

## مقاله پژوهشی

## تهیه‌ی پراکندگی جامد از پاراستامول در پلی وینیل پیرولیدون با حلقه‌ی باز شده و پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ و بررسی ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی آن

حسین عسگری راد<sup>۱</sup>، علی فرموده<sup>۲\*</sup>، آناهیتا رضایی روشن<sup>۲</sup>، محمدجواد رجایی<sup>۲</sup>

۱- گروه فارماسیوتیکس، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲- مرکز تحقیقات علوم دارویی، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۴/۲۳

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۱۱/۰۷

## چکیده

**زمینه و هدف:** پراکندگی جامد (Solid dispersion به اختصار SD) به‌عنوان یک روش مؤثر برای بهبود ویژگی‌های انحلال‌پذیری و فراهمی زیستی داروهای کم محلول در آب به‌طور سنتی مورد استفاده قرار می‌گیرد. هدف از این مطالعه، بهبود میزان انحلال‌پذیری و سرعت انحلال داروی پاراستامول با تکنیک SD است. **مواد و روش‌ها:** پراکندگی‌های جامد تهیه‌شده با استفاده از آزمون حلالیت اشباع، آزمایش آزادسازی دارو در شرایط برون تنی، آزمون آنالیز حرارتی (DSC)، اسپکتروسکوپی مادون قرمز فوریه (FTIR) و عکس‌برداری با میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) مورد ارزیابی قرار گرفتند.

**نتایج:** نتایج تست انحلال‌پذیری نشان‌دهنده افزایش قابل توجهی در حلالیت پاراستامول در مقایسه با داروهای خالص است ( $p < 0.05$ ). پس از گذشت ۱۵ دقیقه، آزادسازی تجمعی در قرص‌های حاوی پراکندگی‌های جامد در مقایسه با قرص‌های حاوی داروی آزاد افزایش یافت ( $p < 0.05$ ). نتایج آزمون FTIR نشان داد که پاراستامول در پراکندگی پلیمری پایدار است. آنالیز حرارتی و تصویربرداری میکروسکوپ الکترونی روبشی نشان دادند که آرایش کریستالی دارو طی فرایند فرمولاسیون ناپایدار می‌شود (ایجاد کریستال‌های آمورف).

**نتیجه‌گیری:** تست اسپکتروسکوپی FTIR نشان‌دهنده‌ی حضور پیوند هیدروژنی بین پاراستامول و پلیمرها در پراکندگی‌های جامد بود و حضور این پیوندها می‌تواند سبب افزایش انحلال‌پذیری دارو گردد. تست آزادسازی نشان داد سرعت آزادسازی دارو از قرص‌های حاوی پراکندگی‌های جامد نسبت به قرص‌های حاوی داروی آزاد به‌طور چشمگیری افزایش یافت و در حضور PVP K25 نتایج بهتری به دست آمد.

**کلمات کلیدی:** پراکندگی جامد، پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰، پلی وینیل پیرولیدون K25، پاراستامول

## مقدمه

می‌توان به تغییر در وضعیت کریستالی داروها (اشکال پلی مورف)، کوچک کردن سایز ذرات، سیستم‌های مایع به جامد و پراکندگی جامد (Solid dispersion به اختصار SD) اشاره نمود (۱). در این میان تهیه‌ی پراکندگی‌های جامد جزو تکنیک‌های جدید و موردپذیرش است. تکنیک اخیر توسط Sekiguchi و همکاران معرفی شد (۲) و به‌طور کلی ساختار آن دارای دو فاکتور اصلی است: یک ماتریکس هیدروفیل و یک دارو لیپوفیل. استفاده از حامل‌های پلیمری برای پراکندگی‌های جامد بسیار موفق بوده است، زیرا با پراکنده شدن مولکول‌های داروها در ماتریکس پلیمری ساختار کریستالی دارو به هم می‌ریزد، به فرم آمورف (بی‌شکل) تبدیل می‌شوند، که معمولاً از سرعت

همواره بهبود فراهمی زیستی خوراکی داروهای کم محلول در آب یکی از چالش‌های اساسی در تهیه‌ی فرمولاسیون‌های دارویی بوده است. جذب خوراکی داروها ارتباط مستقیم با میزان انحلال آن‌ها در آب دارد. داروهای کم محلول در آب در صورت تجویز خوراکی معمولاً در دوزهای بالاتری ارائه می‌شوند تا به غلظت پلاسمایی درمانی برسند. در طی سالیان اخیر، روش‌های متعددی برای افزایش سرعت انحلال و به دنبال آن افزایش فراهمی زیستی داروها معرفی شده‌اند که از این میان

\*نویسنده مسئول: علی فرموده، مرکز تحقیقات علوم دارویی، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

Email: afarmoudeh@yahoo.com

https://orcid.org/0000-0001-5017-6299

ارزیابی جذب UV (در طول موج 250 nm) و با استفاده از منحنی استاندارد جذب-غلظت اندازه‌گیری شد.

### باز کردن حلقه‌ی پیرولیدون پلیمر PVP

برای باز کردن حلقه‌ی پیرولیدون در ساختار PVP از روش ارائه‌شده توسط H. Frank استفاده شد (۱۱). محلول آبی این پلیمر در محیط قلیایی (pH=7-9) به مدت ۴۸ ساعت در دمای ۱۴۰ درجه‌ی سانتی‌گراد قرار گرفت. طی این زمان تعدادی از حلقه‌های پیرولیدون شکسته شده و گروه‌های کربوکسیل شکل گرفتند که در نتیجه‌ی این تغییر ساختار، توانایی ایجاد پیوند هیدروژنی پلیمر بالا رفت (۱۲). پس از کامل شدن این فرایند، آب به کمک روتاری خارج‌شده و رسوب حاصل برای تنظیم pH، مجدد در آب پراکنده شد. محلول در فریزر ۷۰°C منجمد شده و به کمک فریزدرایر کریستال‌های یخ موجود در آن به‌طور کامل خارج شد. در ادامه پودر پلیمر حاصل در نسبت‌های مختلف با سایر اجزای فرمولاسیون مخلوط شد.

