

اشکال دارویی:

روکش قرص‌ها (۱)

دکتر محمد رضا عوادی

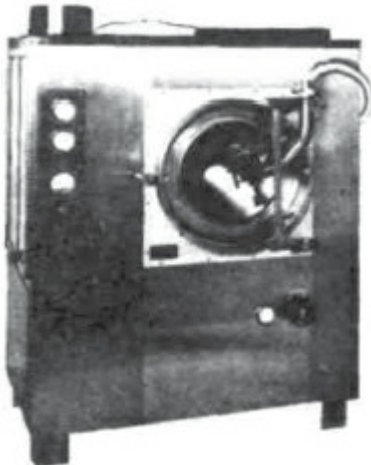
مدیر کارخانه داروسازی حکیم

غذایی بوده و نشریات فرانسوی در دهه ۱۶۰۰ پوشش را به‌عنوان وسیله‌ای جهت پوشاندن طعم داروها توصیف کرده‌اند. روکش قندی یا شکر (Sugar coating) قرص‌ها، به میزان قابل توجهی توسط فرانسوی‌ها در اواسط دهه ۱۸۰۰ طراحی و تهیه شده و پتنت‌های تهیه شده در زمینه ترکیبات قندی در سال‌های ۱۸۳۷ و ۱۸۴۰ جهت قرص‌های روکش دار cubeb و copaiba به کار گرفته شد. متعاقباً، پذیرش سریع قرص‌های روکش شکر، به‌عنوان شکل دارویی جامد جهت داروهای تجویز شده و ثبت اختراع در اروپا

روکش دهی قرص (Tablet coating)

هیچ بحثی در مورد روکش قرص، بدون بررسی تاریخی مختصر پوشش دارویی جهت ارایه دیدگاه مناسب به تحولات فرآیند روکش دهی که در طول هزار سال گذشته رخ داده، کامل نخواهد بود. یکی از اولین ارجاعات به اشکال دارویی جامد روکش داده شده، در مقالات دارویی اولیه اسلامی ظاهر می‌شود، جایی که محقق به‌نام رازی، اشاره به قرص‌های روکش دار را کرده است. استفاده از روکش روی داروها، احتمالاً اقتباسی از روش‌های اولیه نگهداری مواد

به‌عنوان جایگزینی برای دیگ‌های روکش‌دهی دهه ۳۰ طراحی و تولید شدند. دهه ۴۰ (شکل‌های ۱ تا ۳). در این فصل وضعیت فعلی پوشش قرص‌ها و فرصت‌های بهبود مستمر را نشان می‌دهد.



شکل ۱- سیستم Accela-cota



۲- دستگاه Hi-coater

و ایالات متحده، مورد استفاده قرار گرفت. به زودی مشخص شد، که روکش شکری با کیفیت در مقیاس صنعتی را می‌توان با سهولت بیشتری در دیگ‌های روکش‌دهنده انجام داد و چند شرکت دارویی اولیه در ایالات متحده تأسیس شد که قرص‌های روکش‌دار، بخش عمده‌ای از خط تولیدی آن‌ها را دربر گرفته بود.

به‌جز جایگزینی قرص‌های متراکم (compressed tablets) به جای حب‌ها (pills)، تجهیزات و فرآیند روکش شکری، اساساً برای ۷۵ سال بدون تغییر باقی ماند. در سال ۱۹۵۳، زمانی که آزمایشگاه‌های تحقیقاتی Abbott اولین قرص دارویی روکش‌دار لایه نازک (film-coated) را به بازار عرضه کردند، تغییر چشمگیری در زمینه پوشش قرص برقرار شد. به‌طور همزمان، در اوایل دهه ۱۹۵۰، دکتر Dale Wurster، استاد دانشگاه ویسکانسین، یک دستگاه روکش با مکانیسم بستر سیال را به ثبت رساند که به‌طور موثری ترکیبات روکش فیلم یا همان لایه نازک را اعمال می‌کرد. این موضوع، باعث افزایش علاقه به فناوری روکش قرص‌ها شده که جهت ۱۲ تا ۱۵ سال پس از آن، چند صد ثبت اختراع و مقاله تحقیقاتی، در این زمینه منتشر شد. اختراع دکتر وورستر، صحت جریان هوای سیال رو به بالا را در فرآیند روکش‌دهی نشان داد و در نهایت، مجموعه‌ای از دیگ‌های روکش متخلخل (Accela-Cota, Hi-Coater, Driacoater)

در روکش، جهت جلوگیری از ناسازگاری‌های شیمیایی یا ایجاد رهایش متوالی دارو.

● جهت بهبود ظاهر دارویی با استفاده از رنگ‌های خاص و چاپ مناسب.

فرآیند روکش‌دهی را می‌توان در ابتدا، با بحث عوامل کلیدی آن و سپس نشان دادن برهمکنش‌های پیچیده آن‌ها، توصیف کرد. سه جزء اصلی، در روکش قرص وجود دارند:

۱. خواص قرص

۲. ترکیبات روکش

۳. فرآیند روکش‌دهی که در این فرآیند،

مواردی از قبیل تجهیزات روکش‌دهی، عوامل فرآیند روکش‌دهی، تاسیسات و تجهیزات جانبی و کامپیوتری کردن سیستم (اتوماسیون) در فرآیندهای روکش‌دهی نیز در نظر گرفته می‌شود.

