مقاله پژوهشی

مجله دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، شماره (۲)، بهار ۱۳۶۹

فرمولاسیون قرص دیگوکسین بروش اسپری گرانولاسیون و اندازه گیری یکنواختی و سرعت حلالیت آن به دو روش اسپکتروفتوفلوریمتری و رادیو ایمنواسی

دکتر مرتضی رفیعی تهرانی * و دکتر علی بهرامی بیدونی

آزمایشگاه تحقیقات داروسازی صنعتی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

قرص های ۰/۲۵ میلی گرمی دیگوکسین، با پیش گرانولاسیونی از لاکتوز ـ نشاسته ذرت بکمک خمیر ۱۰% نشاسته وحلال حاوی دیگوکسین ساخته شد. در تهیه قرص A، گرانولهای لاکتوز ـ نشاسته ذرت بطور یکنواخت با محلول ۵% دیگوکسین در کلروفرم ـ اتانول (به نسبت حجمی ۲:۱) مرطوب گردید. قرص B بروش اسپری گرانولاسیون با استفاده از دستگاه فلویدایزدبد درایر (Fluidized Bed Drier) آزمایشگاهی مدل (Uniglatt) تهیه شد. یکنواختی هردو نوع قرص بروشهای اسپکتروفتوفلوریمتریک و رادیوایمنواسی (RIA) مورد آزمایش قرار گرفت. در روش اسپکتروفتوفلوریمتریک، فلورسانس مشتق دی هیدراته دیگوکسین که بوسیله ترکیب استروئید قلبی با هیدروژن پراکساید در اسید کلریدریک غلیظ ایجاد شده اندازه‌گیری شد. در حالیکه، در روش (RIA) محلول صاف شده تاغلظتی معادل ۲/۵ نانوگرم در میلی لیتر رقیق و سپس نمونه های مختلف محلول رقیق شده با استفاده از کیت دیگوکسین حاوی ^{125}I رادیواکتیو آزمایش و تعیین مقدار شد. حداقل دوازده قرص از هر گروه قرص دیگوکسین A و B از نظر سرعت حلالیت به هر دو روش RIA و اسپکتروفتوفلوریمتری آزمایش و با شش قرص از یک نمونه خارجی(C) مقایسه گردید. نتایج نشان میدهد که، اختلاف گویائی بین آزاد شدن دیگوکسین از سه فرآورده مختلف، وجود ندارد. همچنین بهره گیری از روش اسپری گرانولاسیون سبب تهیه و فرمولاسیون یکنواخت قرص دیگوکسین بطریق صنعتی میشود. ضمنا"، روش RIA به عنوان طریقی مطمئن برای آزمایش یکنواختی و حلالیت قرص دیگوکسین قابل استفاده است.

مقدمه

دیگوکسین جزء پرمصرف ترین گلیکوزیدهای قلبی در سالهای اخیر میباشد. این ماده، باعث افزایش انقباض قلب شده و بهمین علت در بیماران مبتلا به نارسائی احتقانی قلب بکارمیرود، همچنین کاهش ضربان بطنی را در فیبریلاسیون و فلوتر دهلیزی سبب میگردد (۱). تهیه قرص دیگوکسین بعلت اهمیت یکنواختی و خصوصیت حلالیت از سالها پیش مورد توجه خاص بوده است. از آنجائیکه، این قرص حاوی میزان کمی ازماده موثره (معمولا" ۰/۲۵ میلی گرم) است، به آزمایش دقیق یکنواختی نیاز میباشد. قرص دیگوکسین معمولا" به روش گرانولاسیون مرطوب و بکمک پرکننده و چسباننده مناسب تهیه میگردد، گرانولهای تهیه شده پس از خشک شدن، بصورت قرص متراکم میشود (۲ـ۴). قرص‌های دیگوکسین بروشهای گوناگونی نظیر، کلریمتریک، اسپکترو فتوفلوریمتریک، پولاروگرافیک، GLC و HPLC تعیین مقدار میشود (۵). روش رادیوایمنواسی (RIA) درمطالعات فراهمی زیستی دیگوکسین با دقت و حساسیت بالا مورد استفاده قرار گرفته بطوریکه، تا غلظت های نانوگرم در میلی لیتر این ماده را میتوان به این روش در سرم خون بیماران جستجو کرد. روش RIA بعنوان روشی رسمی جهت اندازه گیری سرعت حلالیت و یا تعیین یکنواختی قرص دیگوکسین توسط فارماکوپه آمریکا (USP) تائید نشده است. از آنجائیکه با این روش غلظت های بسیار کم دیگوکسین را میتوان در خون اندازه گیری نمود، این امکان وجود دارد که، این روش را بمنظوراندازه گیری غلظت دارو درقرص‌های

دیگوکسین نیز بکار برد (۵) . موضوع این مطالعه ، استفاده‌از روش اسپری‌گرانولاسیون برای‌تهیه فرمولاسیون یکنواخت‌قرص دیگوکسین و همچنین مقایسه روش اسپکتروفتوفلوریمتری با روش RIA جهت تعیین یکنواختی و میزان‌حلالیت‌قرص‌های دیگوکسین تهیه شده در آزمایشگاه و نمونه وارداتی میباشد .

