

اثر وزن مولکولی کیتوسان بر مقدار آزادسازی داروی پردنیزولون سدیم فسفات از ریزگویهای کیتوسان تهیه شده با خشک کن افشانه ای**

The Effect of Chitosan Molecular Weight on the Rate of Drug Release of Prednisolone Sodium Phosphate from Chitosan Microspheres Prepared by Spray Dryer

حمید مهدوی*، سید مجتبی تقی زاده، هوری میوه چی، فرزانه احمد خان بیگی

تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، پژوهشکده علوم، گروه سامانه های نوین دارو رسانی، صندوق پستی ۱۴۹۶۵/۱۱۵

دریافت: ۸۴/۹/۸، پذیرش: ۸۴/۱۰/۲۰

چکیده

در این پژوهش، ریزگویهای کیتوسان با وزن مولکولی متفاوت با استفاده از خشک کن افشانه ای تهیه شدند. شکل شناسی، توزیع اندازه ذرات، مقدار آزادسازی داروی پردنیزولون به عنوان داروی مدل و بر هم کنشهای دارو با پلیمر به وسیله میکروسکوپ الکترون پویشی، پراکندگی نور لیزر، دیفوزیون سل و گرماسنجی پویشی تفاضلی مطالعه شد. نتایج نشان می دهد که شکل ذرات بدست آمده کاملاً کروی با سطحی چروک خورده است. اندازه ریزگویهای کیتوسان با وزن مولکولی زیاد بزرگتر از ذرات با وزن مولکولی کم است. متوسط اندازه ذرات ریزگویها با افزایش وزن مولکولی از ۱/۳ به ۹/۱۱ افزایش یافته است که این موضوع را می توان به افزایش گرانی محلول کیتوسان با وزن مولکولی زیاد نسبت داد. سرعت آزادسازی داروی پردنیزولون سدیم فسفات از ریزگویهای حاصل از کیتوسان با وزن مولکولی زیاد به دلیل ساختار متراکم و زیاد بودن گرانی محلول آنها کمتر از ریزگویهای حاصل از کیتوسان با وزن مولکولی کم است. همچنین، نتایج بدست آمده از گرماسنجی پویشی تفاضلی نشان دهنده بر هم کنشهای گروههای فسفات از دارو با گروههای آمین پلیمر کیتوسان است.

واژه های کلیدی

کیتوسان، ریزگوی، خشک کن افشانه ای، پردنیزولون سدیم فسفات، آزادسازی کنترل شده

مقدمه

جایگاه ویژه ای در سامانه های نوین دارورسانی پیدا کرده است.

برخی از پژوهشگران نشان داده اند که ذرات در مقیاس نانو و میکرو تمایل شدیدی به تجمع در مناطق التهابی دارند [۱-۳]. همچنین، پژوهشگران به روشهای مختلف، ریزگویهای کیتوسان را به

کیتوسان کوپلیمری است که از پوسته خرچنگ و میگو بدست می آید. این کوپلیمر متشکل از واحدهای N-استیل گلوکوزآمین و گلوکوزآمین است که در ساختار ۱ نشان داده شده است. کیتوسان با داشتن خواص عالی همچون زیست سازگاری زیاد و توانایی تخریب آنزیمی

Key Words

chitosan, microsphere, spray dryer, prednisolone sodium phosphate, controlled release

* مسئول مکاتبات، پیام نگار: h.mahdavi@ippi.ac.ir

** بخشی از مطالب این مقاله در سمینار بین المللی علوم و تکنولوژی پلیمر ۲۰۰۵ ISPST ارائه شده است.

دالتون) به ترتیب با درجه استیل زدایی ۶۵ و ۶۱ درصد ساخت شرکت Fluka، استیک اسید محصول شرکت Merck ساخت آلمان و پردنیزولون سدیم فسفات از شرکت Sina Pharm ساخت آلمان استفاده شد.

دستگاهها

در این پژوهش، برای تهیه ریزگوییهای کیتوسان، شکل شناسی، توزیع اندازه ذرات بدست آمده و مقدار آزادسازی دارو به ترتیب از دستگاههای خشک کن افشانه ای ساخت شرکت Buchi مدل B1۹۱ آلمان، میکروسکوپ الکترون پویشی ساخت شرکت Cambridge مدل ۳۶۰، پراکندگی نور لیزری ساخت شرکت Sematech فرانسه، دیفوزیون سل Side-Bi-Side Cells ساخت شرکت Perme Gear آمریکا استفاده شد. همچنین، طیف سنج فرابنفش ساخت شرکت Genesys آمریکا و گرماسنج پویشی تفاضلی ساخت شرکت Polymer Lab و گرانروی سنج Ubbelohde مدل ۲C به کار گرفته شد.