### تهیه‌ی پراکنده‌ی‌های جامد با تکنیک تبخیر حلال

پاراستامول و هر یک از پلیمرها (PVP K25 و PEG 4000) با نسبت‌های مختلف (به ترتیب ۱:۱، ۳:۱ و ۵:۱) مخلوط شدند. سپس مخلوط دارو و پلیمر در محلول اتانول و آب (۱:۱) حل شدند تا یک پراکنده‌ی یکنواخت از دارو و پلیمر تهیه شود. به کمک یک روتاری در شرایط خلأ (در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و سرعت چرخش ۵۰ دور در دقیقه) حلال‌ها طی ۲۴ ساعت تبخیر شدند. در ادامه برای حذف حلال‌های باقی‌مانده در نمونه از دستگاه فریز درایر استفاده شد. رسوب به‌دست‌آمده از مرحله‌ی قبل به مدت ۲۴ ساعت در فریزر ۷۰- قرار گرفت. سپس کریستال‌های یخ موجود در نمونه با ایجاد خلأ شدید در فریز درایر تصعید شد. در این مرحله یک فیلم یکنواخت از پراکنده‌ی دارو در بستر پلیمر به دست آمد که پس از آسیاب شدن، از یک الک با سایز منافذ ۱۶۰ میکرون عبور داده شد و پودر یکنواخت از پراکنده‌ی دارو در پلیمر تهیه شد (۱۳، ۱۴).

### افزودن اکسیپیان‌های دیگر

سایر اکسیپیان‌ها مطابق جدول ۱ افزوده شد. نقش هر یک از اکسیپیان‌ها به‌این‌ترتیب است: نشاسته به‌عنوان پرکننده (ایجاد وزن مناسب برای قرص)، تالک و آیزوپیل برای بهبود جریان پذیری در پودرها حین پر کردن ماتریس دستگاه قرص سازی و منیزیم استئارات به‌عنوان لوبریکانت (جلوگیری از چسبیدن

انحلال بالاتری در محیط انحلال برخوردارند. دارو ممکن است به‌صورت مولکولی، به‌صورت کریستال‌های آمورف یا ذرات کریستالی منسجم در بستر پلیمری پراکنده شود (۳)؛ بنابراین انتخاب پلیمر مناسب برای ایجاد پراکنده‌ی دارو- پلیمر در فرمولاسیون پراکنده‌ی‌های جامد دارای اهمیت است. پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) و پلی‌وینیل پیرولیدون (PVP) معمولاً به‌عنوان حامل در تهیه‌ی پراکنده‌ی‌های جامد استفاده می‌شوند (۴-۶). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که این پلیمرها با ایجاد یک فرم آمورف، با سطح انرژی بالا از کریستال‌های دارو می‌توانند در افزایش حلالیت و میزان جذب دارو مؤثر باشند (۱، ۷).

پاراستامول یک داروی ضد درد و ضد تب است و در کاهش دردهای عضلانی، سردرد، درد ناشی از آرتروز و کاهش تب در کودکان استفاده‌ی گسترده‌ای دارد (۸، ۹). پاراستامول در آب سرد کم محلول است (۱۰). با توجه به اثرات ضد درد این دارو، افزایش سرعت انحلال و جذب دارو در بروز سریع‌تر اثرات درمانی آن مؤثر خواهد بود. در این پژوهش پاراستامول با تکنیک پراکنده‌ی جامد با نسبت‌های متنوع در بستر پلیمرهای هیدروفیل (PVP K25 و PEG4000) پراکنده و شکل دارویی قرص از آن‌ها تهیه شد. ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی قرص‌های تهیه‌شده و سرعت رهش دارو از شکل دارویی بررسی و با قرص حاوی داروی خالص مقایسه شد.

## مواد و روش‌ها

### مواد

استامینوفن از شرکت داروسازی البرز خریداری شد. پلیمرهای PVP K-25 و PEG 4000، هیدروکسید سدیم (سود) و دی‌هیدروژن فسفات پتاسیم از شرکت Merck آلمان خریداری شد. تمام حلال‌های مورد استفاده از خلوص بالا برخوردار بودند. آب دیونیزه شده تازه با استفاده از دستگاه میلی پور تهیه گردید.

### بررسی محلولیت اشباع پاراستامول در حضور حامل (PVP K25 و PEG4000)

برای انجام تست محلولیت اشباع ۵۰۰ میلی‌گرم از پودر پاراستامول در حضور مقادیر مختلف از هرکدام از پلیمرهای مورد بررسی در ۱۵ میلی‌لیتر آب دیونیزه پراکنده شد (دمای ۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد). نمونه‌ها به مدت ۲۴ ساعت در دمای ثابت shake شدند. میزان محلولیت اشباع بعد از گذشت این زمان با

جدول ۱- اجزای فرمولاسیون برای تهیه‌ی قرص پاراستامول

شماره‌ی فرمولاسیون	پاراستامول (میلی‌گرم)	PEG 4000 (میلی‌گرم)	PVP K25 (میلی‌گرم)	نشاسته‌ی ذرت (میلی‌گرم)	تالک (میلی‌گرم)	منیزیم استئارات (میلی‌گرم)	آیروزیل (میلی‌گرم)
۱	۱۲۵	۲۵	-	۲۰۵	۵	۵	۵
۲	۱۲۵	۷۵	-	۱۵۵	۵	۵	۵
۳	۱۲۵	۱۲۵	-	۱۰۵	۵	۵	۵
۴	۱۲۵	-	۲۵	۲۰۵	۵	۵	۵
۵	۱۲۵	-	۷۵	۱۵۵	۵	۵	۵
۶	۱۲۵	-	۱۲۵	۱۰۵	۵	۵	۵
۷	۱۲۵	-	-	۲۳۰	۵	۵	۵

قبل و بعد از آزمون محاسبه شد. مطابق دستورالعمل فارماکوپه‌ی آمریکا فرسایش کمتر از ۱٪ مناسب است.

#### آزمون زمان متلاشی شدن قرص‌ها

مطابق دستورالعمل فارماکوپه‌ی آمریکا برای هر فرمولاسیون ۶ قرص در چاهک‌های دستگاه فرسایش سنج (Erweka type TZ 121 apparatus, Heusenstamm, Germany) قرار گرفت. در انتهای هر چاهک یک بافت فلزی با مش مشخص وجود دارد. قرص‌ها توسط قطعه‌ی متحرک دستگاه درون محیط آبی با دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد به سمت بالا و پایین حرکت می‌کنند. زمانی که ساختار قرص آن‌قدر تخریب شود که از منافذ کوچک الک پایینی خارج شود و هیچ قرصی درون چاهک‌ها باقی نماند، زمان متلاشی شدن قرص‌های آن فرمولاسیون در نظر گرفته می‌شود. مطابق دستورالعمل فارماکوپه‌ی آمریکا این زمان برای قرص‌های معمولی و بدون روکش باید در محدوده‌ی ۱۵-۵ دقیقه باشد. در این پژوهش میانگین زمان متلاشی شدن برای هر فرمولاسیون اندازه‌گیری شد.

