



اشکال دارویی: فرمولاسیون فرآورده‌های تزریقی (۱)

دکتر محمد رضا عوادی

مدیر کارخانه داروسازی حکیم

امولسیون به بدن می‌باشد. با انجام این کار، یکی از موانع اصلی ورود دارو به بدن (یعنی پوست) از بین خواهد رفت. فرمولاسیون تزریقی از اواسط قرن نوزدهم، زمانی که محلول مرفین در سال ۱۸۷۴ به فارماکوپه انگلیس BP (۱۸۶۷) به صورت بخش پیوستی اضافه گردید، به رسمیت شناخته شد. در حال حاضر، بسیاری از دسته‌های دارویی فرموله شده به صورت اشکال دارویی تزریقی و در واقع، کنترل برخی از شرایط بیماری مانند دیابت نوع اول وابسته به تجویز تزریقی دارو می‌باشند. محصولات تزریقی، جزء ضروری پزشکی مدرن محسوب می‌گردد.

در این بخش به موضوعات زیر پرداخته می‌شود:

- بررسی انواع فرمولاسیون‌های تزریقی
- نمای کلی از مزایا و معایب فرمولاسیون‌های تزریقی
- ملاحظات در نظر گرفته شده جهت طراحی فرمولاسیون‌های تزریقی
- ملاحظات در نظر گرفته شده جهت تولید فرمولاسیون‌های تزریقی

مقدمه

تجویز تزریقی داروها شامل تزریق مواد موثره به شکل محلول، سوسپانسیون یا

راه‌های تجویز به صورت تزریقی

(Routes of parenteral administration)

چند مسیر مختلف جهت تجویز تزریقی وجود داشته، که از طریق آن‌ها محصولات تزریقی ممکن است تجویز گشته و در واقع، اندام‌ها یا بخش‌های بسیار کمی وجود دارند (اگر وجود داشته باشند)، که فرآورده‌های تزریقی را نمی‌توان به آن ناحیه تزریق نمود. با این وجود، سه مسیر اصلی را می‌توان برای محصولات تزریقی جهت تجویز در نظر گرفت که شامل: ۱) مسیر وریدی (IV)، ۲) عضلانی (IM) و ۳) زیر جلدی (SC) می‌باشند. تمامی راه‌های فوق در ناحیه زیر اپیدرم/ درم در درون پوست قرار دارند.

مسیر وریدی (Intravenous route)

این راه، شامل تجویز فرمولاسیون تزریقی در ورید، معمولاً یک ورید بزرگ مجاور (proximal) می‌باشد. سیاهرگ‌ها در زیر بافت زیر جلدی و در داخل عضله قرار گرفته‌اند.

تجویز IV همراه با یک پاسخ سریع و قابل پیش‌بینی می‌باشد.

این مسیر، فراهمی زیستی دارو را ۱۰۰ درصد تضمین می‌نماید.

هر دو فرمولاسیون با حجم بالا (تا ۵۰۰ میلی‌لیتر) و کم (تا ۱۰ میلی‌لیتر) ممکن است به صورت وریدی تجویز شوند. حجم‌های بالا مانند تزریق مواد مغذی (parenteral nutrition) و تزریق محلول‌های الکترولیت/ مواد مغذی حاوی یا فاقد دارو،

با سرعت کنترل شده به داخل ورید تزریق می‌شوند.

این فرمولاسیون‌ها معمولاً به صورت محلول یا امولسیون (که اندازه فاز پراکنده در آن‌ها کوچک‌تر یا برابر یک میکرومتر است) طراحی می‌شوند. سوسپانسیون‌ها (یا محلول‌هایی که در جریان خون رسوب می‌کنند) به دلیل اختلال در جریان خون، نباید به صورت IV تجویز شوند.

به علت رقیق شدن دوز تزریقی پس از تجویز و عدم حساسیت نسبی دیواره وریدی سیاهرگ‌ها، ممکن است از روش IV جهت تجویز داروهای استفاده گردد که اگر از راه‌های دیگر تجویز شوند، معمولاً بسیار محرک و سبب آسیب به بافت می‌گردند.

در مورد سرعت تجویز فرمولاسیون‌های تزریق وریدی باید دقت شود. اگر تجویز خیلی سریع انجام شود، غلظت بیش از حد دارو در اندام هدف ممکن است منجر به شوک ناشی از دارو گردد.