ویژگی‌های قرص

(TABLET PROPERTIES)

قرص‌هایی که قرار است روکش شوند، باید دارای ویژگی‌های فیزیکی مناسب باشند. در فرآیند روکش‌دهی، قرص‌ها در یک دیگ روکش یا در سیستم بستر سیال جریان هوای رو به بالای قرار گرفته و پاشش اجزای روکش روی قرص‌ها صورت می‌گیرد. جهت مقابله با ساییدگی شدید قرص‌ها در برخورد با سایر قرص‌های دیگر و یا دیواره‌های دستگاه روکش‌دهی، لازم است سختی قرص‌ها به گونه‌ای باشد که در برابر سایش و فرسایش، مقاوم باشند. سطوح قرصی که شکننده می‌باشد، در حضور گرما



۳- سیستم Driacoater

اصول روکش‌دهی قرص

(TABLET COATING PRINCIPLES)

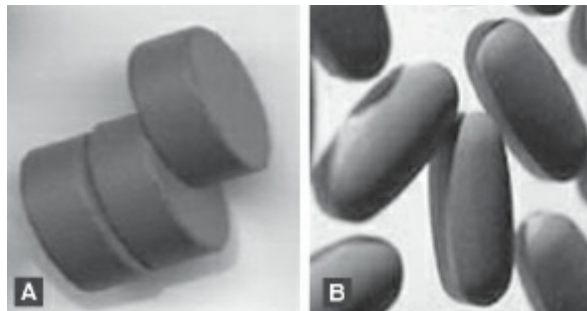
اصول روکش‌دهی قرص، نسبتاً ساده است. استفاده از پوشش روی قرص‌ها که یک مرحله اضافی در فرآیند تولید محسوب می‌شود، قیمت تمام شده محصول را افزایش خواهد داد. بنابراین، تصمیم برای روکش دادن یک قرص معمولاً براساس یک یا چند مورد از اهداف زیر، صورت می‌پذیرد:

- جهت پوشاندن طعم، بو یا رنگ دارو.
- جهت ایجاد حفاظت فیزیکی و شیمیایی برای دارو.
- جهت کنترل رهش دارو از قرص.
- جهت محافظت از دارو در مقابل محیط معده با استفاده از روکش روده‌ای مقاوم به اسید.
- استفاده از دارو یا فرمول کمکی دیگر

نرم شده و یا تحت تأثیر ترکیب پوشش قرار گرفته و در مرحله اولیه فرآیند روکش‌دهی ناصاف شده که برای پوشش لایه نازک غیرقابل قبول خواهد بود. روکش‌های فیلم یا لایه نازک، به تمام سطوح در معرض قرص چسبیده، به طوری که هر گونه نقص و عیب در سطح پوشش داده شده، به راحتی از بین نمی‌رود. کیفیت روکش لایه نازک اعمال شده روی قرص‌های متراکم نسبت به روکش‌های شکری، معمولاً بیشتر به کیفیت قرص یا هسته اولیه بستگی دارد. روکش‌های شکری با محتوای جامد بالایی که دارند، آهسته‌تر خشک شده و می‌توانند بسیاری از عیوب جزئی سطح قرص را که ممکن است در مرحله اولیه فرآیند روکش‌دهی رخ دهد، برطرف کنند.

علاوه بر سطح صاف، شکل فیزیکی قرص نیز مهم تلقی می‌شود. هنگامی که مواد روکش روی یک بچ (batch) از قرص در دیگ روکش اسپری یا پاشش می‌شود، سطوح قرص با یک فیلم پلیمری چسبنده پوشیده

خواهد شد. قبل از خشک شدن سطح قرص، پوشش اعمال شده از یک مایع چسبنده به یک نیمه جامد چسبنده و در نهایت، به یک سطح خشک غیرچسبنده تغییر می‌کند. قرص‌ها، باید در مرحله خشک شدن اولیه به‌طور پیوسته در حرکت ثابت باشند، در غیر این صورت ممکن است تجمع قرص رخ دهد. شکل ایده‌آل قرص جهت روکش‌دهی، کروی می‌باشد که به قرص‌ها اجازه می‌دهد آزادانه در دیگ روکش پوششی غلطیده و حداقل تماس قرص با قرص صورت پذیرد. بدترین شکل، قرص مربعی شکل با رویه تخت می‌باشد، که در این صورت، مواد روکش دهنده بین سطوح جمع شده و سبب چسبیدن آن‌ها، مانند دسته‌ای از دومینو یا کارت‌های بازی (شکل ۴-الف) می‌شود. به همین دلیل، قرص‌های روکش‌دار بهتر است دارای سطوح گرد باشند (شکل ۴-ب). هرچه سطح محدب‌تر باشد، تجمع قرص‌ها با مشکلات کمتری مواجه خواهد بود.



