

Evaluation of solid-state physical stability and compatibility of piroxicam with tablet excipients by physicochemical methods

Reza Enayatifard¹,
Jafar Abrari¹,
Majid Saeedi²,
Katayoun Morteza-Semnani³,
Amir-Hasan Kasiri⁴

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 Pharmacy Student, Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received September 9, 2013; Accepted February 25, 2014)

Abstract

Background and purpose: The pharmaceutical excipients can be incompatible with drug or other excipients. Thus, for each material, compatibility with formulation components and packaging materials should be examined. The dissolution of a drug has an important role in its bioavailability. Any change in the physico-chemical properties can result in changes in the drug release, and furthermore in its bioavailability. In order to overcome such changes, it is necessary to determine the storage conditions required for obtaining a desired drug release. The aim of this study was to investigate the effects of time and environmental factors on the physical properties of piroxicam tablets.

Materials and methods: Piroxicam tablets were prepared by the direct compression method and using different excipients. After conducting some initial tests, these tablets were subjected in different temperatures and humidities for six months. Drug release and disintegration time were analyzed in periods of study (baseline, 3, and 6 months). DSC (differential scanning calorimeter) and FTIR (fourier transform infrared) 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% RH and 40° C /75% RH showed statistically significant difference among various times. Under all storage conditions piroxicam tablets showed an increase in disintegration time. DSC and FTIR did not show any interaction between formulation ingredients.

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

Keywords: Tablet, piroxicam, stability, compatibility

بررسی پایداری فیزیکی حالت جامد و سازگاری پیروکسیکام با مواد جانبی قرص‌ها توسط روش‌های فیزیکوشیمیایی

رضا عنایتی فرد^۱

جعفر اکبری^۱

مجید سعیدی^۲

کتایون مرتضی سمنانی^۳

امیرحسین کثیری^۴

چکیده

سابقه و هدف: مواد جانبی می‌توانند با مواد فعال دارویی و یا سایر مواد جانبی موجود در قرص تداخل داشته باشند که این امر می‌تواند جذب و زیست دستیابی دارو را تحت تأثیر قرار دهد. بنابراین سازگاری هر ماده جانبی با اجزای فرمولاسیون و مواد بسته‌بندی باید مورد بررسی قرار گیرد. هدف از انجام این تحقیق، بررسی تأثیر گذشت زمان و عوامل محیطی بر خصوصیات فیزیکی قرص‌های پیروکسیکام بود.

مواد و روش‌ها: قرص‌های پیروکسیکام به روش پرس مستقیم و با استفاده از اکسپانتهای مختلف تهیه می‌گردند. پس از تهیه قرص‌ها و انجام آزمون‌های اولیه، تأثیر شرایط نگهداری از نظر دما و رطوبت بر میزان رهش دارو مورد بررسی قرار گرفت. پس از این مدت قرص‌ها دوباره ارزیابی شد. برای تعیین پایداری فیزیکی قرص‌ها و بررسی سازگاری بین دارو با اکسپانتهای دو روش DSC (Differential scanning calorimeter) و FTIR (Fourier transform infrared) استفاده گردید.

یافته‌ها: رهش دارو از فرمولاسیون‌های تهیه شده در زمان صفر با فرمولاسیون‌هایی که به مدت ۳ و ۶ ماه در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد نگهداری شده‌اند، تفاوت معنی‌داری داشت ($P < 0/001$)، اما بین فرمولاسیون‌هایی که به مدت ۳ و ۶ ماه در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰ درصد نگهداری شده بودند، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P > 0/050$). بررسی طیف‌های FTIR و DSC تمام فرمولاسیون‌ها در زمان صفر و پس از ۶ ماه نگهداری در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰ درصد و در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد نشان داد که واکنش شیمیایی خاصی صورت نگرفت.

استنتاج: قرار دادن قرص‌های پیروکسیکام تهیه شده به مدت ۳ و ۶ ماه در شرایط مختلف، تغییرات معنی‌داری در رهش دارو ایجاد می‌نماید، اما تغییری در پایداری فیزیکی قرص‌ها مشاهده نمی‌شود.

واژه‌های کلیدی: قرص، پیروکسیکام، پایداری، سازگاری

مقدمه

از متداول‌ترین روش‌های دارورسانی می‌باشد. اشکال دارویی خوراکی به طور عمده جهت ایجاد اثرات سیستمیک ناشی از جذب دارو به کار می‌روند (۱). قرص‌ها حاوی ماده مؤثره دارویی و مواد جانبی مختلف از جمله پرکننده، چسباننده، لوبریکانت، بازکننده و... می‌باشند (۲، ۳).

انتخاب صحیح مواد جانبی در فرمولاسیون می‌تواند تداخلات را در هنگام تولید و نگهداری فرم‌های دارویی کاهش دهد. تداخلات جامد-جامد شامل بخش مهمی از ناپایداری فرمولاسیون‌ها می‌شود. روش تجویز خوراکی یکی

E-mail: akbari_j@yahoo.com

مؤلف مسئول: جعفر اکبری - ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده داروسازی، گروه فارماسیوتیکس.

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

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

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

۴. دانشجوی داروسازی، گروه داروشناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۶/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۹/۱ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۱۲/۶

در بیشتر عملیات داروسازی، تغییر دادن یک فرایند بدون این که بر فرایند دیگری اثر منفی نداشته باشد، مشکل است (۴). فرمولاسیون مناسب و پایدار نیاز به داشتن اطلاعات کافی در مورد پتانسیل تداخلات فیزیکی و شیمیایی بین دارو و اکسیپانت 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 می باشد. هر گونه تغییر در خصوصیات رهش دارو می تواند فراهمی زیستی آن را تحت تأثیر قرار دهد. عواملی مانند اجزای فرمولاسیون و شرایط نگهداری می تواند بر خصوصیات رهش یک دارو مؤثر باشد (۶).

مطالعه سازگاری بین دارو و مواد جانبی یکی از فرایندهای مهم در فرمولاسیون یک شکل دارویی جامد پایدار است. ناسازگاری بین دارو و مواد جانبی می تواند پایداری و فراهمی زیستی و در نهایت سلامت و یا کیفیت داروها را تحت تأثیر قرار دهد (۷). از اکسیپانت‌ها به منظور تسهیل تجویز و آزادسازی ماده مؤثره دارویی و همچنین جهت محافظت ماده مؤثره در برابر عوامل محیطی استفاده می شود (۸). ناپایداری مواد جانبی و مواد فعال دارویی می تواند به صورت واکنش‌های شیمیایی و ناپایداری فیزیکی طبقه بندی گردد. در ناسازگاری شیمیایی بین دارو و مواد جانبی واکنش کوالان رخ می دهد و یا هیدرولیز و اکسیداسیون سبب تخریب دارو می شود (۹). به عبارت دیگر، اکسیپانت‌ها می توانند 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 اکسیپانت‌ها شامل خصوصیات شیمیایی ماده جانبی، نسبت دارو به ماده جانبی، رطوبت، دما و نور می باشد (۱۰).

جهت بررسی تأثیر فرمولاسیون بر روی واکنش‌های حالت جامد باید نوع تداخلات ممکن در فرمولاسیون‌ها و مواد فعال دارویی مشخص شود (۱۰). تغییرات در خصوصیات فیزیکی و شیمیایی می تواند تغییراتی در آزادسازی دارو از فرمولاسیون قرص ایجاد نماید که باعث تغییر فراهمی زیستی گردد.

خصوصیات فیزیکی شیمیایی جامدات دارویی به حضور دما و رطوبت بستگی دارد و گزارش های زیادی از این اثر در مقالات دیده می شود. برای غلبه بر این تغییرات در آزادسازی دارو لازم است که شرایط مورد نیاز برای نگهداری دارو مشخص شود تا آزادسازی قابل پیش بینی از فرمولاسیون به دست آید (۱۱).

