

اثر پلی مورفیسم بر مشخصات قرص فنوباربیتال

دکتر سید منوچهر غروی^۱؛ دکتر غلامعلی هوشنر؛ دکتر ناصر توکلی

چکیده مقاله.

مقدمه. فنوباربیتال یک داروی ضد تشنج و خواب‌آور است که پلی مورفهای متعدد دارد. حلالیت ناچیز دارو در آب و مشخصات فیزیکی شیمیایی آن مطالعات مختلف روی پلی مورفهای آنرا به همراه داشته است. شکل کریستال در خصوصیات فیزیکی قرصها مانند سختی، شکنندگی، باز شدن و انحلال آنها مؤثر می‌باشد. سه نمونه قرصهای ساخت داخل کشور با یک نمونه ساخت خارج از کشور و یک نمونه ساخته شده در آزمایشگاه مقایسه گردید.

روشها. فشارپذیری مطابق روش Wells، سختی قرصها با سختی سنج Erweka، زمان باز شدن قرصها با دستگاه Erweka و انحلال با روش Paddle اندازه‌گیری شد.

نتایج. مقدار فنوباربیتال در همه نمونه‌ها در محدوده قابل قبول بود ولی زمان از هم پاشیدن قرص نمونه خارجی بیشتر از نمونه‌های ساخت داخل و سختی و اختلافات وزنی قرصهای نمونه داخلی کمتر از نمونه خارجی بود.

بحث. سخت نبودن نمونه قرصهای ساخت داخل، به علت نداشتن ماده به هم چسباننده، مناسب می‌باشد ولی به طور کلی پلی مورفهای III در مقایسه با پلی مورفهای I و II به علت فشارپذیری خوب، قرصهای سخت‌تری را ارائه می‌دهد. در ضمن روند انحلال تمام قرصها دو مرحله‌ای و سرعت انحلال نمونه‌ها متفاوت ولی قابل قبول بود.

● واژه‌های کلیدی. فنوباربیتال، پلی مورفیسم، سرعت انحلال.

مقدمه.

یکی از روشهای افزایش زیست‌دستیابی (Bioavailability) داروها، تغییر فرم کریستالی داروها و استفاده از پلی مورفی است که فعالیت ترمودینامیکی بالایی (انحلال بیشتر) از پایدارترین نوع داشته باشد. این مطلب به ویژه زمانی اهمیت دارد که سرعت جذب ماده دارویی از فرآورده خوراکی، بستگی به سرعت انحلال آن داشته باشد، چون عدم توجه به وجود چند نوع پلی مورف در یک فرمولاسیون خاص می‌تواند تغییرات قابل توجهی در زیست‌دستیابی دارو ایجاد کند (۱). به علاوه، باید به تغییرات پودرهای دارویی در مراحل خرد کردن، فشردن و تهیه قرص و سایر فشارهای مکانیکی هنگام ساخت و همچنین برهم‌کنش با اکسیپانها توجه کرد (۲، ۳).

Kaneniwa به هنگام بررسی اندازه ذره‌ای به عنوان یک عامل مؤثر بر زیست‌دستیابی دارو و افزایش کارایی بالینی، اندازه ذره‌ای دارو را کاهش داد و متوجه گردید که در مراحل کاهش اندازه ذره‌ای، انواع پلی مورفهای فعال B و C به نوع A تبدیل می‌شوند و بدین

ترتیب، انحلال فرآورده حاصل، کاهش می‌یابد (۴، ۵). Takenaka در مراحل میکروکپسول کردن سولفامتوکسازول به روش Spray-drying متوجه تغییر پلی مورف سولفامتوکسازول در اثر برهم‌کنش با تعدادی از مواد اضافه شونده شد (۶). پلی مورفهای مختلف یک ترکیب از طریق اثر بر شکل خارجی کریستالها می‌توانند بر رفتار پودر از جمله جریان پذیری در طول مراحل قرص‌سازی اثر کنند. از طرفی سختی قرصهای حاصل از پلی مورفهای مختلف یک ترکیب یکسان نیست. این مطلب به ویژه هنگامیکه ماده مؤثر درصد قابل توجهی از حجم قرص را تشکیل می‌دهد، بیشتر مشهود است. بنابراین، انتخاب پلی مورف مناسب، فشارپذیری را بهبود می‌بخشد (۷).

مشخصات فیزیکی شیمیایی شکل دارویی در کنترل انحلال نقش مهمی دارد، از جمله؛ پلی مورفیسم، هیدراتاسیون، دانسیته، ویسکوزیته، اندازه ذره‌ای، ثابت انحلال، pH، کمپلکس و یوتکتیک. Kato با کریستال کردن مجدد فنوباربیتال در حضور باربیتال، پلی مورفی تهیه کرد که میزان و سرعت انحلال بیشتری را نشان می‌داد (۸).

Fuji نشان داد که سیستم یوتکتیک فنوباربیتال و فسفاتیدیل کولین، سرعت انحلال فنوباربیتال را افزایش داده و زیست‌دستیابی آن را بالا می‌برد (۹).