شکل ۴-الف) قرص با رویه تخت و ب) قرص با سطح محدب.

رنگدانه‌های مات و اجزای مختلف محلول روکش محدود می‌شوند.

یک ماده روکش دهنده فیلم ایده آل باید دارای ویژگی‌های زیر باشد:

● محلولیت مناسب در حلال انتخابی، جهت تهیه روکش.

● محلولیت مورد نیاز برای استفاده مورد نظر. به‌عنوان مثال، محلول در آب، محلولیت ضعیف در آب، یا محلولیت وابسته به PH (روکش روده‌ای)

● ظرفیت تولید یک محصول با کیفیت با ظاهر مناسب.

● پایداری در حضور گرما، نور، رطوبت، هوا و لایه اولیه روکش. خواص فیلم، نباید با گذشت زمان تغییر کند.

● اساسا هیچ رنگ، طعم و بویی نداشته باشد.
● سازگاری با سایر مواد جانبی به کار گرفته شده در محلول روکش.

● عدم سمیت، عدم فعالیت دارویی و سهولت کاربرد روی ذرات یا قرص‌ها.
● مقاومت در برابر ترک خوردگی، رطوبت، نور و یک سد مناسب در مقابل تصعید دارو ایجاد کند.

● عدم پل زدن یا پل شدن سطوح حک شده در قرص توسط لایه تشکیل دهنده فیلم.
● سهولت در چاپ روی تجهیزات با سرعت بالا.

هیچ ماده‌ای که به‌صورت تجاری، تمام الزامات ماده روکش ایده‌آل را برآورده کند، در دسترس نمی‌باشد. یک محقق

فرمول قرص متراکم شامل مواد جانبی زیادی در کنار ماده موثره می‌باشد تا شکل دارویی قابل تراکم، انعطاف‌پذیر و سریع حل شونده را فراهم کند. خواص سطحی حاصل از قرص، به ماهیت شیمیایی مواد به کار رفته در فرمولاسیون بستگی دارد. برای این که مواد روکش به قرص بچسبند، ترکیب پوشش باید سطح را تر کند. سطوح قرص‌های آب‌گریز، به سختی با روکش‌های پایه آبی که سطح را تر نمی‌کنند، پوشانده می‌شوند. ترکیب فرمول روکش را می‌توان از طریق افزودن سورفکتانت‌های مناسب، جهت کاهش کشش سطحی ترکیب پوشش و بهبود چسبندگی روکش تنظیم کرد.

ترکیبات روکش

(COATING COMPOSITIONS)

مواد روکش، ممکن است یک نوع رسوب فیزیکی مواد روی بستر قرص بوده، یا ممکن است بسته به ترکیب فرمولاسیون روکش، یک فیلم پیوسته با خواص متفاوتی را تشکیل دهند. نمونه‌هایی از رسوب فیزیکی مواد روکش، شامل روش‌های روکش شکری، شلاک و موم می‌باشد. در طول ۴۰ سال گذشته، طیف گسترده‌ای از پلیمرها مورد ارزیابی قرار گرفته و به‌صورت تجاری برای روکش قرص به کار گرفته شده‌اند. بحث در خصوص مواد روکش در این فصل، به پلیمرهای صناعی، حلال‌ها، نرم‌کننده‌ها (پلاستی‌سایزرها)، رنگ‌ها،

فرمولاتور، معمولاً محلول روکشی را طراحی و تهیه می‌کند که محصول روکش شده حاصل، خصوصیات مورد نظر را ایجاد نماید. فیلم‌های تشکیل دهنده موجود را می‌توان به مواد غیرروده‌ای و روده‌ای طبقه‌بندی کرد.

مواد تشکیل دهنده لایه ناک (Film Formers)

مواد غیر روده‌ای (Nonenteric Materials)

نمی‌توان تمام پلیمرهایی را که جهت روکش فیلم بررسی شده‌اند، ذکر کرد. بنابراین، فقط برخی از موادی را که معمولاً توسط صنعت داروسازی به کار گرفته می‌شوند، توصیف کرده که به‌عنوان راهنمای دانشجو یا محقق داروسازی در نظر گرفته شود.

هیدروکسی پروپیل متیل سلولز

(Hydroxypropyl Methylcellulose)

این پلیمر در اثر واکنش قلیایی سلولز، ابتدا با متیل کلراید جهت ایجاد گروه‌های متوکسی و سپس با پروپیلن اکسید جهت برقراری گروه‌های پروپیلن گلیکول اتر، تهیه می‌شود. محصولات به دست آمده به‌صورت تجاری در درجه‌های ویسکوزیته مختلف در دسترس می‌باشند. این پلیمر، یک ماده انتخابی جهت سیستم‌های روکش در دستگاه بستر سیال و یا دیگ روکش، می‌باشد. از دلایل پذیرش گسترده این پلیمر می‌توان

به موارد زیر اشاره کرد:

۱. ویژگی محلولیت پلیمر در مایعات گوارشی و در سیستم‌های حلال آلی و آبی.
۲. عدم تداخل با باز شدن قرص و در دسترس بودن دارو
۳. انعطاف‌پذیری، مقاومت مناسب و عدم طعم یا بو.