برای اطمینان از این که شکل دارویی به‌طور صحیح به ورید تزریق گردیده و از پارگی ورید اجتناب شود، نیاز به آموزش مطمئن وجود دارد.

مسیر داخل عضلانی (Intramuscular route)

این مسیر، شامل تزریق به عضله، معمولاً عضلات باسن (gluteal) و جانبی ران (lateralis) یا قسمت فوقانی بازو (deltoid) می‌باشد. ماهیچه در زیر بافت زیر جلدی

●● حجم تزریق معمولاً حدود یک میلی‌لیتر است. با این وجود، محلول‌های تزریقی با حجم بالا (الکترولیت یا دکستروز، تا ۱۰۰۰ میلی‌لیتر) ممکن است در شرایط خاص به صورت زیر جلدی تزریق شوند. به این روش تزریقی با حجم بالا در این ناحیه، hypodermoclysis گفته شده و تنها زمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد که دسترسی به ورید با مشکل همراه باشد. در برخی موارد، هیالورونیداز ممکن است از این طریق جهت افزایش حجم موجود در محل با کاتالیز کردن تجزیه موقت بافت همبند در محل (اسید هیالورونیک) تجویز گردد.

●● فرمولاسیون‌های تزریقی ویسکوز، معمولاً به صورت زیر جلدی تجویز نمی‌شوند.

●● اندام‌های معمول جهت تزریق SC شامل بازوها، پاها و شکم می‌باشد.

●● تجویز SC روش انتخابی جهت تجویز انسولین است.

مسیرهای متفرقه جهت تزریق

(Miscellaneous routes)

علاوه بر راه‌های اولیه تجویز که به آن اشاره شد، مسیرهای تزریقی دیگری نیز وجود داشته که به اندازه مسیرهای IV، IM، و SC استفاده نشده اما نقش مهمی در امور پزشکی و بالینی دارند. این مسیرها شامل: مسیر درون درمی (ID)، درون شریانی (IA)، داخل نخاعی (IT)، داخل و خارج نخاعی (intradural and extradural) و مسیرهای داخل قلبی (IC) می‌باشند.

(که خود در زیر اپیدرم و درم قرار دارد) قرار گرفته است.

●● حجم تزریق کم و معمولاً ۱-۳ میلی‌لیتر یا تا ۱۰ میلی‌لیتر در دوزهای منقسم می‌باشد.

●● روش تزریق نامناسب و ناصحیح، ممکن است منجر به آسیب موضعی در عضله گردد.

●● تزریق IM منجر به جذب نسبتاً سریع دارو گردیده که بعد از مسیر IV، نسبت به زمان شروع اثر در رتبه دوم قرار می‌گیرد. ماهیت فرمولاسیون در مسیر IM، مستقیماً بر میزان جذب داروهای تجویز شده تأثیر می‌گذارد.

در این روش، جذب دارو از محلول‌های آبی بیشتر از سوسپانسیون مایبی یا محلول‌های غیر آبی (پایه روغنی) داروها می‌باشد.

●● از تزریق IM برای فرمولاسیون‌های کنترل رهش نیز استفاده می‌گردد.

●● از تزریق IM برای فرمولاسیون‌های کنترل رهش نیز استفاده می‌گردد.

●● از تزریق IM برای فرمولاسیون‌های کنترل رهش نیز استفاده می‌گردد.

مسیر زیر جلدی (Subcutaneous route)

●● این مسیر، شامل تزریق به بافت زیر جلدی و لایه‌ای از چربی بوده که در زیر درم قرار گرفته است.

●● در مقایسه با راه‌های تجویز IV یا IM، شروع اثر در این مسیر، کندتر و گاهی اوقات جذب کمتری از ماده موثره وجود دارد. همانند آنچه که ذکر گردید، ماهیت فرمولاسیون مستقیماً بر سرعت جذب دارو از این محل تأثیر گذاشته و محلول‌های روغنی یا سوسپانسیون مایبی حاوی ماده موثره، جذب دارویی کمتری را نشان می‌دهند.

اطمینان حاصل شود که غلظت مناسب دارو در این محل (مثلاً برای درمان عفونت) قرار گرفته باشد.

مسیرهای داخل و خارج نخاع

●● برای دستیابی به بی‌حسی نخاعی (spinal anaesthesia)، از تجویز داخل و خارج نخاعی استفاده می‌شود.

