

Original Article

Preparation and Evaluation of Pellets Containing Ellagic Acid for Targeted Drug Delivery in Vitro

Hossein Shahdadi Sardou¹ , Mohammadreza Abbaspour² , Mohammad Ghanimatdan³ , Abolfazl Shakeri⁴ , Davoud Salarbashi⁵ , Abbas Akhgari^{6*} 

¹ Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

² Professor of the Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

³ General Doctor of Pharmacy Student, Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

⁵ Associate Professor, Department of Clinical Biochemistry, Nutrition and Food Sciences, Faculty of Medicine, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran

⁶ Associate Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

*Corresponding author: Abbas Akhgari, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. Email: akhgaria@mums.ac.ir

DOI: [10.32592/nkums.17.2.63](https://doi.org/10.32592/nkums.17.2.63)

How to Cite this Article:

Shahdadi Sardou H, Abbaspour MR, Ghanimatdan M, Shakeri A, Salarbashi D, Akhgari A. Preparation and Evaluation of Pellets Containing Ellagic Acid for Targeted Drug Delivery in Vitro. J North Khorasan Univ Med Sci. 2025;17(2):63-74. DOI: [10.32592/nkums.17.2.63](https://doi.org/10.32592/nkums.17.2.63)

Received: 22 September 2024

Accepted: 24 December 2024

Keywords:

Colon-Targeted Drug Delivery
Ellagic Acid
Extrusion-Spheronization
Inflammatory bowel disease
Pellet

Abstract

Introduction: The studies have shown that the antioxidant compounds of ellagic acid can reduce the symptoms of inflammatory bowel disease (IBD). This study aimed to prepare and evaluate a new drug delivery system for pellets containing ellagic acid to the end parts of the Gastrointestinal Tract (GIT).

Materials and Methods: The pellets were made using the extrusion-spheronization technique. Moreover, the physicochemical properties, including particle size distribution, image analysis, Scanning Electron Microscopy (SEM), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIS), Differential Scanning Calorimetry (DSC), and in vitro tests of drug release under simulated laboratory conditions of stomach, small intestine, and colon were investigated in this study.

Results: The manufactured pellets were spherical and had a smooth surface. The particle size distribution analysis demonstrated that the majority of the pellets have sizes in the range of 710-1400 μm . These pellets slowly released their drug content in a similar medium of GIT. Evaluation of the stereomicroscope images of the pellets using the Image Analysis software showed that the aspect ratio and sphericity were 1.08 ± 0.13 and 0.88 ± 0.09 , respectively. The SEM images showed that the pellets had a smooth and uniform surface. DSC and FTIR tests showed the absence of interference between the drug and the excipients used in making the pellet.

Conclusion: The optimized pellet formulation (avical 60%, lactose 28%, and polyvinylpyrrolidone 2%) demonstrated uniform drug release in media simulating the small intestine and colon.



تهیه و ارزیابی پلت‌های حاوی الاژیک‌اسید برای دارورسانی هدفمند به روش برون‌تن

حسین شهدادی ساردو^۱ ID، محمدرضا عباس‌پور^۲ ID، محمد غنیمت‌دان^۳ ID، ابوالفضل شاکری^۴ ID، داود سالارباشی^۵ ID، عباس اخگری^۶ ID*

^۱ گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
^۲ استاد گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
^۳ دکتری عمومی داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
^۴ استادیار گروه فارماکونوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
^۵ دانشیار گروه آموزشی بیوشیمی بالینی، تغذیه و علوم غذایی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گناباد، ایران
^۶ دانشیار گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

* نویسنده مسئول: عباس اخگری، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. ایمیل: akhgaria@mums.ac.ir

DOI: 10.32592/nkums.17.2.63

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۷/۰۱	چکیده
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۰/۰۴	مقدمه: مطالعات نشان می‌دهند که ترکیبات آنتی‌اکسیدانی الاژیک‌اسید می‌تواند علائم بیماری التهابی روده (IBD) را کاهش دهد. به همین منظور، هدف از این مطالعه، تهیه و ارزیابی یک سیستم دارورسانی نوین به قسمت‌های انتهایی دستگاه گوارش (GIT) برای پلت‌های حاوی الاژیک‌اسید است.
واژگان کلیدی: پلت اکستروژن-اسفرونایزیشن بیماری التهابی روده الاژیک‌اسید دارورسانی به کولون	روش کار: پلت‌ها با بهره‌گیری از متد اکستروژن-اسفرونایزیشن تهیه شدند و ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی آن‌ها شامل توزیع اندازه ذرات، آنالیز تصویری، میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)، طیف‌سنجی مادون قرمز (FTIR)، گرماسنجی روبشی تفاضلی (DSC) و همچنین تست‌های آزادسازی دارو در شرایط آزمایشگاهی شبیه‌سازی شده معده، روده کوچک و کولون مورد ارزیابی قرار گرفتند.
	یافته‌ها: پلت‌های ساخته‌شده کروی شکل و دارای سطح صاف بودند. توزیع اندازه ذرات این پلت‌ها نشان داد عمده پلت‌ها سایزی بین ۷۱۰ تا ۱۴۰۰ میکرومتر دارند. این پلت‌ها محتوای دارویی خود را به‌آهستگی در محیط مشابه روده آزاد کردند. بررسی تصاویر استریومیکروسکوپ پلت‌ها با نرم‌افزار ایمیج نشان داد که نسبت دو قطر و کرویت به ترتیب 0.13 ± 1.08 و 88.09 ± 0.1 میلی‌متر است. بررسی تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی نیز تأیید کرد که پلت‌ها سطحی صاف و یکنواخت دارند. آزمون‌های گرماسنجی روبشی تفاضلی و طیف‌سنجی مادون قرمز عدم تداخل بین دارو و اکسیپانت‌های به‌کاررفته در ساخت پلت را نشان دادند.
	نتیجه‌گیری: فرمولاسیون پهنه پلت (۶۰ درصد اویسل، ۲۸ درصد لاکتوز و ۲ درصد پلی‌وینیل‌پیرولیدون) آزادسازی یکنواخت دارو را در محیط مشابه روده کوچک و کولون نشان داد.

مقدمه

التهاب مزمن دستگاه گوارش GIT است که احتمال دارد نواحی مختلفی از بدن از جمله دهان تا رکتوم را تحت تأثیر قرار دهد. با وجود این، بیشترین مناطقی از بدن که درگیر می‌شوند، روده بزرگ و انتهای ایلئوم هستند. زخم‌های ناشی از این بیماری به‌صورت مرکزی است و با پیشرفت باعث ایجاد زخم‌های عمیق‌تر می‌شود و در نتیجه با توسعه این زخم‌ها، فیستول، آبسه و سختی بافت به وجود می‌آید [۱]. یک فرضیه مورد توافق این است که در افراد مستعد از نظر ژنتیکی عوامل برون‌زاد (مانند عوامل عفونی، تغییر فلور نرمال روده) و عوامل میزبان (مانند عوامل عصبی و اختلالات خون‌رسانی موضعی) منجر به بروز وضعیتی مزمن به‌صورت اختلال در تنظیم عملکرد سیستم ایمنی مخاطی

بیماری التهابی روده Inflammatory bowel disease (IBD)، به گروهی از بیماری‌ها گفته می‌شود که سبب التهاب روده کوچک و روده بزرگ می‌شوند. انواع اصلی این بیماری شامل کولیت اولسراتیو (UC) و Ulcerative colitis و کرون هستند و بر اثر تأثیرات متقابل عوامل محیطی و فاکتورهای ژنتیکی، که منجر به پاسخ‌های ایمنولوژیک و التهابی در روده می‌شوند، به وجود می‌آیند [۱]. کولیت اولسراتیو با التهاب مخاط روده بزرگ مشخص می‌شود که مرحله اولیه بیماری در رکتوم است و سپس به‌صورت پیوسته و مداوم در پروگزیمال ادامه می‌یابد. اسهال خونی مخاطی به‌عنوان شاخص جهانی بیماری کولیت اولسراتیو شناخته شده است [۲]. بیماری کرون یک بیماری همراه با