۴. پایداری در حضور گرما، نور، هوا و درصد مشخصی از رطوبت.

۵. توانایی ترکیب رنگ و سایر مواد افزودنی به فیلم، بدون هیچ گونه مشکلی. برهمکنش این پلیمر با مواد رنگی بسیار ضعیف است. هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، تقریباً به ویژگی‌های مورد نظر یک پلیمر ایده‌آل جهت روکش فیلم، نزدیک می‌باشد. هنگامی که این پلیمر، به تنهایی مورد استفاده قرار می‌گیرد، تمایل به پل زدن یا پر کردن سطوح حک شده قرص را خواهد داشت. مخلوطی از هیدروکسی پروپیل متیل سلولز با دیگر پلیمرها یا نرم کننده‌ها، جهت از بین بردن پل زدن یا پر شدن نواحی حک شده در قرص به کار گرفته می‌شود. از این پلیمر نیز، در محلول‌های براق کننده استفاده می‌شود.

متیل هیدروکسی اتیل سلولز

(Methyl Hydroxyethylcellulose)

این پلیمر از واکنش قلیایی سلولز، ابتدا با متیل کلراید و سپس با اکسید اتیلن، تهیه می‌شود. طیف گسترده‌ای از انواع ویسکوزیته در دسترس می‌باشد. به دلیل شباهت ساختاری

فیلم حاصل‌شکننده شده و بنابراین، نیاز به اصلاح‌کننده‌های مناسب جهت دستیابی به یک فیلم قابل قبول می‌باشد. محققان بنام Banker و همکارانش از دانشگاه پردو، پراکندگی‌های پلیمری آبی با استفاده از اتیل سلولز را تهیه کردند. این سیستم‌های شبه دوغابی شکل (pseudolatex systems)، ترکیباتی با جامدات بالا و ویسکوزیته پایین بوده که خواص پوششی کاملاً متفاوتی، با محلول‌های معمولی اتیل سلولز دارند. این ماده به صورت تجاری از طریق شرکت FMC با نام Aquacoat در دسترس می‌باشد.

هیدروکسی پروپیل سلولز

(Hydroxypropylcellulose)

این پلیمر، در فرایند واکنشی سلولز با هیدروکسید سدیم و به دنبال آن واکنش با اکسید پروپیلن در دما و فشار بالا، تولید می‌شود. در آب کمتر از ۴۰ درجه سانتی‌گراد (نامحلول در دمای بیش از ۴۵ درجه سانتی‌گراد)، مایعات گوارشی و بسیاری از حلال‌های آلی قطبی محلول می‌باشد. این پلیمر پس از خشک شدن از یک سیستم محلول، رفتار بسیار چسبنده داشته و ممکن است برای یک لایه زیرین یا ابتدایی (subcoat) روکش مطلوب باشد، اما نه برای پوشش رنگی یا براق، خیلی مناسب نمی‌باشد. این پلیمر، فیلم‌های بسیار انعطاف‌پذیری تولید می‌کند. معمولاً به تنهایی استفاده نشده، اما در ترکیب با سایر پلیمرها جهت بهبود ویژگی‌های فیلم به کار گرفته می‌شود.

آن به هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، انتظار می‌رود این پلیمر خواص مشابهی داشته باشد. این پلیمر در اروپا به بازار عرضه می‌شود، اما از آنجایی که در حلال‌های آلی محلولیت کمتری داشته، به اندازه هیدروکسی پروپیل متیل سلولز استفاده نمی‌شود.

اتیل سلولز (Ethylcellulose)

این پلیمر، از واکنش اتیل کلراید یا اتیل سولفات با سلولز حل شده در هیدروکسید سدیم، تولید می‌شود. بسته به درجه جایگزینی اتوکسی، درجه‌های ویسکوزیته متفاوتی از این پلیمر به دست آمده و به صورت تجاری، در دسترس می‌باشد. این ماده کاملاً در آب و مایعات گوارشی نامحلول بوده و بنابراین، نمی‌توان به تنهایی جهت روکش کردن قرص، به کار گرفته شود. این پلیمر، معمولاً با افزودنی‌های محلول در آب ترکیب شده، که می‌توان به هیدروکسی پروپیل متیل سلولز اشاره کرد، که جهت تهیه فیلم‌هایی با خواص محلولیت ضعیف در آب طراحی می‌گردند. ترکیبی از اتیل سلولز با افزودنی‌های محلول در آب، به‌طور گسترده‌ای در تهیه روکش‌های آهسته رهش ذرات ریز و قرص‌ها، استفاده شده است. این پلیمر در طیف گسترده‌ای از حلال‌های آلی محلول بوده، غیر سمی، بی‌رنگ، بی‌بو، بی‌مزه و در اکثر شرایط محیطی کاملاً پایدار می‌باشد. اگر در فیلم یا لایه نازک اتیل سلولز از روان‌کننده یا همان پلاستی سایزر استفاده نگردد،

