

The effect of atenolol tablet excipients on solid-state physical stability

Jafar Akbari¹,
Reza Enayatifard¹,
Majid Saeedi²,
Katayoun Morteza-Semnani³,
Rafat Alizadeh⁴

¹ PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² PhD, Professor, Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ PhD, Professor, Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Student of Pharmacy, School of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received August 24, 2013; Accepted September 19, 2013)

Abstract

Background and purpose: Oral route is the most frequently used route for drug administration and tablets are the most popular oral drug forms. The study of drug-exceptient compatibility is an important process in development of a stable solid dosage form. Incompatibility between drugs and excipients can alter the stability and bioavailability of drugs, thereby affecting its safety and/or efficacy. In this study, the effects of formulation ingredients under aging and environmental factors on physical properties of atenolol tablets were evaluated.

Materials and methods: Atenolol tablets were obtained by the Direct Compression method and using different exceptients. After conducting some initial tests, tablets were subjected in different temperatures and humidities for six months. From different formulations, the atenolol release and disintegration time were analyzed. Differential scanning calorimetry (DSC) and Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR) were used to determine the possible interactions between drug and excipients.

Results: The results of drug release from different formulations after 3 and 6 months storage in 25°C/60% relative humidity (RH) and 40°C/75%RH showed significant differences among various times. Under all the storage conditions, atenolol tablets showed an increase in disintegration time. DSC and FT-IR did not show any interaction.

Conclusion: The results of dissolution and disintegration time showed that keeping atenolol tablets for three or six months in different conditions caused significant changes in the drug release and disintegration. Moreover, no change was observed in the physical stability of tablets.

Keywords: Tablet, atenolol, stability, compatibility

بررسی پایداری فیزیکی حالت جامد قرص آنتولول و سازگاری آن با برخی از مواد جانبی قرص‌ها

جعفر اکبری^۱رضا عنایتی فرد^۱مجید سعیدی^۲کتایون مرتضی سمنانی^۳رفعت علیزاده^۴

چکیده

سابقه و هدف: قرص‌ها، متداول‌ترین شکل دارویی خوراکی می‌باشند. مطالعه سازگاری بین دارو و مواد جانبی، یکی از فرایندهای مهم در فرمولاسیون شکل دارویی جامد پایدار است. ناسازگاری بین دارو و مواد جانبی، می‌تواند پایداری، فراهمی زیستی و کیفیت دارو را تحت تأثیر قرار دهد. هدف از انجام این تحقیق، بررسی تأثیر اجزای فرمولاسیون در گذشت زمان و نقش عوامل محیطی بر خصوصیات فیزیکی قرص‌های آنتولول بود.

مواد و روش‌ها: قرص‌های آنتولول به روش پرس مستقیم و با استفاده از مواد جانبی مختلف تهیه گردید. آزمایش‌های اولیه بر روی فرمولاسیون‌ها انجام گرفت، سپس قرص‌ها در شرایط مختلف دمایی و رطوبتی به مدت سه و شش ماه قرار گرفتند. میزان داروی آزاد شده و زمان باز شدن قرص‌ها پس از این مدت، بررسی گردید. برای تعیین پایداری فیزیکی قرص‌ها و امکان تداخل بین دارو با اکسیپیانتهای DSC (Differential scanning calorimetry) و FT-IR (Fourier transform infrared spectroscopy) استفاده گردید.

یافته‌ها: نتایج حاصل از بررسی رهش دارو از فرمولاسیون‌های مختلف که به مدت سه و شش ماه در شرایط مختلف نگهداری شد، تفاوت معنی‌داری را نشان داد. زمان باز شدن قرص‌ها پس از این مدت، افزایش یافت. بررسی طیف‌های FT-IR و DSC تمامی فرمولاسیون‌ها، واکنش شیمیایی خاصی را نشان نداد.

استنتاج: نتایج نشان داد که قرار دادن قرص‌های آنتولول تهیه شده به مدت سه و شش ماه در شرایط مختلف، سبب تغییر در رهش دارو می‌شود. همچنین تغییری در پایداری فیزیکی قرص‌ها مشاهده نشد.

واژه‌های کلیدی: قرص، آنتولول، پایداری، سازگاری

مقدمه

میزان تولید را در صنعت داروسازی به خود اختصاص داده‌اند و متداول‌ترین و قدیمی‌ترین شکل دارویی استفاده شده در تجویز خوراکی می‌باشند. از دلایل پر مصرف بودن این شکل دارویی، می‌توان به سهولت تجویز و تنظیم دوز، پایداری بیشتر در مقایسه با اشکال دارویی مایع و نیمه جامد، تولید راحت و

روش تجویز خوراکی، یکی از متداول‌ترین روش‌های دارو رسانی می‌باشد. اشکال دارویی خوراکی، به طور عمده جهت ایجاد اثرات سیستمیک ناشی از جذب دارو به کار می‌روند (۱). از بین اشکال دارویی مختلف، قرص‌ها بیشترین

این مقاله حاصل پایان‌نامه به شماره ۳۳۲ مصوب دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران می‌باشد.

E-mail: enayatifard_r@yahoo.com

مؤلف مسئول: رضا عنایتی فرد - ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده داروسازی، گروه فارماسیوتیکس.

۱. دانشیار، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استاد، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استاد، گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. دانشجوی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۶/۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۶/۱۷ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۶/۲۸

ارزان، سهولت بسته‌بندی، نگهداری و حمل و نقل اشاره کرد. قرص‌ها حاوی ماده مؤثره دارویی و مواد جانبی مختلف از جمله پرکننده، چسباننده، لوبریکانت، بازکننده و ... می‌باشند (۲، ۳).

سه روش کلی برای تولید قرص‌ها وجود دارد که شامل گرانولاسیون مرطوب، گرانولاسیون خشک و پرس مستقیم می‌باشد (۴).

فرمولاسیون مناسب و پایدار، نیاز به داشتن اطلاعات کافی در مورد پتانسیل تداخلات فیزیکی و شیمیایی بین دارو و اکسیپیان دارد که ممکن است پایداری، حلالیت، سرعت انحلال و فراهمی زیستی دارو را تحت تأثیر قرار دهد (۵). حفظ خصوصیات آزاد شدن دارو از شکل دارویی، متغیر مهمی در فراهمی زیستی دارو می‌باشد. هر گونه تغییر در خصوصیات رهش دارو، می‌تواند فراهمی زیستی آن را تحت تأثیر قرار دهد. عواملی مانند اجزای فرمولاسیون و شرایط نگهداری، می‌توانند بر خصوصیات رهش یک دارو مؤثر باشند (۶).

ناسازگاری بین دارو و مواد جانبی، می‌تواند پایداری و فراهمی زیستی و در نهایت سلامت و یا کیفیت داروها را تحت تأثیر قرار دهد. مطالعه سازگاری بین دارو و مواد جانبی، یکی از فرایندهای مهم در فرمولاسیون یک شکل دارویی جامد پایدار است. با وجود اهمیت این موضوع، پروتکل جهانی پذیرفته شده‌ای جهت بررسی سازگاری دارو-مواد جانبی وجود ندارد (۷). از اکسیپیان‌ها به منظور تسهیل تجویز و آزاد سازی ماده مؤثره دارویی، همچنین جهت محافظت ماده مؤثره در برابر عوامل محیطی استفاده می‌شود (۸). ناپایداری مواد جانبی و مواد فعال دارویی، می‌تواند به صورت واکنش‌های شیمیایی و ناپایداری فیزیکی طبقه‌بندی شود. در ناسازگاری شیمیایی، واکنش کوالان بین دارو و مواد جانبی رخ می‌دهد و یا هیدرولیز و اکسیداسیون سبب تخریب دارو می‌شود (۹). به عبارت دیگر، اکسیپیان‌ها می‌توانند پایداری داروهای جامد را به طور مستقیم (به واسطه ایجاد واکنش‌های شیمیایی با دارو) یا به طور غیر مستقیم (با جذب رطوبت یا کاتالیز) تحت تأثیر قرار دهند. عوامل اولیه مؤثر در پایداری مواد دارویی، در حضور اکسیپیان‌ها شامل خصوصیات شیمیایی ماده جانبی،

نسبت دارو به ماده جانبی، رطوبت، دما و نور می‌باشند (۱۰). خصوصیات فیزیکوشیمیایی جامدات دارویی به حضور دما و رطوبت بستگی دارد و گزارش‌های زیادی از این اثر در مقالات دیده می‌شود. در فرمول‌ها و جامدات دارویی هتروژن، مطالعه رطوبت با توجه به حضور فرم‌های کریستالی و آمورف مواد جانبی یا مواد مؤثره بسیار پیچیده می‌باشد. مواد جانبی آمورف، می‌توانند رطوبت را به داخل ساختارشان جذب کنند که تغییرات مشخص را سبب می‌شوند (تورم و ژله‌ای شدن در رطوبت‌های بالاتر) و ویژگی‌های کلی فرمولاسیون را تحت تأثیر قرار می‌دهند. مواد کریستالی مانند کافئین و تتوفیلین، پیوندهای هیدروژنی ضعیفی دارند. مولکول‌های آب می‌توانند هیدراته‌های پایداری از این مواد را به وسیله پر کردن فضاها تولید کنند. این تغییرات در خصوصیات فیزیکی و شیمیایی، می‌تواند سبب تغییراتی در آزاد سازی دارو از فرمولاسیون قرص گردد که باعث تغییر فراهمی زیستی می‌شود. برای غلبه بر این تغییرات در آزاد سازی دارو، لازم است که شرایط مورد نیاز برای نگهداری دارو مشخص شود تا آزاد سازی قابل پیش‌بینی از فرمولاسیون به دست آید (۱۱).

