

اشکال دارویی:

فرمولاسیون فرآورده‌های استنشاقی (۲)

دکتر محمد رضا عوادی

مدیر کارخانه داروسازی حکیم

فرآورده‌های استنشاقی دوز سنجی شده (Metered-dose inhalers) فرآورده‌های استنشاقی دوز سنجی شده یا به اختصار MDI، یک سیستم متداول با قدمت بیش از ۵۰ سال می‌باشد که جهت دستگاه تنفسی به کار گرفته شده است. مزایا و معایب مربوط به استفاده از MDI در ادامه به تفصیل بیان می‌گردند.

فرمولاسیون اشکال دارویی استنشاقی (Formulation of respiratory dosage forms)

سه نوع اصلی سیستم دارورسانی، جهت اشکال دارویی استنشاقی وجود دارند: (۱) استنشاقی با دوز اندازه‌گیری شده، (۲) استنشاقی پودر خشک و (۳) نبولایزرها. فرمولاسیون و طراحی این سیستم‌ها در این قسمت توضیح داده می‌شود.

مزایا (Advantages)

- قابل حمل (مخصوصاً برای درمان بیماری‌های حاد تنفسی، مانند تنگی نفس در بیماران آسمی سودمند می‌باشد).
- شکل دارویی کم هزینه
- محکم بسته شده و بنابراین، اکسیداسیون ماده موثره و آلودگی میکروبی محصول به حداقل می‌رسد.
- درمان موثر اختلالات تنفسی.

معایب (Disadvantages)

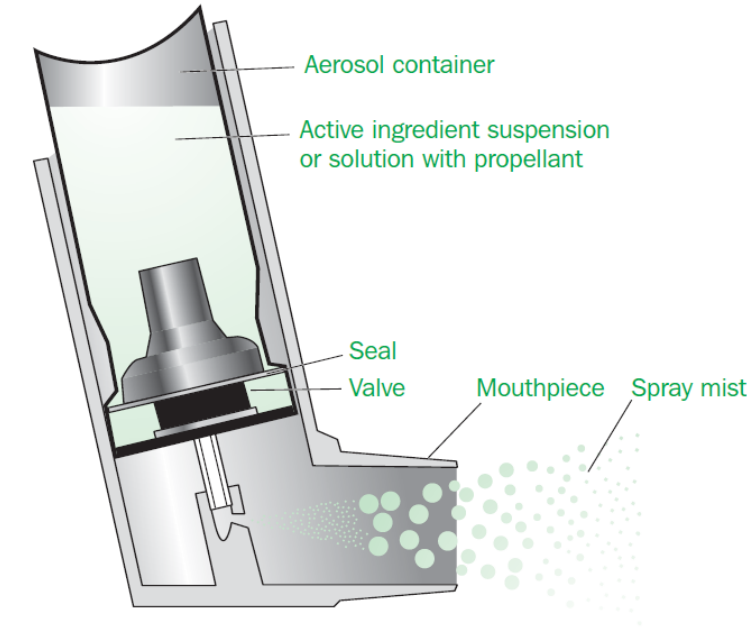
- فرآورده MDI اغلب، حاوی داروی پراکنده بوده و بنابراین، ممکن است با مشکلاتی در رابطه با پایداری فیزیکی فرمولاسیون همراه باشد.
- امکان مصرف بی‌خاصیت از دارو وجود دارد. به‌طور معمول اکثر دارویی که از آن‌روسل خارج می‌شود، ممکن است در محل اثر دارویی قرار نگیرد. این نکته در ادامه بیشتر توضیح داده می‌شود.
- اثربخشی بالینی، اغلب به توانایی بیمار در استفاده صحیح از MDI بستگی دارد؛ با ناتوانی بیمار در هماهنگ کردن استنشاق و فعال کردن به موقع وسیله دارویی، اثربخشی کاهش می‌یابد.
- اجزای اصلی فرآورده‌های MDI عبارتند از: ظرف (container)، دریچه دوز سنجی شده (metered valve) و فرمولاسیون (داخل ظرف)، که در شکل (۱) نشان داده شده است.