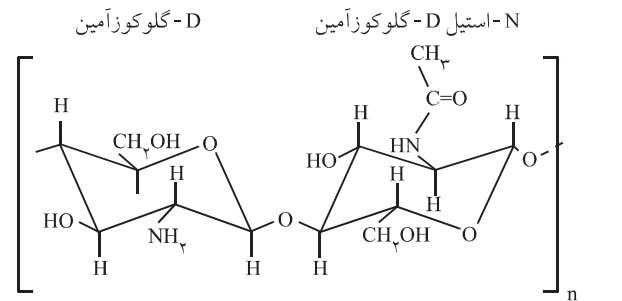
روشها

تهیه ریزگوییهای کیتوسان

آزمونهای اولیه برای تعیین غلظت بهینه کیتوسان برای ایجاد ریزگوییهای مناسب از نظر عدم کلوخه شدن و خیس بودن ذرات انجام شد. به همین منظور به محلول آبی دارای ۲ درصد وزنی حجمی استیک اسید به ترتیب ۰/۵، ۱ و ۲ درصد کیتوسان با وزن مولکولی زیاد و کم اضافه شد. در همه فرمولبندیها پردنیزولون سدیم فسفات به عنوان داروی مدل با غلظت ۰/۱ درصد وزنی حجمی نیز در استیک اسید ۲ درصد استفاده شد. فرمولبندیهای تهیه شده در دستگاه خشک کن قرار گرفت و در شرایط تجربی شامل افشاندن: ۱۰۰ درصد، دمای داخلی: ۱۵۰°C، جریان هوای پاششی: ۷۲ m³/min و فشار: ۸۰۰ bar ریزگوییهای کیتوسان بدست آمد.

در شرایطی غیر از موارد ذکر شده مشکلاتی از قبیل مسدود شدن افشانک، خشک نشدن ذرات بدست آمده و در نهایت نامناسب بودن شکل شناسی ذرات ایجاد می شود.

در درصدهای زیاد کیتوسان (۷/۵ درصد وزنی حجمی) گرانروی به حدی بود که عمل افشاندن با مشکل روبرو می شد. همچنین، در درصدهای کم کیتوسان (۰/۵ درصد وزنی حجمی) با کاهش گرانروی ریزگوییهای خیس و آبدار و با بازده کم در محفظه بدست می آمد. اما، غلظت ۱ درصد کیتوسان در هر دو وزن مولکولی گرانروی مناسبی برای افشاندن داشت. در این درصد ریزگوییهای خشک و با بازده مناسب بدست آمد (جدول ۱).



ساختار ۱ ساختار شیمیایی کیتوسان.

عنوان حاملهای دارویی تهیه کرده اند. از آن جمله می توان به ریزگوییهای کیتوسان تهیه شده به وسیله عامل شبکه ای کننده گلو تار آلدهید همراه با روش امولسیون اشاره کرد [۴-۶].

روشهای دیگر همچون روش امولسیون/تبخیر حلال و استفاده از دستگاه خشک کن افشانه ای برای تهیه ریزگوییهای کیتوسان استفاده شده است [۷،۸]. کولیت اولسرو بیماری روده ای است که منجر به التهاب و زخم شدن روده می شود و داروهای کورتیکواستروئیدی همچون پردنیزولون از تجمع سلولهای التهابی در ناحیه التهاب جلوگیری کرده، با مهار فاگوسیتوز و ساخت و آزاد شدن واسطه های شیمیایی التهاب، اثرات ضد التهابی خود را اعمال می کنند. به همین دلیل، پژوهشهای گسترده ای در استفاده از ریز ذرات برای هدفمند کردن کورتیکواستروئیدها که به شکل عمومی برای درمان ضایعات التهابی کولیت اولسرو استفاده می شوند، انجام گرفته است.

اگرچه پژوهشگرانی همچون برتهلد و همکارانش [۹] توانستند ریزگوییهای کیتوسان دارای داروی پردنیزولون را با روش رسوب دهی بدست آورند. ولی، روش خشک کن افشانه ای به دلایل متعددی همچون توانایی تولید پیوسته ریزگوییها، سرعت زیاد تولید و آسان بودن فرایند، کاربرد فراوانی در صنایع شیمیایی همچون سرامیکها، مواد شیمیایی آلی، رزینهای پلیمری، داروسازی و عوامل زیستی پیدا کرده اند [۱۰،۱۱]. اطلاعات موجود نشان می دهد که تهیه ریزگوییهای کیتوسان دارای داروی پردنیزولون با استفاده از دستگاه خشک کن افشانه ای تاکنون گزارش نشده است. در این مقاله ریزگوییهای کیتوسان با بهینه سازی شرایط دما، سرعت پاشش و فشار برای دو وزن مولکولی متفاوت با استفاده از دستگاه خشک کن افشانه ای تهیه و اثر وزن مولکولی بر اندازه ذرات، توزیع اندازه ذرات و رفتار آزادسازی دارو بررسی شد.

تجربی

مواد

در این پژوهش، از کیتوسان با وزن مولکولی متفاوت (۱۵۰۰۰۰ و ۶۰۰۰۰۰

جدول ۱ بررسی مقدار غلظت کیتوسان بر چگونگی تشکیل ریزگوییهای کیتوسان.