ضدالتهاب، ضد میکروب، ضد جهش‌زایی، محافظت‌کننده کبد، ضد تومور و ضد سرطان به‌ویژه سرطان‌های روده بزرگ، مری و سینه معرفی شده است [۸]. در این راستا، می‌توان به مطالعات بررسی آثار ضدالتهابی الایژیک‌اسید روی مدل حیوانی کولیت‌دار شده اشاره کرد که نتیجه مثبت درمانی به همراه داشته‌اند [۷، ۹-۱۱]. به همین منظور، الایژیک‌اسید می‌بایست به‌گونه‌ای در فرمولاسیون اشکال دارویی فرموله شود که قسمت اعظم محتوای دارویی در قسمت‌های انتهایی دستگاه گوارش آزاد شود. در طراحی سیستم‌های نوین سعی بر این است که وابستگی رهش دارو به نوسانات شرایط فیزیولوژیکی GIT به حداقل برسد و به‌این ترتیب، رهش دارو از سیستم در شرایط مختلف پیش‌بینی‌پذیرتر شود. با توجه به شرایط موجود، دارورسانی به‌صورت رساندن قسمت اعظم دارو به روده‌ها و عدم آزادسازی دارو در مناطق فوقانی تر GIT می‌تواند راه مناسبی برای افزایش اثربخشی و کاهش عوارض جانبی باشد [۱۲]. تجویز خوراکی دارو مهم‌ترین و مناسب‌ترین راه تجویز و رسیدن به آثار سیستمیک است. نزدیک به پنجاه درصد سیستم‌های دارورسانی موجود در بازار، سیستم‌های خوراکی‌اند که به‌دلیل مزایای بسیار، از قبیل پذیرش خوب بیماران و سهولت تجویز، اهمیت دارند [۱۳]. بخش‌های انتهایی دستگاه گوارش (GIT) مانند روده بزرگ و سیگموئید، به‌دلیل شرایط فیزیولوژیک خاصی که دارند، دارای مزایای بسیاری برای دارورسانی هستند. یکی از مزایا و اهداف دارورسانی به روده، درمان بیماری‌های این ناحیه است. بیماری‌های مختلفی ممکن است بخش‌های انتهایی دستگاه گوارش را درگیر کنند که می‌توان به سرطان‌های کولورکتال، بیماری کرون، کولیت اولسراتیو و بیماری‌های عفونی اشاره کرد. بنابراین، برای درمان این بیماری‌ها، روده بزرگ و عفونی اشاره کرد. بنابراین، برای درمان این بیماری‌ها، روده بزرگ می‌تواند محل هدف مناسبی باشد. از داروهای مهم استفاده‌شده در این بیماری، ۵-آمینوسالیسیک اسید (5-ASA) و بودزنوئید هستند [۱۴]. این داروها در GIT فوقانی جذب می‌شوند و به میزان ناچیزی به روده بزرگ می‌رسند و در نتیجه باعث بروز عوارض جانبی در بیمار می‌شوند [۱۵]. بنابراین، سیستمی که بتواند این داروها را به‌طور ویژه به روده بزرگ برساند، اهمیت خواهد داشت. از سیستم‌های مختلفی برای دارورسانی به روده بزرگ استفاده می‌شود که هریک از این سیستم‌ها ویژگی‌ها، مزایا و معایب خاص خود را دارند. از جمله این سیستم‌ها می‌توان به سیستم‌های وابسته به pH، زمان و تجزیه میکروبی اشاره کرد که می‌توانند در اشکال مختلف دارویی مثل قرص و پلت به کار گرفته شوند [۱۵]. پلت‌ها ذرات جامد گرد یا نیمه‌گردی هستند که با روش‌های مختلف، از مواد پودری یا گرانول‌ها ساخته می‌شوند. پلت‌ها با اندازه ۰/۵-۱/۵ میلی‌متر تهیه، و برای مصرف خوراکی استفاده می‌شوند. از بین اشکال دارویی چندواحدی، پلت‌ها رایج‌ترین شکل دارویی هستند؛ به‌طوری‌که قسمت اعظم فرآورده‌های دارویی چندواحدی به این شکل ساخته می‌شوند [۱۵]. پلت‌ها به‌دلیل مزایایی همچون انتشار کنترل‌شده، جریان‌پذیری آزادانه و آسان، خروج سریع از معده، جذب و فراهمی زیستی بالا نسبت به اشکال دارویی تک‌واحدی مثل قرص مورد توجه قرار گرفته‌اند. از این‌رو، هدف از این مطالعه، تهیه و ارزیابی یک سیستم دارورسانی به قسمت‌های انتهایی روده کوچک و روده بزرگ برای پلت‌های الایژیک‌اسید با استفاده از تغییر در میزان اکسیپانت‌ها است.

می‌شوند که عوامل محیطی خاص (مانند سیگار کشیدن) این وضعیت را تشدید می‌کنند [۳]. علائم بیماری کرون بسیار نامحسوس و متغیر است و معمول‌ترین علائم در این بیماری، دردهای شکمی است. از دیگر علائم مرتبط می‌توان به اسهال، کاهش وزن و بی‌اشتهایی اشاره کرد که این علائم در هشتاد درصد کودکان و افراد بالغ مبتلا به بیماری التهابی روده دیده می‌شود. به‌طور کلی، شروع هر دو فرم بیماری التهابی روده در محدوده سنی مشابه اتفاق می‌افتد و بیشترین میزان بروز بیماری نیز بین سنین بیست تا چهل سالگی گزارش شده است و ارتباطی نیز بین جنسیت افراد و میزان ابتلا به این بیماری وجود ندارد. براساس مطالعات انجام‌یافته، شیوع هر دو فرم بیماری، در نواحی غربی جهان بیشتر است. با وجود این، امروزه مشخص شده که میزان بروز و شیوع بیماری التهابی روده در کل دنیا در حال افزایش است [۴].

سامانه‌های دارورسانی به روده کوچک و روده بزرگ می‌توانند هم برای ایجاد آثار موضعی و هم برای جذب سیستمیک داروها تجویز شوند. از روش‌های مختلفی برای هدفمندسازی رهش دارو به روده استفاده شده است که مهم‌ترین این روش‌ها شامل طراحی پیش‌داروها، اصلاح فرمولاسیون‌های دارویی با استفاده از سیستم‌های وابسته به pH، سیستم‌های وابسته به زمان و سیستم‌های مبتنی بر تجزیه میکروبی هستند [۵]. استفاده از هریک از سیستم‌های مختلف برای اصلاح فرمولاسیون‌های دارویی مزایای خاص خود را دارند. با این حال، بزرگ‌ترین محدودیت آن‌ها وابستگی به شرایط فیزیولوژیک بدن و تغییرات احتمالی پاسخ فرمولاسیونی، بر اثر تغییر در شرایط GIT است. بنابراین، برای رفع این محدودیت، تلفیق دو یا چند سیستم دارورسانی به روده می‌تواند مؤثر باشد. استفاده از درمان‌های مرسوم در بیماری التهابی روده، مثل ۵-آمینوسالیسیلات، بودزنوئید، آنتی‌بیوتیک‌ها، استروئیدها و داروهای تعدیل‌کننده سیستم ایمنی (ایمونومدولاتورها) می‌توانند تا حدودی مراحل فعال بیماری را درمان کنند و علائم آن را بهبود بخشند؛ اما به مرور زمان، بدن بیمار در برابر این داروها مقاوم می‌شود. از سوی دیگر، عوارض جانبی این داروها را نیز باید در نظر داشت. به همین دلیل، بیماران به امید بهبود مراحل فعال بیماری و فروکش کردن علائم آن به طب مکمل روی می‌آورند؛ به‌طوری‌که چهل درصد افراد از داروهای گیاهی به‌عنوان طب مکمل استفاده می‌کنند [۶].

از زمان‌های قدیم، از انار (*Punica granatum L.*) برای اهداف دارویی استفاده می‌شده است. شواهد پایه و شواهد بالینی مزایای طبقات خاصی از مواد فعال زیستی آن را نشان می‌دهند، به‌ویژه آن‌هایی که در آب و عصاره آن یافت می‌شوند. مکمل‌های غذایی ساخته‌شده از عصاره انار، روی مدل‌های حیوانی و سلولی مختلف بیماری التهابی روده آزمایش شده است [۷]. الایژیتانین‌ها پلی‌فنول‌های فعال زیستی موجود در انار هستند. با این حال، الایژیتانین‌های موجود در این میوه، به‌صورت دست‌نخورده جذب جریان خون نمی‌شوند، اما طی چند ساعت در روده به الایژیک‌اسید هیدرولیز می‌شوند. تا به امروز، همه نتایج نشان می‌دهند که الایژیک‌اسید به احتمال زیاد عامل اصلی فعالیت مکمل‌های مبتنی بر انار است. الایژیک‌اسید Ellagic Acid (EA) پلی‌فنل با فرمول مولکولی C₁₄H₆O₈، کم‌محلول در آب، در انواع مختلفی از میوه‌ها و مغزها مانند انار، توت‌فرنگی، زغال‌اخته و گردو وجود دارد. به‌این ترتیب، در گزارش‌های متعدد، این اسید به‌عنوان آنتی‌اکسیدانی قوی،

با $pH=6/8$ ، 276 نانومتر تعیین شد.

روش کار

مواد

پلی‌وینیل‌پیرولیدون (PVP K30) را از شرکت فلوکا (شارلوت، ورث کارولینای ایالات متحده) تهیه کردیم. لاکتوز مونوهیدرات، اویسل ۱۰۱ و سدیم لوریل سولفات را از شرکت مرک (فرانکفورت، آلمان)، و اتانول و استیک‌اسید را از شرکت مجتمع شیمیایی صنعتی دکتر مجللی (ساوه، ایران) خریدیم (همه آزمایش‌ها را در آزمایشگاه‌های دانشکده داروسازی مشهد در سال ۱۴۰۲ انجام دادیم).

عصاره‌گیری

انارها از شهرستان ساوه تهیه و بعد از پوست‌گیری، پوست میوه در دمای 50 درجه سانتی‌گراد به مدت 24 ساعت در یک آون با هوای گرم خشک، و با استفاده از آسیاب به پودر تبدیل شد. پودر با حلال اتانول به روش خیساندن در استیک‌اسید سوسپانسیونه شد و با اتیل استات پارتیشن شد. سپس، در خلأ حلال‌ها تبخیر، و عصاره حاصل از آن توسط روتاری در دمای کمتر از 45 درجه سانتی‌گراد غلیظ شد و عصاره خالص به دست آمد.