یکی از روش های مفید برای بررسی تداخلات بین مواد مؤثره و مواد جانبی روش آنالیز حرارتی می باشد. آنالیز حرارتی به روش هایی اطلاق می شود که ویژگی فیزیکی یک ماده یا محصولات واکنش توسط اعمال حرارت اندازه گیری می شود. از این روش ها جهت تعیین خلوص، مواد فرار و توصیف خصوصیات مواد جانبی و مواد مؤثره نیز استفاده می گردد (۱۲). روش DSC (Differential scanning calorimeter) یکی از متداول ترین روش هایی است که جهت تسریع، تطبیق پذیر بودن و میزان کم نمونه مورد نیاز روش بررسی ناسازگاری بین دارو و مواد جانبی استفاده می گردد (۱۳). در این روش وقتی یک ماده تحت تأثیر حرارت قرار می گیرد، تغییرات در میزان جریان حرارت نمونه استاندارد در مقابل زمان یا درجه حرارت اندازه گیری می گردد؛ در نتیجه میزان انرژی در جریانات مختلف گرمایی مثل ذوب شدن، کریستال شدن، دمای انتقال شیشه ای و... می تواند ارزیابی شود (۷). بر اساس این روش، تغییر در پروفایل حرارتی ماده به واسطه ظهور، تغییر یا حذف پیک های اندوترمیک / اگزوترمیک یا تغییر در میزان آنتالپی نشان دهنده وجود تداخل احتمالی می باشد (۱۴).

تفسیر نتایج حاصل از روش DSC کار راحتی نمی باشد و داده های پیچیده به دست آمده ممکن است سبب اشتباه در تفسیر آن ها گردد. همچنین تداخلات مشاهده شده در دماهای بالا همیشه مربوط به شرایط نگهداری نمی باشد، به علاوه مشاهده تداخلات جامد-جامد به طور قطع بیانگر وجود ناسازگاری نیست (۱۳). استفاده از تکنیک های دیگر مانند اسپکتروسکوپی مادون قرمز (Infrared spectroscopy) و X-ray powder diffractometry به عنوان ابزارهای کمکی در تفسیر یافته های DSC توصیه می شود (۱۵).

یکی دیگر از روش های بررسی سازگاری

تداخل بین پیروکسیکام و مانیتول و پیروکسیکام و استتاریک اسید را نشان داد، البته این مطالعه ناسازگاری بین این مواد در دمای اتاق را تأیید نکرد (۱۹).

هدف از انجام این تحقیق، بررسی تأثیر گذشت زمان و عوامل محیطی بر خصوصیات فیزیکی قرص‌های پیروکسیکام بود. تحلیل داده‌های پایداری در دما و رطوبت باید به دقت انجام شود؛ چرا که ممکن است منجر به تغییر فیزیکوشیمیایی و ایجاد تغییر در مکانیسم آن گردد.

مواد و روش‌ها

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

تهیه قرص

در تمام فرمولاسیون‌های این پژوهش از روش پرس مستقیم برای تهیه قرص‌های پیروکسیکام استفاده گردید. بدین منظور و بر اساس جدول شماره ۱، اجزای فرمولاسیون در هاون به مدت ۱۰ دقیقه به خوبی مخلوط و سپس ماده لیز کننده به مخلوط اضافه شد و عمل اختلاط به مدت ۳ دقیقه دیگر ادامه یافت. پس از پایان عمل اختلاط، قرص‌های مورد نظر با استفاده از دستگاه قرص‌زنی تک سنبه و با سنبه تخت شماره ۹ و با نیروی یکسان تهیه شد. 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 ۳۳۳ نانومتر با استفاده از روش اسپکتروفتومتری ماورای بنفش) انجام گرفت.

تعیین سختی قرص‌ها

با استفاده از دستگاه سختی سنج (Erweka, Germany) با سختی ده قرص از هر فرمولاسیون اندازه‌گیری گردید (۲۰) و با استفاده از فرمول زیر استحکام کششی آن‌ها محاسبه شد:

دارو-مواد جانبی، استفاده از اسپکتروسکوپی FTIR (Fourier transform infrared) می‌باشد که در این روش تغییر در گروه‌های عاملی نشان دهنده تداخل دارو و ماده جانبی است (۱۶). در این روش ظهور یا حذف یک پیک جذب 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 نمونه‌سازی، عدم تأثیر روند ثبت کردن روی نتیجه و شناسایی تغییرات ایجاد شده در ساختار کریستالی مانند تغییرات پلیمر، تشکیل هیدرات و نمک‌زدایی شدن اشاره کرد (۱۳).

پیروکسیکام داروی نامحلول در آب از خانواده داروهای ضد درد غیر استروئیدی (NSAID) یا Nonsteroidal anti-inflammatory drugs می‌باشد که در سال ۱۹۷۷ سنتز شد. پیروکسیکام از نفوذپذیری بالایی در جدار دستگاه گوارش برخوردار است. به طور معمول سرعت جذب خوراکی آن از دستگاه گوارش به واسطه سرعت انحلال آن کنترل می‌شود. از پیروکسیکام جهت درمان درد در بسیاری از بیماری‌ها مانند استئوآرتریت، آرتریت روماتوئید، قاعدگی دردناک (Dysmenorrhea)، نقرس، دردهای گوناگون اندام‌ها، تب و... استفاده می‌شود (۱۸، ۱۷).

Patel و Prajapati در مطالعه‌ای اثر غلظت‌های مختلف Superdisintegrants از جمله Sodium Croscarmellose، سدیم گلیکولات و نشاسته را بر روی زمان باز شدن مورد مطالعه قرار دادند و خصوصیات فیزیکی و انحلال قرص‌ها را بررسی کردند (۹). نتایج مطالعات Drebuschak و همکاران مشخص نمود که پیروکسیکام با سلولز خالص و کیتوزان تداخل دارد؛ در حالی که تداخلی با HPMC (Hydroxypropyl methyl cellulose) مشاهده نشد (۱۰). Stulzer و همکاران در مطالعه دیگری سازگاری پیروکسیکام را با اکیسیپانت‌های مختلف مانند آویسل، PVP کراس لینک شده (Crosslinking polyvinylpyrrolidone)، منیزیم استتارات، مانیتول، استتاریک اسید و PVP با استفاده از روش‌های DSC و FTIR مورد بررسی قرار دادند. نتایج،

$$T = 2P/DH\pi$$

که T استحکام کششی دیسک بر حسب مگاپاسکال (MPa)، P سختی دیسک بر حسب نیوتن (N)، D و H ترتیب قطر و ضخامت دیسک بر حسب میلی متر می باشد.

تعیین یکنواختی وزن

ده عدد قرص از هر فرمولاسیون به صورت تصادفی انتخاب و توسط ترازوی دیجیتال توزین و میانگین و انحراف استاندارد وزن تعیین شد.

تعیین فرسایش قرص ها

تعداد ده 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، قرص ها دوباره توزین و در نهایت درصد فرسایش قرص ها بر مبنای درصد کاهش وزن آن ها تعیین شد (۲۰).

روش تعیین مقدار پیروکسیکام در قرص

ده عدد قرص از هر فرمولاسیون به صورت تصادفی انتخاب و در هاون به پودر تبدیل شد، سپس معادل وزن یک قرص از پودر حاصل شده برداشته شد و در آب و الکل (به نسبت ۵۰:۵۰) مخلوط گردید. در نهایت محلول صاف گردید و به حجم ۱۰۰ میلی لیتر رسانده شد. جذب محلول در طول موج ۳۳۳ نانومتر در مقابل بلانک قرائت شد. با استفاده از منحنی استاندارد، غلظت محلول و مقدار دارو در هر قرص تعیین شد.

