

دوفصلنامه علمی - ترویجی کارافن

شماره چهل و چهارم، پاییز و زمستان 1397 (صص 36-27)
شاپای چاپی: 2382-9796 شاپای الکترونیکی: 2538-4430
<http://karafan.tvu.ac.ir>

کارافن

بررسی چگونگی توزیع ماده مؤثره دارویی زولوفت بین فازهای جامد و مایع و استخراج آن برای توزیع سلولی داخل بدن (In Vivo) با کمک تکنیک‌های دستگاهی آزمایشگاهی

عیسی موسی‌زاده مقدم پور *

مدرس، دانشکده فنی و حرفه‌ای شهید رجایی، دانشگاه فنی و حرفه‌ای، گیلان، ایران

تاریخ پذیرش نهایی: 1397/06/03

تاریخ دریافت مقاله: 1397/03/26

چکیده

میزان اهمیت صنعت داروسازی و اثرگذاری آن بر سطح سلامت جامعه امری واضح است و کیفیت محصولات تولیدی در این صنعت و چگونگی اثرگذاری آن‌ها برای تسکین درد و کنترل عوارض بیماری‌ها بسیار مهم است. از این جهت، علم داروسازی ارتباط تنگاتنگی با شیمی، مهندسی شیمی و مهندسی مکانیک دارد. مولکول‌های شیمیایی که دارای اثرات دارویی هستند، نقش اصلی را در این مورد ایفا می‌کنند و موسوم به مواد مؤثره دارویی هستند که هم باید دارای اثرگذاری خوبی بر بافت‌های هدف باشند و هم باید از نظر شیمی فضایی فرم مناسبی داشته باشند تا بتوانند با سلول‌های بدن جفت شوند. در برخی موارد، این اتصال به دلیل اینکه دارای فرم فضا شیمیایی مناسبی نیستند، رخ نمی‌دهد و ماده بدون اثرگذاری از بدن دفع می‌شود. بدین ترتیب باید با کمک روش‌های مؤثر، بر چگونگی توزیع و جذب ماده مؤثره در بدن و رسیدن آن به سلول‌های هدف، احاطه یافت. به منظور سنجش و ارزیابی این موارد، فاکتورهای گوناگونی مورد توجه قرار می‌گیرند.

اساس پژوهش حاضر بر محصولی دارویی به نام زولوفت و شیوه توزیع ماده مؤثره دارو از فرم جامد به مایع با کمک تکنیک دیسولوشن و دیس اینتگراسیون بر اساس متدهای عمومی فارموکوپه اروپا پایه‌ریزی شده است.

واژگان کلیدی:

آزادسازی ماده مؤثره، دیسولوشن، زمان بازشدن، زولوفت، ماده مؤثره دارویی، مطالعات برون تن و درون تن.

* i.mousazadeh@gmail.com

1. مقدمه

داروها را می‌توان بر پایه چگونگی اثر فارماکولوژیکی، به دو دسته بزرگ تقسیم کرد: الف) داروهای فاقد ویژگی ساختمانی: در این دسته، اثر فارماکولوژیکی دارو مسقیم از ساختمان شیمیایی پیروی نمی‌کند. اثر زیستی این داروها بیشتر با فعالیت ترمودینامیکی ارتباط دارد که معمولاً مقداری است بالا؛ یعنی اثر آن‌ها با مقادیر بالا امکان‌پذیر است. در این داروها با اینکه ممکن است دو دارو از نظر ساختمانی نامتشابه باشند، ولی امکان دارد اثر یکسانی داشته باشند.