بخش تجربی

مواد

لاکتوز ، نشاسته ذرت ، منیزیم استئارات و اسید اسکوربیک بکار رفته‌برطبق BP 80 و دیگوکسین‌مصرف شده از نوع کاملا" خالص و مطابق با استاندارد USP بود که از کارخانه ساندوز سوئیس تهیه گردید . متانول ، اتانول ، کلروفرم ،اسید کلریدریک غلیظ وهیدروژن پراکسایدازکارخانه مرک تهیه شد و کیت دیگوکسین ، جهت آزمایش RIA از کارخانه Amersham تهیه شد . نمونه خارجی (C)از بین قرص های وارداتی انتخاب گردید .

دستگاه ها

دستگاه سرعت حلالیت مدل Erweka DT6 مجهز به Paddle و Basket ،بن‌ماری ترموستات‌دار Memert ،شیکرمکانیکی Heidolph Type 54111، اسپکتروفتوفلوریمتر Perkin Elmer مدل Mt.F44A، دستگاه فلویدایزدبددرایر (Fluidized Bed Drier) مدل آزمایشگاهی Uniglatt ،الک‌های مختلف آزمایشگاهی استاندارد ، مخلوط کن آزمایشگاهی Erweka، دستگاه پرس قرص سازی تک سنبه آزمایشگاهی Erweka مدل EKO ، سختی سنج مدل Erweka ، سانتریفوژ مدل Hettich Universall II ، دستگاه صافی غشاءای ۴۷میکرونی Millipore،کاغذصافی‌های۰/۲۲ میکرونی Millipore، گاماکانتر مدل Picker Twin Scaler 2 در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفت . همچنین برای انجام کارهای آماری و رسم هیستوگرام‌ها ازکامپیوتر سازگار با IBM استفاده شد .

فرمولاسیون قرص ها

دو فرمولاسیون A و Bبا پیش گرانولاسیون مخلوط لاکتوز ـ نشاسته ذرت (به نسبت وزنی ۱:۱۰) بکمک خمیر نشاسته ۱۰% و سپس‌افزایش محلول ۵% دیگوکسین درکلروفرم اتانول (به نسبت حجمی ۱:۲) تهیه شد . قرصA بکمک دست و با افزایش متناوب محلول حاوی دیگوکسین بر روی گرانولهای خشک شده تهیه گردید ، در حالیکه قرص B با استفاده‌ازدستگاه‌فلویدایزدبددرایروروش‌اسپری گرانولاسیون تهیه شد .سپس‌گرانولها با سایرمواد کناری (نشاسته‌ذرت و منیزیم استئارات) مخلوط شده و بکمک سنبه های ۶ میلی متری ، بصورت قرص های ۱۰۰میلی گرمی متراکم گردید .

یکنواختی قرص ها

سی عدد قرص ازهر نمونه‌فرمولاسیون A وB انتخاب و موردآزمایش قرار گرفت .ده قرص‌به تنهائی بروش اسپکتروفتوفلوریمتری وده قرص به تنهائی‌بروش RIA از هرنمونه ساخت‌اندازه‌گیری‌شدودرصورتیکه‌خارج‌ازمیزان۱۱۵- ۸۵%- بود ، بقیه قرص ها نیز بطور انفرادی به هر دو روش مورد آزمایش قرار میگرفت . قرص ها را پس از خرد کردن ، در الکل حل کرده و آزمایش بر روی محلول صاف شده‌انجام گرفت .

حلالیت قرص ها

حلالیت حداقل دوازده قرص از هریک از فرمولاسیون های A و B و شش قرص از یک نمونه خارجی C بروش شماره یک USP و با استفاده از Basket و طبق دستور این فارماکوپه اندازه گیری و میزان دیگوکسین آزاد ، پس از صاف کردن محلول به دو روش RIA و اسپکتروفتوفلوریمتری تعیین شد .

محلول رفرانس استاندارد دیگوکسین

پودر دیگوکسین استاندارد بمدت یکساعت در حرارت ۱۰۵ درجه سانتیگراد خشک و در یک دسیکاتور شیشه‌ای مجهز به خلاء تا تهیه محلول ،نگهداری شد .محلول (۲۵ میکروگرم در میلی لیتر) استاندارد با الکل تهیه ودر حرارت اطاق نگهداری گردید .

روش آزمایش اسپکتروفتوفلوریمتری

برای انجام آزمایش در هر نوبت ، حداقل دونمونه برای تعیین یکنواختی قرص ها و دو نمونه برای تعیین میزان حلالیت آنها مورد استفاده قرار گرفت .نمونه ها را ابتدا

صاف کرده و پس از افزودن اسید کلریدریک غلیظ و هیدروژن پراکساید در متانول ، فلورسانس ایجاد شده به کمک دستگاه اسپکتروفتوفلوریمتر اندازه گیری گردید . اسیدکلریدریک ۰/۶% به عنوان بلانک ، مورد استفاده قرار گرفت . طول موج تحریک (القاء) بکار رفته دراین روش ۳۵۰ نانومتر و طول موج اندازه گیری بکار رفته ۴۹۰ نانومتر بود (۲) .

روش آزمایش RIA

برای انجام آزمایش در هر نوبت ، حداقل دونمونه برای تعیین یکنواختی قرص ها و دو نمونه برای تعیین میزان حلالیت آنها مورد استفاده قرار گرفت . نمونه ها را پس از صاف کردن به لوله های پولی استیرن انتقال داده و با افزایش آنتی سرم دیگوکسین وآنتی ژن رادیواکتیو (دیگوکسین ^{125}I) و اختلاط مکانیکی و سانتریفوژ ، بکمک دستگاه گاماکانتر ، میزان رادیواکتیو باقیمانده درمحلولها اندازه‌گیری شد .