●● تزریق داخل نخاعی شامل تزریق ماده دارویی به غشای نخاعی (dural) در اطراف نخاع می‌باشد.

●● تجویز خارج نخاعی، شامل تزریق ماده دارویی به خارج از غشای نخاعی (dural) و درون کانال‌های دم مانند نخاعی (spinal caudal canals) می‌باشد.

مسیر درون قلب (Intracardiac route)

●● مسیر داخل قلب، شامل تزریق فرمولاسیون مستقیم به عضلات قلب می‌باشد. این مسیر معمولاً در زمان فوریت‌های قلبی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

سایر مسیرهای تخصصی‌تر جهت رساندن ماده دارویی به‌طور مستقیم به محل / منطقه مورد نظر استفاده می‌شود.

مزایا و معایب فرمولاسیون تزریقی

مزایا (Advantages)

●● در این روش، امکان دستیابی به یک پاسخ فیزیولوژیکی فوری (معمولاً از طریق IV) وجود دارد. این مورد در شرایط حاد (acute)

مسیر درون درمی (Intradermal route)

●● این تزریق به لایه درمی پوست صورت می‌گیرد.

●● مسیر درون درمی معمولاً جهت شناسایی اهداف تشخیصی مانند تشخیص آلرژی و آزمایش توپرکولین مورد استفاده قرار می‌گیرد. ●● علی‌رغم این که منطقه مذکور، یک محل عروقی می‌باشد، اما جذب از این ناحیه کند و محدود است. ●● فقط حجم‌های کوچک، حدود ۰/۱ میلی‌لیتر امکان تزریق دارد.

مسیر داخل شریانی (Intra-arterial route)

●● فرمولاسیون تزریقی در این روش، به شریان قابل دسترس تزریق می‌گردد. ●● این مسیر نیاز به آموزش تخصصی جهت تجویز و تزریق دارو دارد، زیرا اگر عمل تزریق به درستی به شریان صورت نگرفته باشد، ممکن است آسیب احتمالی به اعصاب مجاور ایجاد نماید. ●● مسیر IA برای تجویز داروهای حاجب (radiopaque media) جهت مشاهده اندام‌ها مانند قلب و کلیه مورد استفاده قرار می‌گیرد. ●● گاهی از مسیر داخل شریانی جهت تجویز داروهای ضد سرطان استفاده گردیده تا اطمینان حاصل شود که بیشترین غلظت ممکن دارو به اندام مورد نظر می‌رسد.

مسیر درون نخاعی (Intrathecal route)

●● از این مسیر برای تجویز مواد موثره به مایع مغزی-نخاعی استفاده گردیده تا

● فرمولاسیون‌های سریع‌الاث‌ر (معمولاً محلول‌های دارویی که به‌صورت IV تجویز می‌شوند)

● فرمولاسیون‌های طولانی‌اثر یا long-acting (معمولاً سوسپانسیون‌های دارویی، یا محلول‌هایی که در آن‌ها دارو پس از تزریق در محل تزریق رسوب نموده که از طریق مسیره‌های IM یا SC تجویز می‌گردد). از این گروه می‌توان به فرمولاسیون انسولین متوسط/طولانی اثر و تزریق استروئیدها اشاره نمود.

● در بیمارانی که نمی‌توانند غذا از راه خوراکی مصرف نمایند. تزریق مواد غذایی امکاناتی را ایجاد می‌نماید که از طریق آن می‌توان مواد مغذی را با استفاده از محلول‌های فرموله شده ویژه‌ای که به بیمار تزریق می‌شود، فراهم نمود.

معایب (Disadvantages)

● فرآیند تولید به دلیل نیاز به روش تمیز یا آسپتیک، پیچیده‌تر از ساخت سایر اشکال دارویی می‌باشد. سطح آموزش کارکنان درگیر در ساخت فرمولاسیون تزریقی، باید بالاتر اتخاذ گردیده و اغلب، تجهیزات تخصصی برای اطمینان از دستیابی به مشخصات محصول نهایی مورد نیاز است.

● آموزش و مهارت تجویز برای اطمینان از این‌که شکل دارویی از طریق مسیر صحیح تجویز می‌شود، مورد نیاز می‌باشد. اگر سوسپانسیون تزریقی که جهت تجویز از طریق IM یا SC طراحی شده، به اشتباه از

پزشکی مانند ایست قلبی، شوک ناشی از حساسیت یا آنافیلاکسی (anaphylactic) و آسم مهم تلقی می‌گردد.

