

## ریزش پذیری، پرس پذیری، انحلال و سختی سیستم های liquisolid پیروکسیکام تهیه شده از میکروکریستالین سلولز

یوسف جوادزاده<sup>۱\*</sup>، علی نخودچی<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup>دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، <sup>۲</sup>مرکز تحقیقات دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

تاریخ دریافت: ۸۷/۷/۱۸، تاریخ پذیرش: ۸۸/۲/۱۵

### Flowability, compressibility, dissolution and hardness of piroxicam liquisolid systems prepared by cellulose microcrystalline

Javadzadeh Y.<sup>1,2\*</sup>, Nokhodchi A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical sciences, Tabriz, Iran, <sup>2</sup>Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical sciences, Tabriz, Iran.

Received: 9 Oct. 2008, Accepted: 5 May 2009

**Objectives:** The technique of liquisolid compacts is a promising method to enhance the dissolution of poorly soluble drugs. Lower flowability and compressibility is one of the limitations of this technique. The evaluation of effects of the different grades of cellulose microcrystalline on flowability, compressibility and dissolution of liquisolid systems were the aim of this study. **Methods:** For this mean several formulations were prepared using various grades of cellulose microcrystalline as carrier. PG, silica and sodium starch glycolat were used as non-volatile solvent, coating material and disintegrant respectively. Then flowability, friability, hardness and dissolution rate of prepared formulation were studied. The effect of aging on mentioned properties was also investigated. **Results:** The results showed that among the evaluated different grades of cellulose microcrystalline, compacts contained cellulose microcrystalline PH 101 and 102 showed better dissolution profiles. Harder compacts were obtained using cellulose microcrystalline PH 101 and 200 as carriers. Better flowability observed in compacts containing cellulose microcrystalline PH 101. Also these compact demonstrated acceptable friability. Aging had no effect on hardness and dissolution profile of liquisolid tablets. **Conclusion:** It could be concluded that cellulose microcrystalline PH 101 is a suitable carrier for preparing of liquisolid systems for having acceptable flowability, friability, hardness and dissolution profile.

**Key words:** liquisolid compact- piroxicam- cellulose microcrystalline- dissolution rate-flowability- hardness.

**زمینه و هدف:** تکنیک مایع به جامد یک روش جدید و قابل اعتماد برای افزایش محلولیت داروهای کم محلول می باشد. از محدودیت های این تکنیک جریان و پرس پذیری کم سیستم های مایع به جامد می باشد. هدف این مطالعه بررسی تاثیر گریدهای مختلف آویسل بر ریزش پذیری و پرس پذیری و انحلال سیستم های مایع به جامد می باشد. **روشها:** به همین منظور فرمولاسیون های مختلفی تهیه شد که در آن از گریدهای مختلف آویسل (میکروکریستالین سلولز) به عنوان حامل و از پروپیلن گلیکول، سیلیکا و سدیم استارچ گلیکولات به ترتیب به عنوان حلال غیر فرار، ماده پوشاننده و متلاشی کننده استفاده شد. جریان پذیری، فرسایش، سختی و سرعت انحلال فرمولاسیون های تهیه شده مورد مطالعه قرار گرفت. همچنین تاثیر گذشت زمان بر خواص مورد اشاره بررسی شد. **یافته ها:** نتایج نشان داد که در بین گریدهای مورد بررسی آویسل، فرمولاسیون حاوی آویسل PH 101 و 102 دارای پروفایل انحلال بهتری بودند. قرصهای سخت تری با استفاده از میکروکریستالین سلولز PH 101 و 200 بدست آمد. فرمولاسیونهایی که دارای سلولز میکروکریستالین PH 101 بودند جریان پذیری بهتری را از خود نشان دادند. همچنین این فرمولاسیونها دارای فرسایش قابل قبولی بودند. گذشت زمان تاثیری بر روی سختی و انحلال قرصهای مایع به جامد نداشت. **نتیجه گیری:** بنابراین می توان نتیجه گرفت که آویسل PH 101 حامل مناسبی برای تهیه سیستمهای مایع به جامد می باشد چرا که دارای ریزش پذیری، فرسایش، سختی و انحلال قابل قبول می باشد. **واژه های کلیدی:** سیستم مایع به جامد - پیروکسیکام - سلولز میکروکریستالین - سرعت انحلال - ریزش پذیری - سختی.

\*Corresponding Author: Yousef Javadzadeh, Associate professor, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. Tel: +98-411-3392593; Fax: +98-411-3344798; E-mail: javadzadehy@yahoo.com

\*نویسنده مسئول: یوسف جوادزاده، دانشیار، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ایران. تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۹۲۶۰۶، نمابر: ۰۴۱۱-۳۳۴۴۷۹۸

## ۱- مقدمه

سیستم پیش بینی کرده و به تولید صنعتی شکل داروئی مناسب اقدام نمود (۶-۳).

یکی از محدودیتهای این روش در مقیاس صنعتی جریان پذیری و پرس پذیری سیستم می باشد (۷). با توجه به اینکه اکسی پیانهای مورد استفاده نقش مهمی در خصوصیات جریان پذیری و پرس پذیری فرمولاسیون دارند و با عنایت به اینکه گریدهای مختلف سلولز میکروکریستالین (آویسل) دارای ریزش پذیری و پرس پذیری متفاوتی هستند (۸) لذا حدس زده می شود که استفاده از گریدهای مختلف که ریزش پذیری بهتری دارند بتواند مشکل ریزش پذیری را حل نماید. سلولز میکروکریستالین ضمن داشتن قابلیت جذب سطحی محلول های داروئی، پرس پذیری مناسبی نیز دارد و یکی از مهمترین اکسی پیانها و فیلرها در تهیه سیستم های مایع به جامد است. در این تحقیق سعی شده تا با استفاده از انواع تجاری سلولز میکروکریستالین (PH 101,102,200) به عنوان ماده حامل و با تهیه فرمولاسیون های مختلف از نسبتهای ۱۰٪ و ۵۰٪ داروی پیروکسیکام با هر یک از گریدها، عوامل مختلفی چون ریزش پذیری پودر و پس از تهیه قرص سختی، فرسایش، پرس پذیری و انحلال قرص حاصل مورد بررسی قرار گیرد.

و در نهایت تاثیر پدیده گذشت زمان بر روی سختی و پروفایل انحلال هر یک از فرمولاسیون ها مورد ارزیابی قرار گیرد.

## ۲- مواد و روشها

## ۲-۱: مواد به کار رفته

- پیروکسیکام (کارخانه شهید رازکانی - تهران)
  - سلولز میکروکریستالین (Mingtai chemical - تایوان)
  - سدیم استارچ گلیکولات (Mingtai chemical - تایوان)
  - سیلیکون دی اکسید کلئیدال (Mingtai chemical - تایوان)
  - پروپیلن گلیکول (Merck - آلمان)
  - کلرید سدیم (Merck - آلمان)
  - فسفات پتاسیم مونوبازیک (Merck - آلمان)
  - اسید کلریدریک ۳۷٪ (Merck - آلمان)
  - هیدروکسید سدیم (Merck - آلمان)
- ۲-۲: دستگاهها و ابزار مورد استفاده

پیروکسیکام یکی از داروهای موثر و پیر مصرف از دسته داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAID) می باشد که با توجه به نیمه عمر نسبتاً بالا و قدرت خوب نسبت به سایر داروهای این دسته قابلیت انجام تحقیقات بیشتر برای افزایش بهره درمانی را داراست. برای اینکه جزء فعال یا دارو از شکل داروئی جامد به صورت قابل جذب در دستگاه گوارش در آید ابتدا باید در مایع محل جذب، حل شود. سرعت انحلال داروهای نامحلول و کم محلول در آب مشکل اساسی در صنعت داروسازی است. روشهای مختلفی جهت افزایش سرعت انحلال داروهای کم و نامحلول در آب به کار برده شده که برخی از آنها عبارتند از: استفاده از سورفکتانتها جهت سولوبیلیزاسیون، تشکیل کمپلکس های محلول، استفاده از پیش داروها، تهیه مشتقات نمکی داروها، تبدیل اشکال کریستالی به شکل آمورف و کاهش اندازه ذره ای که هر کدام مشکلات جانبی خاص خود را داشته و استفاده از آنها در مقیاس صنعتی را محدود کرده است.

پیروکسیکام دارای سرعت انحلال ضعیفی است که خود باعث کاهش بهره درمانی آن می شود. در کنار این، با توجه به عوارض جانبی خاص دسته داروئی NSAID و اثرات نامطلوب بر سیستم گوارشی، این عارضه های جانبی در تماسهای مکرر و طولانی مدت دارو با مخاط دستگاه گوارش افزایش می یابد لذا تلاش برای یافتن راهی جهت افزایش سرعت انحلال پیروکسیکام ضروری به نظر می رسد.