فرمولاسیون و عملکرد

MDI (Formulation and operation of an MDI)

اجزای فرمولاسیون یک MDI شامل دو بخش پیشران یا گاز بیرون راننده (propellant) و ماده دارویی (که ممکن است به‌صورت محلول یا معمولاً به‌صورت سوسپانسیون وجود داشته باشد) است. پس از فعال سازی، مخلوطی از گاز بیرون راننده یا پیشران و ماده موثره به‌صورت قطراتی (با حدود ۴۰ MMAD میکرون) در حفره دهان بیمار آزاد خواهد شد. حجم فرآورده‌ای (معمولاً ۱۰۰-۲۵ میکرولیتر) که از MDI در طول فرآیند فعال سازی توزیع می‌شود، توسط یک شیر یا دریچه دوز سنجی، کنترل می‌شود. در این حالت، فشار وارد شده بر لوله یا میله طراحی شده در ظرف یا قوطی (حاوی فرمولاسیون)، آزاد شدن حجمی از محصول را در بخش دهانه (mouthpiece) دستگاه تسهیل می‌نماید. برداشتن فشار از روی لوله یا میله قوطی، اجازه می‌دهد تا حجم آزاد درون دریچه دوز سنجی شده مجدداً پر شود.

حذف پیشران یا گاز بیرون راننده مایع پس از فعال سازی دگمه، منجر به تغییر لحظه‌ای فشار بخار در داخل قوطی می‌شود. جهت اصلاح این مورد، بخشی از ماده پیشران مایع، تبخیر شده تا حجم آزاد داخل قوطی را اشغال نموده و در نتیجه، فشار بخار درون قوطی ثابت و فشار عامل یا فعال سازی را حفظ نماید. هنگامی که از گاز بیرون راننده



شکل ۱- نمایش سطح مقطعی از یک دستگاه استنشاقی دوز سنجی شده که محل قرارگیری فرمولاسیون و طراحی ظرف را نشان می‌دهد.

پراکندگی مورد نیاز را نشان دهد. کاهش اندازه ذره‌ای برای دستیابی به قطر مورد نیاز، معمولاً با استفاده از روش‌های آسیاب ماده انجام می‌پذیرد. البته، دستیابی به توزیع اندازه ذره‌ای مورد نظر دشوار است.

۲. پس از تکان دادن MDI (قبل از استفاده)، ذرات دارویی باید مجدداً به آسانی معلق و پراکنده شوند. تجمع ذرات دارویی، اندازه موثر آن‌ها را افزایش داده و منجر به رسوب در ناحیه نادرست دستگاه تنفسی شده و اگر اندازه این تجمع ذره‌ای به اندازه کافی بزرگ باشد، نازل MDI را مسدود می‌نماید.

صحیحی جهت فرمولاسیون استفاده شود، فرآورده پس از قرار گرفتن در معرض شرایط جوی به سرعت تبخیر و قطرات به ذرات جامد ماده درمانی تبدیل شده، که ممکن است در محل مورد نظر در دستگاه تنفسی قرار گیرد. از الزامات اندازه ذره‌ای جهت نفوذ و انتشار به نواحی تحتانی دستگاه تنفسی و بنابراین، اطمینان از رسیدن ماده موثره به محل مورد نظر باید آگاهی لازم را داشت. سه پیش شرط جهت موفقیت این فرآیند وجود دارند:

۱. اندازه ذره‌ای ماده موثره که در فرمولاسیون قرار داده شده، باید قطر و توزیع

۳. همان طور که قبلاً ذکر شد، فرمولاسیون از MDI به صورت قطره‌ای و متشکل از ماده موثره پراکنده شده در پیشران مایع خارج می‌شود. بنابراین، هدف گاز پیشران یا بیرون راننده، ایجاد فشار کافی جهت رساندن دوز دارویی از MDI به دستگاه تنفسی فوقانی می‌باشد. با این وجود، ضروری است که تبخیر گاز پیشران به سرعت اتفاق افتاده تا اطمینان حاصل گردد که ذره جامد دارویی، آزاد و به ناحیه تحتانی ریه منتقل خواهد شد. براساس این سه الزام، در طراحی فرمول MDI، باید خواص گاز پیشران و ماده موثره در نظر گرفته شود.