#### تست آزادسازی دارو

در این تست از دستگاه شماره دو معرفی‌شده در فارماکوپه‌ی آمریکا (Paddle) استفاده شد. از هر فرمولاسیون یک قرص معادل ۵۰۰ میلی‌گرم از دارو به محفظه انحلال حاوی ۵۰۰ میلی‌لیتر از بافر فسفات (pH=6.8) اضافه شد. دمای محیط انحلال در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و سرعت چرخش بخش

قرص به دستگاه قرص سازی حین پرس کردن (۱۶، ۱۵). قرص تمام اکسیپیان‌ها از یک الک با سایز منافذ ۱۶۰ میکرون عبور داده شد و در نهایت اجزای هر فرمولاسیون به‌طور کامل اختلاط یافتند.

#### پرس کردن هر یک از فرمولاسیون‌ها و تهیه‌ی قرص

پودر هر یک از فرمولاسیون‌ها پس از اختلاط کامل تمام اجزا با کمک دستگاه پرس تک سنبه‌ای (Korsch Pressen, Berlin, Germany) قرص تهیه شد. سپس ویژگی‌های فیزیکی قرص‌ها ارزیابی شد.

#### بررسی سختی قرص‌ها

مطابق دستورالعمل فارماکوپه‌ی آمریکا در این تست سختی ۱۰ قرص به‌طور جداگانه به کمک دستگاه سختی سنج (Erweka hardness tester type TBH 30 MD, Heusenstamm, Germany) اندازه‌گیری شد. این دستگاه نیروی لازم برای خرد کردن هر قرص را تحت یک زاویه‌ی مشخص محاسبه می‌کند. میانگین داده‌ها برای هر فرمولاسیون محاسبه شد.

#### آزمون فرسایش قرص‌ها

مطابق دستورالعمل فارماکوپه‌ی آمریکا برای هر فرمولاسیون ۲۲ عدد قرص (معادل ۶/۶ گرم) در دستگاه سختی سنج (Erweka, Germany) قرار داده شد. به مدت ۴ دقیقه با سرعت ۲۵ دور در دقیقه دستگاه به چرخش درآمد. مجموع وزن قرص‌ها

FTIR تعداد ۵ نمونه مورد بررسی قرار گرفت: پودر پاراستامول، PVP K25، PEG 4000، پراکندگی جامد دارو و اهر یک از پلیمرها، نمونه کاملاً پودر و با پتاسیم بروماید (KBr) به طور کامل مخلوط شد. در مرحله‌ی بعد پودر حاصل پرس شد. نیروی پرس سبب ذوب شدن KBr و ایجاد یک پراکندگی یکنواخت از دارو در ماتریکسی از این نمک شد. حاصل قرص بسیار نازک و شفاف است که سپس درون دستگاه قرار گرفت اشعه‌ی فرسرخ از آن عبور کرد.

### بررسی آماری داده‌ها

برای مقایسه‌ی میانگین هر متغیر در فرمولاسیون‌های مختلف از آزمون آماری ANOVA با سطح معناداری ۰/۰۵ استفاده شد. پس از معنی‌دار شدن آزمون ANOVA برای یافتن پاسخی که اختلاف معنادار با بقیه دارد از تست تعقیبی Tukey استفاده شد.

### نتایج

#### ویژگی‌های فیزیکی قرص‌ها

محتوای دارویی قرص‌های تهیه‌شده در تمام فرمولاسیون‌ها در محدوده ۱۱۵-۸۵٪ مقدار مورد انتظار در هر قرص (۲۰ میلی‌گرم) قرار داشت. سختی تمام قرص‌ها در محدوده‌ی ۶۰-۴۰ نیوتن پراکنده‌شده بود. نتایج تست فرسایش نشان می‌دهد میزان ساییده شدن سطح قرص‌ها پس از گذشت ۴ دقیقه (با سرعت چرخش ۲۵ rpm) حدود ۱٪ است. نتایج دو تست اخیر (سختی و فرسایش) نشان می‌دهد که قرص‌های تهیه‌شده از استحکام مناسبی برخوردارند. نتایج تست زمان باز شدن قرص‌ها نشان می‌دهد که تمام قرص‌ها در محدوده‌ی ۵-۸ دقیقه باز می‌شوند که با استاندارد USP مطابقت دارد (جدول ۲).

#### آنالیز حرارتی (DSC)

ترموگرام DSC پودر پاراستامول خالص، PEG 4000، PVP K25 و پراکندگی جامد دارو - پلیمر نمودار ۱ نشان داده‌شده است. ترموگرام DSC پاراستامول خالص پیک گرم‌گیر تیزی در ۱۶۹-۱۷۱ درجه‌ی سانتی‌گراد را نشان می‌دهد که مربوط به ذوب این ماده است و نشان‌دهنده‌ی ماهیت کریستالی این ماده است. ترموگرام پلیمر PEG 4000 پیک گرم‌گیری در 58°C را نشان می‌دهد درحالی‌که PVP K25 پیک پهنی در محدوده‌ی دمایی 50°C تا 130°C نشان می‌دهد که به علت تبخیر رطوبت جذب‌شده توسط این پلیمر است (۱۸). در طیف‌های مربوط به

پاروی دستگاه ۵۰ دور در دقیقه تنظیم شد. در فواصل زمانی پیش تعیین‌شده، حجم مشخصی از محیط انحلال نمونه‌برداری شد. پس از فیلتر شدن، با اندازه‌گیری جذب UV نمونه در طول موج ۲۵۰ نانومتر، میزان داروی آزادشده در محیط انحلال محاسبه شد. نمونه برداشته‌شده در هر فاصله زمانی با همان حجم محیط انحلال تازه جایگزین شد. برای ارزیابی سرعت انحلال، بازده انحلال (DE) محاسبه شد. برای محاسبه‌ی این فاکتور، سطح زیر نمودار غلظت - زمان تا یک‌زمان معین محاسبه‌شده و به صورت کسری از حالتی که کل دارو تا همان زمان آزاد شود بیان می‌گردد (معادله‌ی ۱). در این مطالعه، DE از ۰ تا ۱۵ یا ۱۲۰ دقیقه (به ترتیب به ترتیب ٪ DE15 و ٪ DE120) با استفاده از روش هندسی لوزی (trapezoidal method) محاسبه شد (۱۷).

*Dissolution efficiency (D.E.)*

$$= \frac{\int_{t_1}^{t_2} y. dt}{y100. (t_2 - t_1)} \times 100$$

#### آنالیز حرارتی

وضعیت کریستالی دارو و اکسیپیان‌ها با استفاده از آنالیز حرارتی (DSC (PerkinElmer, Germany) بررسی خواهد شد. در تست آنالیز حرارتی ۵ نمونه مورد بررسی قرار خواهند گرفت: پودر پاراستامول، PVP K25، PEG 4000، پراکندگی جامد دارو و اهر یک از پلیمرها. برای انجام این تست، ۵ میلی‌گرم از هر نمونه برداشته و در داخل پن‌های آلومینیومی دستگاه قرار داده شد. سرعت تغییر دمای دستگاه ۱۰ درجه سانتی‌گراد بر دقیقه و محدوده دمایی ۳۰-۳۰۰ درجه‌ی سانتی‌گراد تنظیم شد.