برای بررسی تأثیر فرمولاسیون بر روی واکنش‌های حالت جامد، باید نوع تداخلات ممکن در فرمولاسیون‌ها و مواد فعال دارویی مشخص شود (۱۰). یکی از روش‌های مفید جهت بررسی تداخلات بین مواد مؤثره و مواد جانبی، روش آنالیز حرارتی می‌باشد. آنالیز حرارتی به روش‌هایی اطلاق می‌شود که در آن‌ها ویژگی فیزیکی یک ماده یا محصولات واکنش، توسط اعمال حرارت اندازه‌گیری می‌شوند. از این روش‌ها جهت تعیین خلوص، مواد فرار و توصیف خصوصیات مواد جانبی و مواد مؤثره نیز استفاده می‌گردد (۱۲).

DSC (Differential scanning calorimetry) یکی از این روش‌ها می‌باشد که به جهت سرعت بالا، تطبیق پذیر بودن و میزان کم نمونه مورد نیاز، متداول‌ترین روش بررسی ناسازگاری بین دارو و مواد جانبی می‌باشد (۱۳). در این روش، وقتی یک ماده تحت تأثیر حرارت قرار می‌گیرد، تغییرات در میزان جریان حرارت در نمونه و رفرنس در مقابل زمان یا

و ۱۹۷۴ مطالعات فارماکولوژیکی و بالینی بر روی این دارو صورت گرفت. از آتنولول جهت درمان پر فشاری خون، آثرین و آریتمی استفاده می‌شود (۱۸، ۱۷).

در مطالعه‌ای توسط Kumar و همکاران، سازگاری آتنولول با اکسیپان‌های مختلف به روش LC-MS/TOF (Liquid chromatography-mass spectrometry/Time of flight) مورد بررسی قرار گرفت که در آن، مخلوط دو تایی با نسبت ۱:۱ از آتنولول و مواد جانبی تهیه گردید و در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد قرار داده شد. پس از گذشت یک ماه، نمونه‌ها از جهت تغییرات فیزیکی و شیمیایی مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج حاصل، مشخص نمود که آتنولول با سیتریک اسید، آسکوربیک اسید و Butylated hydroxyanisole تداخل دارد؛ در حالی که تداخلی با نشاسته، میکرو کریستالین سلولز و لاکتوز مشاهده نشد (۹).

در یک مطالعه دیگر، Botha و Lötter سازگاری آتنولول با اکسیپان‌های مختلف مانند نشاسته، PVP، Avicel، Sta-Rx، کراس لینک شده، منیزیم استتارات، کلسیم سولفات دی هیدرات، لاکتوز، استتاریک اسید و PVP با استفاده از DSC مورد بررسی قرار گرفت. نتایج، تداخل بین آتنولول و PVP، لاکتوز و استتاریک اسید را نشان داد؛ البته این مطالعه، سازگاری بین این مواد در دمای اتاق را تأیید نکرده است (۱۹). در پژوهشی دیگر توسط Chan و همکاران، پایداری فیزیکی و شیمیایی قرص‌های آتنولول در دمای اتاق و نیز در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد مورد بررسی قرار گرفت. پس از گذشت ۴ هفته، ناپایداری شیمیایی در قرص‌ها دیده نشد؛ اما زمان باز شدن طولانی‌تر شد و تأخیر در انحلال قرص‌ها مشاهده گردید که این امر، می‌تواند منجر به کاهش فراهمی زیستی دارو شود (۲۰).

مطالعات گذشته به بررسی بر روی اشکال تجاری موجود در بازار، بدون تمرکز به نقش اجزای تشکیل دهنده فرمولاسیون پرداخته بود؛ اما در این پژوهش، به کمک مواد جانبی مختلف، فرمولاسیون‌های متفاوتی از آتنولول ساخته شد

درجه حرارت، اندازه‌گیری می‌گردد. در نتیجه، میزان انرژی در جریانات مختلف گرمایی مثل ذوب شدن، کریستال شدن، دمای انتقال شیشه‌ای و ... می‌تواند ارزیابی شود (۷). بر اساس این روش، تغییر در پروفایل حرارتی ماده به واسطه ظهور، شیفیت یا حذف پیک‌های اندوترمیک/اگزوترمیک یا تغییر در میزان آنتالپی، نشان دهنده وجود تداخل احتمالی می‌باشد (۱۴). استفاده از تکنیک‌های دیگر مانند اسپکتروسکوپی مادون قرمز (Infrared spectroscopy)، Hot-stage microscopy، Scanning electron microscopy و X-ray powder diffraction به عنوان ابزارهای کمکی در تفسیر یافته‌های DSC توصیه می‌شود (۱۵).

روش IST (Isothermal stress testing) یک روش متداول در ارزیابی سازگاری دارو-مواد جانبی می‌باشد که در آن مخلوط دارو-مواد جانبی در دمای افزایش یافته که می‌تواند در حضور یا عدم حضور رطوبت باشد، نگهداری می‌شود. سپس با استفاده از روش مناسب، محتوای دارو تعیین می‌گردد. روش‌های قابل استفاده در شناسایی ناسازگاری شامل HPLC (High-performance liquid chromatography)، FT-IR، (X-ray powder diffraction) XRPD و DSC (Fourier transform infrared spectroscopy)، و Microcalorimetry می‌باشد (۱۳، ۷).

یکی دیگر از روش‌های بررسی سازگاری دارو-مواد جانبی استفاده از اسپکتروسکوپی مادون قرمز FT-IR می‌باشد که در این روش تغییر در گروه‌های عاملی نشان دهنده تداخل دارو-ماده جانبی است (۱۶). در این روش، ظهور یا حذف یک پیک جذبی و یا ایجاد پیک‌های جدید، نشان دهنده تداخل دارو و ماده جانبی است. از جمله مزایای این روش، می‌توان به یکپارچگی و عدم نیاز به نمونه سازی، عدم تأثیر روند ثبت کردن روی نتیجه و شناسایی تغییرات ایجاد شده در ساختار کریستالی مانند تغییرات پلی مورفیسم، تشکیل هیدرات و نمک‌زدایی اشاره کرد (۱۳).

داروی آتنولول جزء داروهای بتا بلاکر طبقه‌بندی می‌شود که برای اولین بار در سال ۱۹۷۰ سنتز شد و در سال‌های ۱۹۷۳

می‌گردند. تولید قرص به روش پرس مستقیم، دارای دو مرحله اختلاط و پرس کردن می‌باشد. از جمله مزایای تراکم مستقیم، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- اقتصادی بودن به واسطه کاهش زمان عملیات، مراحل کم تولید، لوازم محدودتر و فضای کوچک‌تر مورد نیاز
- نیاز به مواد جانبی کمتر
- بهبود متلاشی شدن قرص‌ها به ذرات اولیه
- یکنواختی اندازه ذرات
- عدم احتیاج به رطوبت و حرارت و در نتیجه بهبود پایداری محصول

در تراکم مستقیم، به وضوح مشخص شده است که مسایل و مشکلات ثابت شیمیایی دارو، کمتر از گرانولاسیون مرطوب است. همچنین مراحل خشک کردن در روش گرانولاسیون، نه تنها باعث تغییرات اساسی در توازن رطوبت مواد می‌گردد؛ بلکه سبب برهم خوردن یکنواختی توزیع مواد مؤثره محلول و مهاجرت آن‌ها به سطح گرانولاسیون‌های خشک می‌شود.