نتیجه و بحث

یکنواختی قرص ها

جدول شماره ۱ تعیین مقدار یکنواختی ، میانگین و انحراف معیار ، و نمودارهای ۱و۲ ، یکنواختی قرصهای دیگوکسین A و B (با وجود یکسان نبودن توزیع) را که بروش اسپکتروفتوفلوریمتری اندازه گیری شده ، نشان میدهد .

نتایج این جدول ونمودارها نشان میدهد که ، یکنواختی قرص های ساخته شده به هر دو روش ، در محدوده قابل قبول USP بوده و اختلاف بین دو میانگین در سطح اشتباه ۵% معنی دار نیست . جدول شماره ۲ و شکل شماره ۱ مقایسه یکنواختی قرص های B را که به هردوروش اسپکتروفتوفلوریمتری و RIA اندازه گیری شده ، نشان میدهد .

نتایج این جدول و منحنی ، نمایانگر عدم اختلاف آماری گویا بین دو روش آزمایش بکار رفته میباشد .

حلالیت

منحنی استاندارد حلالیت قرص دیگوکسین بروش اسپکتروفتوفلوریمتری و RIA در شکل های ۲ و ۳ نشان داده شده است ، که در مورد RIA با منحنی داده شده در کیت مطابقت کامل دارد .

مقایسه حلالیت قرص های A و B و C که بروش اسپکتروفتوفلوریمتری اندازه گیری شده نیز در جدول شماره ۳ ، نمودارهای ۳ ، ۴ ، ۵ و شکل ۴ آمده است . نتایج این مقایسه با استفاده از روش آنالیز واریانس ، اختلاف معنی داری را بین سه میانگین از نظر آماری نشان نمیدهد . جدول شماره ۴ مقایسه دو روش RIA و اسپکتروفتوفلوریمتری دراندازه‌گیری حلالیت قرص B (اسپری گرانولاسیون) را نشان میدهد ، براساس نتایج این جدول ، هیچ نوع اختلاف گویائی بین دو روش RIA و اسپکتروفتوفلوریمتری در اندازه‌گیری حلالیت قرص دیگوکسین دیده نمیشود .

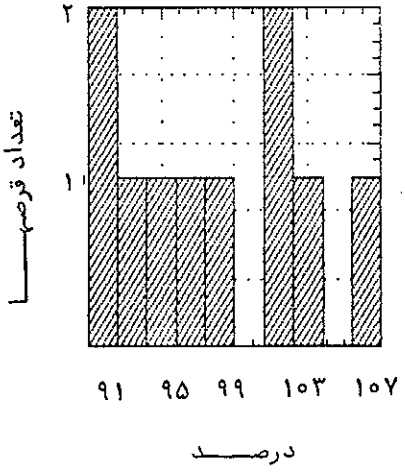
میزان حلالیت قرص های دیگوکسین B (جدول شماره ۴) بروش اسپکتروفتوفلوریمتری ، مقادیری بین ۲۳۱ میکروگرم (با بازیابی ۹۳/۳%) تا ۲۶۵ میکروگرم (با بازیابی ۱۱۰%) را نشان میدهد . درحالیکه با استفاده ازروش RIA ، مقادیری بین ۲۲۵ میکروگرم (با بازیابی ۹۳/۶۴%) تا ۲۶۰ میکروگرم (با بازیابی ۱۰۰/۳%) بدست میآید . میانگین بازیابی میزان حلالیت بروش اسپکتروفتوفلوریمتری معادل (۹۹/۷۲±۶/۷۶%) ودرروش RIA ، معادل (۹۶/۷۸±۲/۳۱%) میباشد . تعیین یکنواختی قرص های B (جدول شماره ۲) بروش اسپکتروفتوفلوریمتری مقادیری بین ۲۳۱ میکروگرم (با بازیابی ۹۳/۲۴%) تا ۲۶۰ میکروگرم (با بازیابی ۱۰۴/۶%) را نشان میدهد . در حالیکه تعیین یکنواختی با استفاده از روش RIA ، مقادیری بین ۲۳۵ میکروگرم (با بازیابی ۹۵/۹۲%) تا ۲۷۵ میکروگرم (با بازیابی ۱۰۷/۵%) را نشان میدهد . میانگین بازیابی میزان یکنواختی قرص B بروش اسپکتروفتوفلوریمتری معادل ۹۹/۱۷% و در روش RIA معادل ۱۰۱/۴۱% میباشد . بیسلی (Beasley) و همکاران (۵) ، یکنواختی دو نمونه قرص تجارتی را بروش های HPLC و RIA مقایسه نمودند . براساس گزارش این پژوهشگران ، میزان یکنواختی نمونه های انتخاب شده که بروش HPLC اندازه گیری شده بود ، مقادیری بین ۲۲۰ میکروگرم (با بازیابی ۸۸%) تا ۲۶۸ میکروگرم (با بازیابی ۱۰۷/۲%) رانشان میداد . در حالیکه ، میزان یکنواختی همین قرص‌ها هنگامیکه ، بروش RIA مورد آزمایش قرار گرفت مقادیری بین ۲۳۷ میکروگرم (با بازیابی ۹۴/۸%) تا ۲۶۱ میکروگرم (با بازیابی ۱۰۴/۴%) را نشان میداد . میانگین بازیابی میزان یکنواختی در روش HPLC معادل ۹۴/۲% و در روش RIA معادل

