

کنترل فیزیوشیمیایی قرص های استیل سالیسیلیک اسید موجود در بازار دارویی ایران

دکتر مهدی رضائی فر^۱، دکتر مهدی انصاری^۱ و دکتر بهروز سلطانی^۲

خلاصه

در این بررسی، خصوصیات فیزیوشیمیایی فرآورده های استیل سالیسیلیک اسید موجود در بازار دارویی ایران، مشتمل بر محصولات ۱۰ کارخانه با ۱۴ محصول و از هر محصول ۳ سری تولیدی که جمعاً ۴۲ فرآورده را در بر می گیرد، مورد مطالعه قرار گرفت. پارامترهای فیزیوشیمیایی مطالعه شده شامل سختی، درصد فرسایش، درصد رطوبت، مقدار سالیسیلیک اسید آزاد، یکنواختی محتوی، مقدار ماده مؤثره، زمان باز شدن و درصد آزاد شده بود. نتایج حاصل از این بررسی نشان می دهد که قرص های ۱۰۰mg استیل سالیسیلیک اسید از نظر درصد رطوبت و زمان باز شدن با یکدیگر تفاوت معنی داری ($p < 0/001$) دارند. قرص های ۳۲۰mg محصول کارخانجات مختلف نیز از نظر کلیه پارامترهای فیزیوشیمیایی بررسی شده به جز درصد فرسایش تفاوت آماری معنی داری نشان دادند. در گروه قرص های ۵۰۰mg میکروکوئند هیچ گونه تفاوت معنی داری در سطح $P < 0/05$ مشاهده نشد. اما قرص های ۵۰۰mg ساده از نظر سختی، درصد رطوبت و مقدار ماده مؤثره تفاوت معنی داری داشتند ($P < 0/05$). گروه های مختلف قرص ها، از نظر درصد فرسایش تفاوت کمتری نشان دادند (به جز قرص های ۵۰۰mg کدئینه)، حال آن که پارامترهایی از قبیل درصد رطوبت، زمان باز شدن و مقدار ماده مؤثره و آزاد شده، اغلب در گروه های مختلف تفاوت قابل ملاحظه ای ($p < 0/05$) نشان دادند.

واژه های کلیدی: استیل سالیسیلیک اسید، سختی، درصد رطوبت، یکنواختی محتوی، زمان باز شدن، درصد آزاد شده

۱- عضو هیأت علمی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان

۲- دکتر داروساز

مقدمه

استیل‌سالیسیلیک‌اسید (ASA) جایگاه ویژه‌ای در دنیای پزشکی داشته و با وجود مسکن‌های بسیار قوی و مدرن، هنوز بیشترین کاربرد را دارد. این دارو به عنوان ضد تب و ضد درد خصوصاً در دردهای عضلانی، بعد از جراحی و صدمات، قاعدگی دردناک، بدخیمی‌ها، سرماخوردگی و بیماری‌های تنفسی، آرتريت روماتوئید، تب حاد روماتیسمی و نیز به عنوان ضد درد در دندانپزشکی کاربرد دارد (۳،۴،۷،۱۲). ASA در بازار دارویی به صورت قرص وجود دارد و اثربخشی و کیفیت آن تحت تأثیر خصوصیات فیزیکی شیمیایی ماده مؤثره و شکل دارویی قرار می‌گیرد (۱۱). آسپیرین نام تجاری استیل‌سالیسیلیک‌اسید (ASA) است که به دلیل عمومیت کاربرد با همین نام در اغلب منابع علمی مصطلح گشته است. نگاهی به ساختمان شیمیایی آن نشان می‌دهد که این دارو به رطوبت حساس بوده و در اثر هیدرولیز که راه عمده تخریب آن نیز محسوب می‌گردد، به سالیسیلیک‌اسید و استیک‌اسید تبدیل می‌شود (۲،۱۴) که این تبدیل کاهش اثرات درمانی و افزایش عوارض جانبی دارو را به همراه دارد (۴). از این رو ASA عمدتاً به صورت اشکال جامد در بازار دارویی موجود است. از جمله مهم‌ترین عوارض این دارو، ایجاد اختلالات گوارشی است که عمدتاً به علت اثرات موضعی بوده و با تمهیداتی از قبیل میکروکوتد کردن می‌توان این عوارض را تا حد قابل توجهی کاهش داد. برای تعیین کیفیت و یکسان بودن محصولات مختلف، فرآورده‌های حاوی ASA از نظر خصوصیات انحلال خارج بدنی، مقدار ماده مؤثره و همچنین بعضی آزمون‌های فیزیکی مورد ارزیابی قرار می‌گیرند. نیکولیک و همکارانش (۱۱) قرص‌های تجاری ASA موجود در بازار دارویی یوگسلاوی را مورد مطالعه خارج بدنی قرار داده‌اند. مطالعه مشابهی نیز توسط ژول و همکارانش (۵،۶،۸،۹) به صورت یک طرح ملی بر روی ۱۷۰ نمونه شامل ۵۸ فرمولاسیون از ۳۸ کارخانه مختلف و ۳۴ نمونه خالص ASA از ۱۲ سازنده در آمریکا صورت گرفت. پارامترهای فیزیکی شیمیایی که در فارماکوپه‌ها برای کنترل این دارو ذکر شده شامل اندازه‌گیری ماده مؤثره، مقدار سالیسیلیک‌اسید آزاد و زمان انحلال داروست (۱،۱۵)، که در مطالعات فوق به آنها اشاره شده است. خصوصیات فیزیکی شیمیایی دیگر مثل سختی، فرسایش، زمان باز شدن، یکنواختی محتوا و درصد رطوبت که بر کارایی بیولوژیکی دارو مؤثر می‌باشند، نیز به طور مداوم چه در آزمایش‌های مربوط به محصول نهایی و چه در آزمایش‌های کنترل حین تولید مورد بررسی قرار می‌گیرند (۱۰). از آنجا که هر