بیست 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 میلی لیتر متانول حل شد. محلول فیلتر و تا غلظت ۰/۰۱ درصد حجمی - وزنی پیروکسیکام رقیق شد. جذب محلول نهایی در طول موج ۳۳۳ نانومتر در مقابل بلانک قرائت شد. با استفاده از منحنی استاندارد، غلظت محلول و مقدار دارو در هر قرص تعیین شد.

این روش بر اساس فارماکوپه BP است.

تعیین زمان باز شدن

شش عدد قرص از هر فرمولاسیون به صورت تصادفی انتخاب گردید و درون هر لوله شیشه ای دستگاه زمان باز شدن (Erweka, Germany) یک قرص قرار داده شد. لوله ها درون بشر یک لیتری حاوی آب مقطر با دمای 1 ± 37 درجه سانتی گراد ثابت شده، قرار داده شدند. زمان عبور تمام ذرات خرد شده از الک انتهای لوله شیشه ای ثبت گردید (۲۰).

بررسی حلالیت

تعیین حلالیت با استفاده از روش Connors و Higuchi انجام پذیرفت. به طور خلاصه حلالیت پیروکسیکام در بافر $pH = 1/2$ صورت گرفت. برای این امر مقادیر مازاد دارو به حامل اضافه گردید و در داخل بن ماری شیکردار با دمای $0/5 \pm 25$ درجه سانتی گراد و سرعت ثابت، به مدت ۴۸ ساعت قرار داده شد. در فواصل زمانی مختلف نمونه گیری صورت گرفت و میزان داروی حل شده با استفاده از اسپکتروفتومتر UV در طول موج ۳۳۳ نانومتر و با استفاده از منحنی استاندارد رسم شده در سه روز متوالی و هر بار در سه نوبت (Inter day variation) انجام گرفت (۲۱).

بررسی میزان آزادسازی

بررسی میزان آزادسازی دارو از قرص های تهیه شده با استفاده از دستگاه آزمون انحلال شماره یک فارماکوپه آمریکا در محیط مصنوعی معده (در محیط کلرید هیدروژن ۰/۱ نرمال) به مدت ۹ ساعت انجام شد. بدین منظور از دور ۱۰۰ در دقیقه استفاده شد و در زمان های ۰/۵، ۱، ۱/۵، ۲، ۲/۵، ۳، ۳/۵، ۴، ۴/۵، ۵، ۵/۵، ۶، ۶/۵، ۷، ۷/۵، ۸، ۸/۵ و ۹ ساعت نمونه گیری صورت گرفت (۲۲). در هر بار نمونه گیری ۵ میلی لیتر از نمونه برداشته شد و سپس با بافر تازه جایگزین گردید. مقدار داروی آزاد شده در طول موج ۳۳۳ نانومتر و دستگاه اسپکتروفتومتر UV با استفاده از منحنی استاندارد اندازه گیری و درصد آزادسازی دارو مشخص گردید.

تست 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 ۳ و ۶ ماه نگهداری شدند. در پایان این مدت قرص‌ها خارج شدند و تغییرات انحلال، زمان باز شدن، سختی، فرسایش، DSC و FTIR 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 $MgCl_2$ در درون دسیکاتور استفاده و دسیکاتور داخل گرم‌خانه با دمای ۲۵ و ۴۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد.

روش آنالیز حرارتی DSC

ترموگرام‌های نمونه‌های مورد بررسی (پیروکسیکام، مواد جانبی و قرص‌های پودر شده) توسط دستگاه Differential scanning calorimeter ساخت Perkin Elmer مدل Pyris ۶ تهیه گردید. بدین منظور نمونه‌های ۳-۶ میلی‌گرمی در محدوده ۳۰-۳۰۰ درجه سانتی‌گراد و با سرعت گرمادهی ۱۰ درجه بر دقیقه مورد بررسی قرار گرفتند. در این روش مساحت زیر نمودار خروجی به طور مستقیم با مقدار کلی انرژی جذب شده یا آزاد شده توسط نمونه متناسب بود. منحنی به دست آمده با سرعت انتقال گرمایی (تغییرات گرما نسبت به زمان) در هر زمان در ارتباط مستقیم بود و کاهش رطوبت سطحی و نقطه ذوب در نمودار DSC معلوم و آشکار می‌گردید.

طیف FTIR

طیف‌های FTIR نمونه‌های مورد بررسی (پیروکسیکام، مواد جانبی و قرص‌های پودر شده) توسط دستگاه FTIR مدل Spectrum one ساخت Perkin elmer تهیه گردید. بدین منظور نمونه‌های مذکور با پودر برمید پتاسیم مخلوط 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.

تحلیل آماری

جهت تحلیل آماری داده‌ها، آزمون ANOVA و به دنبال آن آزمون Tukey با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL) بر روی داده‌ها انجام پذیرفت و $P < 0.05$ مبنای معنی‌دار بودن تفاوت بین داده‌ها در نظر گرفته شد. آنالیز رگرسیون خطی (Linear regression) نیز جهت بررسی وجود رابطه بین جذب نوری و غلظت مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها

اجزای فرمولاسیون قرص‌های پیروکسیکام در جدول شماره ۱، خصوصیات فیزیکی و زمان باز شدن قرص‌ها در زمان صفر در جداول شماره ۲ و ۳ و نتایج حاصل از مطالعات رهش دارو در نمودارهای شماره ۴-۱ ذکر شده است.

نتایج به دست آمده از طیف‌سنجی مادون قرمز (تصویر شماره ۱) نشان دهنده پیوند هیدروژن C-H کششی حلقه آروماتیک در $3150-3050\text{ cm}^{-1}$ ، گروه سولفیدریل (S=O) در 1181 cm^{-1} و 1351 cm^{-1} ، پیوند کششی N-H آمید نوع دوم در 1529 cm^{-1} و $3300-3400\text{ cm}^{-1}$ ، پیوند کششی باند دوگانه اکسیژن-کربن مربوط به گروه آمید بین حلقه‌ها در 1630 cm^{-1} و پیوند کششی دوگانه کربن-کربن درون حلقه آروماتیک در 1435 cm^{-1} و 1577 cm^{-1} برای پیروکسیکام خالص است. این پیک‌ها در تمام فرمولاسیون‌های دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد وجود داشت.

در طیف FTIR ماده جانبی، آویسل پیوند کششی باند یگانه اکسیژن-کربن در $1300-1000\text{ cm}^{-1}$ ، پیوند کششی هیدروژن-کربن در $3200-2850\text{ cm}^{-1}$ و گروه OH- در $3200-3500\text{ cm}^{-1}$ مشاهده شد. در لاکتوز و نشاسته نیز پیک گروه OH-، پیوند کششی باند یگانه اکسیژن-کربن و پیوند کششی هیدروژن-کربن به ترتیب در $3500-3200$ ، $1300-1000$ و $2850-3200\text{ cm}^{-1}$ وجود داشت. این پیک‌ها در تمام فرمولاسیون‌های دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد وجود داشتند.