علی رغم انحلال ضعیف، پیروکسیکام قابلیت مثبتی دارد که جذب سریع و نفوذ پذیری بالا در سیستم گوارشی است لذا می توان امیدوار بود که با ایجاد تغییراتی در نحوه فرمولاسیون دارو ضمن افزایش انحلال دارو راه مناسبی برای افزایش بهره درمانی و فراهم زیستی آن پیدا کرد و در کنار آن شاهد کاهش عوارض جانبی منفی باشیم (۱ و ۲).

تکنیک مایع به جامد (liquisolid) روشی نو و قابل اعتماد برای نیل به هدف افزایش انحلال پیروکسیکام است. قابلیت روش مایع به جامد در افزایش سرعت انحلال برخی از داروها مورد بررسی قرار گرفته و نتایج نشان داده است که ضمن افزایش سرعت انحلال می توان با استفاده از این روش سرعت انحلال دارو را از

مقطر حل کرده با آب مقطر به حجم ۱۰۰۰ میلی لیتری رسانده شد.

پس از تهیه دو محلول فوق ۱۷۴ میلی لیتر از محلول ۰/۲ مولار NaOH را روی ۲۵۰ میلی لیتر از محلول ۰/۲ مولار  $KH_2PO_4$  اضافه کرده و با آب مقطر به حجم ۱۰۰۰ میلی لیتر رسانده شد (۹).

### ۳-۳-۲: بررسی طیف پیروکسیکام و تعیین $\lambda_{max}$ جذبی آن در محیط های انحلال

ابتدا محلول ۲۰ میلی گرم در لیتر پیروکسیکام را در دو محیط SGF و SIF به طور جداگانه تهیه کرده و طیف آنها توسط دستگاه اسپکتروفوتومتر UV رسم و  $\lambda_{max}$  مربوط به هر محیط به دست آورده شد. در این تحقیق در محیط SGF و SIF طول موج مناسب به ترتیب ۴/۳۳۴ و ۶/۳۵۳ تشخیص داده شد.

### ۴-۳-۲: رسم نمودار کالیبراسیون پیروکسیکام

رقتهای متوالی از پیروکسیکام در محدوده ۵۰-۵/۲ میکروگرم در میلی لیتر تهیه و جذب آنها توسط دستگاه اسپکتروفوتومتر UV در طول موج مناسب قرائت گردید. آزمایش ۳ بار تکرار شد و سپس نمودار غلظت در برابر میانگین جذب رسم شد.

### ۵-۳-۲: تهیه قرصهای مایع به جامد از داروی پیروکسیکام

در این تحقیق، ۶ فرمولاسیون مختلف شامل ۳ نوع آویسل مختلف و برای هر آویسل دو نوع فرمولاسیون با غلظت های ۱۰٪ و ۵۰٪ دارو در Liquid medication تهیه گردید که مشخصات آنها در جدول ۱ آمده است. برای تهیه قرصهای مایع به جامد ابتدا با توجه به غلظت دارو در Liquid medication، مقدار مناسب دارو در مقادیر مشخص از حلال مناسب و مورد نظر پراکنده گردید. در این مرحله جهت افزایش حالت روانی حلال و کاهش اندک ویسکوزیته آن، حلال را برای زمان کوتاهی روی هیتر قرار داده شد تا اختلاط بهتری با دارو صورت دهد. سپس با توجه به مقدار فاکتور بارگیری محاسبه شده، از آویسل مورد نظر مقدار مشخصی برداشته و با Liquid medication در هاون مخلوط گردید و ماده پوشاننده سیلیکا به مخلوط حاصله افزوده شده و به مدت ۵ دقیقه به هم زده شد تا پودری با ظاهر خشک و غیر چسبنده حاصل شد. البته قبل از استفاده، سیلیکا از الکهای با مش ۶۰ عبور داده شد تا پودری یکنواخت به دست آید. نسبت ماده سیلیکا مصرفی به آویسل ۱ به ۲۰ در نظر گرفته شد.

- دستگاه سختی سنج قرص ها ( Erweka- (TBH 30MD- Germany

- دستگاه اسپکتروفوتومتر UV ( Shimadzu-120-Japan )  
- دستگاه اندازه گیری سرعت انحلال USP (Erweka-DPTGR- Germany)

-ترازوی حساس با دقت ۰/۰۰۰۱ گرم ( Shimadzu- (Japan

- دستگاه اندازه گیری سرعت ریزش پودرها و گرانولها ( Erweka-Germany )

- دستگاه قرص زنی دستی ( Riken- England )  
-دستگاه اندازه گیری فرسایش قرص ( Erwela- (Germanny

- دستگاه اندازه گیری اندازه ذره ای ( Shimadzu- (SALD - 2101-Japan

- دستگاه اندازه گیری رطوبت ( Shimadzu (Moisture Balance E-B-330-Japan

- الک با مش ۶۰

- اسپاتول و ابزار آلات شیشه ای نظیر لوله آزمایش ، بالن ، ارلن و...

- پارا فیلم

### ۳-۲: روش کار

#### ۱-۳-۲: تهیه محیط ( SGF ) Simulated Gastric Fluid بدون پپسین با $pH=1/2$

این محیط دارای قدرت بافری معادل با قدرت بافری محیط معده در شرایط فاقد آنزیم پپسین می باشد. برای تهیه کردن محیط SGF، ۲ گرم سدیم کلراید آزمایشگاهی را در مقداری آب مقطر حل کرده سپس ۷ سی سی اسید کلریدریک ۳۷٪ به آن افزوده و این محلول به حجم ۱۰۰۰ میلی لیتر رسانده شد (۹).

#### ۲-۳-۲: تهیه محیط ( SIF ) Simulated Intestinal Fluid بدون پانکراتین با $pH=7/2$

این محیط دارای قدرت بافری معادل روده فاقد پانکراتین بوده و برای تهیه آن نیاز به تهیه محلولهای ۰/۲ مولار  $KH_2PO_4$  و محلول ۰/۲ مولار NaOH داشته که به صورت زیر تهیه گردید:

الف) تهیه محلول ۰/۲ مولار  $KH_2PO_4$  -- مقدار ۲۷/۲۲ گرم از پودر  $KH_2PO_4$  را در بالن ژوژه ریخته در مقداری آب مقطر حل کرده با آب قطره به حجم ۱۰۰۰ میلی لیتر رسانده شد.

ب) تهیه محلول ۰/۲ مولار NaOH ---- مقدار ۸ گرم از پودر NaOH را در بالن ژوژه ریخته در مقداری آب

n: تعداد نمونه های اندازه گیری شده  
 R<sub>2</sub>: درصد داروی آزاد شده از شکل دارویی رفرانس  
 T<sub>2</sub>: درصد داروی آزاد شده از شکل دارویی مورد آزمایش  
 لازم به یاد آوری است که اگر f<sub>2</sub> مابین ۵۰ تا ۱۰۰ باشد دو فرآورده مشابه تلقی می شوند و در مقادیر پایین تر از ۵۰ مشابه تلقی نخواهند شد.

### ۷-۳-۲: اندازه گیری اندازه ذره ای گرید های مختلف سلولز میکرو کریستالین

با توجه به تاثیر ابعاد ذره ای سلولز میکرو کریستالین بعنوان اکسیپیان اصلی در تهیه فرمولاسیون ها در چگونگی جریان پذیری و ریزش پودر حاصله ، اندازه ذره ای آویسل های مورد استفاده به کمک دستگاه اندازه گیری ابعاد ذره ای صورت گرفت و در تحلیل چگونگی نتایج مورد بررسی قرار گرفت.

### ۸-۳-۲: بررسی جریان پذیری سیستم های مایع به جامد

برای بررسی ریزش و جریان پذیری هر یک از فرمولاسیون های مختلف تولیدی، از دو روش استفاده شد . روش اول محاسبه زمان ریزش ۱۰۰ سی سی از پودر نهایی از داخل هاپر دستگاه اندازه گیری ریزش که این روش برای هرپودر ۱۰ بار انجام شد و میانگین نتایج مورد بررسی قرار گرفت.

روش دوم محاسبه زاویه سکون پودر بود که پس از ریزش از داخل قیفی با ارتفاع ثابت دهانه از سطح، انجام شد بر این اساس و با توجه به شکل روبرو و با عنایت به ثابت ومعین بودن ارتفاع لبه قیف از سطح (h) و با تعیین قطر دایره حاصل از ریزش پودر (d)، زاویه سکون با رابطه زیر به دست آمد.

لازم به ذکر است در روش اندازه گیری زاویه سکون هر پودر ۱۰ بار آزمایش شد و نهایتاً میانگین ارقام حاصله مورد تحلیل قرار گرفت.

