

تهیه و ارزیابی آگلومره های کاربامازپین - فوق متلاشی سازها به روش کریستالیزاسیون کروی

مریم مقصودی*، عطیه السادات تجلی بخش

دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده داروسازی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی

تاریخ دریافت: 88/1/27، تاریخ پذیرش: 88/8/20

Preparation and Evaluation of Carbamazepine-Superdisintegrants Agglomerates by Spherical Crystallization Technique

Maghsoodi, M.* , Tajalli Bakhsh, A.

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

Received: 16 Apr. 2009, Accepted: 11 Nov. 2009

Objective: The purpose of this study was to prepare and evaluate carbamazepine (CBZ)-superdisintegrants agglomerates by spherical crystallization technique. **Methods:** The process involved recrystallization of CBZ and its simultaneous agglomeration with disintegrants: sodium starch glycolate (SSG) or croscarmellose sodium (CCS). An ethanol, isopropyl acetate, water system was used, where they acted as solvent, bridging liquid and non-solvent respectively. The agglomerates were characterized by differential scanning calorimetry (DSC), powder X-ray diffraction (XRPD), FTIR and Scanning electron microscopy and were evaluated for micromeritic properties, disintegration time and drug release. **Results:** In comparison to conventional drug crystals, the agglomerates depicted significantly improved micromeritic properties and their dissolution rates were enhanced. Although CBZ-CCS agglomerates showed better disintegration time than CBZ-SSG agglomerates, CCS had lower effect on dissolution rate, probably due to possible charge interactions with drug. **Conclusion:** Spherical crystallization is an efficient and simple technique, which is useful for preparing drug-superdisintegrants agglomerates to improve the micromeritic properties and the dissolution rates.

Keywords: Spherical crystallization, dissolution rate, drug-excipient interaction, superdisintegrant, carbamazepine.

زمینه و هدف: هدف از مطالعه حاضر، تهیه و ارزیابی آگلومره های حاوی کاربامازپین (CBZ) و فوق متلاشی سازها با استفاده از تکنیک کریستالیزاسیون کروی است. روش ها: اساس روش، کریستالیزاسیون مجدد کاربامازپین و آگلومراسیون همزمان آن با دو نوع فوق متلاشی ساز مختلف سدیم استارچ گلیکولات (SSG) یا کراس کارملوز سدیم (CCS) است. سیستم حاوی اتانول، ایزوپروپیل استات و آب به عنوان محیط کریستالیزاسیون بکار رفت که این مواد به ترتیب نقش حلال قوی، مایع پلساز و حلال ضعیف را ایفا کردند. خصوصیات میکرومیتیک و حالت جامد آگلومره ها به کمک تست های مختلف ریزش پذیری، توزیع اندازه ذره ای، کرویت، آنالیز حرارتی (DSC)، تفرق اشعه ایکس (XRPD) و FT-IR مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین زمان دزانتگراسیون و رهش دارو از آگلومره ها مطالعه شدند. یافته ها: در مقایسه با کریستال های اولیه دارو، آگلومره ها پیشرفت واضحی در خصوصیات میکرومیتیک و سرعت انحلال نشان دادند. طبق نتایج، علیرغم تاثیر بهتر CCS نسبت به SSG بر زمان دزانتگراسیون، CCS اثر کمتری در بهبود سرعت انحلال دارو داشت، که احتمالاً به دلیل وجود تعامل الکتریکی CCS و CBZ می باشد. نتیجه گیری: تکنیک کریستالیزاسیون کروی، روشی ساده و کارآمد برای تهیه آگلومره های دارو-فوق متلاشی ساز است که موجب بهبود خواص میکرومیتیک و سرعت انحلال دارو می گردد.

واژه های کلیدی: کریستالیزاسیون کروی، سرعت انحلال، تداخل دارو-اکسی پیان، فوق متلاشی ساز، کاربامازپین.

*Corresponding Author: Maryam Maghsoodi, Assistant professor, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. Tel: +98-411-3392593; Fax: +98-411-3344798; E-mail: maghsoodim@tbzmed.ac.ir

*نویسنده مسئول: مریم مقصودی، استادیار، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. تلفن: 0411-3392593، شماره: 3344798-0411

1- مقدمه

یک روش غیر مرسوم افزایش اندازه ذره ای در داروسازی، تکنیک کریستالیزاسیون کروی است. این تکنیک جدا از ایجاد تغییر در خواص اولیه و ثانویه ذرات، مزایایی از قبیل کاهش مراحل و هزینه های ساخت دارد. تا کنون کریستالیزاسیون کروی برای بهبود خواص میکرومیتیک داروهای متعددی مانند ناپروکسن، سلکوکسیب، مفنامیک اسید و ... بکار گرفته شده است (1-3). همچنین این تکنیک، در افزایش قابلیت تر شدن و سرعت انحلال داروهای مختلف نیز بکار رفته است (4-6). کریستالیزاسیون کروی اغلب برای تهیه آگلومره های داروهای نامحلول در آب که دوز بالایی دارند و ندرتاً برای تهیه آگلومره های دارو و اکسی پیان بکار رفته است. آگلومراسیون مواد در این روش با استفاده از حلالی الی بنام مایع پلساز انجام می گیرد و چون اکثر اکسی پیان ها مانند مواد رقیق کننده ودزانتگران ذاتاً هیدروفیل هستند، وارد کردن اکسی پیان ها در آگلومره ها با استفاده از مایع پلساز آلی مشکل است. برای غلبه بر این محدودیت، تغییری در تکنیک کریستالیزاسیون کروی صورت گرفته است (7). در روش جدید دارو کریستالیزه شده و با یک اکسی پیان و یا یک داروی دیگر آگلومره می شود. دارو یا اکسی پیان مصرفی ممکن است که در سیستم کریستالیزه شود یا بدون کریستالیزاسیون فقط با داروی اصلی آگلومره گردد. (7،8). البته لازم به ذکر است که اکسی پیان مصرفی بایستی تمایل کافی به مایع پلساز داشته باشد. این روش قادر به تهیه آگلومره های حاوی بیش از یک دارو و همچنین آگلومره های حاوی دارو با دز کم در ترکیب با اکسی پیان میباشد. در نتیجه این روش میتواند به عنوان یک روش جایگزین برای روش گرانولاسیون مرسوم مطرح باشد.

