گوارشی مهمترین عارضه جانبی این دارو می باشد (۲). عوارض گوارشی پیروکسیکام تنها به مهار سنتز پروستاگلاندین مربوط نیست بلکه تماس موضعی حاد دارو با موکوس معده نقش مهمی در ایجاد این عوارض دارد (۳) لذا تهیه میکروپارتیکل های روده ای پیروکسیکام می تواند عوارض گوارشی این دارو را کاهش داده و یا حتی از آن جلوگیری نماید. بعلاوه، تهیه میکروپارتیکل های روده ای از نظر یکنواخت بودن زمان تخلیه معده بر فرم های دارویی تک واحدی ارجحیت دارد (۴). تکنیک پراکندگی جامد برای داروهای نامحلول در آب یکی از روشهای موثر برای افزایش سرعت انحلال است که طی ۴۰ سال اخیر گرایش فراوانی نسبت به آن به وجود آمده است و با روش های رایج انحلال، ذوبان و انحلال-ذوبان قابل اجرا می باشد. پروسه های ساخت یک پراکندگی جامد معمولاً زمان بر و مرکب از چند مرحله است که عبارتند از: رسوب دادن دارو بر روی حاملهای پراکندگی، خرد و الک کردن محصول، اختلاط با سایر اکسپانها و گرانولاسیون (که خود شامل چندین مرحله است) و گاهی جهت کنترل رهش دارو محصول نهایی روکش داده می شود. کنترل دقیق تمامی این مراحل به منظور تولید محصول قابل اطمینان و یکنواخت ضروریست (۵).

کریستالیزاسیون کروی یک تکنیک کارآمد مهندسی ذرات است که طی ۲۰ سال اخیر مورد توجه قرار گرفته است. در این روش کریستالیزاسیون و آگلومراسیون به طور هم زمان و در یک مرحله انجام گرفته و منجر به تشکیل اشکال کروی متراکم می گردد. دو متد اصلی این تکنیک عبارتند از: آگلومراسیون کروی و دیفوزیون حلال شبه امولسیون (۶). استفاده از این تکنیک به علت سادگی فرآیند ساخت، جهت تهیه پراکندگی جامد داروهای کم محلول در آب به منظور افزایش سرعت انحلال آنها مورد توجه قرار گرفته است. در این روش تهیه میکروپارتیکل و پراکندگی جامد در

یک مرحله و به طور همزمان با استفاده از حلال های غیر سمی انجام می گیرد که از نظر اقتصادی بسیار به صرفه می باشد چرا که در مرحله کریستالیزاسیون، میکروپارتیکلهای با ساختار پراکندگی جامد در اثر کریستالیزاسیون و آگلومراسیون همزمان دارو و پلیمر حامل بدست می آید. در نتیجه با استفاده از این روش نیازی به انجام پروسه های زمان بر و هزینه بر تهیه پراکندگی جامد با روشهای معمول و به دنبال آن مراحل طولانی تهیه گرانول (افزودن چسباننده، مخلوط کردن، الک کردن و...) از آن نخواهد بود.

هدف از مطالعه حاضر تهیه میکروپارتیکل های روده ای پیروکسیکام در یک مرحله، با کاربرد هم زمان دو تکنیک کریستالیزاسیون کروی و پراکندگی جامد جهت افزایش سرعت انحلال و همچنین کاهش عوارض گوارشی این دارو می باشد. به این منظور پلیمر روده ای اودراژیت S۱۰۰ به عنوان حامل پراکندگی جامد استفاده شد.

## ۲- مواد و روش ها

## ۲-۱: مواد

پیروکسیکام (کارخانه زهراوی، تبریز)، اتانول ۹۸درجه، دی کلرومتان (Merck, Germany)، پلی وینیل الکل ۷۵۰۰۰ (Sigma, Germany)، اودراژیت S۱۰۰ (Rohm, Germany)، آئروزیل (Mingtai Chemicals, Taiwan)

## ۲-۲: تجهیزات

میکسر (Janke and Kunkel, Germany)، دستگاه شماره I اندازه گیری انحلال USP (Caleva, England)، اسپکتروفوتومتر UV-Visible مدل ۱۶۰ (Shimadzu, Japan)، اسپکتروفوتومتر FT-IR مدل ۴۳۰۰ (Shimadzu, Japan)، دستگاه آنالیز حرارتی DSC مدل ۶۰ (Shimadzu, Japan)، دیفراکتومتر اشعه ایکس XRD (Siemens, Germany)، میکروسکوپ نوری (Leitz wetzlar, Germany).

## ۲-۳: روش کار

## ۲-۳-۱: تهیه میکروپارتیکل ها

در ابتدا مقادیر مشخص از دارو، پلیمر و آئروزیل توزین شده و داخل لوله آزمایش سرپیچ دار، توسط دستگاه شیکر مکانیکی کاملاً مخلوط گردید، سپس اتانول و دی کلرومتان به نسبت ۱/۱ (از هر یک ۵ ml) به مخلوط پودری فوق اضافه و تا زمانی که پلیمر و دارو کاملاً حل شده و آئروزیل به خوبی پراکنده گردد، به وسیله شیکر هم زده شد. مخلوط حاصل در دمای ۳۵ درجه سانتی گراد، به آرامی به ml ۲۰۰ محلول ۰/۲۵ درصد پلی وینیل الکل در دمای اتاق و

تر خواهد بود. این شاخص در مورد حداقل ۲۰ ذره از هر نمونه محاسبه و میانگین مربوطه گزارش گردید.

