

## اشکال دارویی جامد: قرص‌ها (۱۳)

دکتر محمد رضا عوادی

مدیر کارخانه داروسازی حکیم

فشار اعمال شده. طی این مرحله، پودرها در نتیجه قرارگیری در معرض فشار دستخوش تغییر شکل (الاستیک، پلاستیک یا تکه تکه شدن) می‌شوند. خصوصیات فیزیکوشیمیایی این پودرها بر ماهیت نوع غالب تغییر شکل اثر می‌گذارد. توجه به این امر حائز اهمیت است که تغییر شکل پلاستیک و تکه تکه شدن دو مکانیسم اصلی تشکیل قرص در سیستم‌های پودری است. همان‌طور که قبلاً نشان داده شده، ماهیت تغییر شکل پودر به میزان فشار اعمال شده و همین‌طور خصوصیات فیزیکوشیمیایی مواد تحت فشار بستگی دارد.

### تراکم‌پذیری بستر پودری در هنگام تولید قرص

این فرآیند می‌تواند توسط چند مرحله تعریف شود:

- **مرحله ۱) نوآرایی بستر پودری به محض اعمال فشار.** پس از اعمال فشار اولیه، ذرات موجود در بستر پودری تحت نوآرایی قرار می‌گیرند تا فضای آزاد بین ذرات به حداقل برسد. میزان این نوآرایی توسط اندازه ذرات و نیروهای اصطکاک که بین ذرات عمل می‌کنند، مشخص می‌گردد.
- **مرحله ۲) تغییر شکل پودرها تحت**

## تراکم‌پذیری بستر گرانولی در هنگام تولید قرص

همانند قبل، فرآیندهای مربوط به تراکم‌پذیری گرانول‌ها به‌صورت قرص می‌تواند در مجموعه‌ای از مراحل توصیف گردد: **• مرحله ۱) نوآرایی در ساختار گرانول:**

پس از قرار گرفتن گرانول‌ها در معرض فشار به واسطه جابه‌جایی سنبه فوقانی، توزیع گرانول‌ها در داخل فضای بین سنبه‌ها (یعنی ماتریس) دچار نوآرایی می‌شود. میزان این جابه‌جایی به دلیل ماهیت منظم و جهت‌دار گرانول‌ها ناچیز است.

**• مرحله ۲) تغییر شکل گرانول‌ها و تشکیل پیوندها:** همان‌طور که اعمال فشار افزایش می‌یابد، در ابتدا گرانول‌ها تحت شکل الاستیک و سپس پلاستیک قرار می‌گیرند. اگرچه در این مرحله ساختار گرانول تا حدودی حفظ می‌شود (یعنی، گرانول‌ها به ذرات منفرد و کوچک تبدیل می‌شوند)، نیروی اعمال شده به دلیل جنبش ذرات در داخل گرانول سبب تغییر شکل و تخلخل (porosity) گرانول می‌شود.

**• مرحله ۳) تشکیل پیوندهای بین-گرانولی:** همانند قبل، اعمال فشار مورد نیاز منجر به تشکیل پیوندهای بین-گرانولی و در نتیجه، تولید قرص می‌شود. مشابه پودرهای متراکم، دو مکانیسم اصلی برای پیوندهای بین-گرانولی وجود دارد که به قرار زیر هستند:

**• پیوند از طریق جذب سطحی:** همان‌طور که توضیح داده شد، گرانول‌ها

**• مرحله ۳) پیوند بین پودرهای متراکم.** پس از اعمال فشار مورد نیاز، پیوند بین-ذره‌ای رخ می‌دهد که منجر به تولید یک قرص می‌گردد. دو مکانیسم پیوندی غالب در قرص‌های تهیه شده به روش تراکم مستقیم وجود دارد: (۱) جذب سطحی (adsorption) و (۲) انتشار (diffusion).