فرمولبندی	کیتوسان با غلظت ۰/۵ درصد وزنی/حجمی	کیتوسان با غلظت ۱ درصد وزنی/حجمی	کیتوسان با غلظت ۲ درصد وزنی/حجمی
ریزگوییهای مناسب از نظر خشک بودن و عدم کلوخه شدن	خیس بودن ذرات	ذرات کروی خشک بدون کلوخه شدن	کلوخه ای شدن ذرات (عمل افشاندن به سختی انجام می شود)

روش شکل شناسی

برای تعیین توزیع اندازه ذرات ابتدا ۰/۰۵ g از ذرات در ۳ mL آب مقطر پخش شد و پس از آن توزیع اندازه ذرات به وسیله دستگاه پراکندگی نور لیزری در زاویه پراکندگی ۹۰° و دمای ۲۸°C بدست آمد. همچنین شکل، اندازه و سطح ذرات بدست آمده با استفاده از دستگاه میکروسکوپ الکترون پویشی مطالعه و بررسی شد. به همین منظور ریزگوییهای بدست آمده به وسیله طلا و با ضخامت $10^{-8} \times 500$ cm پوشش داده شد و در خلأ زیاد شکل شناسی ذرات انجام گرفت.

بازده ریزگوییها

بازده ریزگوییها با استفاده از معادله (۱) بدست می آید. در این معادله بازده از تقسیم وزن ریزگوییهای بدست آمده از دستگاه خشک کن افشانه ای به وزن پلیمر اولیه و دارو محاسبه می شود:

$$w_w / w_t = w_w / (w_p + w_d) \quad (1)$$

در این معادله w_w وزن ریزگوییهای بدست آمده از دستگاه خشک کن افشانه ای، w_p وزن پلیمر اولیه، w_d وزن دارو و w_t مجموع وزن پلیمر اولیه و وزن داروست.

بازده بارگذاری دارو

در این آزمایش ۴۰ mg از ذرات دارای دارو به ۹۰ mL فسفات بافر سالین اضافه، به مدت ۱۵ min در تابش فراصوت قرار داده شد. پس از ۴۸ h به کمک سانتریفوژ با سرعت ۳۰۰۰ rpm و به مدت ۱۵ min، ذرات جدا و مقدار داروی آزاد شده در مایع بالای به وسیله اندازه گیری جذب فرابنفش در ۲۴۲ nm محاسبه شد. بازده داروی بارگذاری شده از معادله (۲) بدست می آید:

$$غلظت داروی محاسبه شده \times 100 = \frac{\text{غلظت داروی محاسبه شده}}{\text{غلظت داروی اولیه بارگذاری شده}} \times 100 \quad (2)$$

گرانروی سنجی

گرانروی ذاتی پلیمر با استفاده از گرانروی سنج و متوسط وزن مولکولی براساس رابطه بین ضرایب ثابت مارک - هووینک مطابق معادله (۳) بدست آمد:

$$[\eta] = KM^\alpha \quad (3)$$

که در آن، $[\eta]$ گرانروی ذاتی، k و α در سامانه حلال (CH_3COOH) که در آن، $[\eta]$ گرانروی ذاتی، k و α در سامانه حلال (CH_3COOH) و ۰/۲M و ۰/۱M NaCl) و در دمای ۲۵°C به ترتیب $10^{-3} \times 1/81$ و 0.93 mL/g است. \bar{M}_v متوسط حجمی وزن مولکولی پلیمر را نشان می دهد [۱۲].

خواص گرمایی

برای تجزیه گرمایی نمونه ها (ریزگوییهای بدون دارو، پردنیزولون سدیم فسفات و مخلوط ریزگوییها - دارو) از دستگاه گرماسنج پویشی تفاضلی استفاده شد. محدوده دمایی آزمایش ۱۵۰-۴۰۰°C و سرعت گرمادهی ۱۰°C/min انتخاب شد.