جدول شماره ۱ ــ مقایسه یکنواختی قرصهای A و B بروش اسپکتروفتوفلوریمتری

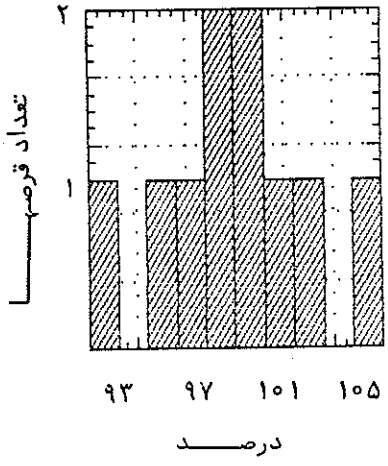
نمونه A	وزن قرص (میلی‌گرم)	مقدار دیگوکسین در هرقرص (میکروگرم)	% بازیابی	نمونه B	وزن قرص (میلی‌گرم)	مقدار دیگوکسین در هر قرص (میکروگرم)	% بازیابی
۱	۱۰۶	۲۷۵	۱۰۳/۸	۱	۱۰۰	۲۵۰	۱۰۰
۲	۱۰۵/۶	۲۵۰	۹۴/۷	۲	۱۰۳/۱	۲۵۰	۹۷
۳	۹۸/۹	۲۵۰	۱۰۱	۳	۱۰۰	۲۵۰	۱۰۰
۴	۱۰۳/۳	۲۷۵	۱۰۶/۵	۴	۱۰۱	۲۵۶	۱۰۱/۳۹
۵	۱۰۳/۷	۲۵۰	۹۶/۴	۵	۹۸	۲۶۰	۱۰۶/۱۲
۶	۱۱۰/۹	۲۳۴/۴	۹۲	۶	۹۹	۲۳۱	۹۳/۳۳
۷	۱۰۰/۴	۲۳۴/۴	۹۳/۴	۷	۹۹/۵	۲۵۰	۱۰۰/۵
۸	۹۷/۶	۲۳۵	۹۶/۳۱	۸	۱۰۰/۹	۲۵۰	۹۹/۱۱
۹	۹۸	۲۵۰	۱۰۲	۹	۱۰۳/۸	۲۵۰	۹۶/۳۴
۱۰	۱۰۲	۲۵۰	۹۸	۱۰	۱۰۱/۵	۲۵۰	۹۸/۵
میانگین	۱۰۱/۷۴	۲۵۰/۳۸	۹۸	میانگین	۱۰۰/۶۸	۲۴۶/۷	۹۹/۲۳
انحراف معیار ±	۲/۹۹	۱۴/۷۶	۴/۸	انحراف معیار ±	۱/۷۸۷	۷/۲۴	۳/۳۹۳

جدول شماره ۲ــ مقایسه یکنواختی قرصهای B به دو روش اسپکتروفتوفلوریمتری و رادیوایمونواسی (RIA)