هدف از این مطالعه تهیه آگلومره های کاربامازپین حاوی سدیم استارچ گلیکولات یا کراس کارملوز سدیم بعنوان دزانتگران است. از آنجایی که پیش نیاز رهش سریع مواد فعال از اشکال دارویی جامد دزانتگراسیون می باشد، به طور معمول دزانتگران به فرمولاسیون ها اضافه می شود (9). مشخص شده که سوپردزانتگران ها اثر بیشتری بر زمان دزانتگراسیون یک سیستم نامحلول دارند و حضور آنها سرعت انحلال داروها را افزایش می دهد (10). لذا اثر این دزانتگران ها بر افزایش سرعت آگلومره ها مورد ارزیابی قرار می گیرد.

2- مواد و روش ها

1-2: مواد

کاربامازپین (Arasto Pharmaceutical Chemical Inc، ایران)، سدیم استارچ گلیکولات (BDH، انگلستان)، کراس کارملوز سدیم (FMC, Philadelphia، آمریکا)، اتانول، ایزوپروپیل استات (Merck، آلمان) و آب مقطر

2-2: روش کار

1-2-2: تهیه آگلومره ها

طبق روش آگلومراسیون کروی بکار رفته در مطالعه پیشین (11)، 0/5 گرم CBZ و معادل 5،10،15٪ از سوپردزانتگران SSG یا CCS در 10 میلی لیتر اتانول ریخته شد. مخلوط به مدت نیم ساعت در دمای 60 درجه سانتی گراد در بن ماری شیکردار (Clifton, England) با سرعت 400 دور در دقیقه (Junke & Kunkle, Germany) قرار گرفت تا دارو و سوپردزانتگران به ترتیب در آن حل و پخش شوند. 84 میلی لیتر آب مقطر و 6 میلی لیتر ایزوپروپیل استات در بشری ریخته و دمای آن به 0 °C رسانده شد. محلول اتانولی به محلول آبی که زیر همزن 4 پر قراردادشت، اضافه گردید و 15 دقیقه با دور 400rpm بهم خورد. سپس آگلومره ها به کمک پمپ خلاء و با استفاده از کاغذ صافی فیلتر (Edwards, England) شد و یک شب در آن 60°C قرار گرفت تا خشک شوند.

2-2-2: تعیین اندازه ذره ای

برای تعیین اندازه ذره ای از روش میکروسکوپ استفاده شد. بدین ترتیب که قطر تصویری (قطر feret) حداقل 60 ذره از هر نمونه به کمک نرم افزار Scion image اندازه گیری شد.

3-2-2: تعیین شکل ذرات

بزرگترین و کوچکترین قطر تصویری حداقل 20 ذره به کمک نرم افزار Scion image اندازه گیری شد و با استفاده از فرمول زیر Aspect ratio مورد ارزیابی قرار گرفت. طبق تعریف هر چه این نسبت به 1 نزدیکتر باشد، ذره به ساختار کروی نزدیکتر و هر چه از 1 دورتر باشد، از این ساختار دورتر است.

کوچکترین قطر تصویری

$$\text{Aspect ratio} = \frac{\text{کوچکترین قطر تصویری}}{\text{بزرگترین قطر تصویری}}$$

بزرگترین قطر تصویری

4-2-2: قابلیت ریزش نمونه ها

ریزش پذیری نمونه ها به کمک دو پارامتر زاویه سکون و شاخص کار ارزیابی شد. برای محاسبه زاویه سکون از روش قیف استفاده گردید. بدین صورت که قیفی در ارتفاع ثابتی از سطح افق نصب شد و نمونه ها آزادانه از آن عبور داده شدند تا مخروطی تا نوک قیف ساخته شود. سپس با اندازه گیری شعاع مخروط و استفاده از فرمول زیر زاویه سکون محاسبه گردید.

ارتفاع قیف از سطح

$$\tan\alpha = \frac{\text{شعاع مخروط ساخته شده}}{\text{ارتفاع قیف از سطح}}$$

شعاع مخروط ساخته شده

برای بدست آوردن شاخص کار، حجم معینی از نمونه در استوانه مدرج ریخته شد و به کمک ماشین ضربه زننده (طراحی شده در آزمایشگاه) به آن ضربه زده شد تا دیگر تغییری در حجم نمونه دیده نشود. سپس از فرمول ذکر شده جهت محاسبه شاخص کار استفاده شد.

$$100 \times \left[\frac{\text{حجم اولیه}}{\text{حجم ثانویه} - \text{حجم اولیه}} \right] = \text{شاخص کار}$$

5-2-2: بررسی خصوصیات حالت جامد

تغییرات ساختمان و پلی مورفیسم در نمونه ها به کمک DSC (Shimadzu DSC 60, Japan)، XRPD (Siemens, Germany) و FT-IR (Shimadzu FT-IR 4300, Japan) مورد ارزیابی قرار گرفت.

6-2-2: تعیین زمان دزانتگراسیون

زمان دزانتگراسیون در محیط آب مقطر و در دمای 0/5 °C ± 37 در دستگاه دزانتگراسیون بدون دیسک (Erweka, Germany) اندازه گیری شد.