نوع فرمولاسیون از عوامل بسیار مؤثر در سرعت و میزان انحلال دارو و بالاخره زیست‌دستیابی آن به شمار می‌رود. نوع مواد افزودنی، پرکننده، رقیق کننده، امولسیون دهنده، بازکننده و به هم چسباننده، همگی در روند انحلال مؤثر است (۱۰). سدیم کربوکسی متیل سلولز، پلی وینیل پیرولیدون در فرمولاسیونهای فنوباربیتال سرعت جذب دارو را ۳۰ تا ۵۰ درصد کاهش می‌دهند (۱۱). پکتین به عنوان به هم چسباننده در قرصهای فنوباربیتال موجب می‌گردد که با افزایش غلظت آن، زمان از هم پاشیدن طولانی‌تر شده، آزاد شدن دارو کند گردد (۱۲). برای تهیه قرص، یکی از عوامل مهم، خاصیت فشارپذیری پودرهای دارویی است و به همین جهت برای مناسب کردن شرایط فشارپذیری، آنها را با مواد اضافه شونده مخلوط می‌نمایند. در عین حال، اختلافات قابل ملاحظه‌ای که اغلب در

۱- گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان، اصفهان.

فنوباریتال در الکل ۹۶ درجه و افزودن آب و تیترا کردن محلول با سود ۰/۱ نرمال و اندازه‌گیری نقطه پایان به روش پتانسیومتری انجام گرفت. هر میلی لیتر هیدروکسید سدیم ۰/۱ نرمال مصرف شده معادل با ۲۲/۲۲ میلی گرم فنوباریتال است.

● روش ساخت قرص فنوباریتال. پس از اختلاط ماده اصلی و مواد اضافه شونده، قرص به طریق فشردن مستقیم تهیه شد.

● روش بررسی خواص فشارپذیری فنوباریتال. مطابق روش Wells سه نمونه ۵۰۰ میلی گرمی از دارو و ۵ میلی گرم استئارات منیزیم به دقت مخلوط گردید، پودر A و C به مدت دو ثانیه و پودر B به مدت سی ثانیه در فشار یک تن در دستگاه پرس IR فشرده شد. قرصهای حاصل به مدت یک شب در دمای اطاق در ظروف سر بسته نگهداری گردید و سپس با دستگاه سختی سنج Pharmatest، سختی قرص اندازه‌گیری شد (۱۳).

● روش تعیین مقدار فنوباریتال در فرآورده‌های مورد آزمایش. مطابق فارماکوپه انگلستان تعداد ۲۰ عدد قرص وزن و پودر شد. در مرحله بعد مقدار پودری که شامل ۰/۳ گرم فنوباریتال بود، انتخاب و در دستگاه سوکسیله با اتر استخراج گردید. بعد اتر را خارج کرده باقیمانده آن تارسییدن به وزن ثابت در دمای 105°C خشک شد (۱۵).

● روش اندازه‌گیری تغییرات وزنی. مطابق فارماکوپه انگلستان آزمایش روی ۲۰ عدد قرص انجام گرفت (۱۵).

● روش تعیین سختی قرصها. مطابق فارماکوپه انگلستان سختی قرص توسط سختی سنج Erweka بر حسب نیوتن برای ده قرص اندازه‌گیری شد (۱۵).

● روش اندازه‌گیری زمان از هم پاشیدن. مطابق فارماکوپه امریکا توسط دستگاه Erweka در حرارت 37°C برای قرصهای بدون روپوش انجام و زمان از هم پاشیدن مشخص گردید (۱۴).

● روش بررسی انحلال قرصهای فنوباریتال. انحلال قرص مطابق روش ارایه شده توسط USP XXII با مستد شماره ۲ (Paddle method) در حرارت $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ و $50 = \text{rpm}$ صورت گرفت (۱۴). برای بررسی انحلال قرص در فواصل زمانی مشخص، مقدار ۲ میلی لیتر از محیط نمونه‌گیری شد که یک میلی لیتر آن با سه میلی لیتر بافر بوراته ($\text{pH} = 6.9 \pm 0.2$) رقیق شده و در هر مرتبه مقدار ۲ میلی لیتر آب مقطر با همان درجه حرارت به ظرف حامل قرص اضافه گردید. نمونه‌گیری توسط سرنگ فیلتردار (قطر منافذ 0.22 میکرون) انجام گردید. محل نمونه‌گیری در فاصله حداقل ۱ سانتی متر از دیواره ظرف و در زمانهای ۱، ۲، ۵، ۱۰، ۱۵، ... و ۶۰ دقیقه بود. جذب نوری نمونه‌ها در طول موج 240 نانومتر توسط طیف‌سنج فرابنفش اندازه‌گیری و در مرحله بعد غلظت محاسبه گردید.

فشارپذیری یک دارو در دفعات ساخت مختلف دیده می‌شود، ناشی از اختلاف در نوع پلی‌مورف یا مراحل خردکردن است (۱۲).

روشها.