پوویدون (Povidone)

پوویدون یک پلیمر صناعی بوده، که از گروه‌های خطی L-vinyl-2-pyrrolidinone تشکیل شده است. درجه پلیمریزاسیون، منجر به تهیه موادی با محدوده وزن مولکولی مختلف، می‌شود. پوویدون معمولاً در چهار درجه ویسکوزیته موجود بوده که با عدد K مشخص شده که می‌توان به K-15، K-30، K-60 و K-90 اشاره داشت. میانگین وزن مولکولی این درجه از پلیمرها به ترتیب ۱۰۰۰۰، ۴۰۰۰۰، ۱۶۰۰۰۰ و ۳۶۰۰۰۰ می‌باشد. رایج‌ترین موارد استفاده از پوویدون در داروسازی (اغلب به‌عنوان چسباننده در قرص (tablet binder) و روکش قرص، مورد استفاده قرار می‌گیرد. محلولیت عالی در طیف گسترده‌ای از حلال‌های آلی، آب و مایعات معده و روده، در این پلیمر مشاهده می‌شود. هنگامی که این پلیمر خشک می‌شود، فیلم پوویدون شفاف، براق و سخت ظاهر خواهد شد. این ماده بسیار چسبناک بوده، اما می‌توان خواص پلیمر را با استفاده از نرم کننده‌های مناسب، پودرهای معلق کننده (suspended powders) یا پلیمرهای دیگر اصلاح کرد. اگرچه پوویدون هم در مایعات اسیدی و هم در مایعات بازی حل می‌شود، اما می‌توان آن را با مواد دیگر پیوند داده تا فیلم‌هایی با خواص روده‌ای، تولید شود. این پلیمر، جهت بهبود پراکندگی رنگ‌ها در محلول‌های روکش برای به دست آوردن فیلمی با رنگ یکنواخت‌تر، مورد استفاده قرار می‌گیرد.

سدیم کربوکسی متیل سلولز**(Sodium Carboxymethylcellulose)**

این پلیمر، نمک سدیم کربوکسی متیل سلولز بوده که از واکنش سلولز قلیایی شده با نمک سدیم اسید منوکلرواستیک تهیه می‌شود. در درجه‌هایی با ویسکوزیته کم، متوسط، بالا و فوق‌العاده بالا موجود می‌باشد. سدیم کربوکسی متیل سلولز به راحتی در آب پراکنده شده و محلول‌های کلوییدی تشکیل می‌دهد، اما در اکثر حلال‌های آلی نامحلول بوده و بنابراین، ماده انتخابی جهت روکش محلول‌های بر پایه حلال‌های آلی نمی‌باشد. فیلم‌های تهیه شده با سدیم کربوکسی متیل سلولز، شکننده بوده اما به خوبی به قرص‌ها می‌چسبند. فیلم‌های نیمه خشک شده چسبناک بوده، بنابراین ترکیبات روکش باید با سایر افزودنی‌ها یا مواد جانبی دیگر اصلاح شوند. تبدیل به روکش فیلم پایه آبی با تجهیزات با راندمان روکش‌دهی بالا، احتمالاً مفید بودن این پلیمر در سیستم‌های روکش‌دهی را افزایش خواهد داد.

پلی اتیلن گلیکول (Polyethylene Glycols)

پلی اتیلن گلیکول‌ها (PEG)، از واکنش اتیلن گلیکول با اکسید اتیلن در حضور هیدروکسید سدیم در دما و فشار بالا ساخته می‌شوند. علاوه بر کاربردهای دیگر آن‌ها در فرمولاسیون، این پلیمرها در روکش فیلم که طیف گسترده‌ای از وزن‌های

با سلولز استات فتالات، فیلم‌هایی را ایجاد کرده که در مایعات محیط معده، محلول می‌باشند. چنین سیستم‌هایی، یکی از اولین محصولات تجاری روکش‌دهی فیلم غیرروده‌ای مورد استفاده را تشکیل می‌دهند. روکش‌هایی که با استفاده از PEG با وزن مولکولی بالا تولید می‌شوند، می‌توانند سخت، صاف، بی‌مزه و غیرسمی بوده، اما تا حدودی به دماهای بالا حساس می‌باشند.