### ۹-۳-۲: تست پرس پذیری

برای بررسی پرس پذیری فرمولاسیون های مایع به جامد، از هر بچ قرص های مختلفی در فشارهای مختلف ۲۰ ، ۴۰ ، ۶۰ ، ۸۰ ، ۱۰۰ کیلوگرم بر سانتی متر مربع تهیه شدند. قرصها به مدت ۲۴ ساعت در ویالهای سر بسته ای نگهداری و بعد از این مدت ضخامت (T<sub>1</sub>) و tensile strength(T) اندازه گیری شد. Tensile strength

اگر نسبت حامل به پوشاننده ی R در نظر گرفته شود ثابت شده است که با کاهش میزان R، مقدارفاکتور بارگیری افزایش می یابد و در واقع دوز واحد نهایی کمتر خواهد شد ، ولی با کاهش R سرعت انحلال دارو کاهش می یابد و در واقع افزایش میزان R باعث افزایش سرعت رهش دارو می گردد ( ۱۰ ) .

این افزایش رهش ، تامیزان R=20 ادامه داشته و بعد از آن ثابت باقی می ماند یعنی در R=۲۰ بهترین رهش از دارو مشاهده می شود (۵) و در عین حال وزن دوز واحد نهایی نیز در حد معقول باقی می ماند بنابراین در این تحقیق نیز R برابر با ۲۰ در نظر گرفته شده است . در نهایت معادل ۵٪ وزنی از پودر موجود ، سدیم استارچ گلیکولات به عنوان متلاشی کننده افزوده شد و به مدت ۱۰ دقیقه با پودر حاصله مخلوط شد. در پایان برای تهیه قرص از پودر مایع به جامد حاصل ، معادل وزنی ۱۰ میلی گرم پیروکسیکام از پودرها را برداشته و با استفاده از دستگاه قرص زنی دستی، قرصهای در فشارهای ۲۰ ، ۴۰ ، ۶۰ ، ۸۰ ، ۱۰۰ کیلوگرم بر سانتی متر مربع تهیه گردید .

### ۶-۳-۲: تست انحلال ( Dissolution test )

برای هر نوع فرمولاسیون در هر یک از ۲ محیط انحلال، ۳ قرص از قرصهای تولیدی با فشار ۲۰ انتخاب و تست انحلال بادستگاه شماره ۲ USP و با هم زن پارو انجام شد. در این قسمت محیطهای SGF با pH= ۱/۲ و SIF با pH= ۷/۲ به عنوان محیطهای انحلال در نظر گرفته شد . سرعت دستگاه هم زن ۵۰ دور در دقیقه بود و نمونه ها در ۹۰۰ میلی لیتر از محیط انحلال در دمای ۳۷ ° C سانتی گراد قرار گرفت. در زمانهای ۵ ، ۱۰ ، ۱۵ ، ۲۰ ، ۳۰ ، ۴۵ ، ۶۰ و ۹۰ دقیقه نمونه برداری از محیط انحلال صورت گرفت و پس از هر بار نمونه برداری معادل حجم برداشتی از محیط تست ، حلال مورد نظر به آن افزوده شد تا حجم کلی محیط انحلال تغییر نکند. نمونه های برداشتی از صافی ۴۵ / میکرون عبور داده شد و میزان جذب هر یک از نمونه ها با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر UV در طول موج مناسب تعیین گردید. برای مقایسه انحلال فرمولاسیونهای مختلف از معیار فاکتور تشابه (similarity factor) استفاده شد (۱۱). مطابق تعریف:

$$f_2 = 50 \log \left\{ [1 + (1/n) \sum_{j=1}^n (R_j - T_j)^2]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

## ۳- نتایج

نتایج حاصل از اندازه گیری سرعت انحلال پیروکسیکام از فرمولاسیون های ۱۰٪ و ۵۰٪ که با استفاده از سه گرید آویسل تهیه شده اند در نمودارهای ۱ و ۲ در دو محیط SIF و SGF آمده است. همانطوریکه مشاهده می شود و مطالعات قبلی نیز نشان داده بود (۷) قرص های مایع به جامد سرعت انحلال بهتری در هر دو محیط نسبت به قرص های تهیه شده به روش کمپرسیون مستقیم (DC) از این دارو دارند.

نمودار tensile strength در مقابل فشار اعمال شده بر روی قرص های مایع به جامد در شکل ۳ آمده است. یک رابطه خطی بین tensile strength و فشار کمپرسیون برای تمامی حامل تحت شرایط آزمایش مشاهده می شود — جز آویسل PH 101 که کاهش مقدار tensile strength را بعد از فشار  $80 \text{ kg/cm}^2$  از خود نشان می دهد. نتایج تست ریزش پذیری در جدول ۱ آمده است. همانطوریکه از این جدول مشهود است فرمولاسیونهای حاوی آویسل PH 101 دارای سرعت ریزش بهتری از آویسل PH 200 هستند. نتایج حاصل از اندازه گیری فرسایش قرص های مایع به جامد پرس شده در فشارهای مختلف، شکل ۴ نشان داده شده است. همانطوریکه از نتایج مشهود است در تمام فرمولاسیونها با افزایش فشار کمپرسیون فرسایش قرصها نیز کاهش پیدا می کند که این امر با نتایج سایر مطالعات نیز مطابقت دارد. به منظور بررسی تاثیر گذشت زمان روی سختی، فرسایش و میزان رهش دارو از فرمولاسیون های مایع به جامد و بررسی نشت احتمالی حلال مایع وارد شده به فرمولاسیون، تعدادی از قرصهای سری PLS1، PLS3 و PLS5 انتخاب و به مدت ۶ ماه در دمای آزمایشگاه و دور از نور و رطوبت نگهداری شدند. بعد از این مدت بررسی ظاهری از نظر نشت حلال صورت گرفته و سختی و فرسایش آنها مطابق روش های ذکر شده قبلی مورد بررسی قرار گرفت. تست رهش با همان شرایط و با سه قرص از همان سری انجام گرفت. مشاهدات نشان داد که ظاهر قرص تغییری نداشته و هیچ گونه نشت حلالی مشاهده نگردید.

نتایج حاصل از بررسی سختی در جدول ۳ آمده است. با توجه به این نتایج مشاهده می شود که تفاوت معنی داری بین سختی قرص های تازه تهیه شده ( $2/46 \text{ N}$ ) و قرص های نگه داشته شده ( $12/09 \text{ N}$ )

بروش Fell و Newton (۱۲) مطابق معادله زیر تعیین گردید:

$$T = 2H / \pi D_1 T_1$$

که H سختی قرص،  $D_1$  قطر و  $T_1$  ضخامت قرص (cm) می باشند. سختی، قطر و ضخامت بوسیله دستگاه سختی سنج Erweka مدل 30MD اندازه گیری شدند. این کار در مورد ۱۰ قرص انجام گرفت و میانگین نتایج مورد استفاده قرار گرفت.

## ۱۰-۳-۲: بررسی فرسایش قرص ها

در بررسی فرسایش قرصها از هر نمونه قرص تولیدی، ۱۰ عدد با دستگاه فرسایش سنج تست شد. ۱۰ قرص بدقت وزن شده و در دستگاه قرار داده شود و اجازه داده شد که دستگاه با دور ۲۵rpm و به مدت ۴ دقیقه چرخش کند. بعد از این مدت قرص ها خارج و پس از پاک کردن گرد و غبار قرص ها، دوباره توزین شد و درصد فرسایش با استفاده از رابطه زیر بدست آمد:

$$f = \left( 1 - \frac{W}{W_0} \right) \times 100$$

f: درصد فرسایش

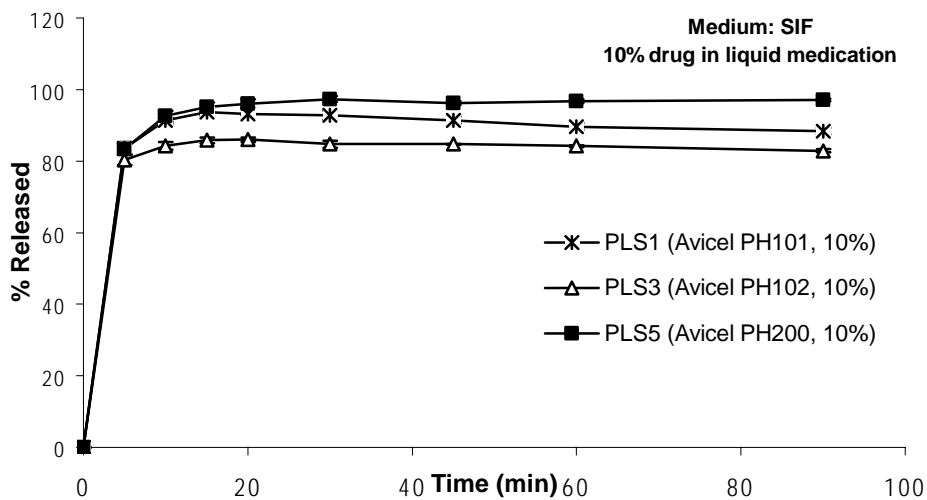
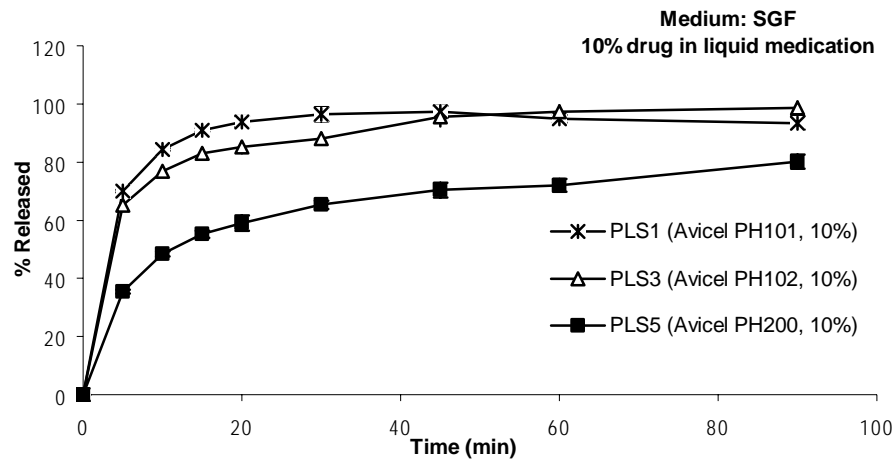
$W_0$ : وزن مجموع ۱۰ قرص قبل از فرآیند فرسایش

W: وزن مجموع ۱۰ قرص بعد از فرآیند فرسایش

## ۱۱-۳-۲: بررسی اثر گذشت زمان بر خصوصیات قرصها

با توجه به این که گذشت زمان می تواند سختی و انحلال قرص ها را تحت تاثیر قرار دهد و از طرفی چون حلال غیر فراری در داخل قرص های مایع و جامد وارد شده است که این حلال می تواند به مرور زمان به بیرون نشت کرده و سختی و انحلال قرص ها را تغییر دهد لذا بررسی تاثیر گذشت زمان روی فرمولاسیون های تهیه شده ضروری به نظر می رسد. تست تاثیر گذشت زمان فقط برای فرمولاسیونهای ۱۰٪ تهیه شده از انواع آویسل صورت گرفت. برای انجام این تست، قرصهای حاصل از این فرمولاسیون ها به مدت ۶ ماه دور از نور و رطوبت نگهداری شد و سپس تست های سنجش سختی و فرسایش مطابق روش های ذکر شده در بالا صورت گرفت. تفاوت های احتمالی در ظاهر قرص ها بررسی شد و تست انحلال در مورد آنها انجام شد.

در سری PLS1 که از آویسل PH 101 تهیه شده اند وجود ندارد (P>0.05).



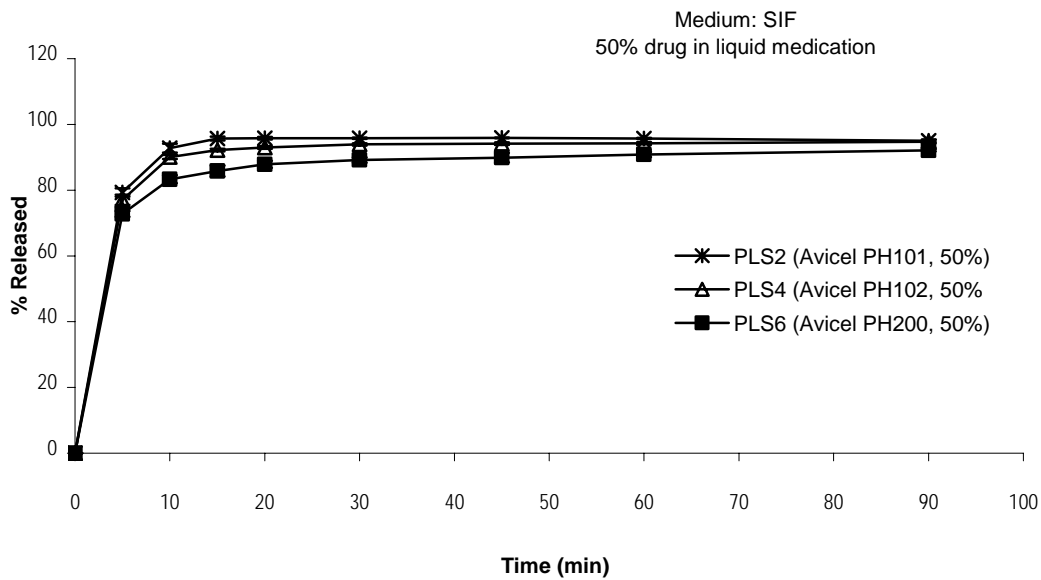
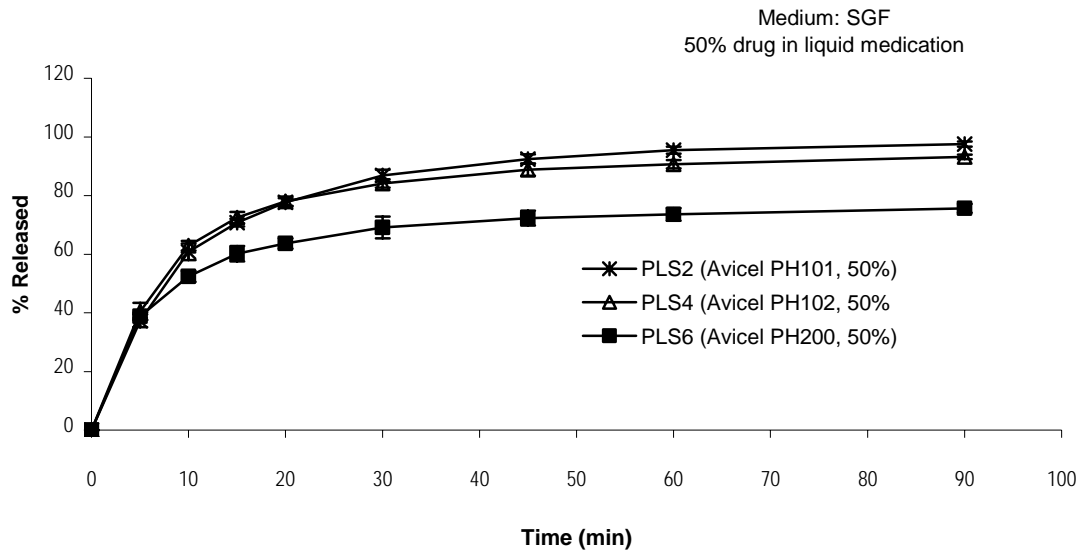
liquid medication %  
SIF(simulated intestinal fluid) (n=3). SGF(simulated gastric fluid)

جدول ۱. مشخصات و نتایج تست ریزش و فرمولاسیونهای تهیه شده

فرمولاسیون	حامل	درصد دارو در liquid medication	سرعت جریان (cm <sup>3</sup> /s)	زاویه سکون (°)
PLS 1	میکروکریستالین سلولز PH 101	۱۰	۶/۵۴ ± ۱/۲۹	۳۵/۴ ± ۰/۶
PLS 2	میکروکریستالین سلولز PH 101	۵۰	۵/۹۰ ± ۰/۳۱	۳۷/۶۷ ± ۰/۸۷
PLS 3	میکروکریستالین سلولز ۱۰۲	۱۰	۴/۴۷ ± ۰/۵۲	۳۸/۲ ± ۰/۴۹
PLS 4	میکروکریستالین سلولز ۱۰۲	۵۰	۵/۱۷ ± ۰/۶۴	۳۶/۳۳ ± ۰/۴۴
PLS 5	میکروکریستالین سلولز ۲۰۰	۱۰	۴/۶۴ ± ۰/۲۰	۳۷/۱۹ ± ۰/۶
PLS 6	میکروکریستالین سلولز ۲۰۰	۵۰	۴/۳۶ ± ۰/۴۰	۳۹/۱۳ ± ۰/۵۴