● مواد. قرصهای فنوباریتال از کارخانجات امین (A)، داروپخش (D)، پارس دارو (P)، Eli-Lilly (L)؛ پودر فنوباریتال از کارخانجات مزبور و Alkaloids، میکروکریستال سلولز از FMC (Philadelphia USA)، لاکتوز اسپری درای، کلوتیدال سیلیکا، اسیداستئاریک، اسیدبوریک، کلرور پتاسیم، بی‌فتالات پتاسیم، فنل‌فتالین و پودر ژلاتین از کارخانه Merck آلمان و الکل ۹۶ درجه از کارخانه اصطک ایران بودند.

● فرمولاسیون پیشنهادهی مخلوطی از پودر فنوباریتال، میکروکریستالین سلولز، لاکتوز اسپری درای و اسیداستئاریک بود. ● دستگاهها.

□ دستگاه طیف سنج نور فرابنفش.

Perkin-Elmer 5505 UV/Vis ساخت امریکا مجهز به ثبات با مشخصات Recorder Perkin-Elmer R 100A.

□ دستگاه طیف سنج نور مادون قرمز.

Perkin-Elmer IR-420 ساخت آمریکا.

□ دستگاه آنالیز حرارتی (D.S.C).

Polymerlaboratories-Thermal Science Devison ساخت انگلستان مجهز به میکروپروسسور با مشخصات Compaq-Dexk Pro 286N.

□ بن ماری ترموستاتیک.

Colora. Ultra. Thermostate- NB: 33877. ساخت آلمان.

□ به هم زن Heidolph type. 50113. ساخت آلمان.

□ ترازوی آنالیتیک Sartorius ساخت آلمان.

□ سرنگ مجهز به صافی Super Evaglass.

□ صافی استات سلولز میلی پور.

□ متر pH Metrohm-632 ساخت سوئیس.

□ دستگاه از هم بازکننده قرص.

Erweka-Apparatebau G.m.b.H. Type. U24 ساخت آلمان.

□ دستگاه اندازه‌گیری سختی قرص.

Erweka-Apparatebau G.m.b.H. Type. TB24 ساخت آلمان.

□ دستگاه قرص سازی.

Kilian & Co. G.m.b.H. Koln. Neihl. Type: KS 4373-202 ساخت آلمان.

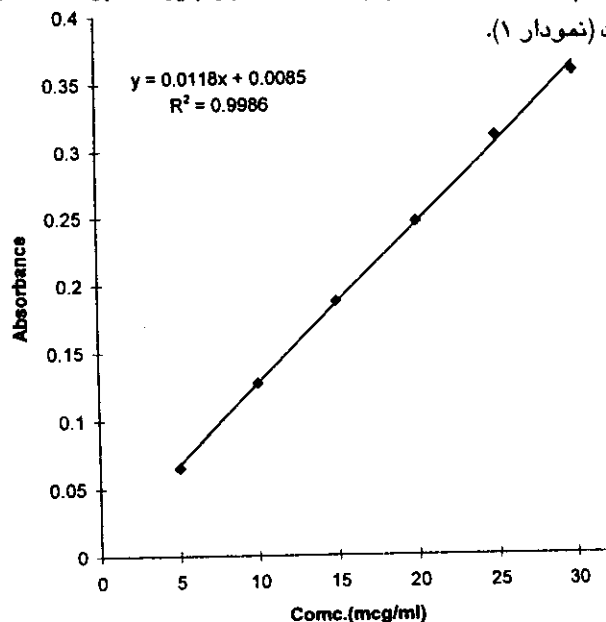
□ دستگاه اندازه‌گیری سختی قرص.

Pharma test-Apparatebau Co. G.m.b.H. Type. 63512 ساخت آلمان.

● درصد خلوص. مطابق با فارماکوپه امریکا (۱۴)، با انحلال پودر

نتایج.

رسم منحنی نمایش تغییرات جذب برحسب طول موج در فاصله ۱۸۰ تا ۳۰۰ نانومتر با استفاده از غلظت ۱۰ میکروگرم در میلی‌لیتر نشان داد که فنوباریتال در آب دوبار تقطیر بعد از رقیق کردن با بافر بوراته (pH=۶/۹±۰/۲)، دارای ماکزیمم جذب در طول موج ۲۴۰ نانومتر بود که با طول موج پیشنهادی برای فنوباریتال در USP مطابقت داشت. برای بررسی قانون بیر-لامبرت غلظت‌های مختلف محلول فنوباریتال (۵-۳۰ μg/ml) در آب دو بار تقطیر تهیه و جذب آن در λ_{max} مربوط بررسی شد که در منحنی کالیبراسیون، خط مستقیم نشانگر این مطلب بود که قانون بیر-لامبرت صادق است (نمودار ۱).



نمودار ۱. منحنی استاندارد نمایش تغییرات جذب در مقابل غلظت‌های مختلف پودر فنوباریتال در آب مقطر در طول موج ۲۴۰ نانومتر (n=۵) با استفاده از روش پیشنهادی Wells ، افزایش زمان اعمال فشار، موجب افزایش سختی قرص و افزایش زمان اختلاط با

روان‌کننده، موجب کاهش سختی قرص گردید و پودر مورد مطالعه رفتار پلاستیک داشت (۱۳). مقایسه نیروی لازم برای شکستن قرص‌های فنوباریتال تهیه شده با این روش، مبین رفتار پلاستیکی پودر فنوباریتال است (جدول ۱).