### ۲-۳-۵: آنالیز حرارتی (DSC)

به منظور بررسی خصوصیات حرارتی نمونه ها ۵ میلی گرم از نمونه مورد آزمایش پس از توزین دقیق داخل pan آلومینیومی دستگاه DSC قرار گرفته و پرچ گردید. pan مربوط به شاهد حاوی ۱۰ میلی گرم آلومین به همین ترتیب تهیه شد. نمونه ها از دمای محیط تا دمای ۳۰۰ درجه سانتی گراد با سرعت ۱۰ درجه سانتی گراد بر دقیقه حرارت داده شدند و رفتار حرارتی آنها مورد بررسی قرار گرفت.

### ۲-۳-۶: تفرق اشعه ایکس (XRD)

حفره فلزی نگهدارنده پودر بانمونه که قبلاً بوسیله هاون نرم شده بود پر شد سپس بر روی پلیتی از جنس کوارتز جهت تابش اشعه ایکس (Cu Ka) با طول موج ۱/۵۴۱۰۶ آنگستروم قرار داده شد. دمای محیط ۲۵ درجه سانتی گراد و سرعت اسکن برابر با ۶ $^{\circ}$ /min، در محدوده  $2\theta$  ۲۰-۴۰-۵ بود.

### ۲-۳-۷: تست انحلال

از هر نمونه معادل ۱۰ میلی گرم پیروکسیکام (مطابق با loading نظری دارو) توزین شد و در ۹۰۰ میلی لیتر بافر اسیدی (pH=۱/۲) و بافر فسفات (pH=۷/۲) در دمای ۳۷ $\pm$ ۰/۵ درجه سانتی گراد با استفاده از دستگاه شماره ۲ (paddle) USP و سرعت به هم زدن ۵۰ rpm به مدت به ترتیب ۱۲۰ و ۱۸۰ دقیقه مورد آزمایش قرار گرفت و از هر یک در زمان های متوالی به وسیله سرنگ نمونه های ۵ میلی لیتری برداشته شد. به منظور جایگزینی حجم برداشته شده به همان مقدار بافر مربوطه هم دما جانشین گردید. به منظور برقراری تعادل دمایی با محیط آزمایشگاه، نمونه ها مدت زمان مشخصی به حالت سکون در آزمایشگاه قرار گرفتند و سپس با اندازه گیری جذب نمونه ها در طول موج ۳۳۳/۲ نانومتر برای محیط بافر اسیدی و ۳۴۹/۲ نانومتر برای محیط بافر بازی توسط دستگاه اسپکتروفتومتر UV و با استفاده از منحنی کالیبراسیون دارو در محیط مربوطه غلظت دارو تعیین گردید.

### ۲-۳-۸: تست پایداری

جهت بررسی پایداری فیزیکی دارو در داخل میکروپارتیکلها در مدت نگهداری و تاثیر رطوبت و دما بر این فرآیند، نمونه ای از میکروپارتیکل ها تحت رطوبت صفر و ۷۵٪ در دمای ۴۰ $^{\circ}$ C نگهداری گردید. نمونه های مذکور پس از گذشت یک و سه ماه از زمان تهیه، تحت آنالیز حرارتی (DSC) قرار گرفت.

### ۲-۳-۹: آنالیز آماری

تحت هم زدن با دور ۴۰۰ rpm اضافه گردید و عمل هم زدن به مدت ۲۰ دقیقه ادامه داده شد. ذرات حاصل توسط کاغذ صافی با قطر منفذ ۰/۴۵  $\mu$ m صاف گردید و سپس از ۳-۴ مرتبه شستشو با آب مقطر، به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق قرار داده شد تا کاملاً خشک شود.

### ۲-۳-۲: تعیین کارایی انکپسولاسیون میکروپارتیکلها

جهت تعیین کارایی انکپسولاسیون، ۱۰ میلی گرم از هر نمونه توزین و در ۱۰۰ میلی لیتر بافر فسفات (pH=۷/۲) حل گردید. سپس بوسیله اسپکتروفتومتر UV در طول موج ۳۴۹/۲ نانومتر جذب محلول تعیین و با استفاده از منحنی کالیبراسیون پیروکسیکام در محیط مذکور، غلظت پیروکسیکام محاسبه شد. سپس کارایی انکپسولاسیون طبق معادله (۱) تعیین گردید.

معادله (۱)

$100 \times X$  (وزن نظری دارو / وزن واقعی دارو در میکروپارتیکل ها) = کارایی انکپسولاسیون %

### ۲-۳-۳: ارزیابی قابلیت ریزش ذرات

به منظور تعیین قابلیت ریزش ذرات شاخص کار و زاویه سکون نمونه ها اندازه گیری شد. برای تعیین شاخص کار در یک استوانه مدرج مقدار مشخص از نمونه ریخته شد و حجم اولیه قرائت گردید. سپس جهت بدست آوردن حجم نهایی توسط دستگاه مخصوص ضربه زننده، استوانه مدرج و محتویاتش تا جایی که دیگر تغییر حجمی مشاهده نشود تحت ضربه قرار گرفتند. شاخص کار با استفاده از معادله (۲) بدست آمد.

معادله (۲)  $100 \times [$  دانسیته متراکم / (دانسیته غیر متراکم - دانسیته متراکم)  $]$  = شاخص کار  
به منظور تعیین زاویه سکون از روش کیف با ارتفاع ثابت استفاده شد.

### ۲-۳-۴: تعیین شکل و اندازه ذره ای

برای تعیین اندازه ذره ای از روش میکروسکوپ استفاده شد. بدین ترتیب که قطر تصویری (قطر مارتین) حداقل ۶۰ ذره در هر نمونه به کمک نرم افزار Scion Imag اندازه گیری شد.