#### تصویربرداری الکترونی SEM

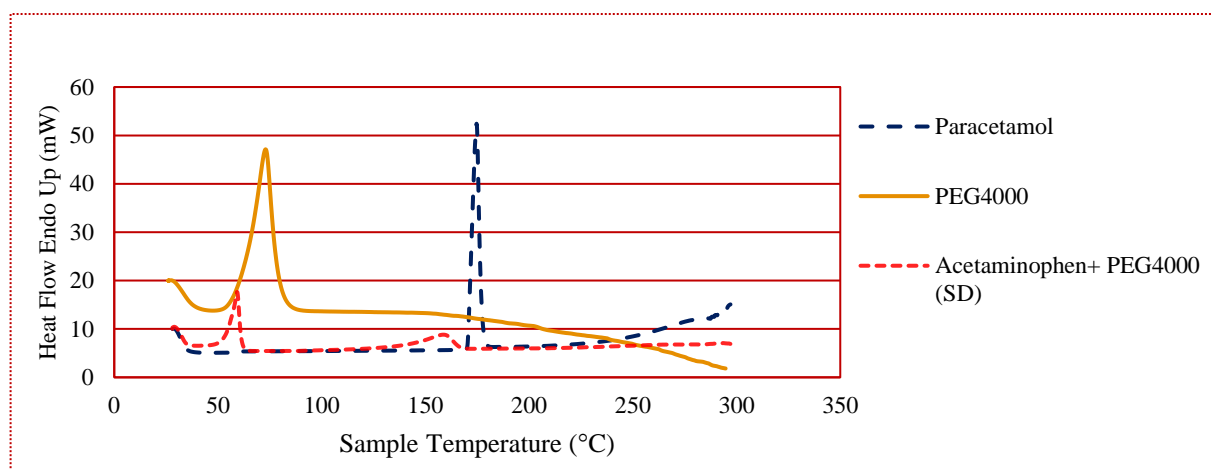
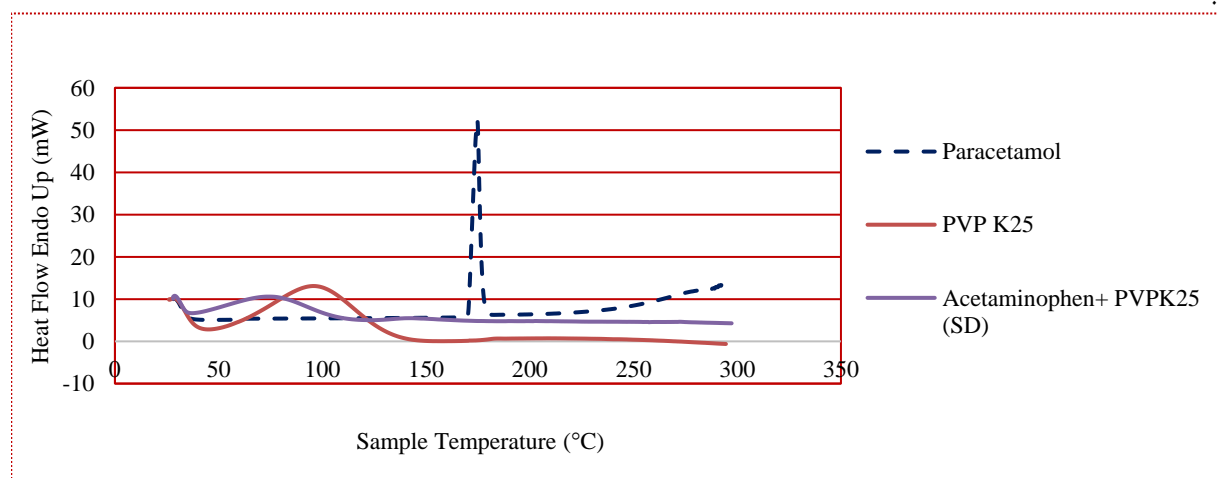
برای بررسی ویژگی‌های سطح ذرات دارو و مورفولوژی کریستال آن‌ها قبل و بعد از تهیه‌ی پراکندگی جامد، تصویربرداری SEM با دستگاه (VEGA TESCAN, Brno, the Czech Republic) انجام گرفت. قبل از آزمایش سطح نمونه با لایه‌ی بسیار نازکی از طلا روکش شد.

#### اسپکتروسکوپی FTIR

برهم‌کنش احتمالی دارو و اکسیپیان‌ها با طیف‌سنجی امواج فرسرخ FT-IR (Biochrom Ltd. Cambridge CB4 OF England) بررسی شد. اسکن نمونه‌ها در بازه‌ی 450-4000  $\text{cm}^{-1}$  با رزولوشن 1  $\text{cm}^{-1}$  انجام شد. در تست اسپکتروسکوپی

**جدول ۲-** ویژگی‌های فیزیکی قرص‌ها شامل: سختی، فرسایش، زمان باز شدن (داده‌ها به صورت میانگین ۳ بار تکرار  $\pm$  انحراف معیار بیان شده‌اند)

شماره‌ی فرمولاسیون	سختی	فرسایش	زمان باز شدن
۱	$71.6 \pm 2/319$	$0.648 \pm 0.006$	$5/273 \pm 0.669$
۲	$72.8 \pm 2/44$	$0.702 \pm 0.007$	$6/11 \pm 1/155$
۳	$73 \pm 2/90.5$	$0.621 \pm 0.006$	$6/111 \pm 0.801$
۴	$73/5 \pm 2/798$	$0.567 \pm 0.006$	$4/515 \pm 0.491$
۵	$73 \pm 2/581$	$0.483 \pm 0.004$	$5/728 \pm 0.493$
۶	$72/2 \pm 2/898$	$0.432 \pm 0.006$	$6/355 \pm 0.413$
۷	$72/7 \pm 2/869$	$0.945 \pm 0.006$	$4/096 \pm 0.645$

**الف**

**ب**

**نمودار ۱-** ترموگرام مربوط به الف: پاراستامول، PEG4000، SD DRUG – PEG 4000، ب: پاراستامول، PVP K25، SD DRUG – PVP K25

دارو به‌طور کامل و به شکل آمورف در بستر پلیمر پراکنده شده است.