نتایج حاصل از تعیین مقدار فنوباریتال در قرص‌های مورد آزمایش، بررسی تغییرات وزنی و سنجش سختی قرص‌ها در جداول ۲ تا ۴ خلاصه شده‌اند.

نتایج ارزیابی زمان از هم باز شدن قرص‌ها نشان می‌دهد بیشترین زمان از هم باز شدن مربوط به فرآورده P و کمترین آن مربوط به قرص D است.

نتایج بررسی حلالیت قرص‌های فنوباریتال در محیط شرایط آزمایشگاهی با استفاده از روش دوم USP XXII (Paddle) اندازه‌گیری شده که روند آن در نمودار ۲ ملاحظه می‌گردد.

نستایج انحلال بعد از گذشت ۶۰ دقیقه به ترتیب $D > U > L > A > P$ است. درصد داروی آزاد شده پس از ۳۰ دقیقه برای فرآورده D بیشترین است به طوری که ۹۰ درصد داروی خود را آزاد کرده ولی سایر فرآورده‌ها به ترتیب (۶۰ درصد) P، (۶۴/۷۱ درصد) A، (۷۵/۵ درصد) U و (۸۴/۲۳ درصد) L داروی خود را آزاد می‌کنند و رابطه $D > L > U > A > P$ برقرار می‌گردد.

جدول ۱. ارزیابی میزان فشارپذیری پودر فنوباریتال (n = ۳)

نمونه			متغیرها
A	B	C	● زمان اختلاط (دقیقه)
۵	۵	۲۰	● فشار بکار رفته (تن)
۱	۱	۱	● مدت زمان اعمال فشار (ثانیه)
۲	۲	۲	● میانگین نیروی لازم برای شکستن قرص (نیوتن)
۲۶/۵	۳۰/۵	۲۵	

* هر نمونه شامل ۵۰۰ mg پودر فنوباریتال و ۱٪ استئارات منیزیم می‌باشد.

جدول ۲. نتایج حاصل از تعیین مقدار قرص‌های فنوباریتال.

فرآورده*	مقدار قابل قبول (mg)	میانگین مقدار دارو	تکرار نمونه مورد آزمایش (mg)
A	۲۷/۷۵-۲۲/۲۵	۲۰/۵±۰/۸۷	۲۹/۵ ۳۱/۱ ۲۰/۷
D	۲۷/۷۵-۲۲/۲۵	۲۱/۲±۱/۲۵	۲۲/۱ ۲۹/۸ ۲۱/۸
L	۲۷/۷۵-۲۲/۲۵	۲۹/۲±۱/۱	۲۹/۳ ۲۰/۳ ۲۸/۲
U	۲۷/۷۵-۲۲/۲۵	۲۰/۷±۱/۰۷	۲۹/۸ ۲۰/۵ ۲۱/۹
P	۱۲/۸۷-۱۶/۱۲	۱۵/۴±۱/۱	۱۶/۱ ۱۵/۹ ۱۳/۱

* کارخانجات امین (A)، داروپخش (D)، پارس دارو (P)، Eli-Lilly (L) دانشکده داروسازی (U)

بحث.

پیشنهادی این پژوهش مقایسه گردید. با توجه به این که هر یک از قرص‌ها می‌تواند مربوط به پلی‌مورفی مشخص یا مخلوطی از چند

در این مطالعه سه نمونه قرص ساخت داخل کشور و یک نمونه قرص ساخت خارج کشور با یک فرمولاسیون قرص فنوباریتال

اثر پلی مورفسم بر مشخصات قرص فنوباریتال

با توجه به این که پودر فنوباریتال رفتار پلاستیکی دارد، بنابراین، تهیه قرص از چنین پودری همراه با تغییر شکل ذرات می باشد بدون این که شکستگی ذرات را موجب شوند. بنابراین، در مرحله فشردن، سطح جدیدی به وجود نمی آید. لذا افزایش روان کننده و همچنین افزایش زمان اختلاط آن روان کننده با سایر مواد فرمولاسیون موجب ضعیف شدن پیوند بین ذرات می شود که در نتیجه با کاهش نیروی لازم برای شکستن قرص همراه خواهد بود، پس این مواد با تغییر فرم ویسکوالاستیک بهم می چسبند، یعنی فرآیندی که به زمان بستگی دارد. بنابراین، اگر زمان فشردن افزایش یابد، می تواند از عوامل افزایش سختی قرص نمونه P محسوب گردد. جدول ۴ نمایشگر مقاومت قرصهای فنوباریتال در مقابل شکستن است که با افزایش زمان اعمال فشار در مرحله فشردن بیشتر می شود، در صورتی که افزایش زمان اختلاط مواد روان کننده با سایر مواد موجب کاهش سختی قرص می شود.