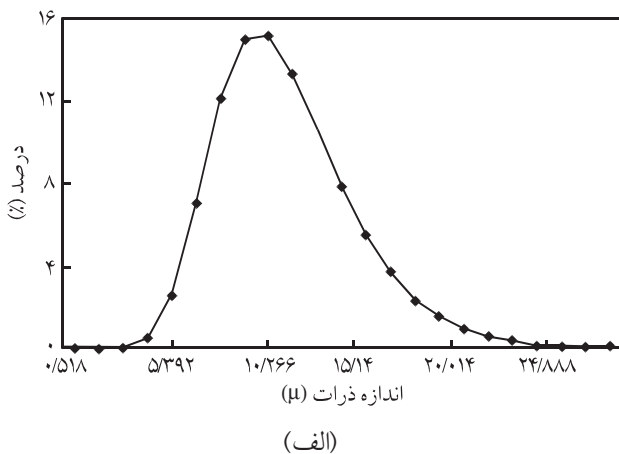
آزادسازی دارو

مقدار آزادسازی دارو از ریزگوییهای کیتوسان به وسیله دستگاه دیفوزیون سل بررسی شد. در این دستگاه برای جدا سازی دو محفظه از غشای دیالیزی سلولوز استات با محدوده وزن مولکولی ۱۴۰۰۰-۱۲۰۰۰ استفاده شد. این غشا قبل از استفاده به مدت ۲ h شستشو داده شد. با توجه به آنکه pH محیط زیستی بدن بین ۷ تا ۷/۴ است. بنابراین، محیط آزادسازی انتخاب شده برای این آزمون، فسفات بافر سالین ۰/۲ M با pH=۷/۲ بود. ۰/۳ g از ریزگوییهای کیتوسان در ۳ mL فسفات بافر سالین در یک طرف دستگاه دیفوزیون سل قرار داده شد (لازم به ذکر است که حداکثر حجم محفظه دیفوزیون سل ۳ mL بود). طرف دیگر دستگاه (محفظه دریافت کننده) با ۳ mL از فسفات بافر سالین پر شد. در فواصل زمانی مورد نظر ۳ mL از محفظه دریافت کننده را برداشته، با ۳ mL بافر جدید جایگزین

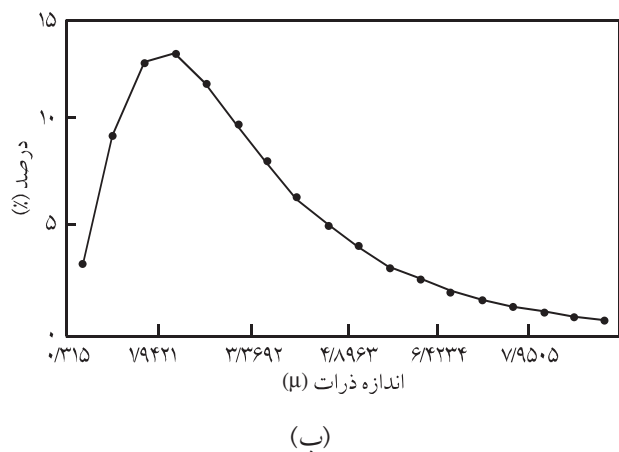
کیتوسان با وزن مولکولی کم از نظر اندازه، کوچکتر از ذرات کیتوسان با وزن مولکولی زیاد است. همچنین، نتایج بدست آمده از دستگاه پراکندگی نور لیزری نشان دهنده کاهش میانگین اندازه ذرات با کاهش وزن مولکولی است. به طوری که با کاهش وزن مولکولی از ۶۰۰۰۰۰ به ۱۵۰۰۰۰ دالتون میانگین اندازه ذرات از ۹ به ۷۸ μ کاهش یافته است (شکل ۲ و جدول ۲). دلیل کاهش اندازه ذرات بدست آمده از این روش را می توان به وسیله معادله کیم - مارشال و مارک - هووینک بررسی کرد. (معادلات (۳) و (۴)) [۱۳].

$$D_{\text{mean}} = k_1 [(\eta_1^{0.32} \sigma^{0.4}) / ((\rho_{\alpha} V^2)^{0.57} A_G^{0.36} \rho_1^{0.16})] + [(\mu_1^2 / \rho_1 \sigma)^{0.17} \times (V_{\text{rel}})^{0.54} \times ((V/M_R)^m \times k_2)] \quad (4)$$

در این معادله M_R نسبت جرمی جریان هوا به مایع، σ کشش سطحی، μ_1 گرانیوی مایع، V_{rel} سرعت نسبی هوا - مایع در افشانک، ρ_1 و ρ_{α}



(الف)



(ب)

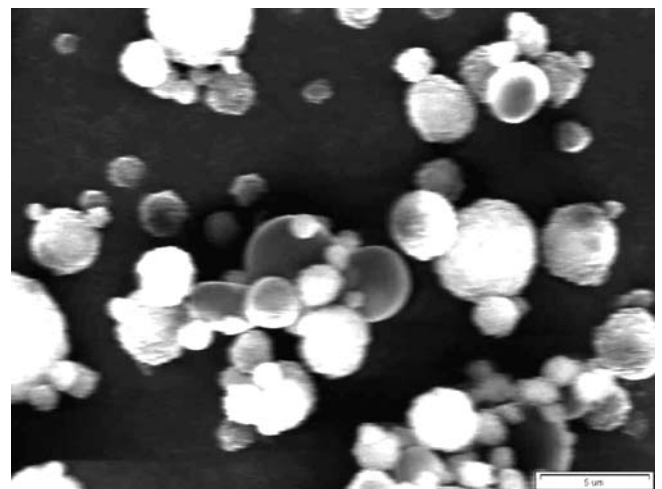
شکل ۲ توزیع اندازه ذرات ریزگوییهای کیتوسان با وزنهای مولکولی متفاوت: (الف) وزن مولکولی زیاد و (ب) وزن مولکولی کم.