بدین منظور، بر اساس جدول شماره ۱، اجزای فرمولاسیون در هاون به مدت ۱۰ دقیقه به خوبی مخلوط شد و سپس لوبریکانت به مخلوط اضافه گردید و عمل اختلاط، به مدت ۳ دقیقه دیگر ادامه یافت. پس از پایان عمل اختلاط، قرص‌های مورد نظر با استفاده از دستگاه قرص زنی تک سنبه و با سنبه تخت شماره ۹ و با نیروی یکسان تهیه شدند. پس از تهیه قرص‌ها، آزمون‌های اولیه شامل یکنواختی وزن، سختی، فرسایش، زمان باز شدن و یکنواختی ماده مؤثره (تعیین مقدار ماده مؤثره در طول موج ۲۷۴ نانومتر با استفاده از روش اسپکتروفتومتری ماورای بنفش) انجام گرفت.

و آزمایش‌ها بر روی قرص‌های تولید شده انجام گرفت. همچنین در این پژوهش، از طیف سنجی FT-IR به منظور شناسایی ناسازگاری احتمالی استفاده شد. نتایج DSC مطالعات گذشته با یکدیگر همخوانی نداشت و به منظور دستیابی به نتیجه قطعی، بررسی DSC نیز در این پژوهش صورت گرفته است.

در این مطالعه، به منظور انجام آزمایش‌های پایداری تسهیل شده، نمونه‌های مربوط به مدت شش ماه در شرایط آزمایش نگهداری شدند و با توجه به روش ارایه شده توسط ICH (International conference on harmonization)، زمان انجام این آزمایش حداقل شش ماه بود؛ در حالی که در سایر مطالعات، تنها به مدت یک ماه نمونه‌ها در شرایط آزمایش نگهداری شدند.

مواد و روش‌ها

جهت انجام پژوهش، از پودر آنتولول از کارخانه داروپخش (تهران، ایران)، آویسل ۱۰۱ pH و آویسل ۱۰۲ pH کارخانه FMC کشور ایرلند، منیزیم استئارات، نشاسته ذرت، لاکتوز و پلی وینیل پیرولیدون تهیه شده از شرکت Merck آلمان استفاده گردید.

تهیه قرص

در تمامی فرمولاسیون‌های این پژوهش، از روش پرس مستقیم برای تهیه قرص‌های آنتولول استفاده گردید. روش تراکم مستقیم، به روشی اطلاق می‌شود که در آن، مواد مؤثره و مواد جانبی پس از مخلوط کردن، به طور مستقیم متراکم

جدول شماره ۱: میزان کلی مواد تشکیل دهنده فرمولاسیون‌ها بر حسب میلی‌گرم (در تمام فرمولاسیون‌ها مقدار آنتولول ۵۰ میلی‌گرم می‌باشد)

کد فرمولاسیون	لاکتوز	نشاسته ذرت	اجزای فرمولاسیون		PVP	منیزیم استئارات
			آویسل ۱۰۱ pH	آویسل ۱۰۲ pH		
F _۱	۵۰	-	-	-	۳	۱
F _۲	-	۵۰	-	-	۳	۱
F _۳	-	-	۵۰	-	۳	۱
F _۴	-	-	-	۵۰	۳	۱

تعیین سختی قرص‌ها

آتلولول رقیق گشت. جذب محلول نهایی در طول موج ۲۷۴ نانومتر در مقابل بلانک خوانده شد. با استفاده از منحنی استاندارد، غلظت محلول و مقدار دارو در هر قرص تعیین شد (۲۲).

با استفاده از دستگاه سختی سنج (Erweka, Germany) سختی ۱۰ قرص از هر فرمولاسیون اندازه‌گیری گردید (۲۰) و با استفاده از فرمول $T = 2P / DH\pi$ ، استحکام کششی آن‌ها محاسبه شد که در آن T استحکام کششی دیسک بر حسب مگاپاسکال (MPa)، P سختی دیسک بر حسب نیوتن و D و H به ترتیب قطر و ضخامت دیسک بر حسب میلی‌متر می‌باشند (۲۱).

تعیین زمان باز شدن

۶ عدد قرص از هر فرمولاسیون به صورت تصادفی انتخاب گردید و درون هر لوله شیشه‌ای دستگاه زمان باز شدن (Erweka, Germany)، یک قرص قرار داده شد. لوله‌ها درون بشر یک لیتری حاوی آب مقطر با دمای ثابت شده 1 ± 37 درجه سانتی‌گراد، گذاشته شد. زمان عبور تمام ذرات خرد شده از الک انتهای لوله شیشه‌ای ثبت گردید (۲۰). نتایج در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

تعیین یکنواختی وزن

۱۰ عدد قرص از هر فرمولاسیون به صورت تصادفی انتخاب و توسط ترازوی دیجیتال توزین، میانگین و انحراف استاندارد وزن تعیین شد (۲۱).

بررسی میزان آزاد سازی

جهت بررسی میزان رهش آتلولول، از دستگاه شماره دو فارماکوپه آمریکا (Erweka, Germany) استفاده شد. بدین منظور، ۹۰۰ میلی‌لیتر بافر استات (استیک اسید- سدیم استات) با pH معادل ۴/۶ به عنوان محیط انحلال، درون بشر دستگاه ریخته شد. سپس دمای محیط آزمایش، در 0.5 ± 37 درجه سانتی‌گراد ثابت شد. بعد از آن که درجه حرارت محلول‌ها به ۳۷ درجه سانتی‌گراد رسید، قرص‌ها (حداقل ۳ نمونه) در سطح بشر دستگاه رها گردید و وارد محیط انحلال شد. سرعت دستگاه، ۵۰ دور در دقیقه تنظیم گردید. سپس در فواصل زمانی مشخص، نمونه‌برداری صورت گرفت. در هر بار نمونه‌گیری، ۱۰ میلی‌لیتر از نمونه برداشته شد و سپس برای حفظ حجم محیط انحلال، به همان میزان حجم برداشته شده،

تعیین فرسایش قرص‌ها

تعداد ۱۰ قرص از هر فرمولاسیون به صورت تصادفی انتخاب و توزین گردید و در داخل دستگاه فرسایش سنج (Erweka, Germany) به مدت ۴ دقیقه با سرعت ۲۵ دور در دقیقه قرار داده شد. پس از گردگیری، قرص‌ها دو باره توزین و در نهایت، درصد فرسایش قرص‌ها بر مبنای درصد کاهش وزن قرص‌ها تعیین شد (۲۰).

روش تعیین مقدار آتلولول در قرص

۲۰ عدد قرص از هر فرمولاسیون به صورت تصادفی انتخاب و در هاون به پودر تبدیل شد. پودر حاصل به کمک حرارت ملایم و هم زدن به مدت ۱۵ دقیقه در ۵۰۰ میلی‌لیتر متانول حل شد. محلول فیلتر شد و تا غلظت ۰/۰۱ درصد حجمی - وزنی

جدول شماره ۲: میانگین زمان باز شدن فرمولاسیون‌ها پس از گذشت سه و شش ماه بر حسب دقیقه

فرمولاسیون	دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰ درصد		دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد	
	سه ماه	شش ماه	سه ماه	شش ماه
F _۱	۲۵/۰۵۰ ± ۰/۷۶۲	۳۰/۲۵۰ ± ۱/۰۷۰	۲۷/۰۳۰ ± ۰/۷۱۶	۳۳/۱۲۰ ± ۰/۵۱۳
F _۲	۱۱/۳۳۰ ± ۰/۱۹۱	۱۲/۰۸۰ ± ۰/۴۴۸	۱۴/۳۵۰ ± ۰/۴۱۰	۱۶/۰۶۰ ± ۰/۳۶۵
F _۳	۵۲/۳۸۰ ± ۱/۹۷۵	۶۱/۱۴۰ ± ۲/۱۹۵	۶۲/۰۰۰ ± ۲/۱۱۳	۶۸/۵۵۰ ± ۲/۰۸۶
F _۴	۶۴/۰۲۰ ± ۱/۶۳۴	۷۰/۵۰۰ ± ۰/۴۹۳	۶۸/۱۷۰ ± ۱/۱۱۸	۷۷/۱۸۰ ± ۳/۵۲

از محیط اسیدی جایگزین گردید. جذب نوری نمونه‌ها توسط اسپکتروفتومتر در طول موج ۲۷۴ خوانده شد و با استفاده از منحنی استاندارد، مقدار داروی آزاد شده اندازه‌گیری و درصد آزاد سازی دارو مشخص گردید (۲۳).

