

پلت‌ها،

اشکال خوراکی آهسته رهش چند واحد

مریم علی نژاد، منیره جلالی پور: دانشجوی سال پنجم دانشکده داروسازی تهران

پیش‌بینی روی آورده به طوری که فرآورده‌های دارویی با حداکثر مزایا و حداقل مضرات تولید شود.

برای رسیدن به آزادسازی کنترل شده و قابل پیش‌بینی از موادی نظیر انواع پلیمرها استفاده می‌شود که این پلیمرها در کنار انواع مختلف حلال‌ها و مواد جانبی نظیر، چسباندنده‌ها، سورفاکتانت‌ها، انعطاف دهنده‌ها (plactisizers) و... شکل مطلوب را با هدف تعیین شده حاصل می‌نمایند که این اهداف عبارتند از:

- ۱- حفاظت ماده موثره از pH اسیدی معده
 - ۲- آزادسازی تدریجی دارو در کل لوله گوارش
 - ۳- رساندن دارو به یک ناحیه خاص بدن برای رسیدن به حداکثر جذب
 - ۴- عدم استفاده مکرر بیمار و بهتر کردن پذیرش دارو از سوی او (compliance)
 - ۵- حداقل کردن مصرف موثره دارو و رسیدن به حداقل عوارض جانبی ناشی از داروها
- بعد از فرآورده‌های تک واحد، فرآورده‌های چند واحد وارد بازار دارویی شدند که نسبت به

علی‌رغم توسعه روزافزون اشکال مختلف دارویی در عرصه داروسازی، همچنان شاهد اهمیت اشکال خوراکی به خصوص در قسمت جامدات در این عرصه می‌باشیم. اهمیت این نوع اشکال دارویی (خوراکی - جامد) مرهون ویژگی‌هایی از قبیل:

- ۱- غیرتهاجمی بودن آن (بدون سوزش، برش و جراحت)،
- ۲- عدم نیاز به تخصص ویژه برای استفاده از آن
- ۳- سهولت مصرف توسط بیمار،
- ۴- پایداری آن‌ها نسبت به سایر اشکال خوراکی،
- ۵- و مقرون به صرفه بودن می‌باشد.

بنابر آنچه گفته شد: صنعت داروسازی اقدام به تکمیل این اشکال دارویی نموده و از اشکال جامد خوراکی اولیه نظیر قرص‌ها و کپسول‌های تک واحد (single unit) با آزادسازی سریع، غیر قابل پیش‌بینی، غیر قابل کنترل و وابسته به شرایط فیزیولوژیک به فرآورده‌های جامد تک - واحد و یا در واحدهای چندگانه (Multiple unit) با آزادسازی کنترل شده و تا حد ممکن قابل

تک واحدها از ویژگی‌های بهتری برخوردار بودند، نظیر:

۱- پخش ساده‌تر و پراکنده شدن بهتر در شیریه‌های گوارشی و سراسر دستگاه گوارش (GI) که این مسأله به دو دلیل حائز اهمیت می‌باشد:

الف- کاهش احتمال سمیت موضعی

ب- نشان دادن یکنواختی بهتر از نظر جذب و ثبوت بیشتر از نظر غلظت پلاسمایی

۲- فراهمی زیستی بهتر (Bioavailability)

۳- اغلب فرآورده‌های تک‌واحد که به صورت آهسته رهش تهیه می‌شوند در رسیدن به روده، به دلیل اندازه بزرگ دچار مشکل هستند به همین دلیل در رسیدن به ماکزیمم غلظت خونی (Cmax) با تأخیر مواجه می‌شوند.

۴- این فرآورده‌ها فاقد آزادسازی ناگهانی ماده مؤثره از شکل دارویی (Dose dumping) می‌باشند و از همان ابتدا به حالت نوعی انفوزیون در بدن وارد می‌شوند.

۵- به لحاظ شکل کروی اغلب فرآورده‌های چند واحد (multiple unit)، روکش دادن انواع پلیمرها به روی آن‌ها بسیار مطلوب‌تر انجام می‌شود و به همین دلیل آزادسازی دارو در این اشکال با حداقل خطا و حداکثر کنترل همراه می‌باشد.

۶- کوچک بودن این ذرات در اصلاح خصوصیات ظاهری از قبیل ناکافی بودن جریان‌پذیری بسیار مؤثر می‌باشد.

