



اصول فرمولاسیون‌های با پایه لیپید درکپسول‌های ژلاتینی نرم و سخت خوراکی

دکتر حسین ترابی فرد

مدیر پروژه سافت ژلاتین کپسول، شرکت داروسازی جابرین‌حیان

■ 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-emulsifying و self-emulsifying و Micro-emulsifying 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، adsorption on solid support، spray cooling و spray drying/melt extrusion/spheronisation.

– لیوفیلی (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

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 (corn, olive) و حلال‌های محلول در چربی (peanut, rapeseed, sesame, soybean glycerin) و polyethyleneglycol 400, propyleneglycol (ethanol cremophor EL, RH40, RH60) و سورفکتانت‌های گوناگون (polysorbate 20, 80, TPGS) می‌باشند.

■ تعریف و طبقه‌بندی اکسیپیان‌های با پایه

لیپید

لیپیدها، اسیدهای چرب و مشتقات آن‌ها و موادی که از لحاظ بیوستنز و عملکردی مربوط به این ترکیبات می‌باشند به دلیل ساختمان مولکولی دوگانه آمفی‌فیل هستند. به‌عنوان مثال بخش لیوفیل 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

به عنوان اکسیپیان های دارویی برای توسعه فرمولاسیون های خوراکی موجود می باشند. این اکسیپیان ها به عنوان حامل های حل کننده دارو سورفکتانت عوامل ترکننده و امولسیفایر و کمک امولسیفایر در سیستم های SEDDS و SmEDDS به کار می روند.

□ اکسیپیان های لیپیدی سنتتیک

تعدادی از اکسیپیان های مایع و نیمه جامد منومری و پلی مری که بیشتر آن ها glycolic و نسبتاً غیر سمی هستند، به عنوان حلال برای فرمولاسیون داروهای با حلالیت ضعیف در آب استفاده می شوند. اکسیپیان ها می توانند به تنهایی و یا در ترکیب با اکسیپیان های لیپیدی دیگر برای بهبود قدرت حل کنندگی کلی فرمولاسیون استفاده شوند. در میان اکسیپیان های پلی مری، پلی اتیلن گلاکول ها (PEGs) گروهی از حلال های خوب هستند که به صورت مایع و نیمه جامد وجود دارند و به طور گسترده به کار می روند. حالت فیزیکی این اکسیپیان ها در دمای اتاق به وسیله وزن مولکولی آن ها تعیین می شود. پروپیلن گلاکول که یک حلال منومریک و از لحاظ دارویی قابل قبول است و دارای خواص پلاستی سائزری و جاذب رطوبت می باشد، در فرمولاسیون های کپسول های ژلاتینی نرم برای داروهای کم محلول به کار می رود. پولوکسامرها (poloxamers) که کوپلیمرهای پلی اکسی اتیلن و پلی اکسی پروپیلن هستند، هم به عنوان حلال و هم به عنوان سورفکتانت عمل می کنند و بنابراین، در دارورسانی داروهای کم محلول کاربرد دارند. علاوه بر بهبود فراهمی زیستی داروهای کم محلول در فرمولاسیون های با رهش اصلاح شده هم کاربرد دارند.

□ سورفکتانت ها

سورفکتانت های غیر یونی گوناگونی از قبیل پلی سوربات ها و پلی اکسیل ها که رنج HLB ۲ تا ۱۸ را پوشش می دهند، ممکن است در ترکیب با اکسیپیان های لیپیدی برای ایجاد سیستم های Self-emulsification و Microemulsification استفاده شوند.

■ مشخصات سیستم لیپیدی

□ آنالیز شیمیایی

ترکیب دقیق اکسیپیان های lipid-based از لحاظ استرها و اترها و توزیع اسید چرب می تواند با روش های HPLC و GC مورد سنجش قرار گیرد. همچنین آزمون های سریع برای مشخصات اکسیپیان ها موجود است مثل: Iodine value، saponification value، Hydroxyl value، Acid value و peroxide value. همچنین آنالیزهایی برای محتوای رطوبت می تواند برای اکسیپیان های با HLB بالا و یا هیگروسکوپ وزنهلر گرفته شود.

