دکتر محمدحسین زرین‌تن*
دکتر امین رستمی**
علی احمدی***

علمی

نظری کوتاه بر چگونگی بهینه‌سازی فرمولاسیونهای داروئی

مقدمه:

توسعه و ساخت یك فرمولاسیون دارویی دارای مراحل چندی میباشد. در هریك از این مراحل متغیرهایی وجود دارند که کلاً از نظر مفهوم ریاضی میتوان آنها را در دو گروه اصلی متمایز ساخت:

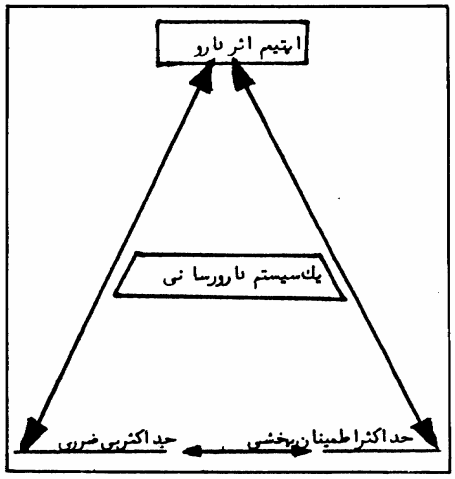
- گروه اول: متغیرهای غیروابسته و بعبارت بهتر قابل کنترل.
- گروه دوم: متغیرهای وابسته و بعبارت دیگر آنهایی که در ارتباط با پاسخها و مشخصات سیستم دارورسانی میباشند. ارتباط بین دو گروه فوق‌الذکر بسیار قابل توجه بوده و درواقع هدف اصلی در زمینه بهینه‌سازی (اپتیمایزه نمودن) را تشکیل میدهد.

هر پژوهشگری میتواند با تغییردادن، متغیرهای غیروابسته، فرمولاسیون را بحالت مطلوب درآورد ولی مسلماً در این راه انتخاب یك روش منطقی، تصمیم‌گیری برای تغییرات بعدی را آسانتر خواهد نمود. با انتخاب چنین روندی امکان دارد که برخی از خواص بر خصوصیات دیگر رجحان داده شوند. بعنوان مثال برای تسریع در عمل پخش و انحلال یك قرص شاید لازم شود آنرا قدری نرمتر بسازیم، در عین حالیکه نرم‌شدن آن سبب کاهش برخی خصوصیات مطلوب دیگر شود. بنابراین ملاحظه میشود که هدف بهینه‌سازی مطلق نبوده بلکه ساخت بهترین فرمولاسیون تحت محدودیت‌های خاص مورد نظر است (۲). بعبارت دیگر در مثال ذکرشده، نرم‌شدن قرص برای فراهمی خاصیت پخش و انحلال تا جایی که خصوصیات دیگری نظیر فرسایش‌پذیری قرص در حد قابل قبول باشند، مجاز است.

هدف مقاله حاضر، مروری در توصیف موضوع اپتیمایزه نمودن و کاربرد آن در ساخت فرمولاسیونها یا سیستمهای دارورسانی

* و ** و ***: بخش فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

است، بنحوی که این اشکال دارویی حداقل عوارض، بالاترین اطمینان و بالاخره بهترین حالت از اثرات درمانی را ایجاد مینمایند.



شکل ۱ ـ پارامترهای مورد نظر برای یک محصول دارولی اپتیمم

شناخت مسئله :

همچنانکه در مقدمه بیان گردید، قدرت اثر و اطمینان‌بخشی یك محصول دارویی اهداف کلی بهینه‌سازی را تشکیل میدهند، رابطهٔ این سه‌عامل با سیستمهای دارورسانی را میتوان بصورت شکل (۱) متصور نمود.