آنالیز الایژیک‌اسید

برای آنالیز الایژیک‌اسید از روش اسپکتروفتومتری ماورای بنفش ($S2100UV$ ، آمریکا) برای رسم منحنی استاندارد استفاده شد. به این منظور، محلولی با غلظت مشخص 50 میلی‌گرم بر میلی‌لیتر از الایژیک‌اسید در محیط استفاده‌شده در تحقیق (محیط اسیدی با $pH=1/2$ و بافر فسفات با $pH=6/8$ به همراه سدیم لوریل سولفات 2 درصد) تهیه شد و طیف جذبی آن در محدوده $200-400$ نانومتر به دست آمد. λ_{max} الایژیک‌اسید در HCl با $pH=1/2$ و بافر فسفات

رسم منحنی استاندارد

برای رسم منحنی استاندارد با استفاده از این محلول، محلول‌هایی با غلظت‌های 2 ، 4 ، 6 ، 8 و 10 میلی‌گرم در لیتر در بافر فسفات با $pH=6/8$ به همراه سدیم لوریل سولفات 2 درصد تهیه شد (سه بار تکرار). سپس، جذب ماورای بنفش آن‌ها در طول موج λ_{max} خوانده شد. با استفاده از داده‌های حاصل از دستگاه اسپکتروفتومتر، منحنی استاندارد رسم شد.

طراحی فرمولاسیون‌ها

برای بررسی نوع آزادسازی ماده دارویی، سه فرمولاسیون با درصد اکسیپانت‌های متفاوت طبق جدول ۱ طراحی شد تا فرمولاسیون مناسب و بهینه برای بیماری کرون از بین آن‌ها انتخاب شود.

اندازه‌گیری محلولیت اشباع عصاره

برای اندازه‌گیری محلولیت اشباع عصاره، ابتدا یک میلی‌گرم از پودر الایژیک‌اسید در بالن صدمیلی‌لیتر با محلول بافر فسفات با $pH=6/8$ و سدیم لوریل سولفات 2 درصد به حجم رسانده شد تا غلظت 100 میکروگرم بر میلی‌لیتر از محلول درست شود. سپس، این محلول به بشر منتقل شد. برای به دست آوردن محلولیت اشباع، هر بار نیم میلی‌گرم از پودر عصاره به محلول در دستگاه سونیکاتور با دمای 40 درجه سانتی‌گراد اضافه شد تا حل شود.

تهیه پلت‌ها

پلت‌های حاوی الایژیک‌اسید، اویسل، لاکتوز و پلی‌وینیل‌پیرولیدون براساس مقادیر ارائه‌شده در جدول ۱ تهیه شدند.

جدول ۱. اجزای فرمولاسیون پلت‌ها

No.	Avicel%	Lactose%	PVP%	API%
1	60	28	2	10
2	40	48	2	10
3	20	68	2	10

فرایند الک کردن به‌منظور تعیین محدوده اندازه ذرات و رسیدن به ذرات یکنواخت انجام شد. حدود 100 گرم از پلت‌ها به مدت 5 دقیقه با نوسان 51 هرتز روی شیکر مکانیکی با استفاده از الک‌های استاندارد با مش‌های 14 ، 16 ، 18 ، 20 ، 25 ، 30 ، 35 ، 40 ، 50 ، 60 و 70 به‌ترتیب با اندازه‌های 1400 ، 1180 ، 1100 ، 850 ، 710 ، 600 ، 500 ، 425 ، 300 و 250 میکرومتر الک شدند. سپس، وزن پلت‌های باقی‌مانده روی هر الک تعیین شد. در انتها، درصد فراوانی پلت‌ها در هر محدوده وزنی مشخص شد. بازده پلت‌سازی نسبت درصد وزنی پلت‌ها در محدوده 710 تا 1400 میکرومتر به وزن کل پلت‌ها در نظر گرفته شد.

تعیین مقدار دارو در پلت‌ها

برای تعیین مقدار دارو در پلت‌ها، 100 میلی‌گرم از پلت‌ها، که به‌طور تصادفی انتخاب شده بودند، به‌دقت وزن و سپس در هاون ساییده شد. پلت‌های ساییده‌شده در بالن حجمی صدمیلی‌لیتری حاوی محیط انحلال (بافر فسفات $pH=6/8$) پراکنده و هم زده، و به مدت بیست دقیقه در دستگاه اولتراسونیک قرار داده شدند. سپس، محلول صاف، و جذب آن در طول موج 276 نانومتر خوانده شد. برای هر یک از فرمولاسیون‌ها سه نمونه به این صورت تهیه، و با استفاده از میانگین جذب‌های خوانده‌شده و منحنی کالیبراسیون رسم‌شده، غلظت دارو در محلول تعیین، و از روی غلظت به‌دست‌آمده مقدار واقعی داروی موجود در پلت‌ها محاسبه شد.

توزیع اندازه ذره‌ای و تعیین بازده پلت‌سازی

فسفات مونو بازیک (KH₂PO₄) و ۰/۸۹۶ گرم سدیم هیدروکساید (NaOH) برای pH ۶/۸ و ۰/۵۶ گرم برای pH ۶/۵، ۱/۳۸۸ گرم برای pH ۷/۲ و ۲ گرم سدیم لوریل سولفات داخل بالن یک‌لیتری ریخته شد. سپس، با آب مقطر به حجم رسانده و pH آن با دستگاه اندازه‌گیری شد. از این محیط به‌عنوان محیط مقلد روده کوچک برای مطالعات آزادسازی دارو استفاده شد.

روش انجام دادن تست انحلال

در این تست، روند آزادسازی الژیک‌اسید بررسی شد. برای این منظور، پلت‌ها با دقت وزن و ارزیابی شدند. تست انحلال روی مقداری از پلت‌ها، که حاوی ۵ میلی‌گرم داروی الژیک‌اسید بودند، انجام شد. برای این منظور، از دستگاه تست انحلال (Electro Farmed Azin Gostar TD06، ایران) به روش سید (USP Apparatus I) با سرعت ۱۰۰ دور در دقیقه، در ۹۰۰ میلی‌لیتر محیط اسیدی HCl با pH=۱/۲ و محیط بافر فسفات با pH=۶/۸ حاوی سدیم لوریل سولفات ۲ درصد و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد استفاده شد.

نمونه‌برداری در فواصل زمانی تعیین‌شده انجام و مقدار جذب، مقدار داروی آزادشده و درصد داروی آزادشده در هر زمان به روش اسپکتروفتومتری در طول موج ۲۷۶ نانومتر برای محیط اسیدی و محیط بافر فسفات گزارش شد. سپس، نمودار درصد داروی آزادشده در برابر زمان برحسب دقیقه برای هر فرمولاسیون رسم شد.

میکروسکوپ الکترونی (Scanning Electron Microscope)

مورفولوژی سطح پلت‌ها در این تست مورد بررسی قرار گرفت. این تست روی نمونه پلت مربوط به فرمولاسیون بهینه انجام شد که این نمونه‌ها عبارت‌اند از: پلت بهینه قبل از انجام دادن تست انحلال و پلت بهینه بعد از انجام دادن تست انحلال (محیط اسیدی و بافری). پلت‌ها با چسب دوطرفه روی پایه آلومینیومی ثابت شدند و طی ده دقیقه، بر اثر گاز آرگون روکش نازکی از نقره روی نمونه‌ها قرار گرفتند. سپس، نمونه‌ها با میکروسکوپ الکترونی (Leo-VP1450T، آلمان) بررسی، و تصاویر موردنظر ثبت شدند.

تجزیه و تحلیل آماری

برای تجزیه تحلیل آماری داده‌های حاصل از آزمون‌های مکانیکی، تورم، کاهش توده فیلم خشک، نفوذپذیری فیلم‌ها، ارزیابی عبور بخار آب از فیلم‌ها از آزمون واریانس یک طرفه به‌وسیله نرم‌افزار گراف پد پریزم ۷ استفاده شد.

یافته‌ها و بحث

منحنی استاندارد

براساس مطالعات اسپکتروفتومتری، طول موج جذب ماکسیمم الژیک‌اسید در هر دو محیط اسیدی و بافری، ۲۷۶ نانومتر به دست آمد و بر این اساس، منحنی استاندارد تهیه شد. در شکل ۱، منحنی استاندارد به‌دست‌آمده برای غلظت‌های مختلف الژیک‌اسید در بافر فسفات با pH=۶/۸ نشان داده شده است.

همان‌طور که مشاهده می‌شود، رابطه جذب با غلظت به‌صورت خطی و

آنالیز تصویری با استریومیکروسکوپ

برای بررسی شکل و کرویت پلت‌ها، تست آنالیز تصویری انجام شد. برای انجام دادن این تست، حدود بیست پلت از هر بیج به‌صورت تصادفی انتخاب، و روی یک سطح با زمینه سیاه چسبانده شدند. سپس، به‌وسیله استریومیکروسکوپ مجهز به دوربین دیجیتال با بزرگ‌نمایی ۸۰، از آن‌ها عکس‌برداری شد. تصاویر تهیه‌شده با استفاده از نرم‌افزار ایمج (v.1.51k) آنالیز شد و پارامترهای مورفولوژی آن‌ها شامل نسبت دو قطر (Aspect ratio) (فرمول ۱) و کرویت (Sphericity) (فرمول ۲) مورد بررسی قرار گرفتند.

$$\text{Aspect ratio} = \frac{d_{\max}}{d_{\min}} \quad (\text{فرمول ۱})$$

$$\text{Sphericity} = \frac{4\pi A}{P_m^2} \quad (\text{فرمول ۲})$$

A = مساحت تصویر پلت، P_m = محیط تصویر پلت، d_{max} = بیشترین قطر پلت، d_{min} = کمترین قطر پلت

تست آنالیز حرارتی تقطیعی (Differential Scanning

Calorimetry: DSC)

این تست برای بررسی رفتار حرارتی اجزای فرمولاسیون و احتمال هرگونه تداخل شیمیایی بین آن‌ها در فرمولاسیون انجام گرفت. این نمونه‌ها عبارت‌اند از: پودر الژیک‌اسید، پلت‌های بهینه، اویسل، لاکتوز، پلی‌وینیل‌پیرولیدون و سدیم لوریل سولفات.

