

# فهرست کتاب



دکتر فریدون سیامک نژاد

- نام کتاب: مروری بر خصوصیات و روش های ساخت پودرها به عنوان مواد جانبی - مهندسی ذرات و طراحی نسل جدید مواد جانبی
- نویسندگان: دکتر سید علی رضا مرتضوی، دکتر نغمه حدیدی، دکتر مصطفی صفاری، دکتر آزاده غفاری
- ناشر: اندیشه عصر
- نوبت چاپ: اول، ۱۳۸۷
- شمارگان: ۱۲۰۰ جلد
- قیمت: ۱۲۰۰۰ تومان

این کتاب که کتابی کاملاً تخصصی در زمینه داروسازی می‌باشد، توسط یکی از اساتید فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی شهید بهشتی (آقای دکتر سیدعلی‌رضا مرتضوی) و ۳ نفر از دستیاران این رشته، نگاشته شده است. این کتاب با سرمایه‌گذاری شرکت داروسازی اسوه چاپ گردیده است. کتاب فوق دارای چهار فصل بوده و در ابتدای هر فصل نیز مقدمه‌ای مختصر راجع به کلیات مورد بحث در فصل مورد نظر نگاشته شده است. فصل اول کتاب راجع به پودرها و قرص‌ها خصوصیات و روش‌های ارزیابی آن‌ها می‌باشد.

فصل دوم کتاب نیز به مروری بر مواد جانبی رایج در تهیه اشکال دارویی جامد اختصاص یافته است. فصل سوم کتاب که درباره مهندسی ذرات نگاشته شده است، شامل مقدمه مفصلی است که بد نیست این مقدمه را در ادامه با هم مرور نماییم. فصل چهارم و در واقع آخرین فصل کتاب نیز مروری بر مواد جانبی نسل دوم دارد. کتاب فوق با پیش‌گفتار نویسندگان کتاب آغاز می‌شود که برای آشنایی با کلیات این نوشته، آن را با هم مرور می‌کنیم:

### پیش‌گفتار

اهمیت و جایگاه مهم اشکال دارویی جامد بر هیچ کس پوشیده نمی‌باشد. بیش از نیمی از اقلام دارویی موجود در بازار دارویی کشور و جهان را قرص‌ها تشکیل می‌دهند. در کنار سایر اشکال دارویی جامد، این رقم نزدیک به هفتاد درصد می‌رسد. بنابراین، واضح است که مواد جانبی گوناگونی که جهت تهیه این اشکال دارویی جامد و به‌ویژه انواع قرص‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند نیز دارای ارزش و اعتبار بالایی می‌باشند. با توجه به پیشرفت‌های حاصله در رشته فارماسیوتیکس hhh در دو دهه اخیر شاهد ورود مواد جانبی کارآمدتری به بازارهای جهانی بوده‌ایم، که با استفاده از فن‌آوری‌های جدید تهیه و مورد استفاده قرار گرفته‌اند. نظر به اهمیت پودرها و قرص‌ها در صنعت داروسازی، در این کتاب تلاش شده است که ضمن مرور خصوصیات و روش‌های ارزیابی پودرها و قرص‌ها، مواد جانبی رایج در

تهیه اشکال دارویی جامد نیز مورد بررسی قرار گیرند و به دنبال آن روش‌های گوناگون تهیه ذرات یا به عبارتی مهندسی ذرات مورد بحث قرار گیرد و در نهایت مواد جانبی نسل دوم مرور خواهند شد. در مجموع این کتاب دارای چهار فصل است که در فصل اول اشکال دارویی جامد و طبقه‌بندی آن‌ها از دیدگاه انواع اشکال و راه مصرف آن‌ها و همچنین روش‌های مختلف بررسی و ارزیابی خصوصیات پودرها و قرص‌ها توضیح داده خواهند شد. در فصل دوم مروری بر انواع مواد جانبی رایج و پرمصرف در تهیه اشکال دارویی مختلف، همراه با کاربردها و ویژگی‌های هر یک ارایه شده است. در فصل سوم مقدمه‌ای بر علم مهندسی ذرات، به منظور تهیه ذراتی با ویژگی‌های مدنظر و مطلوب نوشته شده است. در این راستا روش‌های گوناگون موجود مورد بحث قرار گرفته‌اند. در نهایت در فصل چهارم نسل

همکاری و حمایت‌های بی‌دریغشان که در به ثمر رسیدن هرچه بهتر این مجموعه ما را یاری دادند قدردانی نماییم. امید است که این مجموعه تهیه شده مورد قبول کلیه اساتید بزرگوار، دانشجویان گرامی و همکاران محترم در صنایع دارویی قرار گیرد و گامی هرچند کوچک در راستای تقویت هر چه بیشتر منابع علمی موجود در کشور باشد.