آزمایش پایداری

فرمولاسیون‌های تهیه شده، درون ظرف‌های پلاستیکی در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰ درصد و دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد برای مدت سه ماه و شش ماه نگهداری شدند. در پایان این مدت، قرص‌ها خارج شد و تغییرات انحلال، زمان باز شدن، سختی، فرسایش، DSC و FT-IR آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت.

برای تهیه رطوبت ۷۵ درصد از محلول اشباع نمک NaCl و برای تهیه رطوبت ۶۰ درصد، از محلول اشباع نمک NaCl و MgCl_۲ در درون دسیکاتور استفاده شد (۲۱).

روش آنالیز حرارتی DSC

ترموگرام‌های نمونه‌های مورد بررسی (آنتولول، مواد جانبی و قرص‌های پودر شده) توسط دستگاه Differential scanning calorimeter ساخت Perkin elmer مدل Pyris ۶ تهیه گردید. بدین منظور، نمونه‌های ۳ تا ۶ میلی‌گرمی از ۳۰ تا ۳۰۰ درجه سانتی‌گراد گرما داده شدند که با ظرف خالی رفرانس مقایسه می‌شدند. سرعت گرمادهی ۱۰، درجه بر دقیقه بود. در این روش، مساحت زیر نمودار خروجی، به طور مستقیم با مقدار کلی

انرژی جذب شده یا آزاد شده توسط نمونه متناسب است. منحنی به دست آمده، با سرعت انتقال گرمایی (dq/dt) در هر زمان در ارتباط مستقیم است. کاهش رطوبت سطحی و نقطه ذوب در نمودار DSC معلوم و آشکار می‌گردد.

طیف FT-IR

طیف‌های FT-IR نمونه‌های مورد بررسی (آنتولول، مواد جانبی و قرص‌های پودر شده) توسط دستگاه FT-IR ساخت Perkin elmer مدل Spectrum one تهیه گردید. بدین منظور، نمونه‌های پیش‌گفته با پودر پتاسیم برماید مخلوط شد و تحت فشار ۳-۶ تن به مدت سه دقیقه پرس شدند تا دیسک‌های ۱۰ میلی‌گرمی به دست آید. محدوده اسکن برابر با $4000-400 \text{ cm}^{-1}$ و دقت آن 0.5 cm^{-1} بود.

آنالیز آماری

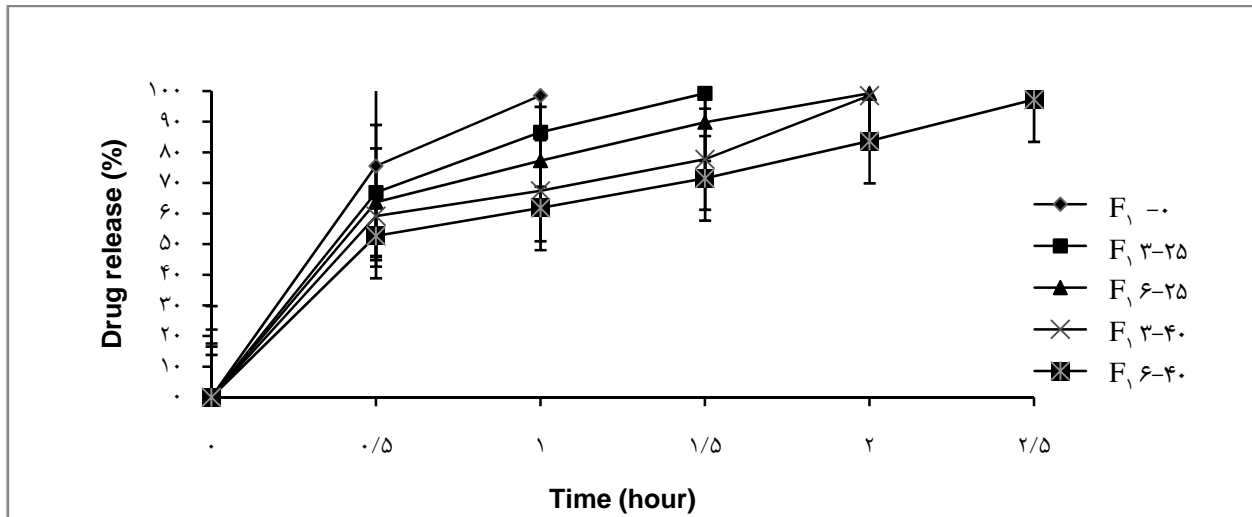
جهت بررسی داده‌های حاصل از آزمون رهش دارو، از آنالیز واریانس و آزمون توکی Tukey استفاده گردید و $P < 0.05$ به عنوان مبنا در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

اجزای فرمولاسیون قرص‌های آنتولول در جدول شماره ۱ مشخص گردیده است. خصوصیات فیزیکی و زمان باز شدن قرص‌ها در زمان صفر در جدول شماره ۳ مشخص گردیده است. همچنین نتایج حاصل از مطالعات رهش دارو، در نمودارهای شماره ۱ الی ۴ ذکر شده است.

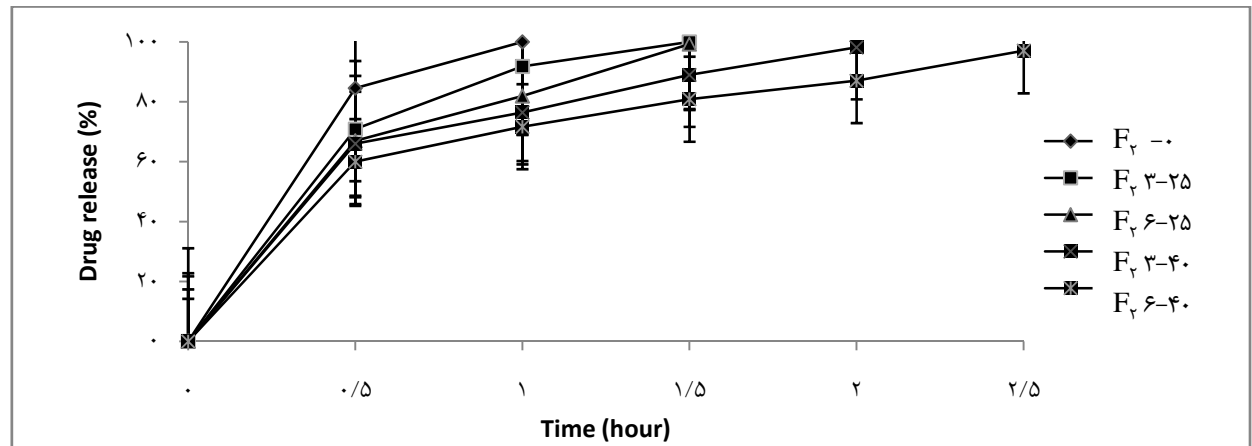
جدول شماره ۳: خصوصیات فیزیکی و زمان باز شدن قرص‌های آنتولول در زمان صفر

کد فرمولاسیون	وزن (mg) (n=10)	سختی (N ^a) (n=10)	استحکام کششی (N/mm ^۲) (n=10)	فرسایش (درصد) (n=10)	مقدار دارو (درصد) (n=4)	زمان باز شدن (min) (n=6)
F _۱	۱۰۰/۰۰۰ ± ۱/۵۸۰	۵۵/۰۰۰ ± ۴/۶۰۴	۲/۶۰۰ ± ۰/۲۴۴	۰/۴	۹۹/۰۵۰ ± ۰/۵۲۹	۲۲/۴۳۰ ± ۰/۹۰۹
F _۲	۱۰۰/۴۰۰ ± ۱/۳۴۰	۳۶/۰۰۰ ± ۳/۸۹۹	۱/۴۱۷ ± ۰/۱۷۴	۰/۶	۹۹/۳۰۰ ± ۰/۵۰۲	۱۰/۳۵۰ ± ۰/۲۱۴
F _۳	۱۰۰/۴۰۰ ± ۱/۵۲۰	۴۰/۴۰۰ ± ۲/۹۶۶	۱/۶۶۵ ± ۰/۱۲۴	۰/۲	۹۹/۳۵۰ ± ۰/۵۹۷	۴۳/۳۷۰ ± ۰/۵۴۶
F _۴	۹۹/۲۰۰ ± ۱/۳۰۰	۶۰/۶۰۰ ± ۲/۵۷۷	۲/۶۴۵ ± ۰/۰۹۹	۰	۹۹/۱۴۰ ± ۰/۴۱۶	۵۶/۰۳۰ ± ۱/۱۳۸