مولکولی برای آن‌ها موجود است، به کار گرفته می‌شوند. مواد با وزن مولکولی کم (سری ۲۰۰ تا ۶۰۰) در دمای اتاق مایع بوده و به‌عنوان نرم کننده جهت روکش فیلم‌های محلول استفاده می‌شوند. مواد با وزن مولکولی بالا (سری ۹۰۰ تا ۸۰۰۰)، جامدات مومی سفید در دمای اتاق هستند. این پلیمرها، در ترکیب با پلیمرهای دیگر جهت اصلاح خواص فیلم به کار گرفته می‌شوند. ترکیب موم‌های پلی اتیلن گلیکول

آیا می‌دانستید؟

- روکش‌دهی فرآیندی است که در آن یک لایه خشک و بیرونی از مواد روکش، روی سطح یک شکل دارویی اعمال شده تا مزایای خاصی را به همراه داشته باشد.
- فرآیند روکش‌دهی، ابزاری جهت محافظت از ماده دارویی در برابر عوامل محیطی از قبیل نور و رطوبت محسوب شده و در نتیجه، سبب بهبود پایداری محصول خواهد شد.
- عملیات روکش‌دهی، سبب بهبود سهولت در بلع اشکال دارویی بزرگ، به ویژه قرص خواهد شد. قرص‌هایی که روکش دار بوده از نظر بیماران، تا حدودی راحت‌تر از قرص‌های بدون روکش، از راه خوراکی مصرف می‌شوند.
- روکش‌های شکر، از موادی تشکیل شده‌اند که به راحتی در آب حل شده یا به سرعت باز می‌شوند. اگرچه از نظر فنی استفاده از روکش‌های شکر برای طیف گسترده‌ای از هسته قرص‌های دارویی امکان‌پذیر است، اما تقریباً به‌طور انحصاری برای پاره‌ای از قرص به کار گرفته می‌شود.
- به‌طور معمول، قرص‌ها با روش روکش‌دهی توسط دیگ پوشش داده شده، که در این روش از یک دیگ روکش با منبع هوای خشک کننده (ترجیحاً قابلیت کنترل دما) و یک سیستم خروجی برای حذف هوای مملو از غبار و رطوبت، استفاده می‌شود.
- در هسته قرص، آب فرصتی جهت نفوذ مستقیم به هسته را داشته که می‌تواند بر پایداری محصول، تأثیر داشته باشد و احتمالاً باعث باز شدن زودرس قرص شود. در روکش شکر جهت جلوگیری از این مشکلات، هسته‌ها معمولاً در ابتدا با یک پوشش مقاوم به آب روکش داده می‌شوند.

پلیمرهای آکریلات

(Acrylate Polymers)

یک سری از پلیمرهای آکریلات با نام تجاری ادراجیت (Eudragit) به بازار عرضه می‌شود. ادرجیت E یک کوپلیمر کاتیونی بر پایه دی متیل آمینو اتیل متاکریلات و دیگر استرهای متاکریلیک اسید خنثی بوده و تنها پلیمر اودراجیتی است که در محیط معده تا pH 5 حل شده و بالاتر از pH 5 قابلیت تورم و نفوذپذیری را دارد. این ماده به صورت‌های زیر موجود می‌باشد.

۱. محلول آلی (۱۲/۵ درصد) در ایزوپروپانول /

استون

۲. ماده جامد

۳. پراکندگی مایی ۳۰ درصد

ادراجیت RL و RS، کوپلیمرهایی هستند که از استرهای اسید اکریلیک و متاکریلیک با محتوای کم گروه‌های آمونیوم چهارتایی، سنتز شده‌اند. این پلیمرها، فقط به صورت محلول‌های آلی و ماده جامد در دسترس می‌باشند. این پلیمرها، فیلم‌هایی را جهت تهیه محصولات با اثر تاخیری (وابسته به pH) مشابه فرمولاسیون اتیل سلولز تولید می‌نمایند. این مواد، به‌طور گسترده در اروپا به کار گرفته شده، اما در ایالات متحده استفاده محدودی داشته‌اند.

مواد روده‌ای (Enteric Materials)

روکش روده‌ای حبه‌ها و قرص‌های متراکم، بیش از یک قرن می‌باشد که

وجود داشته‌اند. برخی از مهمترین دلایل به کارگیری روکش روده‌ای، به این شرح می‌باشند:

۱. جهت محافظت داروهای حساس به اسید محیط معده، مانند آنزیم‌ها و آنتی‌بیوتیک‌های خاص
۲. جهت جلوگیری از آسیب به معده یا حالت تهوع ناشی از تحریک ناشی از دارو، مانند سالیسیلات سدیم

۳. جهت دارورسانی داروهایی که عملکرد موضعی در روده‌ها خواهند داشت. به‌عنوان مثال، ضد عفونی کننده‌های روده‌ای را می‌توان به‌صورت غلیظ به محل اثر خود رسانده و جذب سیستمیک در معده را دور زد.

۴. جهت دارورسانی داروهایی که به‌طور مطلوب در روده کوچک جذب شده و در نتیجه، در محل جذب اولیه خود با بیشترین مقدار، اثر کنند.

۵. جهت فرمولاسیون‌های با رهش تاخیری در قرص‌های با اثر تکراری (repeat-action).

یک روکش روده‌ای ایده آل، باید دارای این ویژگی‌های باشند:

- مقاومت در برابر محیط اسیدی معده.
- حساسیت فرآورده به نفوذپذیری در محیط و مایعات گوارشی در روده.
- سازگاری با اکثر اجزای محلول روکش و ماده دارویی.

● پایداری به تنهایی و در محلول‌های روکش. فیلم‌ها، نباید با گذشت زمان دچار تغییر شوند.