### بحث

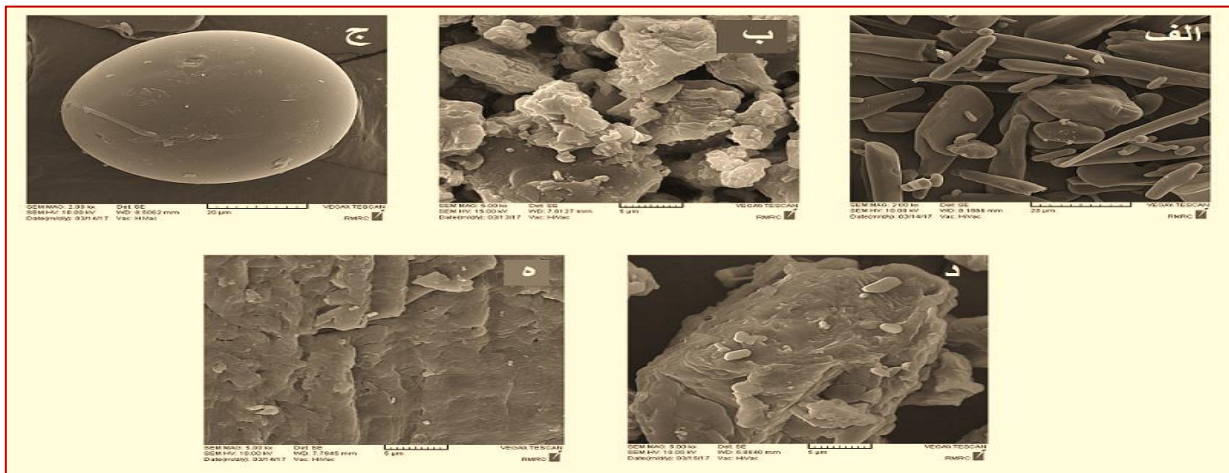
#### مطالعات FT-IR

از طیف‌های FT-IR برای شناسایی مداخلات و پیوندهای احتمالی بین اجزای فرمولاسیون می‌توان استفاده کرد. طیف‌های FT-IR از پودر پاراستامول خالص، PEG 4000، PVP K25 و پراکنندگی جامد دارو - پلیمر در نمودار ۲ نشان داده شده است. در طیف FT-IR مربوط به پودر پاراستامول خالص پیک‌های

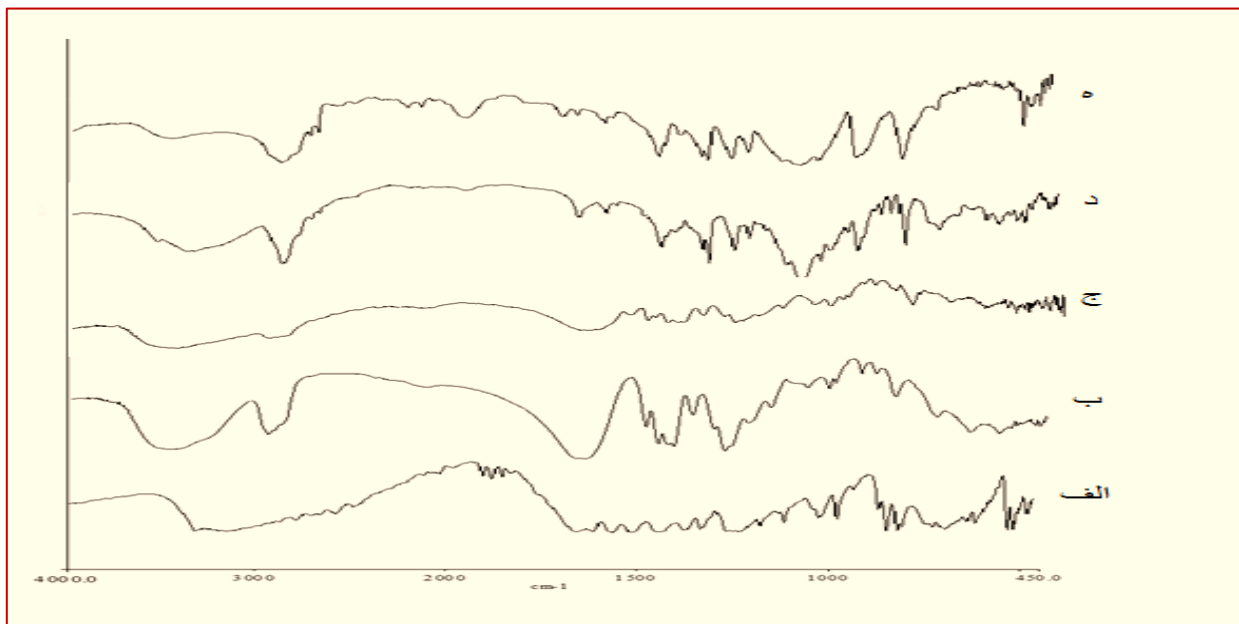
پاراستامول به‌طور کامل محو شد. با پراکنده شدن دارو در ماتریکس پلیمری، دارو از وضعیت کریستالی اولیه و پایدار خارج شده و به شکل آمورف پراکنده می‌گردد (۱۹).

#### بررسی تصاویر میکروسکوپی SEM

در شکل ۱ کریستال‌های پاراستامول به شکل میله‌ای دیده می‌شوند درحالی‌که ذرات پلیمر PEG 4000 وضعیت کریستالی مشخصی ندارند. ذرات پلیمر PVP K25 به‌صورت کروی‌اند و فاقد آرایش مشخص هندسی می‌باشند. پراکنندگی دارو در بستر هر یک از پلیمرها به‌صورت ماتریکسی یکپارچه دیده می‌شود که فاقد آرایش کریستالی اولیه‌ی دارو است و به این معناست که



شکل ۱- تصاویر میکروسکوپ الکترونی SEM. الف. پاراستامول، ب. PEG 4000، ج. PVP K25، د. پراکنندگی دارو در PEG 4000، پراکنندگی جامد دارو در PVP K25