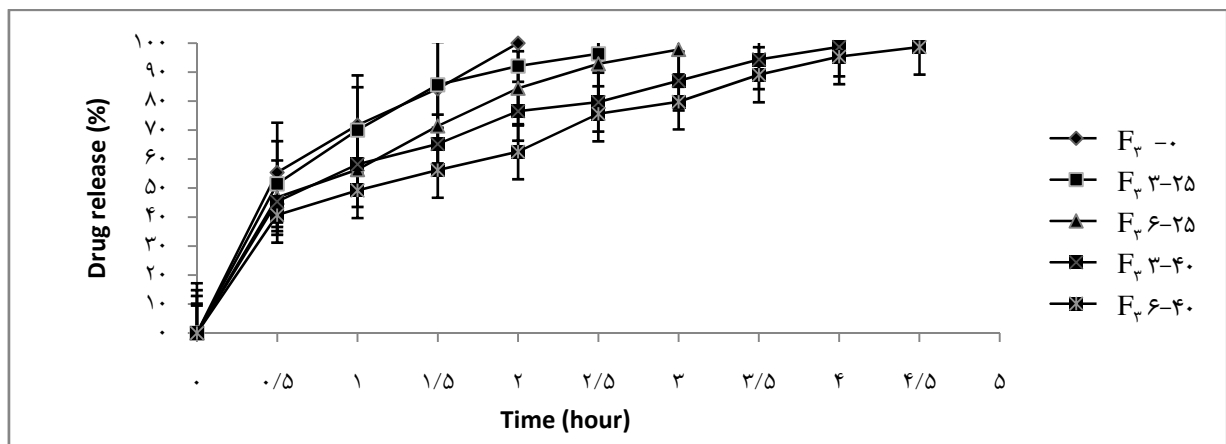
نمودار شماره ۱: میزان آزاد سازی آنتولول از فرمولاسیون F₁ در شرایط مختلف در بافر با pH = 4/6

(F₁₋₀: فرمولاسیون F₁ در زمان صفر، F₁₋₂₅ و F₁₋₄₀: فرمولاسیون F₁ در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد پس از سه ماه و شش ماه، F₁₋₂₅₋₆ و F₁₋₄₀₋₆: فرمولاسیون F₁ در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از سه ماه و شش ماه)



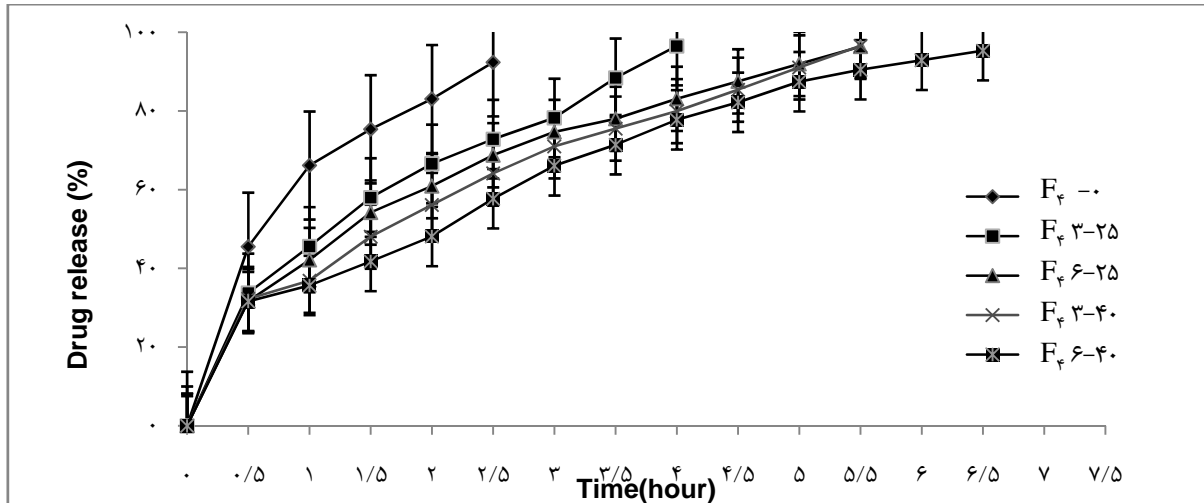
نمودار شماره ۲: میزان آزاد سازی آنتولول از فرمولاسیون F₂ در شرایط مختلف در بافر با pH = 4

(F₂₋₀: فرمولاسیون F₂ در زمان صفر، F₂₋₂₅ و F₂₋₄₀: فرمولاسیون F₂ در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد پس از سه ماه و شش ماه، F₂₋₂₅₋₆ و F₂₋₄₀₋₆: فرمولاسیون F₂ در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از سه ماه و شش ماه)



نمودار شماره ۳: میزان آزاد سازی آنتولول از فرمولاسیون F₃ در شرایط مختلف در بافر با pH = 4/6

(F₃₋₀: فرمولاسیون F₃ در زمان صفر، F₃₋₂₅ و F₃₋₄₀: فرمولاسیون F₃ در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد پس از سه ماه و شش ماه، F₃₋₂₅₋₆ و F₃₋₄₀₋₆: فرمولاسیون F₃ در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از سه ماه و شش ماه)



نمودار شماره ۴: میزان آزاد سازی آنتولول از فرمولاسیون F_۲ در شرایط مختلف در بافر با pH = ۴/۶

(F_۱-۰): فرمولاسیون F_۲ در زمان صفر، F_۲-۲۵ و F_۲-۴۰: فرمولاسیون F_۲ در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد پس از سه ماه و شش ماه، F_۲-۳-۲۵ و F_۲-۶-۲۵: فرمولاسیون F_۲

در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از سه ماه و شش ماه)

مقایسه این فرمولاسیون در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد و از زمان صفر تا سه ماه و همین طور از زمان صفر تا شش ماه و نیز زمان صفر تا سه ماه و شش ماه، اختلاف معنی داری را در رهش مشخص نمود ($P < 0/001$). میزان رهش در زمان سه ماه با شش ماه هیچ اختلاف معنی داری را نشان نداد ($P = 0/068$).

مقایسه نتایج به دست آمده از فرمولاسیون F_۳ نشان می دهد که در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد، زمان صفر تا سه ماه، زمان صفر تا شش ماه و زمان سه ماه تا شش ماه، اختلاف معنی داری از نظر رهش دارو نشان داده اند ($P < 0/001$)؛ اما میزان رهش در زمان سه ماه تا شش ماه اختلاف معنی داری را نشان نداده است ($P = 0/494$).

آنالیز داده های آماری این فرمولاسیون در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد و از زمان صفر تا سه ماه، زمان صفر تا شش ماه و از زمان صفر تا سه ماه و شش ماه اختلاف معنی داری در رهش دارو نشان داد ($P < 0/001$)؛ در حالی که رهش در زمان سه ماه تا شش ماه، هیچ اختلاف معنی داری را مشخص نمی کند ($P = 0/052$).

با مقایسه فرمولاسیون F_۴ در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد از زمان صفر تا سه ماه، از زمان صفر تا شش ماه و از زمان صفر تا سه ماه و شش ماه، مشخص شد