7-2-2: بررسی رهش کاربامازپین

برای بررسی رهش دارو از آگلومره ها و کریستال های اولیه از دستگاه شماره 2 انحلال USP (Caleva, England) استفاده شد. دور چرخش پدل 50 دور در دقیقه و محیط انحلال 900 میلی لیتر آب مقطر بود. دمای محیط انحلال توسط حمام آب گرم در 0/5 °C ± 37 ثابت نگه داشته شد. بعد از شروع آزمایش در زمان های معین از ظروف به میزان 5 میلی لیتر نمونه گیری و معادل حجم برداشتی توسط محیط هم دما جایگزین شد. جذب نمونه های برداشت شده، جهت تعیین غلظت دارو در دستگاه اسپکتروفتومتر UV (Shimadzu UV-160, Japan) در طول موج 284/6 nm قرائت شد. نتایج گزارش شده میانگین سه بار تکرار آزمایش میباشد.

8-2-2: آنالیز آماری

مقایسه آماری نتایج بدست آمده از نمونه هابه کمک نرم افزار spss (نسخه 13) و با آنالیز واریانس ANOVA یک سویه با (0/05) انجام گرفت.

3- نتایج و بحث

در این روش کریستال های کروی کاربامازپین و اکسی پیان ها با استفاده از روش تعویض حلال بدست آمدند. در یک سیستم کریستالیزاسیون کروی نیاز به یک حلال قوی، یک حلال ضعیف و یک مایع پلساز است که انتخاب این حلال ها بستگی به قابلیت اختلاط حلال ها و محلولیت دارو در هر کدام از حلال ها دارد. مایع پلساز نیز ضمن قابلیت تر کردن کریستال های دارو، باید قابلیت اختلاط کمی با حلال ضعیف داشته باشد. از آنجایی که کاربامازپین در اتانول بسیار محلول و در آب نا محلول است و همچنین ایزوپروپیل استات در ضمن تر کردن کریستال های کاربامازپین قابلیت اختلاط ضعیفی با آب دارد، در این مطالعه اتانول، آب و ایزوپروپیل استات به ترتیب به عنوان حلال قوی، حلال ضعیف و مایع پلساز بکار رفتند.

1-3: خصوصیات میکرومتریک

نتایج نشان می دهد میانگین اندازه ذرات آگلومره های حاصله در محدوده 700-1300 میکرون قرار دارد، در حالیکه میانگین اندازه ذرات کریستال های اولیه کاربامازپین بسیار ریز و در حد 15 میکرون می باشند (جدول 2). بر همین اساس، نتایج ریزش پذیری ذرات نشان می دهد که کریستال های اولیه دارو کار ایندکس و زاویه سکون بالایی دارند که حاکی از ریزش نامناسب آن هاست (جدول 2). قابلیت ریزش ضعیف کریستال های اولیه دارو به علت ریزی ذرات میباشد که مانع ریزش آزادانه کریستال ها از درون قیف می شود. همچنین با توجه به نتایج بررسی Aspect ratio (جدول 2) مشاهده می شود که کریستال های کاربامازپین کاملاً از شکل کروی فاصله دارند، در حالیکه اکثر آگلومره ها Aspect ratio بالای 0/9 نشان دادند که به معنی داشتن شکل تقریباً کروی است (اشکال 2 و 3). کاهش زاویه سکون و کار ایندکس آگلومره ها در مقایسه با کریستال های اولیه کاربامازپین نشان دهنده بهبود قابلیت ریزش آگلومره ها است که ناشی از کاهش اصطکاک بین ذره ای به علت افزایش اندازه ذره ای و شکل کروی آن هاست.

در مورد اندازه ذره ای مشاهده می شود که نمونه هایی که با استفاده از SSG تهیه شده اند نسبت به ذراتی که

غلظت CCS افزایش معنی داری در زمان دزانتگراسیون دیده نمی شود ($P > 0/05$).

3-4: مطالعات رهش دارو

شکل های 7 و 8 پروفایل های رهش کاربامازپین را از نمونه های مختلف نشان می دهند. چنانچه واضح است، رهش دارو از آگلو مره های کنترل علی رغم اندازه ذره ای بزرگتر (جدول 2)، نسبت به کاربامازپین اولیه سریع تر است. قابل توجه است که در مورد آگلو مره های کنترل قبل از زمان دزانتگراسیون (1 ساعت) بیش از 60٪ دارو آزاد شده است، در حالیکه میزان رهش از کاربامازپین اولیه در همین مدت زمان برابر 50٪ است. از آنجائیکه کاربامازپین اولیه دارای کریستالهای مسطح میباشد (شکل 2) و همچنین کاربامازپین دارویی بسیار هیدروفوب است، در محیط انحلال کریستالهای ریز دارو بهم چسبیده و تشکیل مجتمع میدهد

که در نتیجه با کاهش سطح تماس با محیط انحلال موجب کاهش سرعت رهش دارو از این نمونه میشود (15). اما آگلو مره ها به دلیل ساختار متخلخل (شکل 3)، سطح تماس بیشتری با محیط انحلال داشته و رهش دارو علاوه بر سطح از طریق کانال های پر از آب آگلو مره ها نیز صورت می گیرد. در نتیجه همانطوریکه نتایج نشان میدهد رهش قابل توجه دارو قبل از دزانتگراسیون آگلو مره ها مشاهده می شود. تحقیقات (8 و 16) نشان داده است که در مورد دارو های کم محلول حضور دزانتگران با افزایش سطح تماس دارو با محیط انحلال قادر به افزایش سرعت انحلال دارو بوده و ارتباط مستقیمی بین سرعت انحلال با زمان دزانتگراسیون وجود دارد. بنابراین انتظار میرود که افزودن دزانتگران به آگلو مره ها بتواند سرعت انحلال کاربامازپین را به عنوان یک داروی کم محلول بهبود بخشد.

طبق نتایج (شکل 7) اضافه کردن SSG در بهبود سرعت انحلال موثر بوده و توانسته سرعت انحلال را در آگلو مره های حاوی این دزانتگران نسبت به آگلو مره های کنترل افزایش دهد ($P < 0/05$). اما در مورد آگلو مره های حاوی CCS علی رغم زمان دزانتگراسیون کوتاهتر نسبت به SSG اثری در افزایش سرعت انحلال نسبت به آگلو مره های کنترل مشاهده نمیشود ($P > 0/05$) و همچنین افزایش غلظت CCS با وجود کاهش زمان دزانتگراسیون، سرعت انحلال را کاهش میدهد (شکل 8).