پژوهشهای Otsuka و Kopp نشان می دهد که پلی مورف III نه تنها نسبت به سایر انواع پلی مورفهای فنوباریتال انحلال بیشتری دارد، بلکه به علت فشارپذیری خوب، سختی آن نیز از سایر قرصها بیشتر است در حالی که قرصهای تهیه شده از پلی مورفهای نوع II و I سختی کمتری دارد زیرا کریستالهای مسطح تا حدودی تمایل به لایه لایه شدن دارند، به همین جهت پلی مورف نوع III برای قرص مناسبتر می باشد (۱۷، ۱۶).

فرمولاسیون قرص پیشنهادی بر طبق مطالعات Slany به روش فشردن مستقیم و اختلاط پودر فنوباریتال، میکروکریستال سلولز و لاکتوز اسپری درای ساخته شد، قرصهای حاصل انحلال خوبی داشتند (۱۸).

نوع پلی مورف باشد، بنابراین، قرصها می توانند مشخصات فیزیکوشیمیایی متفاوتی داشته باشند. در اندازه گیری سختی قرصها، نمونه A از همه سخت تر و بعد نمونه پیشنهادی (U) و بالاخره کمترین سختی مربوط به نمونه P می باشد. $(A > U > D > L > P)$ کاهش سختی در نمونه P احتمالاً به علت نداشتن به هم چسباننده و مواد اضافه شونده مطلوب است که در این صورت برای اصلاح جریان پودر (Flowability) از استتارهای فلزی استفاده شده است.

جدول ۳. تغییرات وزنی قرصهای ۱۵ و ۳۰ میلی گرمی فنوباریتال ($n=20$).

نام فرآورده	دامنه وزنی قابل قبول	میانگین وزنی
A	$10\% \text{ درصدا } 87-71/26 \bar{x} \pm$	$79/16 \pm 1/52$
D	$10\% \text{ درصدا } 67/78-55/52 \bar{x} \pm$	$61/71 \pm 1/52$
L	$7/5\% \text{ درصدا } 126/6-108/96 \bar{x} \pm$	$117/8 \pm 2/22$
P	$7/5\% \text{ درصدا } 116/7-100/22 \bar{x} \pm$	$108/58 \pm 2/25$
U	$7/5\% \text{ درصدا } 142/2-122/3 \bar{x} \pm$	$130/89 \pm 1/22$

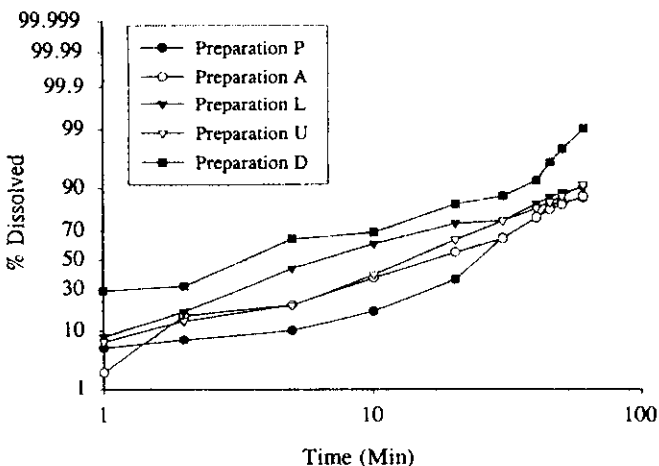
* کارخانجات امین (A)، داروپخش (D)، پارس دارو (P)، Eli-Lilly (L)؛ دانشکده داروسازی (U)

جدول ۴. میانگین زمان از هم باز شدن ($n=6$) و سختی ($n=10$)

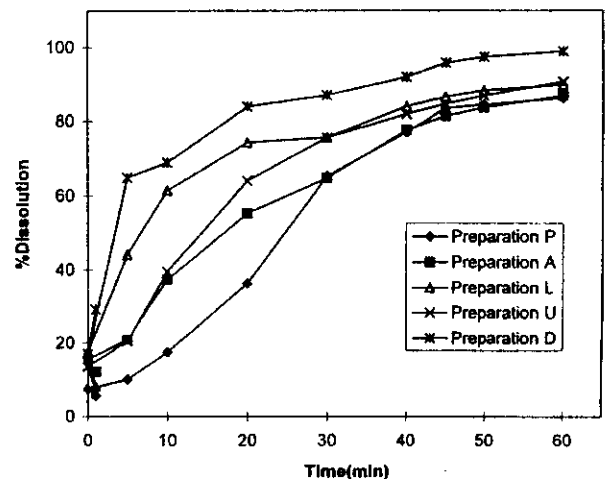
قرصهای فنوباریتال

نام فرآورده	میانگین سختی (نیوتن)	میانگین زمان از هم باز شدن (دقیقه)
A	$57/75 \pm 5/58$	$1/82 \pm 0/23$
D	$26/9 \pm 2/39$	$0/7 \pm 0/28$
L	$18/75 \pm 2/02$	$2/12 \pm 0/16$
P	$17/6 \pm 2/68$	$6/26 \pm 0/21$
U	$57/08 \pm 2/72$	$2/22 \pm 0/22$