حدود ۵ میلی‌گرم از هر یک از این نمونه‌ها و فرمولاسیون‌های پلت پس از ساییده شدن، درون دیگ‌های آلومینیومی قرار داده و کاملاً مهروموم شدند. سپس، هر یک از این نمونه‌ها در محدوده حرارتی ۲۵ الی ۳۰۰ درجه سانتی‌گراد با سرعت ۱۰ درجه در دقیقه تحت گاز نیتروژن با سرعت جریان ۲۰ میلی‌لیتر بر دقیقه در دستگاه گرماسنجی روبشی تفاضلی (Mettler Toledo DSC822c، سوئیس) اسکن شدند و ترموگرام آن‌ها ثبت و بررسی شد.

تست طیف‌سنجی مادون قرمز (Fourier transform infrared spectroscopy

FTIR)

طیف‌سنجی مادون قرمز پودرهای الژیک‌اسید، پلت‌های بهینه، لاکتوز، اویسل و پلی‌وینیل‌پیرولیدون با استفاده از دستگاه FTIR (Thermo Nicolet-avarat 370، آمریکا) در طول موج‌های ۴۰۰-۴۰۰۰ cm⁻¹ ثبت شد. برای این کار، ابتدا پودر یکنواخت مواد اولیه و فرمولاسیون‌ها تهیه، و سپس به‌طور مستقیم با تکنیک Attenuated total reflection reflection نمودار جذبی آن‌ها ثبت شد. هنگام انجام دادن تست، دستگاه به‌طور مرتب با هوای خشک و خنک تهویه شد.

تست انحلال

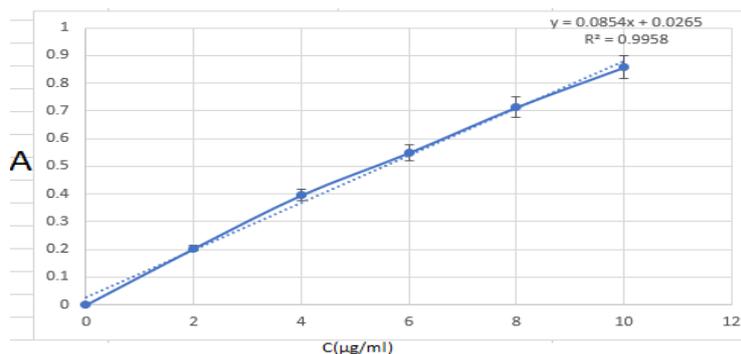
تهیه محیط انحلال

محیط‌های انحلال استفاده‌شده شامل محیط اسیدی HCl با pH 1/2 و محلول بافر فسفات با pH ۶/۵، pH ۶/۸ و pH ۷/۲ مورد بررسی قرار گرفتند.

برای تهیه محلول بافر فسفات با pHهای موردنظر، ۶/۸ گرم پتاسیم

استاندارد تهیه شده برای آنالیز داده‌ها مناسب است.

با ضریب همبستگی ۰/۹۹۵۸ در نمودار است که نشان می‌دهد منحنی



شکل ۱: منحنی استاندارد اژتیک‌اسید در بافر فسفات با pH=۶/۸

اندازه‌گیری محلولیت اشباع اژتیک‌اسید

بررسی تصاویر پلت‌ها با نرم‌افزار ایمیج نشان داد که فاکتور نسبت دو قطر و کرویت به ترتیب معادل $۱/۰۸ \pm ۰/۲۳$ و $۰/۸۸ \pm ۰/۰۹$ است.

پس از انجام دادن محاسبات، مشخص شد محلولیت اشباع در محیط بافری با pH ۶/۸ برابر با ۲۷/۴ میکروگرم در میلی‌لیتر است.

نتایج میکروسکوپ الکترونی (SEM)

نتایج تصویربرداری از پلت‌ها به وسیله میکروسکوپ الکترونی در شکل ۳ نمایش داده شده است. به طور کلی، بررسی تصاویر میکروسکوپ الکترونی نشان‌دهنده این است که اکثر پلت‌های به دست آمده سطوح صاف و یکنواختی دارند.

توزیع اندازه ذره‌ای و بازده پلت‌سازی

نتایج تست الک و بازده تولید پلت‌ها برای فرمولاسیون‌های مختلف، در جدول ۲ نمایش داده شده است.

(وزن کل پلت‌ها / وزن پلت‌ها در بازه ۷۱۰ تا ۱۴۰۰ میکرومتر) * ۱۰۰ = بازده پلت‌سازی

بازده پلت‌سازی ۹۲/۳۵ درصد محاسبه شد.

تست گرماسنجی روبشی تفاضلی

نتایج تست گرماسنجی روبشی تفاضلی برای ماده خالص دارویی، پلت‌ها و اکسیپیان‌ها در شکل ۴ نمایش داده شده است. در دیاگرام حاصل از آنالیز حرارتی تقطیعی اژتیک‌اسید یک پیک اندوترم پهن و ضعیف در حدود ۱۲۰°C دیده می‌شود که مربوط به نقطه ذوب دارو است [۱۶]. به نظر می‌رسد کاهش ارتفاع پیک تیز دارو در شکل پلت نسبت به پودر دارو به علت رقیق شدن دارو با اکسیپیان‌های موجود در فرمولاسیون پلت باشد. مطالعه لی و همکاران نیز نشان می‌دهد که اژتیک‌اسید در محدوده ۱۲۰°C یک پیک اندوترم نشان می‌دهد [۱۷]. در دیاگرام پودر لاکتوز دو پیک اندوترم به ترتیب در ۱۵۰°C و ۲۲۰°C ظاهر شده است. پیک ۱۵۰°C مربوط به دهیدراسیون لاکتوز و پیک ۲۲۰°C آن مربوط به نقطه ذوب لاکتوز است [۱۸] و در حوالی ۲۰۰°C درجه برای سدیم لوریل سولفات یک پیک وجود دارد که مربوط به نقطه ذوب آن است [۱۹]. این در حالی است که برای سایر اکسیپیان‌ها پیک خاصی دیده نشد.

تست طیف‌سنجی مادون قرمز

نتایج تست طیف‌سنجی مادون قرمز در شکل ۵ نمایش داده شده است. در طیف‌سنجی مادون قرمز مربوط به اژتیک‌اسید، دو پیک در ناحیه ۳۵۲۱ و ۳۴۷۶ مربوط به گروه هیدروکسیل است. پیک ناحیه ۱۷۲۴ مربوط به گروه کربونیل است [۲۰]. در طیف پلی‌وینیل‌پیرولیدون پیک پهن در ناحیه ۳۴۲۷ مربوط به گروه هیدروکسیل، و پیک در ناحیه ۱۶۷۴ و ۱۲۸۶ مربوط به گروه آمیدی است [۲۱]. در طیف اویسل پیک

جدول ۲: نتایج حاصل از تست الک

محدوده اندازه پلت‌ها (میکرومتر)	وزن پلت‌ها (گرم)
۱۱۸۰ - ۱۴۰۰	۱۱/۴۵
۱۰۰۰ - ۱۱۸۰	۱۹/۷۸
۸۵۰ - ۱۰۰۰	۳۰/۲۴
۷۱۰ - ۸۵۰	۲۴/۱۲
۶۰۰ - ۷۱۰	۴/۴۲
۵۰۰ - ۶۰۰	۱/۵
۴۲۵ - ۵۰۰	۰/۸۴
۳۰۰ - ۴۲۵	۰/۲۴
۲۵۰ - ۳۰۰	۰/۰۸
۲۱۲ - ۲۵۰	۰/۰۱
۰ - ۲۱۲	۰