این امر می تواند به دلیل احتمال تعامل الکتریکی بین CBZ و CCS باشد. CBZ دارویی با $pKa = 7$ است که می تواند پروتونه شود و بار مثبت را روی گروه آمین خود حمل کند.

حاوی CCS هستند، کوچکتر می باشند. نتیجه مشابهی در مطالعه ای که توسط Gonnissen و همکارانش در تهیه پلت ها صورت گرفته، گزارش شده است (9).

2-3: خصوصیات حالت جامد

شکل 4 طیف های DSC آگلو مره ها و داروی خالص را نشان می دهد. دو پیک اندوترم در طیف داروی خالص دیده می شود، که یکی در حوالی $170^{\circ}C$ و مربوط به ذوب پلی مورف III است که بدنبال آن پیک اندوترم دیگری در $190^{\circ}C$ دیده می شود که ذوب پلی مورف I را نشان می دهد که از تبدیل فرم III ایجاد شده است. طیف دیگر نمونه ها تنها یک پیک اندوترم در حدود $190^{\circ}C$ را داراست که بیانگر حضور فرم I می باشد.

در شکل 5 نیز طیف X-ray همان نمونه ها دیده می شود. فقدان پیک های 2θ $9/2$ و $6/1$ در داروی اولیه و حضور این پیک ها در آگلو مره ها موید تبدیل پلی مورف III به I حین پروسه کریستالیزاسیون است.

بررسی طیف FT-IR نمونه ها که در شکل 6 آورده شده است، نتایج DSC و XRPD را تأیید می کند. حضور پیک های 1019 ، 1383 ، 1593 ، 1605 ، 1676 ، 3464 cm^{-1} در کریستال های اولیه دارو و شیفیت این پیک ها به cm^{-1} 3484 ، 1684 و 1397 در آگلو مره ها و همچنین حضور پیک های 954 و 853 cm^{-1} با شدت بیشتر در ذرات حاصله بیانگر تبدیل پلی مورف III به فرم I است (12).

3-3: زمان دزانتگراسیون

دزانتگراسیون نمونه ها بر پایه مکانیسم هایی از قبیل نفوذ آب، تورم، دفرماسیون، گرمای ایجاد شده ناشی از تر شدن بوده و وابسته به متوسط اندازه ذره ای، میزان تخلخل، ظرفیت تورم، سرعت و میزان برداشت آب است (13).

نتایج تست دزانتگراسیون در شکل 1 نشان می دهد نمونه های کنترل که همان آگلو مره های دارو و فاقد دزانتگران هستند، حدود یک ساعت زمان برای تلاشی نیاز دارند. در حالیکه حضور تنها 5 در صد SSG این زمان را به 11 دقیقه و 5 در صد CCS آن را به 8 دقیقه کاهش می دهد. اثر بیشتر CCS در کاهش زمان دزانتگراسیون، به قابلیت تورم بیشتر این ماده برمی گردد، که در مطالعات دیگر نیز اثبات شده بود (14).

اما افزایش غلظت SSG از 5 به 10 و 15 در صد تاثیری در زمان دزانتگراسیون ندارد ($P > 0/05$). عدم کاهش زمان دزانتگراسیون با افزایش غلظت SSG احتمالاً بدلیل خاصیت چسبندگی این ماده است (10). در مورد CCS نیز نتایج مشابه دیده شد، چنانچه شکل 1 نشان می دهد با افزایش

همچنین نظیر آنچه در نتایج دزانتگراسیون دیده شد افزایش غلظت SSG اثری در افزایش سرعت انحلال نداشت ($P>0/05$). این امر بدلیل تشکیل ژل توسط SSG است (9) که سرعت نفوذ آب را به درون آگلومره ها کاهش می دهد و بر ضخامت لایه دیفوزیون می افزاید. بنابر این توجه به غلظت و تداخلات احتمالی با دارو در انتخاب اکسی بیان ها حائز اهمیت بوده و بایستی مورد توجه ویژه قرار گیرد.

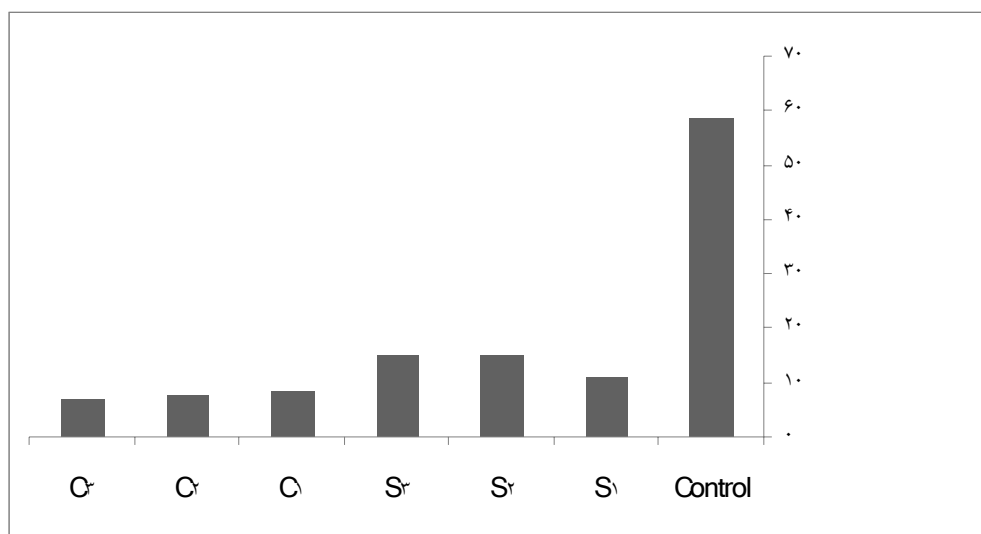
از طرف دیگر CCS نیز در محیط آبی می تواند یونیزه شده و بار منفی بگیرد. وقتی آگلومره ها در محیط آبی قرار می گیرند، تداخل بین بارهای این دو ماده می تواند رخ دهد. چنین تعاملی در مورد داروی متفورمین و CCS نیز گزارش شده است (16). ساختار این تداخل طبق شکل 9 کمپلکسی بر پایه باندهای هیدروژنی و تعامل یون-دو قطبی است که می تواند با رزونانس پایدار شود.

