



عوامل تاثیرگذار بر فرآیند انتخاب ملح مناسب در صنایع دارویی

دکتر آذین جهانگیری، دکتر فرناز منجمزاده

خلاصه

انتخاب نمک مناسب، بخشی مهم و حیاتی در فرآیند توسعه دارو به شمار می‌آید، زیرا یک نمک دارویی مطلوب می‌تواند به طور چشمگیری زمان ورود فرآورده به بازار دارویی را تسهیل بخشد. این انتخاب معمولاً در مراحل اولیه توسعه دارو صورت می‌پذیرد. نمک‌های دارویی جهت تغییر خصوصیات فیزیکوشیمیایی، بیولوژیک و اقتصادی دارو به منظور اهداف مختلفی، بیشتر جهت افزایش محلولیت و در برخی موارد جهت بهبود فرآیند ساخت، طعم، پایداری و فراهمی زیستی به کار می‌روند. تشکیل نمک یکی از معمول‌ترین و موثر‌ترین راه‌کارها جهت افزایش محلولیت و سرعت انحلال داروهای اسیدی و بازی می‌باشد. گام اول در انتخاب نمک، شامل تعیین گروه‌های یونیزه شونده در ساختار دارو جهت تشکیل نمک می‌باشد. فرآیند غربالگری نمک معمولاً براساس خصوصیات فیزیکوشیمیایی ملح دارو از قبیل کریستالینیتی، هیگروسکوپیسیتی پایین، نقطه ذوب، سرعت انحلال، محلولیت، فراهمی زیستی و پایداری مناسب آن صورت می‌گیرد. در صورت انتخاب نمک مناسب توسعه‌های متعاقب آن تسهیل خواهد شد. در این مقاله به بحث در مورد اهمیت انتخاب نمک مناسب دارویی و چگونگی انجام آن با بررسی چند مطالعه موردي، همچنین به بررسی عوامل تاثیرگذار روی فرآیند انتخاب منطقی نمک دارویی خواهیم پرداخت.

وازگان کلیدی

انتخاب نمک، نمک‌های دارویی، زوج یونی، توسعه دارو، سمیت نمک، نمک، محلولیت، اثر یون مشترک، سرعت انحلال، pH محیط، پایداری

■ مقدمه

صورت پذیرد، زیرا هنگامی که دارو به شکل نمک درمی آید، به عنوان یک ماده شیمیایی جدید شناخته شده و کلیه آزمون‌های سمشناسی و پایداری و... باید روی آن صورت گیرد، در صورتی که انتخاب نمک در مراحل پایانی صورت گیرد، منجر به انجام مجدد بسیاری از آزمون‌ها و از دست رفتن زمان و هزینه بسیاری می‌شود (۱).

بخش پیش فرمولاسیون به عنوان قسمتی از مطالعات پیش بالینی (Preclinical) می‌باشد که در این مرحله محلولیت، pKa ، ضریب توزیع روغن در آب، پروفایل پایداری شیمیایی، خواص کریستالی و پلیمرفیسم، اندازه ذرهای، شکل و سطح ذره و جداول توسعه شکل داروبی بررسی شده و بعد از این مرحله توسعه و طراحی فرمولاسیون صورت می‌گیرد، بنابراین، در دست داشتن اطلاعات کافی در مورد دارو و نمک‌های آن در مرحله پیش فرمولاسیون می‌تواند نقش موثری در توسعه و پیشرفت فرمولاسیون داشته باشد. همچنین تغییر نمک داروبی در مراحل انتهایی فرآیند گسترش دارو نیز خسارات مالی و زمان هدر رفته زیادی را به دنبال خواهد داشت. همه این عوامل اهمیت دقت در انتخاب نمک مناسب داروبی را مذکور می‌شوند (۲).

عواملی که باید در انتخاب salt former (زوج یونی تشکیل‌دهنده نمک) مناسب در نظر داشته باشیم عبارتند از (۳، ۴):

۱ - ساختار ماده داروبی، جهت تخمین تشکیل نمک و یا بررسی وجود تداخل یا ناسازگاری میان ماده داروبی و زوج یونی.

۲ - pKa ماده داروبی، برای تشکیل یک نمک

تشکیل نمک می‌تواند خصوصیات فیزیکی شیمیایی، بیولوژیک و اقتصادی ماده داروبی را تحت تأثیر قرار داده و انتخاب صحیح و مناسب نمک داروبی می‌تواند به طور چشمگیری زمان ورود فرآورده به بازار داروبی را تسهیل بخشد. یکی از مزایای عمدۀ نمک‌های داروبی از جنبه اقتصادی قابلیت patent (حق انحصاری برای استفاده از اختراع ثبت شده) شدن آن‌ها می‌باشد (۱).

تشکیل نمک فرصت تعدیل خواص فیزیکوشیمیایی دارو (از جمله نقطه ذوب هیگروскоپیسیتی (قابلیت جذب رطوبت)، پایداری فیزیکی و شیمیایی، سرعت اتحلال، محلولیت pH محلول، شکل کریستالی و...) را فراهم می‌سازد. همچنین می‌تواند پروفایل آزادسازی دارو، طعم و پروفایل فارماکوکینتیک دارو را نیز تحت تأثیر قرار دهد. در نتیجه، توسعه اشکال داروبی با پایداری و فراهمی زیستی بهتر، فرآیند ساخت معقول‌تر و افزایش پذیرش و مقبولیت بیماران را امکان‌پذیر می‌سازد. به عنوان مثال، در مورد داروی اریترومایسین جهت بهبود طعم آن ویتامین A و فنوپروفن جهت بهبود پایداری حالت جامد و اکسازیام و لورازیام جهت بهبود محلولیت آن‌ها، نمک‌های مختلف این داروها تهیه و روی آن‌ها مطالعه صورت گرفته است. پس همان‌گونه که مشاهده شد، تشکیل نمک می‌تواند اهداف متفاوتی را در بر داشته باشد.