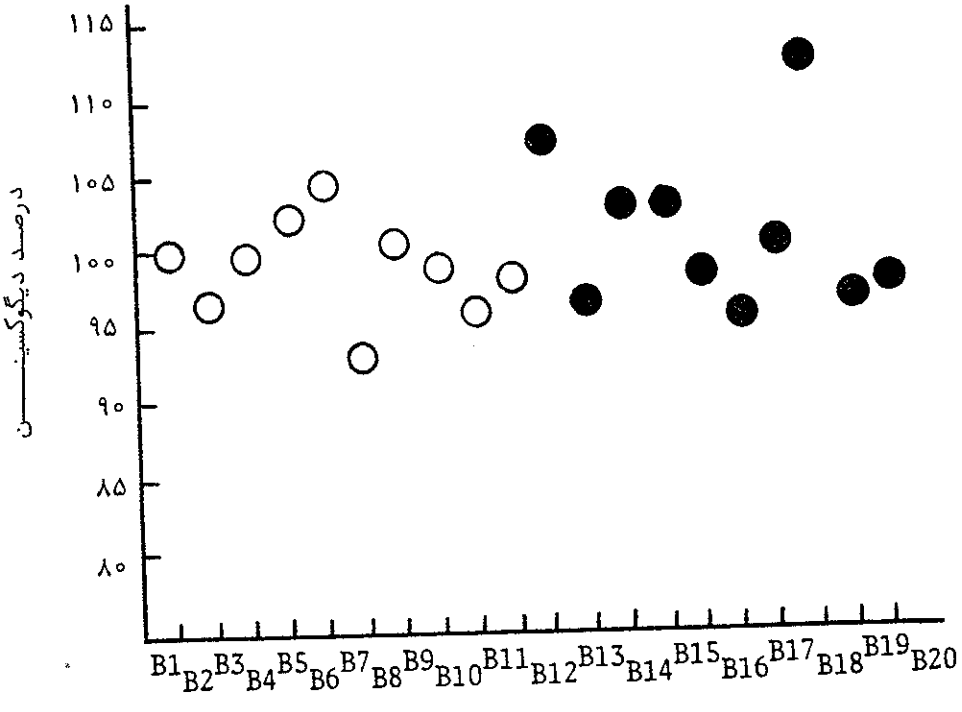
نمونه B	اسپکتروفتوفلوریمتری: وزن قرص (میلی‌گرم)	اسپکتروفتوفلوریمتری: مقدار دیگوکسین در هرقرص (میکروگرم)	اسپکتروفتوفلوریمتری: % بازیابی	نمونه B	RIA: وزن قرص (میلی‌گرم)	RIA: مقدار دیگوکسین در هرقرص (میکروگرم)	RIA: % بازیابی
۱	۱۰۰	۲۵۰	۱۰۰	۱	۱۰۱/۹	۲۷۵	۱۰۷/۵
۲	۱۰۳/۱	۲۵۰	۹۷	۲	۱۰۳/۴	۲۵۰	۹۶/۷۱
۳	۱۰۰	۲۵۰	۱۰۰	۳	۹۶/۷	۲۵۰	۱۰۳/۴۱
۴	۱۰۱	۲۵۶	۱۰۲/۵	۴	۹۶/۷	۲۵۰	۱۰۳/۴۱
۵	۹۸	۲۶۰	۱۰۴/۶	۵	۱۰۱/۴	۲۵۰	۹۸/۶۲
۶	۹۹	۲۳۱	۹۳/۲۴	۶	۹۸	۲۳۵	۹۵/۹۲
۷	۹۹/۵	۲۵۰	۱۰۰/۵	۷	۹۹/۴	۲۵۰	۱۰۰/۶
۸	۱۰۰/۹	۲۵۰	۹۹	۸	۹۷/۴	۲۷۵	۱۱۲/۹۳
۹	۱۰۳/۸	۲۵۰	۹۶/۳۶	۹	۱۰۳/۱	۲۵۰	۹۶/۹۹
۱۰	۱۰۱/۵	۲۵۰	۹۸/۵	۱۰	۹۷/۹	۲۴۰	۹۸/۰۶
میانگین	۱۰۰/۶۸	۲۴۶/۷	۹۹/۱۷	میانگین	۹۹/۵۹	۲۵۲/۵	۱۰۱/۴۱
انحراف معیار±	۱/۷۸۷	۷/۴۲۴	۳/۱۹۷	انحراف معیار±	۲/۶۳	۱۲/۹۶	۵/۴۷



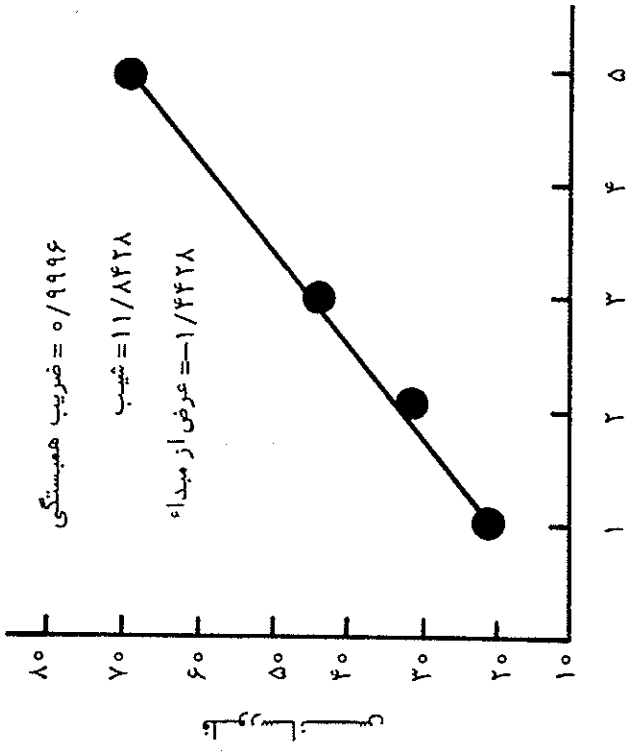
نمودار ۱ــ تعیین یکنواختی قرصهای دیگوکسین فرمولاسیون A بروش اسپکتروفتوفلوریمتری