جدول ۲. اندازه ذره ای گریدهای مختلف میکروکریستالین سلولز

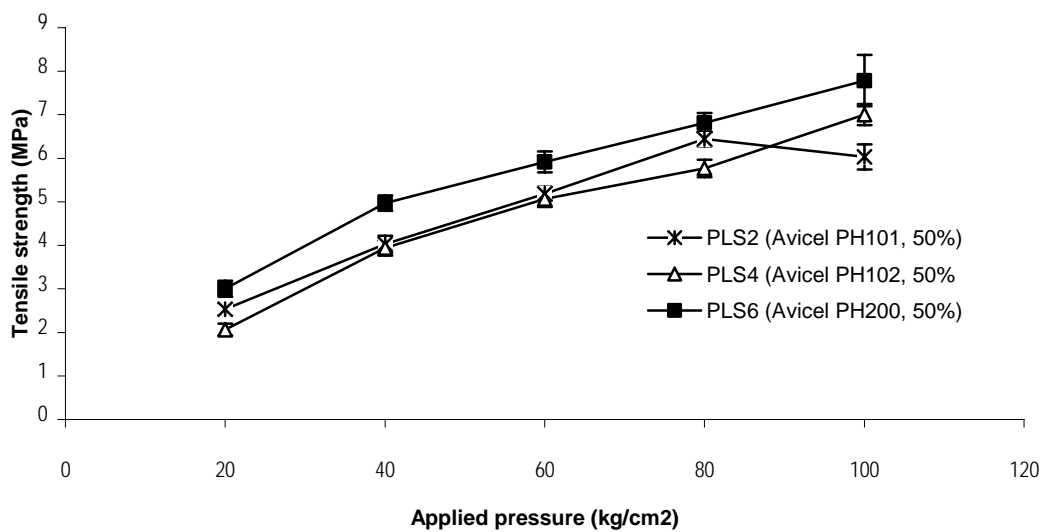
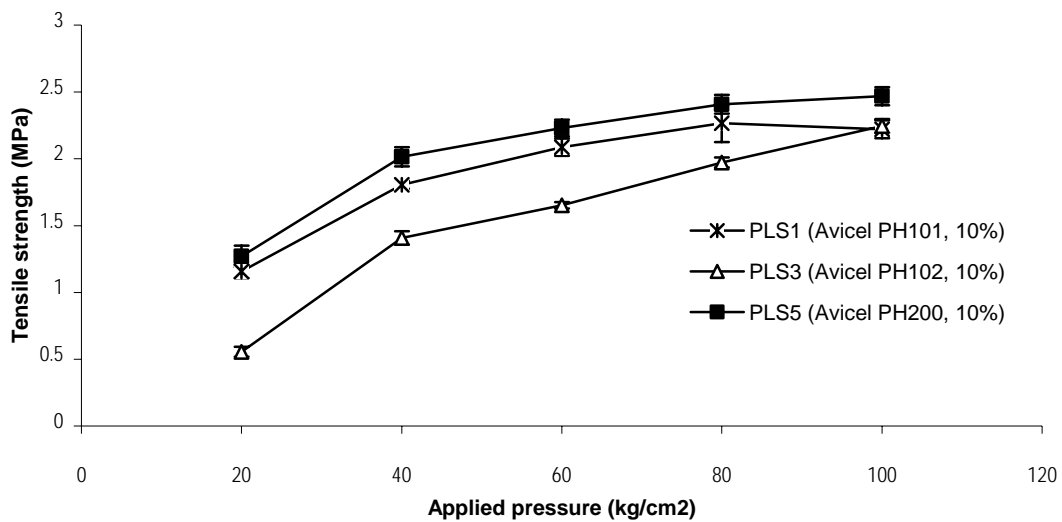
SD	میانگین (μm)	
/	/	میکروکریستالین سلولز PH 101
/	/	میکروکریستالین سلولز PH 102
/	/	میکروکریستالین سلولز PH 200



شکل ۲. پروفایل انحلال قرصهای مایع به جامد پیروکسیکام حاوی ۵۰٪ دارو در liquid medication تهیه شده از گریدهای مختلف آویسل در دو محیط SIF(simulated intestinal fluid) (n=3) و SGF(simulated gastric fluid)

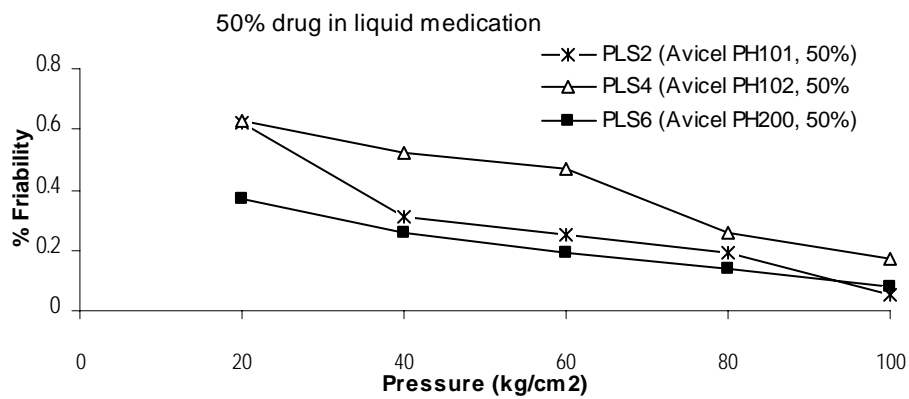
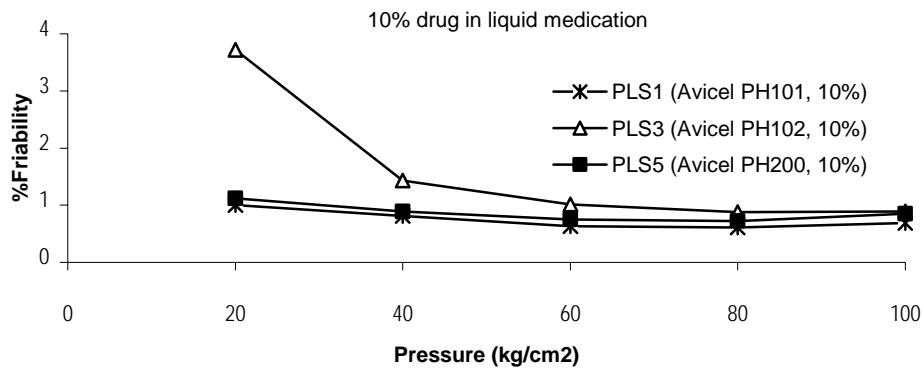
جدول ۳. نتایج سختی قرصهای مایع به جامد تازه تهیه شده و بعد از گذشت زمان

SD	سختی (N)	فرمولاسیون
۲/۴۹	۶۹	PLS-1(fresh)
۱۲/۴۱	۶۲/۲	PLS-1(aged)
۲/۱۷	۳۴/۵	PLS-3(fresh)
۳/۲۲	۳۱	PLS-3(aged)
۴/۱۸	۶۹/۲	PLS-5(fresh)
۳/۳۶	۵۶/۳	PLS-5(aged)

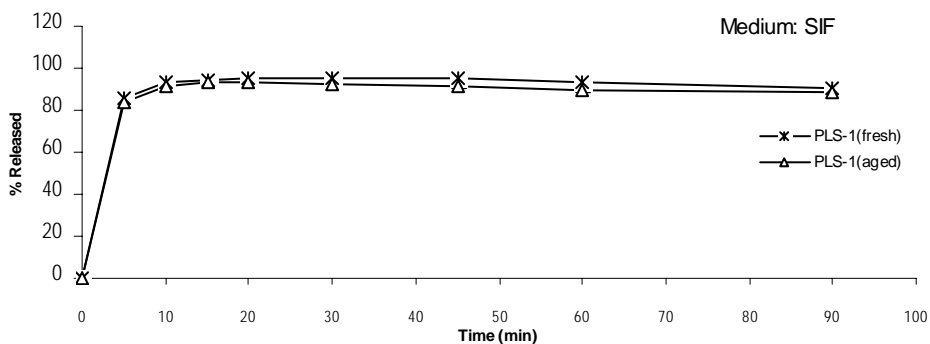
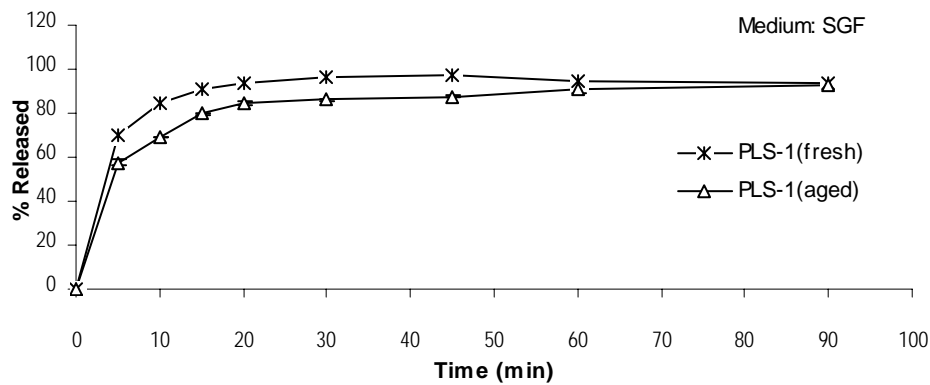


