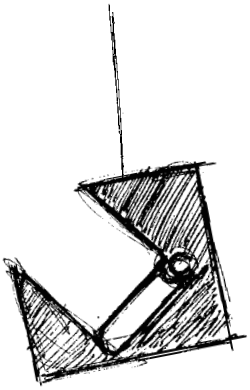

اصول فرمولاسیون‌های با پایه لیپید درکپسول‌های ژلاتینی نرم و سخت خوراکی

دکتر حسین ترابی‌فرد
مدیر پروژه سافت ژلاتین کپسول، شرکت داروسازی جابرابن‌حیان

■ مقدمه

فرمولاسیون‌های بر پایه لیپید و سورفکتانت به‌طور انحصاری برای داروهای با حلالیت آبی ضعیف استفاده می‌شوند. فرمولاسیون‌های lipid-based شامل پراکندگی‌های جامد، مایع و نیمه جامد می‌شوند و به‌طور کلی، به‌عنوان سیستم‌های دارورسانی Non-emulsifing self-emulsifing و Micro-emulsifing فرموله می‌شوند. اکسیپیان‌های لیپیدی عموماً از منابع طبیعی و هم‌چنین سنتز شیمیایی به دست می‌آیند.

اخیراً تخمین زده می‌شود که بین ۴۰ تا ۷۰ درصد مولکول‌های دارویی جدید حلالیت آبی کافی برای جذب گوارشی ثابت و خوب، جهت اطمینان حاصل کردن از اثر درمانی مناسب ندارند. داروهای با حلالیت آبی ضعیف با نفوذپذیری بالا نقطه ذوب پایین، پایداری بحرانی و با دوز پایین برای سیستم‌های lipid-based مناسب هستند که باعث افزایش فراهمی زیستی دارو می‌شود، بسته به انتخاب نوع اکسیپیان‌ها، روش فرمولاسیون امکان دست‌یابی به سیستم‌های گوناگونی نظیر مخلوط‌های liquid/ Solid solutions/ physical self-micro یا self nano emulsifying فراهم است.

فرمولاسیون‌ها باید به‌صورت کپسول‌های سافت ژلاتین تهیه شوند و یا داخل کپسول سخت گنجانده شوند. روش‌های گوناگونی برای این هدف استفاده می‌شوند، مثل: melt granulation، spray cooling، adsorption on solid support و spray drying، melt extrusion/spheronisation.

اخیراً فرمولاسیون‌های lipid-based حدود ۴ درصد بازار دارویی جهان را به دست آورده‌اند.

■ اکسیپیان‌های lipid-based

اکسیپیان‌های انتخاب شده برای تهیه فرمولاسیون‌های lipid-based بیشتر شامل: روغن‌های خوراکی متشکل از تری‌گلیسیریدهای با زنجیره متوسط (Palm seedoil ،Coconut oil) و تری‌گلیسیریدهای با زنجیره بلند (olive، corn، soybean، sesame، rapeseed، peanut) و حلال‌های محلول در چربی (glycerin polye thyleneglycol 400, propyleneglycol ethanol) و سورفکتانت‌های گوناگون (RH60، RH40، cremophor EL TPGS، 80، polysorbate 20) می‌باشند.

■ تعریف و طبقه‌بندی اکسیپیان‌های با پایه لیپید

لیپیدها، اسیدهای چرب و مشتقات آن‌ها و موادی که از لحاظ بیوسنتز و عملکردی مربوط به این ترکیبات می‌باشند به دلیل ساختمان مولکولی دوگانه آمفی‌فیل هستند. به‌عنوان مثال بخش لیپوفیل شامل اسیدهای چرب و بخش هیدروفیل بخشی است که به اسید چرب با واکنش استرفیکاسیون متصل می‌شود. دمای ذوب لیپیدها معمولاً با افزایش وزن مولکولی افزایش می‌یابد و هرچه غیراشباع‌تر باشند، دمای ذوب پایین‌تر و حساسیت نسبی به اکسیداسیون بیشتری دارند. لیپیدها عموماً در آب نامحلول هستند و به وسیله ترکیب اسید چرب، دمای ذوب، تعادل هیدروفیلی ـ لیپوفیلی (HLB)، و حلالیت در حلال‌های آلی غیرقطبی شناسایی می‌شوند. لیپیدهای با HLB پایین و نقطه ذوب بالا برای سیستم‌های آهسته رهش مناسب هستند. اکسیپیان‌های نیمه جامد و HLB بالا به‌عنوان سیستم‌های آزادسازی فوری و افزایش‌دهنده فراهمی زیستی عمل می‌کنند.