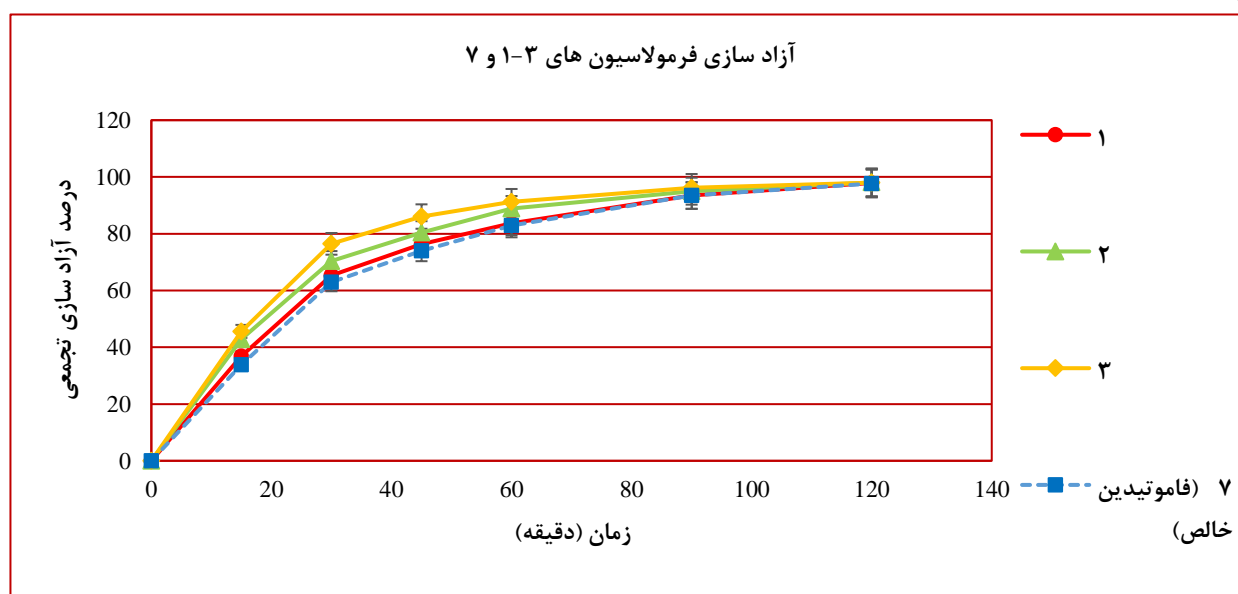


نمودار ۲- طیف FT-IR مربوط به: الف: پاراستامول، ب: PVP K25، ج: SD DRUG - PVP K25، د: PEG4000، ه: SD DRUG - PEG 4000

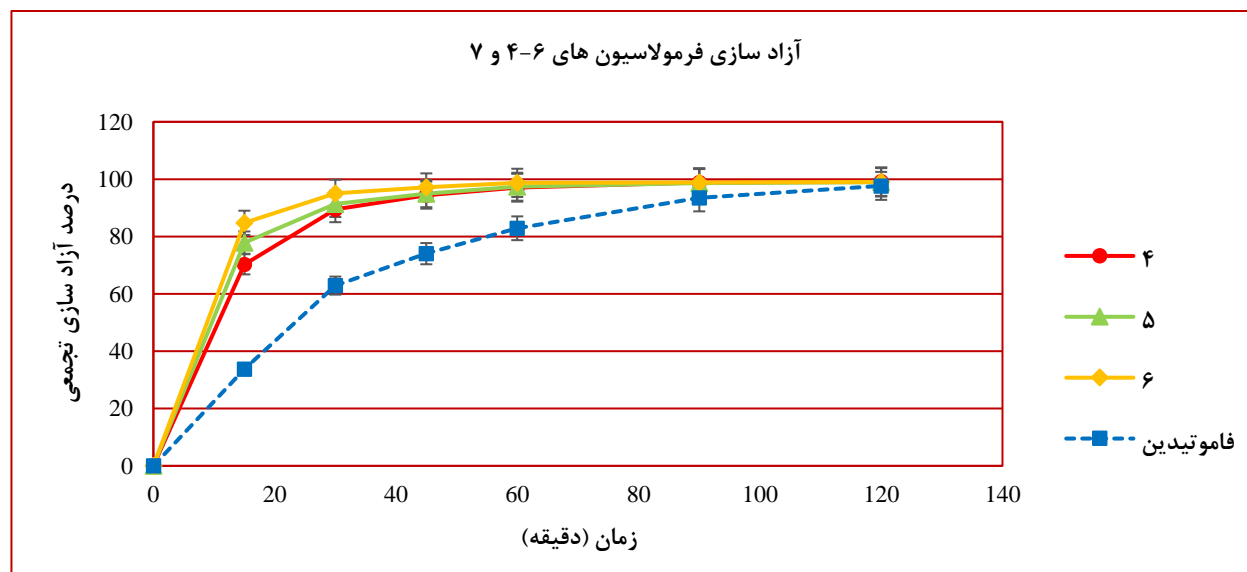
شاخص عبارت بودند از:  $3324\text{ cm}^{-1}$  (OH- کششی)،  $2887\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_3$ ، کششی) و  $1227\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ، کششی)،  $1560\text{ cm}^{-1}$  (N-H، خمشی)،  $1171\text{ cm}^{-1}$  (C-O، کششی). در طیف FT-IR پودر PVP K25 پیک‌های شاخص عبارت بودند از:  $2957\text{ cm}^{-1}$  (C-N، خمشی) و  $1654\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ، کششی). از آنجایی که PVP جاذب رطوبت است حضور یک پیک بزرگ در  $3460\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}-\text{H}$ ، کششی) مربوط به جذب آب در سطح این پلیمر است (۲۰). در طیف FT-IR پودر PEG 4000 پیک‌های شاخص عبارت بودند از:

پاراستامول در PEG 4000، پیک گروه کربونیل دارو جابه‌جاشده و در طول موج  $1608.96\text{ cm}^{-1}$  ظاهر شد که نشان‌دهنده‌ی ایجاد پیوند هیدروژنی بین گروه هیدروکسیل پلیمر و کربونیل دارو است (۲۱، ۲۲). در طیف پراکندگی جامد پاراستامول در PVP K25، حذف گروه هیدروکسیل دارو و کوچک‌تر شدن اندازه‌ی پیک کربونیل پلیمر نشان‌دهنده‌ی ایجاد پیوند هیدروژنی بین

الف



ب



نمودار ۳ - آزادسازی پاراستامول از الف. قرص‌های حاوی داروی خالص و پراکندگی جامد دارو - PEG 4000 ب. قرص‌های حاوی داروی خالص و پراکندگی جامد دارو - PVP K25

پیوند هیدروژنی بین مولکول‌های دارو و پلیمر و تغییر وضعیت کریستالی دارو به فرم آمورف سه مکانیسم مهم در افزایش سرعت انحلال دارو در پراکندگی جامد دارو- پلیمرند (۲۷-۲۹). با توجه به نتایج تست DSC کریستال‌های پایدار اولیه‌ی دارو پس از تهیه‌ی پراکندگی‌های جامد به فرم ناپایدار (آمورف) تبدیل شده‌اند که برای تخریب ساختار کریستال طی انحلال انرژی کمتری نیاز است. همچنین ایجاد پیوند هیدروژنی بین دارو و پلیمر در افزایش سرعت انحلال تأثیرگذار است. طی پژوهشی Sadeghi و همکاران با تکنیک اسپری دای کردن فرم آمورف از کریستال‌های داروی استامینوفن را تهیه کردند و نتایج تست آزادسازی دارو نشان داد فرم آمورف تهیه شده سرعت انحلال بالاتری دارد (۳۰). در پژوهشی دیگر Papageorgiou و همکاران پراکندگی جامد داروی نیمودیپین در PEG 4000 تهیه کردند. نتایج نشان داد که سرعت آزادسازی دارو از پراکندگی جامد نسبت به شکل دارویی حاوی مخلوط فیزیکی افزایش یافت (۳۱).