انتخاب نمک مناسب باید در مراحل ابتدایی فرآیند توسعه و گسترش دارو، یعنی قبل از مراحل بالینی و حدالامکان در مرحله پیش فرمولاسیون

نیاز و حجم مقدار مصرف نیاز است.

۷- مقدار مصرف دارو و موارد مصرف آن. در مورد داروهای با مقدار مصرف بالاتر باید از زوج یونی با وزن مولکولی کمتر استفاده کنیم تا مشکلی در حجم فرآورده تهیه شده پیش نیاید. موارد مصرف دارو نیز اهمیت دارند. به عنوان مثال در مورد داروهای ضدرد مطلوب است که یک شروع اثر سریع به مدت چند ساعت داشته باشیم. پس در این مورد نمکی ارجحیت دارد که سرعت انحلال بالاتری داشته باشد، ولی در مواردی که یک غلظت خونی متوسط از دارو طی زمان طولانی نیاز داریم نمکی با سرعت انحلال کمتر برای هدف ما مطلوب می‌باشد.

۸- اینمنی زوج یونی از نظر سمیت، به طور کلی سمیت ناشی از نمک‌های مصرفی را می‌توان از دو جنبه بررسی کرد (۴):

الف - سمیت ناشی از تغییر در خصوصیات فارماکوکیнетیکی ماده شیمیایی جدید ایجاد شده. به عنوان مثال، نمک ایجاد شده محلولیت بیشتری به وجود آورده و غلظت دارو از محدوده غلظت درمانی عبور کرده و به غلظت سمی دارو برسد. ب - سمیت ناشی از خصوصیات ذاتی زوج یونی. این سمیت وابسته به مقدار مصرف داروی تجویز شده، راه تجویز فرآورده و همچنین محلولیت نمک دارویی می‌باشد.

■ لیتیوم در مقادیر مصرف بالا می‌تواند سبب ایجاد آسیب برگشت‌ناپذیر به کلیه گردد.

■ مالئیک اسید توانسته سبب ایجاد آسیب در بخش توبولی کلیه سگ شود.

■ برخی از نمک‌ها می‌توانند سبب ایجاد تحریکات

پایدار وجود حداقل ۲ و حدالامکان ۳ واحد اختلاف در pKa ماده دارویی و زوج یونی لازم است، در صورت اختلاف کمتر امکان تشکیل هم‌کریستال و یا جامد آمورف فراهم می‌شود. یکی از دلایل رایج بودن استفاده از ملح هیدروکلراید همین عامل می‌باشد، زیرا اکثر داروها باز ضعیف با pKa پایین بوده و توانایی تشکیل نمک با اسیدهای قوی از جمله هیدروکلراید را دارند ولی گاهی هم هیدروکلرایدها قوی‌تر از مقدار مورد نیاز بوده و pH محلول را پایین آورده و این pH اسیدی می‌تواند در اشکال دارویی تزریقی وریدی و یا در فرآیند تهیه مشکل‌ساز شود.

۳- pH ریز محیط (Microenvironment)، زوج pH_{max}-pH_{min} که pH ریز محیط رانزدیک پایداری نمک نگه دارد.

۴- پایداری شیمیایی ماده دارویی

۵- سهولت انجام فرآیند در ابعاد وسیع

۶- نوع فرآورده دارویی و نحوه تجویز. به عنوان مثال، در مورد فرآوردهای استنشاقی باید محلولیت در هیدروفلوروآلکان‌ها (HFA) و ... بررسی شود. در مورد فرآوردهایی که به صورت وریدی تزریق می‌شوند، محلولیت بالاتری نسبت به فرآوردهایی که از راه خوراکی مصرف می‌شوند نیاز داریم. براساس مقدار مصرف مورد نیاز، محلولیت آبی ۰-۱ mg/ml به صورت طبیعی جهت تأمین نیاز محلولیت برای اشکال دارویی جامد خوراکی دارویی با قدرت و توانایی (potency) متوسط کافی می‌باشد، در مورد فرآوردهایی که به صورت وریدی تزریق می‌شوند، محلولیت آبی بالاتر، حدود ۱۰ mg/ml یا بیشتر، بسته به مقدار مصرف مورد

جدول ۱- آنیون‌ها و کاتیون‌های متداول تشکیل‌دهنده نمک (۱)

مثال	عامل تشکیل‌دهنده نمک
هیدروکلراید، هیدروبوروماید، سولفات، نیترات، فسفات	اسیدهای غیرآلی (معدنی)
مزیلات، ازیلات، ایزوتوپونات، توپیلات، نپزیلات، بزیلات	سولفونیک اسیدها
استات، پروپیونات، مالات، بنزوات، سالیسیلات، فومارات	کربوکسیلیک اسیدها
گلوتامات، آسپارتات	آمینواسیدهای آنیونی
سیترات، لاکات، سوکسینات، تارتات، گلیکولات	هیدروکسی اسیدها
هگزانوات، اکتانوات، دکانوات، اولئات، استearat	اسیدهای چرب
پاموات (= امبونات)، رزینات (مانند پلی‌استیرن و سولفونات)	اسیدها برای نمک‌های نامحلول
سدیم، پتاسیم، کلسیم، میزبیم، زینک	فلزی
تری‌اتیل‌آمین، اتانول‌آمین، تری‌اتانول‌آمین، مگلومین اتیلن دی‌آمین، کولین	آمینهای آلی
آرژینین، لیزین، هیستیدین	آمینو اسیدهای کاتیونی
پروکاپین، بنزاتین	بازها برای نمک‌های نامحلول