■ طبقه‌بندی اکسیپیان‌های لیپیدی

□ روغن‌های طبیعی

روغن‌ها، چربی‌های طبیعی شامل، مخلوطی از تری‌گلیسیریدهایی که محتوی اسیدهای چرب، با طول زنجیره متفاوت و درجه‌های اشباع گوناگون می‌باشند.

تری‌گلیسیریدها به‌عنوان زنجیره کوتاه (تعداد کربن‌ها کمتر از ۵)، متوسط و (تعداد کربن‌ها بین ۶ تا ۱۲) یا بلند (تعداد کربن‌ها بیش از ۱۲) طبقه‌بندی می‌شوند و ممکن است برای کاهش درجه اشباع هیدروژنه شوند و در نتیجه نسبت به تجزیه اکسیداتیو مقاوم گردند.

جداسازی اجزای موجود در روغن‌های طبیعی برای تهیه اکسیپیان‌هایی که بالاترین خصوصیات فیزیکی و افزایش‌دهندگی جذب دارو و کمترین میزان حساسیت به اکسیداسیون دارند، مورد استفاده قرار می‌گیرد.

□ اکسیپیان‌های نیمه صناعی

چندین اکسیپیان مایع نیمه صناعی و نیمه جامد که غالباً به وسیله ترکیب شیمیایی اسیدهای چرب اشباع زنجیره متوسط یا گلیسیریدهای مشتق شده از روغن‌های گیاهی طبیعی با یک یا تعداد بیشتر مولکول‌های شیمیایی هیدروفیل

به‌عنوان اکسیپیان‌های دارویی برای توسعه فرمولاسیون‌های خوراکی موجود می‌باشند. این اکسیپیان‌ها به‌عنوان حامل‌های حل‌کننده دارو سورفکتانت عوامل ترکننده و امولسیفایر و کمک امولسیفایر در سیستم‌های SEDDS و SmEDDS به کار می‌روند.

□ اکسیپیان‌های لیپیدی سنتتیک

تعدادی از اکسیپیان‌های مایع و نیمه جامد منومری و پلی‌مری که بیشتر آن‌ها glycolic و نسبتاً غیرسمی هستند، به‌عنوان حلال برای فرمولاسیون داروهای با حلالیت ضعیف در آب استفاده می‌شوند. اکسیپیان‌ها می‌توانند به تنهایی و یا در ترکیب با اکسیپیان‌های لیپیدی دیگر برای بهبود قدرت حل‌کنندگی کلی فرمولاسیون استفاده شوند. در میان اکسیپیان‌های پلی‌مری، پلی‌اتیلن گلایکول‌ها (PEGs) گروهی از حلال‌های خوب هستند که به‌صورت مایع و نیمه جامد وجود دارند و به‌طور گسترده به کار می‌روند. حالت فیزیکی این اکسیپیان‌ها در دمای اتاق به وسیله وزن مولکولی آن‌ها تعیین می‌شود. پروپیلن گلایکول که یک حلال منومریک و از لحاظ دارویی قابل قبول است و دارای خواص پلاستی‌سایزری و جاذب رطوبت می‌باشد، در فرمولاسیون‌های کپسول‌های ژلاتینی نرم برای داروهای کم محلول به کار می‌رود. پولوکسامرها (poloxamers) که کوپلیمرهای پلی‌اکسی‌اتیلن و پلی‌اکسی‌پروپلین هستند، هم به‌عنوان حلال و هم به‌عنوان سورفکتانت عمل می‌کنند و بنابراین، در دارورسانی داروهای کم محلول کاربرد دارند. علاوه بر بهبود فراهمی زیستی داروهای کم محلول در فرمولاسیون‌های با رهش اصلاح شده هم کاربرد دارند.

