



اشکال دارویی: روکش قرص‌ها (۴)

دکتر محمد رضا عوادی

مدیر کارخانه داروسازی حکیم

فرآیند روکش لایه نازک

(Film Coating Process)

از آنجایی که روکش فیلم یا لایه نازک، از دوران روکش‌دهی شکر در دیگ سرچشمه می‌گیرد، جای تعجب نخواهد بود که امروزه، فرآیند روکش لایه نازک، هنوز برخی از ویژگی‌های فرآیند مرتبط با کار اولیه را دارد. به استثنای روکش‌دهی بستر سیال، روکش فیلم و شکر دارای تجهیزات و شاخص‌های فرآیندی مشابهی می‌باشند.

روش‌های پاششی در دیگ

(Pan-pour Methods)

روش‌های پاششی در دیگ یا Pan-pour، سال‌های متمادی است که جهت روکش فیلم به کار گرفته شده، اما با روش‌های روکش‌دهی جدیدتر که سریع‌تر و تکرارپذیرتر می‌باشند، جایگزین شده‌اند. ترکیبات روکش که در روش‌های اولیه پاششی در دیگ به کار گرفته شده بودند، معمولاً بیش از حد چسبناک بوده

نوار پیوسته در سطح بستر قرص، انتخاب می‌شوند. الگوهای افشانه نمودن پهن و مسطح معمولاً با انتخاب سیستم‌های نازل مناسب انتخاب شده به طوری که کل عرض بستر قرص را می‌توان با اسپری ۱ تا ۵ نازل، پوشش داد.

متغیرهای فرآیند (Process Variables)

چه فرآیند روکش دهی در یک سیستم دیگر معمولی صورت پذیرد و چه در یکی از سیستم‌های دیگر متخلخل که قبلاً توضیح آن داده شده، انجام گیرد. عوامل خاصی از فرآیند باید کنترل شده تا از کیفیت ثابت محصول، اطمینان حاصل گردد. فرآیند به اندازه فرمولاسیون محلول روکش دهی، مهم خواهد بود. در نتیجه، طراحی و تولید یک فرآیند کاملاً تعریف شده و به خوبی کنترل گردیده، باید دغدغه اصلی محقق فرمولاسیون باشد.

متغیرهایی که باید در فرآیندهای روکش فیلم بصورت افشانه‌ای در دیگر کنترل شوند، عبارتند از:

۱- متغیرهای دیگ

طراحی دیگ / تیغه‌ها یا بافل
سرعت
میزان انباشتگی در دیگ

۲- هوای ورودی

دمای کیفیت هوا

و توانایی پاشش یا اسپری آن به‌طور مؤثر، وجود نداشت. قرص‌هایی که با روش پاشش در دیگ روکش می‌شوند، در معرض استفاده متناوب از محلول، مراحل اختلاط و خشک کردن مشابه با روکش شکری در دیگ قرار می‌گیرند. این روش نسبتاً کند و زمان‌بر بوده و به شدت به مهارت و روش متصدی جهت متعادل نمودن مراحل تولیدی محصول قابل قبول و با کیفیت، متکی می‌باشد. قرص‌هایی که توسط فرآیندهای پاشش در دیگ روکش داده می‌شوند، تقریباً همیشه به مراحل خشک کردن اضافی جهت حذف حلال‌های نهفته نیاز خواهند داشت. روکش دهی فیلم با پایه مایی، برای این روش کاربری مناسب نبوده، زیرا خیس شدن بیش از حد موضعی ذاتی در فرآیند پاشش در دیگ، باعث مشکلات متعددی از قبیل فرسایش سطحی گرفته تا ناپایداری محصول به دلیل محتوای رطوبت نهان به‌طور غیرقابل قبولی در هسته قرص، می‌شود.