خصوصیات فیزیکوشیمیائی هر محصول دارویی میتواند در این پارامتر تاثیر گذارد. البته این تاثیر میتواند برروی یك، دو و یا هرسه عامل یاد شده مؤثر باشد. بعنوان مثال اگر پایداری شیمیائی محصول مورد نظر باشد و محصول در شرایطی تحت فساد قرار گیرد، دوحالت وجود خواهد داشت: اگر حاصل عمل عاری از اثرات مورد نظر باشد، محصول اولیه بدلیل کاهش مقدار دارو در آن، از لحاظ قدرت اثر و اطمینان‌بخشی زیر سئوال خواهد رفت، ولی چنانکه حاصل عمل سمی نیز بوده باشد، علاوه بر دوعامل فوق بی‌ضرری محصول نیز باید مورد شك و تردید قرار گیرد (۲).

بگونه‌ای که از شکل (۱) نیز پیدا است از طریق بهینه‌سازی میتوان به توازن اهداف مورد نظر دست یافت. البته هدف همواره یکسان نمیباشد. مثلاً ممکن است مؤثر بودن و کارآئی هدف اصلی اپتیمایزه نمودن را تشکیل دهد، و یا ایجاد حداکثر بی‌ضرری هدف اصلی بوده و کارآئی در رده بعدی قرار داشته باشد. ترکیبی از این سه نیز امکان‌پذیرند.

واضح است که در بهینه‌سازی محصولات ابتدا از طریق آزمایشات کافی فاکتورهای دستیابی به هدف بایستی روشن شده و روابط بین این فاکتورها مشخص گردد. از طریق روشهای مختلف بهینه‌سازی میتوان به تخمین برآیند تغییر در این فاکتورها دست یافته و فرمول را به سمت مورد نظر هدایت نمود.

● هرچند بسیاری از محصولات دارویی موجود در بازار در حال حاضر بطور کافی بی‌ضرر و مؤثر هستند، ولی در عین حال محصولات نادری را میتوان یافت که بصورت اپتیمم ساخته شده باشند.

هرچند بسیاری از محصولات داروئی موجود در بازار در حال حاضر بطور کافی بی‌ضرر و مؤثر هستند، ولی در عین حال

محصولات نادری را میتوان یافت که بصورت اپتیمم ساخته شده باشند.

دلیل این امر را میتوان از آنجا دانست که روشهای متعدد بهینه‌سازی تقریباً تا ده سال قبل، حداقل در داروسازی صنعتی شناخته شده نبوده‌اند. در نهایت باید اذعان نمود که اهمیت بهینه‌سازی در مورد محصولات مختلف دارویی بطور مشخصی متفاوت است. برای داروهایی که دارای شاخص درمانی بالایی هستند، افزایش بی‌ضرری اهمیت زیادی ندارد و اگر دارو بخوبی جذب میشود، ساختن یك محصول دارویی خوب و پایدار از چنین دارویی درحد کافی اطمینان‌بخش خواهدبود و محصول اپتیمم تلقی میشود. برعکس مورد فوق، بهتر است داروهای باشاخص درمانی پائین طوری ساخته شوند که از غیرسمی بودن آنها اطمینان حاصل شود و بنابراین محصول دارویی مؤثر و پایدار از آنها شاید اپتیمم تلقی نشود.

عوامل مهم در بهینه‌سازی:

۱ـ توجه به محدودیتها:

بطور کلی مسائل بهینه‌سازی در دو نوع مطرح میشوند: محدود و نامحدود. در نوع اول محدودیتها از نظر فیزیکی و یا شرایط اجرائی (نظیر ملاحظات اقتصادی و ...) وجود دارد که سبب میگردد، طرح در چهارچوب خاصی اجرا شده و برای تغییرات حدوحصری قائل شویم. در مورد نوع دوم هیچ حدوحصری از لحاظ تئوریك وجود ندارد، البته واضح است که واقعیات فیزیکی و خصوصیات فرمولاسیون مسلماً نمیتوانند کاملاً نامحدود باشند. بنابراین در اکثر موارد محدودیتهایی وجود دارد که

● در ساخت و توسعهٔ فرمولاسیونهای دارویی و مسائل مربوط به آن با متغیرهای غیروابسته و متغیرهای وابسته روبرو هستیم.