دارو به هنگام مصرف از راه غیر عروقی، ابتدا باید در مایعات بیولوژیک محل جذب حل گردد، برخی از پارامترها مثل زمان انحلال و درصد آزاد شده در زمان معین می‌تواند کارایی دارو را از نظر وسعت و شدت جذب تحت تأثیر قرار دهد و در واقع جزء تست‌های برون‌تنی (In Vitro) برای پیش‌بینی وضع درون‌تنی (In Vivo) فرآورده به حساب می‌آید (۱۳).

در این مطالعه نیز پارامترهای فیزیکی شیمیایی شامل سختی، درصد فرسایش، درصد رطوبت، مقدار سالیسیلیک‌اسید آزاد، یکنواختی محتوی، میزان ماده مؤثره، زمان باز شدن و درصد آزاد شده در زمان معین مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد، وسایل و تجهیزات

پودر خالص استیل‌سالیسیلیک‌اسید، BP؛ پودر خالص اسیدسالیسیلیک، USSR؛ استات سدیم تری‌هیدرات، اسید استیک گلاسیال، فسفات پتاسیم متوبازیک، اتانل ۹۶ درجه، سود و اسید کلریدریک ساخت کارخانه مرک؛ قرص استیل‌سالیسیلیک‌اسید از تمام شرکت‌ها؛ دستگاه سختی سنج SCHELUNIGER مدل 4M؛ دستگاه فرسایش سنج ERWEKA؛ دستگاه سنجش زمان باز شدن ERWEKA؛ دستگاه اندازه‌گیری سرعت انحلال ERWEKA؛ ترازوی دقیق آنالیتیکال SARTORIOUS با حساسیت ۰/۰۰۰۱ گرم؛ آون مجهز به سیستم حرارتی و خلاء؛ اسپکتروفتومتر مرئی - ماوراء بنفش PERKIN-ELMER؛ pH متر BECKMAN؛ شیشه آلات مختلف و برخی تجهیزات معمول آزمایشگاهی.

روش بررسی

در این مطالعه، فرآورده‌ها (دارای تاریخ ساخت یا انقضای نزدیک به هم)، به صورت تصادفی از بازار دارویی انتخاب شدند و از هر فرآورده ۳ سری تولیدی (Batch No) و هر سری به طور جداگانه مورد آزمایش قرار گرفت. جمعاً محصولات تولیدی ۱۰ کارخانه داخلی مشتمل بر ۱۴ محصول از نظر پارامترهای فیزیکی شیمیایی مورد بررسی قرار گرفتند (جدول ۱).