نمک آنیونی و کاتیونی را مشاهده می‌کنید (۱). بر اساس تقسیم‌بندی که توسط Pfaankuch و همکارانش در سال ۲۰۰۲ صورت گرفت، زوج‌های یونی تشکیل‌دهنده نمک را می‌توان به چهار دسته تقسیم کرد (۵، ۱)؛

- دسته اول: میزان مجاز مصرف این دسته نامحدود می‌باشد، زوج یونی‌های موجود در این دسته یون‌هایی با منشأ طبیعی هستند. علاوه بر این، باید یک محصول از آن‌ها در ۲۰ سال اخیر به تصویب رسیده باشد و این محصول ملاحظات ایمنی چشمگیری نداشته یا به عبارتی، بی‌خطر بودن آن به اثبات رسیده باشد مثل ال آرژینین.
- دسته دوم: سمیت پایین زوج‌های یونی موجود

موضعی از جمله ازوفارژیت گردند.

■ نیترات‌ها می‌توانند سبب ایجاد زخم و خونریزی در دستگاه گوارش گردند.

■ برخی از مواد تشکیل‌دهنده نمک می‌توانند با حلال‌هایی که در کریستالیزاسیون، گرانولاسیون یا فرمولاسیون از آن‌ها استفاده می‌شود، ایجاد تداخل کرده و مواد سمی به وجود آورند. به عنوان مثال، متان‌سولفونیک اسیدی که در تشکیل نمک مزیلات به کار برده می‌شود، می‌تواند در اثر فعل و انفعال با الكل استرهای با سمیت ژنتیکی ایجاد کند. بنابراین، هنگام استفاده از نمک مزیلات در طول فرآیند باید از مصرف الكل اجتناب شود.

در جدول (۱) مثال‌هایی از تشکیل‌دهنده‌های

- ۱۲ - محلولیت
- ۱۳ - طم
- ۱۴ - سمیت
- ۱۵ - قابلیت ترشیدن
- ۱۶ - بازده کار

الگوهای تصمیم‌گیری مختلفی در ارتباط با فرآیند انتخاب نمک توسط افراد و موسسه‌های مختلف ارایه شده است، که به بررسی یکی از آن‌ها می‌پردازیم.
در شکل (۱) (الگوی ارایه شده توسط شرکت SSCI (Solid State Chemical Identity) را مشاهده می‌کنید.

در مرحله اول تشکیل کریستال (کریستالینیتی) نقطه ذوب بررسی می‌شود، نمک‌های کریستالی به دلیل سهولت تهیه با خلوص بالا و بالاتر بودن نقطه ذوب که موجب پایداری آن‌ها در طول فرآیند تولید می‌شود، ارجحیت دارند، نقطه ذوب بالای ۱۵۰ درجه سانتی گراد جهت تأمین این منظور کافی می‌باشد. اگر کریستال تشکیل نشده باشد با به کار گرفتن روش‌های مختلف جهت تشکیل کریستال صورت می‌گیرد و اگر کریستال تشکیل شده باشد به بررسی مرحله دوم پرداخته می‌شود. در مرحله دوم هیگروسکوپیسیتی یا به عبارتی توانایی جذب رطوبت توسط ماده جامد سنجش می‌شود. افزایش هیگروسکوپیسیتی با کاهش پایداری شیمیایی همراه است. آب می‌تواند به عنوان یک واکنشگر در واکنش‌های هیدرولیتیک و یا به عنوان یک محیط مناسب جهت تسریع واکنش میان مواد مطرح باشد. این آب که به صورت لایه‌ای از رطوبت آزاد جذب سطحی ذرات شده و اطراف ذرات جامد را

در این دسته بر اساس عملکرد و کاربردهای قبلی آن‌ها به اثبات رسیده است. مخصوصات متعددی از آن‌ها در بازار وجود دارد، مانند مالونیک اسید و بنزوئیک اسید.

■ دسته سوم: زوج‌های یونی موجود در این دسته موارد کاربرد و مصرف محدود و گاهی اوقات ممنوعیت دارند. در مورد اینمی و بی‌خطر بودن این دسته اطلاعات محدودی در دسترس است زوج‌های یونی این دسته هنگامی استفاده می‌شوند که تشکیل نمک مناسب از زوج‌های یونی گروه ۱ و ۲ مقدور نباشد. از زوج‌های یونی موجود در این دسته می‌توان سالیسیلیک اسید و پیپرازین را نام برد.