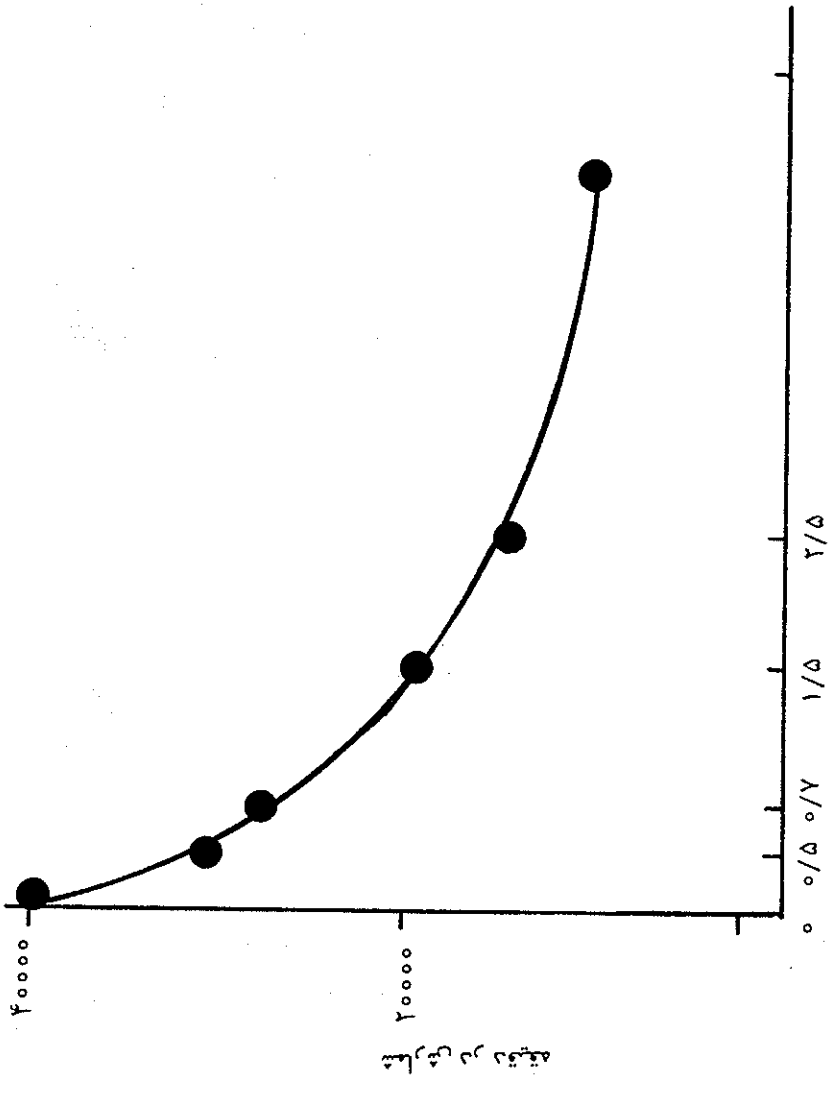
نمودار ۲ــ تعیین یکنواختی قرصهای دیگوکسین فرمولاسیون B بروش اسپکتروفتوفلوریمتری



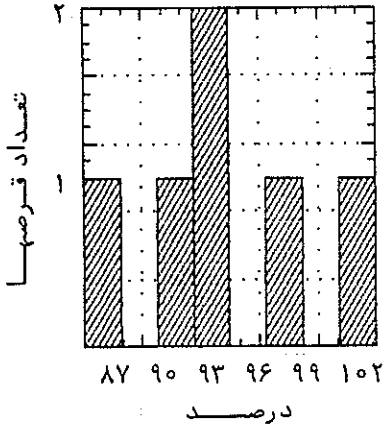
شکل ۱ــ مقایسه یکنواختی قرص های دیگوکسین فرمولاسیون B که به دو روش اسپکتروفتوفلوریمتری ○ و RIA ● اندازه‌گیری شده است .



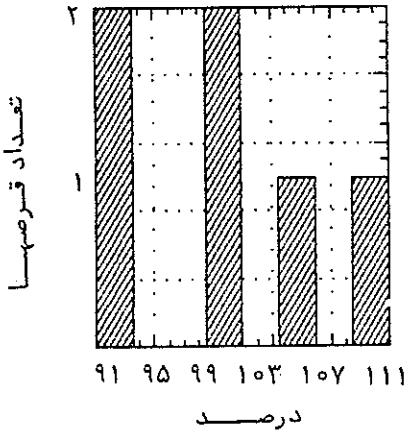
شکل ۲ـ منحنی استاندارد حلالیت گرد خالص دیگوکسین (بروش اسپکتروفتوفلوریمتری)



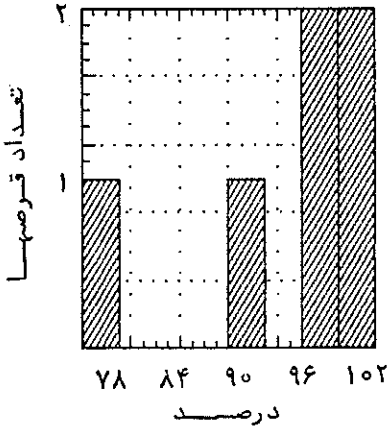
شکل ۳ـ منحنی استاندارد حلالیت گرد خالص دیگـــوکسیـــــن (بروش RIA)