برای تعیین میزان کروی بودن میکروپارتیکل های تهیه شده، با استفاده از معادله (۳) فاکتور شکل ذرات محاسبه گردید. معادله (۳)  $4\pi S/L^2$  = فاکتور شکل L محیط و S مساحت ذره است که هر دو با استفاده از نرم افزار Scion image قابل محاسبه اند.

برای ذرات کاملاً کروی مقدار فاکتور شکل برابر ۱ می باشد لذا هرچه شاخص مربوطه به ۱ نزدیک تر باشد، ذره کروی

نسبت داروبه پلیمر باعث افزایش ویسکوزیته فازپراکنده و در نتیجه افزایش اندازه ذره ای شده است (جدول ۱). با افزودن آئروزیل به فرمولاسیون، اندازه ذره ای نسبت به نمونه فاقد آئروزیل کاهش یافته از طرفی با افزایش بیشتر نسبت آئروزیل به پلیمر، ذرات درشت تری ( $p < 0.5$ ) تشکیل شده است.

این یافته را می توان ناشی از کاهش ویسکوزیته قطرات شبه امولسیون در حضور آئروزیل دانست. اندازه نهایی میکروسفرها در اصل توسط اندازه قطرات شبه امولسیون تعیین می شود و شعاع قطرات وابسته به تعادل میان کشش بین سطحی قطرات و نیروی برشی حاصل از هم زدن می باشد (۱۰). با کاهش ویسکوزیته قطرات تأثیر هم زدن بر ریزتر نمودن قطرات تقویت می شود و در نتیجه ذرات کوچکتری تشکیل خواهد شد. اما با افزایش بیشتر نسبت آئروزیل به پلیمر به علت تسریع روند سفت شدن قطرات توسط آئروزیل، زمان برای کاهش اندازه ذره ای در اثر هم زدن کاهش یافته و میانگین اندازه ذره ای افزایش میابد.

نتایج قابلیت ریزش نمونه ها که با پارامتر کار ایندکس و زاویه سکون مشخص شده است (جدول ۲) نشان می دهد که قابلیت ریزش میکروپارتیکل ها در مقایسه با پیروکسیکام اولیه بهبود قابل ملاحظه ای یافته است ( $p < 0.5$ ). میکروپارتیکل ها با شکل کروی و سطح صاف (شکل ۱) و اندازه ی ذره ای درشت تر نسبت به ذرات پیروکسیکام اولیه با کریستالهای مسطح دارای نقاط تماس بین ذره ای کمتری در بستر پودر خود میباشند که در نتیجه کار ایندکس و زاویه سکون کوچک تر و در نتیجه ریزش بهتر را ایجاد میکنند (۱۱).

### ۳-۲: کارایی انکپسولاسیون

بررسی نتایج کارایی انکپسولاسیون (جدول ۲) نشان دهنده کارایی بالای روش مورد استفاده و هدردهمی کم دارو طی فرآیند تهیه میکروپارتیکل هاست.

کاهش جزئی کارایی انکپسولاسیون در برخی نمونه ها می تواند ناشی از رسوب دارو قبل از تشکیل میکروپارتیکل ها و از دست رفتن دارو در طی مرحله سفت شدن (hardening) باشد (۱۲).

حالت فیزیکی فاز پراکنده (محلول پلیمر-دارو) و نیز انتقال متقابل حلال و ناحلال، تعیین کننده سرعت تشکیل میکروپارتیکل هاست. برای محلول پلیمر سه حالت فیزیکی می توان در نظر گرفت: حالت محلول، حالت ژلی، حالت شیشه ای.

مقایسه آماری نتایج بدست آمده از نمونه هابه کمک نرم افزار spss (نسخه ۱۳) و با آنالیز واریانس ANOVA یک سویه با ( $\alpha = 0.05$ ) انجام گرفت. برای مقایسه پروفایل انحلال ناپروکسن از نمونه های مختلف طبق معادله ۴ از فاکتور تشابه استفاده شد (۷).

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

معادله (۴)

که در این رابطه  $f_2$ : فاکتور تشابه،  $n$ : تعداد نمونه های اندازه گیری شده،  $R_i$ : درصد داروی آزاد شده از شکل دارویی فرانس و  $T_i$ : درصد داروی آزاد شده از شکل دارویی مورد آزمایش است. لازم به ذکر است پروفایل های انحلال با فاکتور تشابه بین ۵۰-۱۰۰ مشابه تلقی میشود.

### ۳- نتایج :

#### ۳-۱: خصوصیات میکرومیتیک

شکل (۱) تصاویر میکروسکوپ نوری نمونه ها را نشان می دهد. با توجه به این تصاویر نزدیک بودن فاکتور شکل میکروپارتیکل ها به عدد ۱ (جدول ۲) میتوان نتیجه گرفت که این ذرات تقریباً کروی میباشند.

جدول (۲) میانگین و توزیع اندازه ی ذره ای پیروکسیکام اولیه و میکروپارتیکل ها را نشان می دهد. همان طوری که در این جدول دیده می شود میانگین اندازه ی ذره ای پیروکسیکام اولیه نسبت به میکروپارتیکل ها بسیار کوچک تر ( $p < 0.5$ ) می باشد. میانگین اندازه ذره ای میکروپارتیکلها در محدوده ی ۳۰۰-۴۰۰ میکرون و میانگین اندازه کریستالهای پیروکسیکام اولیه در حدود ۱۰ میکرون می باشد.