باز نشوند. پس از ۱ ساعت قرار گرفتن در مایع مشابه معده، قرص‌ها نباید شواهدی از بازشدن، ترک خوردن یا نرم شدن را نشان دهند. سپس یک دیسک به هر لوله دستگاه اضافه شده و آزمایش با استفاده از مایع شبیه‌سازی شده روده در دمای 37 ± 2 درجه سانتی‌گراد برای مدت زمانی معادل ۲ ساعت یا به مدت زمان مشخص شده در تک نگار، جداگانه ادامه پیدا می‌کند. اگر همه قرص‌ها باز شوند، محصول آزمایش را پشت سر گذاشته است. اگر ۱ یا ۲ قرص به‌طور کامل از بین نرود، آزمایش روی ۱۲ قرص دیگر تکرار می‌شود. جهت تایید و قبولی آزمون بازشدن، حداقل ۱۶ قرص از ۱۸ قرص، باید متلاشی و باز شوند.

تمام قرص‌های دارای روکش روده‌ای، باید این شرایط را برآورده یا پاس کنند. تایید و قبولی در آزمایش روده‌ای USP، به این معنی نمی‌باشد که فراهمی زیستی مطلوب شکل دارویی خاص تضمین شده است. متغیرهای متعددی، جذب دارو از قرص‌های روکشدار روده‌ای را پیچیده می‌کند. pH محتویات معده ممکن است از ۱/۵ تا ۴/۰ متفاوت باشد که حدود ۱۰٪ از درصد بیماران مبتلا به کاهش یا فقدان ترشح اسید هیدروکلریک (achlorhydria) هستند. مقدار مایع معده، ممکن است در افراد مختلف و برای همان فرد در زمان‌های متفاوت، متغیر باشد. زمان اقامت معده برای شکل دارویی بسته به زمان مصرف آن، مصرف آن همراه با غذا،

● تشکیل یک فیلم پیوسته (مناسب و بدون عیب).

● غیر سمی

● هزینه کم

● سهولت استفاده، بدون نیاز به تجهیزات تخصصی

● قابلیت چاپ آسان یا اجازه دادن به فیلم برای قرار گرفتن روی قرص‌های حک شده

محققان فرمولاسیون دارویی، انتخاب گسترده‌ای از مواد جهت استفاده در تولید گرانول، پلت یا قرص با روکش روده‌ای را دارند. این مواد، از فیلم‌های مقاوم در برابر آب تا مواد حساس به pH را شامل می‌شود. برخی از آنها، توسط آب روده هضم یا به‌صورت امولسیون درآمده و برخی به آرامی متورم شده و در صورت حل شدن از هم پاشیده می‌شوند. بسیاری از محققان فرمولاتور، از ترکیبی از توجهات ذکر شده جهت دستیابی به هدف مورد نظر، استفاده می‌نمایند. اکثر مواد روده‌ای موجود در بازار، نمی‌توانند دو یا چند ویژگی ایده آل یک ماده روکش روده‌ای را نشان دهند. بخش زیر، برخی از مشکلاتی را که در فرمولاسیون روده‌ای با آن مواجه می‌شوند، مورد بحث قرار می‌دهد. آزمایش بازشدن جهت قرص‌های روکش روده‌ای در فارماکوپه ایالات متحده (USP)، مستلزم آن است که قرص‌ها بتوانند در محلول آزمایشی مایع شبیه‌سازی شده معده، در دمای 37 ± 2 درجه سانتی‌گراد (بدون دیسک) در حین همزدن را تحمل و

قرار گرفتند، نتوانسته‌اند عملکرد مناسبی داشته باشند.

سلولز استات فتالات

(Cellulose Acetate Phthalate)

سلولز استات فتالات (CAP)، به‌طور گسترده‌ای در صنعت داروسازی استفاده می‌شود. یکی از معایب این پلیمر، این است که فقط بالاتر از $\text{pH} = 6$ حل شده و احتمالاً، جذب داروها را به تاخیر می‌اندازد. همچنین در مقایسه با سایر پلیمرهای روده‌ای، جاذب‌الرطوبه و نسبتاً نفوذپذیر به مایعات محیط معده، می‌باشد. فیلم‌های روکش تهیه شده از CAP، نسبت به حذف هیدرولیکی اسیدهای فتالیک و استیک حساس بوده و در نتیجه، خواص فیلم را می‌تواند تغییر دهد. فیلم‌های تهیه شده از CAP شکننده بوده و معمولاً با مواد جانبی یا مواد کمکی تشکیل‌دهنده لایه آگریز فرموله می‌شوند، تا فیلم روده‌ای بهتری حاصل شود. شرکت FMC، یک پوشش روده‌ای مایه‌ای ثبت شده به نام Aquateric طراحی و تولید کرده است. این روکش مایه‌ای، پراکندگی کلوییدی ذرات لاتکس در آب (نه یک سیستم روکش محلول در حلال) می‌باشد. این سیستم، از ذرات کروی پلیمری جامد یا نیمه جامد سلولز استات فتالات در اندازه‌های $0.5/0$ تا 3 میکرون با میانگین اندازه ذره‌ای $0.2/0$ میکرون تشکیل شده است. این ماده، در حال حاضر جهت کاربردهای صنعتی در دسترس می‌باشد.