روش‌های افشانه‌ای در دیگ

(Pan-spray Methods)

معرفی تجهیزات افشانه‌ای، تکامل بعدی در بهبود کارایی فرآیندهای روکش دهی فیلم بود. پاشش به‌صورت افشانه‌ای یا همان اسپری، به فرآیند تطبیق پذیری داده و امکان کنترل خودکار کاربری مایع را فراهم می‌نماید. الگوهای اسپری، جهت ایجاد یک

سرعت جریان هوا / حجم / تعادل

۳- متغیر اسپری

میزان پاشش

درجه اتمیزه شدن

الگوی پاشش

فاصله نازل تا بستر قرص

از آنجایی که هر متغیر فهرست شده جهت موفقیت کلی روکش مهم می‌باشد، بحث بیشتر ضروری خواهد بود.

متغیرهای مرتبط با دیگ**(Pan Variables)**

شکل دیگ، تیغه‌ها یا همان بافل، سرعت چرخش و بارگذاری، همگی بر اختلاط قرص‌ها تأثیر خواهد گذاشت. اختلاط یکنواخت، جهت نشان دادن مقدار یکسان فیلم روی هر قرص، ضروری می‌باشد. روکش قرص، باعث افزایش وزن تقریبی تنها ۲ تا ۵ درصد در قرص خواهد شد. عدم یکنواختی رنگ یا عدم یکپارچگی فیلم روده ای، در صورت روکش ناکافی قرص‌ها به دلیل حرکت ضعیف قرص در ظرف روکش‌دهی، مشاهده می‌شود. شکل قرص نیز می‌تواند بر مخلوط کردن تأثیر بگذارد. برخی از اشکال قرص ممکن است آزادانه حرکت و با هم مخلوط شوند، در حالی که اشکال دیگر ممکن است نیاز به بافل یا تیغه‌های خاصی جهت اطمینان از اختلاط کافی، نیاز داشته باشند. بافل‌ها، با این وجود، اگر

به دقت انتخاب و استفاده نشوند، منشاء لب‌پریدگی و شکنندگی خواهند بود. سرعت دیگ نه تنها بر مخلوط کردن، بلکه بر سرعت عبور قرص‌ها از زیر اسپری نیز تأثیر خواهد گذاشت. سرعت‌های خیلی آهسته، ممکن است باعث خیس شدن موضعی شده و در نتیجه، قرص‌ها به یکدیگر یا به سطح دیگ می‌چسبند. سرعت‌های خیلی زیاد، ممکن است قبل از این که همان قرص‌ها دوباره به ناحیه اسپری وارد شوند، زمان کافی برای خشک شدن را نداشته باشند. این مورد نیز، منجر به ظاهر روکش خشن و ناصاف، روی قرص‌ها می‌شود. سرعت دیگ ۱۰ تا ۱۵ دور در دقیقه معمولاً در دیگ روکش‌دهنده بزرگ جهت روکش فیلم غیرمابی استفاده می‌شود. سرعت‌های آهسته‌تر دیگ (۳ تا ۱۰ دور در دقیقه) برای روکش فیلم مابی، عمدتاً جهت تطبیق سرعت اجرای آهسته‌تر و خشک شدن مایع روکش استفاده می‌شود. انتخاب شرایط عملیاتی دیگ، به در دسترس بودن تجهیزات، نوع قرص‌های روکش‌دهی شده و ویژگی‌های محلول روکش بستگی خواهد داشت.

متغیرهای مرتبط با اسپری کردن**(Spray Variables)**

از متغیرهای اسپری که باید تحت کنترل قرار گرفته شود، می‌توان به سرعت کاربرد مایع، الگوی اسپری نمودن و درجه اتمیزه شدن اشاره داشت. این سه متغیر، به