نتایج بدست آمده نشان دادند که رهش دارو از فرمولاسیون‌های تازه تهیه شده حاوی لاکتوز با فرمولاسیون‌هایی

جدول شماره ۱: میزان کلی مواد تشکیل دهنده فرمولاسیون‌ها بر حسب میلی گرم

کد فرمولاسیون	اجزای فرمولاسیون				
	لاکوز	نشاسته ذرت	آویسل ۱۰۱	آویسل ۱۰۲	PVP
F _۱	۵۰	—	—	—	۳
F _۲	—	—	۵۰	—	۳
F _۳	—	—	—	۵۰	۳
F _۴	—	۵۰	—	—	۳

در تمام فرمولاسیون‌ها مقدار پیروکسیکام ۵۰ میلی گرم می‌باشد

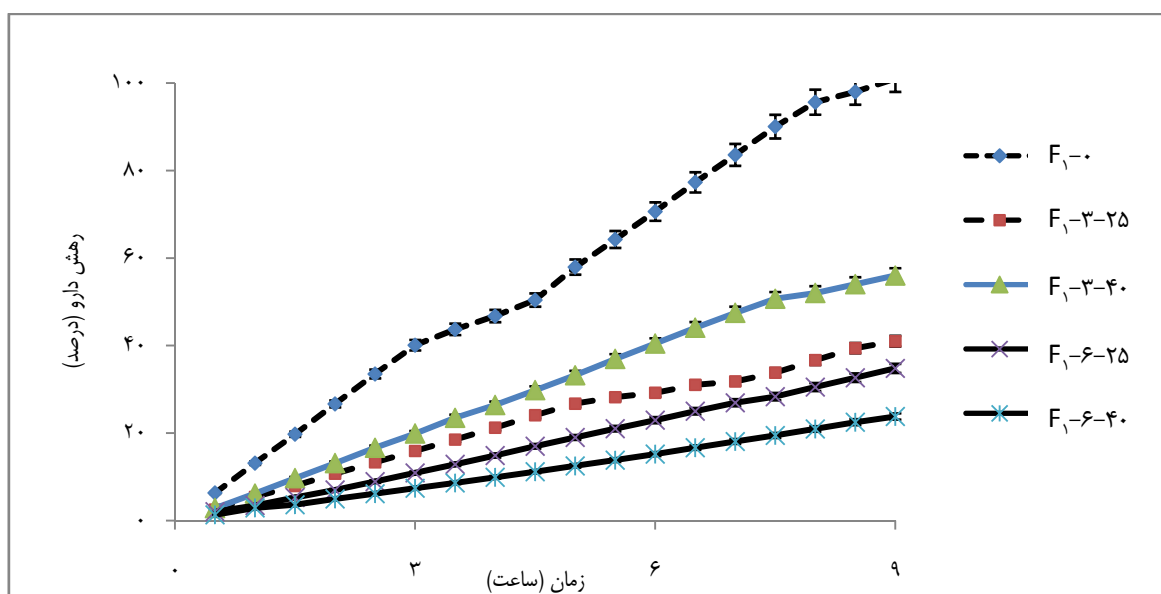
PVP: polyvinylpyrrolidone

جدول شماره ۲: خصوصیات فیزیکی و زمان باز شدن قرص‌های پیروکسیکام در زمان صفر

کد فرمولاسیون	وزن (میلی گرم) سختی (نیوتن) استحکام کششی (نیوتن بر میلی متر مربع) فرسایش (درصد) مقدار دارو (درصد) زمان باز شدن (دقیقه)					
	(تعداد = ۱۰)	(تعداد = ۱۰)	(تعداد = ۱۰)	(تعداد = ۱۰)	(تعداد = ۴)	(تعداد = ۶)
F _۱	۱۰۰/۰ ± ۱/۵۸	۴۵/۶۰ ± ۹/۶۲	۲/۱۴ ± ۰/۰۴	۰/۱۹۶	۴۸/۶۲ ± ۰/۴۲	۲۵/۲۴ ± ۸/۴۸۶
F _۲	۱۰۰/۴ ± ۱/۳۴	۴۵/۲۰ ± ۲۲/۳۸	۲/۳۷ ± ۰/۰۲	۰/۳۹۵	۴۹/۵۹ ± ۰/۶۰	۵/۱۵ ± ۰/۱۴۷
F _۳	۱۰۱/۴ ± ۱/۵۲	۴۵/۲۰ ± ۵۰/۰۹	۲/۳۷ ± ۰/۰۳	۰/۲۰۰	۴۷/۳۸ ± ۰/۸۹	۴/۲۷ ± ۰/۰۷۶
F _۴	۹۹/۲ ± ۱/۳۰	۴۵/۲۶ ± ۰/۴۳	۰/۱۵ ± ۲/۵۳	۰/۹۶۴	۴۸/۹۲ ± ۰/۶۸	۲/۳۳ ± ۰/۰۲۹

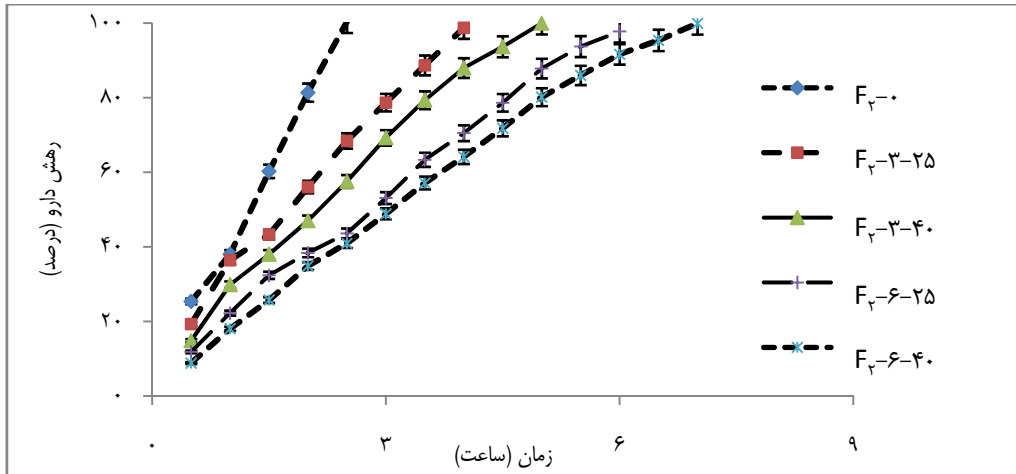
جدول شماره ۳: میانگین زمان باز شدن فرمولاسیون‌ها پس از گذشت ۳ و ۶ ماه بر حسب دقیقه

فرمولاسیون	زمان صفر		دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد		دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد	
	سه ماه	شش ماه	سه ماه	شش ماه	سه ماه	شش ماه
F _۱	۲۵/۲۴ ± ۸/۴۸۶	۲/۷۴ ± ۳۱/۰۰	۴/۱۷۴ ± ۳۸/۳۰	۴/۵۰۹ ± ۴۰/۱۱	۵/۷۷۴ ± ۴۵/۳۳	۵/۷۷۴ ± ۴۵/۳۳
F _۲	۵/۱۵ ± ۰/۱۴۷	۰/۰۲۹ ± ۷/۴۳	۰/۰۱۸ ± ۸/۱۷	۰/۰۲۹ ± ۸/۴۸	۰/۰۵۳ ± ۱۰/۳۸	۰/۰۵۳ ± ۱۰/۳۸
F _۳	۴/۲۷ ± ۰/۰۷۶	۰/۰۲۹ ± ۵/۳۸	۰/۰۲۳ ± ۷/۱۶	۰/۰۲۹ ± ۸/۱۳	۰/۰۷۲۲ ± ۹/۴۶	۰/۰۷۲۲ ± ۹/۴۶
F _۴	۲/۳۳ ± ۰/۰۲۹	۰/۰۲۹ ± ۳/۲۸	۰/۰۲۶ ± ۵/۴۸	۰/۰۲۸ ± ۶/۴۳	۰/۶۹۳ ± ۸/۱۰	۰/۶۹۳ ± ۸/۱۰