● فرمولاسیون تزریقی برای داروهایی که فراهمی‌زیستی ضعیفی داشته یا داروهایی که به سرعت در دستگاه گوارش تخریب می‌شوند، (مانند انسولین و سایر پپتیدها) ضروری به نظر می‌رسد.

● این روش برای تجویز دارو به بیمارانی که بیهوش بوده یا همکاری لازم را با کادر درمانی نمی‌نمایند و همچنین برای بیماران مبتلا به تهوع و استفراغ همراه با عدم تکلم مناسب می‌باشد.

● از آن‌جایی که کارکنان پزشکی آموزش دیده، عمدتاً فرمولاسیون تزریقی را تجویز می‌نمایند، کنترل دوز و دفعات تجویز در این شکل دارویی وجود دارند. استثناء اصلی در این مورد، تجویز انسولین بوده که در صورت عدم وجود عوارض (مانند کتواسیدوز)، به‌طور کامل توسط بیماران انجام می‌شود.

● اثرات موضعی ممکن است با استفاده از تزریق فرآورده بی‌حسی موضعی به دست آید.

● فرمولاسیون تزریقی امکاناتی را فراهم می‌نماید که از طریق آن، عدم تعادل جدی در الکترولیت‌ها (با استفاده از محلول‌های تزریقی) اصلاح می‌شود.

● فرمول‌های تزریقی ممکن است به آسانی جهت ارایه طیف وسیعی از الگوهای آزادسازی دارو به کار گرفته شوند که به این موارد می‌توان اشاره نمود:

شبهات‌هایی را در مواد جانبی مورد استفاده برای فرمولاسیون محلول‌ها، سوسپانسیون‌ها و امولسیون‌ها جهت تجویز تزریقی و مواردی که برای استفاده غیرتزریقی استفاده می‌شوند، مشاهده نمایید. ملاحظات و نکات اصلی در هنگام طراحی فرمولاسیون تزریقی بدین شرح می‌باشد.

نوع فرآورده (Type of preparation)

انتخاب اولیه‌ای که باید مد نظر قرار گیرد مربوط به نوع فرمولاسیون تزریقی مورد نیاز بوده، که براساس ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی ماده موثره، مسیر مورد نظر جهت تجویز فرمولاسیون، حجم تجویز شده و توجه کلی جهت یک فرمولاسیون خاص براساس خصوصیات فارماکولوژیک یا شروع اثر دارویی مشخص می‌گردد. در برخی موارد، ممکن است از محقق فرمولاسیون خواسته شود که یک فرآورده خاص را مانند یک سوسپانسیون مایعی جهت تجویز IM فرموله نماید. با این وجود، در غیاب این اطلاعات، چند موضوع که در زیر به تفصیل شرح داده شده، باید مورد توجه قرار گیرد.

محلولیت ماده موثره

(Solubility of the therapeutic agent)

با توجه به فرمولاسیون محصولات دارویی، مواد موثره را می‌توان به سه گروه طبقه‌بندی کرد:

طریق IV تجویز گردد، ممکن است با انسداد مویرگ‌های ریز ریوی منجر به انسداد جریان خون در آن محل شود.

●● فرمولاسیون تزریقی با درد هنگام تجویز همراه است.

●● اگر بیمار به فرآورده (ماده موثره و/ یا مواد کمکی) حساسیت داشته باشد، تجویز تزریقی منجر به واکنش‌های آلرژیک سریع و شدید می‌گردد.

●● مدیریت برگرداندن اثرات داروهایبی که به‌صورت تزریقی تجویز شده‌اند، حتی بلافاصله پس از تجویز، با مشکل همراه بوده در حالی که، این مورد در سایر مسیرهای دیگر مانند خوراکی یا پوستی صدق نمی‌کند.