شکل ۳. رابطه بین tensile strength قرصهای مایع به جامد و فشار کمپرسیون برای گریدهای مختلف آویسل (n=10)





شکل ۴. رابطه بین درصد فرسایش قرصهای مایع به جامد و فشار کمپرسیون برای گریدهای مختلف آویسل (n=10)



شکل ۵. تاثیر گذشت زمان بر روی پروفایل انحلال قرصهای مایع به جامد (n=3)

## ۴- بحث

## ۴-۱: تاثیر گرید های مختلف میکرو کریستالین

## سلولز (آویسل) بر روی انحلال

نتایج حاصل از اندازه گیری سرعت انحلال پیروکسیکام از فرمولاسیون های ۱۰٪ و ۵۰٪ که با استفاده از سه گرید آویسل تهیه شده اند در نمودارهای ۱ و ۲ در دو محیط SIF و SGF آمده است. همانطوریکه مشاهده می شود و مطالعات قبلی نیز نشان داده بود (۷) قرص های مایع به جامد سرعت انحلال بهتری در هر دو محیط نسبت به قرص های تهیه شده به روش کمپرسیون مستقیم (DC) از این دارو دارند. ماهیتاً در ذرات اولیه مایع به جامد که بعد از دزانتگراسیون در داخل محیط انحلال پراکنده می شوند دارو به مقدار زیادی به حالت مولکولی پراکنده شده است. در حالیکه در قرص DC، ذرات دارو بصورت میکرونیزه در معرض محیط انحلال قرار می گیرند. بنابراین در قرص های مایع به جامد، سطح تماس دارو با محیط انحلال وابسته به سطح مخصوص آن بوده که در این حالت نسبت به ذرات پیروکسیکام موجود در قرص های DC بیشتر می باشد. بنابراین سرعت انحلال بهتری را در مقایسه با فرمولاسیون های معمولی از خود نشان می دهند. مطابق معادله انحلال کلاسیک نویز - ویتنی (۱۳):

$$D_R = (D/h)S(C_s - C)$$

$D_R$ : سرعت انحلال

CS: محلولیت اشباع دارو در محیط microenvironment

C: غلظت دارو در محیط انحلال

$(C_s - C)$ : اختلاف غلظت

S: سطح تماس موجود برای انحلال

h: ضخامت لایه دیفوزیون ساکن

D: ضریب دیفوزیون

سرعت انحلال دارو نسبت مستقیمی با گرادیان غلظت دارو در لایه دیفوزیون و سطح تماس موجود برای انحلال دارد. از آنجائیکه تمامی فرمولاسیونها در سرعت چرخش ثابتی از پارو (۵۰rpm) و در محیط انحلال یکسانی صورت گرفته است بنابراین می توانیم ضخامت لایه دیفوزیون ساکن و ضریب دیفوزیون مولکولهای دارو را یکسان در نظر بگیریم. بنابراین سرعت انحلال بالای قرصهای مایع به جامد به علت افزایش معنی دار سطح مخصوص پیروکسیکام پراکنده شده می باشد (۵، ۱۴ و ۱۵).

بعلاوه انتظار می رود محلولیت اشباع دارو در محیط microenvironment (Cs) در سیستم های مایع به جامد

افزایش پیدا کند. مسلماً مقدار کم حلال مایع که در هر قرص مایع به جامد وارد شده است برای افزایش محلولیت اشباع دارو در سراسر محیط انحلال کافی نمی باشد لیکن در مقیاس بسیار کوچک و جایی که مقادیر جزئی از محیط انحلال به سطح ذره سیستم مایع به جامد چسبیده تا لایه دیفوزیون ساکن را تشکیل دهد در این محیط کوچک ممکن است که مقادیر نامحدودی از حلال مایع غیر فرار وارد شده به فرمولاسیون همراه با مولکولهای دارو نفوذ یافته و بعنوان کمک حلال با محیط انحلال موجود در لایه دیفوزیون عمل کرده و باعث افزایش محلولیت دارو شود. در نتیجه چنین افزایشی در Cs، می تواند باعث افزایش سرعت انحلال دارو شود (۵ و ۱۴).

همانطوری که از نمودارهای ۱ و ۲ مشاهده می شود غلظت دارو در liquid medication اثرات قابل توجهی بر روی سرعت انحلال دارو دارد. با توجه به این اشکال مشخص می شود که دارو در فرمولاسیون های دارای غلظت ۱۰٪ دارو در liquid medication دارای انحلال بهتری نسبت به غلظت ۵۰٪ است. این تفاوت مشاهده شده را می توان با استفاده از تئوری ذکر شده در مورد اثرات سطح تماس دارو بر روی سرعت انحلال و نقش مایع غیر فرار بعنوان کمک حلال در لایه دیفوزیون توجیه و مورد قضاوت قرار داد. همانطوری که واضح است وضعیت پراکندگی مولکولی و سولوبلیزاسیون دارو در فرمولاسیون های ما متفاوت است.

برای مثال از آنجائیکه محلولیت اشباع پیروکسیکام در PG برابر ۸/۶۸۵ درصد (W/W) است (۷) در حدود ۸۷ درصد داروی موجود در فرمولاسیون ۱۰٪، محلول در حلال مایع موجود در فرمولاسیون بوده در حالیکه این میزان در فرمولاسیون ۵۰٪ حدود ۱۷٪ می باشد. بنابراین می توان انتظار داشت که فرمولاسیون ۱۰٪ سرعت انحلال بهتری را در مقایسه با فرمولاسیون ۵۰٪ از خود نشان دهد که این یافته ها منطبق بر یافته های قبلی می باشد (۵-۳، ۱۴).

نیز همانطور که از نمودارها مشهود است پیروکسیکام در محیط های اسیدی سرعت انحلال کمتری نسبت به محیط با pH= ۷/۲ دارد که علت این امر مربوط به محلولیت دارو در محیط های اسیدی و قلیایی است زیرا محلولیت دارو وابسته به pH محیط بوده و پیروکسیکام در pH های اسیدی محلولیت کمتری نسبت به pH های خنثی و قلیایی دارد.

همانطوری که از نمودارها مشاهده می شود در محیط SIF در هر دو غلظت تفاوت محسوسی بین پروفایل انحلال پیروکسیکام در انواع گرید های آویسل مشاهده نمی شود ( $f_2 > 50$ ). در واقع محلولیت بالا و سرعت انحلال سریع دارو

5 که حاوی ۱۰ درصد دارو هستند) کرده اند. فرمولاسیونهای اول حاوی ۹٪ حلال غیر فرار هستند در حالیکه این میزان برای فرمولاسیون های دوم ۱۵/۴۶ درصد است. پروپیلن گلیکول بعنوان یک چسباننده در غلظتهای کم عمل می کند ولی در غلظتهای بالاتر این حلال می تواند بر روی خواص فشرده‌گی تاثیر گذار بوده و باعث کاهش آن گردد. بنابراین باعث کاهش tensile strength در فرمولاسیونهای 5, 3, PLS1 گردیده است.

مطابق شکل ۳، آویسل PH 200 و PH101 دارای قرصهای سخت تری هستند در حالیکه آویسل PH 102 تولید قرصهای نرم تری کرده است. Sun و Grant (۱۸) ثابت کردند که tensile strength قرصها با کاهش اندازه ذره ای افزایش می یابد که دلیل این امر مربوط به تعداد زیاد نقاط تماس بین ذرات کوچک است. عموماً در طی مرحله کمپرسیون، tensile strength با کاهش اندازه ذرات آویسل افزایش می یابد که علت آن افزایش مناطق بایندینگ و اتصال موجود برای چسبیدن ذرات بهم است (۱۹). بنابراین tensile strength بالاتر قرصهای مایع به جامد حاوی آویسل PH 101 بعنوان حامل در مقایسه با آویسل PH 102 ممکن است به این دلیل باشد. از طرف دیگر Sun, Grant نشان دادند (۱۸) که ذرات بزرگتر در هنگام کمپرسیون تمایل به فراگمانتاسیون داشته و به ذراتی به اندازه ای کوچکتر تبدیل می شوند. بنابراین فراگمانتاسیون ذرات اولیه در مورد آویسل PH 200 ممکن است بعنوان دلیل داشتن tensile strength بالا در مورد قرصهای تهیه شده با آن باشد.

