پلاستی‌بیس

دکتر پانتهآ سیار

واحد تحقیقات، شرکت داروسازی جابرابن‌حیان

■ مقدمه

فرآورده‌های نیمه جامد (Semisolid) یکی از اشکال دارویی هستند که کاربرد خارجی (External application) دارند و شامل پمادها کرم‌ها و خمیرها می‌باشند.

یکی از ارکان اصلی فرآورده‌های نیمه جامد «پایه» یا «base» است که موضوع مقاله یعنی پلاستی‌بیس یکی از پایه‌های سودمند برای ساخت پمادها می‌باشد. پمادها معمولاً به‌عنوان حامل داروها جهت درمان عارضه‌های موضعی به کار می‌روند ولی ممکن است فاقد دارو بوده و خود پایه به تنهایی به‌عنوان محافظ یا نرم‌کننده پوست مورد استفاده قرار گیرد. ساخت پمادها، هنر ویژه‌ای را می‌طلبد به‌طوری که در موقع مصرف باید به راحتی بر روی پوست مالیده شده و احساس زبری (Gritty) ایجاد نگردد. برای این منظور پودرها باید به خوبی ساییده شده سپس وارد پایه گردند.

انتخاب یک پایه ایده‌آل در ساخت پمادها اهمیت به سزایی دارد. ممکن است یک پایه واحد از هر لحاظ ایده‌آل نباشد ولی پایه‌ای ایده‌آل است که استانداردهای زیر را دارا باشد: پایه ایده‌آل نباید زخم را تحت تأثیر قرار داده یا باعث ایجاد حساسیت و تحریک پوست سالم یا زخم گردد، پایه ایده‌آل نباید اسیدی یا بازی باشد (باید خنثی باشد) هم‌چنین نباید باعث دهیدراته شدن پوست گردد، پایه ایده‌آل نباید چرب و رنگی باشد، باید ماندگاری بالایی داشته و نباید محیط مناسبی برای رشد میکروب‌ها باشد. در ضمن، باید با اکثر داروها و پایه‌های دیگر که احتمال

مخلوط شدن با آن را دارند سازگاری داشته باشد. پایه ایده‌آل باید به خوبی داروی موجود در خود را در ناحیه آزرده آزاد کند و اگر لازم باشد از پوست عبور دهد و قابل شستشو باشد.

■ طبقه‌بندی پایه‌های پماد (classification of ointment bases)

پایه‌های پماد برحسب ترکیب و خواص عمومی آن‌ها به‌صورت زیر طبقه‌بندی می‌شوند:

- پایه‌های اولئوجینوس یا چرب (Oleaginous bases)
- پایه‌های جاذب (Absorption bases)
- پایه‌های امولسیون (Emulsion bases)
- پایه‌های محلول در آب (Water Soluble bases)

□ پایه‌های اولئوجینوس

این پایه‌ها نه فقط شامل روغن‌های گیاهی و چربی‌های حیوانی، بلکه شامل هیدروکربن‌های مشتق از نفت (Petroleum) نیز می‌باشد. روغن‌های گیاهی و چربی‌های حیوانی در مجاورت هوا و نور فاسد شده و بوی ناخوشایند پیدا می‌کنند. پرزرواتیوها و آنتی‌اکسیدان‌ها از مواد ضروری برای اضافه شدن به این نوع پایه‌ها هستند. پایه‌های هیدروکربنی می‌توانند شامل روغن پارافین و موم سفید (به ترتیب برای کاهش و افزایش ویسکوزیته) باشند. از مهم‌ترین پایه‌های اولئوجینوس می‌توان به روغن‌ها و چربی‌ها (نظیر روغن زیتون)، وازلین (پترولاتوم)، پلاستی‌بیس و پایه‌های سیلیکونی اشاره کرد.

از مزایای این پایه‌ها می‌توان سازگاری، پایداری (به جز روغن‌ها و چربی‌ها) و نرم‌کنندگی خوب آن‌ها را نام برد و از معایب آن می‌توان به مشکل بودن پاک کردن اثر آن‌ها از پوست یا لباس اشاره کرد.

وازلین یک پایه نیمه جامد، بی‌طعم، بی‌بو و متمایل به زرد است که نقطه ذوب آن بین ۳۸ تا ۶۰ درجه سانتی‌گراد است. وازلین سفید، وازلین بی‌رنگ شده است که مصرف آن بیشتر از وازلین زرد می‌باشد. وازلین خیلی پایدار و سازگار با اغلب مواد بوده و نرم‌کننده پوست است. قوام آن را به آسانی می‌توان با وارد کردن پارافین مایع یا موم سفید تغییر داد. پایه‌های پماد Petrolatum-type پایدارتر از پایه‌های گیاهی یا حیوانی می‌باشد ولی همگی پایه‌های چربی هستند. میزان رهاسازی داروها از این پایه‌ها قابل تردید است. این پایه‌ها فقط قادر به جذب مقدار کمی آب هستند مگر این‌که به آن‌ها کلسترول اضافه شود.