□ سورفکتانت‌ها

سورفکتانت‌های غیریونی گوناگونی از قبیل پلی‌سوربات‌ها و پلی‌اکسیل‌ها که رنج HLB ۲ تا ۱۸ را پوشش می‌دهند، ممکن است در ترکیب با اکسیپیان‌های لیپیدی برای ایجاد سیستم‌های Self-emulsification و Microemulsification استفاده شوند.

■ مشخصات سیستم لیپیدی

□ آنالیز شیمیایی

ترکیب دقیق اکسیپیان‌های lipid-based از لحاظ استرها و اترهاو توزیع اسید چرب می‌تواند با روش‌های HPLC و GC مورد سنجش قرار گیرد. هم‌چنین آزمون‌های سریع برای مشخصات اکسیپیان‌ها موجود است مثل: Iodine value, saponi fication value ،Hydroxyl value Acid value و peroxide value. هم‌چنین آنالیزهایی برای محتوای رطوبت می‌تواند برای اکسیپیان‌های با HLB بالا و یا هیگروسکوپ وزنهلر گرفته شود.

□ آنالیز فیزیکی

از آن‌جایی که اکسیپیان‌های lipid-based در نزدیکی یا بالای دمای ذوبشان مورد استفاده قرار می‌گیرند، آنالیز رفتار دمایی آن‌ها در مراحل مختلف فرمولاسیون اهمیت دارد.

لیپیدها ترکیب شیمیایی کمپلکسی دارند که منجر به داشتن منبع وسیعی از دمای ذوب به جای یک دمای ذوب مشخص می‌شود. پارامترهای فیزیکی گوناگون استفاده برای تعیین مشخصات شامل:

Differential scaning calorimetry

(DSC),
Nuclear magnetic resonance (NMR)
hot - stage microscopy (HSM)
می‌باشند. تقریباً همه اکسیپیان‌های لیپیدی پلی‌مرف‌های گوناگونی دارند و روی خصوصیات آزادسازی دارو اثر چشم‌گیری دارند. به هر حال تغییرات کریستالیتی لیپید را می‌توان به چند روش کنترل کرد، مثل: اضافه کردن هسته‌های کریستال‌سازی برای ایجاد کریستال از یک پلی‌مر انتخابی یا اضافه کردن اکسیپیان‌های دیگر نظیر poloxamers, celluluse ethes یا پلی‌سوربات‌ها به لیپید.

□ آزمون انحلال و پراکندگی

اکسیپیان‌ها lipid-based مستعد پروسه هضم در دستگاه گوارش هستند. هضم و تجزیه اکسیپیان‌ها در طول طراحی فرمولاسیون باید در نظر گرفته شوند. برای ارزیابی کارآیی فرمولاسیون‌های self-emulsifying آزمون‌های پراکندگی، ظرفیت امولسیون شوندگی و اندازه‌گیری توزیع اندازه ذره‌ای به کار می‌روند.

□ آنالیز اثرات فیزیولوژیک اکسیپیان‌ها

اکسیپیان‌های lipid-based، جذب خوراکی را از طریق اثرات فیزیولوژیک مختلف از قبیل تخلیه آهسته گوارشی، تحریک جریان صفرا، ترشح پانکراس افزایش سیالیت لیپید تحت تأثیر قرار می‌دهند.

■ روش‌های فرمولاسیون Solid lipid و روش‌های فرمولاسیون Solid

روش‌ها براساس خصوصیات اکسیپیان لیپیدی انتخاب می‌شوند. روش‌های ذکر شده در زیر تبدیل فرمولاسیون مایع یا نیمه جامد به ذرات (پودر، گرانول یا پلت) جامد را تسهیل می‌کنند که می‌توان آن را در کپسول یا ساشه پر کرد و یا به فرم قرص درآورد.