فرآورده‌های کارخانجات مختلف، در جدول ۱ از A تا L کد گذاری شده و برای محصولات مختلفی که توسط یک سازنده عرضه می‌گردد کد مربوط به آن سازنده اندیس عددی قرار گرفته است. جدول ۱ نشان می‌دهد که جمعاً ۱۴ نوع فرآورده قرص استیل‌سالیسیلیک‌اسید شامل ۴۲ محصول، مطالعه شده است. پارامترهای سختی (Hardness)، درصد فرسایش (Friability)، درصد رطوبت (Humidity)، مقدار سالیسیلیک‌اسید آزاد،

نتایج مربوط به درصد فرسایش، میانگین ۶۰ قرص می باشد.

روش اندازه گیری درصد رطوبت

به این منظور تعدادی قرص پودر گردید و در داخل آون، در حضور پنتوکسید فسفر قرار داده شد. وزن قرص ها تا رسیدن به حالت پایدار کنترل گردید. اختلاف وزن اولیه قرص و وزن نهایی آن برای محاسبه درصد رطوبت مورد استفاده قرار گرفت.

روش اندازه گیری زمان باز شدن

در این مورد تعداد ۶ قرص از هر محصول و هر سری تولیدی، (در کل برای هر فرآورده شامل سه سری تولیدی، ۱۸ قرص) در دستگاه مربوط، در داخل آب مقطر در دمای 37 ± 0.5 درجه سانتیگراد قرار داده و زمان باز شدن اولین و آخرین قرص ثبت گردید.

روش اندازه گیری درصد سالیسیلیک اسید آزاد

در این مورد از تشکیل کمپلکس دارو با سولفات آمونیم فریک و سپس اندازه گیری کمپلکس تشکیل یافته، استفاده شد.

روش اندازه گیری میزان ماده مؤثره

در این خصوص از روش تیتراسیون، طبق فارماکوپه انگلستان استفاده شده است (۱).

روش اندازه گیری درصد آزاد شده

از هر سری تولیدی هر کارخانه ۶ قرص در ۶ سل دستگاه انحلال شماره ۱ فارماکوپه آمریکا (۱۵) (روش Basket) قرار داده و بعد از ۳۰ دقیقه میزان ماده مؤثره حل شده با روش اسپکتروفتومتری مرئی - ماوراء بنفش اندازه گیری شد. لازم به ذکر است در مورد قرص های میکروکوئد (MC)، بررسی درصد آزاد شده و محیط های انحلال با قرص های معمولی متفاوت است و آزمایش های انحلال هم در $pH=1/2$ و هم در $pH=7/5$ انجام می گیرد و اندازه گیری درصد آزاد شده به این ترتیب انجام می شود که ابتدا دارو یک ساعت در محلول با $pH=1/2$ نگهداری شده و هیچ ماده ای نباید آزاد کند، سپس دارو در $pH=7/5$ نگهداری و در زمان های ۳۰، ۶۰ و ۱۵۰ دقیقه نمونه برداری شده و غلظت و به دنبال آن مقدار داروی آزاد شده محاسبه می گردد.

یکنواختی محتوی (Content Uniformity)، میزان ماده مؤثره، زمان باز شدن (Disintegration Time) و درصد آزاد شده در زمان معین (Percent Released)، به صورتی که در زیر آمده است با استفاده از روش های رسمی [فارماکوپه آمریکا (USP) (۱۵) و انگلستان (BP) (۱)] مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج، به صورت میانگین سه سری تولیدی، به طور یک جا در جدول مربوط گزارش شده است.

جدول ۱: شکل دارویی و کارخانه سازنده محصولات مورد بررسی که با کد مشخص شده اند.

ردیف	کارخانه سازنده	۱۰۰mg جویدنی	۳۲۵mg ساده	۵۰۰mg ساده	۵۰۰mg MC	۵۰۰mg کدینه
۱	A		*			
۲	B			*		
۳	C	C ₁	C ₂		C ₃	
۴	D	*				
۵	E				*	
۶	F		*			
۷	G		*			
۸	H	H ₁	H ₂	H ₃		
۹	I					*
۱۰	J					*

روش اندازه گیری سختی

برای اندازه گیری سختی قرص ها، تعداد ده قرص از هر کارخانه و هر سری تولیدی (یعنی برای سه سری تولیدی مجموعاً ۳۰ قرص) انتخاب شد و به وسیله دستگاه مخصوص سختی سنج Hardness Tester مورد آزمایش قرار گرفت. نتایج، میانگین ۳۰ قرص می باشد.