○ **پیوند از طریق جذب سطحی:** پس از اعمال فشار مورد نیاز، این نیرو بر نیروهای دافعه بین ذرات پودری مجاور غلبه خواهد نمود و بنابراین، ذرات در تماس نزدیک با یکدیگر قرار می‌گیرند. مشابه با سوسپانسیونی که ذرات تجمع یافته و به‌صورت یک درآمده، برهم‌کنش بین ذرات در فواصل نزدیک ناشی از نیروهای واندروالسی است. این نیروها مکانیسم غالب برهم‌کنش‌های بین-ذره‌ای در قرص‌های تولید شده از طریق تراکم مستقیم هستند.

○ **پیوند از طریق انتشار:** پیوند از طریق انتشار زمانی رخ می‌دهد که تحرک مولکولی در سطح ذره به علت مسایلی از قبیل ذوب شدن یا رفتار لاستیکی ذره صورت پذیرد. این افزایش تحرک مولکولی سبب انتشار مولکولی در داخل ذرات و برهم‌کنش بین ذرات می‌گردد. تحرک مولکولی پیش‌نیاز این نوع برهم‌کنش می‌باشد و بنابراین، در قرص‌های حاوی مواد جانبی که حالت تورم ناشی از فشار را در خصوصیات مکانیکی سطحی نشان می‌دهند، یک حالت‌گذار مهم تلقی می‌گردد.

تسهیل می‌شود. در عین حال، برهمکنش ذرات پوشیده با ماده چسباننده مستلزم برهم‌کنش (از طریق انتشار) مولکول‌های چسباننده در سطوح گرانول‌های در حال برهم‌کنش می‌باشد. همانند قبل، افزایش تحرک مولکولی، ناشی از اثرات نیرو بر خصوصیات ویسکوالاستیک ماده چسباننده است.

### مشکلات و عیوب قرص

به‌طور کلی، سه نوع اصلی از مشکلات و ایرادهای قرص وجود دارند که می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

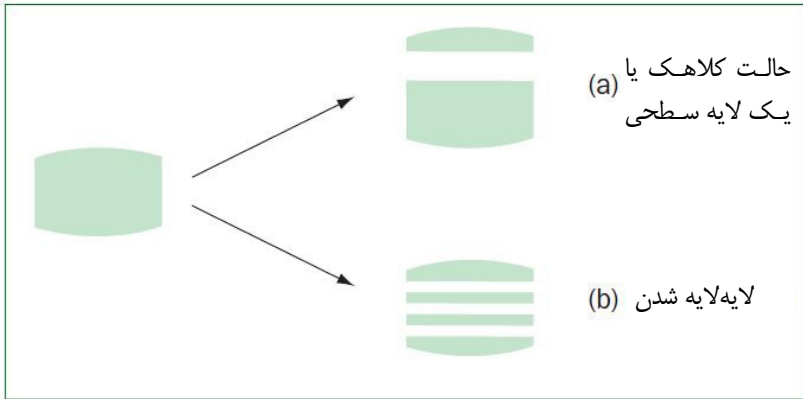
- (۱) حفره - حفره شدن و کندگی (Pitting)،
- (۲) ایجاد یک لایه در سطح قرص (Capping)
- و (۳) لایه لایه شدگی (Laminating).

حفره - حفره شدن یا کندگی به معنای ایجاد حفره‌های معین یا کندگی در سطح قرص بوده و نشان می‌دهد که میزان روان کننده (lubricant) در حد فاصل قرص / سنبه ناکافی بوده یا سطح سنبه ناصاف بوده است. احتمالاً این مشکل می‌تواند با افزایش درصد روان کننده در فرمولاسیون یا تغییر شرایط اختلاط (زمان و سرعت مخلوط‌سازی) اصلاح شود. همچنین بهتر است که سنبه به‌طور منظم صیقل داده شود تا از چسبندگی و کندگی جلوگیری نماید. ایجاد یک لایه روی سطح و یا حالت لایه‌لایه شدگی (شکل ۱) به جدا شدن مکانیکی قرص اشاره می‌کنند. در حالت اول، بخش فوقانی قرص به‌صورت (کلاهِک) جدا می‌شود، در حالی که در لایه لایه شدگی این شکستگی ممکن است در

