

# آنالیز قرص‌های دارویی روکش‌دار با استفاده از بیناب‌نمایی فروشکست القایی لیزری

امیرحسین فرهادیان<sup>۱</sup>، مائده ملایی اردستانی<sup>۲</sup>، سید محمدرضا دربانی<sup>۱</sup>، مسعود کاوش تهرانی<sup>۱</sup>،  
محمدحسین کشاورز<sup>۳</sup>

## چکیده

در این پژوهش از بیناب‌نمایی فروشکست القایی لیزری به عنوان روشی تحلیلی برای مطالعه و بررسی قرص‌های دارویی استفاده شده است. برای این منظور قرص آتورواستاتین با روکش پلیمری به عنوان نمونه مورد آزمایش در نظر گرفته شد. پس از انجام تست روی روکش و هسته قرص و مقایسه آنها، تمام قله‌های طیفی مورد انتظار از جمله C، H، N و O مشاهده و تمایز بین طیف روکش و هسته کاملاً مشهود بود. برای بررسی‌های دقیق‌تر، سطح قرص توسط تعدادی تپ متوالی لیزر مورد آزمایش قرار گرفت. با مقایسه طیف‌های متوالی ثبت شده تغییرات تدریجی در برخی از قله‌ها با افزایش تپ مشاهده شد. با افزایش تعداد تپ شدت قله‌های طیفی مربوط به  $\text{Ca}^{2+}$ ،  $\text{CN}$  و  $\text{C}_2$  کاهش و  $\text{TiO}$ ،  $\text{Ti}$  و  $\text{Ca}^{2+}$  افزایش می‌یابد. این تغییرات که ناشی از کنده شدن سطح و عبور تپ لیزری از مرز روکش و هسته است با مشاهدات عینی سطح و ساختار شیمیایی معرفی شده برای قرص در توافق است.

**واژه‌های کلیدی:** طیف سنجی فروشکست القایی لیزری، قرص‌های دارویی، آتورواستاتین، روکش

## ۱- مقدمه

نمونه، غیرمخرب بودن و دقت بالا قابلیت‌های زیادی در تحلیل کیفی و کمی مواد با حالت مختلف از خود نشان داده است [۱]. این روش تاکنون کاربردهای بسیاری در شناسایی و آنالیز ترکیبات مختلف از جمله پلیمرها، مواد معدنی، فلزات، مواد منفجره، ترکیب گازها و مواد زیستی از خود نشان داده است [۲]. با توجه به قابلیت‌ها و پیشرفت‌های روزافزون این روش، سازمان غذا و دارو<sup>۲</sup>

بیناب‌نمایی فروشکست القایی لیزری (LIBS) با توجه به دارا بودن ویژگی‌های منحصر به فرد نظیر سرعت بالا، توانایی آنالیز چندعنصری، عدم نیاز به آماده سازی

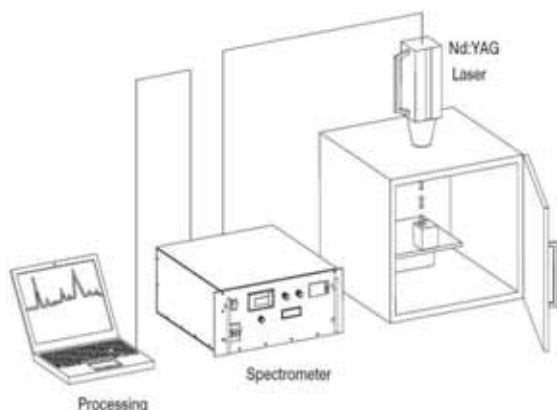
۱ پژوهشکده علوم و فناوری اپتیک و لیزر، دانشگاه صنعتی مالک

اشتر، شاهین شهر

۲ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان

۳ دانشکده شیمی کاربردی، دانشگاه صنعتی مالک اشتر، شاهین شهر

۱۸۲ نانومتر و یک اتافک نمونه شامل نگهدارنده با قابلیت جابه‌جایی در سه بعد می‌باشد. شکل (۱) طرحواره‌ای از سامانه را نشان می‌دهد.