جدید مواد جانبی یا به عبارتی مواد جانبی نسل دوم به‌عنوان ترکیبات نوین کارآمد در تهیه اشکال دارویی جامد و به‌ویژه قرص‌ها، از دیدگاه مزایا، انواع و ویژگی‌های آن‌ها مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در پایان بر خود لازم می‌بینیم از مدیرعامل فرهیخته شرکت داروسازی اسوه، جناب آقای دکتر کبریایی‌زاده، به جهت حسن

پس از مرور پیش‌گفتار نویسندگان کتاب فوق، مقدمه‌ای بر مهندسی ذرات را با هم مطالعه می‌کنیم:

### مقدمه‌ای بر مهندسی ذرات

ساختار مواد جامد سه سطح مولکولی، سطح ذره‌ای و سطح بالک را شامل می‌شود. هر تغییری در یک سطح باعث تغییرات در سطوح دیگر می‌شود. سطح مولکولی از آرایش مولکول‌ها در شبکه کریستالی حاصل می‌شود و شامل شکل‌های پلی‌مریسم، پودوپلی‌مریسم و بی‌شکل می‌باشد. سطح ذره‌ای شامل خصوصیات ذره از جمله شکل، اندازه، سطح و تخلخل ذره می‌باشد و سطح بالک از در کنار هم قرار گرفتن ذرات پدید می‌آید و خواصی از جمله روانی، پرس‌پذیری و ... را در بر می‌گیرد. منظور از مهندسی ذرات، تغییرات ساختار و خواص ذرات برای رسیدن به خواص مطلوب می‌باشد. مثلاً با تغییر آرایش کریستالی مواد می‌توان موادی با خصوصیات متفاوت به‌دست آورد. همچنین می‌توان بدون تغییر دادن خواص مولکولی مواد، با تغییر در دو سطح دیگر موادی با خصوصیات متفاوت طراحی کرد. این روش‌ها محدود به مواد دارویی نیستند و در بسیاری از زمینه‌ها مثل شیمی، رنگ‌سازی، الکترونیک، مواد اپتیک و ... کاربرد وسیعی

یافته‌اند. کاربرد این روش‌ها در علوم دارویی به‌صورت روزافزونی رو به گسترش است. روش‌های اولیه مهندسی ذرات معمولاً بر پایه ریز کردن ذرات درشت استوار بود و برای این منظور مقادیر بالایی انرژی به کار می‌رفت. فرایندهای فراوری ذرات با استفاده از این تکنیک‌ها معمولاً همراه با مصرف انرژی بالا جهت تبدیل (ذرات بزرگ به کوچک) هستند که این انرژی جهت رسیدن به اندازه مناسب برای شکل دارویی مورد نظر صرف می‌شود. مثالی از این تکنیک‌ها آسیاب‌های هوایی سیال است که در اواخر دهه ۱۹۳۰ و اوایل ۱۹۴۰ مطرح شد و کاربردهای وسیعی جهت فرآوری رنگ‌ها و حشره‌کش‌ها در صنعت پیدا کرده است. با پیشرفت‌های محدودی که در زمینه این تکنیک‌های پدید آمد مثلاً تغییرات در هندسه حفره‌های آسیاب، تغییر در قسمت‌های ورودی مواد در آسیاب و یا بهبود فیلتراسیون ذرات کیفیت و بازده تولید مواد افزایش یافت. اما در زمینه علوم دارویی، روش معمول تهیه اشکال دارویی، ساختن ذرات از مقیاس‌های کوچک به سمت بزرگ می‌باشد. به‌طوری

که از مولکول ماده موثره دارویی (API) که به شکل کریستالی طراحی شده، ذرات تهیه می‌شود و در نهایت ذرات به صورت شکل دارویی فرموله می‌شوند. استفاده از آسیاب در طراحی ذرات همراه با مصرف بالای انرژی، منابع و زمان بوده و می‌تواند روی خواص فیزیکوشیمیایی مواد تاثیر بگذارد و در نهایت روی عملکرد کلینیکی ماده یا پایداری محصول موثر باشد.

امروزه در حالی که نیاز به استفاده از تکنیک‌های جدید طراحی ذرات احساس می‌شود، صنعت برای استفاده از چنین تکنیک‌هایی تمایلی نشان نمی‌دهد که این عدم تمایل شاید به علت عدم ریسک‌پذیری بخش به شدت قانون‌مند تولید صنعت دارویی و هم‌چنین گروه‌های توسعه محصول باشد و این مقوله در تضاد با کشف داروهای جدید (که مستلزم ابتکار است) می‌باشد. عوامل دیگری که استفاده از تکنیک‌های جدید مهندسی ذرات را محدود می‌کند شامل گران بودن اجرای این روش‌ها و نیاز به وسایل و تجهیزات می‌باشد. بنابراین معمولاً استفاده از روش‌های جدید مهندسی ذرات محدود به زمانی است که روش‌های سنتی مهندسی ذرات قادر نباشد خواص فیزیکوشیمیایی مطلوب و یا پایداری مناسب در یک شکل دارویی خاص را تامین کنند.

هنگامی که روشی در فرآوری ذرات با خواص مطلوب موفق نباشد می‌توان از روش‌های جایگزین استفاده کرد. مثلاً با مهندسی کریستال و یا استفاده از خواص پلی‌مرف‌های مختلف مواد موثره، می‌توان خواص مواد را بهبود داد و به خواص مورد نظر مثل پایداری و محلولیت مناسب، دست یافت.