آنالیز تصویری

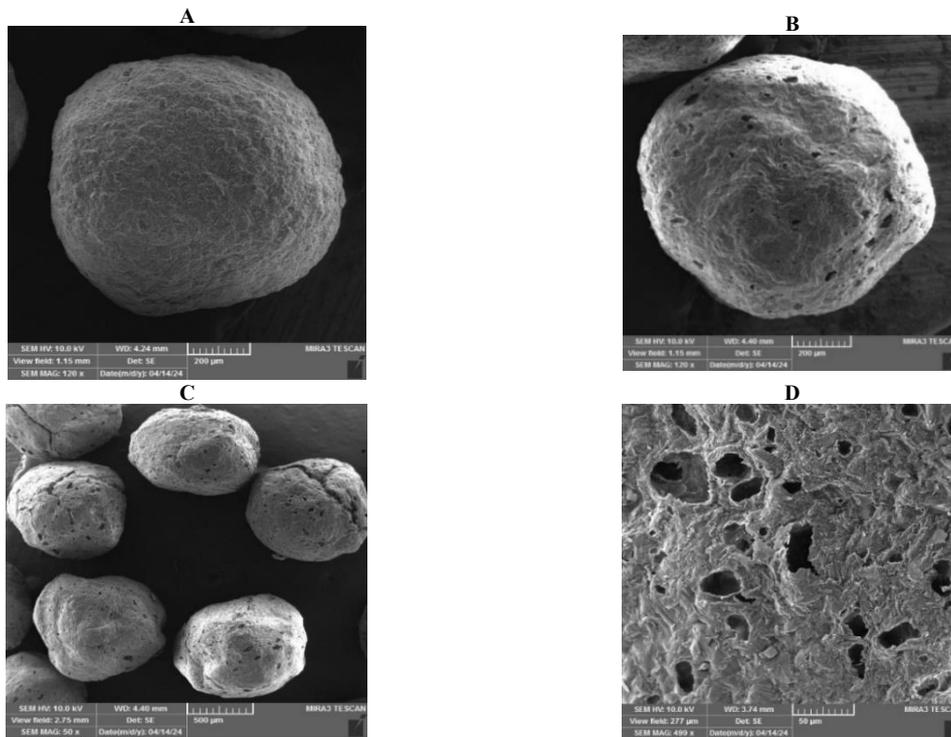
نمونه‌ای از تصاویر استریومیکروسکوپی پلت‌ها در شکل ۲ نمایش داده شده است.



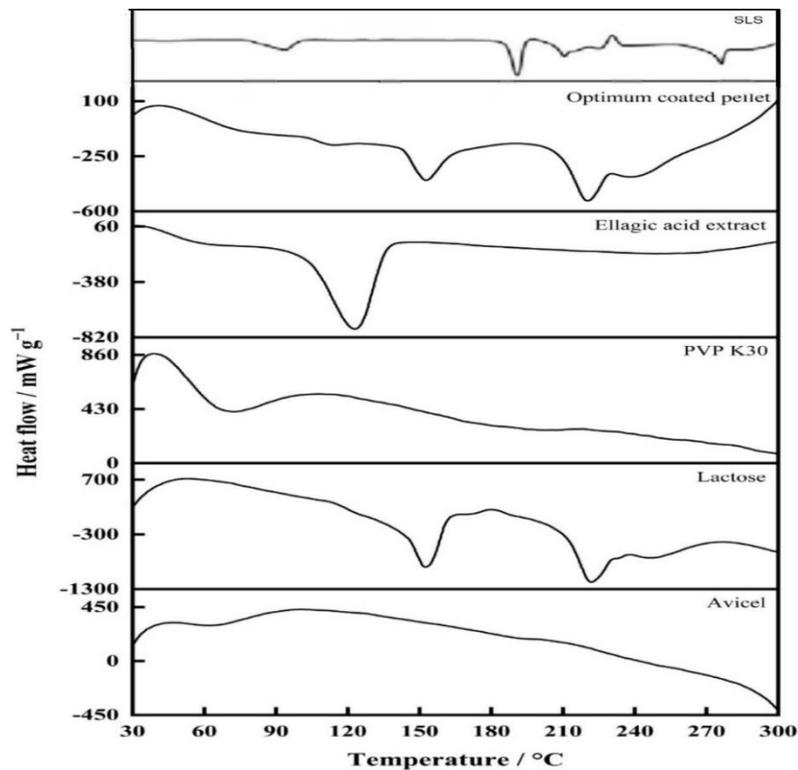
شکل ۲: تصویر پلت‌های بدون روکش

الژیکاسید با فرمولاسیون اپتیموم، که مخلوط فیزیکی پودر الژیکاسید، پلی‌وینیل‌پیرولیدون، اویسل و لاکتوزند و همچنین طیف‌های مربوط به اکسیپانت‌ها و مقایسه پیک‌های شاخص مربوط به هریک، مشخص می‌شود که تداخلی بین دارو و اکسیپانت‌ها وجود ندارد.

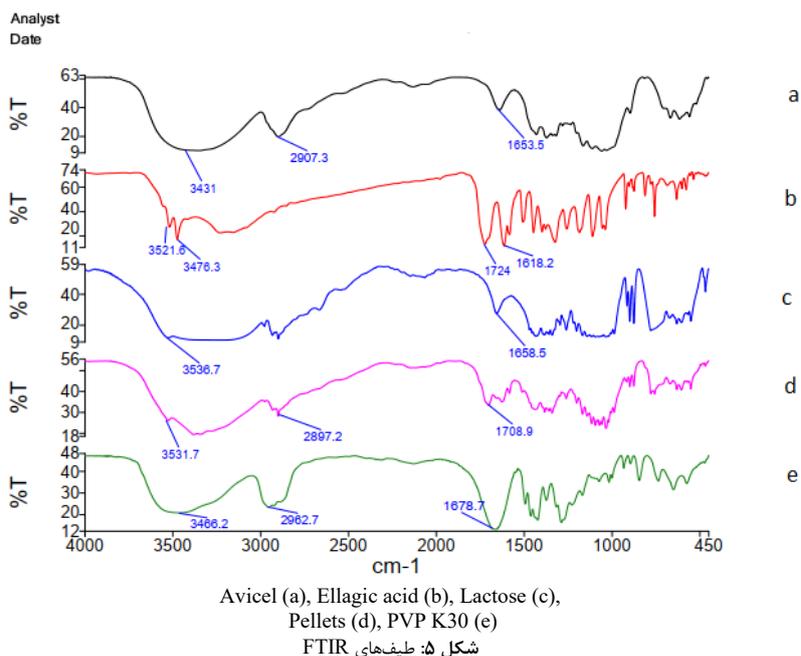
پهن در ناحیه ۳۴۶۴ مربوط به گروه هیدروکسیل، و پیک در ناحیه ۱۶۵۲ مربوط به گروه آمیدی است [۲۲]. در طیف لاکتوز نیز پیک‌های گروه هیدروکسیل و آمیدی تقریباً در نواحی مشابه قابل مشاهده است. همچنین، پیک‌های مربوط به ساختارهای آروماتیک در نواحی ۷۵۰ تا ۹۰۰ مشاهده می‌شوند [۲۳]. با بررسی طیف مربوط به پودر خالص



شکل ۳: تصویر میکروسکوپ الکترونی از پلت (A)، پلت بعد از انحلال با بزرگ‌نمایی ۱۲۰ (B)، پلت‌ها بعد از انحلال با بزرگ‌نمایی ۵۰ (C)، پلت بعد از انحلال با بزرگ‌نمایی ۴۰۰ (D)