پایه پلاستی‌بیس مخلوطی از پلی‌اتیلن و روغن پارافین بوده که به نام ژل پلاستی‌بیس معروف می‌باشد. این پایه از جنبه‌های متعدد بهتر از وازلین است به‌طوری که بدون نیاز به additive، قوام خود را در دمای مختلف حفظ کرده و آزادسازی دارو از آن مطمئن‌تر و ظاهر پماد ساخته شده با آن بهتر است. پلاستی‌بیس قوامی شبیه ژل‌ها دارد.

پلاستی‌بیس نام تجاری ثبت شده به وسیله Squibb & Sons است و در شرکت داروسازی جابرابن‌حیان به‌عنوان پایه در اکثر پمادهای ساخت این شرکت مصرف می‌شود.

پلیمرهای سیلیکونی که از انواع پایه‌های اولئوجینوس می‌باشند، پمادهای خوبی برای حفاظت پوست در برابر رطوبت می‌سازند.

□ پایه‌های جاذب

این پایه عموماً بدون آب (انهیدروس) و آب‌دوست (هیدروفیل) هستند که از مزایای آن‌ها می‌توان به سازگاری و پایداری نسبی آن‌ها در برابر گرما اشاره نمود. این پایه‌ها می‌توانند به‌صورت انهیدروس به کار روند یا وقتی نرم‌کنندگی مدنظر باشد به آن‌ها آب اضافه شود. از معایب آن‌ها می‌توان به چرب بودن و غیرقابل شستشو بودن آن‌ها اشاره کرد. وازلین مخلوط با استرول‌های حیوانی نظیر کلسترول آکوآفور (Aquaphor) و لانولین انیدر، نمونه‌هایی از پایه‌های جاذب می‌باشند.

□ پایه‌های امولسیون

پایه‌های امولسیون دارای یک فاز آبی (Aqueous phase)، یک فاز چربی (Oleaginous phase) و یک ماده امولسیون‌کننده هستند. پایه‌های امولسیون ممکن است بسته به فازی که ماده امولسیون‌کننده در آن محلول باشد روغن در آب (O/W) یا آب در روغن (W/O) باشند. این پایه‌ها با ذوب کردن مواد روغنی یا چربی در یک ظرف و گرم کردن آب و مواد محلول در آب در ظرف دیگر و اختلاط آن‌ها در دمای ۷۵ درجه سانتی‌گراد تهیه می‌شوند. مخلوط گرم از یک هموژنایزر عبور داده می‌شود تا ظاهر و کیفیت پایه بهتر باشد. سپس مخلوط هم زده می‌شود تا سفت گردد، لانولین USP (W/O) و پماد هیدروفیلیک USP(O/W) نمونه‌هایی از این پایه‌ها هستند. پایه‌های امولسیون آب در روغن (W/O) نامحلول در آب و غیرقابل شستشو می‌باشند.

□ پایه‌های محلول در آب

پلیمرهای پلی‌اتیلن‌گلیکول یا کاربوواکس‌ها (Carbowaxes) در پمادها اهمیت زیادی دارند. کاربوواکس‌های با وزن مولکولی حدود ۱۰۰۰، نرم بوده و با افزایش وزن مولکولی آن‌ها سفت‌تر شده و نهایتاً به‌صورت موم‌ها درمی‌آیند، آن‌ها محلول در آب و غیرفرار بوده و برای رشد قارچ‌ها مناسب نمی‌باشند.