اندازه ی نهایی میکروپارتیکل ها متأثر از عملکرد پیچیده ی متغیرهای مختلف از جمله سرعت تزریق حلال روی ناحلال، اندازه ی سر سوزن تزریق، شرایط خشک کردن، دما و غلظت مواد موجود در محیط کریستالیزاسیون می باشد (۸). از آنجا که در این بررسی به جز غلظت مواد، سایر شرایط تهیه میکروپارتیکل ها ثابت نگه داشته شد لذا افزایش اندازه ذره ای را می توان به افزایش غلظت محلول دارو- پلیمر نسبت داد، چرا که بر اساس مطالعات انجام شده رابطه مستقیمی بین غلظت محلول دارو- پلیمر و قطر میکروپارتیکل ها وجود دارد (۹). از آنجاکه در تهیه میکروپارتیکل ها تغییر در نسبت دارو به پلیمر با تغییر در غلظت دارو در غلظت ثابت پلیمر انجام شده است افزایش

کریستالی در میکروپارتیکل ها به راحتی قابل شناسایی می باشد (۱۷). نتایج نشان میدهد که تغییری در ترموگرام DSC و دیفرانکتوگرام X-ray میکروپارتیکل ها (در نسبت ۱ به ۲ دارو به پلیمر) با افزودن آئروزیل ایجاد نشده است.

#### ۳-۴: رهش دارو از میکروپارتیکل ها

مقایسه پروفایل رهش پیروکسیکام خالص و میکروپارتیکلها در محیط اسیدی که در شکل ۴ آمده است، نشان دهنده رهش ناچیز دارو (کمتر از ۵٪) از میکروپارتیکل ها نسبت به داروی خالص است و ناشی از نامحلول بودن اودراژیت S100 در محیط اسیدی با pH=۱/۲ میباشد.

مقایسه پروفایل رهش دارو از میکروپارتیکل های با نسبت های مختلف دارو به پلیمر در محیط قلیایی (شکل ۵) نشان دهنده افزایش سرعت رهش دارو در نسبت های ۱ به ۲ و ۱ به ۱ دارو به پلیمر در مقایسه با داروی خالص است (۵۰<math>f\_2</math>). این افزایش سرعت رهش دارو می تواند ناشی از سرعت بالای انحلال اودراژیت در pH=۷/۲، کاهش اندازه ذره ای دارو، افزایش ترشوندگی ذرات دارو و اثر امولسیفایری حامل باشد (۱۸). از سوی دیگر با افزایش نسبت پلیمر به دارو، سرعت رهش در محیط قلیایی کاهش یافته است. تاثیر پلیمر در اهسته کردن رهش دارو را می توان به ایجاد سد دیفوزیون میان دارو و محیط انحلال توسط پلیمر نسبت داد (۱۹).

طبق معادله نويز ويتني (معادله ۵) سرعت انحلال دارو یا مقدار جرم حل شده در واحد زمان (dm/dt) بستگی دارد به: ضریب نفوذ (D)، مساحت سطح ذرات (A)، ضخامت لایه نفوذ (h)، محلولیت دارو (C<sub>x</sub>) و غلظت دارو در حامل محلول در زمان t (C).

$$\frac{dm}{dt} = \frac{DA(C_x - C)}{h} \quad \text{معادله (۵)}$$

همچنین براساس معادله

Stokes-Einstein (معادله ۶) ضریب نفوذ نسبت عکس با ویسکوزیته لایه نفوذ دارد. ویسکوزیته بالای اودراژیت S100، ضریب نفوذ را به طور قابل توجهی کاهش می دهد که کاهش سرعت انحلال دارو را در پی دارد.

$$d_H = \frac{KT}{3\pi\eta D} \quad \text{ادله (۶):}$$

(d<sub>H</sub>): قطر هیدرودینامیک، K: ثابت بولتزمن، T: دمای مطلق، η: ویسکوزیته، D: ضریب دیفوزیون انتقالی).

مقایسه پروفایل رهش دارو در نمونه های A<sub>1</sub> و A<sub>2</sub> نشان می دهد که علی رغم پراکندگی دارو به صورت آمورف در نمونه A<sub>2</sub>، سرعت رهش دارو از این نمونه کمتر از نمونه حاوی داروی کریستالی است (۵۰<math>f\_2</math>) لذا می توان چنین نتیجه گیری نمود که پروفایل رهش دارو در پراکندگی جامد

اختلاط ناگهانی حلال و ناحلال در اطراف قطرات فاز پراکنده منجر به تبدیل محلول پلیمر از حالت محلول به حالت ژل و در نتیجه تشکیل غشا شبه فیلم می شود که حلال و داروی حل شده را در بر می گیرد. پیشرفت دیفوزیون متقابل حلال و ناحلال از میان غشا شبه فیلم پلیمری باعث کریستالیزاسیون دارو و انتقال از حالت ژل به حالت شیشه ای در غشای پلیمری می شود. بنابراین می توان گفت که کارایی انکپسولاسیون نتیجه رقابت بین فرار حلال حاوی دارو و رسوب پلیمر در سطح قطرات فاز پراکنده است. طبق این مکانسیم هر عاملی که بر زمان تبدیل حالت های فیزیکی پلیمری تاثیر داشته باشد، در رسوب و کریستالیزاسیون دارو و در نتیجه در میزان انکپسولاسیون دارو در میکروپارتیکل ها تاثیر خواهد داشت (۱۳). افزایش کارایی انکپسولاسیون (p<0.5) با افزایش نسبت دارو به پلیمر و اضافه کردن آئروزیل به فرمولاسیون میکروپارتیکل ها به علت افزایش ویسکوزیته فاز پراکنده و تسریع در رسوب پلیمر در سطح قطرات میباشد.