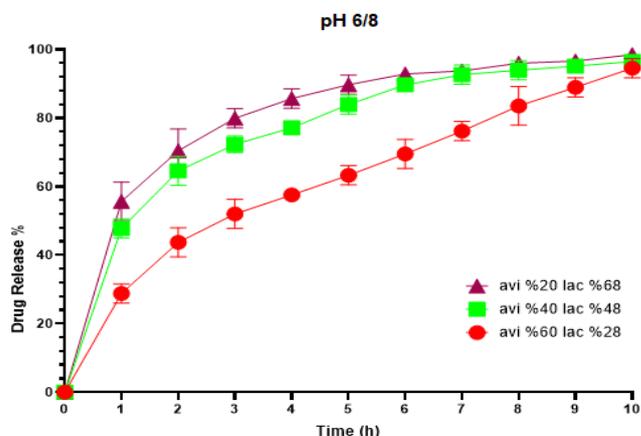


شکل ۴: طیف‌های گرماسنجی روبشی تفاضلی

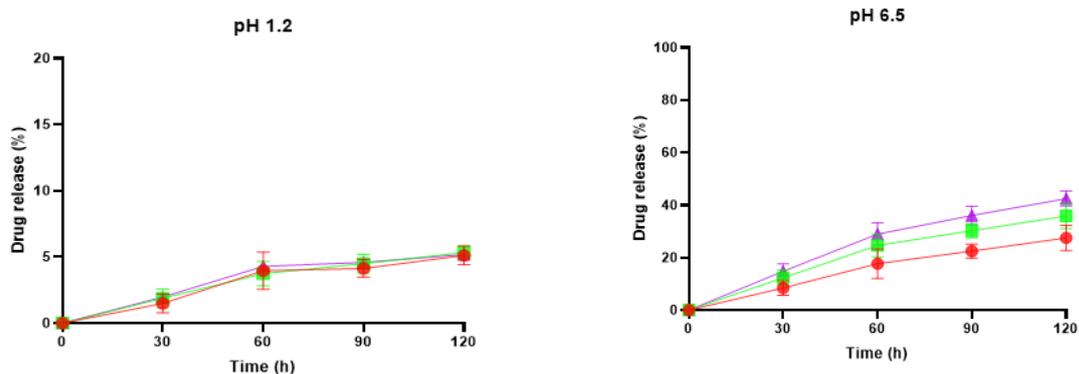


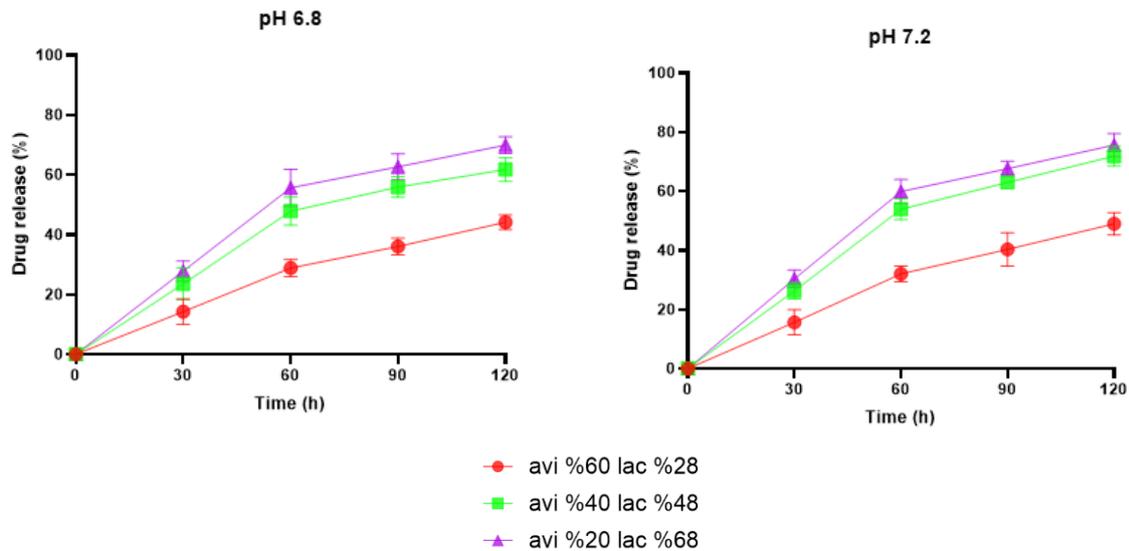
فسفات با pH ۶/۸ در شکل ۶ نمایش داده شده است.
نمودار انحلال فرمولاسیون‌ها در pH‌های شبیه‌سازی شده GIT در شکل ۷ نمایش داده شده است.

تست انحلال
نمودار ره‌ایش پلت‌ها با درصد اکسیپانت‌های مختلف در محیط بافر



شکل ۶: نمودار درصد آزادسازی پلت‌ها با درصد اکسیپانت‌های مختلف در pH ۶/۸ طی ۱۰ ساعت



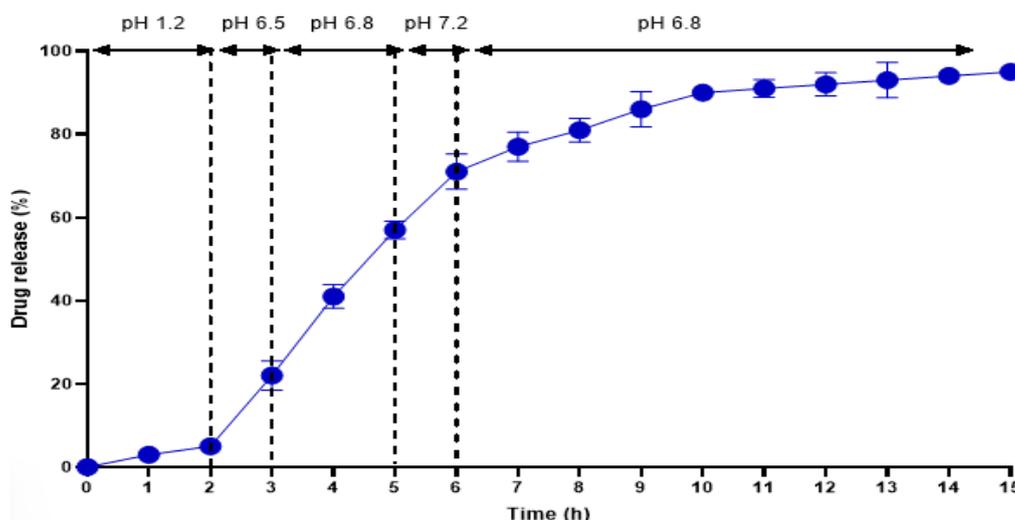


شکل ۷: پروفایل رهایش فرمولاسیون‌ها در pH های مختلف

درصد اکسپانانت در pH های مختلف در شکل ۷ به‌وضوح دیده می‌شود. به‌عنوان مثال، فرمولاسیون با اویسل ۶۰ و ۲۰ درصد در pH ۷/۲ به‌ترتیب طی یک ساعت ۳۲ و ۶۰ درصد محتوای دارویی را آزاد کردند. این در حالی است که فرمولاسیون (اویسل ۶۰ درصد، لاکتوز ۲۸ درصد و پلی‌وینیل‌پیرولیدون ۲ درصد) آهسته‌ترین رهایش دارو را از خودش به نمایش گذاشته است. افزایش میزان اویسل مانند یک سیستم دارورسانی وابسته به زمان عمل می‌کند و نشان می‌دهد که این افزایش توانسته است سرعت رهایش دارو را به‌طور چشمگیری کاهش دهد. از طرفی، آزادسازی الژیک‌اسید در pH های مختلف مانند یک سیستم وابسته به pH عمل می‌کند و باعث می‌شود هم خاصیت آزادسازی تدریجی و هم خاصیت آزادسازی وابسته به pH را بروز دهد. بررسی پروفایل رهایش فرمولاسیون بهینه در تست انحلال پیوسته در محیط‌های مختلف GIT نشان می‌دهد که کمتر از ۵ درصد دارو در محیط اسیدی آزاد می‌شود و بعد از ورود پلت‌ها به محیط روده، سرعت رهایش دارو اندکی افزایش می‌یابد؛ به‌طوری‌که پس از سه ساعت (مدت‌زمان حضور دارو در upper GIT)، حدود ۲۲ درصد دارو آزاد می‌شود و مابقی دارو از ایلئوم انتهایی تا انتهای کولون طی حدود ده ساعت به‌تدریج آزاد می‌شود. این موضوع نشان‌دهنده این است که فرمولاسیون بهینه توانسته است از رهایش سریع دارو جلوگیری، و دارو را به‌صورت آهسته در قسمت‌های انتهایی GIT آزاد کند. این نوع آزادسازی این امکان را فراهم می‌آورد که طی پانزده ساعت که زمان تقریبی حضور دارو در دستگاه گوارش بیمار است، دارو به‌طور کامل و به‌آهستگی آزاد شود.

شکل ۸، درصد رهایش دارو با اویسل ۶۰ درصد و لاکتوز ۲۸ درصد به مدت دو ساعت در pH ۱/۲، به مدت یک ساعت در pH ۶/۵، به مدت دو ساعت در pH ۶/۸، به مدت یک ساعت در pH ۷/۲ و به مدت ده ساعت در pH ۶/۸ را نشان می‌دهد (سدیم لوریل سولفات ۲ درصد در تمام محیط‌های انحلال).

همان‌طور که در شکل ۶ دیده می‌شود، در پایان تست ده‌ساعته در محیط بافر فسفات با pH ۶/۸ با سدیم لوریل سولفات ۲ درصد، دارو در فرمولاسیون با اکسپانانت (اویسل ۶۰ درصد، لاکتوز ۲۸ درصد، پلی‌وینیل‌پیرولیدون ۲ درصد) به‌آهستگی آزاد شد. از طرفی، طبق شکل ۷ رهایش دارو در محیط مشابه معده (pH ۱/۲) نشان می‌دهد که آزادسازی طی دو ساعتی که دارو در معده می‌ماند، از حدود پنج درصد فراتر نمی‌رود؛ درحالی‌که پروفایل رهایش پلت‌ها در pH های ۶/۸، ۶/۵ و ۷/۲ طی همین مدت به طرز چشمگیری افزایش می‌یابد که به ساختار الژیک‌اسید برمی‌گردد که در pH های قلبیایی انحلال آن افزایش می‌یابد [۲۴]. بررسی و مقایسه فرمولاسیون‌های مختلف پلت‌ها در pH های ۶/۸، ۶/۵ و ۷/۲ نشان می‌دهد که با افزایش لاکتوز و کاهش اویسل در ساختمان پلت، سرعت رهایش الژیک‌اسید از پلت‌ها افزایش می‌یابد، که علت این پدیده به حلالیت لاکتوز در آب برمی‌گردد [۲۵]. مطالعات متعددی این موضوع را تأیید می‌کنند که مقدار اکسپانانت‌های به‌کاررفته در فرمولاسیون در سرعت رهایش دارو مؤثر است [۲۶]. با افزایش اویسل و کاهش لاکتوز، سرعت رهایش دارو کاهش می‌یابد و محتوای دارو بیشتر حفظ می‌شود [۲۷]. اضافه شدن درصد اویسل به ترکیبات دارویی، افزایش سختی و استحکام کششی و کاهش شکنندگی فرم دارویی را در پی دارد و سرعت آزادسازی به‌طور معناداری کاهش می‌یابد. از سوی دیگر، با اضافه شدن اویسل، خاصیت پلاستیسیته (عدم تمایل جامدات به جریان و تغییر شکل به‌صورت دائمی) کاهش می‌یابد [۲۶]. ساختار اویسل به‌گونه‌ای است که مانع جذب آب به ماتریکس و فرسایش آن می‌شود [۲۸]. اویسل با دارا بودن زنجیره پلیمری، لایه‌ای قدرتمند ایجاد می‌کند که باعث استحکام و افزایش خاصیت الاستیسیته می‌شود و خاصیت شکنندگی با افزودن اویسل کاهش می‌یابد [۲۹]. عدم آزادسازی الژیک‌اسید در pH ۱/۲، مزیت الژیک‌اسید برای دارورسانی به GIT محسوب می‌شود؛ اما با افزایش pH، مشاهده می‌شود که پروفایل رهایش دارو به‌طور چشمگیری تغییر می‌کند. تأثیر