سازنده فرمولاسیون میخواهد (و یا مجبور است) در چهارچوب آن حرکت کند.

۲ـ انواع فاکتورها:

در ساخت و توسعه فرمولاسیونها داروئی و مسائل مربوط به آن با متغیرهای غیروابسته و متغیرهای وابسته روبرو هستیم. بعنوان مثال مقدار مواد اضافی فرمولاسیون و زمان اختلاط، تحت کنترل سازنده فرمولاسیون هستند ولی پاسخ فرم دارویی به این تغییرات که ناشی از ارتباط فاکتورهای مزبور با پاسخ میباشند جزُ متغیرهای وابسته تلقی میشوند.

هرچند که متغیرهای غیروابسته دارای روابطی با متغیرهای وابسته هستند، ولی این روابط فقط بشکل تئوریك و نظری بصورت قوانین بیان میشوند و در عمل مسئله بقدری پیچیده است که گرایشهای عملی و تجربی بسیار زیادی را طلب مینماید (۳).

با توجه باینکه پاسخ یك سیستم داروئی به چندین متغیر وابسته است، برای تفکیك اثرات این عوامل لازم است از طرحهای آماری مناسبی استفاده شود (۴). بعد از طرح آزمایش

و تهیه نمونه‌های تجربی، روشهای گوناگونی بشکل کلاسیك وجود دارند که میتوانند جهت مناسب تغییرات فاکتور برای رسیدن به هدف بهینه‌سازی، تعیین کنند.

● هرچند که متغیرهای غیروابسته دارای روابطی با متغیرهای وابسته هستند، ولی این روابط فقط بشکل تئوریک و نظری بصورت قوانین بیان می‌شوند و در عمل مسأله بقدری پیچیده است که گرایشهای عملی و تجربی بسیار زیادی را طلب می‌نماید.

انواع روشهای بهینه‌سازی:

روشهایی که در بهینه‌سازی وجود دارند، متعدد هستند. ولی برخی از این روشها حالت کلاسیك داشته و معمولترند که دراینجا مختصراً به شرح تعدادی از آنها میپردازیم.

۱ـ روش تکامل تدریجی:

Evolutionary Operation

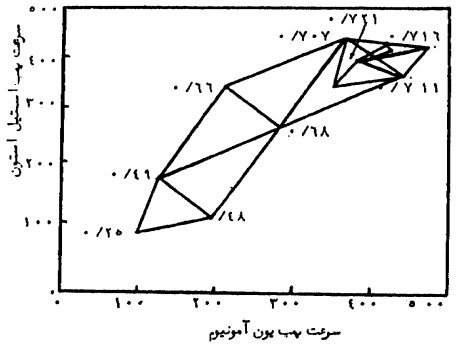
فلسفه اصلی این روش چنین است که در روند ساخت با یك طرح دقیق همهٔ عوامل را جز عامل مورد نظر ثابت نگهداشته و تغییر جزئی عامل مورد نظر را تارسیدن به حد مطلوب ادامه میدهند. دراین حالت باید تعداد زیادی نمونه تهیه نمود تا اطمینان آماری بالایی به نتیجه آزمایش داده شود. در هربار تغییرات اگر نتیجه دلخواه بود، قدم بعدی تغییر دیگر در فرمولاسیون خواهدبود. این روش توسط Rubinstein (۵) به مرحله اجرا رسیده است ولی نمیتواند روش مطلوبی برای یك لابراتوار خوب باشد.

۲ـ روش سیمپلکس:

Simplex Method

این روش از بهینه‌سازی یك روش تجربی است که در نتیجه گیری از تغییرات چند متغیر میتواند بکار رود و کاربرد آن در روشهای آنالیز و یا فرآیندهای تولید به اثبات رسیده است.

یك سیمپلکس در واقع، تصویر هندسی را شامل میشود که یك نقطه بیش از تعداد فاکتورها را دارد، از این نظر برای دومتغیر این تصویر یك مثلث بوده و برای سه متغیر حالت فضایی بشکل هرم دارد. در شکل (۲) یك سری از حرکات سیمپلکس برای دستیابی به مقدار بهینه ملاحظه میشود.