* کارخانجات امین (A)، داروپخش (D)، پارس دارو (P)، Eli-Lilly (L)؛ دانشکده داروسازی (U)



نمودار ۳. نمایش تغییرات درصد حلالیت در مقابل لگاریتم زمان قرصهای فنوباریتال توسط روش تیغه پارویی ($n=5$)



نمودار ۴. تغییرات میانگین درصد حلالیت در مقابل زمان قرصهای فنوباریتال توسط روش تیغه پارویی در آب مقطر در دمای ۳۷C

چنین نتیجه می شود که در تمام موارد، روند تغییرات سختی و طول زمان از هم باز شدن قرصها با یکدیگر ارتباط مشخصی ندارد. ترتیب زمان از هم باز شدن قرصهای مورد آزمایش به صورت $P > L > U > A > D$ است.

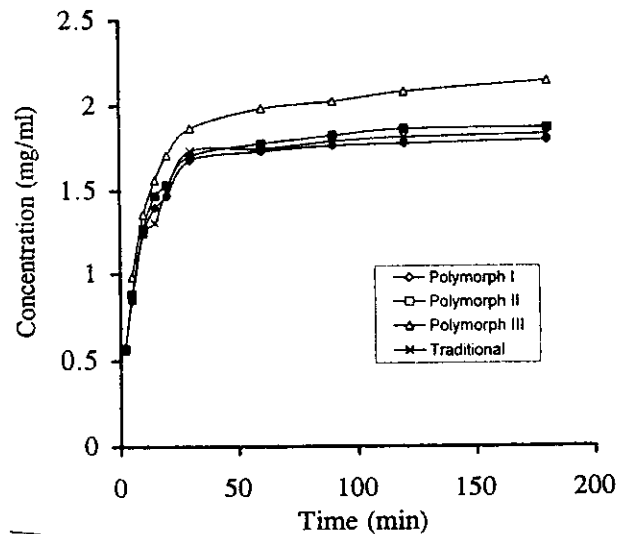
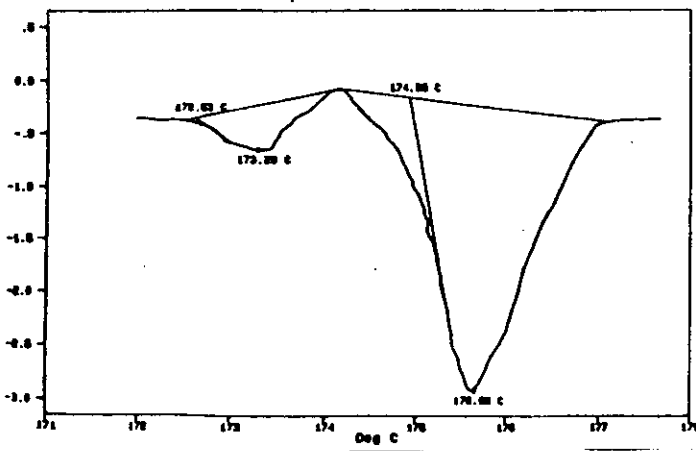
محاسبات آماری برای دو عامل سختی و زمان از هم باز شدن قرصها با به کارگرفتن *Duncan's multiple rank test* ($P < 0.05$) نشان می دهد که بین نمونه ها از لحاظ آماری اختلاف معنی دار وجود دارد.

ترتیب اختلافات وزنی قرصها عبارتست از $P > L > D > A > U$. چنانچه مشاهده می گردد، اختلافات وزنی برای نمونه P بیش از سایر قرصها است که یکی از علل آن نامناسب بودن اندازه ذره های، شکل و توزیع اندازه ذره های مخلوط پودر است که موجب عدم جریان مناسب پودر در مرحله ساخت شده و در نتیجه اثر نامطلوبی بر سختی، زمان از هم باز شدن قرص و اختلافات وزنی خواهد داشت. برای ساخت نمونه پیشنهادی (U) وجود اسپری درای لاکتوز و میکروکریستال سلولز در فرمولاسیون قرص فنوباریتال موجب می گردد که پودر در مراحل ساخت، جریان پذیری خوبی داشته و بالاخره سختی قرصها و زمان از هم باز شدن آنها نیز مطلوب باشند.

انحلال قرصهای فنوباریتال مورد آزمایش در زمانهای مختلف متفاوت می باشند. نمودارهای ۲ و ۳ نمایش تغییرات درصد انحلال بر حسب تغییرات زمان را نشان می دهد. همچنان که مشاهده می گردد، روند انحلال قرصها دو مرحله ای است که مرحله اول باز شدن قرص و تبدیل به گرانول و مرحله دوم آزاد شدن دارو از گرانولها می باشد. روند انحلال تا ۶۰ دقیقه به ترتیبی است که انحلال