نمونه این پایه‌ها شامل ترکیبات کاربوواکس مثل پماد پلی‌اتیلن‌گلیکول و پایه‌های حاوی پکتین، سلولز بنتونیت و ژلاتین هستند. پماد پلی‌اتیلن‌گلیکول USP مناسب‌ترین پایه پماد کاربوواکس با پلی‌اتیلن‌گلیکول با وزن مولکولی سبک (۴۰ درصد پلی‌اتیلن‌گلیکول ۴۰۰۰ و ۶۰ درصد پلی‌اتیلن‌گلیکول ۴۰۰) می‌باشد که این پایه به قدری محلول در آب است که نباید برای ساختن پماد بیش از ۵ درصد آب به آن اضافه شود. در صورتی که نیاز به افزودن آب بیشتری به پماد باشد فرمولاسیون با ترکیب ۴۷/۵ درصد پلی‌اتیلن‌گلیکول ۴۰۰۰ و ۴۷/۵ درصد پلی‌اتیلن‌گلیکول ۴۰۰ و ۵ درصد ستیل الکل پیشنهاد شده است. به این پایه می‌توان تا ۲۰ درصد آب و ۵ درصد الکل اضافه نمود. این پایه‌ها سازگاری زیاد داشته، فاسد نشده و برای رشد میکروب‌ها مناسب نمی‌باشد، هم‌چنین محرک نیستند و به خوبی به پوست می‌چسبند و به راحتی قابل شستشو با آب هستند. این پایه‌ها گاهی با بعضی از داروها به تدریج تغییر رنگ (Descoloration) می‌دهند (۱).

■ پلاستی‌بیس

پلاستی‌بیس‌ها (Plastibases) مجموعه‌ای از هیدروکربن‌ها هستند که حاوی پلی‌اتیلن می‌باشند. این پایه‌ها در سامانه‌هایی که در مقیاس مولکولی

روان هستند تشکیل شبکه‌های ساختمانی می‌دهند و از نیمه جامدات شاخص پوستی می‌باشند. این پایه‌ها نرم، صاف ، یکنواخت، خنثی، بدون رنگ بدون بو، غیرتحریک‌کننده، غیرحساس‌کننده و به شدت پایدار هستند. پلاستی‌بیس‌ها با اغلب داروها سازگار هستند و قوامشان را حتی در غلظت‌های بالای جامدات و در دماهای بسیار کم و زیاد حفظ می‌کنند. این پایه‌ها به سادگی مالیده می‌شوند، و به راحتی پخش می‌شوند، به پوست می‌چسبند و احساسی نرم و غیر چرب ایجاد می‌کنند و می‌توان به راحتی آن‌ها را پاک کرد (۲).

ژل پلاستی‌بیس را با سرد کردن خیلی سریع (Shock cooling) مخلوط گرم ۵ درصد رزین پلی‌اتیلن در پارافین مایع، تهیه می‌کنند.

■ عوامل حایز اهمیت در ساخت Plastibase

- وزن مولکولی پلی‌اتیلن
- درصد پلی‌اتیلن
- ویسکوزیته پارافین مایع
- شرایط سرد کردن

□ وزن مولکولی پلی‌اتیلن

رزین پلی‌اتیلن در وزن‌های مولکولی ۳۸۰۰۰–۱۰۰۰ با نقطه ذوب حدود ۱۱۲/۵°C–۳۷/۵ عرضه شده است. مناسب‌ترین پلی‌اتیلن برای ساخت پلاستی‌بیس، Bakelife (DYNH) با وزن مولکولی ۲۱۰۰۰ و نقطه ذوب ۱۱۰°C و کریستالیتی ۵۱–۵۰ درصد می‌باشد.

انتخاب رزین مناسب یا مخلوطی از رزین‌ها در غلظت صحیح برای ژل نمودن پارافین مایع به‌طور تجربی مشخص می‌شود. برای یک ژل پایدار داشتن مقدار مشخص از حامل ژل‌کننده، با درجه کریستالیتی معین و نسبت مناسب از موم بی‌شکل فیبردار در برگیرنده روغن، ضروری است. رزین‌های پلی‌اتیلن با وزن مولکولی پایین‌تر از ۱۲۰۰ ممکن است درصد کریستالیتی مناسبی را داشته باشند ولی نسبت رزین بی‌شکل احاطه‌کننده هر کریستال برای تولید ژل پایدار و محکم، کافی نیست.

به عبارت دیگر، قدرت دربرگیرندگی روغن پارافین توسط پلی‌اتیلن با وزن مولکولی پایین از پلی‌اتیلن دارای وزن مولکولی بالا کمتر است البته پلی‌اتیلن‌هایی با وزن مولکولی بالاتر از ۲۵۰۰۰ نیز مناسب نیستند، زیرا پارافین مایع حلال ضعیفی برای پلی‌اتیلن بوده و چون برای حل کردن این رزین‌های با وزن خیلی بالا، مدت بیش از ۳ ساعت حرارت دادن، مورد نیاز است. از این‌رو، حرارت دادن طولانی موجب شکسته شدن پارافین مایع می‌شود (۳).

□ درصد پلی‌اتیلن

غلظت ۵ درصد، مناسب‌ترین مقدار برای پلی‌اتیلن در ساخت ژل است. کاهش یا افزایش در غلظت منجر به تغییر ساختمان و ویسکوزیته ژل می‌شود (۳).