روش اندازه گیری درصد فرسایش

برای اندازه گیری درصد فرسایش، ۲۰ عدد قرص از هر محصول و هر سری تولیدی (جمعاً برای سه سری تولیدی ۶۰ قرص) توزین شده و در دستگاه مربوط قرار داده شد، سپس درصد فرسایش از فرمول زیر محاسبه گردید.

$$\text{درصد فرسایش} = \frac{A-B}{A} \times 100$$

A: وزن اولیه ۲۰ قرص

B: وزن ثانویه ۲۰ قرص

محاسبات آماری

تجزیه و تحلیل یافته‌ها با استفاده از ANOVA انجام شده است.

نتایج

نتایج حاصل از آزمایش‌های فوق به تفکیک نوع محصول (۱۰۰mg، ۳۲۵mg، ۵۰۰mg ساده، ۵۰۰mg میکروکوتد و ۵۰۰mg کدئینه) در جدول‌های ۲ تا ۷ آورده شده است.

جدول ۲: نتایج مربوط به قرص‌های ۱۰۰ میلی‌گرمی جویدنی

ردیف	فرآورده	سختی (کیلووند) (n=۳۰)	درصد فرسایش (n=۶۰)	درصد رطوبت	درصد SA آزاد (n=۱۸)	میزان ماده مؤثر (mg) (n=۳۰)	زمان باز شدن (ثانیه) (n=۱۸)
۱	C ₁	۵/۰۱±۰/۵۷	۰/۱۱	۳/۸۲	۰/۳	۱۰۷/۹±۲۵/۱	۷-۱۶
۲	D	۵/۹۲±۱/۰۰	۰/۱۹	۲/۷۰	۰/۲	۹۴/۸±۱۰/۴	۳-۱۴۸
۳	H ₁	۵/۸۲±۱/۱۸	۰/۸۹	۰/۰۶	۰/۳	۱۱۹/۲±۰/۶	۱۲-۲۱

جدول ۳: نتایج مربوط به قرص‌های ۳۲۵ میلی‌گرمی

پارامتر	محصول	A	C ₁	F	G	H ₁
سختی (کیلووند) (n=۳۰)	۹/۳۶±۱/۱۲	۴/۶۲±۰/۸۳	۶/۲۱±۱/۳۳	۶/۰۴±۱/۰۱	۹/۵۹±۱/۵۶	
درصد فرسایش (n=۶۰)	۰/۱۹۶	۰/۲۵۸	۰/۲۵۱	۰/۲۰۳	۰/۲۱۶	
درصد رطوبت	۰/۴۸	۰/۷۸	۰/۵۹	۰/۲۶	۱/۰۰	
زمان باز شدن (ثانیه) (n=۱۸)	۱۸-۳۲	۴-۱۴	۴-۹	۱۱-۳۲	۱۲-۲۱	
درصد SA آزاد (n=۱۸)	./۲	./۲	./۱	۰/۲	۰/۲	
میزان ماده مؤثره (mg) (n=۳۰)	۳۴۴±۲/۸	۳۱۴±۷/۵	۳۲۷/۱±۷/۴	۳۳۸/۰±۱/۳	۳۸۷/۰±۰/۶	
درصد آزاد شده نسبت به دارو (n=۱۸)	۹۳/۷۰±۵/۷۷	۸۳/۸۶±۵/۱۷	۹۷/۷۰±۳/۷۵	۷۶/۰۷±۵/۲۵	۷۸/۴۷±۵/۵۶	
میانگین آزاد شده نسبت به استاندارد (n=۱۸)	۹۹/۵۰±۶/۱۵	۱۰۰/۴۰±۷/۳۶	۱۰۰/۸۰±۶/۲	۸۰/۵۰±۵/۶۶	۹۴/۲۳±۶/۴۱	