جدول 1. ترکیب نمونه های مختلف

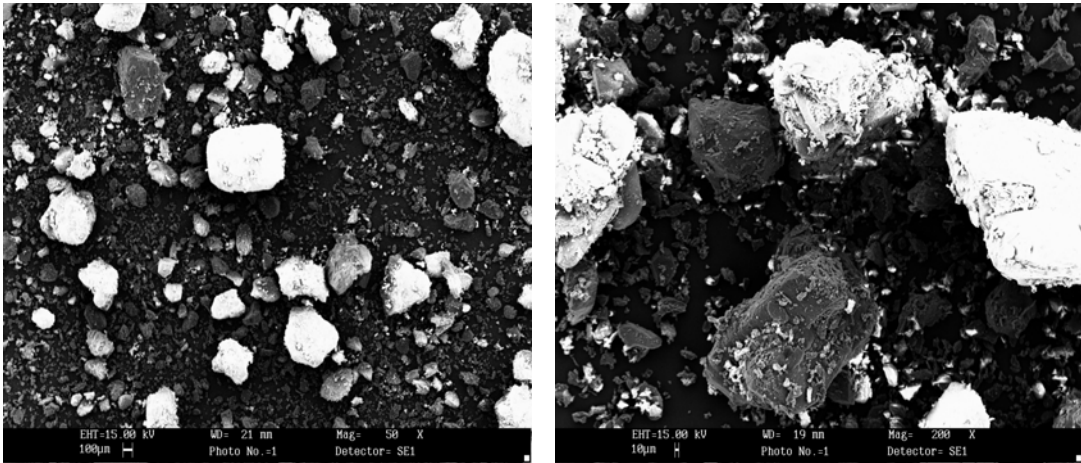
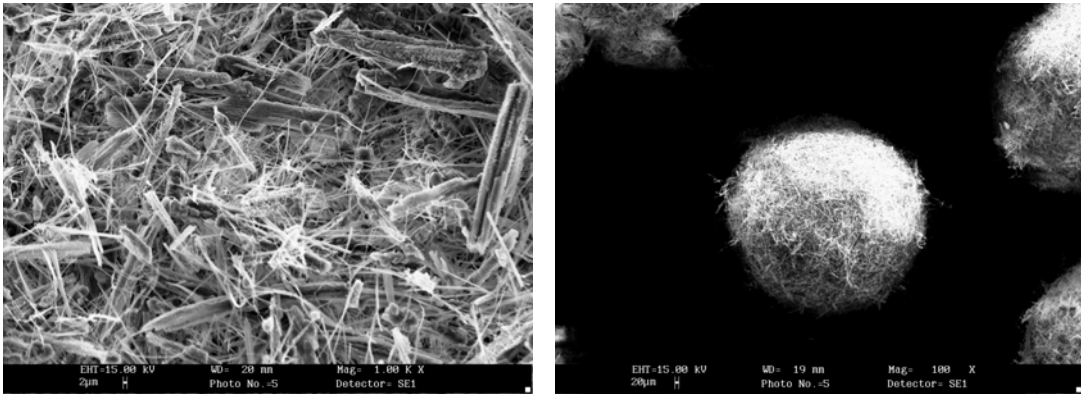
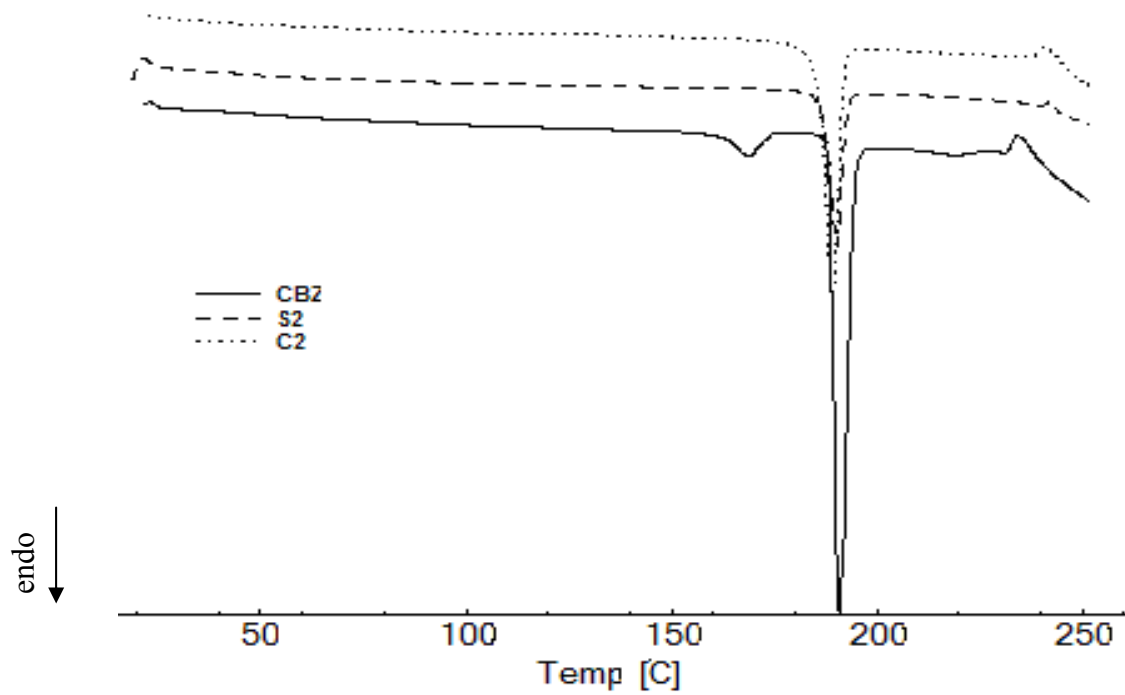
| نمونه ها | S ₃ | S ₂ | S ₁ | Control | S ₁ | S ₂ | S ₃ |
|----------|----------------|----------------|----------------|---------|----------------|----------------|----------------|
| CBZ(g) | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 |
| SSG(g) | - | - | 0/025 | 0/05 | 0/075 | - | - |
| CCS(g) | - | - | - | - | - | 0/025 | 0/05 |