□ ویسکوزیته پارافین مایع

مناسب‌ترین پارافین، از پارافین مایع سنگین با ویسکوزیته ۳۴۰ پوآز می‌باشد. چون ویسکوزیته پارافین مایع با تغییرات درجه حرارت تغییر جزیی پیدا می‌کند، قوام فاز پارافین مایع می‌تواند متغیر باشد و بنابراین، در شکل ظاهری و پایداری ژل تغییر جزیی دیده خواهد شد. مخلوطی از روغن‌های معدنی با ویسکوزیته متفاوت یا مخلوطی از روغن با

۲-۱ درصد پلی‌ایزوبوتیلن موجب تثبیت ویسکوزیته روغن شده و به پایداری بهتر ژل در حرارت‌های بالا کمک می‌کند (۳).

□ شرایط سرد کردن

پلی‌اتیلن با هر درجه از کریستالیتی وقتی به‌صورت محلول در پارافین مایع گرم در می‌آید عاری از هرگونه کریستالیتی می‌باشد. سرعت سرد کردن این محلول تا اندازه‌ای درجه کریستالیتی ایجاد شده را کنترل می‌کند و بدین ترتیب در پایداری و شکل ظاهری تأثیر می‌گذارد. سرد کردن محلول گرم با سرعت کمتر از حد لازم، کریستالیتی بیشتری را ایجاد کرده و ژل گرانوله تولید می‌نماید و نیز سرد کردن با سرعت بیشتر از حد لازم، ژل‌های چسبناک و ناپایدار تولید می‌کند. بدیهی است که شرایط کاملاً کنترل شده‌ای از نظر سرعت سرد کردن برای تولید یک ژل با پایداری مناسب لازم است که به‌طور تجربی به دست می‌آید (۳).

■ ویژگی‌های ژل پلاستی‌بیس

□ سینرزیس (Syneresis)

وقتی یک ژل برای مدتی به حال خود قرار گیرد، معمولاً قسمتی از مایع خود را از دست داده و به حالت چروکیده در می‌آید که این پدیده به نام سینرزیس نامیده می‌شود. به نظر می‌رسد که چروکیدگی ساختمان شبکه ژل منجر به خارج شدن مایع می‌گردد. این خاصیت در ژله‌های خوراکی و دسرهای ژلاتینی هم مشاهده می‌شود.

□ تراوش (Bleeding)

به آزاد شدن روغن یا آب از پایه‌های پمادی گفته می‌شود. این مساله معمولاً در نتیجه ساختمان ناقص ژل به وجود می‌آید که ارتباطی به چروکیده شدن ساختمان ژل ندارد.

□ متورم شدن (Swelling)

پدیده‌ای که درست نقطه مقابل سینرزیس می‌باشد و به جذب مایع توسط ژل، همراه با افزایش حجم اطلاق می‌گردد.

□ پایداری ژل پلیمر

پایداری شیمیایی ژل‌های پلاستی‌بیس از ماهیت مواد اولیه آن معلوم می‌گردد. پلی‌اتیلن شدیداً خنثی است و با هیچ ماده‌ای در سرما واکنش ایجاد نمی‌کند. اگر در حرارت بالای نقطه ذوبش قرار گیرد، احتمالاً تمایل بسیار جزیی به اکسیداسیون نشان می‌دهد و این تمایل بسیار ناچیز است به‌طوری که ژل تهیه شده به آنتی‌اکسیدان نیاز ندارد. روغن معدنی تقریباً مانند پلی‌اتیلن خنثی است. خواص شیمیایی آن کاملاً روشن بوده و نقطه ابهامی ندارد.

بنابراین، پایداری شیمیایی پمادهای تهیه شده از ژل‌های دارویی پلاستی‌بیس کاملاً به مواد موثره آن وابسته می‌باشد. در ضمن، احتمال کمی برای واکنش بین پایه و ماده موثره وجود دارد (۴).

■ نظریه ساختمان ژل پلاستی‌بیس

ساختمان شبکه‌ای سه بعدی برای توصیف ماهیت فیزیکی ژل‌های پلی‌اتیلن پیشنهاد شده است. پلی‌اتیلن به‌صورت کریستال‌های کوچک احاطه شده توسط رشته‌های بلند رزین بی‌شکل فیبری رسوب می‌کند که در زیر میکروسکوپ مشاهده می‌گردد. در غلظت ۵ درصد رزین در روغن، این کریستال‌های کوچک به اندازه کافی به هم نزدیک شده تا این‌که فیبرهای بلند در هم رفته و یک

ساختمان اسفنجی‌شکل که روغن را در بر می‌گیرد تشکیل شود. تصور می‌شود که فاز روغنی ژل متحرک است. به لحاظ نظری، متحرک بودن روغن در بین ساختمان ژل باعث تغییر تماس بین سطحی مداوم دارو با پوست در موقع استعمال پایه پمادی می‌گردد و از این‌رو، مواد موثره خیلی بیشتر از پترولاتوم و نزدیک به پایه‌های نوع امولسیونی از پایه آزاد می‌شوند (۴).