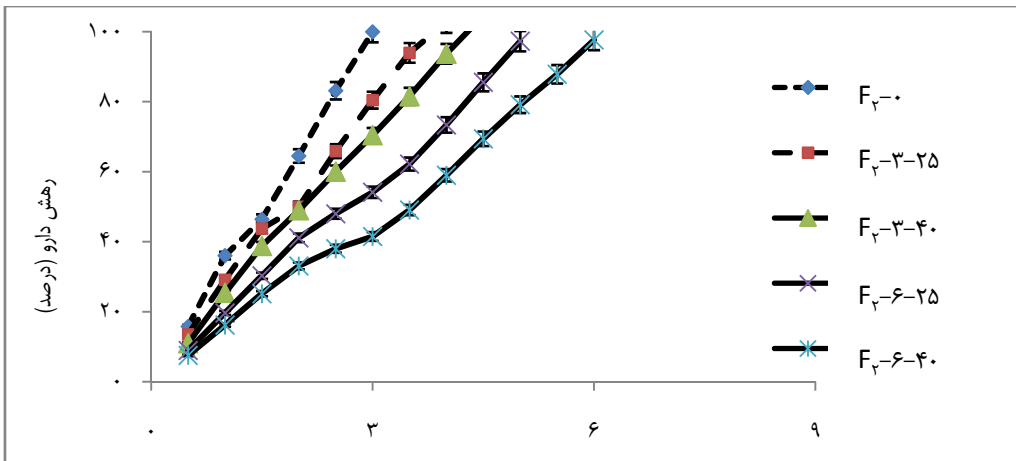
نمودار شماره ۱: میزان آزادسازی پیروکسیکام از فرمولاسیون F_۱ در شرایط مختلف با pH = ۱/۲

F_۱-۰: فرمولاسیون F_۱ در زمان صفر، F_۱-۳-۲۵ و F_۱-۶-۲۵: فرمولاسیون F_۱ در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد پس از سه و شش ماه، و F_۱-۳-۴۰ و F_۱-۶-۴۰: فرمولاسیون F_۱ در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از سه و شش ماه



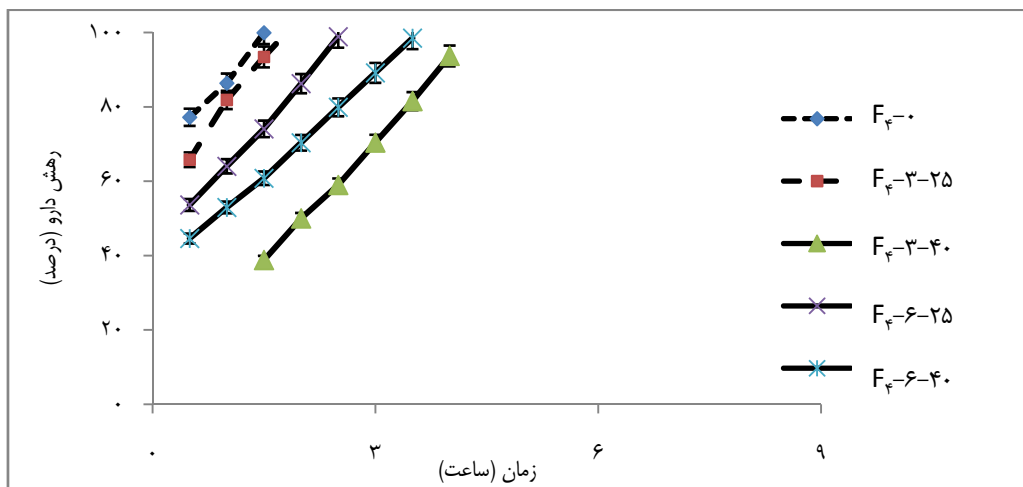
نمودار شماره ۲: میزان آزادسازی پیروکسیکام از فرمولاسیون F_2 در شرایط مختلف با $pH = 1/2$

(F_{2-0} : فرمولاسیون F_2 در زمان صفر، F_{2-3-25} و F_{2-6-25} : فرمولاسیون F_2 در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد پس از سه و شش ماه، F_{2-3-40} و F_{2-6-40} : فرمولاسیون F_2 در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از سه و شش ماه)



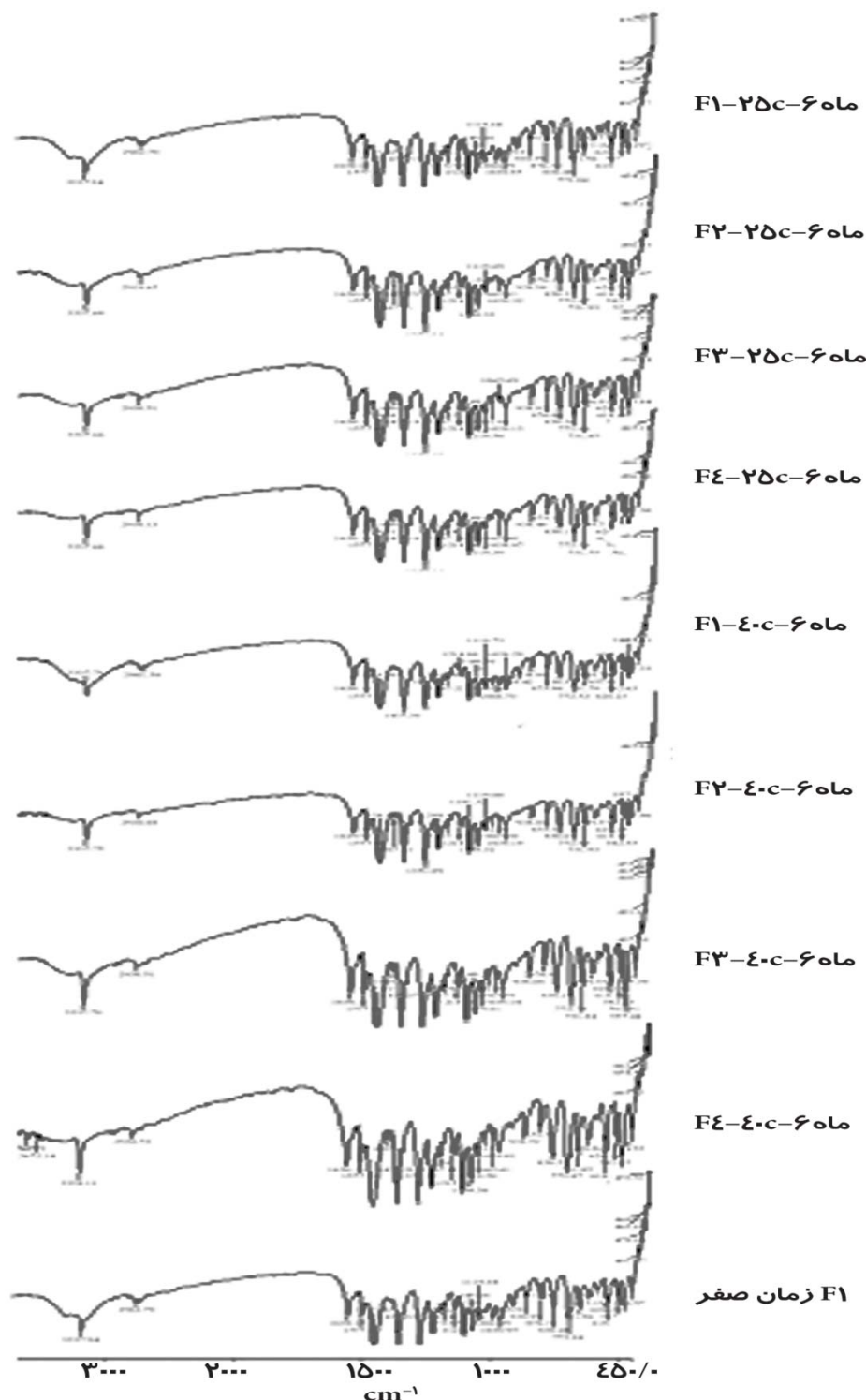
نمودار شماره ۳: میزان آزادسازی پیروکسیکام از فرمولاسیون F_2 در شرایط مختلف با $pH = 1/2$

(F_{2-0} : فرمولاسیون F_2 در زمان صفر، F_{2-3-25} و F_{2-6-25} : فرمولاسیون F_2 در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد پس از سه و شش ماه، F_{2-3-40} و F_{2-6-40} : فرمولاسیون F_2 در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از سه و شش ماه)



نمودار شماره ۴: میزان آزادسازی پیروکسیکام از فرمولاسیون F_2 در شرایط مختلف با $pH = 1/2$

(F_{2-0} : فرمولاسیون F_2 در زمان صفر، F_{2-3-25} و F_{2-6-25} : فرمولاسیون F_2 در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد پس از سه و شش ماه، F_{2-3-40} و F_{2-6-40} : فرمولاسیون F_2 در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از سه و شش ماه)



تصویر شماره ۱: طیف (Fourier transform infrared) FTIR فرمولاسیون‌ها پس از ۶ ماه نگهداری در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد

۶۰ درصد نگهداری شده‌اند، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد نیز مقایسه میزان رهش زمان صفر با ۳ ماه و نیز زمان صفر با ۶ ماه، اختلاف معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/001$).