شکل ۸: تست انحلال پیوسته فرمول بهینه

مناسب در تولید آن هاست؛ به طوری که در اکثر مطالعات نیز پلت‌های تولیدشده در همین محدوده قرار دارند [۳۴، ۳۵]. باینکه در این تحقیق از روکش‌دهی استفاده نشد، این امر برای مرحله روکش‌دهی بسیار اهمیت دارد؛ زیرا در مرحله روکش‌دهی هرچه پلت‌ها از نظر اندازه به هم نزدیک‌تر و گردتر و با سطوحی صاف‌تر باشند، روکش‌دهی بهتر انجام می‌شود و ضخامت روکش در همه نقاط پلت یکسان خواهد بود. همچنین، ضخامت لایه روکش‌دهی در همه پلت‌ها نیز به یک اندازه خواهد بود. نتایج آنالیز تصویری پلت‌ها نشان می‌دهد که فاکتور کرویت معادل 0.09 ± 0.188 است که نشان می‌دهد پلت‌ها تا حد بسیاری کروی‌اند. همچنین، فاکتور نسبت دو قطر آن‌ها 0.23 ± 0.108 است که بیانگر کروی بودن پلت‌هاست. به طور کلی، نسبت دو قطر و Sphericity معادل با ۱ نشان‌دهنده شکل هندسی کاملاً کروی است، ولی با کوچک‌تر شدن کرویت یا بزرگ‌تر شدن نسبت دو قطر ذرات از حالت کروی دور می‌شوند و شکل بیضوی، دمبلی یا استوانه‌ای به خود می‌گیرند [۳۶]. ارزیابی پلت‌ها در پایان تست انحلال پیوسته در محیط شبیه‌سازی شده GIT نشان می‌دهد که پلت‌ها متورم و در برخی نقاط پاره شده و آسیب دیده‌اند و اندازه پلت‌ها نیز کوچک شده که به علت راه یافتن محتوای پلت به محیط انحلال است. نتایج تست انحلال نشان می‌دهد که نسبت اکسپاننت‌ها نقش مهمی در آزادسازی دارو دارد. همچنین، نتایج پروفایل رهایش دارو در محیط‌های مختلف نشان داد که فرمولاسیون (اویسل ۶۰ درصد، لاکتوز ۲۸ درصد، پلی‌وینیل‌پیرولیدون ۲ درصد) همراه ۱۰ درصد ماده خالص دارویی مناسب‌ترین آزادسازی را برای دارورسانی به انتهای روده باریک و سراسر روده بزرگ دارد. بنابراین، این فرمولاسیون با آزادسازی آهسته و مناسب، بهترین فرمولاسیون برای دارورسانی الژیک‌اسید به دستگاه گوارش است.

سیاسگزاری

نویسندگان از معاونت محترم پژوهش و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مشهد تقدیر و تشکر می‌کنند این پژوهش با کد اخلاق IR.MUMS.AEC.1401.107 و شماره گزنت ۴۰۱۱۴۸۶ با حمایت

نتیجه‌گیری

امروزه، پلت‌سازی به دلیل سرعت این فرایند، کارآمدی بالا در تولید پلت‌های کروی و طراحی ساده، روشی کارآمد در رهش فوری و رهش کنترل‌شده داروها به‌شمار می‌رود [۳۰]. همچنین، پلت‌سازی جایگاهی ویژه در صنعت داروسازی به دست آورده است. سیستم‌های دارورسانی چندواحدی مانند پلت‌ها در مقایسه با اشکال تک‌واحدی، مزیت‌های بیوفارماسیوتیکال دارند. همچنین، دارو را به شکل پیش‌بینی‌پذیرتری در سیستم گوارشی توزیع می‌کنند [۳۱]. پلت‌ها مزیت‌های خاصی در توسعه و بهبود آزادسازی دارو از اشکال دارویی از خود نشان داده‌اند؛ زیرا پلت‌ها به دلیل شکل منظم و سایز مناسب، برای فرایند پوشش‌دهی و کپسول‌سازی مناسب‌اند. علاوه بر این، پلت‌ها می‌توانند باعث بهبود فراهمی زیستی، کاهش خطر ابتلا به دوز دامپینگ و همچنین باعث کاهش ناراحتی‌های دستگاه گوارش شوند [۳۱].

سال‌هاست که اکستروژن-اسفرونایزیشن به‌عنوان روشی صنعتی در تولید پلت‌های دارویی مطرح بوده است. در این روش، اویسل به علت خصوصیات رئولوژیکی مناسب مانند چسبندگی و پلاستیسیته، به‌عنوان رایج‌ترین اکسپان مورد استفاده قرار می‌گیرد. به طور کلی، در فرایند اکستروژن، خمیر مرطوب باید به گونه‌ای فرموله شود که یک توده پیوسته با خصوصیات پلاستیکی را که طی اکستروژن شدن هموزن باقی می‌ماند ایجاد کند. اکستروژن‌های حاصل برای اسفرونایز شدن، باید ضمن داشتن قدرت مکانیکی کافی، شکننده باشند تا در اسفرونایزر شکسته شوند. درعین حال، نباید طی این فرایند فرسایش یابند و گردوغبار ایجاد کنند. اکستروژن‌ها همچنین باید به اندازه کافی پلاستیک باشند تا موجب شوند قطعات اکستروژن‌ها طی غلتیدن روی صفحه اصطکاکی اسفرونایزر، به شکل کروی درآیند. همچنین، در این مرحله اکستروژن‌ها نباید قابلیت چسبیدن به یکدیگر را داشته باشند تا پلت‌های حاصله بتوانند به‌صورت مجزا باقی بمانند [۳۲]. همان‌طور که در مطالعات قبلی نیز گزارش شده است، میزان آب موردنیاز برای تهیه خمیر مرطوب، به مقدار و اجزای فرمولاسیون بستگی دارد [۳۳]. همان‌طور که در جدول ۲ مشخص است، بیشتر پلت‌های ساخته‌شده سایزی بین ۷۱۰ تا ۱۴۰۰ میکرومتر دارند که نشان‌دهنده بازدهی

داود سالارباشی: مشارکت در تجزیه و تحلیل داده‌ها
عباس اخگری: راهنمایی، مفهوم‌سازی، روش‌شناسی، مکاتبات با مجله
و انجام دادن اصلاحات داوری
نویسندگان نسخه نهایی را مطالعه و تأیید کرده و مسئولیت پاسخ‌گویی
در قبال پژوهش را پذیرفته‌اند.

تضاد منافع

نویسندگان بیان می‌کنند که هیچ منافع مالی یا روابط شخصی
شناخته‌شده‌ای ندارند که بتواند بر کار توصیف‌شده در این مقاله تأثیر
بگذارد.

مالی معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده
است.

سهم نویسندگان

حسین شهادتی ساردو: ایده اولیه، نگارش طرح، تحلیل رسمی،
مفهوم‌سازی، نظارت، روش‌شناسی و نگارش مقاله
محمد رضا عباس‌پور: راهنمایی، اجرای طرح، تجزیه و تحلیل داده‌ها،
تأیید نسخه نهایی، مفهوم‌سازی، نظارت، روش‌شناسی و تأمین مالی
محمد غنیمت‌دان: جمع‌آوری داده‌ها
ابوالفضل شاکری: مشارکت در تجزیه و تحلیل داده‌ها