شکل ۱: طرحواره‌ای از چیدمان LIBS

قرص آتورواستاتین به عنوان نمونه مورد آزمایش تحت آنالیز قرار گرفت. آتورواستاتین به گروهی از داروها که استاتین نامیده می‌شوند تعلق دارد. آتورواستاتین میزان لیپیدها از جمله کلسترولی را که توسط بدن تولید می‌گردد را با مهار نوعی آنزیم که برای تولید کلسترول ضروری است کاهش می‌دهد. فرمول شیمیایی آتورواستاتین به صورت  $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{FN}_2\text{O}_5$  ( $\text{Ca}^{3+} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ) و ساختار آن در شکل ۲ نشان داده شده است [۶]. قرص‌های آتورواستاتین پس از تولید از طریق هیدروکسی پروپیل متیل سلولز<sup>۲</sup> (HPMC) به عنوان رایج‌ترین روش به صورت آبی روکش داده می‌شوند. محلول استفاده شده در روکش توسط فرمول شیمیایی داده شده در جدول ۱ تهیه و از طریق روش چرخش و اسپری بر روی قرص نشانده می‌شود.

(FDA) از LIBS به عنوان یک روش آنالیز پرسرعت در بررسی مواد دارویی استفاده می‌کند [۳]. قرص‌ها رایج‌ترین روش برای تحویل دوز پزشکی در طول درمان می‌باشند. تقریباً تمام قرص‌های دارویی دارای روکش‌هایی از جنس پلیمر می‌باشند. روکش کردن قرص‌ها به دلایل مختلفی انجام می‌شود که یکی از مهمترین آنها کنترل نمودن مکان رها سازی دارو در سیستم گوارشی می‌باشد، به این معنی که قرص در کدام قسمت از دستگاه گوارش جذب گردد. از دیگر فواید روکش کردن قرص‌ها پنهان کردن مزه اصلی و بوی قرص، محافظت از خواص شیمیایی و فیزیکی قرص و محافظت از دارو در مقابل محیط اسیدی معده می‌باشد [۴].

تاکنون روش‌های مختلفی نظیر طیف‌سنجی مادون قرمز، تراهرتز، میکروسکوپ الکترونی روبشی<sup>۱</sup> (SEM) و رامان در آنالیز و بررسی روکش قرص‌ها استفاده شده است [۵]. در این تحقیق آنالیز LIBS بر روی نمونه قرص آتورواستاتین انجام و داده‌های حاصل از طیف ثبت شده آنالیز و بررسی گردیده است.

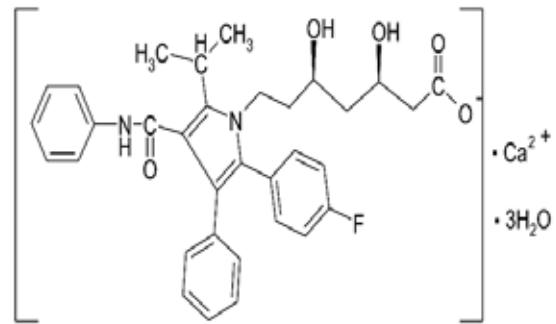
## ۲- مواد و چیدمان آزمایش

از سامانه LIBSCAN100 ساخت شرکت Applied Photonic برای انجام آزمایش استفاده شد. بخش‌های اصلی این سیستم شامل یک لیزر Nd:YAG کلیدزنی Q شده با طول موج ۱۰۶۴ نانومتر و پهنای تپ  $2 \pm 7$  نانوثانیه، واحد بیناب‌نگار و آشکارساز با قدرت تفکیک پذیری ۰/۰۴ نانومتر در محدوده طول موجی ۱۰۵۷-