که به مدت ۳ و ۶ ماه در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد نگهداری شده‌اند، تفاوت معنی‌داری داشتند ($P < 0/001$)؛ در حالی که بین فرمولاسیون‌های حاوی لاکتوز که به مدت ۳ و ۶ ماه در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت

بررسی ترموگرام‌های مربوط به فرمولاسیون‌های F_2 و F_3 و نتایج مشابهی مانند آن‌چه در مورد فرمولاسیون F_4 بیان گردید، حاکی از عدم برهمکنش بین دارو و آویسل ۱۰۱ و ۱۰۲ و نشاسته می‌باشد. بررسی طیف‌های FTIR تمامی فرمولاسیون‌ها در زمان صفر و پس از ۶ ماه نگهداری در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰ درصد تغییری در عدد موج گروه‌های شاخص دارو نشان نداد؛ بنابراین واکنش شیمیایی خاصی صورت نگرفته است.

بحث

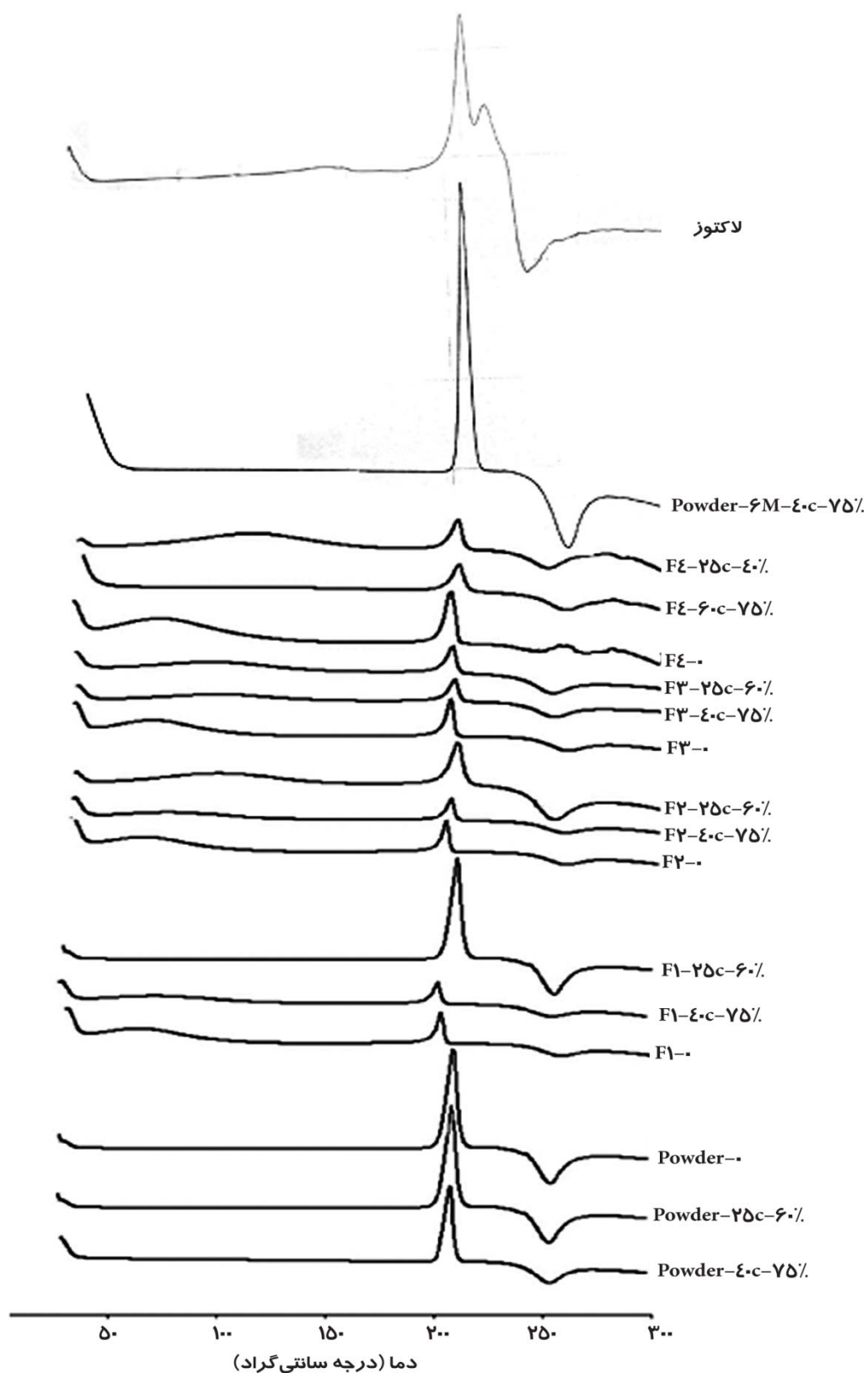
گذشت زمان می‌تواند سبب تغییرات شیمیایی و فیزیکی در قرص‌ها و به دنبال آن تغییر در سرعت انحلال و فراهمی زیستی دارو گردد؛ بنابراین مطالعه تأثیر گذشت زمان بر زمان متلاشی شدن و سرعت انحلال بسیار مهم می‌باشد. در این پژوهش قرص‌های پیروکسیکام به کمک مواد جانبی مختلف تهیه و سازگاری پیروکسیکام با لاکتوز، نشاسته ذرت، آویسل ۱۰۱ و ۱۰۲ بررسی شد و همچنین خصوصیات انحلال، زمان باز شدن، DSC و FTIR فرمولاسیون‌ها پس از تهیه و قرار دادن قرص‌ها در دو شرایط دمایی و رطوبتی مختلف به مدت ۳ و ۶ ماه مورد بررسی قرار گرفت. در ترموگرام پیروکسیکام یک پیک اندوترم قوی از حدود ۲۰۰ درجه سانتی‌گراد شروع می‌گردد که مربوط به نقطه ذوب پیروکسیکام است. ترموگرام‌های مربوط به پیروکسیکام در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰ درصد و در ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد نشان دادند که هیچ تغییری در ترموگرام حاصل نشده است و شکل کریستال حفظ شده است (۲۳).