ب) داروهای واجد ویژگی ساختمانی: این دسته داروها دارای ویژگی ساختمانی هستند که اثر زیستی‌شان از ساختمان شیمیایی آن‌ها حاصل می‌شود که خود را با ساختمان سه‌بعدی گیرنده‌های دارویی در بدن تطبیق داده و با گیرنده‌های دارو کمپلکس تشکیل می‌دهند. اثر فارماکولوژیکی ایجادشده توسط این داروها، نتیجه تشکیل این کمپلکس‌ها با اجزای بسیار ریز فعال برخی سلول‌های بدن است که نقشه عوامل شیمیایی آن‌ها معمولاً مکمل نقشه عوامل شیمیایی داروهاست. اثر زیستی این داروها با فعالیت ترمودینامیکی ارتباط کمتری دارد؛ بدان معنی که این داروها در غلظت‌های بسیار کمتری در مقایسه با دسته بالا اثرگذارند و ماهیت ساختمانی آن‌ها برای اثری مشترک، تا حدود زیادی یکسان است.

از میان عوامل گوناگون مؤثر بر خواص فیزیکی شیمیایی داروها، می‌توان چهار دسته مجزا را مورد بررسی قرار داد که عبارتند از: حلالیت، عوامل الکترونی تجربی، عوامل الکترونی غیر تجربی، و عوامل فضایی. اصطلاح حلالیت به میزان حلالیت در محیط‌های گوناگون اشاره دارد که در دو دسته طبقه‌بندی می‌شوند: یکی حلال‌های قطبی مانند آب (آب‌دوست یا هیدروفیل) و دیگری حلال‌های غیرقطبی مانند چربی‌ها (لیپوفیل یا چربی‌دوست).

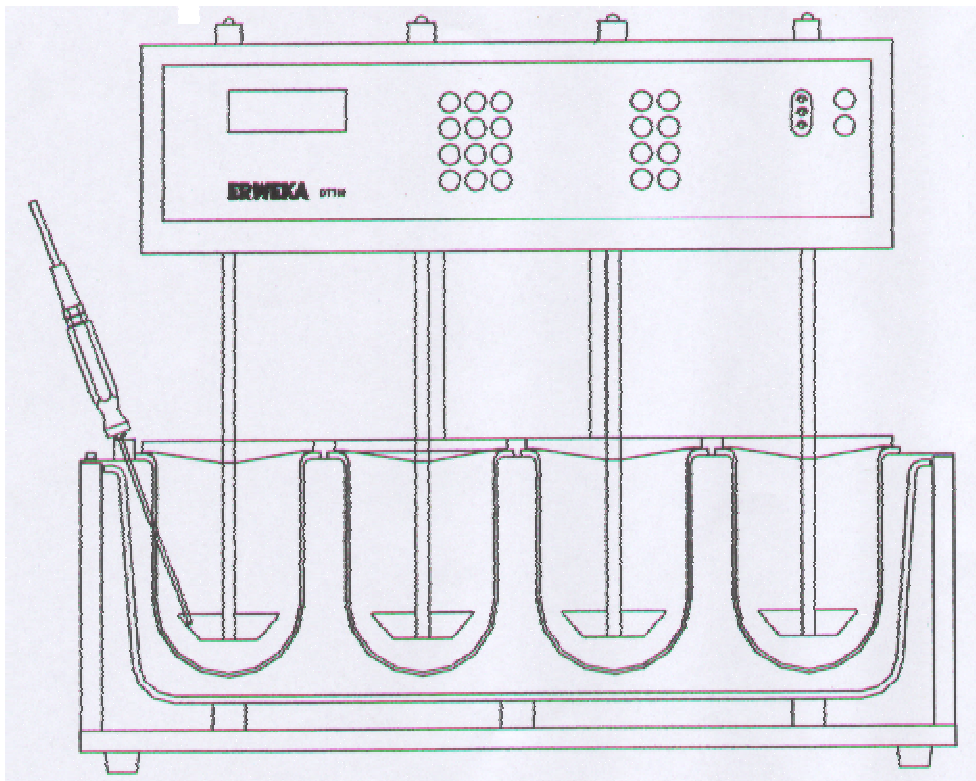
بر اساس موارد مورد اشاره، سنجش میزان حلالیت فرآورده دارویی مستقیم روی اثربخشی آن مؤثر است. مهم‌ترین فاکتورهای تست‌های برون‌تن برای سنجش و ارزیابی میزان آزادسازی ماده مؤثره در بدن، توسط تست اندازه‌گیری شیوه انحلال فرم دارویی و چگونگی آزاد شدن ماده مؤثره انجام می‌پذیرد. علاوه بر این، تست زمان باز شدن برای محصولات جامد نیز برای این ارزیابی مورد توجه است.