از انواع (Multiple units) می‌توان به گرانول‌ها، میکروپارتیکل‌ها، میکروسفرها، پلت‌ها و... اشاره کرد.

نکته: (لازم به ذکر است که تمام داروها قابل آهسته رهش شدن نمی‌باشند و این فرآیند ویژگی‌هایی را می‌طلبد، اعم از:

۱- نیمه عمر کوتاه

۲- نداشتن ایندکس درمانی کوچک (به دلیل افزایش احتمال سمیت)

۳- داروهای قوی‌تر (potent) بهتر هستند زیرا در غیر این صورت میزان داروی استفاده شده بسیار زیاد و حجیم می‌شود.

۴- آزادسازی درجه صفر ایده آل‌ترین فرم است که با انتخاب ماده مؤثره مناسب حاصل می‌شود. البته مدل هیگوشی هم مناسب است.)

میکروسفرها: ذرات جامد، نسبتاً کروی می‌باشند که شامل دو قسمت،

۱- core material (هسته اولیه)

۲- ماده پوشش دهنده (coating material) می‌باشند. ساختمان این پوشش شامل ۳ قسمت است:

الف- پلیمر (film former)

ب- حلال (solvent)

ج- ماده جانبی (excipient)

روش‌های ساخت آن:

۱- solvent evaporation

۲- conservation phase separation

۳- spray drying

۴- fluidized bed

۵- pan coating

۶- polymerization

ظرفیت بارگذاری دارو در آن حداکثر ۵۰ درصد می‌باشد. و اندازه ذره‌ای آن‌ها بین (۱-۶۰۰) میکرومتر می‌باشد. البته میکروکپسول‌ها تقریباً ۱۵ میکرومتر می‌باشند.

پلت‌ها (pellets)

پلت‌ها، گلوله‌های ریز منظم و نسبتاً

یکنواختی هستند که به شیوه‌های گوناگون و یا در طی فرآیندهای مشخص از مواد اولیه دارویی تهیه می‌گردند. پلتیزیشن، فرآیندی است که در آن پودرهای نرم، گرانول‌ها، توده‌های دارویی و مواد کناری، به صورت گلوله‌های کاملاً کروی و یا نیم گرد روان به نام پلت در می‌آید. پلت‌ها بر اساس فرآیند تولید به کار رفته، اندازه‌ای بین ۰/۵ تا ۱/۵ میلی‌متر دارند. تهیه پلت از نظر تاریخی به سال ۱۹۵۰ برمی‌گردد.

تعداد زیادی از اشکال دارویی خوراکی در سال‌های اخیر به صورت پلت‌های روکش داده و یا ماتریکسی (ماده موثره و پلیمر با هم به صورت هسته درآمده) تولید شده‌اند که می‌توانند در کپسول‌های ژلاتینی سخت پر شوند و یا به صورت قرص پرس شوند. تکرارپذیری اندازه ذره‌ای، یکنواختی سطح، دانسیته و سختی پلت‌ها و تکرارپذیری خصوصیات ظاهری آن‌ها همه به نوع فرمولاسیون، تجهیزات و پروسه‌های دخیل در ساخت و تهیه پلت (pellet) بستگی دارد. اما در این میان قدرت مقاومت آن‌ها در مقابل نیروهای مکانیکی وارده در فرآیند تولید و روکش دادن ذرات بسیار حائز اهمیت است. دستگاه‌هایی که این شکل دارویی را تولید می‌کنند:

۱- Extruder / Spheronizer

۲- Fluidized bed

۳- Compression

۴- globulation

۵- pan layering در این میان Extruder / spheronizer

کاربردی‌ترین آن‌ها می‌باشد که می‌تواند پلت‌ها را در یک روش به صورت ماتریکسی (ماده موثره و پلیمر هم‌زمان داخل یک هسته) و در روشی دیگر به صورت هسته‌های کروی قابل

روکش داده شدن با انواع مختلف پلیمرها تولید نماید و همچنین fluidized bed جدیدترین این روش‌ها می‌باشد. در توضیح مختصر این روش‌ها در قالب چند نکته باید گفت:

الف - روش (droplet formation) globulation:

شامل دو مرحله پیوسته تحت عناوین

1 - Spray drying

2 - Spray congealing

می‌باشد. در طی spray drying داروی موجود در محلول و یا سوسپانسیون، همراه و یا بدون ماده جانبی داخل محوطه غبار هوای داغ اسپری می‌شود و ذرات بسیار کروی تشکیل می‌شوند. با وجود این که این تکنیک برای توسعه پلت‌های با آزادسازی کنترل شده مناسب است ولی به‌طور وسیع برای افزایش حلالیت و فراهمی زیستی داروهای کم محلول استفاده می‌شود. در مرحله Spray congealing به دارو اجازه داده می‌شود تا ذوب و یا پراکنده شود و یا در صمغ، موم، اسید چرب مذاب داغ حل شود و در نهایت به داخل محوطه‌های هوایی اسپری شود که دمایش، زیر نقطه ذوب اجزاء فرمولاسیون است تا با ایجاد شرایط مناسب، پلت‌های ذوب شده کروی تهیه شود.

ب - Compression: روندی در تهیه پلت که در آن مخلوط ماده موثره و ماده جانبی برای تشکیل پلت تحت فشار قرار می‌گیرند. پلت‌های حاصل از این روش قرص‌های کوچکی هستند که تقریباً شکل کروی دارند.

ج - pan layering: در این روند، ذرات ریز جدا از هم طی افزودن مقادیر مناسبی از مایعات به ذرات کروی تبدیل می‌شوند که در حین کار یک حرکت گردشی یا دورانی پیوسته، باعث شکل‌گیری

نیستند، بلکه روی خصوصیات فیزیکی شیمیایی محصول نهایی نظیر الگوی آزادسازی و حلالیت آن نیز اثر می‌گذارند.

به‌عنوان مثال آب به‌عنوان پر استفاده‌ترین حلال، نقش چسباندنده در توده مرطوب (Wet mass)، لوپریکانت برای اکسترودها و پلاستی سائزر برای اسفرها (spheres) را دارا می‌باشد. میزان آب به‌کار رفته و مدت زمان بین تهیه توده مرطوب و مرحله اکسترودر از جمله متغیرهای مهم در پروسه ساخت پلت‌ها می‌باشند.

۲- مرحله تبدیل شدن به استوانه‌های ماکارانی شکل (اکستروژن)

توده مرطوب ساخته شده در این مرحله به‌صورت استوانه‌های دراز در می‌آیند که به آن‌ها اکسترودیت (extrudates) گویند. اکسترودرها بر دو اساس:

الف- ساختار دستگاه شامل نوع Sieve, Screw ram و roll, basket

ب- و همچنین مکانیسم تغذیه به دو دسته screw و gravitentional تقسیم می‌شوند.

۳- مرحله گردسازی (اسفرونایزیشن)

اسفرونایزر شامل صفحه گرد چرخانی به نام Spining plate یا friction plate می‌باشد که استوانه‌های دراز را به ذرات گرد تبدیل می‌کند. از متغیرها مهم این قسمت سرعت چرخش این صفحه و میزان بارگذاری بر روی آن می‌باشد.

۴- خشک کردن (drying)

به سه طریق صورت می‌پذیرد:

۱- دمای اتاق

۲- oven

۳- fluid bed

یکنواخت پلت‌ها یا روکش دادن آن‌ها می‌شود.

د- Fluidized bed: بستری از هوای گرم برای غلطیدن و شناور شدن ذرات محیا می‌شود. از این دستگاه در ابتدا به‌عنوان خشک کن ذرات کروی استفاده می‌شد، اما امروزه برای تهیه اشکال کروی و روکش دادن آن‌ها با استفاده از اسپری کردن محلول به روی ذرات استفاده می‌شود و دارای دو نوع اسپری،

۱- اسپری در بالا (top spray)

۲- اسپری در پایین (bottom spray) می‌باشد.

نوع اسپری در بالا برای تهیه هسته اولیه به‌کار می‌رود و نوع اسپری در پایین برای روکش دادن هسته‌ها کاربرد دارد.

و- Extruder - spheronizer

روش تهیه پلت در این دستگاه، شامل ۴ مرحله است:

۱- تهیه توده مرطوب (wet mass)

۲- شکل‌گیری رشته‌های دراز (extrudates)

۳- شکل‌گیری و گرد شدن ذرات (spheres)

۴- خشک کردن (drying)

اکنون شرح مختصری راجع به این مراحل آورده می‌شود.