لاکتوز دارای یک اندوترم در محدوده ۱۳۷ درجه سانتی‌گراد می‌باشد که مربوط به وجود شکل مونوهیدرات و اندوترم دیگر در محدوده ۲۰۷ درجه سانتی‌گراد مربوط به ذوب لاکتوز است. بررسی فرمولاسیون F_1 در دو شرایط دمایی نشان دهنده حفظ پیک لاکتوز و پیروکسیکام و عدم تخریب و تغییر این مواد و عدم تشکیل کمپلکس می‌باشد. در ترموگرام آویسل، یک پیک اندوترم پهن مربوط به از دست

مطالعات آماری بر روی فرمولاسیون F_4 که در آن به جای لاکتوز از نشاسته ذرت استفاده شد، نشان داد که نگهداری قرص‌های حاوی نشاسته به مدت ۳ و ۶ ماه در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰ درصد سبب ایجاد تغییر معنی‌دار در سرعت رهش دارو نسبت به زمان صفر می‌گردد ($P < 0/001$). میزان رهش ۳ ماه با ۶ ماه اختلاف معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/05$). در مورد قرص‌های نگهداری شده در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد نیز تفاوت معنی‌داری بین زمان صفر با دمای ۲۵ و ۴۰ درجه ($P < 0/001$) مشاهده گردید. در فرمولاسیون F_2 که دارای آویسل ۱۰۱ می‌باشد، اختلاف معنی‌داری بین سرعت رهش قرص‌های نگهداری شده در شرایط ۳ ماه ۲۵ و ۴۰ درجه سانتی‌گراد با زمان صفر مشاهده نشد ($P > 0/05$). جایگزینی آویسل ۱۰۱ با آویسل ۱۰۲ در فرمولاسیون F_2 تفاوت معنی‌داری بین قرص‌های نگهداری شده در شرایط مختلف نشان داد ($P < 0/05$).

بررسی ترموگرام پیروکسیکام نشان دهنده وجود یک اندوترم نوک تیز می‌باشد که از حدود ۲۰۵ درجه سانتی‌گراد شروع و حداکثر آن در نقطه ۲۱۵ درجه سانتی‌گراد دیده می‌شود که مربوط به نقطه ذوب این دارو است. نگهداری پیروکسیکام در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰ درصد و در ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از ۳ و ۶ ماه تغییری در وضعیت ترموگرام‌ها نشان نداد.

در تصویر شماره ۲ و در ترموگرام مربوط به فرمولاسیون F_1 در زمان صفر یک پیک اندوترم مربوط به نقطه ذوب پیروکسیکام در حدود ۲۰۵ درجه سانتی‌گراد دیده شد. نگهداری در دمای بالا سبب کاهش خلوص هر یک از این مواد می‌شود و همین امر سبب تغییر اندوترم به چند درجه پایین‌تر می‌گردد (۷). اندوترم پهن در ناحیه ۹۰-۶۰ درجه سانتی‌گراد مربوط به از دست رفتن آب می‌باشد. نگهداری فرمولاسیون در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰ درصد و در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از ۳ و ۶ ماه سبب شیفت اندوترم به چند درجه پایین‌تر گشته است.



تصویر شماره ۲: ترموگرامهای DSC (Differential scanning calorimeter) مربوط به فرمولاسیونهای F_1-F_4 در شرایط مختلف
 F_1 : فرمولاسیون در زمان صفر، F_2-25-6 و F_2-25-3 : فرمولاسیون در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد پس از سه و شش ماه، F_3-40-6 و
 F_3-40-3 : فرمولاسیون در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از سه و شش ماه)

دادن آب جذب شده در سطح ماده و در محدوده حدود ۶۰-۹۰ درجه سانتی گراد دیده می شود. بررسی فرمولاسیون های F_2 و F_3 در شرایط دما و رطوبت نشان می دهد که اندوترم های مربوط به آویسل و پیروکسیکام حفظ می شود و کمپلکسی بین دارو و اکسیپانت های فوق شکل نگرفته است (۲۴).

ترموگرام نشاسته بیانگر اندوترم دمای شیشه ای شدن (T_g) مربوط به تغییرات شاخه آمیلوز و آمیلوپکتین است. در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد، اندوترم دارو و نشاسته بیانگر عدم تشکیل کمپلکس است. در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و ۷۵ درصد رطوبت، تغییر در روند تغییر زنجیره های نشاسته در رطوبت بالا سبب صاف شدن پیک اندوترم می گردد (۲۵).

آزمایش های اولیه شامل یکنواختی وزن، سختی، فرسایش، استحکام کششی، زمان باز شدن و تعیین مقدار روی خصوصیات فیزیکوشیمیایی قرص های پیروکسیکام انجام گردید. نتایج نشان می دهد که میزان سختی قرص ها، ۴۰-۴۶/۵ نیوتن و فرسایش ۰-۰/۹۶ درصد می باشد که نشان دهنده مناسب بودن این دو متغیر طبق استانداردهای مربوط (به جز سختی فرمولاسیون F_4 که حدود ۲۸/۶۰ بود و کم است) می باشد.

بررسی نتایج حاصل از زمان باز شدن فرمولاسیون های مختلف مشخص می سازد که قرار دادن فرمولاسیون F_2 در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد و دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد به مدت شش ماه تغییر قابل ملاحظه ای در زمان باز شدن ایجاد کرده است و سبب افزایش زمان باز شدن و کاهش حداکثر آزادسازی گشته است. قرار دادن فرمولاسیون های F_2 و F_3 در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد و دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد پس از ۳ و ۶ ماه منجر به افزایش زمان باز شدن شده است. آویسل می تواند تا ۳ درصد رطوبت را در خود داشته باشد، اما با افزایش رطوبت تمایل به ایجاد بارهای الکترواستاتیک دارد که این امر سبب می شود تا نتواند به سهولت زمانی که خشک است، باز شود. به همین

دلیل زمان باز شدن آن ها افزایش یافته است (۲۶).

نتایج حاصل از رهش فرمولاسیون ها در زمان صفر نشان می دهد که سرعت انحلال فرمولاسیون های حاوی آویسل کمتر از فرمولاسیون حاوی نشاسته است. آویسل پرکننده نامحلول است و نفوذ آب به درون ساختمان قرص های حاوی آن کمتر صورت می گیرد و این امر سبب می شود تا انحلال آن ها کندتر انجام پذیرد (۲۷). در فرمولاسیون F_1 از آلفا لاکتوز مونوهیدرات به عنوان پرکننده استفاده شد. آلفا لاکتوز مونوهیدرات یک فیلر محلول در آب است که دارای ۵ درصد وزنی- وزنی آب کریستالیزاسیون می باشد و خواص چسبندگی ضعیفی دارد (۲۸).

تغییرات ایجاد شده می تواند به علت از دست رفتن آب هیدراتاسیون لاکتوز باشد (این امر سبب کاهش آزادسازی دارو طی ۳ و ۶ ماه می گردد. در فرمولاسیون های حاوی لاکتوز، افزایش زمان عامل مهم تری در از دست دادن آب می باشد که سبب کاهش چشمگیر آزادسازی دارو می گردد) (۲۹). نتایج نشان می دهد که قرار دادن فرمولاسیون های F_4 در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰ درصد و دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۷۵ درصد به مدت شش ماه سبب کاهش سرعت انحلال می شود. آویسل علاوه بر خاصیت پرکنندگی، بازکننده خوبی نیز می باشد (۳۰). با قرار گرفتن در شرایط فوق، محتوی رطوبت آویسل ۱۰۲ افزایش می یابد و ایجاد بار الکترواستاتیک سبب می شود تا نتواند به سهولت باز شود و تأخیر در باز شدن فرمولاسیون منجر به کند شدن انحلال می گردد (۲۶).

اهمیت زمان متلاشی شدن قرص ها 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 می باشند، دارای اهمیت بیشتری می باشد. چگونگی فرمولاسیون یک فرآورده نیز تأثیر معنی داری بر سرعت متلاشی شدن و انحلال دارد.

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 گرفت. نتایج به دست آمده نشان داد که تحت همه شرایط نگهداری، زمان متلاشی شدن قرص‌ها به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد. همچنین با افزایش دما، زمان متلاشی شدن نیز به میزان بیشتری افزایش می‌یابد. از هم بازکننده‌ها با مکانیسم‌های مختلفی سبب باز شدن قرص‌ها می‌شوند. از این مکانیسم‌ها می‌توان به اثر مویینگی، متورم شدن، هیدراته شدن، تغییر در حجم یا موقعیت و آزاد شدن گاز اشاره نمود. جذب زیاد رطوبت می‌تواند خصوصیات به هم چسبندگی و متلاشی‌کنندگی اکسیپانت‌های قرص و به دنبال آن زمان متلاشی شدن قرص را تغییر دهد. در مطالعات دیگری نیز تغییر در سختی و زمان متلاشی شدن قرص‌ها مشاهده گردیده است.