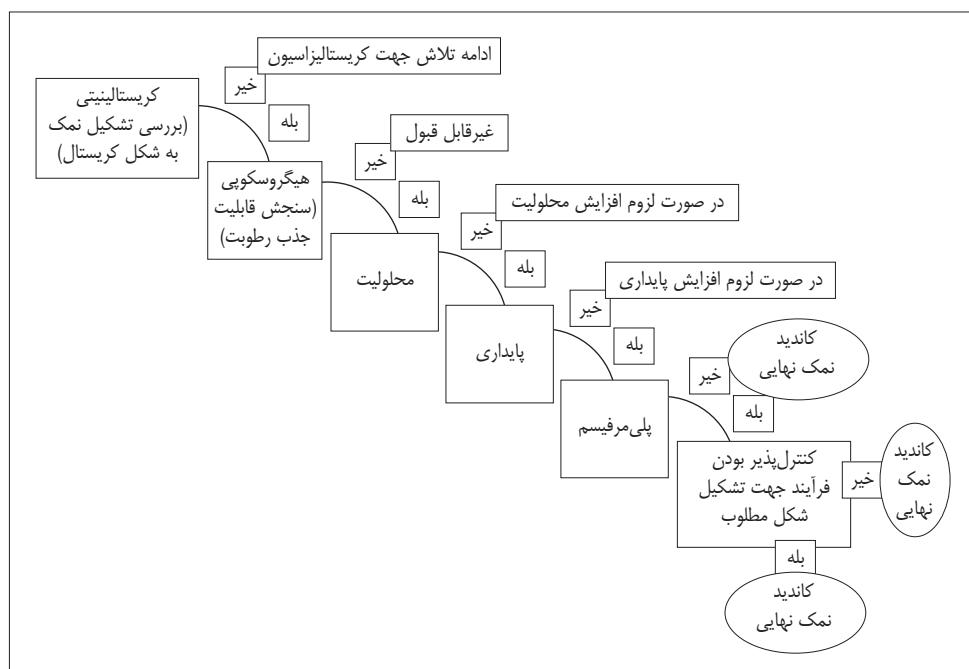
■ دسته چهارم: از زوج‌های یونی موجود در این دسته نباید جهت تشکیل نمک ماده فعال دارویی (API) استفاده کرد، مصرف این دسته به دلیل مسائل اینمی و سمیت ممنوع می‌باشد.
به طور کلی عواملی که ما را در فرآیند انتخاب نمک راهنمایی می‌کنند عبارتند از (۶):

- ۱ - فراهمی زیستی
- ۲ - پایداری شیمیایی
- ۳ - کریستالینیتی
- ۴ - سرعت انحلال
- ۵ - هزینه
- ۶ - هیگروسکوپیسیتی
- ۷ - نقطه ذوب
- ۸ - فرمولاسیون مورد نظر
- ۹ - pH محلول نمک
- ۱۰ - پایداری فیزیکی
- ۱۱ - خصوصیات در رابطه با تولید

و اثرات زیان‌آوری روی پایداری فرآوردهایی که پایداری وابسته به pH و حساس نسبت به محیط اسیدی، داشته باشد. در این مرحله، نمک‌های غیرهیگروسکوپ یا با حداقل هیگروسکوپیسیتی (کمتر از ۲ درصد افزایش وزن در اثر مواجه با رطوبت نسبی ۷۵ درصد) انتخاب می‌شوند.

در مرحله سوم، محلولیت آبی نمک تشکیل شده بررسی می‌شود، محلولیت تعادلی در یک محیط مناسب بررسی شده و pH حاصل از حل شدن آن ماده در آب نیز تعیین می‌گردد. در این مرحله می‌توان مشکلات فراهمی زیستی و انحلال در محیط‌های مختلف را پیش‌بینی کرد. این نکته را

فراگرفته است می‌تواند امکان حل شدن ماده فعال دارویی را فراهم ساخته و یک ماده واکنش‌پذیرتر از کریستال جامد فراهم سازد. نظریه دیگری که وجود دارد این است که این رطوبت در نواحی آمورف و قسمت‌هایی که نواقص کریستالی وجود دارد، جذب شده و به عنوان پلاستی سایزر عمل کرده، در نتیجه سبب افزایش تحرک مولکولی و متعاقب آن افزایش سرعت تغییرات فیزیکی و شیمیایی خواهد شد. تمایل جذب رطوبت برای زوج یون‌های هیدروفیل بیشتر است، املاح هیدروکلراید هیگروسکوپ بوده و می‌توانند سبب ایجاد محیط اسیدی در اطراف ذره جامد (pH ریز محیط) شده



شکل ۱ - الگوی انتخاب ملح مناسب ارایه شده توسط شرکت SSCI (Solid State Chemical Identity)

در نظر گرفته شوند.

گاهی اوقات نمکهایی انتخاب می‌شوند که با معیارهای ذکر شده سازگار نیستند. به عنوان مثال اگر همه نمکهای تشکیل شده هیگروسکوب باشند، مجبور هستیم از میان آن‌ها انتخاب کنیم با درنظر گرفتن این نکته که یک فرآیند ساخت با تمہیدات ویژه و شرایط نگهداری و بسته‌بندی خاص برای آن باید در نظر گرفته شود. پس همان‌طور که ملاحظه شد در همه موارد بسته به شرایط باید بهترین تصمیم‌گیری صورت گیرد و یک قانون کلی فراگیر وجود ندارد.

■ بررسی موردی (case study)

□ مورد اول (۱،۳،۷)

در این مورد انتخاب نمک برای ماده RPR 111423 که یک باز ضعیف با $pKa=4.25$ مدنظر می‌باشد. ابتدا فرآیند کریستالیزاسیون توسط حلال و زوج‌های یونی صورت گرفت. سپس براساس تشکیل کریستال، نمکهای مورد نظر (هیدروکلراید و مزیلات) انتخاب شده و خصوصیات این نمکها و باز آزاد مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت.

همان‌طور که در جدول (۲) مشاهده می‌شود نتایج نشان داد که هر دو نمک به‌طور چشمگیری محلولیت را افزایش داده بودند ولی ۴-۶ پلی‌مرف مختلف داشته و در محیط آب و مایعات روده به شکل باز آزاد تبدیل می‌شوند. در بررسی هیگروسکوپیستی نیز مشاهده شد که شکل باز آزاد هیگروسکوب نبوده ولی نمکهای تشکیل شده نسبتاً هیگروسکوب بودند. براساس

باید در نظر داشت که همیشه نمک با محلولیت بیشتر ارجحیت ندارد و باید شکل دارویی، مقدار مصرف دارو و سایر عوامل نیز در نظر گرفته شوند. به عنوان مثال، نمک کم محلول‌تر با سرعت اتحلال مناسب به نمک محلول‌تر مستعد به تغییر شکل کریستالی ارجحیت دارد. اگر نمک مناسبی که محلولیت کافی جهت تهیه شکل تزریقی و خوراکی داشته باشد، یافت نشود، در این شرایط ممکن است بالاجبار نمک محلولی که تغییر شکل کریستالی در اثر رطوبت می‌دهد، انتخاب شود.