Pinty Hodi قرصهای فنوباریتال را با سلولز میکروکریستال PH ۱۰۱ تهیه و در فشارهای مختلف آزمایش و مشاهده نمود که سختی قرص کم و زمان از هم باز شدن قرص طولانی است که علت آن فشارپذیری کم کریستال فنوباریتال می باشد (۱۹). لاکتوز اسپری درای از پرمصرفترین اضافه شونده ها در تهیه قرص به روش فشردن مستقیم است، جریان پذیری خوب آن به علت اندازه ذره های مناسب و مخلوط بودن توده های به هم فشرده کروی می باشد. با تمام امتیازات، لاکتوز اسپری درای فشارپذیری ضعیفی دارد، به همین علت، پودر لاکتوز همراه با میکروکریستال سلولز که یکی از فشارپذیرترین اضافه شونده ها می باشد، مصرف می گردد. ذرات میکروکریستال سلولز با باندهای هیدروژنی به هم متصل شده اند. این باندهای هیدروژنی بین گروه ها با ملکولهای سلولز مجاور موجب افزایش قدرت به هم چسباندگی اجزای به هم فشرده می گردند. ذرات میکروکریستال سلولز زیر فشار به صورت پلاستیکی تغییر شکل داده که با تشکیل باندهای قوی هیدروژنی، یک توده فشرده محکم تشکیل می دهند. از طرفی، عامل دیگر در افزایش قدرت به هم چسباندگی میکروکریستال سلولز در مرحله فشردن، پایین بودن دانسیته بالک و توزیع وسیع اندازه ذره های آن می باشد (۲۰). میکروکریستال سلولز موجب تسهیل باز شدن قرص شده که علت آن داشتن خلل و فرج است که توانایی عبور رطوبت را داشته و کشش سطحی کمی را برای مایعات نشان می دهد.

زمان از هم باز شدن قرصهای پیشنهادی (U) مطلوب و با سختی آنها تناسب دارد ولی در مورد نمونه P ، با این که سختی قرص از سایر قرصهای مورد آزمایش کمتر است، ولی زمان از هم باز شدن قرص نمونه P از سایر نمونه ها بیشتر می باشد، بنابراین،



نمودار ۵. گسترده ترموگرام فنوباریتال (نمونه تجاری) در سرعت حرارت دادن ۱°C در دقیقه.

نمودار ۴. روند انحلال پلی مورفهای خالص ا، ب، و فنوباریتال و پودر تجاری فنوباریتال در آب دوبار تقطیر حاوی ۵/۵ (W/V) درصد ژلاتین در دمای ۳۷°C

اثر پلی مورفیسم بر مشخصات قرص فنوباریتال

بررسی نتایج روند انحلال پلی مورفهای فنوباریتال نشان می‌دهد که سرعت انحلال پلی مورف III بیشتر از سایر پلی مورفها است، به گونه‌ای که از لحاظ سرعت انحلال رابطه $III > II > I$ صادق است.

نتایج آزمایشات DSC (نمودار ۴) در مورد پلی مورفهای فنوباریتال نشان می‌دهند که به هنگام حرارت دادن همه پلی مورفها، ابتدا تبدیل به نوع I و ذوب می‌گردند که در این صورت گرمای مولار ذوب یکسانی دارند. بنابراین، تنها نقطه ذوب، به عنوان نشانه اصلی پلی مورف است که برای نوع I در ۱۷۵ تا ۱۷۶ درجه سانتیگراد و نوع II برابر با ۱۷۳ تا ۱۷۴ درجه سانتیگراد و نوع III برابر ۱۶۷ درجه سانتیگراد است (۲۳).

البته وجود چندین مرحله ذوب (نمودار ۵) دلیل آن است که ابتدا چند نوع پلی مورف به صورت مخلوط بوده یا احتمالاً نوع ناپایدار به نوع پایدار تبدیل شده است که این موارد با در نظر گرفتن رفتار حرارتی پلی مورفهای فنوباریتال، با تغییر سرعت حرارت دادن مشخص می‌شود (۲۴). به علت همین اختلافات گزارش شده در مورد پلی مورفهای فنوباریتال، تصور می‌گردد که قرصهای فنوباریتال داخل کشور از نوع پلی مورف مخلوط I و II باشند.

نمونه D از همه بیشتر و انحلال نمونه P از همه کمتر است که علت سریع بودن شیب انحلال برای P در مرحله دوم، جبران تأخیر انحلال در مرحله اول است. توجه آن، وجود ماده روان‌کننده نامطلوب در آب روی سطح قرص است که در هنگام فشردن در مرحله ذوب، تمام خلل و فرج قرص را اشغال کرده و در نتیجه از نفوذ آب و انحلال سریع قرص در ابتدا جلوگیری می‌کند. زمان از هم باز شدن و انحلال نمونه قرص (U) مناسب است چون ضریب اصطکاک میکرو کریستال سلولز بسیار کم بوده و نیازی به وجود ماده روان‌کننده برای بهبود جریان یافتن نیست (۲۰).