نشاسته یکی از موادی است که بیشترین استفاده را به عنوان از هم بازکننده دارد. نشاسته در انواع مختلف و با محتوای رطوبت ۱۲-۳ درصد در دسترس می‌باشد و با بالاتر رفتن رطوبت از ۱۲ درصد ممکن است خصوصیات از هم بازکنندگی خود را از دست بدهد. آویسل نیز به میزان وسیعی به عنوان از هم بازکننده استفاده می‌گردد. آویسل دارای بیش از ۳ درصد رطوبت می‌باشد و با افزایش میزان رطوبت تمایل به ایجاد بارهای ساکن دارد که این امر منجر به کند شدن سرعت از هم بازکنندگی در مقایسه با مواد خشک می‌گردد (۲۶).

تأثیر گذشت زمان بر خصوصیات فیزیکی قرص‌های ناپروکسن تهیه شده با سه از هم بازکننده (Crospovidone, Sodium starch glycolate و Croscarmellose sodium) مورد بررسی قرار گرفته است (۱۹). نتایج به دست آمده نشان داد که بعد از دو هفته نگهداری در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۸۰ درصد، سرعت انحلال مقداری کاهش می‌یابد و بعد از هشت هفته نگهداری در شرایط فوق، وسعت انحلال به مقدار بیشتری کاهش می‌یابد که بیشترین کاهش با Croscarmellose sodium مشاهده شد. نتایج به دست آمده همچنین نشان داد که کاهش در سرعت انحلال به علت تغییر در کارایی مواد از هم بازکننده

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. انحلال یک پدیده فیزیکی و نه شیمیایی می‌باشد. در رابطه با کاهش سرعت انحلال با گذشت زمان، دو احتمال بیشتر مورد توجه می‌باشد. احتمال اول در ارتباط با اجزای اصلی قرص می‌باشد. Lausier و همکاران نشان دادند 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 سانتی‌گراد افزایش سختی سطح نیز می‌تواند نقش داشته باشد. افزایش سختی سطح قرص به دلیل کریستالیزه شدن مجدد اجزای اصلی قرص و انحلال محدود آن در تماس با رطوبت می‌باشد. احتمال دوم بر روی عامل از هم بازکننده تمرکز دارد (۲۹). Khan و Rhodes گزارش کردند، قرص‌هایی که دارای عامل از هم بازکننده می‌باشند هنگامی که در تماس با آب قرار گیرند (در اثر استرس وارد شده)، به سرعت متلاشی می‌شوند؛ اما هنگامی که یک قرص دارای از هم بازکننده در تماس با بخار آب قرار می‌گیرد، استرس به آرامی به قرص وارد می‌شود و قرص می‌تواند تنش‌های وارد شده را تا حدودی تحمل نماید. همچنین از هم بازکننده مقداری از خصوصیت جذب آب و تورم خود را از دست می‌دهد و نمی‌تواند مثل قبل سبب متلاشی شدن قرص گردد (۳۱). در مطالعه دیگری Horhota و همکاران گزارش کردند که کاهش سرعت انحلال به دلیل اثر بخار آب بر از هم بازکننده می‌باشد تا تغییر سختی یا اندازه قرص. آن‌ها نشان دادند که خصوصیات جذب آب و متورم شدن از هم بازکننده می‌تواند در دماهای بالا دچار تغییر شود (۳۲).

سپاسگزاری

این تحقیق حاصل پایان‌نامه دکتری داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران می‌باشد. بدین وسیله از حوزه معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران به جهت حمایت مالی تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

References

1. Aulton ME. Aulton's pharmaceuticals: The design and manufacture of medicines. London, UK: Churchill Livingstone; 2007. p. 16-32.
2. Jivraj II, 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. Troy DB, Beringer P. Remington: The science and practice of pharmacy. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 889-91.
4. Allen LV, Popovich NG, Ansel HG. Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 237.
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 LG. Drug-exciipient interaction. *Pharm Technol* 2001; 17(1): 32-44.
7. Verma RK, Garg S. Selection of excipients for extended release formulations of glipizide through drug-exciipient 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. Prajapati BG, Patel B. Formulation, evaluation and optimization of orally disintegrating tablet of piroxicam. *International Journal of Pharm Tech Research* 2010; 2(3): 1893-9.
10. Drebuschak VA, Shakhtshneider TP, Apenina SA, Drebuschak TN, Medvedeva AS, Safronova LP, et al. Thermoanalytical investigation of drug-exciipient interaction. *J Therm Anal Calorim* 2006; 84(3): 643-9.
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-exciipient 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 M, Alves R, Matos J, Marchetti J. Thermal analysis applied in the osmotic tablets pre-formulation studies. *J Therm Anal Calorim* 2007; 87(3): 905-11.
18. Fortunato de Carvalho Rocha W, Sabin GP, Marco PH, Poppi RJ. Quantitative analysis of piroxicam polymorphs pharmaceutical mixtures by hyperspectral imaging and chemometrics. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 2011; 106(2): 198-204.
19. Stulzer HK, Tagliari MP, Cruz AP, Silva MAS, Laranjeira MCM. Compatibility studies between piroxicam and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2008; 42(4): 215-9.
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. Higuchi T, Connors KA. phase-solubility techniques. *Adv Anal Chem* 1965; 4(2): 117-22.
22. Vrečer F, Vrbinč M, Meden A. Characterization of piroxicam crystal modifications. *Int J Pharm* 2003; 256(1-2): 3-15.
23. Tantishaiyakul V, Kaewnopparat N, Ingkawatornwong S. Properties of solid dispersions of piroxicam in polyvinylpyrrolidone. *Int J Pharm* 1999; 181(2): 143-51.
24. Varshosaz J, Eskandari S, Tabbakhian M. Freeze-drying of nanostructure lipid carriers by different carbohydrate polymers used as cryoprotectants. *Carbohydrate Polymers* 2012; 88(4): 1157-63.
25. Liu P, Yu L, Liu H, Chen L, Li L. Glass transition temperature of starch studied by a high-speed DSC. *Carbohydrate Polymers* 2009; 77(2): 250-3.
26. Ahmad I, Shaikh RH. Effect of temperature and humidity on hardness and friability of packaged paracetamol tablet formulations. *Pak J Pharm Sci* 1994; 7(2): 69-78.
27. L'Hote-Gaston J, Wallick D. Effect of filler type on the stability of polyethylene oxide in a hydrophilic matrix tablet [Online]. [cited 2011 Mar 30]; Available from: URL: <http://www.colorcon.com/literature/marketing/mr/>

- Extended%20Release/POLYOX/English/polyethylene_oxide_matrix_tab.pdf
28. 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.
 29. Lausier JM, Chiang CW, Zompa HA, Rhodes CT. Aging of tablets made with dibasic calcium phosphate dihydrate as matrix. *J Pharm Sci* 1997; 66(11): 1636-7.
 30. Lu AT, Frisella ME, Johnson KC. Dissolution modeling: factors affecting the dissolution rates of polydisperse powders. *Pharm Res* 1993; 10(9): 1308-14.
 31. Khan KA, Rhodes CT. Disintegration properties of calcium phosphate dibasic dihydrate tablets. *J Pharm Sci* 1975; 64(1): 166-8.
 32. Horhota ST, Burgio J, Lonski L, Rhodes CT. Effect of storage at specified temperature and humidity on properties of three directly compressible tablet formulations. *J Pharm Sci* 1976; 65(12): 1746-9.