در مرحله چهارم پایداری فیزیکی تحت شرایط تسربیغ شده و با روش‌های مناسب بررسی شده تا اطمینان از عدم تغییر شکل کریستالی پیدا کنیم. ظهور شکل کریستالی جدید می‌تواند نشانگر پیدایش تغییرات پلی‌مرفیکی در حین فرآیند ساخت یا در آزمون‌های پایداری تسربیغ شده باشد. در این مرحله براساس شرایط موجود آزمون‌های شیمیایی خلاصه شده و بررسی سازگاری با مواد جانی نیز می‌تواند در نظر گرفته شود.

در نهایت، نمک‌ها تحت غربالگری جهت بررسی پلی‌مرفیسم قرار می‌گیرند، نمکی که این مراحل را طی کرده و پلی‌مرف نداشته باشد، می‌تواند به عنوان کاندید نهایی در نظر گرفته شود. اگر نمک مورد نظر پلی‌مرفیسم داشت، باید روی فرآیند کریستالیزاسیون و روش تهیه آن کار شده تا اطمینان حاصل شود که فرآیند ساخت تحت کنترل بوده و منجر به تهیه کریستال مورد نظر و مطلوب ما به صورت تکرار پذیر می‌شود. پس نمک‌هایی که به صورت پلی‌مرف کریستالی پایدار قابل تولید وجود دارند، نیز می‌توانند به عنوان محصول نهایی

جدول ۲ - نتایج حاصل در مورد انتخاب نمک برای ماده ۱۱۱۴۲۳ (RPR ۱۱۱۴۲۳)

ملح مزیلات	ملح هیدروکلراید	ملح RPR باز آزاد ۱۱۱۴۲۳	خصوصیات
پودر آگلومره شده (کلوخه) زرد کمرنگ/کرم	پودر آگلومره شده (کلوخه) زرد کمرنگ	پودر کریستالی کرم تا سفید رنگ	شکل ظاهری
۷	۲	۱۰ ۱۰۰	اندازه ذرهای (میکرومتر)
۲۱۰	۲۴۲	۲۴۱ ۲۴۴	نقطه ذوب (سانتی گراد)
حداقل ۶ پلی مرف شناسایی شد.	حداقل ۴ پلی مرف شناسایی شد.	مشاهده نشد.	پلی مرفیسم
در ۲۵ درجه سانتی گراد ۱۳۱/۴	در ۲۵ درجه سانتی گراد ۲۸/۷	در ۲۵ درجه سانتی گراد ۱۱۶	محلولیت مایی (میلی گرم / میلی لیتر) pH=1
۶/۱۱	۲/۵۱	۰/۷۱	pH=2
۰/۰۱	۰/۰۵	۰/۰۳	pH=4
۰/۰۳	۰/۰۱	۰/۰۱	pH=6
۰/۰۱	۰/۰۱	۰/۰۱	pH=6/8
۰/۳۳	۰/۳۶	۰/۰۱	در آب مقطر
۲/۷۴	۲/۴۳	۶/۵۰	pH در ۲۵ درجه
نسبتا هیگروسکوپ	اندکی هیگروسکوپ	غیر هیگروسکوپ	هیگروسکوپیستی

شناسایی کنیم، زیرا همیشه نیاز به نمک نیست. نکته دیگر این که مطالعات فارماکوکنیتیک روی حیوانات و استفاده از باز آزاد به صورت محلول و مقایسه آن با سوسپانسیون میکرونیزه می تواند نتایج سودمندی جهت نیاز به استفاده از نمک ارایه دهد و همچنین نتایج به دست آمده از آزمون انحلال in Vitro و شبیه سازی هایی که توسط کامپیوتر صورت می گیرد، می تواند ابزار مفیدی جهت ارزیابی و بررسی نیاز به استفاده از نمک از دید فارماکوکنیتیک باشد. نرم افزارهایی جهت تخمین مقدار مصرف قابل جذب و همچنین این که

نتایج از آن جایی که در باز آزاد پلی مرفیسم و هیگروسکوپیستی مشاهده نشد، باز آزاد گزینه مناسب تری می باشد. مطالعات بعدی نشان داد که شکل میکرونیزه باز آزاد سرعت انحلالی برابر یا بیشتر از نمک های مورد نظر، تحت همان شرایط را دارد. در نتیجه شکل باز آزاد جهت توسعه بیشتر انتخاب شد. از بررسی این مورد به چندین نکته کلیدی می توان دست یافت، از جمله این که، ابتدا باید هدف از انتخاب نمک را بدانیم و خصوصیاتی را که می خواهیم با تشکیل نمک تغییر دهیم قبل از هرگونه تلاش جهت تشکیل و غربالگری نمک

که پنج نمک کریستالی (هیدروکلراید، مزیلات سیترات، تارتات و سولفات) می‌توانند به سادگی تولید شوند. خصوصیات این نمک‌ها و شکل باز آزاد مطالعه و بررسی شدند (جدول ۳).

همان طور که در جدول (۳) مشاهده می‌کنید باز آزاد، جامدی به شکل اندیز با دمای ذوب پایین بوده و در حضور آب شکل‌های هیدراته متعددی را تشکیل می‌داد. نمک‌های سیترات، تارتات و هیدروکلراید به میزان ناچیزی (poorly) محلول

در چه مقدادر مصرفی محلولیت و سرعت انحلال محدود کننده جذب می‌شوند، نیز وجود دارد که می‌توان از آن‌ها بهره جست.

