



Application of Dry Milling in the Preparation of Amorphous Ezetimibe/Polyvinylpyrrolidone-K30 Dispersions

Khosro ADIBKIA¹, Sana SAGHAKHANEH^{1,2}, Mohammad BARZEGAR-JALALI¹,
Hamed HAMISHEHKAR¹ & Azin JAHANGIRI^{3*}

¹ Drug Applied Research Center, and Faculty of Pharmacy,
Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

² Students Research Committee, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

³ Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy,
Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.

SUMMARY. In the present study, polyvinylpyrrolidone-K30 along with dry milling approach was applied to improve the dissolution rate of ezetimibe, as a practically water-insoluble lipid lowering agent. The co-milled formulations were prepared using different drug: polymer ratios and subjected to the milling process under different rotation speeds (100 & 400 rpm) and time durations (1 h & 3 h). The prepared samples were characterized before and after milling process. SEM results showed that the dry milling process considerably reduced the particle size to submicron ranges. Solid state analysis (DSC and PXRD) revealed that an increase in polymer ratio along with milling rotation speed resulted in the conversion of crystalline drug to an amorphous form. According to FTIR study, there was no detectable interaction between the drug and polymer during the process. The results denoted that the particle size reduction as well as drug amorphization during the co-milling process, provided remarkable improvement in dissolution performance of the prepared formulations.

RESUMEN. En el presente estudio se utilizó polivinilpirrolidona-K30 junto con el método de molienda en seco para mejorar la velocidad de disolución de ezetimiba, un agente hipolipidante prácticamente insoluble en agua. Las formulaciones co-moltradas se prepararon usando diferentes relaciones fármaco:polímero y se sometieron al proceso de molienda bajo diferentes velocidades de rotación (100 y 400 rpm) y tiempo (1 y 3 h). Las muestras preparadas se caracterizaron antes y después del proceso de molienda. Los resultados del SEM mostraron que el proceso de molienda en seco redujo considerablemente el tamaño de partícula a rangos submicrónicos. El análisis de estado sólido (DSC y PXRD) reveló que un aumento en la relación del polímero junto con la velocidad de rotación de molienda dio como resultado la conversión del fármaco cristalino en una forma amorfa. Según el estudio de FTIR, no hubo interacción detectable entre el fármaco y el polímero durante el proceso. Los resultados indicaron que la reducción del tamaño de partícula así como la amorfización del fármaco durante el proceso de co-molienda, proporcionaron una notable mejora en el rendimiento de disolución de las formulaciones preparadas.

KEY WORDS: amorphous, dry milling, ezetimibe, solid dispersion

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: Jahangiri.az@gmail.com or Jahangiri.az@umsu.ac.ir