می شد. مقدار جذب فرابنفش در ۲۴۲ nm (طول موج حداکثر برای پردنیزولون سدیم فسفات در فسفات بافر سالین ۰/۲ M با pH=۷/۲) خوانده شد. آزمونهای آزادسازی برای فرمولبندیهای انتخاب شده سه بار تکرار شد.

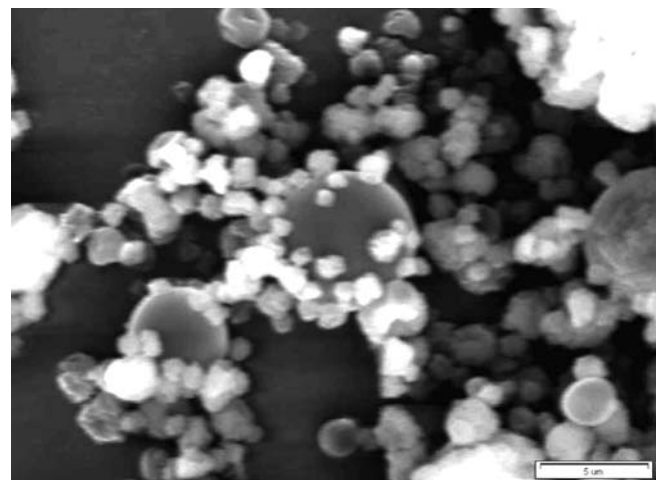
نتایج و بحث

مطالعات شکل شناسی

ریزگوییهای بدست آمده با دستگاه خشک کن افشانه ای شکل کروی با سطح چروک شده داشت. شکل ۱ نشان می دهد ذرات بدست آمده از



(الف)



(ب)

شکل ۱ شکل شناسی ریزگوییهای کیتوسان با وزنهای مولکولی متفاوت (الف) وزن مولکولی زیاد و (ب) وزن مولکولی کم.

جدول ۲ گرانروی، بازده داروی بارگذاری شده از ریزگوییهای دارای داروی پردنیزولون.

وزن مولکولی (Da)	داروی بارگذاری شده (w/v)	بازده داروی بارگذاری شده	گرانروی (mL/g)	متوسط اندازه ذرات (μ)	پلیمر
۱۵۰۰۰۰	۱	۹۲/۲±۷/۲	۲/۲۶×۱۰ ^۲	۷۸±۲/۳	کیتوسان
۶۰۰۰۰۰	۱	۹۴/۳±۰/۹	۵/۵×۱۰ ^۲	۹±۷/۹	کیتوسان

جدول ۳ بازده و شرایط دستگاه خشک کن افشانه ای.

وزن مولکولی (Da)	غلظت پلیمر (w/v)	دمای داخلی (°C)	جریان هوا (bar)	بازده (%)	پلیمر
۱۵۰۰۰۰	۱	۱۵۰	۸۰۰	۵۱	کیتوسان
۶۰۰۰۰۰	۱	۱۵۰	۸۰۰	۵۸	کیتوسان

و کیتوسان را بررسی کردند. در این پژوهش نیز بر هم کنشها با استفاده از دستگاه گرماسنج پوششی تفاضلی بررسی شده است. شکل ۴ گرمناگاشت DSC از ریزگوییهای کیتوسان بدون دارو، ریزگوییهای بارگذاری شده با دارو و پردنیزولون سدیم فسفات را نشان می دهد. برای بلورهای پردنیزولون سدیم فسفات پیکی گرماگیر در ۳۰۵°C دیده می شود. ریزگوییهای کیتوسان بدون دارو دو پیک در ۲۳۱°C و ۲۸۶°C نشان می دهند که مربوط به آلفا و بتا گلوکوزآمین است. همان طور که در شکل مشاهده می شود پیک مربوط به ریزگوییهای بارگذاری شده با دارو به سمت راست متمایل شده (انتقال پیک از ۲۸۶°C به ۲۸۰°C) و این موضوع بیانگر واکنش بین گروههای آمین از کیتوسان با گروههای فسفات از

و P1 به ترتیب چگالی هوا و مایع و AG سطح آب خارج شده از افشانک است.

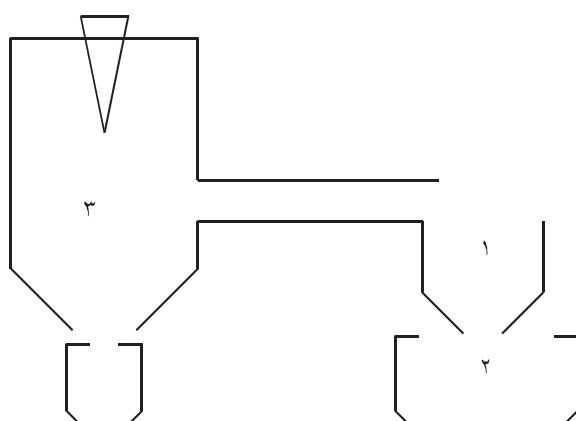
با افزایش وزن مولکولی از ۱۵۰۰۰۰ به ۶۰۰۰۰۰ دالتون، گرانروی محلول که از معادله (۳) مارک - هووینک بدست آمده (جدول ۲) از ۲/۲۶ × ۱۰^۲ mL/g به ۵/۵ × ۱۰^۲ mL/g افزایش یافته است. با توجه به آنکه گرانروی دو برابر شده است و از طرفی در معادله (۴) قطر متوسط ذرات با توان ۲ گرانروی رابطه مستقیم دارد. بنابراین، افزایش میانگین ذرات با توجه به این دو معادله قابل توجیه است.