شود. بنابراین، لازم است قرص‌ها چند مرتبه از ناحیه پاشش اسپری عبور نموده تا روکش لازم و مناسب، روی سطح آن ایجاد شود. در طول عملیات روکش‌دهی، عرض اسپری را می‌توان با نزدیک کردن یا دورتر کردن نازل‌ها از بستر قرص، تنظیم نمود. در سیستم‌های کم‌فشار و اتمیزه‌شده با هوا، تنظیم فشار و یا جهت هوا، همین اثر را انجام می‌دهد. فاصله نازل از بستر قرص نه تنها بر عرض پاشش، بلکه بر مقدار روکش اعمال شده روی هر یک از قرص‌ها در هر عبور از مقابل اسپری، تأثیر خواهد گذاشت. اتمیزه کردن یا ریز کردن قطرات، فرآیندی است که در آن جریان مایع به‌صورت ریز به قطرات مشخصی، تقسیم می‌شود. درجه اتمیزه شدن و توزیع اندازه قطرات به دست آمده از نازل اسپری، شاخصی بوده که به راحتی قابل کنترل نمی‌باشد. رابطه بین اندازه روزنه، شکل نازل، فشار سیال، فشار هوای اتمیزه کننده، حجم هوا و ویسکوزیته سیال با هر فرمول روکشی، متفاوت می‌باشد. مقالات تولیدی، ممکن است محدوده اندازه قطرات مورد انتظار از یک نوع نازل خاص را براساس آب ارایه نمایند، با این وجود، این نوع داده‌ها جهت بهینه سازی عملکرد نازل در رابطه با انواع محلول‌ها و سوسپانسون‌های مورد استفاده جهت روکش‌دهی قرص‌ها، کافی نمی‌باشند. در حال حاضر، درجه اتمیزه شدن فقط به‌صورت تجربی قابل کنترل می‌باشد.

یکدیگر وابسته می‌باشند. در سیستم بدون هوا و پرفشار، هر سه متغیر مستقیماً تحت تأثیر فشار سیال و طراحی نازل قرار خواهند گرفت. در سیستم اتمیزه شده با هوا و فشار کم، سرعت جریان مایع به‌طور مستقیم تحت تأثیر فشار مایع و اندازه روزنه مایع می‌باشد. درجه اتمیزه شدن و الگوی اسپری، مستقیماً تحت تأثیر فشار هوا، حجم هوا و شکل و طراحی جت‌های هوا مرتبط با جریان سیال، خواهد بود. سرعت مناسبی که در محلول روکش، باید انتخاب شود به راندمان اختلاط و خشک کردن سیستم، همچنین به فرمولاسیون روکش و ویژگی‌های هسته، بستگی خواهد داشت. محدوده‌ای وجود داشته که در آن، سرعت روکش باید جهت دستیابی به کیفیت محصول یا زمان پردازش مطلوب، عمل نماید. در عملیات روکش‌دهی، باید از خیس شدن بیش از حد و کم خیس شدن، اجتناب نمود.

یک نوار پاشش، باید به‌طور مساوی روی توده قرص، پخش شود. در دیگ‌های بزرگ‌تر، نازل‌های بیشتری باید اضافه شده تا پهنای بستر قرص را پوشش دهد. یک الگوی پاشش بیش از حد گسترده، می‌تواند منجر به اعمال روکش مستقیم روی سطح دیگ شده و بازده روکش‌دهی را کاهش و هدر رفت مواد را افزایش دهد. اگر الگوی اسپری نیز خیلی باریک باشد، ممکن است بستر قرص بیش از حد خیس شده و یکنواختی روکش قرص به قرص، ضعیف

بستر قرص بیشتر، جهت تبخیر سریع حلال و در نتیجه، سرعت روکش‌دهی سریع‌تر، مساعدتر می‌باشد. محدودیت‌های حجم و سرعت هوا، به طراحی کلی سیستم انتقال هوا و تجهیزات روکش‌دهی بستگی خواهد داشت. از قسمت بالایی محدوده سیستم، بیشتر استفاده می‌شود.

هرچه طراحی تجهیزات کارآمدتر باشد، حجم هوای کمتری جهت خشک کردن مورد نیاز خواهد بود. هوای تامین شده، باید درجاتی از رطوبت زدایی را داشته باشد. نوسانات فصلی در میزان رطوبت هوای ورودی، می‌تواند شرایط روکش و خشک شدن را تغییر داده و احتمالاً، تأثیرات نامطلوبی بر کیفیت روکش ایجاد نماید. تعادل بین جریان هوای ورودی و خروجی، باید به گونه‌ای باشد که تمام غبار و حلال در داخل سیستم روکش‌دهی وجود داشته باشد.