### ۳-۴: تاثیر گرید های مختلف میکرو کریستالین سلولز (آویسل) بر روی جریان پذیری

یکی از محدودیتهای تکنیک مایع به جامد جریان پذیری ضعیف توده پودری است که محلول یا سوسپانسیون دارویی را روی خود حمل می کند. نتایج حاصل از بررسی تعیین سرعت ریزش و زاویه سکون فرمولاسیونهای مایع به جامد در جدول ۱ آمده است. در بررسی روش زاویه سکون، چنانچه این زاویه کمتر از ۳۰ درجه باشد پودر دارای ریزش پذیری آزاد است و زوایای بالای ۴۰ درجه معمولاً بعنوان ریزش پذیری ضعیف در نظر گرفته می شوند (۲۰). با در نظر گرفتن این واقعیت که در فرمولاسیونهای مایع به جامد، سوسپانسیون دارویی روی حامل ها سوار شده است بنابراین مقادیر جریان بدست آمده برای این فرمولاسیونها خوب تلقی می شود. مطابق جدول ۱، فرمولاسیونهایی که حاوی آویسل PH 101 بعنوان حامل هستند خواص ریزش بهتری را نشان می دهند. خواص ریزش پذیری مواد از بسیاری از نیروها و عوامل تاثیر می پذیرند. جامدات به همدیگر جذب می شوند

در این محیط شاید مانع مشاهده تاثیر گرید آویسل بر روی سرعت انحلال باشد ولی در محیط SGF این تفاوت مشهودتر می باشد. در این محیط تفاوتی بین سرعت انحلال دارو در فرمولاسیون های حاوی آویسل PH 101 و PH102 مشاهده نمی شود. ( $f_2 > 50$ ) ولی فرمولاسیون های تهیه شده از آویسل PH200 سرعت انحلال کمتری نسبت به فرمولاسیون قبلی دارد. دلیل این امر شاید بعلاوه تفاوت اندازه ذره ای این حامل باشد. با توجه به نتایج اندازه گیری اندازه ذره ای (جدول ۲) آویسل PH101 دارای اندازه ۷۴ میکرون و آویسل PH102 دارای اندازه ۱۰۸ میکرون بوده در حالیکه آویسل PH200 دارای اندازه ۱۸۲ میکرون می باشد که این نتایج منطبق بر نتایج قبلی است (۱۶ و ۱۷).

با توجه به اینکه محلول یا سوسپانسیون دارو در PG، بر روی این مواد جذب داده شده اند از طرفی با توجه به پائین بودن اندازه ذره‌ای آویسل PH101 و PH102 در مقایسه با PH200 می توان چنین استنباط کرد که سطح تماس داروی سوار شده بر روی آویسل PH101 و PH102 با محیط انحلال خیلی بالاتر از PH200 بوده و مطابق معادله کلاسیک نویز - ویتنی، سرعت انحلال دارو در آنها نیز بالاتر خواهد بود. علت عدم معنی دار بودن سرعت انحلال فرمولاسیون های تهیه شده با آویسل PH101 و PH102 شاید به دلیل نزدیک بودن اندازه ذره ای این مواد بوده باشد که با نتایج حاصل از مطالعه قبلی در این زمینه همخوانی دارد (۱۶ و ۱۷).

### ۲-۴: تاثیر گرید های مختلف میکرو کریستالین سلولز (آویسل) بر روی tensile strength

نمودار tensile strength در مقابل فشار اعمال شده بر روی قرص های مایع به جامد در شکل ۳ آمده است. یک رابطه خطی بین tensile strength و فشار کمپرسیون برای تمامی حامل تحت شرایط آزمایش مشاهده می شود بجز آویسل PH 101 که کاهش مقدار tensile strength را بعد از فشار  $kg/cm^2$  101 از خود نشان می دهد. Sun و Grant (۱۸) نشان دادند که tensile strength قرصهای تهیه شده بوسیله ذرات کوچک تر در مقایسه به ذرات درشت تر، در فشارهای کمتری به حالت پلاتو می رسد که علت این امر مربوط به پرس پذیری بالاتر ذرات کوچک تر است. از آنجائیکه آویسل PH 101 دارای اندازه ذره ای کوچک تری است (جدول ۲) فرضیه بالا می تواند این امر را توجیه نماید.

همانظوری که از شکل مشخص است در فشارهای کمپرسیون یکسان، فرمولاسیونهای PLS2، PLS4 و PLS6 که حاوی ۵۰ درصد دارو در liquid medication هستند تولید قرصهای سخت تری در مقایسه با همتایان خود ( PLS1, 3, )

نتایج حاصل از اندازه گیری فرسایش قرص های مایع به جامد پرس شده در فشارهای مختلف، شکل ۴ نشان داده شده است. همانطوریکه از نتایج مشهود است در تمام فرمولاسیون ها با افزایش فشار کمپرسیون فرسایش قرص ها نیز کاهش پیدا می کند که این امر با نتایج سایر مطالعات نیز مطابقت دارد (۲۱). با توجه به شکل مشخص می شود که قرصهای حاوی ۵۰ درصد دارو در liquid medication دارای فرسایش کمتری در مقایسه با همتایان خود که دارای ۱۰ درصد دارو در liquid medication خود هستند می باشند. با اینکه فرمولاسیونهای ۱۰ درصد دارای میزان بالایی از حلال غیر فرار هستند که می توانند اتصالات بین ذره ای بیشتری را ایجاد کرده و باعث کاهش فرسایش گردند ولی وزن قرصهای این فرمولاسیونها حدود ۵ مرتبه بالاتر از قرصهای ۵۰ درصد بوده (۵۸۲ در مقابل ۱۰۹ به ترتیب برای ۱۰ و ۵۰ درصد دارو) و بعلاوه اینکه این قرصها در دستگاه اندازه گیری فرسایش، از ارتفاع معینی پرتاب می شوند و هر چقدر جرم ماده زیاد تر باشد با نیروی زیادتری به کف محفظه دوار می افتند. که این امر شاید دلیل فرسایش بالای این فرمولاسیون ها نسبت به فرمولاسیون های ۵۰٪ باشد. مطابق شکل ۴، قرصهای تهیه شده از آویسل PH102، دارای بدترین فرسایش می باشد که بخوبی با نتایج حاصل از سختی این قرصها مطابقت دارد.

#### ۴-۵: تاثیر گذشت زمان بر روی سختی و فرسایش و میزان رهش دارو از فرمولاسیون های مایع به جامد

به منظور بررسی تاثیر گذشت زمان روی سختی، فرسایش و میزان رهش دارو از فرمولاسیون های مایع به جامد و بررسی نشت احتمالی حلال مایع وارد شده به فرمولاسیون، تعدادی از قرص های سری PLS1، PLS3 و PLS5 انتخاب و به مدت ۶ ماه در دمای آزمایشگاه و دور از نور و رطوبت نگهداری شدند. بعد از این مدت بررسی ظاهری از نظر نشت حلال صورت گرفته و سختی و فرسایش آنها مطابق روش های ذکر شده قبلی مورد بررسی قرار گرفت. تست رهش با همان شرایط و با سه قرص از همان سری انجام گرفت. مشاهدات نشان داد که ظاهر قرص تغییری نداشته و هیچ گونه نشت حلالی مشاهده نگردید. نتایج حاصل از بررسی سختی در جدول ۳ آمده است. با توجه به این نتایج مشاهده می شود که تفاوت معنی داری بین سختی قرصهای تازه تهیه شده (N) (۶۲/۲±۱۲/۰۹) و قرصهای نگه داشته شده (N) (۶۹±۲/۴۶) در سری PLS1 که از آویسل PH 101 تهیه شده اند وجود ندارد (P>0.05) که با نتایج مطالعات قبلی نیز همخوانی دارد (۲۲ و ۲۳). اما تفاوت p در سری های PLS3 و PLS5 معنی دار بوده و سختی آنها با گذشت زمان کمتر شده است.