وجود اکسپیان‌های محلول در آب مانند لاکتوز، موجب انحلال سریع قرص می‌گردد (۲۱). از طرفی در روش ساخت قرص با فشردن مستقیم، انحلال ثابت و سرعت انحلال آن بیش از قرص تهیه شده به روش گرانول مرطوب است (نمودار ۲). آنالیز آماری نتایج انحلال به کمک آزمایش دانکن پس از ۴۰ دقیقه اختلاف معنی‌داری را بین نمونه‌ها نشان می‌دهد ($P < 0.05$).

سرعت انحلال نمونه‌ها مطابق با مونوگراف‌های USP XXII و مقدار فنوباریتال خالص در قرصها، از معیار فارماکوپه انگلستان پیروی می‌کند.

مراجع.

- 1- Halebian J, McCrown W. Pharmaceutical applications of polymorphism. J Pharm Sci 1969; 58: 911-930.
- 2- Britain HG. Physical characterization of pharmaceutical solids. 1st Ed. New York: Marcel Dekker 1995; 67-71; 331-334.
- 3- Matsumoto T, Kaneniwa N, Higuchi T, Otsuka M. Effect of temperature and pressure during compression on polymorphic transformation and crushing strength of chlorpropamide tablets. J Pharm Pharmacol 1991; 43: 74-78.
- 4- Kaneniwa N, Otsuka M. Effect of grinding on the transformation of polymorphs of chloramphenicol palmitate. Chem Pharm Bull 1985; 33: 1660-1668.
- 5- Otsuka M, Kaneniwa N. Effect of seed crystals on solid state transformation of polymorphs of chloramphenicol palmitate during grinding. J Pharm Sci 1986; 75: 506-511.
- 6- Takenaka H, Kawshima Y, Lin S. Polymorphism of spray dried microcapsulated sulfamethoxazole with cellulose acetate phthalate and colloidal silica. J Pharm Sci 1981; 70: 1256-1260.
- 7- Shell J. Crystal habit quantitation. J Pharm Sci 1963; 52: 100-105.
- 8- Kato Y, Okamoto Y, Nagasawa S, Ishihara I. New polymorphic forms of phenobarbital. Chem Pharm Bull 1984; 32: 4170-4174.
- 9- Fuji M, Harada K, Kainuma K, Matsumoto M. Dissolution and bioavailability of phenobarbital in solid dispersion with phosphatidyl choline. Chem Pharm Bull 1991; 39: 1886-1888.
- 10- Levy G. Effect of certain tablet formulation factors on dissolution rate of the active ingredients. J Pharm Sci 1963; 52: 1039-1052.
- 11- Ishchenko VI. Effect of tablet excipients on alkaloids and phenobarbital uptake by isolated rat intestine. Farmatsiya 1978; 4: 19-23, Via Chem. abs 89 (152658w).
- 12- Slany J, Duru C, Jacob M, Puech A, Mandak M. Preparation and physical evaluation of oral dosage forms containing phenobarbital. Pharm Obx 1981; 50: 331-356, Via. Chem. abs 96 (1616022).
- 13- Wells JI. Pharmaceutical preformulation. 1st Ed. New York: John Wiley & Sons 1988; 86-89, 92, 211-214.
- 14- The United State Pharmacopeia XXII National formulary the United State Pharmacopeial convention, Inc. 1990: 1786.
- 15- British pharmacopeia, London: The pharmaceutical press. 1993: 500, 1052.
- 16- Otsuka M, Onoe M, Matsuda Y. Physicochemical characterization of phenobarbital polymorphs and their pharmaceutical properties. Drug Dev Ind Pharm 1994; 20(8): 1453-1470.

- 17- Kopp S, Beye C, Graf E, Kubel F, Doelker E. Methodology for a better evaluation of the relation between mechanical strength of solids and polymorphic form. *J Pharm Pharmacol* 1989; 29-82.
- 18- Slany J, Duru C, Jacob M, Puech A, Mandak M, Chalabala M. Direct compression of phenobarbital containing tablets and study of the rate of dissolution of Phenobarbital tablets. *Cesk Pharm* 1980; 29(3-4): 86-89, *Via Chem. abs: 94 (527813/RO)*.
- 19- Pintye Hodi K, Szabo Revesz P, Miseta M, Selmeczi B. Examination of tablets prepared with microcrystalline cellulose. *Pharm Ind* 1989; 51(10): 1150-59, *Via Chem. abs: 112(4245t)*.
- 20- Gilbert S, Bauker Ch, Christopher T. *Modern pharmaceuticals*. 3rd Ed, New York: Marcel Dekker Inc. 1995; 333-335.
- 21- Lieberman H, Lachman L, Schwartz J. *Pharmaceutical dosage forms*. New York: Marcel Dekker Inc. 1989; 195-215.
- 22- Mesley RJ, Clement RL, Flaherty B, Good head K. The polymorphism of phenobarbitone. *J Pharm Pharmacol* 1968; 20: 329-340.
- 23- Kopp S, Beyer C, Graf E, Kubel F, Doelker E. Potential misinterpretation of DTA/DSC diagram as exemplified with polymorphic phenobarbital, 1988; 34(4): 213-217.
- 24- Authors of Perkin Elmer Instrum. *Perkin Elmer Instructions*, Norwalk: 1981; Part 5.