نوع و مقدار غذا ممکن است از کمتر از نیم ساعت تا بیش از ۴ ساعت، متغیر باشد. تست زمان بازشدن در USP، نیازی به آزمایش کمی یا کیفی ماده موثره پس از همزدن در مایع مشابه معده به مدت ۱ ساعت ندارد. چند محصول روده‌ای موجود در بازار، آزمایش روده‌ای USP را گذرانده است، اما مقادیر مختلفی از دارو را در مایع شبیه‌سازی شده معده، آزاد کرده‌اند. اکثر داروهای حساس به اسید، نیاز به محافظت در محدوده pH ۱ تا ۵ را دارند. انتظار می‌رود، pH ماده‌ای که به پیلور نزدیک می‌شود، حدود ۵ باشد. یک پلیمر روده‌ای ایده آل، باید در $\text{pH} = 5$ یا نزدیک به آن حل و یا قابلیت نفوذپذیری داشته باشد. یک مشکل رایج مرتبط با نوع پلیمرهای با رهش تاخیری (محلولیت غیروابسته به pH)، که با آگریزی مکانیکی عمل می‌کند، این موضوع است که جهت ایجاد اثر روده‌ای، فیلم روکش طراحی شده ممکن است آن قدر ضخیم باشد که اگر شکل دارویی خیلی سریع از طریق دستگاه گوارش حرکت کند، فرایند انحلال پذیری در مایعات روده‌ای، ممکن است هرگز حاصل نشود. محصولات تجاری، هم به دلیل عدم محافظت در مقابل اسید معده و هم به دلیل عدم محلولیت لازم در مایعات روده، در آزمایش بازشدن در محیط روده، مردود شده‌اند. بسیاری دیگر از فرآورده‌ها، این آزمایش‌های آزمایشگاهی یا برون‌تن (*in vitro*) را گذرانده، اما زمانی که در شرایط درون‌تن (*in vivo*) بدن مورد مطالعه

HP-55S شناخته می‌شوند) به بازار عرضه می‌شوند. HPMCP نام تجاری هیدروکسی پروپیل متیل سلولز فتالات می‌باشد. این پلیمرها در pH کمتر (در ۵ تا ۵/۵) نسبت به CAP یا کوپلیمرهای اکریلیک حل شده و این ویژگی محلولیت، ممکن است منجر به فراهمی زیستی بیشتر برخی از داروهای خاص شود. برای محصولات روده ای، HP-55 توسط شرکت Shin-Etsu توصیه شده و HP-50 و HP-55S برای شرایط خاص توصیه می‌شوند. این پلیمرها در مقایسه با CAP، به دلیل عدم وجود گروه‌های استیل، کاملاً پایدار هستند.

پلی وینیل استات فتالات (Polyvinyl Acetate Phthalate)

پلی وینیل استات فتالات (PVAP)، با استری کردن پلی وینیل استات نیمه هیدرولیز شده با انیدرید فتالیک تولید می‌شود. این پلیمر از نظر پایداری و محلولیت وابسته به pH و مشابه HP-55 است. این پلیمر، به‌عنوان سیستم‌های روده‌ای آماده جهت مصرف یا آماده جهت پراکندگی موجود می‌باشد.

پلیمرهای آکریلات

(Acrylate Polymers)

دو شکل از رزین‌های اکریلیک روده‌ای موجود در بازار وجود داشته که می‌توان به ادراجیت L و S اشاره کرد. هر دو رزین پلیمری، فیلم‌هایی تولید کرده که در برابر محیط اسیدی معده، مقاوم هستند. ادراجیت L و S به ترتیب در pH ۶ و ۷ در محیط روده، محلول می‌باشند. ادراجیت L به‌صورت محلول آلی (ایزوپروپانول)، پراکندگی جامد یا آبی موجود است. ادراجیت S فقط به‌صورت محلول آلی (ایزوپروپانول) و جامد موجود می‌باشد.

هیدروکسی پروپیل متیل سلولز فتالات

(Hydroxypropyl Methylcellulose Phthalate)

شرکت شیمیایی Shin-Etsu، سه پلیمر روده‌ای را به‌صورت تجاری در دسترس قرار داده است. این پلیمرها، از هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (N.F.)، توسط استری کردن با انیدرید فتالیک به دست آمده و به‌عنوان هیدروکسی پروپیل متیل سلولز فتالات ۵۰، ۵۵ و ۵۵-۵ (همچنین به‌عنوان HP-50، HP-55 و

منابع

1. Jones SD. *Pharmaceutics: dosage form and design*. 1st ed. London: Pharmaceutical Press; 2008; 244-251.
2. Lachman L. Liberman: HA. Kanig JL. *The Theory and Practice of industrial Pharmacy*. 3rd ed. Pennsylvania; Lea X Febiger; 1986:346-374.