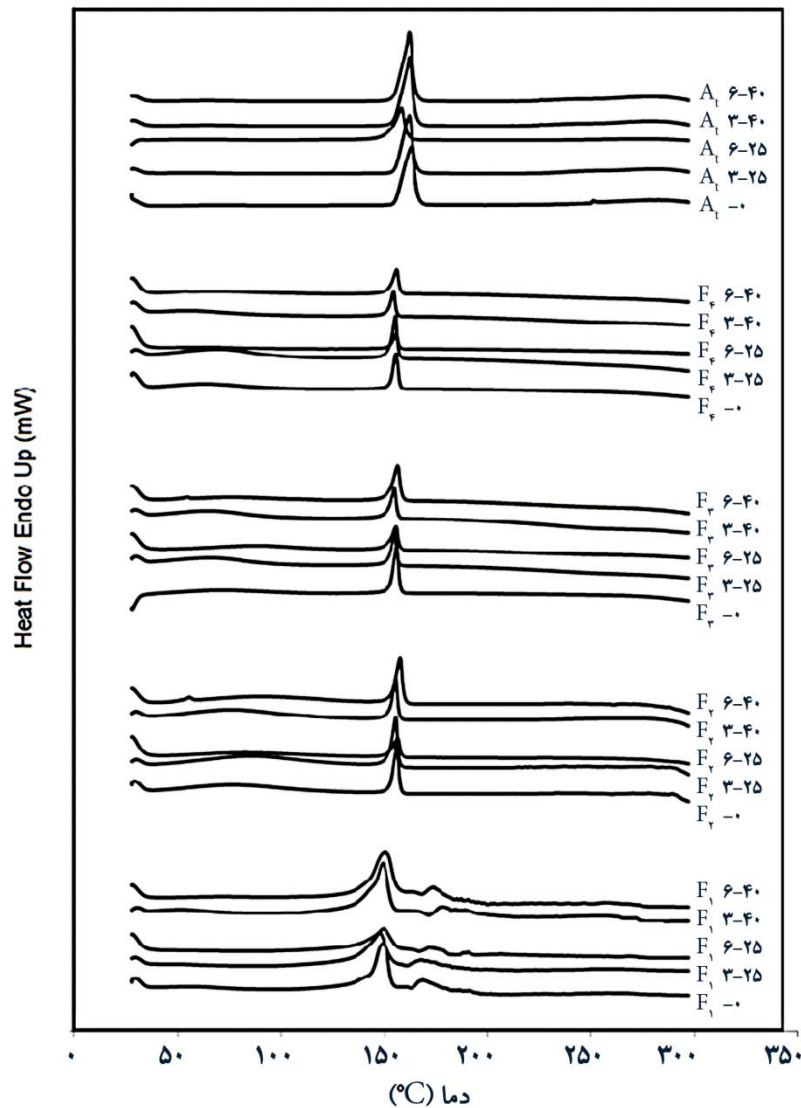
نتایج به دست آمده نشان می دهد که فرمولاسیون F_۱ در زمان صفر با زمان سه ماه و همین طور زمان صفر با زمان شش ماه در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد، اختلاف معنی داری را از نظر رهش دارو نشان داده اند ($P < 0/001$). میزان رهش دارو در زمان سه ماه با زمان شش ماه اختلاف معنی داری را نشان نداده است ($P = 0/113$)؛ در صورتی که زمان صفر با سه ماه و شش ماه اختلاف معنی داری از نشان می دهد ($P < 0/001$).

در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد، مقایسه میزان رهش در زمان صفر با سه ماه و نیز زمان صفر با شش ماه و نیز زمان صفر با سه ماه و شش ماه، اختلاف معنی داری را نشان داد ($P < 0/001$). این در حالی است که میزان رهش در زمان سه ماه با شش ماه اختلاف معنی داری را نشان نداد ($P = 0/524$).

مطالعات آماری بر روی فرمولاسیون F_۲ که در آن به جای لاکتوز از نشاسته ذرت استفاده شده است، نشان می دهد که در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد، زمان صفر با سه ماه، زمان صفر با شش ماه و زمان سه ماه با شش ماه و شش ماه اختلاف معنی داری از نظر رهش دارو نشان داده اند ($P < 0/001$)؛ اما میزان رهش، زمان سه ماه با شش ماه اختلاف معنی داری را نشان نداده است ($P = 0/394$).

بررسی ترموگرام آتلول نشان دهنده وجود یک اندوترم نوک تیز می‌باشد که در حدود ۱۵۵ درجه سانتی‌گراد شروع می‌شود و حداکثر آن در نقطه ۱۶۵ درجه سانتی‌گراد دیده می‌شود که مربوط به نقطه ذوب این دارو است. نگهداری آتلول در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰ درصد و در ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از سه و شش ماه تغییری در وضعیت ترموگرام‌ها نشان نداد. در تصویر شماره ۱ و در ترموگرام مربوط به فرمولاسیون F_۱ در زمان صفر، یک پیک اندوترم مربوط به نقطه ذوب

که با تغییر آویسل ۱۰۱ به آویسل ۱۰۲ اختلاف معنی‌داری ایجاد شده است (P < ۰/۰۰۱)، در حالی که رهش دارو از زمان سه ماه تا شش ماه اختلاف معنی‌داری را نشان نداده است (P = ۰/۰۱۱). اختلاف معنی‌داری در فرمولاسیون F_۴ در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد از زمان صفر تا سه ماه، از زمان صفر تا شش ماه و از زمان صفر تا سه ماه و شش ماه مشخص شد (P < ۰/۰۰۱). رهش زمان سه ماه تا شش ماه، اختلاف معنی‌داری را نشان نداد (P = ۰/۳۵۰).



تصویر شماره ۱: ترموگرام‌های DSC مربوط به فرمولاسیون‌های F_۱، F_۷، F_۸ و F_۴ و آتلول در شرایط مختلف (F_۱-۰: فرمولاسیون در زمان صفر، F_۳-۲۵ و F_۶-۲۵: فرمولاسیون در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰ درصد پس از سه ماه و شش ماه، F_۳-۴۰ و F_۶-۴۰: فرمولاسیون در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از سه ماه و شش ماه، A_۱: آتلول)

کششی، پیک 1615 cm^{-1} مربوط به $C=C$ کونژوگه آروماتیک کششی، پیک 1583 cm^{-1} مربوط به NH_2 آمیدی خمشی و پیک 1242 cm^{-1} مربوط به $C-O$ کششی می‌باشد. بررسی طیف‌های FT-IR نشان داد که تمامی فرمولاسیون‌ها در زمان صفر و پس از شش ماه نگهداری در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰ درصد و در ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد تغییری در عدد موج گروه‌های شاخص دارو رخ نداده است. بنابراین، واکنش شیمیایی خاصی صورت نگرفته است.

بحث

گذشت زمان می‌تواند سبب تغییرات شیمیایی و فیزیکی در قرص‌ها و به دنبال آن، تغییر در سرعت انحلال و فراهمی زیستی گردد. بر این اساس، مطالعه تأثیر گذشت زمان بر زمان متلاشی شدن و سرعت انحلال، بسیار مهم است.

در این پژوهش، قرص‌های آنتولول به کمک مواد جانبی مختلف تهیه و سازگاری آنتولول با لاکتوز، نشاسته ذرت، آویسل ۱۰۱ pH و آویسل ۱۰۲ pH مورد مطالعه قرار گرفت. همچنین خصوصیات انحلال، زمان باز شدن، DSC و FT-IR فرمولاسیون‌ها پس از تهیه و نیز پس از قرار دادن قرص‌ها در دو شرایط دمایی و رطوبتی مختلف (دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰ درصد و دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد) به مدت سه و شش ماه مورد بررسی قرار گرفت.

آزمایش‌های اولیه روی خصوصیات فیزیکوشیمیایی قرص‌های آنتولول، شامل یکنواختی وزن، سختی، فرسایش، استحکام کششی، زمان باز شدن و تعیین مقدار انجام گردید. نتایج نشان داد که میزان دارو در تمام فرمولاسیون‌ها در محدوده ۹۹/۰۵ درصد تا ۹۹/۳۵ درصد قرار دارد که می‌توان نتیجه گرفت مقدار دارو در این فرمولاسیون‌ها در حد قابل قبولی می‌باشد. همچنین میزان سختی قرص‌ها در محدوده ۶۰/۶-۳۰/۰ نیوتن و درصد فرسایش بین ۰ تا ۰/۶ می‌باشد که نشان دهنده مناسب بودن این دو متغیر طبق استانداردهای مربوط است.

آنتولول در حدود ۱۵۰ درجه سانتی‌گراد دیده می‌شود. اختلاط دارو با سایر اکسیپان‌ها منجر به کاهش خلوص هر یک از این مواد می‌شود و همین امر سبب شیفت اندوترم به چند درجه پایین‌تر گشته است (۷). اندوترم پهن در ناحیه ۶۰ تا ۹۰ درجه سانتی‌گراد، مربوط به از دست رفتن آب می‌باشد. اندوترم‌های محدوده ۱۷۰ تا ۲۰۰ درجه سانتی‌گراد نیز مربوط به نقطه ذوب لاکتوز می‌باشد. نگهداری فرمولاسیون در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰ درصد و در ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد، پس از سه و شش ماه، تغییری در وضعیت ترموگرام‌های فوق نشان نمی‌دهد.