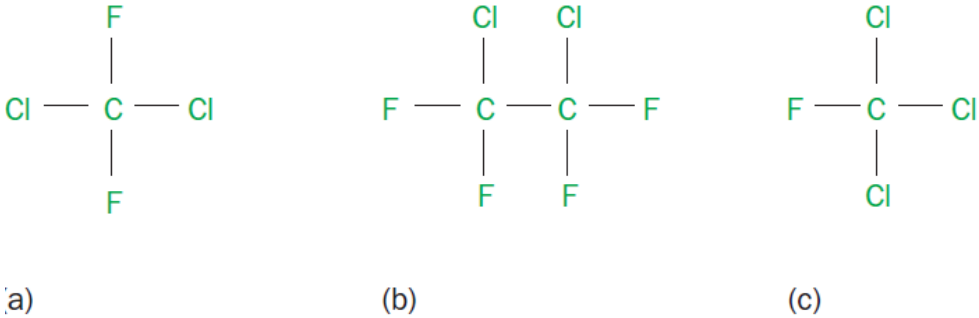
●●● کلروفلئوروکربن‌ها (CFC)

کلروفلئوروکربن‌ها سال‌ها است که به عنوان گاز پیشران به کار گرفته می‌شوند. با این وجود، به دلیل نگرانی در مورد سهم آن‌ها در تخریب لایه ازن، استفاده از آن‌ها در همه آژوسل‌ها، به استثنای MDI (با این شرط که هیچ جایگزین مناسبی در دسترس نباشد) ممنوع شده است. از گازهای پیشران اصلی که در MDI استفاده شده یا در حال به کارگیری می‌باشند و همچنین ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی آنها، در جدول (۱) و شکل (۲) به آن‌ها اشاره شده است.

● گازهای پیشران به کار گرفته شده در MDI. با دو هدف در فرمولاسیون گنجانده شده‌اند: (۱) ایجاد فشار لازم برای انتقال ماده دارویی از MDI به دستگاه تنفسی فوقانی و (۲) برقراری میزان تبخیر لازم جهت تسهیل انتقال ذرات به محل مورد نظر در دستگاه تنفسی. هم فشار درون قوطی فلزی MDI و هم

جدول ۱- خصوصیات فیزیکوشیمیایی گازهای پیشران ۱۱ (تری کلرومنوفلئورومتان)، ۱۲ (دی کلرودی فلورومتان) و ۱۱۴ (دی کلروتترافلئوروواتان).

Propellant	Boiling point	Vapour pressure at 20°C	Freezing point
12	-29.8°C	568 kPa	-158°C
114	3.6°C	183 kPa	-94°C
11	23.7°C	89 kPa	-111°C



شکل ۲- ساختارهای شیمیایی (الف) دی کلرودی فلورومتان (پیشران ۱۲)، (ب) دی کلروتترافلئورواتان (پیشران ۱۱۴) و (ج) تری کلرومنوفلئورومتان (پیشران ۱۱)

محاسبه فشار بخار مخلوط گازهای پیشران، با استفاده از قانون راولول (Raoult's law) انجام می‌پذیرد. این قانون بیان می‌کند که فشار بخار مخلوطی از گازهای بیرون راننده (p_{total}) برابر مجموع فشار بخار جزیی آن‌ها (به‌عنوان مثال p₁ و p₂ برای گازهای پیشران ۱ و ۲ به ترتیب) می‌باشد.

$$P_{total} = P_1 + P_2$$

فشار بخار جزیی هر جزء، حاصل ضرب کسر مولی آن جزء (x₁) در فشار بخار جزیی گاز پیشران P₀₁ است:

$$P_1 = \chi_1 \times P_1^0$$

از این معادله می‌توان برای محاسبه فشار کل بخار مخلوطی از گازهای پیشران ۱۱ و ۱۲ (نسبت ۴۰:۶۰) به شرح زیر استفاده نمود:

- تعیین کسر مولی هر گاز پیشران در مخلوط عبارتست از:

گاز پیشران ۱۲، ممکن است به‌عنوان تنها گاز بیرون راننده در فرمولاسیون MDI به کار گرفته شود. با این وجود، گازهای پیشران ۱۱ و ۱۱۴ به‌طور کلی، در ترکیب با سایر گازهای بیرون راننده استفاده می‌شوند. به‌عنوان مثال، ترکیبی از گازهای پیشران ۱۱ و ۱۲ یا گازهای بیرون راننده ۱۱، ۱۱۴ و ۱۲ در MDI به کار گرفته شده تا محدوده مناسبی از فشار بخار (۴۸۴-۱۰۳ کیلو پاسکال) را در دمای اتاق فراهم نموده و از این طریق فشار خروج مورد نیاز، توزیع اندازه قطرات و سرعت تبخیر جهت اطمینان از عملکرد بالینی بهینه را ایجاد کند. علاوه بر این، ممکن است از مخلوط گازهای بیرون راننده، جهت اطمینان از محلول بودن سورفکتانت‌هایی که جهت پایداری ذرات دارویی پراکنده به کار گرفته می‌شوند، استفاده شود. این مطلب، یک نکته بسیار مهم در طراحی فرمولاسیون یک محصول MDI پایدار می‌باشد.

●● فشار بخار جزئی گاز پیشران ۱۲:

$$P_{12} = \chi_{12} \times p_{12}^0$$

$$0.43 \times 568.00 = 243.43 \text{ kPa}$$

●● محاسبه فشار بخار کل درون ظرف

یا قوطی:

$$P_{total} = P_{11} + P_{12}$$

$$= 50.86 + 243.43 = 294.29 \text{ kPa}$$

همان‌طور که مشاهده می‌گردد، فشار جزئی مخلوط گازهای پیشران ممکن است به آسانی با تغییر نسبت هر گاز بیرون راننده دستکاری و دچار تغییر شود. فشار بخار جزئی مخلوط، یک نکته مهم در طراحی فرمولاسیون آئروسول‌ها محسوب می‌گردد. فشار بخار موجود، مسؤؤل بیرون راندن حجم تعریف شده‌ای از فرآورده آئروسولی می‌باشد. اگر این فشار بیش از حد بالا باشد، پدیده برخورد (impaction) قطره/ذره خارج شده روی سطوح دستگاه تنفسی فوقانی رخ خواهد داد و در نتیجه، عملکرد بالینی MDI کاهش خواهد یافت. کاهش فشار بخار جزئی سیستم، ممکن است با افزایش کسر مولی یک گاز پیشران با فراربت کمتر (به‌عنوان مثال گاز بیرون راننده ۱۱) در فرمول حاصل شود. با این وجود، با افزایش کسر مولی گاز پیشران با فراربت کمتر، سرعت تبخیر گاز پیشران پس از فشار روی دگمه دستگاه کاهش یافته و در نتیجه، ممکن است درصد دوز فعال شده ماده موثره را که به راه‌های هوایی بخش تحتانی می‌رسد، کاهش دهد.

●● گاز پیشران ۱۱ (وزن مولکولی ۱۳۷/۵)

گرم بر مول):

$$n_{11} = \frac{60.00}{137.50} = 0.44$$

●● گاز پیشران ۱۲ (وزن مولکولی ۱۲۱)

گرم بر مول):

$$n_{12} = \frac{40.00}{121.00} = 0.33$$

●● مجموع کل مولی گازهای پیشران:

$$n_{total} = n_{11} + n_{12}$$

$$= 0.44 + 0.33 = 0.77$$

●● کسر مولی گاز پیشران ۱۱:

$$\chi_{11} = \frac{n_{11}}{(n_{11} + n_{12})}$$

$$= \frac{0.44}{(0.44 + 0.33)} = 0.57$$

●● کسر مولی گاز پیشران ۱۲:

$$\chi_{12} = \frac{n_{12}}{(n_{11} + n_{12})}$$

$$= \frac{0.33}{(0.44 + 0.33)} = 0.43$$

تعیین فشار بخار جزئی هر جزء در مخلوط:

●● فشار بخار جزئی گاز پیشران ۱۱:

$$P_{11} = \chi_{11} \times p_{11}^0 = 0.57 \times 89.00$$

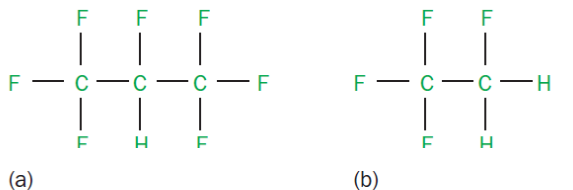
$$= 50.86 \text{ kPa}$$

گیرند. یکی از مشکلات بالقوه استفاده از این نوع گازها، خواص بسیار آب‌گریز آن‌ها بوده که در نتیجه، سورفکتانت‌های متداول مورد استفاده (سوربیتان تری اولئات، اسید اولئیک، سوربیتان سزکویی اولئات) ممکن است جهت پایدار نمودن فرمولاسیون، به اندازه کافی نتوانند محلولیت لازم را ایجاد نمایند.

خواص فیزیکوشیمیایی گازهای پیشران از نوع HFC مشابه گازهای CFC بوده که نشانگر کاربرد آن‌ها به‌عنوان گاز بیرون‌راننده جهت محصولات MDI می‌باشد. خصوصیات این گازها در جدول (۲) به‌طور خلاصه بیان شده است. همانند توضیحات قبل، اصلاح فشار بخار سیستم گازهای بیرون‌راننده، ممکن است با مخلوط کردن گازهای پیشران HFC (طبق قانون راول) به دست آید.

هیدروفلوئوروکربن‌ها (HFC)

این نوع گاز، برای مقابله با اثرات مضر گازهای بیرون‌راننده CFC بر لایه ازن به کار گرفته شده‌اند. متأسفانه، اگرچه اثرات این گازهای پیشران بر محیط زیست کمتر از کلروفلوئوروکربن‌ها می‌باشد، اما این نوع از گازهای بیرون‌راننده نیز به لایه ازن آسیب می‌رسانند. با این وجود، هیدروفلوئوروکربن‌ها نشانگر پیشرفت و توسعه قابل توجه در تکامل گازهای پیشران، با کاهش اثرات مخرب بر لایه ازن می‌باشند. دو نمونه از این گازها که در فرآورده‌های MDI به کار گرفته می‌شوند، هپتافلوروپروپان و تترافلوئورواتان می‌باشد (شکل ۳). هر دو گاز هپتافلوروپروپان و تترافلوئورواتان ممکن است به‌عنوان گاز بیرون‌راننده در محصولات MDI مورد استفاده قرار



شکل ۳- ساختار شیمیایی هیدروفلوئوروکربن‌های انتخابی، که به‌عنوان گاز پیشران در فرآورده‌های MDI مورد استفاده قرار می‌گیرند: (الف) هپتافلوروپروپان. (ب) تترافلوئورواتان.

جدول ۲- خواص فیزیکوشیمیایی گازهای پیشران منتخب، از نوع هیدروفلوئوروکربنی.

Propellant	Boiling point	Vapour pressure at 20°C	Freezing point
Tetrafluoroethane	-26.2°C	569 kPa	-108°C
Heptafluoropropane	-16.5°C	398 kPa	-131°C

نکات لازم در طراحی فرمولاسیون MDI وجود دارد که در ادامه به صورت خلاصه به آن اشاره شده است.

حفظ پایداری فیزیکی MDI (Maintenance of the physical stability of the MDI)