امروزه کارخانه‌های تولید اکسیپانت‌ها، طیف وسیعی از محصولات خود را از طریق اصلاح و مهندسی ذرات اکسیپانت‌ها، تولید می‌کنند که می‌توانند بر روی فرمولاسیون، فرآوری محصول و رساندن مواد موثره

به محل مورد نظر در بدن تاثیر بگذارند. در ادامه به ذکر مثال‌هایی از موارد متنوع مطرح در این زمینه می‌پردازیم.

شرکت Nektar (San Carlos, CA, USA) با استفاده از اکسیپانت‌های خاص، محصولی از انسولین را به صورت پودر خشک برای مصرف از طریق ریه با نام Exubera تهیه کرده است که با موفقیت توسعه یافته و در مقادیر بالا ساخته شده است. در پروسه ساخت این دارو از تکنولوژی اختصاصی پایداری‌سازی انسولین از طریق دمای بالای انتقال شیشه‌ای شدن (TG) بهره گرفته است که این مهم با استفاده از تغییر خواص و کنترل دقیق مخلوط اکسیپانت‌ها امکان‌پذیر شده است. این تکنولوژی که بر پایه خشک کردن افشانه‌ای به دست آمده است توانسته با استفاده از قندهای ویژه بر مشکلات پایداری پروتئین‌ها و پپتیدها از جمله آگریگیشن، اکسید شدن و از دست دادن امید در شرایط نگهداری در دمای اتاق، فایده‌مند آید. هم‌چنین با تولید این دارو می‌توان بر مشکلات دیگری از جمله پر کردن تکرارپذیر (5-1 mg) از این دارو در بلیستر، تحت شرایط کنترل شده رطوبت نیز غلبه کرد. چنین موفقیتی با رفع چندین مشکل تکنیکی و مشکلات علمی، توانسته است سود فراوانی را برای شرکت Nektar و همکارانش، در زمینه فروش پودرهای خشک استنشاقی انسولین و سایر ماکرو مولکول‌ها فراهم نماید.

یکی از مشکلات فرمولاسیون و ارزیابی‌های پیش بالینی مولکول‌های شیمیایی جدید (NCEs) این است که تعداد زیادی از این مواد محلولیت بسیار کمی دارند. سرعت انحلال و محلولیت عوامل محدودکننده‌ای هستند که بر روی فراهمی زیستی فرمولاسیون‌های خوراکی و تزریقی این داروها اثر می‌گذارند. علی‌رغم این که امروزه تکنولوژی‌های پیشرفته‌ای مانند استفاده از طراحی

در استفاده از تکنیک کم انرژی آسیاب تویی برای خرد کردن ذرات، زمان بسیار طولانی (حداقل ۴-۵ روز برای تهیه پراکندگی کلوئیدی مناسب از ذرات بسیار ریز در آب صرف می‌شود و از سورفکتانت‌ها برای پایدار کردن ذرات، برای جلوگیری از بهم چسبیدن و تخریب ذرات استفاده می‌شود. به هر حال امروزه تکنیک‌های مختلفی برای مهندسی ذرات مطرح هستند که متداول‌ترین این تکنیک‌ها بیشتر بر پایه روش‌های bottom up هستند که در این روش‌ها ساخت ذرات از ریز به درشت انجام می‌شود یعنی تجمع ذرات ریزتر منجر به تشکیل ذرات درشت‌تر می‌شود و در نهایت تجمع این ذرات ذره نهایی مورد نظر را می‌سازد. در این فصل روش‌های متداول طراحی ذرات که شامل کریستالیزاسیون، تکنولوژی سیالات فوق بحرانی، خشک کردن، آسیاب کردن و ... می‌باشد به‌طور مختصر آورده شده است.

پلی‌مورف‌ها، پراکندگی در مواد جامد، میکروامولوسیون‌ها سیستم‌های خودبه‌خود امولوسیون شونده، کمپلکس کردن و لیپوزوم‌ها برای بالا بردن دارورسانی داروهای کم‌محلول مطرح هستند اما هم‌چنان تهیه محلول‌ها با استفاده از ذرات مهندسی شده در صنعت دارویی بسیار مورد توجه می‌باشد که این به علت استفاده از فرآیندهای قدیمی و رایج‌تر در ساخت این محلول‌ها می‌باشد. راه دیگر برای افزایش سرعت محلولیت دارو تهیه نانو ذره از دارو می‌باشد. در اینجا منظور از مقیاس نانو، ذرات کوچک‌تر از ۱۵۰ نانومتر تا ۲/۰ می‌باشد. تکنولوژی نانو کریستال توسط شرکت (Athlone, Ireland Elan) برای بهبود عملکرد داروهای موجود به کار گرفته شده است. با استفاده از این تکنولوژی ذرات کوچک‌تر از یک میکرون با استفاده از تکنیک آسیاب مرطوب تهیه شده‌اند.

در خاتمه مطالعه این کتاب را به دست‌اندرکاران صنعت داروسازی خصوصاً کسانی که فرمولاسیون جامدات را به عهده دارند توصیه می‌کنیم.