نکات لازم در هنگام طراحی فرمولاسیون تزریقی

(Formulation considerations for parenteral formulations)

فرمولاسیون تزریقی ممکن است به‌صورت محلول (مایعی یا روغنی)، سوسپانسیون (مایعی یا روغنی) یا امولسیون طبقه‌بندی شود. در بیشتر موارد، این فرمول‌ها از مواد جانبی مشابه (یا در واقع یکسان) استفاده نموده، اما همان‌طور که انتظار می‌رود، مواد جانبی خاصی وجود داشته که خاص هر مسیر تزریقی می‌باشند. جزییات مواد جانبی کلیدی به کار گرفته شده در طراحی فرمولاسیون، برای هر نوع مسیر تزریقی در ادامه ارائه شده است. علاوه بر این، ممکن است

مسیر ترجیحی جهت تجویز

(Preferred route of administration)

اگر ترجیحی در روش تجویز جهت فرآورده تزریقی وجود داشته باشد، این مساله مستقیماً بر ماهیت فرآورده تزریقی تأثیر گذاشته که به موارد زیر می‌توان اشاره نمود:

●● فرآورده‌های IV باید به‌صورت محلول‌های مایه باشند و علاوه بر این، نباید پس از تجویز در جریان خون رسوب نمایند. امولسیون‌ها نیز ممکن است از این طریق به کار گرفته شوند، به شرطی که اندازه ذرات فاز داخلی به اندازه کافی کوچک باشد.

●● سوسپانسیون‌های تزریقی (مایه یا روغنی) و محلول‌های تزریقی با پایه روغنی باید به‌صورت زیرجلدی یا داخل عضلانی تجویز شوند. محلول‌های مایه نیز ممکن است به‌صورت عضلانی یا زیر جلدی تجویز گردند.

●● محدودیت‌های دیگری جهت راه‌های کمتر به کار گرفته شده در تجویز تزریقی وجود داشته که برای هر مسیر خاص می‌باشد.

حجم دوزی که باید تجویز شود

(Volume of dose to be administered)

حجم محصولی که به‌صورت تزریقی تجویز می‌شود، مستقیماً بر نوع محصول فرموله شده تأثیر می‌گذارد.

●● فرآورده تزریقی با حجم بالا (تا ۵۰۰ میلی‌لیتر) به‌صورت داخل وریدی تجویز

۱. محلولیت خوب، که در آن ماده موثره در حلال انتخابی (اعم از مایه یا روغنی) در غلظت مورد نیاز در محصول تزریقی قابلیت حل شدن دارد. در این حالت، گزینه محلول تزریقی یک انتخاب مناسب است.

۲. محلولیت متوسط، به‌صورتی که میزان ماده موثره جهت تولید محلول در حلال‌های معمولی (مانند آب، روغن) کفایت لازم را ندارد. در این حالت، استفاده از کمک حلال‌ها ممکن است به اندازه کافی محلولیت ماده موثره را در حامل افزایش داده، تا محلول تزریقی حاوی غلظت داروی مورد نیاز را تولید نماید. به‌طور کلی، این راهکار و استفاده از کمک حلال‌های مناسب برای مواد موثره با محلولیت متوسط مناسب است. با این وجود و در صورت لزوم، ماده موثره ممکن است به‌صورت یک سوسپانسیون فرموله شود. اگرچه یک نکته احتیاطی در مورد این رویکرد، وجود داشته و آن تبلور مجدد (recrystallisation) احتمالی داروی حل شده در طول زمان نگهداری یا نیمه عمر قفسه دارویی (پدیده‌ای که ممکن است بر پایداری فیزیکی محصول تأثیر بگذارد) می‌باشد.

۳. محلولیت کم ماده موثره در حامل انتخاب شده. انتخاب ارجح شکل دارویی برای مواد موثره‌ای که محلولیت کمی در حامل انتخاب شده نشان می‌دهند، یک فرمول سوسپانسیون تزریقی می‌باشد.

در نتیجه، جذب آهسته‌تر ماده موثره از محلول‌ها و سوسپانسیون‌های با پایه روغنی و سوسپانسیون‌های مایه‌ای، این فرمول‌ها را قادر می‌سازد تا اثر بالینی طولانی‌تری را در زمانی که توسط مسیرهای IM یا SC تجویز می‌شوند، ارزیاب نمایند. این مساله را می‌توان با مثال‌های زیر نشان داد:

●● شروع اثر انسولین محلول (محلول مایه‌ای) به‌صورت تزریقی زیر جلدی، سریع (حدود ۳۰ دقیقه)، اوج اثر حداکثر بین ۲ تا ۴ ساعت و طول مدت اثر آن تا ۸ ساعت است. به‌طور برعکس، در انسولین‌های میان‌اثر/ طولانی اثر (سوسپانسیون‌های مایه‌ای)، هنگامی که به‌صورت زیر جلدی تجویز می‌شوند، شروع اثر ۱ تا ۲ ساعت، اوج اثر بین ۴ تا ۱۲ ساعت و طول مدت اثر بین ۱۶ تا ۳۵ ساعت می‌باشد.