2 Hydroxy Propyl Methyl Cellulose

1 Scanning Electron Microscope

نظر گرفتن کندگی سطحی توسط تپ‌های لیزر، تست روی قرص طی ۱۵ تپ متوالی انجام شد. پس از نرمالیزه کردن طیف‌های ثبت شده قله‌های طیفی در نواحی با بیشترین تغییر مقایسه شدند. شکل ۴ تغییرات قله‌های طیفی را برای یون کلسیم و اتم تیتانیوم نشان می‌دهد. با افزایش تعداد تپ‌های لیزر شدت قله‌های مربوط به کلسیم و تیتانیوم به ترتیب افزایش و کاهش می‌یابد که به وضوح در شکل مشخص است و این مشاهده با ساختار قرص کاملا سازگار می‌باشد. مطابق با جدول ۱ به دلیل حضور تیتانیوم در محلول روکش حضور آن در طیف‌های اولیه مشهود می‌باشد. اما به تدریج در تپ‌های بعدی به دلیل کنده شدن روکش و رسیدن به هسته قرص از میزان تیتانیوم کاهش و بر شدت قله کلسیم به عنوان عنصری از ساختار ماده داخلی آتورواستاتین افزوده می‌شود. نکته قابل توجه در شکل ۵ یک افزایش اولیه در میزان شدت تیتانیوم در تپ دوم می‌باشد که این به دلیل نحوه قرارگیری لایه روکش و مقدار بیشتر تیتانیوم در لایه زیرین روکش می‌باشد. شکل ۶ تغییرات این دو گونه را برای مشاهده و مقایسه بهتر نشان می‌دهد. همان‌گونه که مشاهده می‌شود شدت قله طیفی تیتانیوم در تپ‌های پایانی تقریباً برابر صفر خواهد شد. همچنین به دلیل اینکه از کلسیم به عنوان آلودگی همیشگی در LIBS یاد می‌شود در تپ های اولیه نیز مقدار شدت کلسیم صفر نخواهد بود.



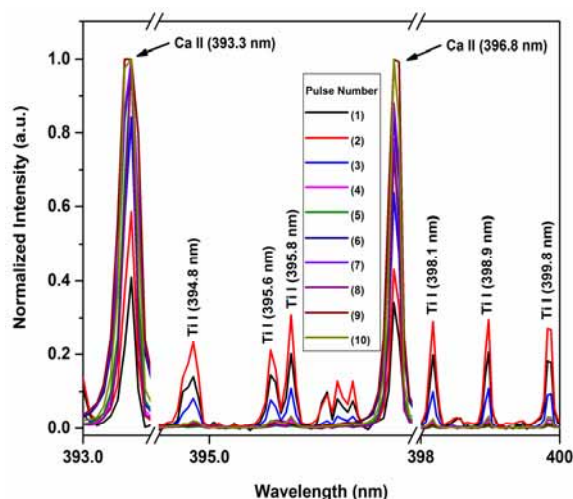
شکل ۲: ساختار شیمیایی آتورواستاتین

جدول ۱: ترکیبات ساختار محلول روکش قرص آتورواستاتین [۶]

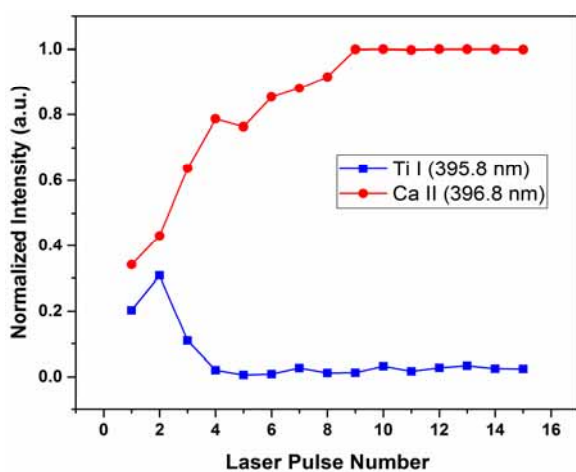
مقدار (درصد وزنی)	نوع ماده
۶	HPMC
۲	پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰
۲	پلی اتیلن گلیکول ۸۰۰۰
۰,۲۴	افزودنی رنگی
۲	تیتانیوم دی اکسید
۸۷,۷۶	حلال (آب)

### ۳- نتایج و بحث

در گام نخست تست LIBS روی هسته و روکش قرص انجام شد. به منظور تست روی هسته قرص قسمتی از روکش تراشیده شد. با بررسی طیف‌های ثبت شده، قله های طیفی مورد انتظار از جمله کربن، هیدروژن، نیتروژن و اکسیژن در هر دو هسته و روکش مشاهده شدند. همان‌طور که در شکل ۳ مشاهده می‌شود طیف‌های ثبت شده در نواحی مختلفی از طول موج با یکدیگر تفاوت دارند. سپس برای بررسی دقیق تر با در