جدول ۴: نتایج مربوط به قرص‌های ۵۰۰ میلی‌گرمی ساده

پارامتر	محصول	B	H _p
سختی (کیلو برنده) (n=۳۰)		۱۳/۶۱±۱/۶۴	۱/۶۹±۱/۵۵
درصد فرسایش (n=۶۰)		۰/۱۲۹	۰/۰۹۵
درصد رطوبت		۰/۵۸	۰/۱۵
زمان باز شدن (ثانیه) (n=۱۸)		۴۲/۹۸	۱۷/۲۶
درصد SA آزاد (n=۱۸)		۰/۱۰	۰/۲۱
میزان ماده مؤثر (mg) (n=۳۰)		۴۹۳/۰±۸/۲	۵۲۹/۴۵±۲/۵۰
درصد آزاد شده نسبت به دارو (n=۱۸)		۵۹/۴۷±۲۱/۴۵	۷۴/۳۵±۵/۴۴
میانگین آزاد شده نسبت به استاندارد (n=۱۸)		۵۸/۲۷±۲۰/۹۳	۸۱/۱۰±۲/۲۶

جدول ۷: نتایج مربوط به قرص‌های ۵۰۰ میلی‌گرمی کدینه

پارامتر	محصول	I	J
سختی (کیلو برنده) (n=۳۰)		۶/۳۳±۱/۱۸	۸/۷۴±۱/۱۸
درصد فرسایش (n=۶۰)		۰/۳۹۰	۰/۱۹۴
درصد رطوبت		۰/۳۵	۰/۲۸
زمان باز شدن (ثانیه) (n=۱۸)		۱۲/۲۷	۴۶۸-۹۴۰
درصد SA آزاد (n=۱۸)		۰/۱	۰/۲
میزان ماده مؤثر (mg) (n=۳۰)		۵۰۹/۴±۱/۷	۴۹۴/۳±۴/۰
درصد آزاد شده نسبت به دارو (n=۱۸)		۸۶/۸۰±۰/۳۶	۷۷/۶۶±۱۳/۴۸
میانگین آزاد شده نسبت به استاندارد (n=۱۸)		۸۸/۶۰±۰/۴۴	۷۷/۷۷±۱۳/۴۹

بحث

کنترل فیزیکیوشیمیایی فرآورده‌های استیل سالیسیلیک اسید (ASA) بر روی محصولات مختلف تجاری موجود در بازار دارویی یوگسلاوی (۱۱) و آمریکا (۵،۶) نشان می‌دهد که این فرآورده‌ها از نظر خصوصیات مختلف با هم متفاوتند. نیکولیک و همکارانش (۱۱) نشان دادند که در بین فرآورده‌های تجاری موجود در بازار دارویی یوگسلاوی مقدار ASA از ۸۲/۵۷٪ تا ۱۱۴/۷٪ مقدار ذکر شده در برچسب فرآورده متغیر است، حال آن که مقدار محتوای سالیسیلیک اسید (SA) فرآورده‌ها از ۰/۰۸٪ تا ۲/۱۱٪ فرق می‌کند. بررسی مشابهی نیز توسط ژول و همکارانش بر روی بیش از ۱۷۰ فرآورده ASA در آمریکا انجام گرفته و نشان می‌دهد ۴ فرآورده از نظر میزان ASA و ۱۸ نمونه از نظر میزان SA آزاد، خارج از محدوده استاندارد قرار دارند (۵،۶). در بررسی حاضر ۷/۳٪ از فرآورده‌ها از نظر میزان SA آزاد، خارج از محدوده مجاز فارماکوپه (۱،۱۵) قرار دارند که کلاً مربوط به کارخانه E می‌باشند. از نظر درصد رطوبت ۶۸/۳٪ از فرآورده‌ها رطوبتی کمتر از ۱٪ و ۳۱/۷٪ آنها رطوبت بالای ۱٪ داشتند. اگر چه این پارامتر، غیر فارماکوپه‌ای است، ولی می‌تواند روی پایداری شیمیایی دارو تأثیر به‌سزایی داشته باشد. همچنین مقدار ASA از ۷۲/۵٪ تا ۱۲۶/۸٪ مقدار ذکر شده در برچسب دارو متغیر است که نشان می‌دهد ۲۴/۴٪ از محصولات خارج از محدوده استاندارد قرار دارند. این محصولات عبارت بودند از H₁، D، C₁ و H₂ فرآورده‌های H₁ و H₂ هر دو توسط یک کارخانه ساخته شده که در آن میزان ماده مؤثره فراتر از حد تعریف شده توسط فارماکوپه‌های رسمی برای مقدار ذکر شده روی برچسب