References

- Godny L, Svolos V, Williams AJ, Czuber-Dochan W, Aloï M, Ibarra A, et al. Multidisciplinary Perinatal Care in IBD. *J Crohns Colitis*. 2023;17(5):663-680. [DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac189] [PMID: 36541887]
- Tabib NS, Madgwick M, Sudhakar P, Verstockt B, Korcsmaros T, Vermeire S, et al. Big data in IBD: Big progress for clinical practice. *Gut*. 2020;69(8):1520-1532. [DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320065] [PMID: 32111636]
- Nasim S, Matthew M, Padhmanand S, Bram V, Tamas K, Séverine V. Big data in IBD: big progress for clinical practice. *Gut*. 2020; 69(8): p. 1520-1532. [DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320065]
- Macaluso FS, Papi C, Orlando A, Festa S, Pugliese D, Bonovas S, et al. Use of biologics for the management of Crohn's disease: IBD clinical guidelines based on the GRADE methodology. *Dig Liver Dis*. 2023;55(4):442-453. [DOI: 10.1016/j.dld.2023.01.155] [PMID: 36792429]
- Kofla-Dhubacz A, Pytrus T, Akutko K, Sputa-Grzegorzółka P, Piotrowska A, Dzięgiel P. Etiology of IBD-Is it still a mystery?. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20):12445. [DOI: 10.3390/ijms232012445] [PMID: 36293300]
- Broesder A, Woerdenbag HJ, Prins GH, Nguyen DN, Frijlink HW, Hinrichs WJ. pH-dependent ileocolonic drug delivery, part I: in vitro and clinical evaluation of novel systems. *Drug Discov Today*. 2020; 25(8):1362-1373. [DOI: 10.1016/j.drudis.2020.06.011] [PMID: 32554060]
- Akkol EK, Karpuz B, Sobarzo-Sánchez E, Khan H. A phytopharmacological overview of medicinal plants used for prophylactic and treatment of colitis. *Food Chem Toxicol*. 2020;144:111628. [DOI: 10.1016/j.fct.2020.111628] [PMID: 32738379]
- Yipel M, Tekeli İO, Altinok-Yipel F, Coşkun P, Aslan A, Güvenç M, et al. The protective effect of Boswellic acid and Ellagic acid loaded, colon targeted, and pH-sensitive N-succinyl chitosan in ulcerative colitis rat model. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2022;68:103023. [DOI: 10.1016/j.jddst.2021.103023]
- Jin H, Che S, Wu K, Wu M. Ellagic acid prevents gut damage via ameliorating microbe-associated intestinal lymphocyte imbalance. *Food Funct*. 2022;13(19): 9822-9831. [DOI: 10.1039/d2fo01512a] [PMID: 36040795]
- Marín M, Giner RM, Ríos JL, Recio MC. Intestinal anti-inflammatory activity of ellagic acid in the acute and chronic dextrane sulfate sodium models of mice colitis. *Journal of ethnopharmacology*. 2013;150(3):925-934. [DOI: 10.1016/j.jep.2013.09.030] [PMID: 24140585]
- McCoubrey LE, Favaron A, Awad A, Orlu M, Gaisford S, Basit AW. Ellagic acid prevented dextran-sodium-sulfate-induced colitis, liver, and brain injury through gut microbiome changes. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(10).
- Peng B, Xue L, Yu Q, Zhong T. Ellagic acid alleviates TNBS-induced intestinal barrier dysfunction by regulating mucin secretion and maintaining tight junction integrity in rats. *Int J Food Sci Nutr*. 2023;74(4): 476-486. [DOI: 10.1080/09637486.2023.2230525] [PMID: 37455358]
- McCoubrey LE, Favaron A, Awad A, Orlu M, Gaisford S, Basit AW. Colonic drug delivery: Formulating the next generation of colon-targeted therapeutics. *J Control Release*. 2023;353: 1107-1126. [DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.12.029] [PMID: 36528195]
- Moutaharrik S, Maroni A, Melocchi A, Zema L, Foppoli A, Cerea M, et al. Oral colon delivery platform based on a novel combination approach: Design concept and preliminary evaluation. *J Drug Deliv Sci Technol* 2021;66: 102919. [DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102919]
- Sood A, Ahuja V, Midha V, Sinha SK, Pai CG, Kedia S, et al. Colitis and Crohn's Foundation (India) consensus statements on use of 5-aminosalicylic acid in inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2020;18(4): 355-378. [DOI: 10.5217/ir.2019.09176] [PMID: 32646198]
- Sardou HS, Sadeghi F, Garekani HA, Akhgari A, Hossein Jafarian A, Abbaspour M, et al. Comparison of 5-ASA layered or matrix pellets coated with a combination of ethylcellulose and eudragits L and s in the treatment of ulcerative colitis in rats. *Int J Pharm*. 2023; 640: 122981. [DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.122981] [PMID: 37120124]
- Sakurai H, Suzuki M, Itakura S, Todo H, Arce F Jr, See GL, et al. Preparation, characterization, solubility, and antioxidant capacity of ellagic acid-urea complex. *Materials (Basel)*. 2022;15(8):2836. [DOI: 10.3390/ma15082836] [PMID: 35454528]
- Li Y, Mei L, Guan X, Hu Y. Ellagic acid solid dispersion: Characterization and bioactivity in the hydroxyl radical oxidation system. *Food Res Int*. 2021;142:110184. [DOI: 10.1016/j.foodres.2021.110184] [PMID: 33773661]
- Gombás Á, Szabó-Révész P, Kata M, Regdon G, Eros I. Quantitative determination of crystallinity of α -lactose monohydrate by dsc. *J Therm Anal Calorim*. 2002; 68(2): 503-510. [Link]
- Rosso S, Meneghello R, Biasetto L, Grigolato L, Concheri G, Savio G. In-depth comparison of polyamide 12 parts manufactured by Multi Jet Fusion and Selective Laser Sintering. *Addit Manuf*. 2020; 36: 101713. [DOI: 10.1016/j.addma.2020.101713]
- Alzard RH, Siddig LA, Abdelhamid AS, Alzamly A. Visible-Light-Driven Photocatalytic Coupling of Neat Benzylamine over a Bi-Ellagite Metal-Organic Framework. *ACS Omega*, 2022; 7(41): 36689-36696. [DOI: 10.1021/acsomega.2c04934] [PMID: 36278051]
- Kartohardjono S, Salsabila GMK, Ramadhani A, Purnawan I, Lau WJ. Preparation of PVDF-PVP Composite Membranes for Oily Wastewater Treatment. *Membranes*. 2023; 13(6):611. [DOI: 10.3390/membranes13060611] [PMID: 37367814]
- Guamba E, Vispo NS, Whitehead DC, Singh AK, Santos-Oliveira

- R, Niebieskikwiat D, et al. Cellulose-based hydrogels towards an antibacterial wound dressing. *Biomater Sci.* 2023;11(10): 3461-3468. [DOI: 10.1039/d2bm01369j] [PMID: 36475559]
24. Karimian E, Marandi A, Kardanpour R, Rafiei S, Amirghofran Z, Tangestaninejad S, et al. The enzymatic synthesis of lactose caprate using *Candida rugosa* lipase immobilized into ZIF-8 and investigation of its anticancer applications against K562 leukemia and HeLa cancer cells. *RSC Adv.* 2023;13(50): 35639-35647. [DOI: 10.1039/d3ra04632j] [PMID: 38077985]
 25. Evtugin DD, Magina S, Evtugin DV. Recent Advances in the Production and Applications of Ellagic Acid and Its Derivatives. A Review. *Molecules.* 2020;25(12):2745. [DOI: 10.3390/molecules25122745] [PMID: 32545813]
 26. Dominici S, Marescotti F, Sanmartin C, Macaluso M, Taglieri I, Venturi F, et al. Lactose: Characteristics, Food and Drug-Related Applications, and Its Possible Substitutions in Meeting the Needs of People with Lactose Intolerance. *Foods.* 2022; 11(10):1486. [DOI: 10.3390/foods11101486] [PMID: 35627056]
 27. Yasmin R, Shoaib MH, Ahmed FR, Qazi F, Ali H, Zafar F. Aceclofenac fast dispersible tablet formulations: Effect of different concentration levels of Avicel PH102 on the compactional, mechanical and drug release characteristics. *PLoS One.* 2020; 15(2): e0223201. [DOI: 10.1371/journal.pone.0223201] [PMID: 32050259]
 28. Ibrahim MA, Al-Anazi FK. Enhancement of the dissolution of albendazole from pellets using MTR technique. *Saudi Pharm J.* 2013;21(2):215-223. [DOI: 10.1016/j.jsps.2012.03.001] [PMID: 23960837]
 29. Barakat NS, Elbagory IM, Almurshedi AS. Controlled-release carbamazepine matrix granules and tablets comprising lipophilic and hydrophilic components. *Drug Deliv.* 2009;16(1):57-65. [DOI: 10.1080/10717540802518157] [PMID: 19555310]
 30. Eichhorn SJ, Young RJ. The Young's modulus of a microcrystalline cellulose. *Cellulose.* 2001;8:197-207. [Link]
 31. Agrawal S, Fernandes J, Shaikh F, Patel V. Quality aspects in the development of pelletized dosage forms. *Heliyon.* 2022; 8(2): e08956. [DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e08956] [PMID: 35243077]
 32. Martin MT, Patel S, Chacra W. Pellet-based hepatitis C virus treatment with glecaprevir/pibrentasvir: A case report of an adult with short bowel syndrome. *J Hepatol.* 2023;79(5):e185-e187. [DOI: 10.1016/j.jhep.2023.07.018] [PMID: 37516205]
 33. Dukić-Ott A, Thommes M, Remon JP, Kleinebudde P, Vervaet C. Production of pellets via extrusion-spheronisation without the incorporation of microcrystalline cellulose: a critical review. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009;71(1):38-46. [DOI: 10.1016/j.ejpb.2008.08.005] [PMID: 18771727]
 34. Sardou HS, Akhgari A, Mohammadpour AH, Kamali H, Jafarian AH, Garekani HA, et al. Application of inulin/Eudragit RS in 5-ASA pellet coating with tuned, sustained-release feature in an animal model of ulcerative colitis. *Int J Pharm.* 2021;597: 120347. [DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120347] [PMID: 33545282]
 35. Akhgari A, Abbaspour MR, Pirmoradi S. Preparation and evaluation of pellets using acacia and tragacanth by extrusion-spheronization. *Daru.* 2011;19(6):417-23. [PMID: 23008687]
 36. Kaffash E, Badiie A, Akhgari A, Rezayat NA, Abbaspour M, Saremnejad F. Development and characterization of a multiparticulate drug delivery system containing indomethacin-phospholipid complex to improve dissolution rate. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2019;53:101177. [DOI: 10.1016/j.jddst.2019.101177]
 37. Diez-Escudero A, Espanol M, Ginebra MP. High-aspect-ratio nanostructured hydroxyapatite: towards new functionalities for a classical material. *Chem Sci.* 2024;15(1):55-76. [DOI: 10.1039/d3sc05344j] [PMID: 38131070]