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان‌دهنده افزایش انحلال‌پذیری و سرعت انحلال پاراستامول در فرمولاسیون‌های حاوی پراکندگی دارو در PEG 4000 و PVP K25 است. خصوصیات فیزیکی توسط مطالعات DSC، SEM و FTIR نشان داد که افزایش انحلال‌پذیری پاراستامول از پراکندگی جامد دارو- پلیمر، به علت تخریب ساختار کریستالی پایدار دارو رخ داده است. مطالعات FTIR همچنین نشان داد بین دارو - پلیمر پیوند هیدروژنی شکل گرفته است که این پدیده در افزایش سرعت انحلال دارو در محیط انحلال مؤثر است. در مجموع تکنیک پراکندگی جامد با روش ذوبان روشی ساده و کارآمد برای افزایش سرعت انحلال پاراستامول و در نتیجه کوتاه شدن زمان رسیدن دارو به گردش خونی سیستمیک است. لازم به ذکر است که این تکنیک در مورد بسیاری از داروها قابل اجرا است.

### تشکر و قدردانی

این مقاله بر اساس نتایج پایان‌نامه‌ی دکترای عمومی داروسازی مصوب در دانشگاه علوم پزشکی مازندران با کد ۷۵۲ به نگارش درآمده است. نویسندگان این مقاله از معاونت پژوهشی دانشگاه

این دو گروه است (۲۳). ظاهر شدن پیک وسیع در محدوده‌ی  $3000-3500 \text{ cm}^{-1}$  نشان‌دهنده‌ی حضور پیوند هیدروژنی در ترکیب مورد بررسی است (۲۴، ۲۵). با مقایسه‌ی طیف مربوط به پراکندگی جامد دارو در هر یک از پلیمرها، پیک ظاهر شده محدوده‌ی  $3000-3500 \text{ cm}^{-1}$  برای پراکندگی جامد دارو - PVP K25 نسبت به دارو - PEG 4000 وسیع‌تر است که نشان‌دهنده‌ی شکل‌گیری تعداد بیشتری پیوند بین دارو و PVP K25 است. گروه‌های عاملی مهم ساختمان دارو در پراکندگی‌های دارو- پلیمر در ابعاد کوچک و پهن‌تر ظاهر شدند که نشان می‌دهد ساختار شیمیایی دارو طی فرایند ساخت تخریب نشده اما وضعیت کریستال‌های اولیه تغییر کرده و فرم آمورف شکل گرفته است (۲۶) این یافته‌ها همسو با نتایج تست DSC است و نشان‌دهنده‌ی پراکندگی مناسب دارو در بستر پلیمر است.

### انحلال‌پذیری

نتایج تست انحلال‌پذیری پاراستامول نشان می‌دهد با افزایش مقدار هر یک از پلیمرها (PEG یا PVP)، حلالیت اشباع دارو در آب افزایش می‌یابد. در فرمولاسیون‌های حاوی پراکندگی جامد، حلالیت اشباع پاراستامول نسبت به فرمولاسیون‌های حاوی داروی آزاد به‌طور معناداری افزایش یافت ( $P < 0.05$ ). لازم به ذکر است انحلال‌پذیری دارو در حضور PVP نسبت به PEG بیشتر افزایش یافت. با توجه به نتایج آزمون FTIR با ایجاد پیوند هیدروژنی بین دارو و پلیمر انحلال‌پذیری دارو در آب افزایش یافته است. همچنین نتایج این آزمون نشان می‌دهد بین مولکول‌های استامینوفن و PVP K25 پیوند هیدروژنی بیشتری برقرار شده که می‌تواند دلیلی بر انحلال‌پذیری بیشتر دارو در حضور این پلیمر باشد.

### تست آزادسازی دارو

در این تست درصد آزادسازی دارو از قرص به‌صورت تجمعی پس از گذشت زمان‌های مشخصی از شروع تست اندازه‌گیری شد. با رسم غلظت داروی آزاد شده در برابر زمان‌های مورد بررسی نمودار غلظت- زمان به دست آمد (نمودار ۳). پس از گذشت ۱۵ دقیقه درصد آزادسازی دارو از قرص‌های حاوی پراکندگی جامد دارو در هر یک از پلیمرها به‌طور معناداری نسبت به قرص‌های حاوی داروی خالص بیشتر بود ( $P < 0.05$ ). به‌صورت کلی سرعت رهش دارو از قرص‌های حاوی پراکندگی جامد بیش از داروی خالص بود. با پراکندگی مولکول‌های دارو در بستر پلیمر، ایجاد

### تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافی را اعلام نکرده اند.

علوم پزشکی مازندران به دلیل حمایت و تأمین بودجه‌ی این طرح کمال تشکر را دارند.