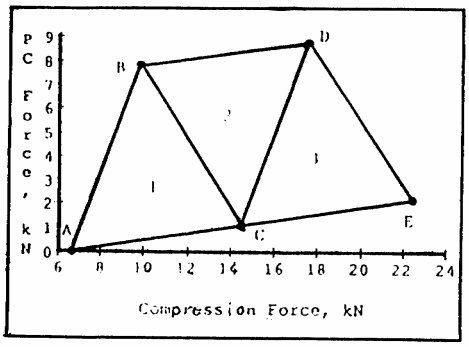


شکل ۲ ـ نمونه‌ای از اپتیمایزه‌سازی با روش سیمپلکس

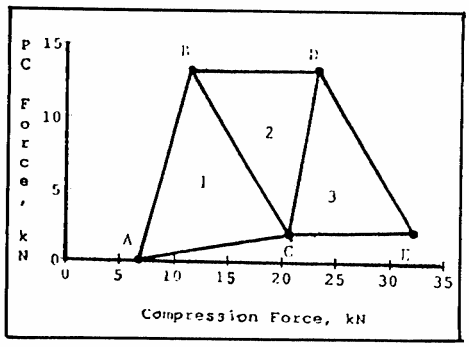
دو فاکتوری که در شکل(۲)در حال تغییر هستند عبارت از سرعت پمپ آمونیوم و سرعت پمپ استیل‌استون میباشند که برای ایجاد واکنش

با ماده تحت آنالیز و ایجاد پاسخ اسپکتروفتومتریك بکار رفته‌اند. چگونگی حرکت در هر سیمپلکس طوری است که همواره بسوی مقدار بهینه میباشد. بعنوان مثال در صورتیکه با سرعت مشخصی از دوپمپ، پاسخ برابر ۲۵/. بوده و با سرعتهای دیگری ۴۸/. باشد، ابتدا فقط سومی را انتخاب نموده و پاسخ را در آن نقطه بدست میآوریم (۴۹/.) حرکت بعدی در شکل باید در سمتی واقع شود که رئوس مثلث سیمپلکس دارای بیشترین مقدار (ضلع ۴۸/. ـ ۴۹/.) باشند. و بهتر است نقطه انتخابی به سمت رأسی که دارای مقدار بیشتری است تمایل داشته باشد، مثلاً در مورد ۴۸/. و ۴۹/. چون تفاوت زیاد نیست تمایل نقطه بعدی به طرفین مساوی انتخاب شده (۶۸/.) در حالیکه در مرحله بعدی انتخاب نقطه که در سوی ضلع بهینه قرار داشته (۶۸/. ـ ۴۹/.) طوری بوده که نقطه جدید تمایل به رأس بهینه داشته باشد (۶۶/. به ۶۸/. نزدیکتر است).

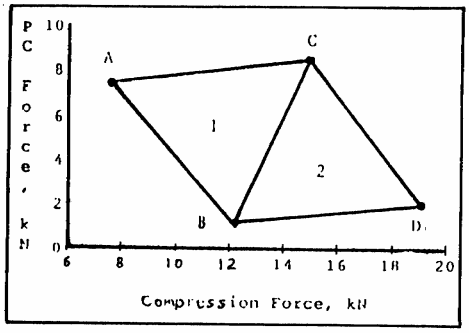
حرکات تا جایی ادامه مییابند که منطقه تغییرات کوچکتر شده و بمقدار حداکثر برسند (۷۲۱/.). در شکلهای ۳، ۴، ۵، کاربرد روش سیمپلکس برای تعیین فشار وارده به قرص ملاحظه میشود. هدف اصلی از این کار که در مورد سه فرمول A, B, C انجام گرفته، بهینه نمودن فرسایش‌پذیری بوده است. مراحل حرکات سیمپلکس با شماره‌های درون شکل مشخص شده‌اند. در شکلها C نمایش دهنده فشارنهایی کمپرسیون و PC نمایانگر نیروی اولیه (precompression) هستند.