در تصویر شماره ۱ و در ترموگرام DSC فرمولاسیون F_2 یک اندوترم نوک تیز در حدود ۱۵۶ درجه سانتی‌گراد نمایان می‌باشد که مربوط به نقطه ذوب آنتولول است. اندوترم پهن در ناحیه ۶۰ تا ۹۵ درجه سانتی‌گراد مربوط به از دست رفتن آب جذب سطحی شده، می‌باشد. بررسی ترموگرام‌های این فرمولاسیون در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰ درصد و در ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از شش ماه نشان می‌دهد که هیچ‌گونه تغییری اتفاق نیفتاده است و این امر، بیانگر عدم برهم کنش بین دارو و اجزای فرمولاسیون است.

بررسی ترموگرام‌های مربوط به فرمولاسیون‌های F_3 و F_4 نیز نتایج مشابهی مانند آن چه در مورد فرمولاسیون F_2 بیان گردید، نشان می‌دهد و نتایج حاکی از عدم برهم کنش بین دارو و آویسل ۱۰۱ pH و آویسل ۱۰۲ pH می‌باشد.

بررسی طیف FT-IR آنتولول پیک‌های اصلی در عدد موج‌ها، نتایج زیر را نشان می‌دهد:

$3300-3500\text{ cm}^{-1}$ مربوط به N-H کششی، محدوده $3200-3400\text{ cm}^{-1}$ مربوط به O-H کششی، محدوده 3357 cm^{-1} و 3171 cm^{-1} مربوط به NH_2 آمیدی کششی، محدوده $3050-3150\text{ cm}^{-1}$ مربوط به C-H آروماتیک کششی، محدوده $2850-3000\text{ cm}^{-1}$ مربوط به C-H آلکان کششی، پیک 1637 cm^{-1} مربوط به گروه کربونیل آمیدی

بررسی نتایج حاصل از زمان باز شدن فرمولاسیون‌های مختلف مشخص می‌سازد که قرار دادن فرمولاسیون F_1 و F_2 در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰ درصد و نیز دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد به مدت شش ماه، سبب افزایش زمان باز شدن گشته است. همچنین قرار دادن فرمولاسیون‌های F_2 و F_3 در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰ درصد و در ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از سه و شش ماه نیز طولانی‌تر شدن زمان باز شدن را در پی داشته است.

اهمیت زمان متلاشی شدن قرص‌ها در فراهمی زیستی داروها و آزاد شدن دارو از شکل دارویی به خوبی شناخته شده است. در حقیقت برای این که جذب دارو از شکل دارویی صورت بگیرد، اول باید قرص متلاشی شود و سپس دارو از آن آزاد گردد. بنابراین، متلاشی شدن مناسب قرص به خصوص در مورد داروهایی که دارای حلالیت پایین می‌باشند، دارای اهمیت بیشتری است. چگونگی فرمولاسیون یک فرآورده نیز دارای اثر معنی‌داری بر سرعت متلاشی شدن و انحلال می‌باشد.

از هم باز کننده‌ها با مکانیسم‌های مختلفی سبب باز شدن قرص‌ها می‌شوند. از این مکانیسم‌ها می‌توان به اثر موینگی، متورم شدن، هیدراته شدن، تغییر در حجم یا موقعیت و آزاد شدن گاز اشاره نمود. جذب زیاد رطوبت، می‌تواند خصوصیات چسبندگی و متلاشی کنندگی اکسپانته‌های قرص و به دنبال آن، زمان متلاشی شدن قرص را تغییر دهد (۲۴).

در تحقیقی، تأثیر دما و رطوبت بر زمان متلاشی شدن قرص‌های استامینوفن تولید و بسته‌بندی شده توسط کارخانجات مختلف در یک دوره شش ماهه مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج به دست آمده نشان داد که تحت کلیه شرایط نگهداری، زمان متلاشی شدن قرص‌ها به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد. همچنین با افزایش دما، زمان متلاشی شدن نیز به میزان بیشتری افزایش می‌یابد (۲۴).

در مطالعه دیگری که توسط Rhodes و Khan انجام پذیرفت، تغییر در سختی و زمان متلاشی شدن قرص‌ها، پس از قرار گرفتن در رطوبت بالا مشاهده گردید (۲۵).

بررسی نتایج آزاد سازی حاصل از فرمولاسیون F_1 نشان می‌دهد که قرار دادن این فرمولاسیون در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰ درصد و در ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از سه و شش ماه، سبب کاهش سرعت انحلال می‌شود. در فرمولاسیون F_1 از آلفا لاکتوز مونو هیدرات به عنوان پر کننده استفاده شده است. آلفا لاکتوز مونو هیدرات، یک فیلر محلول در آب است که دارای ۵ درصد وزنی-وزنی آب کریستالیزاسیون می‌باشد و خواص چسبانندگی ضعیفی دارد (۲۶).

نتایج حاصل از رهش فرمولاسیون‌های F_2 که در آن‌ها از نشاسته ذرت به جای لاکتوز استفاده شده بود، نشان می‌دهد که قرار دادن این فرمولاسیون در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰ درصد و در ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد، پس از سه و شش ماه، سبب کاهش سرعت انحلال می‌شود.

نشاسته، یکی از موادی است که بیشترین استفاده را به عنوان باز کننده دارد. نشاسته در انواع مختلف و با محتوای رطوبت ۳ تا ۱۲ درصد در دسترس می‌باشد و در رطوبت بالاتر از ۱۲ درصد، ممکن است خصوصیات از هم باز کنندگی خود را از دست بدهد (۲۴). همین امر، منجر می‌شود تا دیرتر باز شود و انحلال فرمولاسیون‌های آن به کندی صورت گیرد.

نتایج نشان می‌دهد که قرار دادن فرمولاسیون‌های F_3 و F_4 در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰ درصد و در ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد به مدت شش ماه، سبب کاهش سرعت انحلال می‌شود.

آویسل علاوه بر خاصیت پر کنندگی، باز کننده خوبی نیز می‌باشد، اما جاذب رطوبت بودن، یکی از محدودیت‌های مصرف آن است (۲۷). آویسل می‌تواند تا ۳ درصد رطوبت را در خود داشته باشد اما با افزایش رطوبت، تمایل به ایجاد بارهای ساکن دارد که این امر، سبب می‌شود تا نتواند به سهولت زمانی که خشک است باز شود (۲۸). به همین دلیل، زمان باز شدن آن افزایش یافته است و دیرتر باز شدن قرص‌ها، سبب کاهش سرعت انحلال و طولانی‌تر شدن فرایند انحلال می‌شود.

دست آمده نشان داده است که بعد از ۲ هفته نگهداری در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد و رطوبت ۸۰ درصد، سرعت انحلال، مقداری کاهش می‌یابد و بعد از ۸ هفته نگهداری در شرایط فوق، سرعت انحلال به مقدار بیشتری کاهش می‌یابد که بیشترین کاهش با Croscarmellose sodium مشاهده می‌گردد. نتایج همچنین نشان داده است که کاهش در سرعت انحلال به علت تغییر در کارایی مواد باز کننده می‌باشد و ارتباطی با تغییر در میزان سختی قرص‌ها ندارد. صرف نظر از میزان رطوبتی که قرص‌ها در معرض آن قرار می‌گیرند، گذشت زمان سبب کاهش سرعت انحلال می‌گردد (۳۱).

بررسی‌ها نشان می‌دهد که قرص‌های آنتولول قرار گرفته در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد و در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد، از پایداری شیمیایی لازم برخوردار هستند و هیچ گونه تداخلی در ترموگرام‌های DSC و طیف‌های FT-IR مشاهده نشد. اما برخی از خصوصیات فیزیکی فرمولاسیون‌ها، تحت تأثیر دما و رطوبت قرار می‌گیرد و سرعت انحلال را کاهش می‌دهد و باز شدن قرص‌ها را طولانی‌تر می‌کند و این تغییرات می‌تواند سبب کاهش فراهمی زیستی دارو شود.

به طور کلی، نتایج مطالعات نشان می‌دهد که قرار دادن قرص‌های آنتولول تهیه شده به مدت سه و شش ماه در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد و در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد، سبب تغییر در رهش دارو می‌شود. نتایج مشابه در یک تحقیق که توسط Twagirumukiza و همکاران بر روی قرص‌های آنتولول خریداری شده از کارخانجات مختلف انجام شد، نشان می‌دهد که در شرایط مشابه این پژوهش، زمان باز شدن طولانی‌تر شده و سرعت انحلال، کاهش یافته است (۳۲).