در بررسی خواص فیزیکی و شیمیایی هر دارویی، علاوه بر شاخص‌های منطبق بر استانداردهای دارویی هر کشور و همچنین الزام‌های دارویی فارماکوپه‌های دارویی، انجام مطالعات اثربخشی می‌تواند اطمینانی بر صحت عملکرد دارو باشد. مزیت این پژوهش در همزمانی انجام یکی از تست‌های فیزیکی و شیمیایی در مجاورت یکدیگر و مشاهده خواص دارو و شیوه آزادسازی ماده مؤثره دارویی در فضای

بیولوژیکی بدن بیمار است. در هیچ استاندارد، این مشاهده همزمان صورت نمی‌گیرد و آزمون‌های دارویی متفاوت بر اساس دوز دارویی و شکل محصول، به اشکال متفاوت و منطبق بر استانداردهای مجرد دارویی صورت می‌پذیرد. در این پروژه، روی میزان انحلال‌پذیری دارویی بر اساس تعادل‌های فازی جامد - مایع بر اساس فاکتورهای فیزیکوشیمیایی توسط دستگاه Dissolution tester و Disintegration tester مطالعه صورت گرفته است. این مطالعه تطبیقی و همزمان می‌تواند به‌عنوان الگویی در جهت مطالعه این عوامل، کمک شایانی انجام دهد.



تصویر 1. دستگاه دیسولوشن اروکا مدل دی تی 600



تصویر 2. شمای عملیاتی دستگاه دیسولوشن

دستگاه آنالیز دیسولوشن ERWEKA مدل DT600 برای این مطالعه مورد استفاده قرار گرفته است. اصلی‌ترین نکاتی که باید هنگام کار با این دستگاه رعایت شود، بدین شرح است:

- حمام آب گرم دستگاه از جنس اکریلیک است؛ از این رو برای شست‌وشوی آن، افزودنی‌های تمیزکننده ملاپیم را به کار گیرید و از الکل و استن استفاده نکنید؛
- برای پُر کردن حمام آب، از آب دیونیزه استفاده کرده و در صورت لزوم به آن پایدارکننده اضافه کنید؛
- حمام آب و سیستم حرارتی را در سطح مشابهی قرار دهید تا هم‌سطح باشند؛
- هرگاه داخل لوله‌های اتصالی حباب ایجاد شد، با اعمال فشارهای جزئی مقطعی حباب‌ها را ذره‌ذره از سیکل خارج کنید.

2. روش عملیات

در این پژوهش، روی قرص زولوفت ایرانی در مقایسه با نمونه خارجی کار شده است. شیوه کار بر اساس روش عمومی فارماکوپه اروپا و در شرایط زیر امکان‌پذیر می‌شود:

2-1. مرحله اسیدی

تهیه محیط انحلال: محیط انحلال 900 میلی لیتر اسید کلریدریک 0/1 نرمال بوده است. بررسی انحلال در مرحله اسیدی: بر اساس روش ارائه شده، از پارو با سرعت 50 دور در دقیقه استفاده شده است. دمای محیط انحلال روی 37 درجه سانتی گراد تنظیم و سپس شش عدد قرص از نمونه‌های داخلی و خارجی در ظروف انحلال قرار داده شده‌اند و در زمانی 45 دقیقه‌ای، نمونه‌برداری شده‌اند. مقدار ماده مؤثره آزاد شده با کمک دستگاه UV/VIS در طول موج 332 نانومتر اندازه‌گیری شده است.