شکل ۳ ـ آزمایش سیمپلکس برای فرمولاسیون B



شکل ۴ ـ آزمایش سیمپلکس برای فرمولاسیون C



شکل ۵ ـ آزمایش سیمپلکس برای فرمولاسیون A

۳ ـ روش لاگرانژ:

Lagrangian Method

در این روش، مدل ریاضی ارتباط بین متغیرهای غیروابسته و وابسته طرح شده و از

این مدل با توجه به ضرایب هر فاکتور، مقدار لازم از آن جهت بهینه‌سازی محاسبه میگردد. این روش در حقیقت توسعه‌ای از روشهای کلاسیك میباشد که توسط Fonner و همکاران وی (۷) برای بهینه‌سازی فرمولاسیون پروپانول آمین هیدروکلراید انجام داده‌اند. در این آزمایش مقدار دارو ثابت نگهداشته‌شده و اثر تغییرات نشاسته (بعنوان متلاشی کننده) و اسیداستاریك (بعنوان لوبریفیان) بر عوامل وابسته‌ای نظیر سختی قرص، فرسایش‌پذیری، سرعت آزاد شدن در محیط انحلال in vitro و سرعت دفع ادراری دارو در انسان آزموده شده است.

واضح است عملی نمودن این روش محتاج آزمایشاتی است که با مقادیر متفاوتی از فاکتور انجام میگیرند و ارتباط هر فاکتور را با پارامتر وابسته را بصورت ریاضی بیان میکنند.

۴ـ روش جستجو:

Search Method

برخلاف روشهای ریاضی فوق‌الذکر، در روش جستجو نیازی به استمرار و تغییرات جزئی در فرمولاسیون وجود ندارد و فقط قابلیت محاسبه (Compute) لازم میباشد. سطوح پاسخ در این روش با ترکیبهای مختلفی از متغیرها محاسبه و سطح اپتیمم پیشنهاد میشود. تفاوت این روش با روش لاگرانژ فقط در این است که قابلیت بررسی ۵ متغیر غیروابسته وجود دارد، درحالیکه در روش لاگرانژ فقط دو متغیر قابل بررسی هستند.

نتیجه‌گیری:

بطور کلی هر قدر داروساز فرموله کنندهٔ سیستم دارویی با فرمولاسیون آشناتر بوده و درك درستی از آن در وی ایجاد شود راحتتر قادر به کنترل فرمول خواهد بود. یعنی همواره تجربه‌ای با طراحی مناسب و آنالیز نتایج حاصله امکان فراهمی یك فرمولاسیون اپتیمم‌را از طریق درك فرداز واقعیات و روابط موجود بدست میدهد. انتخاب طرح آماری مناسب، روش بهینه‌سازی مشخص و ایجاد روابط کمی (رگرژن) میتواند منجر به انتخاب بهترین فرمولاسیون شود.

اما باید دانست این روش فقط از لحاظ بهینه‌سازی اهمیت نداشته و حتی در مواردی که فرموله کننده میخواهد تغییرات جزئی در فرمولاسیون و تبلور بهبود یك خصوصیت معین ایجاد کند، نیز مفید میباشد.

مآخذ

1. Bohider, N.R.; Restaino, F.A.; Schwartz, J.B.; J. Pharm. Sci; 64: 966, 1975
2. Schwartz, J.B.; Modern Pharmaceutics; New York: Marcel Dekker, 1970
3. Daves, O.L.; The design and analysis of Industrial Experiments, New York: Macmillan, 1967
4. Sucker, H.; Drug development and Industrial pharmacy, 67: 1021-1028, 1989
5. Rubinstein, M.H.; M.F.G chem and Aerosol News, 30, 1974
6. Masilungan, F.C.; Kraus, K.F.; Drug Dev. Ind. Pharm, 15(11): 1771-1778, 1989
7. Fonner, D.E.; Buck, J.R. and Banker, G.S.; J.Pharm. Sci; 59: 1587, 1970