۱- تهیه wet mass

برای تهیه توده مرطوب از روش گرانولاسیون مرطوب استفاده می‌شود که در این فرآیند انواع گرانول سازها نظیر: planetary mixer, Sigmablade و... کاربرد دارند.

نوع حلال و میزان آن نیز از اهمیت بالایی برخوردار است. حلال می‌تواند آب، الکل ایزوپروپانل، اتانل و یا مخلوطی از انواع آن‌ها باشد. اهمیت این موضوع از آنجایی است که حلال‌ها به ویژه آب فقط یک ماده جانبی بی اثر

تفاوت در نوع خشک کردن تفاوت در خصوصیات پلت را به همراه دارد.

در نهایت پلت‌های حاصله از نظر توزیع اندازه ذره‌ای با Sieve (الک) یا Computer aid image analysis سنجیده می‌شوند.

از نکات مهم در فرآیند تولید پلت:

الف - توزیع اندازه ذره‌ای باید هر آنچه بیشتر باریک باشد:

۱- توزیع اندازه ذره‌ای باریک، باعث کمترین تغییرات در ضخامت روکش میان هر batch از پلت‌ها می‌شود و به دنبال آن عملکرد یکسانی بین پلت‌های حاصله رخ خواهد داد. تغییرات در ضخامت فیلم در میزان آزادسازی در روش pan layering بیشتر از fluid bed می‌باشد. در نتیجه ذرات بزرگتر میزان بیشتری از روکش را دریافت می‌کنند. در حالی که در پروسه روکش دادن با fluid bed همه پلت‌ها به‌طور انفرادی پراکنده می‌شوند لذا میزان یکسانی از روکش را دریافت می‌کنند که در این بین نیز توزیع اندازه ذره‌ای باریک‌تر در دست یابی به الگوی شناور شدن واحد بسیار موثر است.

۲- همانطور که گفتیم پلت‌ها یا در کپسول پر می‌شوند و یا به‌صورت قرص پرس می‌شوند بنابراین در صورت توزیع اندازه ذره‌ای پراکنده جدا شدن پلت‌های درشت و ریز روی می‌دهد و این امر منجر به تغییر در محتوای ماده موثره (content uniformity) و یا تغییر در عملکرد شکل دارویی می‌شود.

۳- توزیع اندازه ذره‌ای باریک، پروسه مخلوط سازی را در صورتی که مخلوط سازی انواع مختلفی از پلت‌ها لازم باشد را تسهیل می‌کند.
ب - ماده جانبی مناسب نیز در پروسه ساخت

پلت بسیار موثر است چرا که بیشتر مواد جانبی در شکل‌گیری، یکنواختی و استحکام مناسب پلت نهایی دخیلند. مواد جانبی شرکت کننده در تهیه پلت: بایندر (چسباننده) پرکننده، بازکننده، سورفاکتانت، جداکننده. تطبیق کننده pH، تقویت کننده گرد شدن سردهنده و تنظیم کننده آزادسازی می‌باشند.

ج - خصوصیات فیزیکی شیمیایی دارو از قبیل حلالیت، pka، اندازه ذره‌ای نیز در پروسه ساخت پلت بسیار موثر می‌باشد.

منابع

1. Vervaet C. Baert L. Remo J.P. Extrusion - spherulisation A literature review Int. J. pharmaceu. 1995; 116: 1312 - 146.
2. Sousa J.J. Sousa. A, podczek F. Newton J.M. Influence of process conditions on drug release from pellets. Int. J. pharmaceu. 1996; 144: 159 - 169.
3. Shellasie I. C. pharmaceutical pelletization thecnology. In swarbrick. J. Drug and the pharmaceutical science vol 37. Marcel Deuleer. INC: New York and Basel; 1989.
4. رفیعی تهرانی م. اصول اساسی تولید قرص. قرص سازی ۲۸۴۰۰۰۰ - ۰۳ - ۰۶۴ - ۰۲۳۰ م. رفیعی تهرانی چاپخانه موسسه انتشارات و چاپ دانشگاه تهران، موسسه انتشارات و چاپ دانشگاه تهران، صفحه ۵۳۹ سال ۱۳۷۷.