بازده ریزگوییها

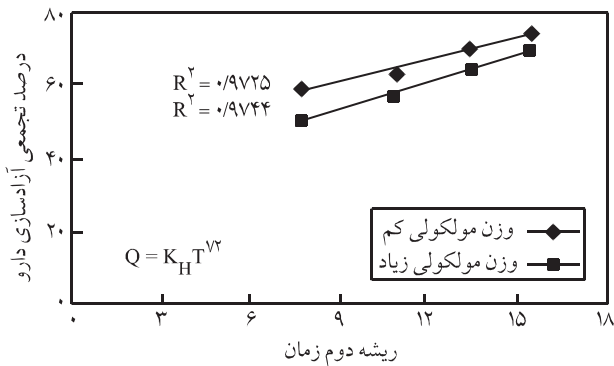
چنانچه در جدول ۳ مشاهده می شود مقدار بازده ریزگوییهای تهیه شده از کیتوسان با وزن مولکولی زیاد بیشتر از ریزگوییهای کیتوسان با وزن مولکولی کم است. با کاهش وزن مولکولی میانگین ذرات بدست آمده نیز کاهش می یابد، همچنین، توزیع اندازه ذرات بهتر خواهد شد. با توجه به شرایط یکسان دما، سرعت صاف کردن و فشار، ذرات با وزن مولکولی و گرانروی کم زودتر تشکیل و خشک شده، به محفظه نهایی نمی رسند بنابراین، تشکیل ذرات در منطقه ۱ باعث کاهش بازده ذرات می شود (شکل ۳). در صورتی که ذرات کیتوسان با وزن مولکولی زیاد کمتر در منطقه ۱ و بیشتر در محفظه اصلی (منطقه ۲) جمع می شوند. بنابراین، بازده ذرات با وزن مولکولی زیاد بیشتر از ذرات با وزن مولکولی کم است.

خواص گرمایی

گرماسنجی پوششی تفاضلی روشی است که تغییرات دارو را معین می کند [۱۴]. برتهلد و همکارانش [۹] بر هم کنشهای داروی پردنیزولون



شکل ۳ نمای کلی از دستگاه خشک کن افشانه ای و مناطق تشکیل ذره: (۱) گاهی ذرات در این قسمت و روی جداره تشکیل می شوند، (۲) محل تشکیل ذرات و (۳) منطقه ای است که ذرات با فشار زیاد در آن پاشیده می شوند.



شکل ۶ مقدار آزادسازی دارو از ریزگوییهای کیتوسان بر حسب ریشه دوم زمان.

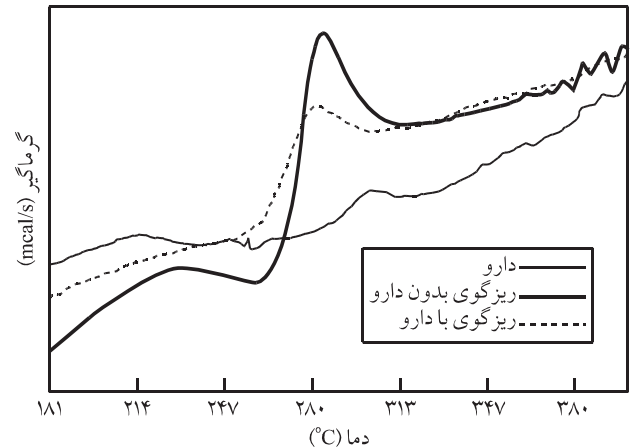
مرحله تقسیم کرد. مرحله اول آزادسازی انفجاری که در ۲۵-۳۰ min در اول اتفاق افتاده است و طی این مرحله ۴۰ درصد از دارو از ریزگوییهای کیتوسان با وزن مولکولی زیاد و ۵۵ درصد از دارو در همین مدت زمان از ریزگوییهای کیتوسان با وزن مولکولی کم خارج شده است. مرحله دوم آزادسازی که در کنترل ریزگوییهای متورم شده است به شکل قابل قبولی از معادله هیگوچی پیروی می کند (معادله (۵) و شکل ۶).

$$Q = K_H t^{1/2} \quad (5)$$

در این معادله Q درصد داروی پردنیزولون آزاد شده، K_H ثابت هیگوچی، $t^{1/2}$ ریشه دوم زمان است. پس از گذشت ۴ h به علت زیاد شدن گرانیوی محفظه دارای ذرات و عدم یکنواختی گرادیان غلظت، اندازه گیری غلظت دارو در محیط آزادسازی با خطاهای تصادفی همراه و داده ها از اطمینان کافی برخوردار نبودند.