ممکن است از طریق روش‌های گرانولاسیون مرطوب (مستلزم حضور یک ماده چسباننده) یا گرانولاسیون خشک تهیه شوند. برهم‌کنش گرانول‌های تولید شده از طریق روش‌های گرانولاسیون (تراکم غلتکی یا اسلاگ) مستلزم پیوندهای جذب سطحی می‌باشد که بین سطوح ذرات دارای تماس نزدیک تشکیل می‌شوند که نیروهای واندروالسی مسؤول تشکیل پیوند هستند. این نوع برهم‌کنش به‌عنوان برهم‌کنش‌های سوستر-سوستر (لایه - لایه) شناخته می‌شوند. در گرانول‌های تشکیل شده از طریق گرانولاسیون مرطوب، از لحاظ تئوری تمام گرانول‌ها توسط یک ماده چسباننده پلیمری پوشیده شده‌اند. بنابراین، در این حالت، احتمالاً پیوندهای جذب سطحی به شیوه‌ای مشابه تشکیل می‌شوند. با این وجود، طیفی از برهم‌کنش‌های سطحی ممکن است وجود داشته باشند:

- گرانول‌های پوشیده به وسیله ماده چسباننده با گرانول‌های پوشیده توسط ماده چسباننده
- گرانول‌های پوشیده به وسیله ماده چسباننده با گرانول‌های بدون پوشش (سوستر)
- گرانول‌های بدون پوشش (سوستر) با گرانول‌های بدون پوشش (سوستر).

○ **پیوند از طریق انتشار:** در بخش قبلی اشاره شد که پیوند ذرات از طریق انتشار مستلزم تحرک مولکولی در سطح ذره می‌باشد. برای گرانول‌های بدون پوشش، این برهم‌کنش عمدتاً از طریق ذوب (و سفت شدن) برخی اجزای تحت تاثیر فشار و نیرو اعمال شده



شکل ۱- نمایش شماتیکی از ایجاد کلاهک و لایه لایه شدگی در قرص‌ها

**اثرات پس از تولید روی خصوصیات قرص‌ها**  
 مشخص شده که قرص‌ها پس از فرآوری یا تهیه، دستخوش تغییراتی در خصوصیات فیزیکوشیمیایی خود می‌شوند (به‌ویژه تحت شرایط دمایی و رطوبت معین). نگهداری ممکن است به دلیل فرآیندهای زیر بر خصوصیات مکانیکی قرص اثر بگذارد:

- جذب سطحی آب در سطح قرص و داخل منافذ آن ممکن است منجر به انحلال و سپس کریستالیزاسیون اجزای قرص شود که به نوبه خود به‌عنوان پل‌های جامد عمل نموده و از این رو، برهمکنش‌های پودر/پودر یا گرانول/گرانول را افزایش می‌دهند. جذب سطحی آب در سطح قرص و داخل منافذ آن ممکن است کریستالیزاسیون مواد جانبی بی‌شکل یا تغییر حالت چند شکلی اجزای موجود در قرص را القاء نماید. برعکس در حضور رطوبت، استحکام قرص

داخل بدنه اصلی قرص رخ دهد و به‌صورت لایه لایه خود را نشان دهد. این دو نقص قرص طی مرحله خروج از فرآیند تولید رخ داده و به‌عنوان شکستگی ناشی از فشار محسوب می‌شوند. ممکن است تغییر در فرمولاسیون/ تولید برای افزایش استحکام قرص‌ها به رفع این مشکلات کمک کند. برای مثال، ممکن است نوع و درصد ماده چسباننده تغییر یابد، هر چند اگر ساختار هندسی سنبه‌ها نامناسب ممکن است حالت کلاهک (ب) و لایه لایه شدگی قرص‌ها رخ دهد. هر چند مشخص شده که افزایش فشار تراکم‌پذیری، استحکام مکانیکی قرص‌ها را افزایش می‌دهد، باید توجه گردد که غالباً اعمال فشار بیش از حد منجر به کاهش استحکام قرص می‌شود که ممکن است منجر به حالت کلاهک و لایه لایه شدگی شود.