درصد انکپسولاسیون بالای ۱۰۰ درصد در میکروپارتیکلهای B<sub>2</sub> (نسبت پلیمر به دارو به آئروزیل ۱:۲:۱) احتمالاً ناشی از محلول باقی ماندن بخشی از دارو و پلیمر در محیط کریستالیزاسیون (۱۴) و یا وارد نشدن بخشی از آئروزیل به ساختمان میکروپارتیکل ها به علت پراکنده بودن آن در محیط کریستالیزاسیون طی فرآیند تهیه است.

#### ۳-۳: آنالیز حرارتی (DSC) و تفرق اشعه ی ایکس (X-ray)

با توجه به شکل ۲، طیف DSC پیروکسیکام خالص یک پیک اندوترمیک ذوب در ۲۰۲/۲۲ °C دارد. این پیک در نمونه A<sub>1</sub> (نسبت ۱ به ۱ دارو به پلیمر) و مخلوط فیزیکی نمونه A<sub>2</sub> (با نسبت ۱ به ۲ دارو به پلیمر) نیز با شدت کمتر دیده می شود که نشان دهنده حضور دارو به فرم کریستالی در این نمونه ها است. در میکروپارتیکل ها با کاهش نسبت دارو به پلیمر به نسبت ۱ به ۲، این پیک حذف شده است که نشان دهنده پخش مولکولی دارو در حامل پلیمری می باشد (۱۵). تغییر موقعیت پیک در طیف مخلوط فیزیکی بر واکنش متقابل القا شده توسط حرارت بین دارو و پلیمر دلالت می کند. چنین واکنشی در پراکندگی جامد پیروکسیکام در پلی وینیل پیرولیدون نیز گزارش شده است (۱۶). کاهش شدت پیک نیز ناشی از رقیق شدن دارو در حامل پلیمری است.

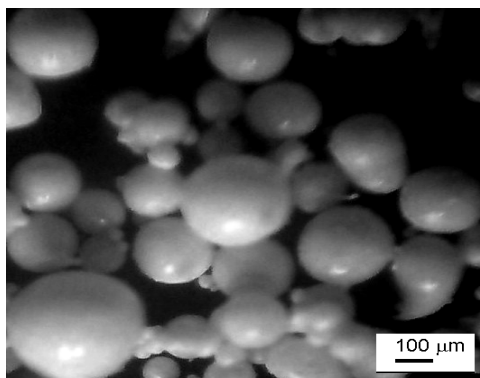
نتایج DSC توسط دیفرانکتوگرام های x-ray (شکل ۳) نیز تأیید می شود. از آن جایی که پلیمر مصرفی آمورف می باشد حضور پیک های دارو و در نتیجه حضور داروی

یافته است ( $f_2 < 50$ ). کاهش سرعت رهش دارو در این میکرو پارتیکل ها را می توان به توانایی آئروزیل در تشکیل ژل مربوط دانست به این ترتیب که به علت حضور گروه های OH در سطح میکروپارتیکل ها، آئروزیل می تواند با تشکیل پیوندهای هیدروژنی متعدد با محیط انحلال موجب جذب آب در سطح میکروپارتیکل ها شود. بنابراین افزایش ویسکوزیته سد دیفوزیونی توسط آئروزیل دلیل کاهش سرعت رهش دارو از این میکروپارتیکل ها میباشد (۲۱).

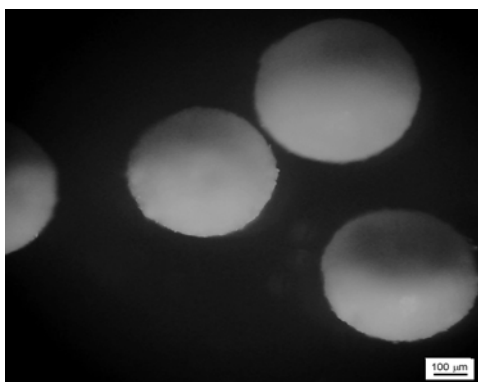
### ۳-۵: پایداری

بررسی سه ماهه پایداری به کمک آنالیز حرارتی (DSC) نشان دهنده پایداری فیزیکی دارو در ساختار پراکندگی جامد و عدم تغییر از حالت آمورف به فرم کریستالی می باشد. این نتیجه بیانگر پراکندگی موثر دارو به صورت مولکولی در حامل پلیمری است. مکانیسم مهار کریستالیزاسیون در پراکندگی جامد مولکولی کاملاً مشخص نیست. به نظر می رسد عواملی چون کاهش تحرک مولکولی در پلیمرهای با دمای انتقال شیشه ای ( $T_g$ ) بالا و تشکیل پیوندهای هیدروژنی خاص بین دارو و پلیمر در حفظ فرم آمورف دارو در پراکندگی جامد موثر باشند (۲۲).