□ Spray cooling

قطرات ذوب شده به داخل یک فضای سردکننده اسپری می‌شوند که سرد شده و به ذرات کره‌ای جامد تبدیل می‌شوند که به ته ظرف افتاده و بعد به‌عنوان پودر ریز جمع‌آوری می‌شوند. پودرهای ریز ممکن است بعداً برای تولید قرص یا برای پرکردن درون کپسول ژلاتینی سخت مورد استفاده قرار گیرند.

انواع گوناگونی از دستگاه‌ها برای بهینه ساختن مخلوط مایع و ایجاد قطرات وجود دارند، مثل: two-fluid ،ultrascnic atomizers Gelueire $\frac{50}{13}$ به‌طور چشم‌گیری برای افزایش پروفایل آزادسازی دارو برای داروهای با حلالیت ضعیف مثل دیکلوفناک یا پرازیکوانتل استفاده شده است ظرفیت بارگیری داروی آن فقط ۳۰ درصد است.

□ Spray drying

spray drying به‌عنوان پروسه‌ای است که به وسیله آن محلول مایع درون یک فضا یا اتاقک با هوای داغ، اسپری می‌شود تا بخش فرار آن تبخیر گردد.

پلی‌اکسی‌گلیسیریدها (لوریل یا استئاریل) به تنهایی و یا در ترکیب با حامل‌های جامد مثل سیلیکون دی‌اکساید برای تشکیل میکروپارتیکل‌های Etoricexib و Glibenclamide به کار رفته است.

فناوری امولسیون خشک مشکلات پایداری مربوط به امولسیون‌های کلاسیک را در طول نگهداری حل کرد. هم‌چنین از استفاده از حلال‌های آلی و سمی جلوگیری کرد. امولسیون‌های خشک ممکن است قبل از استفاده دوباره دیسپرس شوند. تری‌گلیسیریدهای از زنجیره متوسط به‌طور شایع به‌عنوان فاز روغنی برای این امولسیون‌ها استفاده می‌شوند. برای بهبود فراهمی زیستی آملودیپین، اولئیل پلی‌اکسی‌گلیسیریدها (labrafil m 1944 cs) به‌عنوان فاز لیپوفیل امولسیون خشک به کار می‌روند.

□ حامل‌های جامد و جذب سطحی

حامل‌های جامد برای جذب سطحی فرمولاسیون مایع و ایجاد محصول جامد نهایی استفاده می‌شوند. این سیستم دارای جریان خوبی است و بنابراین، می‌تواند پرس شود یا به‌طور مستقیم درون کپسول سخت پر گردد. یک مزیت چشم‌گیر تکنیک جذب سطحی، یکنواختی محتوی خوب است. تکنیک جذب سطحی به‌طور موفقیت‌آمیزی برای جنتامایسین و اریتروپوئتین با فرمولاسیون به وسیله caprylocaproyl polyoxyglycerides با حفظ اثر افزایش‌دهندگی فراهمی زیستی بعد از جذب روی حامل استفاده شده است.

□ Melt granulation

MG یا melt pelletization پروسه‌ای یک مرحله‌ای است که امکان تبدیل یک مخلوط پودری حاوی دارو به گرانول یا پلت‌های گرد را می‌دهد. بایندر ذوب شده پل‌های مایع با ذرات پودر تشکیل می‌دهد که آن‌ها را به‌صورت تجمع‌های کوچک (گرانول) شکل می‌دهد که می‌تواند با مخلوط کردن بیشتر تحت شرایط کنترل شده به پلت‌های گرد و کروی تبدیل شود.

پارامترهای اصلی که پروسه گرانولاسیون را کنترل می‌کنند شامل: ویسکوزیته بایندر، اندازه پارتیکل بایندر، زمان mixing و impeller speed در طول MG می‌باشند.