□ مورد دوم (۱،۳،۷)

RPR127963 یک باز ضعیف به شکل کریستالی با $pK_a=4.10$ می‌باشد. مقدار مصرف شکل خوراکی آن تا ۲۵۰ میلی‌گرم و مقدار مصرف تزریقی آن تا ۵۰ میلی‌گرم در هر میلی‌لیتر پیش‌بینی شده است. ارزیابی جامع از نمک‌های تشکیل شده نشان داد

جدول ۳ - نتایج حاصل در مورد انتخاب نمک برای ماده (۱) RPR127963

خصوصیات	باز آزاد RPR127963	ملح هیدروکلراید	ملح مزیلات	ملح سیترات	ملح تارتات	ملح سولفات
شکل ظاهری	پودر کریستالی زرد	پودر کریستالی زرد	پودر کریستالی زرد	پودر کریستالی زرد	پودر کریستالی زرد	پودر کریستالی زرد
اندازه ذره‌ای (میکرومتر)	۱۳	۱۳	۱۸	۷۰	۱۰ ۱۵	
نقطه ذوب (سانتی‌گراد)	۱۱۹ ۱۲۳	۱۶۶ ۱۹۱	۲۸۰/۹ ۲۸۲/۲	۱۳۰/۲ ۱۳۴/۳	۱۹۸/۵ ۲۰۱/۶	۳۰.۵/۷ ۳۰.۸/۹
پلی‌مرفیسم	چند شکل هیدراته	دو منوهیدرات یک اندیز	مشاهده نشد.	مشکل همی هیدرات پایدار	مشکل اندیز ناپایدار	مشاهده نشد.
محلولیت مایی (میلی‌گرم / میلی‌لیتر)	در ۲۵ درجه تعیین نشد	در ۲۵ درجه تعیین نشد	در ۲۵ درجه تعیین نشد	در ۲۵ درجه تعیین نشد	در ۲۵ درجه تعیین نشد	در ۲۵ درجه تقریباً ۵۰
در آب مقطر در اسید کلریدریک ۰.۱M	در ۰/۰۲۰ در دکستروز ۵ درصد (W/V)	در ۰/۰۱۹	در ۰/۰۲۲	در ۰/۸۳	در ۰/۸۹	در ۲۵ درجه تقریباً ۵۹
pH محلول اشباع در ۲۵ درجه	۲/۳۳	۱/۷۶	۲/۴۹	۲/۵۶	۱/۳۲	
هیگروسکوپیستی	تعیین نشد	تعیین نشد	غیرهیگروسکوپ	غیرهیگروسکوپ	به میزان زیادی هیگروسکوپ	غیرهیگروسکوپ

جدول ۴ - محلولیت در کمک حلال‌های مختلف مجاز برای شکل تزریقی، سرعت اتحال ذاتی و خصوصیات جریان پودر باز آزاد ایندر، نمک سولفات و مزیلات ۳ (RPR127963)

آزمون	باز آزاد ایندر	ملح مزیلات	ملح سولفات
محلولیت در کمک حلال‌های مختلف در ۲۵ درجه سانتیگراد			
اتانول	۱۹۰	۰/۶	۰/۲
پروپیلن گلیکول	۳۵/۴	۰/۷	۱/۷
پلی اتیلن گلیکول	۱۸۸	۰/۲	۰/۲
دی متیل سولفوکساید	<۵۰۰	۱۴	۱۱۰
ان - متیل پیرولیدون	<۴۰۰	۴/۴	۸/۵
گلیسرول	۴۲	تعیین نشده	۲/۷
روغن بادام زمینی	۰/۱۸	تعیین نشده	تعیین نشده
سرعت اتحال ذاتی در آب	۰/۰۱	تعیین نشده	تعیین نشده
در HCl ۰.۰۱M	۰/۳۵	۷/۳	۷/۷
خواص جریان پذیری پودر	تعیین نشده	خوب، ولی با افزایش رطوبت بدتر شد	اندکی چسبنده

در فرمولاسیون تزریقی دست یابد. نتایج نشان داد که نمک سولفات محلولیت بهتری در کمک حلال‌ها داشته است. در نتیجه نمک سولفات برای ارزیابی‌های بعدی انتخاب شد (با در نظر گرفتن مزیلات به عنوان گزینه بعدی). همان‌طور که در این مورد مشاهده شد در فرآیند انتخاب نمک باید به هر دو شکل خوراکی و تزریقی توجه داشته باشیم.

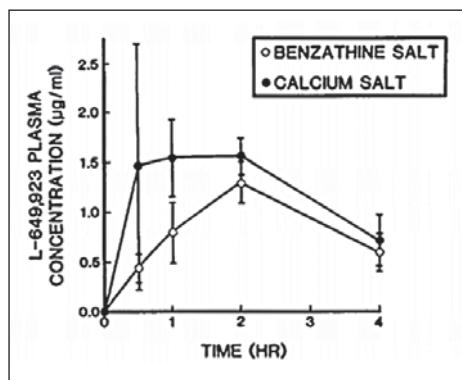
۳.۸ مورد سوم

یک اسید آزاد می‌باشد که در محیط آبی در حضور اسید لاکتونیزه شده و به سرعت به شکل گاما لاکتون حلقوی اش که فعالیت کمتری از شکل اسید آزاد دارد تبدیل شده و به تعادل می‌رسد (شکل ۲). بنابراین، این ترکیب مشکل پایداری دارد.