بر پایه اودراژیت S100، به طور عمده توسط سرعت دیفوزیون از سد پلیمری کنترل می شود نه سرعت انحلال دارو. هرچند افزایش مقدار اودراژیت S100 می تواند با جلوگیری از بهم چسبیدن دارو، کاهش اندازه ذره ای و افزایش ترشوندگی موجب افزایش محلولیت دارو گردد اما در نسبت بالای پلیمر افزایش ویسکوزیته سد پلیمری اطراف ذرات دارو، بر این اثر غلبه می کند (۱۶). اثر رتاردکنندگی اودراژیت را می توان به مرحله سفت شدن قطرات شبه امولسیون نیز نسبت داد. در طی تهیه میکروپارتیکل ها، ویسکوزیته بالای فاز پراکنده باعث تسریع رسوب پلیمر و جامد شدن قطرات می شود لذا قبل از سفت شدن قطرات، آب کمتری به داخل آن ها نفوذ می کند. در نتیجه حفرات کمتری در ساختار میکروپارتیکل ها ایجاد می شود که منجر به تأخیر در نفوذ محیط انحلال و در نتیجه کاهش سرعت رهش دارو می گردد (۲۰). بنابراین، سرعت رهش پیروکسیکام از میکروپارتیکل ها را می توان با تغییر دادن نسبت دارو به پلیمر تنظیم نمود. برابر دارو- پلیمر، نمونه های دارای آئروزیل، رهش نسبتاً کندتری در محیط قلیایی نشان داده اند و با افزایش نسبت آئروزیل به اودراژیت S100 سرعت رهش دارو کاهش

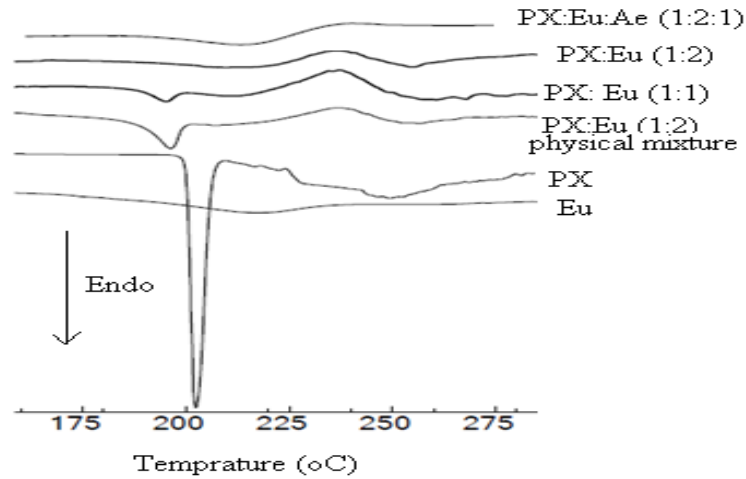


الف

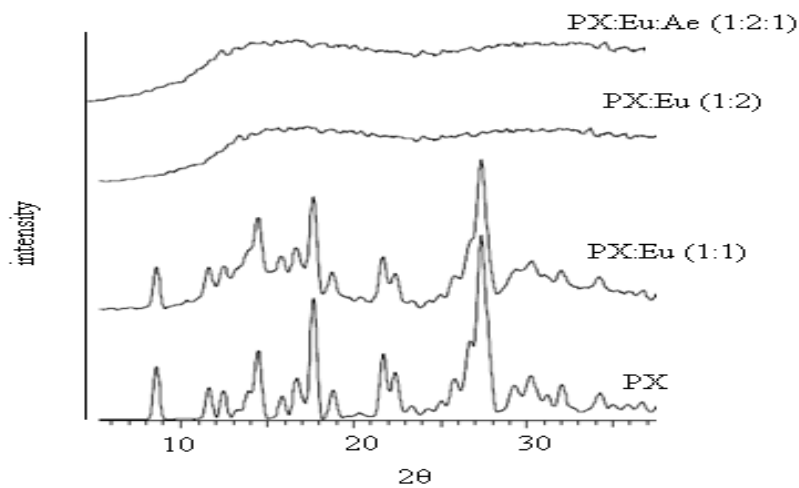


ب

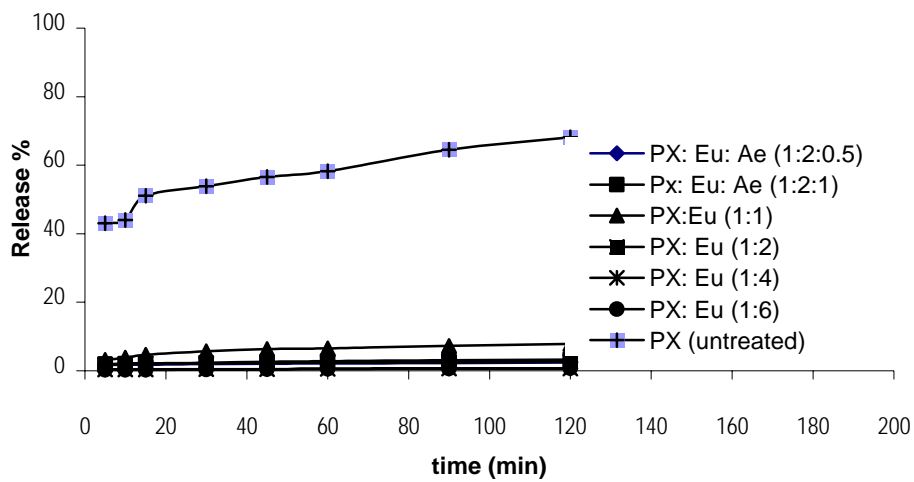
شکل ۱. تصاویر میکروسکوپ نوری میکروپارتیکل های الف (A1) و ب (A2)