همان طور که در شکل ۵ نشان داده شده است در حالت کلی آزادسازی دارو از ریزگوییهای کیتوسان با وزن مولکولی زیاد کمتر از ریزگوییهای با وزن مولکولی کم است. این رفتار را می توان به دو دلیل عمده نسبت داد:

- با کاهش وزن مولکولی اندازه ذرات کم می شود و چون در این حالت نسبت سطح به حجم افزایش می یابد بدیهی است که مقدار آزادسازی از این ریزگوییها بیشتر باشد.
- با افزایش وزن مولکولی گره خوردگیهای زنجیر پلیمری افزایش یافته، شبکه متراکم پلیمری ایجاد خواهد شد که از نفوذ آسان آب به داخل شبکه جلوگیری می کند بنابراین، سرعت آسایش زنجیر افزایش یافته، از رها شدن سریع دارو از این شبکه متراکم جلوگیری می کند.

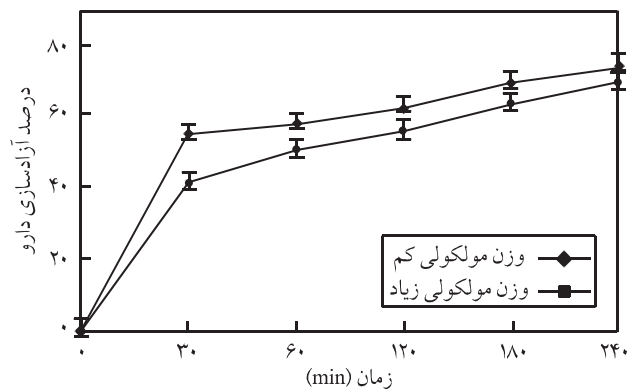


شکل ۴ گرمانگاشت DSC برای دارو، ریزگوییهای بدون دارو و ریزگوییهای بارگذاری شده با دارو.

داروست. از طرفی حذف پیک مربوط به دارو در ریزگوییهای کیتوسان دارای دارو ممکن است به دلیل تغییر دارو از حالت بلوری به حالت بی شکل باشد که روی سطح و یا داخل ذرات قرار گرفته است.

آزادسازی دارو

جدول ۲ نشان دهنده مقدار بازده داروی بارگذاری شده است. آزادسازی دارو از ریزگوییهای کیتوسان را می توان با استفاده از مدل ارائه شده توسط پیاس تفسیر کرد [۱۷-۱۵]. کیتوسان پلیمری آبدوست است که مقدار قابل توجهی آب جذب می کند. با جذب زیاد آب انتقال از حالت شیشه ای به حالت لاستیکی کیتوسان افزایش می یابد [۲۰-۱۸]. در این حالت نفوذپذیری دارو نیز افزایش خواهد یافت. با توجه به شکل ۵ آزادسازی دارو در لوله آمایش را می توان به دو



شکل ۵ مقدار آزادسازی دارو از ریزگوییهای کیتوسان با وزنهای مولکولی متفاوت (در سه نوبت تکرار آزمایش).

اندازه ذرات بررسی شد. نتایج بدست آمده نشان می دهد که مقدار آزادسازی دارو، اندازه ذرات بدست آمده و توزیع آن تابع وزن مولکولی کیتوسان است. ریزگویهای کیتوسان با وزن مولکولی زیاد علاوه بر داشتن توزیع اندازه ذرات باریک، از آزادسازی سریع دارو جلوگیری می کنند. همچنین، بازده ریزگویهای بدست آمده از کیتوسان با وزن مولکولی زیاد بیشتر است. با توجه به نتایج حاصل به نظر می رسد بهترین فرمولبندی در شرایط ایجاد شده برای دستگاه خشک کن افشانه ای برای تولید ریزگویهای دارای داروی پردنیزولون سدیم فسفات، کیتوسان با وزن مولکولی زیاد است.

قدردانی

بدین وسیله از همکاری آقایان دکتر ایمانی، دکتر جمشیدی و مهندس لاهوتی فرد قدردانی می شود.