### References

1. Khan A, Iqbal Z, Shah Y, Ahmad L, Ullah Z, Ullah A. Enhancement of dissolution rate of class II drugs (Hydrochlorothiazide); a comparative study of the two novel approaches; solid dispersion and liquid-solid techniques. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 201. 650\_7(6):23-5
2. Sekiguchi K, Obi N. Studies on Absorption of Eutectic Mixture. I. A Comparison of the Behavior of Eutectic Mixture of Sulfathiazole and that of Ordinary Sulfathiazole in Man. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1961;9(11):866-72.
3. Chiou WL, Riegelman S. Preparation and dissolution characteristics of several fast-release solid dispersions of griseofulvin. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1969;58(12):1505-10.
4. Ng CL, Lee S-E, Lee J-K, Kim T-H, Jang WS, Choi J-S, et al. Solubilization and formulation of chrysosplenol C in solid dispersion with hydrophilic carriers. *International journal of pharmaceutics*. 2016;512(1):314-21.
5. Vasconcelos T, Marques S, das Neves J, Sarmiento B. Amorphous solid dispersions: rational selection of a manufacturing process. *Advanced drug delivery reviews*. 2016;100:85-101.
6. Lee H-J, Kim J-Y, Park S-H, Rhee Y-S, Park C-W, Park E-S. Controlled-release oral dosage forms containing nimodipine solid dispersion and hydrophilic carriers. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2017;37:28-37.
7. Sinha S, Ali M, Baboota S, Ahuja A, Kumar A, Ali J. Solid dispersion as an approach for bioavailability enhancement of poorly water-soluble drug ritonavir. *Aaps Pharmscitech*. 2010;11(2):518-27.
8. Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Current medical research and opinion*. 2009;25(9):2207-22.
9. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, Pinheiro MB, Lin C-WC, Day RO, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *bmj*. 2015;350:h1225.
10. O'Neil MJ. *The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*: RSC Publishing; 2013.
11. Frank H. The lactam-amino acid equilibria for ethylpyrrolidone and polyvinylpyrrolidone. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 1954;12(1):565-75.
12. Baganizi DR, Nyairo E, Duncan SA, Singh SR, Dennis VA. Interleukin-10 Conjugation to Carboxylated PVP-Coated Silver Nanoparticles for Improved Stability and Therapeutic Efficacy. *Nanomaterials*. 2017;7(7):165.
13. Patel R, Patel M. Physicochemical characterization and dissolution study of solid dispersions of Lovastatin with polyethylene glycol 4000 and polyvinylpyrrolidone K30. *Pharmaceutical development and technology*. 2007;12(1):21-33.
14. Park SH, Song I-S, Choi M-K. Preparation and Characterization of Quercetin-Loaded Solid Dispersion by Solvent Evaporation and Freeze-Drying Method. *Mass Spectrometry Letters*. 2016;7(3):79-83.
15. Jivraj M, Martini LG, Thomson CM. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharmaceutical science & technology today*. 2000;3(2):58-63.
16. Pingali K, Mendez R, Lewis D, Michniak-Kohn B, Cuitino A, Muzzio F. Mixing order of glidant and lubricant-influence on powder and tablet properties. *International journal of pharmaceutics*. 2011;409(1-2):26. 9-77.
17. Khan K. The concept of dissolution efficiency. *Journal of pharmacy and pharmacology*. 1975;27(1):48-9.
18. Asgarirad H FA, Mohammadi J. Enhancement of Dissolution Rate of Acetaminophen Tablet using Solid Dispersions with Polyethylene Glycol 4000 and Polyvinylpyrrolidone K25. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2018;50(1):188-96.
19. Trivedi M, Patil S, Shettigar H, Bairwa K, Jana S. Effect of biofield treatment on spectral properties of paracetamol and piroxicam. *Chemical Sciences Journal*. 2015 Jul 13;6:98.
20. Bashpa P, Bijudas K, Tom A, Archana P, Murshida K, Banu K, et al. Polymorphism of paracetamol: A comparative study on commercial paracetamol samples. *Int J Chem Studies*. 2014;1:25-9.
21. Khanmohammadi M, Garmarudi A, Moazzen N, Ghasemi K. Qualitative discrimination between paracetamol tablets made by near infrared spectroscopy



and chemometrics with regard to polymorphism. *Journal of Structural Chemistry*. 2010;51(4):663-9.

22. Khan S, ElShaer A, Rahman AS, Hanson P, Perrie Y, Mohammed AR. Systems biology approach to study permeability of paracetamol and its solid dispersion. *International journal of pharmaceutics*. 2011;417(1-2):272-9.

23. Sekizaki H, Danjo K, Eguchi H, Yonezava Y, Sunada H, Otsuka A. Solid-state interaction of ibuprofen with polyvinylpyrrolidone. *Chemical and pharmaceutical bulletin*. 1995;43(6):988-93.

24. Chen J. Novel H-bond donor polymers for layer-by-layer self-assembly multilayered films: Lyon, INSA; 2013.

25. El Maghraby GM, Elsergany RN. Fast disintegrating tablets of nisoldipine for intra-oral administration. *Pharmaceutical development and technology*. 2014;19(6):641-50.

26. Andrews GP, AbuDiak OA, Jones DS. Physicochemical characterization of hot melt extruded bicalutamide-polyvinylpyrrolidone solid dispersions. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2010;99(3):1322.

27. Ford JL. The current status of solid dispersions. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*. 1986;61(3):69-88.

28. Tantishaiyakul V, Kaewnopparat N, Ingkatawornwong S. Properties of solid dispersions of piroxicam in polyvinylpyrrolidone K-30. *International journal of pharmaceutics*. 1996;143(1):59-66.

29. Akiladevi D, Shanmugapandiyan P, Jebasingh D, Basak S. Preparation and evaluation of paracetamol by solid dispersion technique. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2011;3(1):188-91.

30. Sadeghi F, Torab M, Khattab M, Homayouni A, Garekani HA. Improvement of physico-mechanical properties of partially amorphous acetaminophen developed from hydroalcoholic solution using spray drying technique. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2013;16(10):1100.

31. Papageorgiou GZ, Bikiaris D, Karavas E, Politis S, Docoslis A, Park Y, et al. Effect of physical state and particle size distribution on dissolution enhancement of nimodipine/PEG solid dispersions prepared by melt mixing and solvent evaporation. *The AAPS journal*. 2006;8(4):E623-31.

**Original Article****Preparation and Characterization of Paracetamol Solid Dispersions Using Ring-opened PVP and PEG 4000**Asgarirad H<sup>1</sup>, farmoudeh A<sup>2\*</sup>, Rezaei-roshan A<sup>2</sup>, rajaee MJ<sup>2</sup>

1. Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

2. Pharmaceutical Sciences Research Centre, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Received: 27 Jan 2019

Accepted: 14 Jul 2019

**Abstract**

**Background & Objective:** Solid dispersions (SDs) have been traditionally used as an effective method for improving the dissolution properties and bioavailability of poorly water-soluble drugs. The aim of this study was to improve the solubility and dissolution rate of paracetamol by SD technique.

**Materials & Methods:** The prepared SDs were evaluated by saturation solubility test, In-vitro drug release test, differential scanning calorimetry (DSC), Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), and scanning electron microscopy (SEM).

**Results:** The prepared SDs exhibited a statistically significant increase in the solubility of paracetamol compared to that of the free drug ( $p < 0.05$ ). After 15 min, SD tablets had an enhanced cumulative drug release compared to tablets of the free drug ( $p < 0.05$ ). FTIR study revealed that paracetamol was stable in polymeric dispersions. DSC and SEM microscopy showed that the drugs crystallinity was decreased during the preparation process (amorphous crystal formation).

**Conclusion:** The FTIR spectroscopic test revealed the presence of intermolecular hydrogen bonding between paracetamol and the polymers in the SDs, which could increase the aqueous solubility of the drug. The DSC analysis indicated that the drug was in the amorphous state when dispersed in the polymers. Dissolution studies indicated that the dissolution rates markedly increased in the SDs compared to those of paracetamol alone, and better results were obtained with PVP K25.

**Keywords:** Solid dispersion, PEG 4000, PVP K25, Paracetamol

\*Corresponding Author: farmoudeh Ali, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

E-mail: Afarmoudeh@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0001-5017-6299>