به‌طور کلی، لیپیدهای با HLB پایین و نقطه ذوب بالا برای کاربردهای آهسته رهش مناسب است. اکسیپیان‌های نیمه جامد با HLB بالا برای سیستم‌های با آزادسازی فوری و برای افزایش فراهمی زیستی استفاده می‌شوند. مزایای اصلی melt granulation/pelletization با لیپیدها عبارتند از: سادگی پروسه (یک مرحله‌ای)، عدم استفاده از حلال‌ها، ظرفیت بارگیری بالای دارو.

□ Melt Extrusion/Spheroni Sation

اکستروژن پروسه‌ای است برای تبدیل مواد خام با خاصیت پلاستیک به محصولی با شکل یکنواخت که با وارد کردن نیرو و عبور از یک Die تحت دما جریان و فشار کنترل شده ایجاد می‌شود. melt extrstion یک پروسه بدون حلال است که قابلیت بارگیری بالای دارو را دارد و هم‌چنین برای داروهای potent و با دوز پایین یکنواختی محتوایی خوبی ایجاد می‌کند.

□ Supercritical fluid based method

لیپیدها ممکن است با استفاده از Supercriti-cal fluid based method برای روکش کردن ذرات دارو یا تولید پراکندگی‌های جامد استفاده شوند. به دلایل زیست محیطی، supercritical fluid ترجیحی supercritied carbon dioxide است. این روش به‌طور موفقیت‌آمیزی برای افزایش

فراهمی زیستی کاربامازپین با استفاده از TPGS استفاده شده است.

□ Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers

NLC, SLN دو نوع از ذرات با اندازه پایین‌تر از میکرون هستند (۵۰-۱۰۰۰nm) و از ترکیبات لیپیدی که از نظر فیزیولوژیک قابل تحمل هستند تشکیل شده‌اند.

SLN بـــه وسیله high-pressure homogenization کردن ماتریکس جامد و دارو با یک محلول آبی از glyceryl dibehenate به‌عنوان ماتریکس جامد لیپیدی و polouamer 188 یا polyserbate 80 به‌عنوان سورفکتانت، تولید می‌شوند. این سیستم‌ها به‌طور کلی برای کاربرد آزادسازی کنترل شده خوراکی، داخل عروقی یا موضعی به کار می‌روند.

■ Techniques for liquid and semi-solid lipid formulation

پر کردن کپسول ساده‌ترین و شایع‌ترین تکنولوژی فرمولاسیون lipid-based مایع یا نیمه جامد است. اولین ملاحظه در پر کردن کپسول سازگاری اکسیپیان‌ها با غشا کپسول است. قبل از پر کردن در موارد اکسیپیان‌های lipid-based جامد یا نیمه جامد، مخزن مواد باید برای نگه داشتن فرمولاسیون به‌صورت ذوب شده و تحت همزدن برای جلوگیری از جدایی فاز و رسوب دارو در صورتی که پراکنده شده باشد، باید حرارت داده شود.

برای پرکردن سوسپانسیون درون کپسول سافت ژلاتین توزیع اندازه ذره‌ای باید کمتر از ۲۵۰ میکرون باشد و ویسکوزیته باید برای اطمینان از یک سوسپانسیون یکنواخت و پر شدن آسان تحت کنترل باشد.

■ Characterization: In vitro characterization

ابزار in vitro برای ارزیابی آزادسازی دارو و فراهم آوردن اطلاعات اولیه برای توسعه فرمولاسیون و ارزیابی خصوصیات in vivo مفید است و هم‌چنین آزمون‌های in vitro برای ارزیابی پایداری سری ساخت به سری ساخت و اطمینان از این‌که فرمولاسیون در تمام مدت shelf-life پایداراست به کار می‌رود.

□ Simulated lipolyis release testing

قابلیت هضم لیپید یک عامل تعیین‌کننده لازم برای افزایش جذب داروهای هیدروفوب است. لیپیدهای غیرقابل جذب مثل روغن پارافین، نه فقط در افزایش جذب دارو بی‌اثر هستند بلکه گزارش شده که احتمالاً با ایجاد یک مخزن لیپوفیل غیرقابل جذب باعث مهار جذب دارو می‌شوند. مدل لیپولیز فعال in virto برای مطالعه اثر هضم لیپید تنظیم شده برای حل شدن دارو به آزادسازی آن از فرمولاسیون lipid-based به کار می‌رود.