جدول ۵: نتایج مربوط به قرص‌های ۵۰۰ میلی‌گرمی میکروکوئد

پارامتر	محصول	C _p	E
سختی (کیلو برنده) (n=۳۰)		۷/۶۲±۰/۷۶	۶/۱۷±۱/۱۹
درصد فرسایش (n=۶۰)		۰/۱۲۶	۰/۰۹۶
درصد رطوبت		۰/۸۷	۱/۲۰
زمان باز شدن (ثانیه) (n=۱۸)		۵-۹	۸-۱۵
درصد SA آزاد (n=۱۸)		۰/۲۰	۰/۴۰
میزان ماده مؤثر (mg) (n=۳۰)		۴۹۸/۵±۵/۱	۵۰۱/۷±۲/۹

جدول ۶: نتایج میزان داروی آزاد شده از قرص‌های استیل سالیسیلیک اسید میکروکوئد

زمان (دقیقه)	درصد داروی آزاد شده نسبت به خود دارو	
	E	C _p
۳۰	۳۱/۴۷±۸/۶۵	۲۷/۳۷±۴/۳۲
۶۰	۵۲/۲۷±۱۱/۷۶	۵۰/۷۳±۴/۵۸
۱۵۰	۸۸/۴۳±۱۵/۴۷	۹۸/۲۰±۲/۱۷

عنوان نتیجه‌گیری می‌توان گفت که قرص‌های ASA به وسیله کارخانجات مختلف با فرمولاسیون‌های متفاوت ساخته می‌شوند. همانگونه که مشاهده گردید علیرغم کنترل کیفیت حین تولید و محصول نهایی که توسط این تولیدکنندگان بر اساس فارماکوپه‌های معتبر بین‌المللی (۱،۱۵) صورت می‌گیرد، هنوز در برخی از موارد فرآورده‌ها از کنترل‌های دقیق و لازم برخوردار نیستند و محصولات با کیفیت نامطلوب به بازار عرضه می‌گردند. علاوه بر این در مواردی کارخانجات مختلف دارای استانداردهای داخلی برای خود هستند که این امر با عنایت به طرح ژنریک به گوناگونی کیفیت فرآورده‌ها می‌افزاید. کنترل‌هایی از این دست که هر چند وقت یک بار بر روی فرآورده‌های ژنریک ساخت داخل صورت می‌گیرد، لزوم تدوین برنامه‌های دقیق و مکتوب کنترل و نیز پیاده نمودن یک فارماکوپه رسمی برای کشور را از هر حیث ضروری می‌سازد.

سپاسگزاری

بدینوسیله از مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی کرمان که بخشی از هزینه‌های طرح را تأمین نمودند، قدردانی می‌شود.

داروست، لذا به نظر می‌رسد باید در فرمولاسیون قرص‌های مذکور، تجدید نظر صورت گیرد. در گروه قرص‌های ۳۲۵mg و ۵۰۰mg ساده و کدئینه، تفاوت معنی‌داری در مقدار ASA مشاهده شد ($P < 0.05$). از نظر زمان باز شدن، در گروه قرص‌های ۳۲۵mg و ۱۰۰mg بین محصولات مختلف تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($P < 0.05$). قرص‌های استیل‌سالیسیلیک‌اسید کدئینه I و استیل‌سالیسیلیک‌اسید ۵۰۰mg ساده B حتی بعد از ۱۵ دقیقه باز نشدند. مقدار آزاد شده قرص‌های ۵۰۰mg ساده B در زمان ۳۰ دقیقه ۳۴/۱٪ بود که می‌بایست حداقل ۸۰٪ باشد. تفاوت معنی‌داری بین سری‌های تولیدی مختلف این محصول نیز ($P < 0.05$) مشاهده شد. قرص‌های ۵۰۰ میلی‌گرمی کدئینه I و یک سری از محصولات ۳۲۵mg نیز درصد آزاد شده بسیار پایین‌تر از محدوده استاندارد داشتند. درصد آزاد شده که بیانگر مقدار داروی قابل دسترس برای جذب در دستگاه گوارش می‌باشد می‌تواند روی زمان شروع اثر، شدت اثر و دوام اثر دارو تأثیر بگذارد، هر چند برای بررسی پارامترهای داخل بدنی رسم پروفایل آزادسازی دارو نسبت به گرفتن درصد آزاد شده در زمان خاص ارجح است. به