جدول 1. درصد داروی آزاد شده پس از 45 دقیقه در محیط اسیدی

انحراف استاندارد	میانگین	6	5	4	3	2	1	شماره نمونه
0/0	0/00	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	نمونه دارویی
0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	نمونه شاهد

مطابق فارماکوپه اروپا در مرحله اسیدی، پس از گذشت 45 دقیقه هیچ یک از قرص‌ها نباید بیشتر از پنج درصد از داروی خود را آزاد کنند. همان‌طور که جدول 1 نشان می‌دهد، نمونه مورد آزمایش در محیط اسیدی در محدوده قابل قبول (کمتر از 5 درصد) بوده است و در عمل ماده مؤثره خود را آزاد کرده است.

2-2. مرحله بافری

تهیه محیط انحلال: محیط انحلال 900 میلی لیتر بافر فسفات که در pH برابر با 7/4 تثبیت شده است. بررسی انحلال در مرحله بافری: بر اساس روش ارائه شده، از پارو و با سرعت 50 دور در دقیقه استفاده شده است. دمای محیط انحلال روی 37 درجه سانتی گراد تنظیم و سپس شش عدد قرص مرحله اسیدی در ظروف انحلال قرار داده شده و در زمان‌های مختلف نمونه‌برداری و مقدار ماده مؤثره آزاد شده با کمک دستگاه اسپکتروفوتومتر در طول موج 332 نانومتر اندازه‌گیری شد.

2-3. تهیه محلول‌های استاندارد و رسم منحنی کالیبراسیون

به منظور صحت‌گذاری شاخص اندازه‌گیری در محدوده مورد آنالیز و سنجش میزان خطی بودن، غلظت‌های مشخصی از پودر ماده مؤثره استاندارد زولوفت تهیه و پس از رقیق کردن با محیط انحلال، میزان جذب آن‌ها در طول موج 332 نانومتر مورد مطالعه قرار گرفت که نتایج آن در جدول 2 آمده است. همچنین میزان واریانس آن 0/9859 است که نتیجه‌ای کاملاً قابل قبول به شمار می‌آید.

جدول 2. نتایج منحنی کالیبراسیون

جذب	900mg/ml
0	0
0/144	100
0/289	200
0/360	250
0/428	300
0/568	400
0/720	500

جدول 3. درصد داروی آزادشده زولوفت پس از 45 دقیقه

	1	2	3	4	5	6	میانگین	انحراف استاندارد نسبی
نمونه دارو	103/4	104/5	105/2	101/3	103/1	103/0	103/4	1/35
استاندارد دارو	100/5	100/0	97/5	99/3	102/2	100/1	99/77	1/27

بر اساس روش ارائه شده در فارماکوپه اروپا، تمامی قرص‌ها باید در این مرحله دست کم هشتاد درصد از ماده مؤثره خود را در محیط آزاد کرده باشند. همان‌طور که جدول بالا نشان می‌دهد تمامی نمونه‌ها در محدوده قابل قبول هستند.

2-4. روند انحلال

به منظور بررسی روند انحلال فرآورده، در زمان‌های ده، پانزده، سی و 45 دقیقه نمونه‌برداری به عمل آمد و درصد داروی آزادشده محاسبه شد که نتایج آن در جداول 4 و 5 نشان داده شده است.

جدول 4. درصد زولوفت آزادشده در زمان‌های مختلف (نمونه داخلی)