□ آنالیز فیزیکی

از آنجایی که اکسیپیان های lipid-based در نزدیکی یا بالای دمای ذوبشان مورد استفاده قرار می گیرند، آنالیز رفتار دمایی آن ها 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 می شود. پارامترهای فیزیکی گوناگون استفاده برای تعیین مشخصات شامل:

Differential scanning calorimetry

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، ultrasonic atomizers، Gelucire 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 استاریل) به تنهایی و یا در ترکیب با حامل‌های جامد مثل سیلیکون دی‌اکساید برای تشکیل میکروپارتیکل‌های Etoricexib و Glibenclamide به کار رفته است.

(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، cellulose 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 کارایی فرمولاسیون‌های self-emulsifying آزمون‌های پراکندگی، ظرفیت امولسیون‌شوندگی 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

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/Spheronization

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 extrusion 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 Supercritical fluid based method برای روکش کردن ذرات دارو یا تولید پراکندگی‌های جامد استفاده شوند. به دلایل زیست محیطی، supercritical fluid ترجیحی supercritical carbon dioxide است. این روش به‌طور موفقیت‌آمیزی برای افزایش

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 اریتروپوئین 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

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 این که فرمولاسیون در تمام مدت *shelf-life* پایدار است به کار می‌رود.

Simulated lipolysis 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 vitro* 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

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 به وسیله *high-pressure homogenization* با یک محلول آبی از *glyceryl dibehenate* به عنوان ماتریکس جامد و دارو *polymer* یا 80 یا 188 به عنوان سورفکتانت، تولید می‌شوند. این سیستم‌ها به طور 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 به صورت ذوب شده و تحت همزدن برای جلوگیری از جدایی فاز و رسوب دارو در صورتی که پراکنده شده باشد، باید حرارت داده شود.

برای پر کردن سوسپانسیون درون کپسول سافت ژلاتین توزیع اندازه ذره‌ای باید کمتر از ۲۵۰

صفا ترشح می کنند، است. جریان صفا در سگ شبیه تر به انسان می باشد و مدل مناسب تری برای پیش بینی جذب در انسان است.

□ Lymphatic transport

سیستم لنفاوی روده ای شامل جذب بخشی از داروهای هیدروفوب گرفته شده توسط بدن است. این داروها به همراه کیلومیکرون ها و لیوپروتئین های با دانسیته پایین به جریان سیستمیک منتقل می شوند و تحت متابولیسم کبدی و عبور اول کبدی قرار نمی گیرند که این امر باعث افزایش فراهمی زیستی دارو می گردد.

منابع

1. Gwsoy RN. Benita S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved 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 manufacture soft capsules, pharmaceutical 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 formulations, *Adv drug Del Rev* 2007; 59: 667-676.
6. Breitenbach J. Melt extrusion: from process to drug delivery technology. *Europ J Pharma Biopharma* 2002; 54:107-117.

داروهای هیدروفوب است.

مدل لیپولیز برای انتخاب و بهینه کردن جذب دارو و پایداری در برابر اثر غذا برای فرمولاسیون های خوراکی مفید می باشد.

□ In vitro Dissolution

چندین روش آزمایشگاهی و محیط آزمون انحلال زیستی برای ارزیابی آزادسازی دارو از فرمولاسیون های lipid-based و سنتی خوراکی ایجاد شده است. برخلاف اشکال دارویی سنتی که در آن ها ماده دارویی در محیط آزمون آبی حل می شود، فرمولاسیون های lipid-based دارو را از یک محلول روغنی که اغلب غیرقابل امتزاج با آب است، آزاد می کنند.

■ In vivo characterization

□ Nonclinical Evaluation

به دلیل پیچیدگی و درک ناکافی از تداخل این فرمولاسیون ها با دستگاه گوارش، نیاز به تجویز داروهای فرموله شده به یک حیوان، قبل از کاربرد بالینی آن می باشد. برای طراحی این مطالعات تعدادی از عوامل باید توسط فرمولاتور مورد نظر قرار گیرد، که عبارتند از: گونه های حیوانی، استفاده از داروهای بیهوشی، حجم دوز و روش تجویز آن و تعداد و نوع نمونه های مایع بیولوژیکی جمع آوری شده.

□ choice fo non-human test species

جریان صفا در موش صحرائی که کیسه صفا ندارد، پیوسته تر و رقیق تر از انسان یا گونه های دیگری که کیسه صفا دارند که در پاسخ به حضور غذا یا مقدار کافی از لیپید در دستگاه گوارش