جدول 2. خصوصیات میکرومیتیک نمونه ها

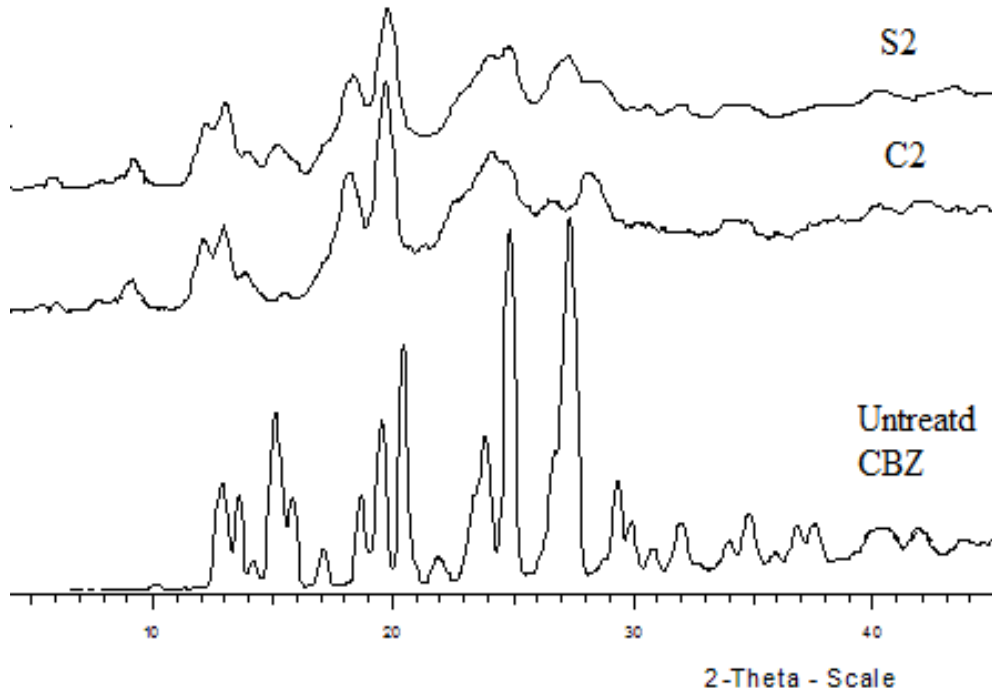
| Aspect ratio | شاخص کار (%) | زاویه سکون (°) | اندازه ذره ای (μm) | فرمولاسیون |
|--------------|--------------|----------------|--------------------|------------------|
| 0/74±0/31 | 32/37±1/67 | 41/11±0/91 | 15/34±4/08 | کاربامازین اولیه |
| 0/92±0/09 | 12/97±1/66 | 16/32±0/58 | 1095/91 ± 78/57 | کنترل |
| 0/94±0/04 | 15/4±1/21 | 7/59±0/43 | 744/02±62/72 | S ₁ |
| 0/90±0/08 | 14/0±0/45 | 6/56±0/49 | 979/05±90/13 | S ₂ |
| 0/85±0/2 | 8/26±0/27 | 5/64±0/33 | 1293/53± 98/52 | S ₃ |
| 0/93±0/06 | 10/92±0/34 | 6/70±0/37 | 1134/31 ± 89/54 | C ₁ |
| 0/92±0/07 | 5/01±0/25 | 6/28±/28 | 1018/95 ±102/26 | C ₂ |
| 0/90±0/07 | 5/10±0/29 | 5/55±0/15 | 1110/85 ± 87/65 | C ₃ |



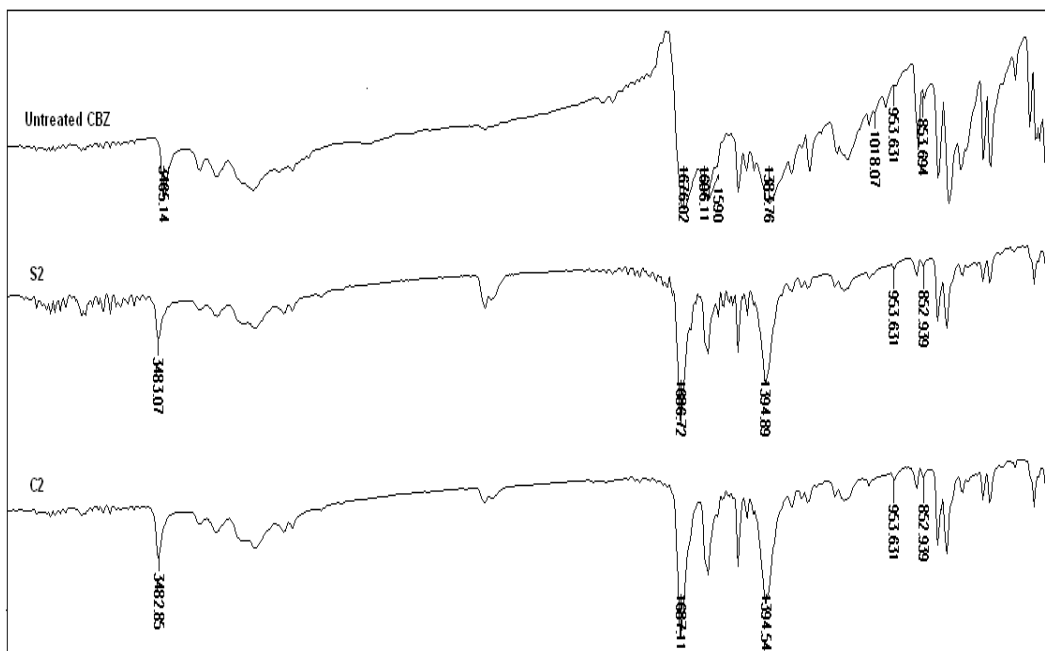
شکل 1. زمان دزانتگراسیون نمونه ها

شکل 2. کاربامازپین اولیه ($\times 200$).شکل 3. آگلومره کاربامازپین ($\times 100$).