اثبات شده که این مدل برای ارزیابی توانایی فرمولاسیون lipid-based برای کاهش اثر مثبت غذا مشاهده شده برای بسیاری از داروهای کم محلول در آب، مفید است.

لایه آبی که حاوی محصولات گوناگون لیپولیز است و هم‌چنین مخلوطی از میسل‌ها و وزیکول‌ها می‌باشد، مورد توجه برای مطالعه جذب گوارشی

داروهای هیدروفوب است.

مدل لیپولیز برای انتخاب و بهینه کردن جذب دارو و پایداری در برابر اثر غذا برای فرمولاسیون‌های خوراکی مفید می‌باشد.

□ آزمون In vitro Dissolution

چندین روش آزمایشگاهی و محیط آزمون انحلال زیستی برای ارزیابی آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌های lipid-based و سنتی خوراکی ایجاد شده است. برخلاف اشکال دارویی سنتی که در آن‌ها ماده دارویی در محیط آزمون آبی حل می‌شود، فرمولاسیون‌های lipid-based دارو را از یک محلول روغنی که اغلب غیرقابل امتزاج با آب است، آزاد می‌کنند.

■ In vivo characterization

□ Nonclinical Evaluation

به دلیل پیچیدگی و درک ناکافی از تداخل این فرمولاسیون‌ها با دستگاه گوارش، نیاز به تجویز داروهای فرموله شده به یک حیوان، قبل از کاربرد بالینی آن می‌باشد. برای طراحی این مطالعات تعدادی از عوامل باید توسط فرمولاتور مورد نظر قرار گیرد، که عبارتند از: گونه‌های حیوانی، استفاده از داروهای بیهوشی، حجم دوز و روش تجویز آن و تعداد و نوع نمونه‌های مایع بیولوژیکی جمع‌آوری شده.

□ choice fo non-human test species

جریان صفرا در موش صحرایی که کیسه صفرا ندارد، پیوسته‌تر و رقیق‌تر از انسان یا گونه‌های دیگری که کیسه صفرا دارند که در پاسخ به حضور غذا یا مقدار کافی از لیپید در دستگاه گوارش صفرا ترشح می‌کنند، است. جریان صفرا در سگ شبیه‌تر به انسان می‌باشد و مدل مناسب‌تری برای پیش‌بینی جذب در انسان است.

□ Lymphatic transport

سیستم لنفاوی روده‌ای شامل جذب بخشی از داروهای هیدروفوب گرفته شده توسط بدن است. این داروها به همراه کیلومیکرون‌ها و لیپوپروتئین‌های با دانسیته پایین به جریان سیستمیک منتقل می‌شوند و تحت متابولیسم کبدی و عبور اول کبدی قرار نمی‌گیرند که این امر باعث افزایش فراهمی زیستی دارو می‌گردد.

منابع

1. Gwsoy RN. Benita S. Self-emulsifuing drug delivery systems (SEDDS) for improred oral delivery of lipophilic drugs. Biomed Pharmacother 2004; 58: 173-182.

2. Seager H. Soft gelatin capsules: a solution to many tableting problems. Pharma Tech 1985; 9: 84-104.

3. Podczek F. Technology to manutacture soft capsules, pharm ceutical capsules. 3rd ed. London: Pharmaceutical press; 2004; 195-199.

4. Bergstrom DH. Waranis RP. Rahman MS. Capsules soft. Encyclopedia of pharmaceutical technology. New York: Marcel Dekker; 2002: 317-327.

5. Darid JH. oral lipid-based frmulations, Adv drug Del Rev 2007; 59: 667-676.

6. Breitenbach J. Melt extrusion: from precess to drug delivery technology. Europ J Pharma Biopharma 2002; 54:107-117.