● تریامسینولون استوناید به‌صورت عضلانی یا داخل مفصلی به‌عنوان یک سوسپانسیون مایه‌ای جهت از بین رفتن التهاب تجویز می‌شود. طول مدت اثر یک دوز واحد تقریباً ۲۱ روز است.

خصوصیات فیزیکی‌وشیمیایی ماده موثره (Physicochemical properties of the therapeutic agent)

هنگامی که دارو به‌صورت سوسپانسیون تزریقی (مایه‌ای یا روغنی) فرموله می‌شوند، خصوصیات فیزیکی‌وشیمیایی ماده موثره، عامل تعیین‌کننده مهم در پایداری و جذب ماده

می‌شود (اگرچه راه تجویز SC به ندرت برای این منظور استفاده می‌شود).

●● فرآورده تزریقی با حجم کم ممکن است از تمامی مسیرها تجویز شود (با در نظر گرفتن محدودیت‌های فرمولاسیون با پایه روغنی و سوسپانسیون).

شروع/طول اثر (Onset/duration of action)

طیف گسترده‌ای از الگوهای قابل پیش‌بینی از غلظت پلاسمایی دارو در مقابل زمان را می‌توان با فرمول‌های تزریقی به دست آورد که هم به نوع فرمولاسیون و هم به مسیر تجویز بستگی خواهد داشت. در واقع، این یکی از دلایل اصلی استفاده از تجویز تزریقی ماده دارویی است. در حالی که فارماکوکینتیک اشکال دارویی تزریقی مستقیماً در این کتاب مورد توجه قرار نمی‌گیرد، مهم است که اثرات هر نوع فرمولاسیون و روش تجویز بر روی چنین خواصی را به‌صورت خلاصه مطرح نماییم.

●● فرمولاسیون‌هایی که به‌صورت داخل وریدی تجویز می‌شوند، یک اثر دارویی فوری خواهند داشت. سرعت جذب دارو از سایر راه‌های اصلی تجویز مانند SC و IM کندتر می‌باشد.

●● جذب مواد موثره از محلول‌های مایه‌ای، هنگامی که توسط مسیرهای IM یا SC تجویز می‌شوند، سریع‌تر از محلول‌هایی با پایه روغنی، سوسپانسیون‌های با پایه روغنی و سوسپانسیون‌های مایه‌ای می‌باشد.

است به شکل پایدار بازگردند. نکته مهم این است که، اشکال مختلف چند شکلی از یک ماده خاص، نقاط ذوب متفاوتی را نشان داده و در نتیجه، سرعت‌های انحلال متفاوتی را از خود نشان می‌دهند. اشکال چند شکلی یک ماده موثره خاص دارای ساختار شیمیایی یکسانی بوده با این وجود، محلولیت‌های متفاوت چند شکلی‌های مختلف منجر به سرعت‌های متفاوت در فرآیند انحلال پس از تجویز IM یا SC شده و در نتیجه، سرعت‌های مختلفی از جذب دارو مشاهده می‌گردد.

محلولیت اشکال نمکی نامحلول

(Solubilities of insoluble salt forms)

اشکال مختلف نمکی یک ماده موثره خاص، محلولیت‌های مایی متفاوتی را نشان می‌دهند. سرعت انحلال ماده موثره کم محلول به‌طور مستقیم، متناسب با محلولیت اشباع ترکیب بوده که در معادله Noyes-Whitney مشخص شده است:

$$\frac{\delta M}{\delta t} = \frac{DAC_s}{h}$$

$\delta M/\delta t$ سرعت انحلال ماده موثره، h ضخامت لایه ساکن انتشاری (unstirred diffusion layer) که هر ذره‌ای را که در حال انحلال است، احاطه نموده است، D ضریب انتشار مولکول دارویی محلول در لایه انتشار، A مساحت سطح ذره

دارویی تلقی می‌گردد. به‌طور برعکس، هنگامی که ماده دارویی به‌صورت محلول تزریقی فرموله می‌شود، اثرات خواص فیزیکوشیمیایی ماده موثره روی عوامل فوق محدود می‌گردد. به‌طور خاص، ویژگی‌های زیر، مستقیماً بر سرعت انحلال (و در نتیجه سرعت جذب) ماده موثره با محلولیت ضعیف پس از تجویز IM یا SC تأثیر می‌گذارد.