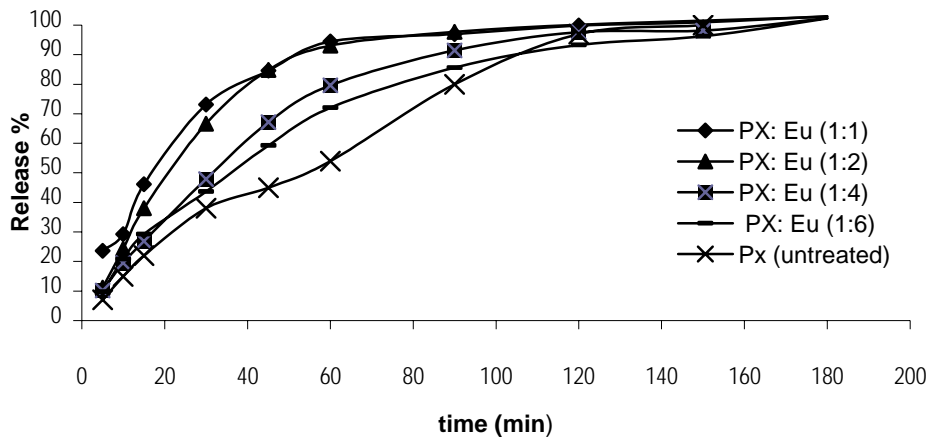
شکل ۲. ترموگرام های DSC نمونه های مختلف



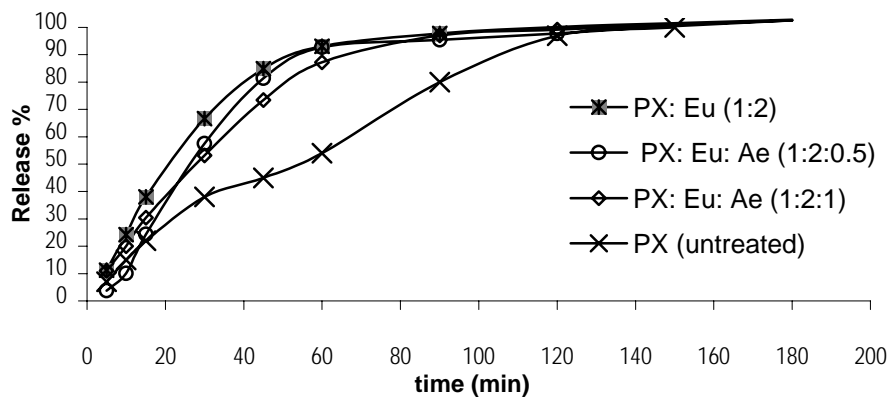
شکل ۳. دیفرآکتوگرام X-ray نمونه های مختلف



شکل ۴. نمودار رهش دارو در محیط بافری با pH= ۱/۲ از نمونه های مختلف



شکل ۵. نمودار رهش دارو در محیط بافری با pH=۷/۲ از میکروپارتیکل های با نسبت های مختلف دارو به پلیمر.



شکل ۶. نمودار رهش دارو در محیط بافری با pH=۷/۲ از میکروپارتیکل های با نسبت مختلف آئروزیل به پلیمر در نسبت ۱ به ۲ دارو به پلیمر.

جدول ۱. ترکیب مواد در فرمولاسیون های مختلف

نمونه	نسبت پلیمر به دارو به آئروزیل
A1	۱:۱:۰
A2	۱:۲:۰
A3	۱:۴:۰
A4	۱:۶:۰
B1	۱:۲:۰/۵
B2	۱:۲:۱



جدول ۲. نتایج مربوط به کارایی انکپسولاسیون، اندازه ذره ای، فاکتور شکل، شاخص کار و زاویه سکون نمونه های مختلف

فرمولاسیون	کارایی انکپسولاسیون (%)	dln ± σ (μm)	فاکتور شکل	شاخص کار (%)	زاویه سکون (°)
A1	۹۹/۵ ± ۰/۲	۴۴۵/۹ ± ۴۳/۳	۰/۹۲ ± ۰/۰۸	۷/۱۴ ± ۰/۶۵	۱۷/۱۱ ± ۰/۸۵
A2	۹۵/۰ ± ۰/۸	۳۱۹/۰ ± ۳۰/۹	۰/۹۶ ± ۰/۰۲	۱۴/۲۹ ± ۰/۵۴	۲۲/۳۱ ± ۰/۷۸
A3	۹۲/۰ ± ۰/۴	۳۰۸/۰ ± ۳۴/۸	۰/۹۴ ± ۰/۰۳	۱۳/۵۱ ± ۰/۶۷	۲۵/۶۴ ± ۰/۹۰
A4	۸۹/۳ ± ۰/۵	۲۹۴/۵ ± ۲۹/۳	۰/۹۶ ± ۰/۰۲	۱۳/۲۱ ± ۰/۸۰	۲۳/۱۸ ± ۰/۷۵
B1	۹۸/۹ ± ۰/۷	۲۸۱/۵ ± ۲۴/۲	۰/۹۴ ± ۰/۰۳	۱۱/۷۷ ± ۰/۸۷	۲۰/۰۷ ± ۰/۹۵
B2	۱۰۱/۸ ± ۰/۴	۳۰۰/۸ ± ۲۸/۳	۰/۹۴ ± ۰/۰۲	۱۱/۱۱ ± ۰/۵۸	۱۹/۱۵ ± ۰/۶۸
داروی دست نخورده	-	۱۰/۷ ± ۰/۳	۰/۶۶ ± ۰/۰۲	۳۲/۳۵ ± ۰/۶۹	۴۵/۳۱ ± ۱/۶۰

میکروپارتیکل ها در محیط اسیدی ناچیز و در محیط قلیایی بسته به نسبت مواد در فرمولاسیون قابل تنظیم بود. به طور کلی می توان گفت روش حاضر تکنیک کارآمدی جهت افزایش سرعت انحلال داروی کم محلول در آب پیروکسیکام است و از طرفی با ایجاد رهش وابسته به pH منجر به کاهش تماس موضعی دارو با مخاط معده و در نتیجه کاهش عوارض گوارشی آن می گردد.