Summary

Control of Physicochemical Properties of Different Manufacturers of Iranian Acetyl Salicylic Acid (ASA) Tablets

M. Rezaifar, Pharm D¹; M. Ansari, Pharm D¹; and B. Soltani, Pharm, D²

1. Faculty Member, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

2. Pharmacist

The Physicochemical properties of Iranian Acetyl Salicylic Acid (ASA) tablets, including the products of 10 manufacturers with 14 products, from each 3 batches, totally 42 products have been studied. The properties under investigation are hardness, friability percentage, humidity percentage, free Salicylic Acid, content uniformity, amount of ASA, disintegration time, and released percentage. The results indicate that there are significant differences between different manufacturers of chewable ASA tablets (100 mg) with respect to humidity percentage and disintegration time ($p < 0.001$). The 325 mg tablets of different manufacturers also show significant differences regarding to all parameters ($p < 0.005$), except friability and hardness. However the uncoated 500 mg tablets are not significantly different ($p < 0.05$), except for hardness, humidity and amount of active ingredient. Although microcoated ASA tablets have no differences in friability percentage ($p < 0.05$) all tablets are significantly different with respect to humidity, disintegration time, amount of active ingredient and released percentage ($p < 0.05$).

Key Words: *Acetyl salicylic Acid, Hardness, Humidity, Content uniformity, Disintegration time, Released percentage*

References

1. British Pharmacopocia, Hmso, Uk, 1993; p54, 778-780.
2. Carstensen JT and Attarchi F. Decomposition of aspirin in the solid state in the presence of limited amounts of moisture III. Effect of temperature and a possible mechanism. *J Pharm Sci* 1988; 77(4): 318-321.
3. Colasanti BK and Martin B. Opioid and nonopioid analgesic. In: Craig CR and Stitzel RE (Eds). *Modern Pharmacology*. 4th ed., Boston, Little, Brown and Company., 1994; pp431-450.
4. Insel PA. Analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents; drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout. In: Gilman AG, Rall TW, Neis AS and Taylor P(Eds). *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed., New York, Pergamon Press, Inc., 1991; pp638-681.
5. Juhl WE and Kirchhoefer RD. Aspirin-a national survey I: Semiautomated determination of aspirin in bulk and tablet formulations and salicylic acid in tablet formulations. *J Pharm Sci* 1980; 69(5): 544-548.
6. Juhl WE and Kirchhoefer RD. Aspirin-a national survey IV: In Vitro dissolution of aspirin formulations. *J Pharm Sci* 1980; 69(8): 967-970.
7. Kelly CA. Determination of the decomposition of aspirin. *J Pharm Sci* 1970; 59(8): 1053-1079.
8. Kirchhoefer RD and Juhl WE. Aspirin-a national survey II: Determination of salicylic acid in bulk aspirin and aspirin formulations by HPLC using a fluorescence detector. *J Pharm Sci* 1980; 69(5): 548-550.
9. Kirchhoefer RD, Reepmeyer JC and Juhl WE. Aspirin-a national survey III: Determination of impurities in bulk aspirin and aspirin formulations by HPLC and spectrophotometry. *J Pharm Sci* 1980; 69(5): 550-553.
10. Lachman L, Liberman HA and Kanig JL: *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 3rd ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1986; pp297-299, 301-303, 331-332.
11. Nikolic L, Djuric Z, Jovanovic M *et al.* In vitro evaluation of commercial aspirin tablets marketed in Yugoslavia. *Drug Dev Ind Pharm* 1994; 20: 75-83.
12. Payan DG and Katzung BG. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; nonopioid analgesics; drugs used in gout. In: Katzung (Ed). *Basic & Clinical Pharmacology*. 6th ed., Norwalk, Appleton & Lange., 1995; pp536-559.
13. Shargel L and Yu ABC: *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. 3rd ed., USA, Prentice Hall International Co 1993; p211.
14. Snavely MJ, Price JC and Jun HW. Stability of Aspirin in a Mixture Containing Direct Compression Tablet. *Drug Dev Ind Pharm* 1993; 19: 729-738.
15. The United States Pharmacopeia, The National Formulary. 23th Revision, USA, The United States Pharmacopeial Convention Inc, 1995; pp131-144.