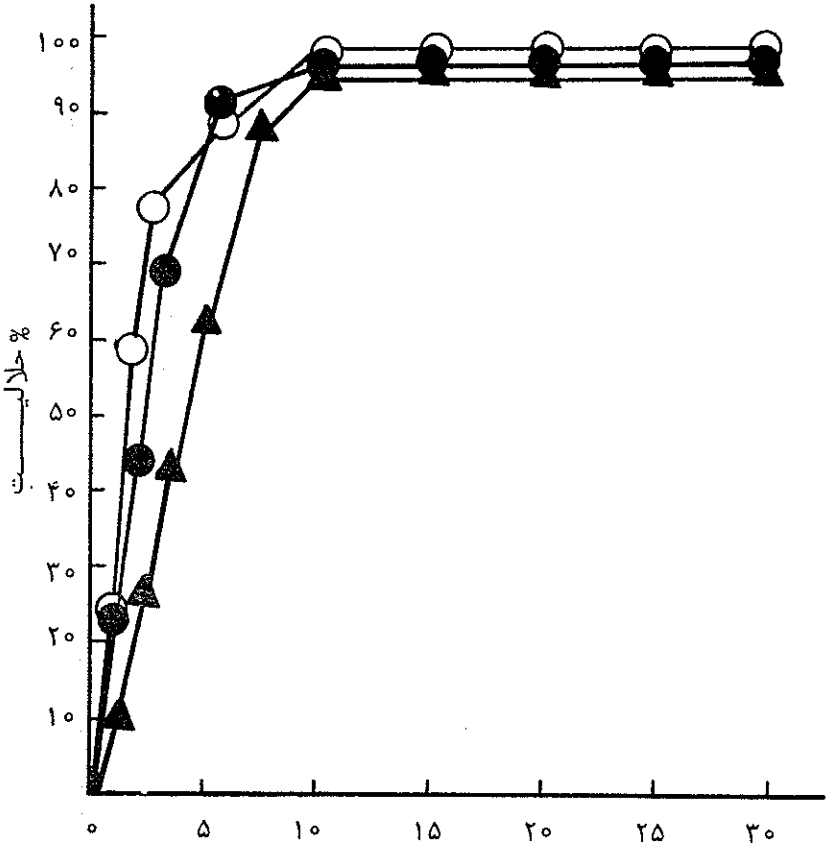
نمودار ۳ــ حلالیت قرصهای دیگوکسین فرمولاسیون A که بروش اسپکتروفتو ــ فلوریمتری اندازه گیری شده است .



نمودار ۴ــ حلالیت قرصهای دیگوکسین فرمولاسیون B که بروش اسپکتروفتو ــ فلوریمتری اندازه گیری شده است .



نمودار ۵ــ حلالیت قرصهای دیگوکسین فرمولاسیون C که بروش اسپکتروفتو ــ فلوریمتری اندازه گیری شده است .



شکل ۴ــ سرعت حلالیت قرص های دیگوکسین A ○، B ● و C ▲ که بروش اسپکتروفتوفلوریمتری اندازه گیری شده است .

جدول شماره ۳ـ مقایسه حلالیت قرصهای A و B و C بروش اسپکتروفتوفلوریمتری

نمونه A	وزن قرص (میلی‌گرم)	% بازیابی	نمونه B	وزن قرص (میلی‌گرم)	% بازیابی	نمونه C	وزن قرص (میلی‌گرم)	% بازیابی
۱	۱۰۱/۹	۹۲	۱	۹۹	۹۳/۳	۱	۱۱۳/۳	۹۱/۴۲
۲	۱۰۰/۴	۹۳/۳۸	۲	۱۰۰/۶	۹۱/۸	۲	۱۱۳/۲	۹۹/۸۲
۳	۱۰۳/۷	۹۶/۴۳	۳	۱۰۳/۲	۱۰۴	۳	۱۱۴/۹	۷۸/۶۸
۴	۱۰۵/۶	۸۷/۹۳	۴	۱۰۷/۵	۱۰۰/۱	۴	۱۱۵/۸	۹۷/۵۸
۵	۱۰۶	۹۴/۳۴	۵	۱۰۰/۹	۹۹/۱	۵	۱۱۱/۶	۱۰۱/۴۳
۶	۹۸/۹	۱۰۱/۱۱	۶	۹۷/۷	۱۱۰	۶	۱۱۵/۷	۹۷/۶۶
میانگین	۱۰۲/۷۵	۹۴/۲۰	میانگین	۱۰۱/۴۸	۹۹/۷۲	میانگین	۱۱۴/۰۸	۹۴/۴۳
انحراف معیار±	۲/۸۵	۴/۴۲	انحراف معیار±	۳/۴۸	۶/۷۶	انحراف معیار±	۱/۶۶	۸/۴۳

جدول شماره ۴ــ مقایسه حلالیت قرصهای B به دو روش اسپکتروفتوفلوریمتری و (RIA)

نمونه B	RIA			اسپکتروفتوفلوریمتری		
	وزن قرص (میلی‌گرم)	مقدار دیگوکسین در هرقرص (میکروگرم)	% بازیابی	نمونه B	وزن قرص (میلی‌گرم)	مقدار دیگوکسین در هرقرص (میکروگرم)	% بازیابی
۱	۹۶/۳	۲۲۵	۹۳/۴۶	۱	۹۹	۲۳۱	۹۳/۳
۲	۱۰۰/۸	۲۴۰	۹۵/۲۴	۲	۱۰۰/۶	۲۳۱	۹۱/۸
۳	۹۹	۲۴۰	۹۷	۳	۱۰۳/۲	۲۶۹	۱۰۴
۴	۱۰۱	۲۴۵	۹۷/۰۳	۴	۱۰۷/۵	۲۶۹	۱۰۰/۱
۵	۱۰۳/۷	۲۶۰	۱۰۰/۳	۵	۱۰۰/۹	۲۵۰	۹۹/۱
۶	۹۸/۳	۲۴۰	۹۷/۶۶	۶	۹۷/۷	۲۶۹	۱۱۰
میانگین	۹۹/۸۵	۲۴۱/۶۷	۹۶/۷۸	میانگین	۱۰۱/۴۸	۲۵۳/۱۷	۹۹/۷۲
انحراف معیار±	۲/۵۶	۱۱/۲۵	۲/۳۱	انحراف معیار±	۳/۴۸	۱۸/۶۸	۶/۷۶