چهار نمک (سدیم، اتیلن دی آمین، کلسیم

بودند. نمک‌های مزیلات و سولفات هر دو دمای ذوب بالا و محلولیت آبی بسیار خوبی داشته و هیگروسکوپ نیز نبودند. تا اینجا همان‌طور که نتایج نشان می‌دهد شکل مزیلات و سولفات گزینه مناسبی می‌باشند ولی هدف انتخاب بهترین نمک می‌باشد و باید از میان آن‌ها یک شکل انتخاب شود. جهت بررسی بیشتر خصوصیات باز آزاد ایندر، نمک سولفات و مزیلات از نظر محلولیت در کمک حلال‌های مختلف مجاز برای شکل تزریقی، سرعت اتحال ذاتی و خصوصیات جریان پودر مورد بررسی و مطالعه قرار گرفت (جدول ۴).

همان‌طور که ابتدا اشاره شد تهیه شکل خوراکی و تزریقی RPR127963 مدنظر می‌باشد و محلولیت بیشتر و بهتر در کمک حلال این فرصت را به فرمولاتور می‌دهد که به مقادیر مصرف بالاتری

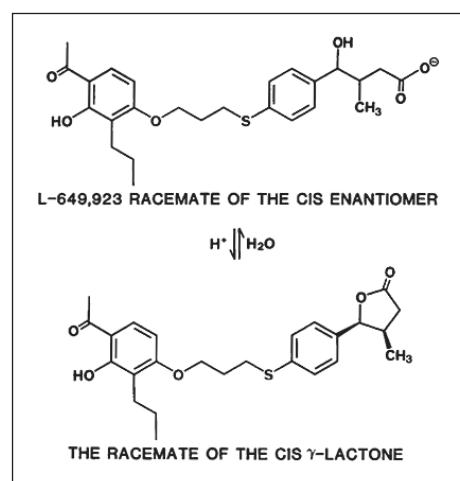


شکل ۳-نمودار غلظت پلاسمایی در برابر زمان مربوط به ملح کلسیم و بنزاتین ترکیب L-649,923 بعد از تجویز سوسپانسیون به (۸) rat(n=4)

به طور کلی مواد آمورف پایداری کمتری از مواد کریستالی دارند. با وجود تلاش‌های صورت گرفته تهیه شکل کریستالی نمک کلسیم ممکن نشد که با توجه به ساختار ماده قابل توجیه است. براساس نتایج ناچاراً شکل نمک کلسیم آمورف برای توسعه بیشتر انتخاب شد. پس همان‌طور که در این مورد مشاهده شد شکل آمورف به جای کریستال انتخاب شد پس انتخاب همیشه طبق یک قانون تغییرناپذیر بیش نمی‌رود و گاهی مجبور به تغییراتی در پروتکل اصلی هستیم.

با بررسی‌های صورت گرفته نیز مشاهده شد که مسیر اصلی دگرداسیون این ترکیب از طریق استریفیکاسیون داخل مولکولی و تشکیل شکل گاما لاکتون آن می‌باشد که میزان تشکیل آن می‌تواند با HPLC بررسی شود. مکانیسم دگرداسیون استریفیکاسیون اسیدی در اثر جذب رطوبت را پیشنهاد می‌کند. این فرض با بررسی وجود گاما

و بنزاتین) تهیه شده و از نظر خصوصیات فیزیکوشیمیایی شامل محلولیت، سرعت انحلال ذاتی، کریستالینیتی، هیگروسکوپیتی، پایداری حرارتی، حساسیت به نور و سازگاری میان دارو و اکسپیانت مطالعه شدند. نمک اتیلن دی‌آمین کریستال تشکیل داد ولی ناپایداری حرارتی داشت (میزان ۲۰ درصد آن بعد از قرار گرفتن در دمای ۴۰ درجه به مدت ۲ هفته از دست رفته بود). نمک بنزاتین نیز کریستالی بود ولی محلولیت بسیار پایینی داشته و در مطالعات حیوانی فراهمی زیستی کمی را نشان داده بود (شکل ۳). نمک سدیم به شکل آمورف و هیگروسکوپ (جذب ۱۸ درصد رطوبت در رطوبت نسبی ۷۶ درصد) وجود داشت. نمک کلسیم به شکل آمورف، از نظر شیمیایی پایدار و زیاد هیگروسکوپ نبود (حدود ۲/۱ درصد) ولی از نظر فیزیکی ممکن است پایدار نباشد، زیرا

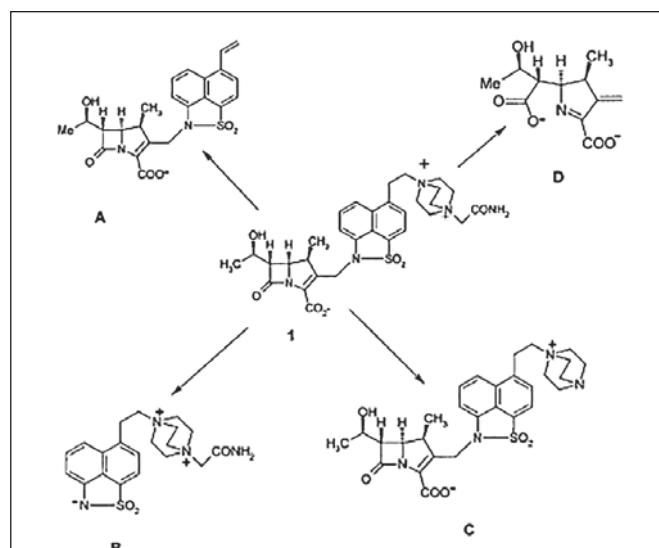


شکل ۲- لاکتونیزه شدن اسید آزاد ۹۲۳، ۶۴۹ در محیط آبی در حضور اسید (۸)