خصوصیات حالت جامد

(Solid-state properties)

در حالت جامد، ماده موثره ممکن است به‌صورت بلوری (کریستالی) یا بی‌شکل (آمورف) وجود داشته باشند. در ترکیبات بلوری، مولکول‌ها به ترتیب معین و تکراری (پیوند شده) کنار هم قرار گرفته‌اند. ترکیبات کریستالی نقطه ذوب مشخصی از خود نشان داده و هر زمان که انرژی کافی به کریستال وارد شود تا بر نیروهای جاذبه بین مولکول‌های شبکه غلبه نماید، این اتفاق رخ خواهد داد. با افزایش قدرت نیروهای برهمکنش، نقطه ذوب کریستال نیز افزایش می‌یابد. پلی‌مورفیسم یا چند شکلی بودن (Polymorphism) به توانایی مولکول‌ها برای وجود بیش از یک شکل کریستالی اشاره دارد. در این حالت، معمولاً یکی از شکل‌های کریستالی پایدارتر بوده، در حالی که سایر شکل‌های دیگر از پایداری کمتری برخوردار می‌باشند. به شکل پایدارتر metastable گفته می‌شود. با گذشت زمان، شکل(های) metastable ممکن

است در مثال زیر که مربوط به سوسپانسیون تستوسترون مایی است، نشان داده شود.

●● سوسپانسیون تستوسترون پروپیونات (محدوده اندازه ذره‌ای ۱۰۰-۴۰ میکرون) طول مدت اثر ۸ روز پس از تزریق IM را نشان می‌دهد.

●● سوسپانسیون تستوسترون پروپیونات (محدوده اندازه ذره‌ای ۲۰۰-۵۰ میکرون) طول مدت اثر ۱۲ روز پس از تزریق IM را نشان می‌دهد. بنابراین، در این فرمول، مساحت ذرات دارویی در تماس با مایعات بیولوژیکی در مثال قبلی کمتر بوده و مطابق با معادله نوپز-ویتنی، طول مدت زمان طولانی‌تر ممکن است با کندتر شدن سرعت انحلال دارو، توجیه شود.

جالب توجه است که سوسپانسیون ایزوبوتیرات تستوسترون (محدوده اندازه ذره‌ای ۲۰۰-۵۰ میکرومتر) طول مدت اثر ۲۰ روز پس از تزریق IM را نشان می‌دهد. چربی دوستی بیشتر و در نتیجه، محلولیت اشباع شده در آب کمتر این استر تستوسترونی، منجر به سرعت انحلال کمتری نسبت به استر پروپیونات آب‌دوست‌تر این دارو می‌گردد. علاوه بر اثر اندازه ذره‌ای بر محلولیت و در نتیجه، سرعت انحلال داروهای کم محلول، اندازه ذرات نیز نقش مهمی در پایداری فیزیکی سوسپانسیون‌های تزریقی دارد. با توجه به معادله استوکس، میزان رسوب ذرات ارتباط مستقیمی به اندازه ذرات داشته که به صورت معادله زیر بیان می‌گردد:

در حال انحلال و Cs محلولیت اشباع دارو (به عبارتی، غلظت محلول مجاور ذره در حال حل شدن) را نشان می‌دهند. بنابراین، با تغییر محلولیت شکل نمک، سرعت انحلال ذرات دارو پس از تجویز (IM یا SC) ممکن است تغییر نماید. این رویکرد به طور موفقیت‌آمیز تجاری در فرمولاسیون فرآورده انسولین متوسط و طولانی‌اثر به کار گرفته شده است. به عنوان مثال، محلولیت انسولین پروتامین به طور چشمگیری کمتر از انسولین محلول بوده و بنابراین، طول اثر محصول اولی بیشتر خواهد بود. طول مدت اثر انسولین ممکن است با تشکیل نمک با یون روی (zinc) یا پروتامین به همراه روی به دلیل محلولیت کمتر و در نتیجه، سرعت انحلال کمتر افزایش یابد.