انحلال، یک پدیده فیزیکی و نه شیمیایی است. در رابطه با کاهش سرعت انحلال با گذشت زمان، دو احتمال بیشتر مورد توجه می‌باشد. احتمال اول در ارتباط با اجزای اصلی قرص است. Lausier و همکاران نشان داده‌اند که کاهش در سرعت انحلال، به دلیل از دست دادن آب هیدراسیون در خلال نگهداری در دما و رطوبت بالا می‌باشد؛ اما در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد، افزایش سختی سطح نیز می‌تواند نقش داشته باشد. افزایش سختی سطح قرص، ناشی از کریستالیزه شدن مجدد اجزای اصلی قرص و انحلال محدود آن‌ها در تماس با رطوبت است. احتمال دوم، بر روی عامل از هم باز کننده تمرکز دارد (۲۹). Khan و Rhodes گزارش نموده‌اند قرص‌هایی که دارای عامل از هم باز کننده می‌باشند، در اثر استرس وارده، هنگامی که در تماس با آب قرار گیرند، به سرعت متلاشی می‌شوند، اما هنگامی که یک قرص دارای عامل از هم باز کننده در تماس با بخار آب قرار می‌گیرد، استرس به آرامی به قرص وارد می‌شود و قرص می‌تواند تنش‌های وارده را تا حدودی تحمل نماید. همچنین عامل از هم باز کننده، مقداری از خصوصیت جذب آب و متورم شدن خود را از دست می‌دهد و نمی‌تواند مثل قبل، سبب متلاشی شدن قرص شود (۲۵). Horhota و همکاران بیان داشته‌اند که کاهش سرعت انحلال، به دلیل اثر بخار آب بر باز کننده می‌باشد تا تغییر سختی یا اندازه قرص. در مطالعه دیگری نشان داده شده است که خصوصیات جذب آب و متورم شدن عامل از هم باز کننده، می‌تواند در دماهای بالا دچار تغییر شود (۳۰).

در یک مطالعه، تأثیر گذشت زمان بر خصوصیات فیزیکی قرص‌های ناپروکسن تهیه شده با سه عامل باز کننده (Croscarmellose sodium، Sodium starch glycolate و Crospovidone) مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج به

References

1. York P. Design of dosage forms. In: Aulton ME, Editor. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 3rd ed. London, UK: Churchill Livingstone; 2007.
2. Jivraj I, I, Martini LG, Thomson CM. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. Pharm Sci Technol Today 2000; 3(2): 58-63.
3. Rudnic ME, Schwartz BJ. Oral solid dosage forms. In: Troy DB, Beringer P, Editors. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 889-91.
4. Allen LV, Popovich NG, Ansel HC. Ansel's

- Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
5. Gonzalez Novoa GA, Heinamaki J, Mirza S, Antikainen O, Colarte AI, Paz AS, et al. Physical solid-state properties and dissolution of sustained-release matrices of polyvinylacetate. *Eur J Pharm Biopharm* 2005; 59(2): 343-50.
 6. Crowley P, Martini L. Drug-Excipient Interactions. *Pharm Tech Eur* 2001; 13(3): 26-34.
 7. Verma RK, Garg S. Selection of excipients for extended release formulations of glipizide through drug-excipient compatibility testing. *J Pharm Biomed Anal* 2005; 38(4): 633-44.
 8. Tomassetti M, Catalani A, Rossi V, Vecchio S. Thermal analysis study of the interactions between acetaminophen and excipients in solid dosage forms and in some binary mixtures. *J Pharm Biomed Anal* 2005; 37(5): 949-55.
 9. Kumar V, Shah RP, Malik S, Singh S. Compatibility of atenolol with excipients: LC-MS/TOF characterization of degradation/interaction products, and mechanisms of their formation. *J Pharm Biomed Anal* 2009; 49(4): 880-8.
 10. Misra M, Misra AK, Panpalia GM, Dorle AK. Compatibility screening of some diluents with newer fluoroquinolone: moxifloxacin.HCl. *Int J Pharm Res Inn* 2011; 2: 9-17.
 11. Goskonda VR, Reddy IK, Durrani MJ, Wilber W, Khan MA. Solid-state stability assessment of controlled release tablets containing Carbopol 971P. *J Control Release* 1998; 54(1): 87-93.
 12. Pyramides G, Robinson JW, Zito SW. The combined use of DSC and TGA for the thermal analysis of atenolol tablets. *J Pharm Biomed Anal* 1995; 13(2): 103-10.
 13. Liltorp K, Larsen TG, Willumsen B, Holm R. Solid state compatibility studies with tablet excipients using non thermal methods. *J Pharm Biomed Anal* 2011; 55(3): 424-8.
 14. Harding L, Qi S, Hill G, Reading M, Craig DQ. The development of microthermal analysis and photothermal microspectroscopy as novel approaches to drug-excipient compatibility studies. *Int J Pharm* 2008; 354(1-2): 149-57.
 15. Mora PC, Cirri M, Mura P. Differential scanning calorimetry as a screening technique in compatibility studies of DHEA extended release formulations. *J Pharm Biomed Anal* 2006; 42(1): 3-10.
 16. Monajjemzadeh F, Hassanzadeh D, Valizadeh H, Siahi-Shadbad MR, Mojarrad JS, Robertson TA, et al. Compatibility studies of acyclovir and lactose in physical mixtures and commercial tablets. *Eur J Pharm Biopharm* 2009; 73(3): 404-13.
 17. Freitas MN, Alves R, Matos JR, Marchetti JM. Thermal analysis applied in the osmotic tablets pre-formulation studies. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 2007; 87(3): 905-11.
 18. Ji Y, Zeng C, Ferronato C, Chovelon JM, Yang X. Nitrate-induced photodegradation of atenolol in aqueous solution: kinetics, toxicity and degradation pathways. *Chemosphere* 2012; 88(5): 644-9.
 19. Botha SA, Lötter AP. Compatibility Study between Atenolol and Tablet Excipients Using Differential Scanning Calorimetry. *Drug Dev Ind Pharm* 1990; 16(12): 1945-54.
 20. Chan K, Swinden J, Donyai P. Pilot study of the short-term physico-chemical stability of atenolol tablets stored in a multi-compartment compliance aid. *European Journal of Hospital Pharmacy Science* 2007; 13(3): 60-6.
 21. Enayati-fard R, Saeedi M, Akbari J, Shafiee V. Investigating the impacts of the amount and type of polymer on solid state physical stability and dissolution of diltiazem sustained release tablets. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2012; 21(1): 216-26. (Persian).
 22. Yasmeen R, Shoaib MH, Khalid H. Comparative study of different formulations of atenolol. *Pak J Pharm Sci* 2005; 18(1): 47-51.
 23. United States Pharmacopeial Convention. The United States pharmacopeia: the national formulary. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2008.
 24. Ahmad I, Shaikh RH. Effect of temperature and humidity on the disintegration time of packaged paracetamol tablet formulations. *Pak J Pharm Sci* 1994; 7(1): 1-7.
 25. Khan KA, Rhodes CT. An evaluation of five commercially available tablet disintegrants for possible use in insoluble direct compression systems. *J Pharm Pharmacol* 1971; 23: 261S-2S.
 26. Gohel MC, Jogani PD. A review of co-processed directly compressible excipients. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2005; 8(1): 79-93.
 27. Vehovec T, Gartner A, Planinsek O, Obreza A. Influence of different types of commercially available microcrystalline cellulose on degradation of perindopril erbumine and enalapril maleate in binary mixtures. *Acta Pharm* 2012; 62(4): 515-28.
 28. Bhowmik D, Jitendra Yadav CB, Chandira RM, Sampath Kumar KP. Emerging trends of disintegrants used in formulation of solid dosage form. *Der Pharmacia Lettre* 2010; 2 (1): 495-504 2010; 2(1): 495-504.
 29. Lausier JM, Chiang CW, Zompa HA, Rhodes CT. Aging of tablets made with dibasic calcium phosphate dihydrate as matrix. *J Pharm Sci* 1977; 66(11): 1636-7.
 30. Horhota ST, Burgio J, Lonski L, Rhodes CT. Effect of storage at specified temperature and humidity on properties of three directly

- compressible tabletformulations. J Pharm Sci 1976; 65(12): 1746-9.
31. Gordon MS, Rudraraju VS, Rhie JK, Chowhan ZT. The effect of aging on the dissolution of wet granulated tablets containing super disintegrants. International Journal of Pharmaceutics 1993; 97(1-3): 119-31.
32. Twagirumukiza M, Cosijns A, Pringels E, Remon JP, Vervet C, Van BL. Influence of tropical climate conditions on the quality of antihypertensive drugs from Rwandan pharmacies. Am J Trop Med Hyg 2009; 81(5): 776-81.