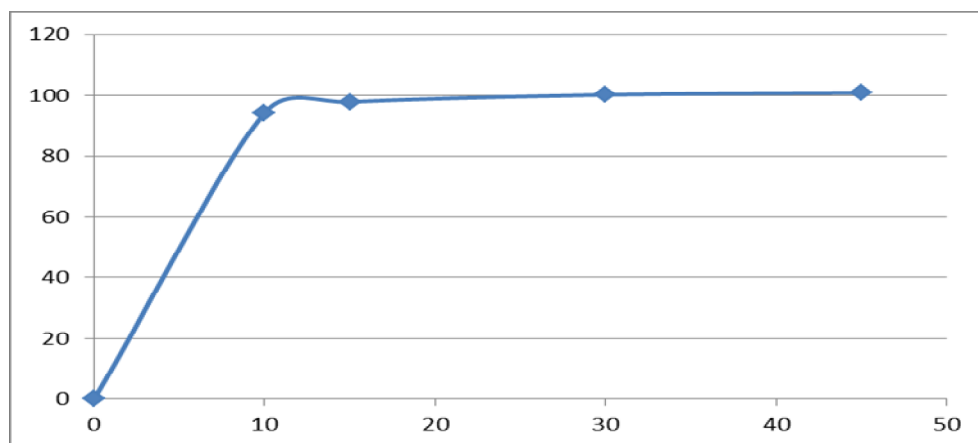
زمان (دقیقه)	1	2	3	4	5	6	میانگین	انحراف استاندارد نسبی (درصد)
10	93/7	94/9	94/9	94/2	94/1	94/1	94/3	0/51
15	97/9	97/7	98/0	98/1	97/5	97/9	97/8	0/22
30	100/2	100/2	100/3	99/7	100/6	100/4	100/2	0/45
45	101/1	101/2	101/3	100/4	100/4	101/4	100/9	0/45

جدول 5. درصد زولوفت آزادشده در زمان‌های مختلف (نمونه خارجی)

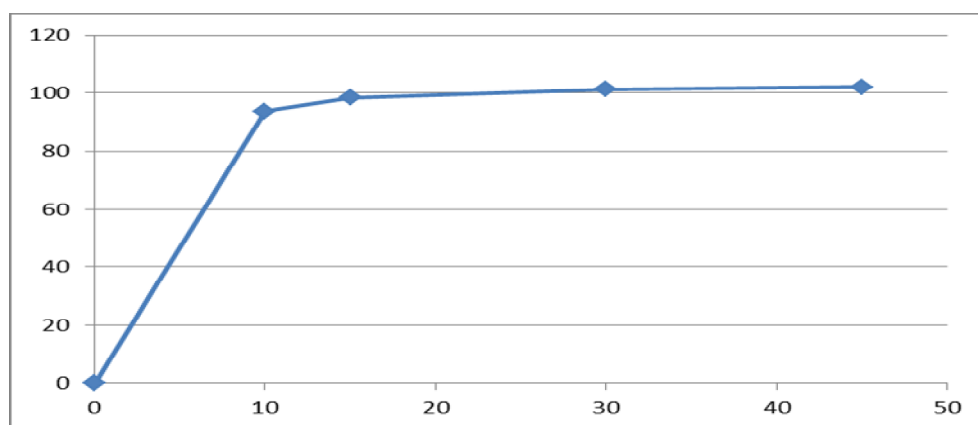
زمان (دقیقه)	1	2	3	4	5	6	میانگین	انحراف استاندارد نسبی (درصد)
10	94/2	95/2	94/5	92/3	92/5	93/5	93/7	1/22
15	98/5	98/2	99/1	97/9	98/2	98/1	98/3	0/43
30	101/2	99/8	101/2	101/3	102/1	101/9	101/2	0/79
45	102/3	102/5	101/5	101/4	101/2	102/6	101/9	0/61

برای مشاهده بهتر، روند انحلال را با نمودار ترسیم کرده‌ایم که نتایج آن جدول‌های 6 و 7 هستند.

جدول 6. روند انحلال قرص زولوفت داخلی



جدول 7. روند انحلال قرص زولوفت خارجی



3. بررسی آزمون دیسولوشن

نتایج حاصل از آزمون دیسولوشن و بررسی روند انحلال روی قرص زولوفت 50 میلی گرمی نشان می‌دهد قرص ساخته شده در محدوده قابل قبول فارماکوپه اروپا بوده و از آزادسازی مشابهی در مقایسه با نمونه معتبر خارجی برخوردار است.