معمولاً ماده موثره در MDI، به صورت ذرات پراکنده در گاز پیشران مایع وجود داشته و بنابراین، نگرانی‌های مشابهی در مورد پایداری فیزیکی فرمولاسیون وجود خواهد داشت. تجمع برگشت ناپذیر ذرات (سخت و جامد شدن یا caking) منجر به مشکلاتی در رابطه با قرار گرفتن مناسب دارو در دستگاه تنفسی و تخلیه و خروج صحیح ذرات از طریق دهانه MDI خواهد شد. برای رفع این مشکلات، مواد فعال سطحی یا همان سورفکتانت‌هایی با خاصیت آب دوست-چربی دوستی پایین به گاز پیشران مایع افزوده، تا به پراکنده شدن ذرات در گاز بیرون راننده کمک کرده و با انجام این کار، سوسپانسیون دارویی را پایدار نگه دارد (برای توضیح کامل مکانیسم پراکندگی دارو، می‌توانید به مبحث سوسپاسون‌ها از همین مجموعه مراجعه کنید). از مواد فعال سطحی که برای این منظور مورد استفاده قرار می‌گیرند (معمولاً در غلظت‌های بین ۰/۱ تا ۳ درصد وزنی / وزنی)، می‌توان به این موارد اشاره کرد:

- سوربیتان تری اولئات
- سوربیتان سسکویی اولئات
- اسید اولئیک.

برخلاف سوسپانسیون‌هایی که جهت کاربرد خوراکی طراحی می‌شوند، افزایش پایداری سوسپانسیون، با تغییر ویسکوزیته فاز گاز پیشران مایع در MDI انجام نمی‌شود.

خواص فیزیکوشیمیایی ماده دارویی (The physicochemical properties of the therapeutic agent)

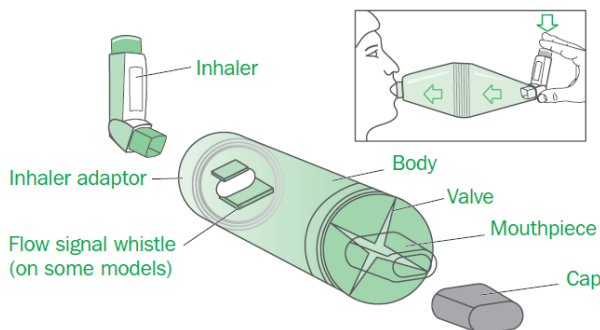
دو ویژگی فیزیکوشیمیایی کلیدی جهت ماده موثره، وجود داشته که می‌تواند بر پایداری و عملکرد بالینی MDI تأثیر نماید. این دو خصوصیت، محلولیت ماده موثره در سیستم گاز پیشران و MMAD (و توزیع اندازه ذره ای) ذرات پراکنده می‌باشد. اگر محلولیت ماده موثره در گاز پیشرانی که مستعد تغییر در شرایط نگهداری می‌باشد، محدود و کم باشد، امکان وجود نوساناتی در محلولیت دارو در گاز پیشران بوده که به نوبه خود، ممکن است منجر به تبلور مجدد (recrystallisation) ماده موثره شود. این پدیده، منجر به تولید ذرات بزرگتر می‌شود. علاوه بر این، مهم است که MMAD (و توزیع اندازه ذره ای) ماده موثره‌ای که قرار است به سیستم گاز بیرون راننده افزوده شود، در محدوده قابل استنشاق باشد (باید به خاطر داشت که MMAD ذراتی که در مجاری هوایی تحتانی قرار می‌گیرند، حدود ۱ تا ۵ میکرون است). اندازه ذره‌ای ماده دارویی، باید با روش‌هایی مانند آسیاب نمودن، به اندازه مورد نظر برسد.

دستگاه‌های جداکننده برای فرآورده‌های (Spacer devices for MDIs) MDI

در قسمت‌های قبل، اشاره‌ای به اهمیت میزان تبخیر گاز پیشران پس از فعال نمودن سیستم و قرار گرفتن ماده دارویی در قسمت‌هایی از دستگاه تنفسی شد. علاوه بر این، اعتماد و راستی آزمایی در فرآورده MDI معمولی در برقراری استنشاق بیمار و فعال‌سازی سیستم جهت تنفس صحیح و مناسب، مورد بحث قرار گرفته شد. یکی از روش‌هایی که ممکن است توسط آن، دو مشکل فوق به حداقل برسد، استفاده از دستگاه‌های جدا کننده یا فضاگیر (spacer) می‌باشد (شکل ۴). پس از فشار آوردن به دکمه دستگاه، قطرات گاز بیرون راننده (حاوی ذرات معلق مواد موثره) در داخل بخش جداکننده قرار گرفته و در نتیجه تبخیر گاز پیشران تسهیل شده و به بیمار اجازه می‌دهد تا دوز دارو را بدون نیاز به هماهنگی بین فعال شدن MDI و فرآیند تنفسی فراهم نماید. یکی از معایب سیستم‌های جداکننده اندازه آن‌ها (نسبتاً غیر قابل حمل هستند) می‌باشد.