و زمانیکه آنها در تماس با همدیگر هستند نیروهای عمل کننده بین ذرات نیروهای سطحی مسلط می باشند. تعداد زیادی نیرو وجود دارند که می توانند در بین ذرات عمل کنند: الف) نیروهای اصطکاک (ب) نیروهای کشش سطحی (ج) نیروهای مکانیکی ایجاد شده بوسیله بهم بافتگی ذرات دارای شکلهای نامنظم (د) نیروهای الکترواستاتیکی (ه) نیروهای کوهزیو یا واندروالسی. تمامی این نیروها می توانند بر خواص ریزش پذیری یک جامد تاثیر گذارند. در ذرات ریز (کوچکتر از ۱۵۰ میکرومتر) اهمیت نیروهای اصطکاک و واندروالسی معمولاً بیشتر است. برای ذرات بزرگتر (بزرگتر از ۱۵۰ میکرومتر) نیروهای اصطکاک معمولاً بر نیروهای واندروالسی غلبه می کنند. همچنین، با افزایش اندازه ذره ای، خواص مکانیکی یا فیزیکی ذرات و خاصیت فشردگی آنها اهمیت پیدا می کند. معمولاً ذرات درشت تر جریان پذیری بهتری را از خود نشان می دهند. سرعت ریزش گریدهای مختلف آویسل خالص به ترتیب برابر ۳۲/۸، ۷/۶۴ و ۱۴ برای آویسل ۱۰۱، ۱۰۲، ۲۰۰ بود که نشان دهنده این است که ذرات بزرگتر دارای سرعت ریزش بالایی هستند که این نتایج منطبق بر مطالعات قبلی نیز هست (۱۶). فرمولاسیونهای تهیه شده یک ریزش پذیری کاهش یافته ای را در مقایسه با حاملهای خالص نشان می دهند. بعلاوه بارگیری سوسپانسیون دارویی (liquid medication) بر سطح این حاملها و نیز بعلاوه اثرات دیواره ای (wall effect)، حلال افزوده شده به فرمولاسیون می تواند باعث افزایش نیروهای کوهزیو و ادهزیو گردد. بنابراین این کاهش سرعت ریزش در مورد فرمولاسیونهای مایع به جامد قابل انتظار بوده و منطبق بر مطالعات قبلی نیز می باشد (۱۷). همانطوریکه از جدول ۱ مشهود است فرمولاسیونهای حاوی آویسل PH 101 دارای سرعت ریزش بهتری از آویسل PH 200 هستند. بعلاوه بالا بودن اندازه ذره ای آویسل PH 200، مقدار زیادی از liquid medication می تواند بر سطح این حاملها در مقایسه با حاملهای دیگر سوار شود. بنابراین بعلاوه اثرات دیواره ای و افزایش نیروهای کوهزیو و ادهزیو (بعلاوه حضور حلال)، کاهش سرعت ریزش در این فرمولاسیونها مشاهده می شود.

#### ۴-۴: تاثیر گریدهای مختلف میکرو کریستالین سلولز (آویسل) بر روی فرسایش

اصطکاک و ضربات وارده از عواملی هستند که باعث سائیدگی، فرسایش و یا خرد شدن قرص می گردد. میزان سائیدگی قرص را می توان با استفاده از دستگاه فرسایش سنج اندازه گیری نمود. در صورتی که کاهش وزن قرص ها پس از تست فرسایش بین نیم تا یک درصد باشد قرص ها جهت بسته بندی مناسب تشخیص داده می شوند.

سخت تری با استفاده از آویسل PH101 و PH200 بعنوان حامل بدست آمد. جریان پذیری فرمولاسیونهای حاوی آویسل PH101 بهتر بود. همچنین این فرمولاسیونها دارای فرسایش قابل قبولی بودند. گذشت زمان تاثیری روی سختی و پروفایل انحلال قرصهای مایع به جامد تهیه شده با آویسل PH101 نداشت. بنابراین نتیجه گیری می شود که آویسل PH101 می تواند بعنوان حاملی مناسب برای تهیه سیستم های مایع به جامد از نقطه نظر داشتن جریان پذیری مناسب، فرسایش و سختی قابل قبول و پروفایل انحلال بهتر در تهیه سیستم های مایع به جامد، مورد استفاده قرار گیرد.

#### ۶- تقدیر و تشکر

از مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به جهت حمایت مالی پروژه تقدیر و قدردانی می شود.

بنابراین پیشنهاد می شود در موقع تهیه فرمولاسیون ها سختی در مقادیر بالاتر از مقادیر فوق تنظیم گردد تا چنانچه افتی در میزان سختی در مدت نگهداری صورت گرفته باشد این مقدار در محدوده قابل قبول بوده باشد. نتایج حاصل از گذشت زمان بر روی انحلال پیروکسیکام در نمودار ۵ آمده است. اگرچه ظاهرا در نمودار، قرصهای نگه داشته شده دارای سرعت انحلال کمتری هستند اما فاکتور تشابه این دو نمودار بالای ۵۰ بوده و این نشان دهنده این است که پروفایل رهش دارو از این دو فرمولاسیون تفاوت محسوسی را نشان نمی دهد. و این بیانگر آن است که پروفایل رهش دارو با گذشت زمان دچار تغییر نمی گردد.

#### ۵- نتیجه گیری

این مطالعه نشان می دهد که در بین گرید های مختلف مورد بررسی آویسل، قرصهای حاوی آویسل PH101 و PH102 پروفایل انحلال بهتری را نشان می دهند. قرصهای

#### References:

- Lobenberg R., Amidon GL., Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards, Eur. J. pharm. Biopharm., 2000,50 (1):3-12.
- Amidon GL, Lennernas H., Shah VP., Crison JR., A theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability, Pharm Res., 1995, 12 (3): 413-20.
- Javadzadeh Y, Siahi-Shadbad M.R., Barzegar-Jalali M., Nakhodchi A., Enhancement of dissolution rate of piroxicam using *Liquisolid* compacts, II Farmaco., 2004, 60(1): 361-365.
- Javadzadeh Y., Siahi-Shadbad M.R., Barzegar-Jalali M., Nakhodchi A. (2005), The effect of type and concentration of vehicles on the dissolution rate of a poorly soluble drug (indomethacin) from *liquisolid* compacts, J. Pharm. Pharmaceut. Sci., 2005,8(1):18-25.
- Spirease S., Sadu s, Grover R., In vitro release evaluation of hydrocortisone *liquisolid* tablets, J. Pharm., Sci., 1998, 87(Jul): 867- 72.
- Spirease S., Jarowski C.I., and Rohera B.D., Powder solution technology: Principle and mechanism, Pharm. Res., 1992,(9): 1351-68.
- Javadzadeh Y., The effect of *liquisolid* technique on dissolution rate of some poorly soluble drugs, PhD thesis, Tabriz University of Medical Sciences., 2004.
- Wade A., and Weller P.J., Handbook of pharmaceutical excipients, second ed., The pharmaceutical press. London., 1994
- USP., (2000).
- Spireas S., Wang T., Grover R., Effect of powder substrate on the dissolution properties of methylcloziazid *liquisolid* compacts, Drug development and industrial pharmacy, 1999,25(2):163-168.
- Costa, P., 2001. An alternative method to the evaluation of similarity factor in dissolution testing. Int. J. Pharm., 220, 77-83.
- Obae K., Iijima H., Imada K., Morphological effect of microcrystalline cellulose particle on tablet tensile strength, Int. J. Pharm., 1999,182, 155-164.
- Noyes A.A and Whitney W.R., The rate of solution of solid substances in their own solutions, Am. Chem., Soc, 1897,(19): 930-934.
- Spirease S., Sodu S., Enhancement of prednisolon dissolution properties using *liquisolid* compacts, Int. J. Pharm., 1998, (166): 177-88.
- Darwish I.A.E, and Elkamel A.H. (2001). Dissolution enhancement of glibenclamid using *liquisolid* tablet technology, Acta. Pharm, 2001,(51):173-810.
- Zhang Y, Law Y, Chakrabarti S., Physical properties and compact analysis of commonly used direct compression binders, AAPS: Pharma Sci Tech, 2003,4(4): 1-11.

17. - Nazzal S., Zaghol A.A., Akhan M., Effect of extragranular microcrystalline cellulose on compaction, surface roughness and in vitro dissolution of a Self- Nanoemulsified solid dosage form of ubiquinone, *Pharmaceutical technology.*, 2002,86-98.
18. Sun C., Grant D.J.W., Effect of initial particle size on the tableting properties of L-lysine monhydrochloride dihydrate powder, *Int. J. Pharm.*, 2001,(215): 221-28.
19. McKenna A. and McCafferty D.F., Effect of particle size on the compaction mechanism and tensile strength of tablets, *J. Pharm. Pharmacol.* 1982,(34): 347-351.
20. Banker G.S., Anderson N.R., Tablets, In: *The theory and practice of industrial pharmacy*, Lachman L., Lieberman H., Kanig J. (editors), Lea & febiger, Philadelphia., 1986, 316-317.
21. Riipi M., Antikainen O., Niskanen T., Yliruusi J., The effect of compression force on surface on structure, crushing strength, friability and disintegration time of erythromycin acistrate tablets, *Eur J Pharm Biopharm Nov.*, 1998,46(3): 339-45.
22. Javadzadeh Y., Siah-Shadbad M.R, Asnaahari S, Nokhodchi A., (2007). Liquisolid technique as a tool For the enhancement of poorly water- soluble drugs and evaluation of their physicochemical properties. *Acta pharmaceutica.*, 2007,(57):99-109.
23. Javadzadeh Y., Jafari-Navimipour B., Nokhodchi A., Liquisolid technique for dissolution rate enhancement of a high dose water-insoluble drug (carbamazepine). *Int J Pharm.*, 2007, 341(1-2):26-34.