فرآیند بستر سیال

(Fluidized Bed Process)

سیستم‌های بستر سیال، با موفقیت روزافزونی جهت روکش سریع قرص‌ها، گرانول‌ها و کپسول‌ها به کار گرفته شده است. فرمول محلول روکش که در این فرآیندها مورد استفاده قرار می‌گیرد، مشابه مواردی است که جهت فرآیندهای انجام شده در دیگ به کار گرفته می‌شود. از آنجایی که از هوا جهت جابه‌جایی قرص‌ها در فرآیند روکش‌دهی استفاده

تنظیم فشار سیال در سیستم‌های پرفشار بدون هوا، یا فشار هوای اتمیزه‌کننده و حجم هوا در سیستم‌های فشار پایین، درجه اتمیزاسیون را تغییر خواهد داد. فشارهای بالاتر، باعث اتمیزاسیون بیشتر می‌شود. اتمیزه شدن خیلی ریز، باعث خشک شدن برخی از قطرات قبل از رسیدن به بستر قرص خواهد شد. این اثر خشک شدن با پاشش را می‌توان به آسانی به صورت ناهم‌واری روی سطح قرص، به ویژه در قسمت‌های زیرین یا غبار اضافی در دیگ، تشخیص داد. اتمیزه شدن ناکافی، ممکن است منجر به رسیدن قطرات بسیار بزرگ به سطح قرص شده و باعث خیس شدن موضعی شود، که می‌تواند منجر به چسبیدن، کندگی (picking) یا یک اثر خشن و ناصاف پوست پرتقالی (orange-peel) روی قرص گردد.

متغیرهای مرتبط با هوا

(Process Air Variables)

دما، حجم، سرعت، کیفیت و تعادل شاخص هوا، فرآیندهایی هستند که جهت به دست آوردن محیط خشک‌کننده لازم برای یک فرآیند روکش‌دهی خاص، باید تحت کنترل قرار گیرند. حساسیت ماده تشکیل‌دهنده فیلم و هسته قرص به گرمای به کار گرفته شده، تا حد زیادی تعیین‌کننده بالاترین دمایی است که در آن، فرآیند روکش‌دهی باید صورت پذیرد. به‌طور کلی، دمای بالاتر محفظه روکش‌دهی و همچنین

روکش را می‌توان با تفاوت بین دمای هوای ورودی و خروجی، کنترل و تنظیم نمود.

مثال‌ها (Examples)

مقالات موجود از تولید کنندگان پلیمرهای دارویی، فرمول‌های روکش‌دهنده متعددی را با استفاده از پلیمرهای خاص آنها، ارائه می‌نماید. این فرمول‌ها، نیازمند استفاده موثر از خواص مطلوب پلیمرها، نرم‌کننده‌ها و مواد افزودنی مختلف در ترکیب روکش نهایی جهت دستیابی به یک قرص روکش داده شده با کیفیت، می‌باشد. نمونه‌هایی از فرمول‌های روکش فیلم آلی و مایبی جهت به کارگیری در دیگ متخلخل آزمایشگاهی در ادامه آورده شده است.

مواد و تجهیزات

(Materials and equipment)

Accela-Cota استاندارد ۲۴ اینچی با ۲ بافل.

سیستم اسپری: مجهز به نازل اسپری متمیزه با دهانه سیال ۰/۰۴۰ اینچی و درپوش تخت اسپری هوا.

سیستم پمپاژ: مجهز به مخازن تحت فشار.

مواد روکش: همانند موردی که شرح داده شده است (مثال ۱).

میزان قرص‌ها در دیگ: ۱۲ کیلوگرم قرص محذب استاندارد نیم اینچی.