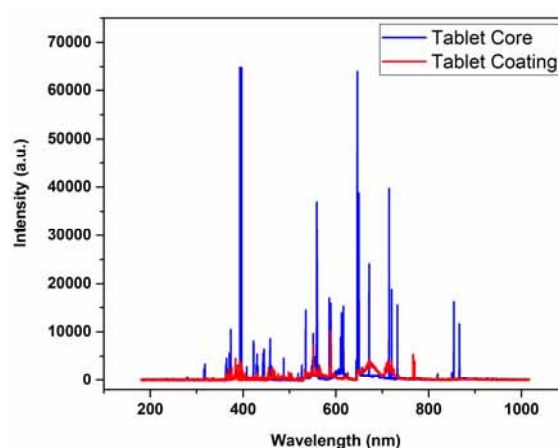


شکل ۵: قله های طیفی کلسیم و تیتانیوم در تپ های متوالی



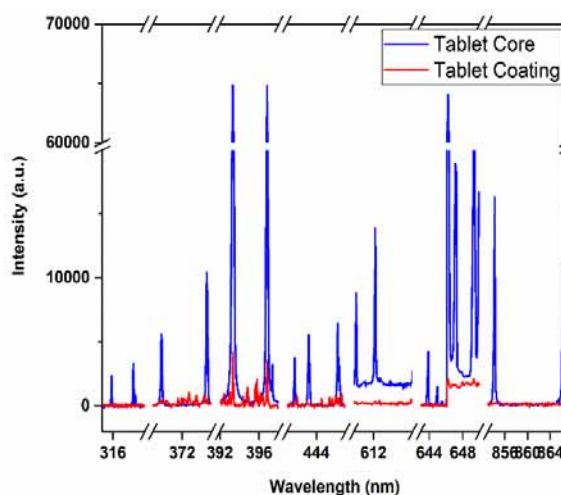
شکل ۶: مقایسه تغییرات شدت قله های بینایی کلسیم و تیتانیوم

علاوه بر تابش گونه های اتمی تغییرات در گسیل های مولکولی نیز مشهود می باشد. تابش ناشی از رادیکال های آزاد ساختار نمونه، باز ترکیب یون های آزاد شده از نمونه با یکدیگر و باز ترکیب یون های آزاد شده با اتم های موجود در جو اطراف پلاسما به عنوان سه عامل اصلی تابش های مولکولی در LIBS معرفی می شوند [۷].  $C_2$ ،  $CN$  و  $TiO$  مهمترین تابش های گسیلی مشاهده شده در طیف هستند. همان طور که در شکل ۷ مشاهده می شود میزان شدت هر دو گسل کربنی  $CN$  و



شکل ۳: طیف LIBS قرص آتورواستاتین و روکش آن

برای بررسی دقیق تر طیف ثبت شده در شکل ۳ قله های طیفی با شدت بالا که بین هسته و روکش متمایز هستند در شکل ۴ نشان داده شده است. همانطور که دیده می شود تمامی این قله های که در هسته وجود دارد ولی در روکش مقدار آن صفر است به اتم و یون های کلسیم مربوط است که یان با توجه به ساختار شیمیایی هسته و روکش کاملا توجیه پذیر است.



شکل ۴: قله های طیفی کلسیم در هسته و روکش قرص

آتورواستاتین

لیزر به سطح ماده داخلی رسیده است. با توجه به تمایز رنگ روکش و هسته قرص، این نتیجه با مشاهده عینی سطح قرص پس از تپ دوم کاملا تطابق دارد.

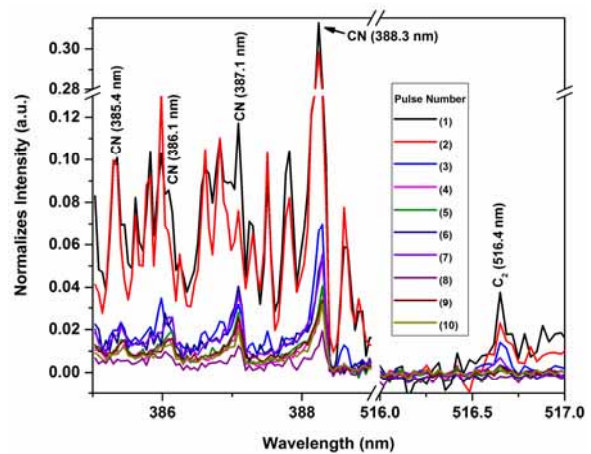
#### ۴- نتیجه گیری

بیناب‌نمایی LIBS روی نمونه قرص آتورواستاتین انجام شد. تابش‌های اتمی و گسیل‌های مولکولی مورد انتظار در طیف ثبت شده برای هر دو هسته و روکش قرص مشاهده و مقایسه بین این دو طیف انجام شد. پس از انجام تست با تپ‌های متوالی روی نمونه قرص اصلی، مشاهدات نشان داد که با افزایش کندگی از سطح، شدت قله‌های طیفی مربوط به تیتانیوم و ساختار کربنی کاهش و شدت یون کلسیم افزایش می‌یابد. این نتایج با توجه به ساختار شیمیایی قرص آتورواستاتین تایید می‌شوند.