سولفونات آن به صورت کریستالی، غیرهیگروسکوپ و پایدار در دمای محیط می‌باشد که آن را ترکیب مناسبی برای نگهداری طولانی مدت کرده است ولی محلولیت پایین این نمک مصرف آن را در شکل تزریقی محدود کرده است، در مقابل ملح کلراید آن خصوصیات متضادی بروز داده است نمک کلراید کاربپن به صورت آمورف وجود داشته و به میزان قابل توجهی در آب محلول می‌باشد ولی در معرض دگرداسیون هیدرولیتیک در حالت جامد می‌باشد، یکی از مسیرهای مهم دگرداسیون این ترکیب دگرداسیون هیدرولیتیک آن می‌باشد (شکل ۴). اگر ملح کلراید به صورت لیوفیلیزه در بیاید می‌تواند پایدار باقی بماند که این حالت فقط برای فرآورده نهایی امکان‌پذیر است و در مورد

لاکتون در قرص‌هایی که به طور مستقیم و در عدم حضور گرانولاسیون (رطوبت) و حضور مقداری کمتری از اسید آزاد پرس شده بودند، به اثبات رسید بدین صورت که در این قرص‌ها مقدار ناچیزی گاما لاکتون یافت شد. در اینجا می‌توان به اهمیت pH ریز محیط پی‌برد، در مورد این ترکیب که در محیط اسیدی مرطوب تخریب می‌شود، باید حدالامکان از وجود رطوبت در فرآیند جلوگیری کرده، میزان اسید آزاد در فرمولاسیون را کاهش داد و از اکسپیانت‌های قلیایی و با هیگروسکوپیستی کمتر مثل سدیم کربنات استفاده کرد.

□ مورد چهارم (۹)
کاربپن یک آنتی‌بیوتیک ضداستافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین می‌باشد. ملح بنزن



شکل ۴ – مسیرهای دگرداسیون کاربپن (۹)
A و C محصولات ناشی از واکنش حذفی، B و D محصولات ناشی از هیدرولیز

نمکهای بیشتر با استفاده از ماده فعال دارویی و زمان کمتری را امکان‌پذیر ساخته است.

ماده فعال دارویی کارساز نیست. سطح رطوبت موجود در ماده فعال دارویی در طول نگهداری و همچنین فرآیند تولید دست‌خوش تغییر شده و منجر به دگردادسیون هیدرولیتیک ملح کلراید کارباپنم می‌شود.

یکی از راههایی که می‌توان این ماده را جهت نگهداری طولانی‌مدت و استفاده در فرمولاسیون مناسب ساخت، استفاده از ملح بنزن سولفونات در ماده فعال دارویی و تبدیل آن به ملح کلراید در مراحل پایانی تولید فرآورده و سپس لیوفیلیزه کردن آن می‌باشد که می‌تواند کیفیت فرآورده را بهبود بخشد. روش‌های متفاوتی جهت تهییض نمک وجود دارد که یکی از آن‌ها، روش نانوفیلتراسیون می‌باشد. در این مورد مشاهده شد که از یک ملح دارو در ماده فعال دارویی (API) و از ملح دیگر آن در فرمولاسیون استفاده شده است.

- منابع
1. Serajuddin AT, Bowker MJ. Salt selection strategies and A procedure for salt selection and optimization. In: *Pharmaceutical salts: Properties, selection, and use*. Wiley; 2002:135-190.
 2. Adeyeye MC, Brittain HG. Preformulation in solid dosage form development. *Salt Selection for Pharmaceutical Compounds*. Informa Healthcare New York; 2008: 63-80.
 3. Tong WQ. Salt Screening and Selection: New Challenges and Considerations in the Modern Pharmaceutical Research and Development Paradigm. In: *Developing solid oral dosage forms: pharmaceutical theory & practice*. Academic Press; 2009: 75-86.
 4. Saal C, Becker A. Pharmaceutical Salts: A Summary on Doses of Salt Formers from the Orange Book. *Eur J Pharmaceutical Sci* 2013; 49: 614-623.
 5. Gibson M. Pharmaceutical preformulation and formulation: a practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form. Interpharm Press; 2001: 44-53.
 6. Florence AT, Siepmann J. *Modern pharmaceuticals*. Fifth Edition Ed. Informa Healthcare USA, Vol. 1; 2009: 253-270.
 7. Bastin RJ, Bowker MJ, Slater BJ. Salt selection and optimisation procedures for pharmaceutical new chemical entities. *Organ Process Res Develop* 2000; 4: 427-435.
 8. Cotton M. L-649,923-The selection of an appropriate salt form and preparation of a stable oral formulation. *Int J Pharmaceut* 1994; 104: 237-244.
 9. Antonucci V. Development of a nanofiltration process to improve the stability of a novel anti-MRSA carbapenem drug candidate. *J Pharmaceut Sci* 2002; 9: 923-932.

■ نتیجه‌گیری کلی

- انتخاب نمک مطلوب جهت توسعه فرمولاسیون یک مرحله کلیدی محسوب شده و اطمینان از یک توسعه کارآمد و موفق را امکان‌پذیر می‌سازد.
- فرآیند غربالگری و انتخاب نمک در برگیرنده عملکردی‌های چندگانه بوده و نیاز به فرآیند تصمیم‌گیری که به خوبی برنامه‌ریزی شده باشد دارد.
- انتخاب نمک فرایندی صدرصد علمی نبوده و یک قانون خاص وجود ندارد که متناسب با هر شرایطی باشد.
- توسعه‌های جدید در اتوماسیون و فناوری با توان بالا در ایجاد و بررسی نمک، امکان کشف