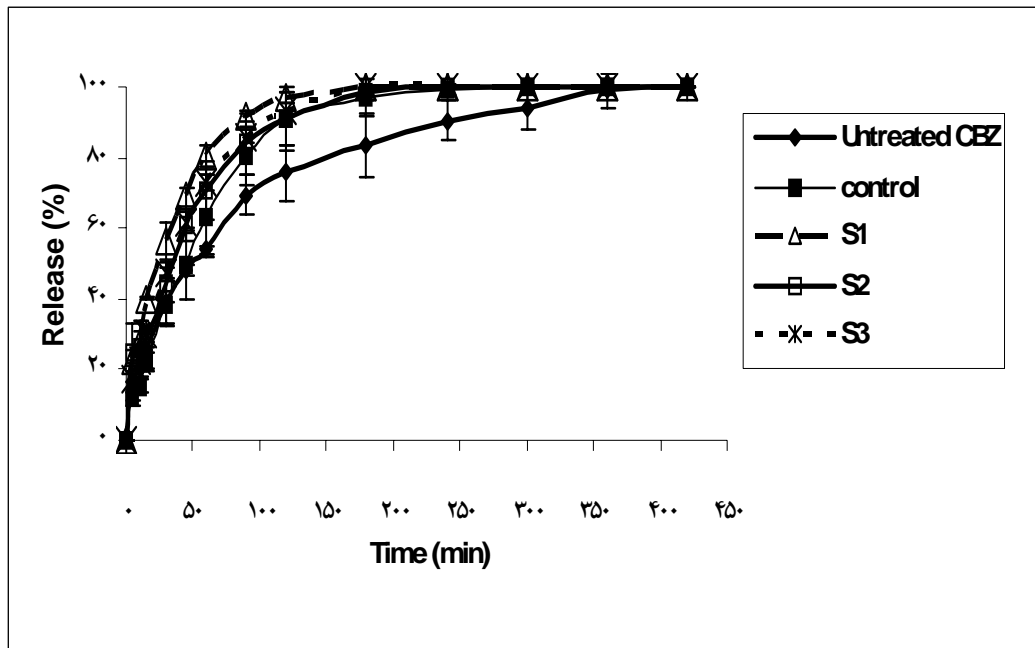
شکل 4. ترموگرام های DSC کاربامازپین اولیه، میکروپارتیکل حاوی 10٪ CCS (C2) و 10٪ SSG (S2).



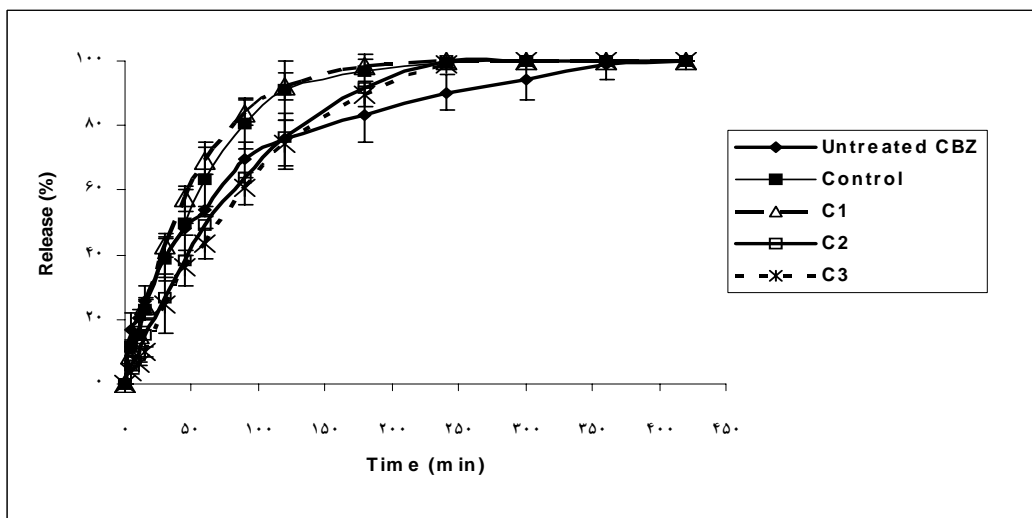
شکل 5. دیفراکتوگرام X-ray کاربامازپین اولیه، میکروپارتیکل حاوی 10٪ CCS (C2) و 10٪ SSG (S2).