افزایش محلولیت ماده دارویی در گاز پیشران (Enhancement of drug solubility in the propellant)

در برخی از فرآورده‌های آئروسولی مانند آن‌هایی که جهت تجویز موضعی به کار گرفته می‌شوند، محقق دارویی ممکن است تمایل به حل کردن ماده موثره در مخلوط گاز پیشران را داشته باشد. جهت این منظور، اتانول اغلب به‌عنوان یک کمک حلال (co-solvent) برای تسهیل محلولیت ماده دارویی به فرمولاسیون اضافه می‌شود، اما این تدبیر، به ندرت برای فرآورده‌های MDI استفاده می‌شود، زیرا وجود اتانول پس از فشار آوردن به دکمه فعال کننده ظرف استنشاقی منجر به تولید قطراتی شده که زمان بیشتری جهت تبخیر نیاز داشته (به این دلیل که، فشار بخار اتانول به‌طور قابل ملاحظه‌ای کمتر از فشار بخار مخلوط گاز پیشران است) و این مساله ممکن است بر عملکرد بالینی MDI تأثیر منفی ایجاد نماید.



شکل ۴- نمایش دستگاه جداکننده یا فضاگیر، که چگونگی استفاده بالینی از آن با MDI مشخص شده است.

نکات

- در فرآورده آئروسلی، قوطی فولادی با روکش قلع از یک ورق فولادی تشکیل شده که دو طرف آن با قلع روکش داده شده است. ضخامت پوشش قلع بر حسب وزن آن توصیف و با اعداد ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ عرضه می‌شود.
- آلومینیوم برای ساخت ظروف آئروسلی بدون درز به کار گرفته می‌شود. بسیاری از داروهای موجود، در ظروف آلومینیومی بسته بندی می‌گردند که احتمالاً به دلیل کاهش خطر ناسازگاری به دلیل ماهیت بدون درز و مقاومت بیشتر در برابر خوردگی می‌باشد.
- ظروف فولادی ضدزنگ، به دلیل مشکلات تولیدی و همچنین هزینه بالا به اندازه‌های کوچک‌تر محدود می‌شوند. این قوطی‌ها در برابر اکثر مواد بسیار قوی و مقاوم می‌باشند. ظروف فولادی ضد زنگ برای آئروسل‌های استنشاقی استفاده می‌شوند.
- ظروف آئروسلی از جنس شیشه، جهت تعداد زیادی از مواد دارویی آئروسل استفاده شده است. ظروف شیشه‌ای با یا بدون پوشش پلاستیکی در دسترس می‌باشند. پوشش پلاستیکی ممکن است کاملاً چسبیده باشد (به جز در قسمت گردن ظرف).
- دریچه یا شیر در آئروسل‌های امروزی، چند منظوره طراحی شده تا به راحتی باز و بسته شده و علاوه بر آن، بتواند محتوای فرمول را به شکل دلخواه و مناسب در اختیار بیمار قرار دهد.
- آئروسل‌های دارویی، ممکن است به صورت افشانه‌ای، کف یا ماده جامد طراحی و تجویز شوند و ممکن است، نیاز به کنترل دوز داشته یا نداشته باشند. بنابراین، نیاز به طراحی انواع مختلف دریچه آشکار می‌شود.

در مقاله آینده در خصوص روش‌های تولید MDI و سایر شکل‌های دیگر استنشاقی صحبت خواهد شد.

منابع

1. Jones SD. Pharmaceutics: dosage form and design. 1st ed. London: Pharmaceutical Press;2008; 181-202.
2. Lachman L. Liberman: HA. Kanig JL. The Theory and Practice of industrial Pharmacy. 3rd ed. Pennsylvania; Lea X Febiger; 1986:589-618.