اندازه ذره‌ای (Particle size)

اندازه ذره‌ای یک ویژگی اساسی محسوب گردیده که مستقیماً بر سرعت انحلال و پایداری فیزیکی سوسپانسیون‌های تزریقی موثر واقع می‌گردد. با مراجعه به معادله نوپز-ویتنی، ممکن است مشاهده شود که سرعت انحلال یک داروی کم محلول با افزایش سطح ذره افزایش خواهد یافت. در عمل با کاهش میانگین قطر ذره‌ای، سطح ذرات دارویی افزایش و بنابراین، کاهش اندازه ذرات ممکن است سرعت انحلال یک ماده موثره نامحلول را افزایش دهد. نقش اندازه ذره‌ای در جذب یک داروی نامحلول ممکن

آیا می‌دانستید؟

- یکی از جامع‌ترین آزمایش‌ها جهت کیفیت آب، تعیین محتوای کل جامدات، یعنی ارزیابی وزنی مواد آلی و معدنی تفکیک شده و نشده موجود در آب است.
- از نظر شیمیایی، پیروژن‌ها مواد لیپیدی هستند که با یک مولکول حامل، که معمولاً یک پلی‌ساکارید است، اما ممکن است یک پپتید باشد، مرتبط هستند.
- رایج‌ترین حلال‌های غیرمابی شامل پروپیلن گلیکول، PEG و روغن‌های غیرفرار می‌باشند.
- تغییرات در pH ممکن است در طول نگهداری محصول و در نتیجه، حل شدن اجزای شیشه در محصول، رها شدن اجزا از درب لاستیکی یا اجزای پلاستیکی در تماس با محصول، انحلال گازها و بخارات در فضای فوقانی ظرف و برهمکنش درون محصول رخ دهد.
- ثابت دی‌الکتریک بالای آب، حل کردن الکترولیت‌های قابل یونیزه شدن را امکان‌پذیر نموده و پتانسیل پیوند هیدروژنی آن باعث حل شدن مواد آلی مانند الکل‌ها، آلدیدها و آمین‌ها می‌گردد. برعکس، آب برای ترکیبات غیرقطبی، مانند بازهای آلكالویدی، که به حلال‌های غیرقطبی نیاز دارند، حلال ضعیفی محسوب می‌گردد.
- در یکی از انواع فرمولاسیون‌های آهسته رهش، که به آن «رهش کنترل شده توسط انحلال» گفته می‌شود، سرعت جذب دارو با انحلال آهسته ذرات دارو و انتشار آن به مایع بافتی کنترل می‌شود.

اندازه ذره‌ای ماده موثره است. افزایش اندازه ذره‌ای ماده دارویی پراکنده شده، هم سرعت ته نشینی را افزایش داده (و احتمالاً پایداری فیزیکی فرمولاسیون را کاهش می‌دهد) و هم باعث کاهش سرعت انحلال دارو می‌گردد که مورد دوم منجر به شروع اثر کندتر اما طولانی شدن مدت زمان پس از تزریق عضلانی می‌شود. بهینه‌سازی بین اندازه ذره‌ای و سرعت انحلال (و در نتیجه جذب) و پایداری فیزیکی سوسپانسیون‌ها باید به‌طور کامل توسط محقق در نظر گرفته شود.

$$\frac{\delta v}{\delta t} = \frac{2r^2 (\rho_s - \rho_l)g}{9\eta_l}$$

$\delta v/\delta t$ سرعت رسوب ذرات، r شعاع ذرات پراکنده شده، $(\rho_s - \rho_l)$ اختلاف چگالی بین فاز جامد و فاز مایع، g جاذبه و η_l ویسکوزیته فاز مایع را نشان می‌دهند. مشخص شده که کاهش سرعت ته‌نشینی ذرات دارویی پراکنده، می‌تواند پایداری فیزیکی سوسپانسیون‌ها را افزایش دهد. یکی از روش‌هایی که با آن می‌توان به این موضوع دست یافت، کاهش

در مقاله آینده، در خصوص حامل یا حلال به کار گرفته شده در فرآورده‌های تزریقی صحبت خواهد شد.

منابع

1. Jones SD. *Pharmaceutics: dosage form and design*. 1st ed. London: Pharmaceutical Press; 2008; 103-134.
2. Lachman L. Liberman: HA. Kanig JL. *The Theory and Practice of industrial Pharmacy*. 3rd ed. Pennsylvania; Lea X Febiger; 1986: 619-680.