۱۰۱٪ بود. بنظراین پژوهشگران، با توجه‌به‌اینکه دیگوکسین مانع از اتصال آنتی ژن رادیواکتیو به آنتی سرم به همان شیوه عمل دیگوکسین موجود در سرم خون شده و غیر از دیگوکسین هیچ ماده دیگری در این واکنش دخالت نمیکند، نزدیکی نتایج تعیین مقدار دیگوکسین به دو روش HPLC و RIA قابل پیش بینی بوده است. صاف کردن محلولها در این آزمایش ها، سبب جدا شدن بسیاری از مواد جانبی موجود در فرمولاسیون قرص میگردد. USP میزان یکنواختی قرص دیگوکسین را در محدوده ۱۱۵-۸۵٪ مجاز دانسته و حلالیت این قرص ها را نیز بمیزان حداقل ۶۵٪ در مدت ۶۰ دقیقه با استفاده از روش I (Basket) تعیین کرده است (۶). بررسی های انجام شده در این پژوهش نشان‌داد که نتایج تعیین مقدار دیگوکسین بدو روش RIA و اسپکترو-فتوفلوریمتری بهم‌نزدیک میباشد. میزان حلالیت ویکنواختی محتوی هر دو فرمولاسیون A و B پس از آزمایش بهر دوروش RIA و اسپکتروفتوفلوریمتری مناسب بوده و با استاندارد USP مطابقت کامل دارد. با توجه به نتایج این تحقیق و گزارشات تحقیقاتی پژوهشگران دیگر، RIA را میتوان بعنوان روشی دقیق، مطمئن، حساس و همطراز با روش های متداول فارماکوپه‌ای جهت اندازه‌گیری یکنواختی و حلالیت قرص های دیگوکسین بکار برد. این پژوهش همچنین، سهولت استفاده از روش صنعتی اسپری گرانولاسیون و دقت و کاربرد این روش در فرمولاسیون یکنواخت قرص دیگوکسین را بخوبی نشان میدهد.

منابع

1- Goodman and Gilmans The Pharmacological Basis of Therapeutics; 7th edition; Macmillan: New york, 1985; Volume 1; PP 716- 747.

2- Fletcher, S. ; Summer, R. S. S. Afr. Med. J. 1980,57,531-533.

3- Cullen, L. F. ; Packman, D.L., Papariello, G.P.J. Pharm. Sci. 1970,59, 697-699.

4- Kingsley, NG; McCredie, R. M. Med.J.Aust. 1974,1,688-700.

5- Beasley, M.W. ; Skierkowski, P.; Cleary, R.W.; Jones, A. B.; Kibbe, A.H. J.Pharm.sci. 1983,72,505-508.

6- The United States Pharmacopeia, USP XXII. The National Formulatory, NFXVII United States Pharmacopeial Convention: Rockville, MD. 1990; pp 440,1618 .

توضیحات

از مسئولین محترم‌آزمایشگاه بیمارستان شهیدرجائی دانشگاه علوم پزشکی ایران برای فراهم کردن امکان انجام‌آزمایش RIA بدین وسیله سپاسگزاری میشود. همچنین، از مسئولین محترم دانشکده علوم تغذیه و خواربار وزارت بهداشت برای استفاده از دستگاه اسپکتروفتوفلوریمتر آن سازمان‌نهایت امتنان بعمل میآید. ضمنا "از کمک های خانم دکتر طیبه تولیت، خانم مهری شریف و خانم سیده اکرم راستگوی حقی در تدوین‌وتایپ مقاله سپاسگزاری میشود.

Title : Dissolution Behavior and Content Uniformity of An Improved Tablet Formulation Assayed by Spectrofluorometric and RIA Methods.

Authors: Morteza Rafiee-Tehrani and Ali Bahrami.

Address: Dept. of Industrial Pharmacy, College of Pharmacy, Medical Sciences University of Tehran, Tehran 14, Iran.

Abstract

Digoxin 0.25 mg tablets were manufactured by pregranulation of lactose-corn starch with 10% corn starch paste and deposition of solvent on pregranules to make digoxin granules. In the preparation of tablet A, granules of lactose-corn Starch was uniformly moistened with a 5% chloroform-ethanol solution (2:1v/v) of digoxin by a simple blending. Tablet B was produced by spray granulation system on which the solvent was sprayed on the granules of lactose-corn starch by utilization of a laboratory size fluidized bed drier (Uniglatt) . The content uniformity and dissolution of both tablets were determined by the spectrofluorometric and radio-immunoassay (RIA) method modified for the assay of tablet solutious. One available commercially brand of digoxin tablet (C) was included in dissolution study for comparison. For the spectrofluorometric method the technique is based on the fluorometric measurenent of the dehydration product of the cardiotonic steroid resulting from its reaction with hydrogen peroxide in concentrated hydrochloric acid. For the RIA method, the filtrate was diluted to theoretical concentration of 2.5 ng/ml. Aliquots of this dilution were then assayed for digoxin content using a commercial digoxin^{125}I RIA kit. Results from both assay methods were extrapolated to the total tablet content and compared with the labeled amount of 20 individual tablets. All tablet assay results were within the USP standards for the content uniformity and dissolution of individual. The individual tablet deviations from labeled amount by RIA method were smaller when compared with the spectrofluorometric method.There was no significant difference between the release of digoxin from three products, and thus it is suggested that the Procedure B could be easily applied for manufacturing of digoxin tablets in industrial scales.It was also concluded that,the RIA method could be used for the digoxin tablet determination.