#### ۴- بحث:

میکروپارتیکل های انتریک پیروکسیکام با ساختار پراکندگی جامد با استفاده همزمان از دو تکنیک کریستالیزاسیون کروی و پراکندگی جامد در یک مرحله، با موفقیت تهیه گردید. فرآیند تهیه بسیار ساده و کم هزینه بود و میکروپارتیکلهای حاصل دارای کارایی انکپسولاسیون بالا (>۹۰٪) و خواص میکرومریتیک مطلوب بودند. دارو در حامل پلیمری به صورت آمورف و پایدار پراکنده شده بود. رهش دارو از

#### References:

- Yuksel N, Karatas A, Ozkan Y, Savaser A, Ozkan Sibol A, Baykara T. Enhanced bioavailability of piroxicam using Gelucire 44/14 and Labrasol: in vitro and in vivo evaluation. *European J of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2003, 56: 453-459.
- Sumano H, De Vizcaya A. Tolerance and clinical evaluation of piroxicam in dogs. *Canine Pract.*, 1996, 21: 16-19.
- Bjorkman D.J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal injury. *Am. J. Med*, 1996, 101: 25S-32S.
- Itoh T, Higuchi T, Gardner C, Caldwell LE. Effect of particle size and food on gastric residence time of non-disintegrating solids in beagle dogs. *J. Pharm. Pharmacol*, 1986, 38: 801-806.
- Cui FD, Kawashima Y, Okumara M, Takenaka H, Niwa T, Hino T. Preparation of controlled release acrylic polymer microspheres with sodium alginate in a polymeric spherical crystallization system. *Chem, Pharm Bull*, 1996, 44: 837-842.
- Kawashima Y, Okumua M, Takenaka H. Spherical crystallization: direct spherical agglomeration of salicylic acid crystals during crystallization. *Science*, 1982, 216: 1127-1128.
- Moore JW, Flanner HH. Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharm. Tech*. 1996, 20: 64-74.
- Zaniboni HC, Fell JT, Collett JH. Production and Characterisation of enteric beads. *Pharm*, 1995, 151-155.
- Katta J, Rasmuson AC. Spherical crystallization of benzoic acid. *Int. J. Pharm.*, 2008, 348: 61-69.
- Cui FD, Pang x, Yong M, Wang x, Kawashima Y. Preparation of nimodipin microsphere contained in a solid dispersion by the emulsion-solvent diffusion method and

- evaluation of their in vitro & in vivo characteristics. *Asian J. pharm. sci.*, 2006, 1: 1-6.
11. Ribardiere A, Tchoreoff P, Couarraze G, Puiseux F. Modification of ketoprofen bead structure produced by the spherical crystallization technique with a two solvent system. *Int. J. Pharm.*, 1996, 144: 195-207.
  12. Yang M, Cui F, You B, Wang L, Yue P, Kawashima Y. A novel pH-dependent gradient-release delivery system for nitrendipine II. Investigations of the factors affecting the release behaviors of the system. *J. Controlled release*, 2004, 91: 375-384.
  13. Bodmayer R, Chen H. Preparation and characterization of microspheres containing the anti-inflammatory agents indomethacin, ibuprofen and ketoprofen. *J. controlled release*, 1989, 10: 167-175.
  14. Kachrimanis K, Ktistis G, Malamataris S. Crystallization condition and physicochemical properties of ibuprofen-Eudragit S<sub>100</sub> spherical crystal agglomerates prepared by the solvent-change technique. *Int J Pharm*, 1998, 173: 61-74.
  15. Wang X, Michael A, Van den Mooter G. Solid state characteristics of ternary solid dispersions composed of PVP VA64, Myrj and itraconazole. *International Journal of Pharmaceutics*, 2005, 303: 54-61.
  16. Tantishaiyakul V, Kaewnopparat N, Ingkatawornwong S. Properties of solid dispersions of piroxicam in polyvinylpyrrolidone. *Int. J. Pharm.*, 1999, 181: 143-151.
  17. Giovanni FP, Simona M, Piera DM, Sante M. Polymers with pH-dependent solubility: Possibility of use in the formulation of gastroresistant and controlled release matrix tablets. *Drug Dev Int Pharm*, 2000, 26(8): 837-854.
  18. Chauhan B, Shimpi S, Paradkar A. Preparation and evaluation of glibenclamide-polyglycolized glycerides solid dispersions with silicon dioxide by spray drying technique. *Eu J. Pharm. Sci.*, 2005, 26: 219-230.
  19. Kawashima Y, Niwa T, Takeuchi H, Hino T, Itoh Y. Hollow microspheres for floating controlled drug delivery system in stomach. *J. Pharm. Sci.*, 1992, 81(2), 135-140.
  20. Re MI, Biscans B., Preparation of microspheres of ketoprofen with acrylic polymers by a quasi-emulsion solvent diffusion method. *Powder Technol.*, 1999, 101: 120-133.
  21. Albertini B, Passerini N, Gonzalez-Rodriguez ML, Perissutti B, Rodriguez L. Effect of Aerosil on the preparation of lipid controlled release microparticles. *J. controlled release*, 2004, 100, 233-246.
  22. Zahedi P, Lee PI. Solid molecular dispersions of poorly water-soluble drugs in poly (2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. *Eu. J. Pharm. & Biopharm.*, 2007, 65, 320-328.