4. تست Disintegration

برای بررسی تطبیق شیوه آزادسازی ماده مؤثره از فاز جامد به فاز مایع و چگونگی توزیع نسبی ماده مؤثره بین دو فاز، لازم است با کمک دستگاه Disintegration tester زمان لازم برای متلاشی شدن کامل قرص نیز چک شود. به همین منظور، شش قرص مورد مطالعه داخل دستگاه و محلول اسید کلریدریک یک‌دهم نرمال قرار گرفت. سپس گوی‌های مورد نظر تست انجام شد و زمان متلاشی شدن هر قرص به دست آمد (جدول 8).

جدول 8. مقایسه زمان آزادسازی از فاز جامد به مایع

	1	2	3	4	5	6	میانگین (دقیقه)	انحراف استاندارد نسبی (درصد)
نمونه داخلی	8/7	8/5	8/4	8/7	8/6	8/7	8/6	1/47
نمونه خارجی	9/6	9/5	9/6	10/0	9/9	9/8	9/7	2/02

5. نتیجه گیری

با مقایسه مقادیر جدول 8 مشاهده می‌شود که در حدود ده دقیقه طول می‌کشد تا ساختار جامد قرص داخلی و خارجی از بین برود و دچار تخریب شود (به ترتیب 8/6 و 9/7 دقیقه)؛ در عین حال، با مشاهده مقادیر جدول 4 و 5 در زمان ده دقیقه، از تست دیسولوشن و مقادیر درصد آزاد شده از ماده مؤثره بر اساس داده‌های اسپکتروفوتومتر محدوده فرابنفش که به ترتیب 94/3 و 93/7 هستند، مشخص می‌شود که پس از ده دقیقه، عمده ماده مؤثره در حدی که قرص را در محدوده مجاز برای ارائه در بازار مصرف قرار می‌دهد، از فاز جامد جدا و در فاز مایع توزیع می‌شود. این تطبیق به خوبی از روی منحنی‌های جدول 6 و 7 و شکست آن در محدوده ده دقیقه، قابل مشاهده است. در واقع همخوانی مناسبی از نظر فیزیکی و شیمیایی توسط دو سیستم شناسایی معتبر دارویی برقرار است که سبب ایجاد اطمینان از صحت اثرگذاری محصول قرص زولوفت می‌شود.

با توجه به نوع استفاده از این دارو که برای درمان افسردگی کاربرد دارد، این پروفایل برای آزادسازی، نشان‌دهنده تناسب خوبی بین اثرگذاری و مطلوبیت دارو است. (5,7,8)

منابع

1. صفری فرد، علی اصغر (1395)، مقدمه‌ای بر اصول بهینه تولید، تهران: زهد.
2. مهدی‌زاده، امیر (1394)، داروسازی صنعتی، جلد چهارم، تهران: انتشارات مؤسسه افق فارمد.
3. مهدی‌زاده، امیر (1394)، آزمایش‌های پایداری برای محصولات دارویی و مواد مؤثره دارویی، تهران: انتشارات مؤسسه افق فارمد.
4. مخبر، نغمه؛ آذرپژوه، محمودرضا؛ طلایی، علی (1389)، «مقایسه اثر درمانی دزیپرامین و سرتالین در افسردگی بیماران مبتلا به آلزایمر»، مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، زمستان، دوره 9، شماره 4.
5. نرگس‌السادات، زاهد؛ مرجان، شریفی؛ قسایی، مریم (1394)، «بررسی تأثیر سرتالین بر CPR بیماران مبتلا به افسردگی تحت همودیالیز مزمن»، مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، آذر و دی، دوره 58، شماره 9.
6. European Pharmacopoeia, 8th Edition, 2013, Vol. 149, pages: 79-87.
7. E. Vester-Blokland, H. Van oers (2002), Mirtazapine orally disintegrating tablets versus sertaline: Response and remission in a prospective onset-of-action trial, *European neuropsychopharmacology*, Vol. 12, supplement 3 October 2002.
8. Gholamhossein Sodeifian Seyed AliSajadian, Experimental measurement of solubility's of sertraline hydrochloride in supercritical carbon dioxide with /without menthol: Data correlation, *The Journal of supercritical fluids*, Vol. 149, pages: 79-87.