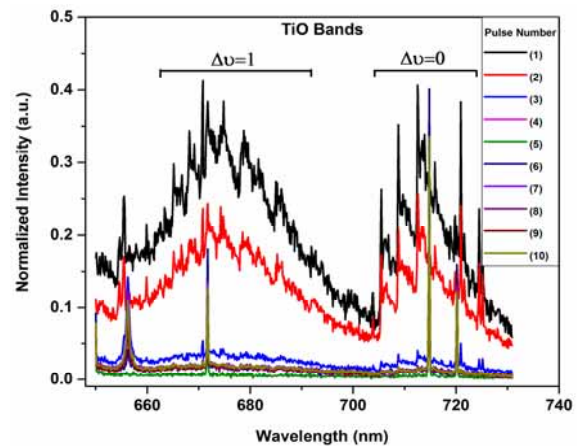
#### سپاسگزاری

از کلیه محققین در پژوهشکده علوم و فناوری اپتیک و لیزر دانشگاه صنعتی مالک اشتر که ما را در انجام این تحقیق یاری رساندند، کمال تشکر و قدردانی را داریم.

C<sub>2</sub> با افزایش تعداد تپ‌های فرودی کاهش می‌یابد. علت این روند بیشتر بودن مقدار کربن در ساختار پلیمر حاضر در روکش نسبت به ماده درونی قرص می‌باشد. علاوه بر این تغییرات در گسیل تابشی TiO با افزایش تعداد تپ نیز کاملا واضح است. همانگونه که انتظار می‌رود با افزایش تعداد تپ و کنده شدن سطح روکش از میزان تیتانیوم و در نتیجه تابش اکسید آن کاسته می‌شود.



شکل ۷: گسیل‌های مولکولی CN و C<sub>2</sub>



شکل ۸: گسیل‌های مولکولی TiO

همچنین شکل‌های ۷ و ۸ به خوبی نشان می‌دهند که پس از برخورد تپ دوم تقریباً روکش کنده شده و تابش

## مرجع‌ها

- [1] D. W. Hahn and N. Omenetto “*Laser-induced breakdown spectroscopy (LIBS), Part I: Review of basic diagnostics and plasma particle interactions: still-challenging issues within the analytical community*”; Appl. Spectroscopy, Vol. 64, 2010, 35.
- [2] J. Jasik, J. Heitz, J. D. Pedarnig and P. Veis. “*Vacuum ultraviolet laser induced breakdown spectroscopy analysis of polymers*”; Spectrochim Acta B. Vol. 64, 2009, 1128–34.
- [3] FDA/CDER. U.S Food and Drug Administration Website. Process Analytical Technology (PAT) Initiative. Available at: <http://www.fda.gov/cder/OPS/PAT.htm>. A.
- [4] A. Dubey, G. Keyvan, R. Hsia, K. Saranteas D. Brone, T. Misra, &, F. J Muzzio. “*Analysis of pharmaceutical tablet, coating uniformity by laser-induced breakdown spectroscopy (LIBS)* ”; *Journal of pharmaceutical innovation*, Vol. 6, No. 2, 2011, 77-87.
- [5] L. Maurer, H. Leuenberger “*Terahertz pulsed imaging and near infrared imaging to monitor the coating process of pharmaceutical tablets*”; Int J Pharm. Vol. 370, 2009, 8–16.
- [6] S. W. Ahjel, & D. Lupuleasa. “*Enhancement of solubility and dissolution rate of different forms of atorvastatin calcium in direct compression tablet formulas*”; Farmacia, Vol. 57, No. 3, 2009, 290-300.
- [7] M. Dong, J. Lu, S. Yao, Z. Zhong, “*Experimental study on the characteristics of molecular emission spectroscopy for the analysis of solid materials containing C and N*”. Optics express. Vol. 19, 2011, 17021-9.