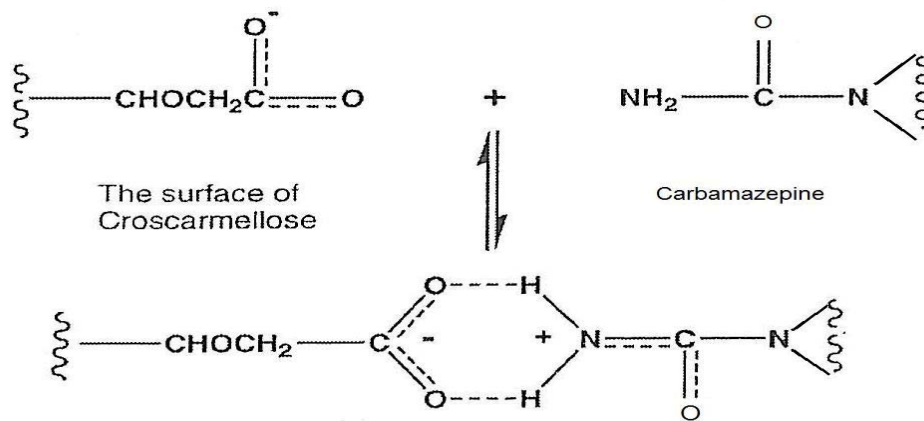
شکل 6. طیف های FT-IR کاربامازپین اولیه، میکروپارتیکل حاوی 10٪ CCS (C2) و 10٪ SSG (S2).



شکل 7. پروفایل رهش دارو از کاربامازپین اولیه، آگلومره های دارو و آگلومره های حاوی SSG.



شکل 8. پروفایل رهش دارو از کاربامازپین اولیه، آگلومره های دارو و آگلومره های حاوی CCS.



شکل 9. شکل شماتیک تداخل احتمالی بارهای کاربامازپین و کراس کارملوز سدیم.

می توانند برای پر کردن در کپسول ها به راحتی بکار روند. نتایج مربوط به دزانتگراسیون و انحلال نشان می دهد که اگرچه دزانتگراسیون لازمه انحلال سریع است، اما لزوماً افزایش غلظت دزانتگران منجر به بهبود انحلال دارو نمی گردد. در نهایت می توان گفت روش حاضر به علت ساده و ارزان بودن می تواند روش مناسبی برای تهیه آگلومره های دارو- اکسی بیان باشد.

4- نتیجه گیری

آگلومره های دارو- سوپردزنتگران به روش کریستالیزاسیون کروی بدست آمدند که در آن کریستالیزاسیون و آگلومراسیون مواد به طور همزمان در یک مرحله انجام گرفت. در ذرات حاصله خصوصیات میکرومریتیک مثل قابلیت ریزش بطور بارزی نسبت به کریستال های اولیه بهبود نشان داد که حاکی از این مطلب است که آگلومره ها

References:

1. Maghsoodi M., Hassan-Zadeh D., Barzegar-jalali M., Nokhodchi A., Martin G. Improved compaction and packing properties of naproxen agglomerated crystals obtained by spherical crystallization technique, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2007, 33: 1216-1224.
2. Chelakara L. V., Sushruti K. K., Dhanashri R. K. Spherical Agglomeration of Mefenamic acid and nabumetone to improve micromeritics and solubility. *AAPS PharmSciTech.*, 2006, 7 (2): Article 48. DOI: 10.1208/pt070248
3. Venkadarimmohan G., Sprinivas M., Madhobhai M. P., Girish K. J. Spherical crystals of celecoxib to improve solubility, dissolution rate and micromeritic properties, *Acta Pharm.*, 2007, 57: 173-184.
4. Kawashima Y., Lin Y., Ogawa M., Handa T., Takenaka H. Prolonged release microcapsules of indomethacin through spherical crystallization technique, *Journal of Pharmaceutical Science*, 1985, 74: 1152-1156.
5. Guillaume F., Guyothermann A.M., Guyot J.C. Spherical crystallization of meprobamate, *Farmac.*, 1993, 48: 473-485.
6. Di Martino P., Barthelemy C., Piva F., Joiris E., Palmieri G. F., Marelli S. Improved dissolution behavior of fenbufen by spherical crystallization, *Drug Development Indian Journal of Pharmaceutics*, 1999, 25: 1073-1081.
7. Kadam S.S., Mahadik K.R., Paradkar A.R. A process for making agglomerates for use as or in a drug delivery system, *Indian patent* 1997, 183036.
8. Maghsoodi M., Taghizadeh O., P.Martin G., Nokhodchi A. Particle design of naproxen-disintegrant agglomerates for direct compression by a crystallo-co-agglomeration technique, *International Journal of Pharmaceutics*, 2008, 351: 45-54.

9. Gonnissen Y., Remon J. P., Veraet C. Effect of maltodextrin and superdisintegrant in directly compressible powder mixtures prepared via co-spray drying, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2008, 68(2): 277-282.
10. Lopez-Solis J., Villafuerte-Robles L. Effect of disintegrants with different hygroscopicity on dissolution of Norfloxacin/Pharmatose DCL 11 tablets, *International Journal of Pharmaceutics*, 2001, 216: 27-35.
11. Nokhodchi A., Maghsoodi M., Hassan-Zadeh D., Barzegar-Jalali M. Preparation of agglomerated crystals for improving flowability and compactibility of poorly flowable and compatible drugs and excipients, *Powder Technology*, 2007, 175: 73-81.
12. Rustichelli C., Gamberini G., Ferioli V., Gamberini M. C., Ficarra R., Tommasini S. Solid-state study of polymorphic drugs: carbamazepine, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2000, 23: 41-54.
13. Zhao N., Augsburg L. The influence of swelling capacity of superdisintegrants in different pH media on the dissolution of hydrochlorothiazide from directly compressed tablets, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 6 (1), 2005, article 19.
14. Dashevsky A., Mohamad A. Development of pulsatile multiparticulate drug delivery system coated with aqueous dispersion Aquacoat® EDC, *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, 318: 124-131.
15. Jbiilou M., Etabia A., Guyot-Harmann A. M., Guyot J. C. Ibuprofen agglomerates preparation by phase separation. *Drug Development Indian Journal of Pharmaceutics*, 1999, 25: 297-305.
16. Fassihi A.R., Mechanisms of disintegration and compactibility of disintegrants in a direct compression system, *Int. J. Pharm.* 1986, 93: 32-36.
17. Huang W. X., Desai M., Tang Q., Yang R., Vivilecchia R. V., Joshi Y. Elimination of metformin-croscarmellose sodium interaction by competition, *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, 311: 33-39.