شرایط عملیاتی: سرعت دیگ روی ۱۲ تا ۱۵ دور در دقیقه، تنظیم گردد. دمای هوای ورودی را طوری تنظیم نموده که

می‌شود، برخی از کنترل‌های فرآیند خاص منحصر به روکش‌های بستر سیال وجود خواهد داشت. طراحی محفظه، همراه با هوای فرآیند، الگوی سیال شدن را کنترل می‌نماید. شکل قرص، اندازه، چگالی و مقدار بارگیری شده بر توانایی توده قرص جهت سیال شدن، موثر خواهد بود. سیال شدن و خشک شدن کافی، به حجم و سرعت هوای فرآیند بستگی خواهد داشت. کنترل هوای فرآیند، با تنظیم یک دمنده (blower) با سرعت متغیر یا با استفاده از تنظیم‌کننده‌های جریان هوا (damper)، جهت حفظ توده قرص در یک حرکت سیال ثابت در داخل محفظه، به دست می‌آید. جریان هوای بیش از حد، باعث فرسایش و شکستگی بیش از حد قرص می‌شود. اگر سرعت جریان هوا خیلی کم باشد، توده قرص به اندازه کافی سریع در منطقه اسپری حرکت نکرده و ممکن است خیس شدن بیش از حد، رخ دهد. فرآیند سیال شدن نیز، ممکن است تحت تأثیر افزایش وزن یا تغییرات در خصوصیات نسبت قرص‌ها در طول اعمال روکش‌دهی، قرار گرفته شود. در نتیجه، تنظیم دوره‌ای سرعت و حجم، جهت حفظ سیال شدن لازم، ضروری خواهد بود. در طول عملیات روکش‌دهی، دمای هوای ورودی و خروجی، هر دو کنترل می‌شود. تبخیر حلال، باعث می‌شود دمای هوای خروجی، خنک‌تر از ورودی باشد. هر گونه تغییر در میزان کاربرد محلول

متیل سلولوز (این فرمول که در آن، تمام مواد در حلال‌ها حل شده را می‌توان با	
HPMC, 15 cps	4%
Propylene glycol, USP	1.2%
Ethyl alcohol 200-proof	45%
Methylene chloride	q.s. ad 100%

دمای هوای خروجی، ۳۰ درجه سانتی‌گراد در حین استفاده از اسپری ایجاد شود. برای سیستم‌های روکش مایی از دمای ۴۰ تا ۵۰ درجه سانتی‌گراد، استفاده شود. فشار هوای متمیزه کردن، باید ۳۰-۵۰ psig باشد.

فرآیند (Process)

سیستم‌های اسپری یا پاشش، استفاده کرد). پلیمر به تدریج به الکل اتیلیک اضافه شده و به‌طور مداوم، در حلال همزده می‌شود. بخشی از متیلن کلرید برای حل شدن پلیمر، به این سوسپانسیون اضافه می‌شود. سپس پروپیلن گلیکول اضافه شده و باقیمانده متیلن کلرید، جهت برقراری حجم مناسب اضافه می‌گردد. افزودن رنگ‌های نامحلول، مواد مات‌کننده یا طعم‌دهنده‌ها به یک مرحله آسیاب نیاز داشته تا پراکندگی لازم ایجاد شود.

مثال ۲: فرمول غیرمایی-غیر روده‌ای سلولوز استات فتالات / موم کربو

(این فرمول، باید جهت پاشش به کار گرفته شود و جهت اسپری، لازم است با حلال‌های مناسب رقیق شود.)

● قرص‌ها در درون دیگ قرار گیرد. نازل اسپری جهت پاشش روی نیمه بالایی بستر قرص، متصل و تنظیم گردد.

● گرما، خشک کن هوا، لوله خروجی تخلیه و هوای متمیزه را روشن شود.

● در حالی که قرص‌ها در حال گرم شدن می‌باشند، به‌طور متناوب دیگ را حرکت داده و زمانی که دمای لوله تخلیه به ۳۰ درجه سانتی‌گراد رسید، شروع به روکش‌دهی شود.

● ۳-۴ لیتر محلول رنگی با سرعت ۷۰ تا ۱۰۰ میلی‌لیتر در دقیقه، پاشش گردد.

● اگر قرص‌ها چسبناک شدند، سرعت به سمت پایین تنظیم شود.