■ فرمولاسیون و روش ساخت Plastibase

ژل پلاستی‌بیس را با سرد کردن خیلی سریع (Shock colling) مخلوط گرم ۵ درصد پلی‌اتیلن با دانسیته کم (LDPE) در ۹۵ درصد پارافین مایع تهیه می‌شود. بدین منظور طبق روش ذکر شده در مراجع، مخلوط LDEP و پارافین مایع را در ۱۳۰°C و به مدت حدود ۳ ساعت به خوبی هم می‌زنند تا پلی‌اتیلن در پارافین مایع حل می‌شود، محلول داغ را دقیقاً تا دمای ۱۰۰°C–۹۵ خنک کرده، سپس به سرعت دمای مخلوط درست تا زیر درجه حرارت نقطه ژل شدن (حدود ۵۰°C) رسانده می‌شود اما در این روش ساخت، عملاً رشته‌های پلیمری پلی‌اتیلن، پارافین کمتری را دربرمی‌گیرند و درصد پلی‌اتیلن کریستالی در پایه پلاستی‌بیس تهیه شده نامطلوب است.

بنابراین، در ادامه مطالب روش دیگری که در پایان‌نامه آقای دکتر حمید آجیل‌چی (۵) مورد تحقیق و بررسی قرار گرفته، آورده شده است. از مزایای این روش می‌توان به پایداری بیشتر، ظاهر مطلوب‌تر هم‌چنین کاهش هزینه و زمان ساخت اشاره کرد.

در روش انتخابی، پلی‌اتیلن را در بشری وارد کرده و پارافین مایع با دمای ۸۰°C، به مقدار دو برابر وزن پلی‌اتیلن به ظرف اضافه می‌شود. این مجموعه را در دمای ۱۳۰°C آن قدر همزده تا ژل ویسکوزی ایجاد گردد. سپس کم‌کم باقیمانده پارافین مایع را به‌صورت گرم به مجموعه افزوده و همزدن هم‌چنان ادامه می‌یابد تا زمانی که تمام پارافین به بشر اضافه گردد. در نهایت، آن قدر همزدن ادامه می‌یابد تا رشته‌های پلی‌اتیلن در پارافین مایع پراکنده شوند (دما ۱۳۰°C و حداقل زمان مخلوط کردن یک ساعت).

بعد از زمان یاد شده و رساندن دمای محلول داغ به ۱۰۰°C–۹۵، مخلوط را در ظرف طراحی شده از فویل آلومینیومی که قبلاً توسط یخ و نمک سرد شده است ریخته و می‌گذاریم کاملاً سرد شود. فرآورده حاصل ژل پلاستی‌بیس است. این فرمول مطلوب‌ترین روش ساخت انتخاب شد، به دلیل این‌که حالات کریستالی پلی‌اتیلن به دلیل سرد کردن ناگهانی کمتر می‌باشد. بنابراین، قدرت تشکیل ژل بهتر خواهد بود.

منابع

1. www.TPUB.com Integrated publishing, Lesson 5, medication application. Introduction to compounding and manufacturing. Edition 100, 2010.

۲. اولتون م. فارماسیوتکس: دانش طراحی اشکال دارویی. جلد ۲. چاپ اول. مشهد: نشر علوم دانشگاهی؛ ۱۳۸۵: ۳۶۹–۳۶۸.

3. Mutimer MN. Riffkin CH. Modern ointment base technology I, Properties of hydrocarbon gels. J Am Pharm Assoc Sci 1956; 45(2): 101-105.

۴. موفق ج. مطالعه آزادسازی دارو از پلاستی‌بیس در رابطه با ساختمان ژل. پایان‌نامه دکترای عمومی داروسازی. دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ ۱۳۶۵: شماره ۱۴۴.

۵. آجیل‌چی ح. فرمولاسیون خمیر مخاط چسب دیفن هیدرامین در پایه Orabase. پایان‌نامه دکترای عمومی داروسازی. دانشگاه علوم پزشکی کرمان؛ ۱۳۸۲: شماره ۳۹۷.