## آیا می‌دانستید؟

- هنگامی که سطوح دو ذره به اندازه کافی به یکدیگر نزدیک می‌شوند (مثلاً در فاصله کمتر از ۵۰ نانومتر)، انرژی آزاد سطحی آن‌ها منجر به نیروی جاذبه قوی می‌شود، فرآیندی که به‌عنوان پیوند سرد (cold welding) شناخته می‌شود.
- فرضیه پیوستگی (Consolidation) به‌عنوان یک دلیل اصلی برای افزایش مقاومت مکانیکی یک بستر پودر در هنگام قرار گرفتن در معرض افزایش نیروهای تراکم‌پذیری مورد توجه قرار می‌گیرد.
- در مقیاس بزرگ (macroscale)، بیشتر ذرات که در فرآیند تراکم‌پذیری قرار می‌گیرند، شکل نامنظمی داشته، به‌طوری که نقاط تماس زیادی در بستر پودر وجود دارند.
- نیروی وارد شده به بستر پودری باید از طریق این تماس‌های بین ذرات منتقل شود و تحت نیروهای قابل ملاحظه اعمال شده، این انتقال ممکن است منجر به تولید گرمای اصطکاکی قابل توجهی شود.
- بسیاری از مواد جامد دارویی دارای گرمای ویژه کم و هدایت حرارتی ضعیفی هستند، به‌طوری که انتقال حرارت به دور از نقاط تماس کند است.

## نکات

فرآیند برقراری پیوند و جوش خوردن به‌صورت سرد و یا همجوشی (fusion) تحت تأثیر عوامل متعددی از قبیل ماهیت شیمیایی مواد، وسعت سطح موجود، وجود آلاینده‌های سطحی و فواصل بین سطحی قرار می‌گیرد.

نوع و درجه بلورینگی در یک ماده خاص بر رفتار پیوستگی آن تحت نیروی اعمال شده موثر است. موادی که دارای آرایش شبکه‌ای مکعبی هستند، به‌طور رضایت‌بخش‌تری نسبت به موادی که دارای ساختار لوزی وجهی دارند، تبدیل به قرص می‌شوند.

اکثر ذرات پودرهای دارویی از بلورهای کوچک یا دانه‌هایی تشکیل شده‌اند که به‌صورت تصادفی در کنار هم تجمع یافته تا صفحات کریستالی آن‌ها با یکدیگر همسو نباشند.

یکی از مباحث جالب در خصوص مواد جانبی با امکان تراکم مستقیم بوده که به‌صورت تجاری در دسترس می‌باشد و در قرص‌سازی مورد استفاده قرار گرفته شده است.

ممکن است به دلایل زیر کاهش یابد:

- شکسته شدن پیوندهای گرانول / گرانول یا پودر / پودر به دلیل انحلال اجزای فرمولاسیون
- سست شدن اجزای ویسکوالاستیک

پس از رهایی از فشار، پلیمرها ویسکوالاستیک هستند و بدین ترتیب، پس از رهایی از فشار تراکم‌پذیری دستخوش سست شدن

ویسکوالاستیک نسبت به زمان می‌شوند. این سست شدن ممکن است به واسطه جنبش / نوآرایی زنجیرهای پلیمری قابل مشاهده باشد که به نوبه خود خصوصیات مکانیکی قرص را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

در مقاله آینده در خصوص انواع پرس قرص صحبت خواهد شد.

## منابع:

1. Jones SD. *Pharmaceutics: dosage form and design*. First ed. London: Pharmaceutical Press; 270- 203:2008.
2. Lachman L. Lieberman HA. Kanig JL. *The theory and practice of industrial pharmacy*. 3rd ed. Pennsylvania: Lea & Febiger; 373- 293: 1986.