● ۱/۵ تا ۲/۵ لیتر از محلول شفاف با سرعت ۷۰ تا ۱۰۰ میلی‌لیتر در دقیقه اسپری گردد.

اگر قرص‌ها چسبناک شدند، سرعت به سمت پایین تنظیم شود. قرص‌ها در دیگ، با هوای خشک شده و به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه روی حرارت قرار گیرد.

فرمول‌های روکش فیلم غیرمایی

(Non-aqueous Film Coating Formulas)

مثال ۱: فرمول غیرآبی هیدروکسی پروپیل

Cellulose acetate phthalate, NF	5.0%
Polyethylene glycol 8000, NF	15.0%
Sorbitan monooleate, NF	0.3%
Dye yellow, D and C Lake # 5	0.05%
Titanium dioxide	0.5%
Vanillin	0.1%
Castor oil	0.25%
Ethyl alcohol 200-proof	12.0%
Acetone	q.s. ad 100.0%

این محلول، به روشی شبیه به مثال (۲) تهیه می‌شود. سلولز استات فتالات در مخلوط حلال حل گردیده و پس از حل شدن پلیمر، توسط استون به حجم مناسب رسانده می‌شود. سلولز استات فتالات، اولین پلیمر روده‌ای صناعی بود که سال‌ها در صنعت دارویی به کار گرفته می‌شود. امروزه، رزین‌های اکریلیک روده‌ای و مشتقات فتالات پلی وینیل استات یا هیدروکسی پروپیل متیل سلولز نیز در دسترس می‌باشند.

فرمول‌های روکش فیلم مایی

(Aqueous Film Coating Formulas)

مثال‌های ۴، ۵، ۶ و ۷ از نوع فرمول مایی سلولزی (سیستم‌های مایی، باید اسپری شوند) می‌باشند. این پلیمرها در آب محلول می‌باشند. پلیمر(ها) به آرامی به آب در حال هم زدن افزوده می‌شود. به هم زدن ادامه داده تا پلیمرها حل شوند، سپس پروپیلن گلیکول یا پلی اتیلن گلیکول یا هر دو را اضافه نموده، و با آب به حجم مناسب برسانید. رنگ‌ها و رنگ دانه‌ها ممکن است پس از آسیاب یا پراکندگی در آب، افزوده شوند.

سلولز استات فتالات در الکل اتیلیک، سوربیتان منولئات و بخشی از استون حل می‌شود. برای اطمینان از پراکندگی مناسب، رنگ دی اکسید تیتانیوم و وانیلین در آسیاب توپکی (ball mill) یا آسیاب پرانرژی دیگری ریز شده و یا با استفاده از آسیاب کلوییدی در استون پراکنده می‌شود. پس از کاهش اندازه ذرات یا پراکندگی، رنگ‌ها به محلول حاوی پلیمر اضافه خواهند شد. پلی اتیلن گلیکول ۸۰۰۰ ذوب گردیده و با روغن کرچک، به مخلوط پلیمری اضافه می‌شود. ترکیب حاصل، با استون به حجم مناسب می‌رسد. این روکش، باید کمی گرم نگه داشته شده و باید به طرز صحیحی همزده شود تا از توزیع مناسب پلی اتیلن گلیکول ۸۰۰۰ و مواد رنگی به حالت سوسپانسیون، اطمینان حاصل شود. **مثال ۳:** محلول روده‌ای سلولز استات فتالات (این سیستم را می‌توان اسپری یا پاشش نمود).

Cellulose acetate phthalate, NF	12.0%
Propylene glycol	3.0%
Sorbitan monooleate, NF	1.0%
Ethyl alcohol 200-proof	45.0%
Acetone	q.s. ad 100.0%

	4	5	6	7
HPMC, 15 cps	4.0%		2.0%	5.0%
HPMC, 6 cps		6.0%	4.0%	
HPC			1.0%	
PG	1.0%	1.0%		
PEG 400		0.5%	2.0%	1.0%
Water	q.s. 100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

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.