مراجع

1. Diepold R., Kreuter J., Guggenbuhl P. and Robinson J.R., Distribution of Poly-hexyl-2-cyano-[3-¹⁴C] Acrylate Nanoparticles in Healthy and Chronically Inflamed Rabbit Eyes, *Int. J. Pharm.*, **54**, 149-153, 1989.
2. Illum L., Wright J. and Davis S.S., Targeting of Microspheres to Sites of Inflammation, *Int. J. Pharm.*, **52**, 221-224, 1989.
3. Aplar H.O., Field W.N., Hyde R. and Lewis D.A., The Transport of Microspheres from the Gastro-intestinal Tract Inflammatory Air Pouches in the Rat, *J. Pharm. Pharmacol.*, **41**, 194-196, 1989.
4. Hassan E.E., Parish R.C. and Gallo J.M., Optimized Formulation of Magnetic Chitosan Microspheres Containing the Anti-cancer Agent Oxantrozole, *Pharmacol. Res.*, **9**, 390-397, 1992.
5. Akbuga J. and Durmaz G., Preparation and Evaluation of Cross-linked Chitosan Microspheres Containing Furosmide, *Int. J. Pharm.*, **111**, 217-222, 1994.
6. Thanoo B.C., Sunny M.C. and Jayakrishnan A., Cross-linked Chitosan Microspheres: Preparation and Evaluation as a Matrix for Controlled Release of Pharmaceuticals, *J. Pharm. Pharmacol.*, **44**, 283-286, 1992.
7. Gallo J.M. and Hassan E.E., Receptor-mediated Magnetic Carriers: Basis for Targeting, *Pharmacol. Res.*, **5**, 300-304, 1998.
8. Genta I., Pavanetto F., Conti B., Giunchedi P. and Conte U., Spray-drying for the Preparation of Chitosan Microsphere,

این نتایج قابل مقایسه با نتایجی بود که کاشاپا و همکارش [۱۰] در مورد آزادسازی داروی استامینوفن از ذرات کیتوسان با وزنه های مولکولی متفاوت بدست آورده بودند.

نتیجه گیری

دستگاه خشک کن افشانه ای دستگاه مناسبی برای تهیه ذرات پلیمری دارای داروست که مزایای شناخته شده فراوانی دارد، ولی انتخاب شرایط بهینه و نوع پلیمر عامل بسیار تعیین کننده ای است. در این پژوهش، ابتدا شرایط بهینه از نظر غلظت اولیه پلیمر معین و اثر وزن مولکولی کیتوسان بر اندازه ریزگویهای بدست آمده از این پلیمر به دقت مطالعه شد. همچنین، اثر این عامل بر مقدار آزادسازی دارو و توزیع

Proceeding of the International Symposium on Controlled Release Bioactive Materials, **21**, 616-617, 1994.

9. Berthold A., Cremer K. and Kreuter J., Preparation and Characterization of Chitosan Microspheres as Drug Carrier for Prednisolone Sodium Phosphate as Model for Anti-inflammatory Drugs, *J. Controlled Release*, **39**, 17-25, 1996.
10. Kashappa Goud H.D. and Hyun J.P., Preparation and Characterization of Drug-loaded Chitosan-tripolyphosphate Microspheres by Spray Drying, *Drug Develop. Res.*, **64**, 114-128, 2005.
11. Palmieri G. F., Bonacucina G., Martino P.D. and Martelli S., Spray Drying as Method for Microparticulate Controlled Release Systems Preparation: Advantages and Limits. I. Water Soluble Drugs, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **27**, 195-204, 2001.
12. Wei W., Shuqin B., Shuqin L. and Wen Q., Determination of the Mark-Houwink Equation for Chitosans with Different Degrees of Deacetylation, *Int. J. Biol. Macromol.*, **13**, 281-285, 1991.
13. Mi F.L., Wong T.B., Shyu S.S. and Chang S.F., Chitosan Microspheres: Modification of Polymeric Chem-physical Properties of Spray-dried Microspheres to Control the Release of Antibiotic Drug, *J. Appl. Polym. Sci.*, **71**, 747-759, 1999.
14. Hirano S., Seino H., Akiyama Y. and Nonaka I., Biocompatibility of Chitosan by Oral and Intravenous Administration, *Polym. Eng. Sci.*, **59**, 897-901, 1988.
15. Ritger P. L. and Peppas N. A., A Simple Equation for Descrip-

- tion of Solute Release II. Fickian and Anomalous Release from Swellable Devices, *J. Controlled Release*, **5**, 37-42, 1987.
16. Peppas L.B. and Peppas N. A., Solute and Penetrant Diffusion in Swellable Polymers. IX. The Mechanisms of Drug Release from pH-Sensitive Swelling-controlled Systems, *J. Controlled Release*, **8**, 267-274, 1989.
17. Korsmeyer R.W. and Peppas N.A., Solute and Penetrant Diffusion in Swellable Polymers. III. Drug Release from Glassy P poly(HEMA-co-NVP) Copolymers, *J. Controlled Release*, **1**, 89-98, 1984.
18. Badiger M. V., Lele A. K., Kulkarni M. G. and Mashelkar R. A., Swelling and Phase Transitions in Deforming Polymeric Gels, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **33**, 2426-2433, 1994.
19. Ensore D.J., Hopfenberg H.B. and Stannett V.T., Diffusion, Swelling and Consolidation in Glassy Polystyrene Microspheres, *Polym. Eng. Sci.*, **20**, 102-107, 1980.
20. Davidson W.R. and Peppas N.A., Solute and Penetrant Diffusion in Swellable Polymers, V. Relaxation-controlled Transport in P (HEMA-co-MMA) Copolymers, *J. Controlled Release*, **3**, 243-258, 1986.