



اشکال دارویی: فرمولاسیون فرآورده‌های خوراکی آهسته رهش (۲)

دکتر محمدرضا عوادى

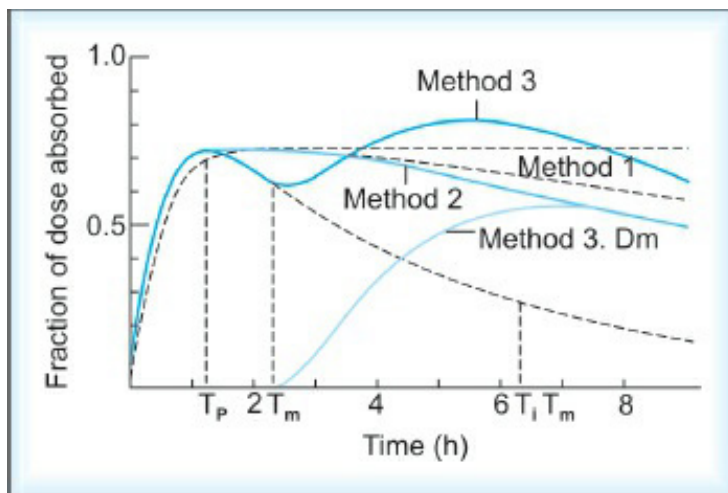
مدیر کارخانه داروسازی حکیم

رهش درجه اول تقریبی

(First-order Release Approximation)

آزاد نکرده و در نتیجه، فعالیت ثابت نسبی را که در شکل (۳) قسمت اول این مبحث ذکر شده بود، حفظ نمی‌کنند. سطح پلاسمایی داروی مشاهده شده، با گذشت زمان و تا زمان تجویز دوز بعدی، کاهش خواهد یافت. در بسیاری از موارد، سرعت ظهور دارو در محل جذب را می‌توان با یک فرآیند نمایی یا درجه اول تقریب زد که در آن، سرعت

اگر قرار باشد تا مقدار دارو در محل جذب ثابت بماند، سرعت رهایش دارو از بخش نگهدارنده شکل دارویی، باید از سرعت درجه صفر تبعیت نماید. با این وجود، اکثر فرمول‌های آهسته رهش ارایه شده به بازار، در حال حاضر دارو را با سرعت ثابتی



شکل ۱- نمودارهای سطح خونی شبیه‌سازی شده پس از تجویز نظری یک شکل دارویی آهسته رهش، به یک بیمار با وزن متوسط براساس مدل‌های مختلف رهش درجه اول، مشاهده می‌شود. سطح خونی دارو، به‌عنوان کسری از دوز جذب شده رسم می‌گردد (CpVd/FDi).

جدول ۱- شاخص‌هایی جهت طراحی تخمینی آهسته رهش از نوع درجه یک.

Parameter	Zero-order	Method 1	Method 2	Method 3
T_m	1.2	0	1.2	2.3
T_i	-	8	-	4
k_{r1}	($k_{r0} = 0.173$)	0.055	0.125	0.27
D_m/D_i	1.4	3.1	1.4	1.45
D_i	1.0	0.8	1.0	1.0
$(D_i + D_m)/D_i$	2.4	3.9	2.4	2.45
* Drug Characteristics: One-Compartment Model				
$t_{1/2} = 3\text{hr}$	$k_d = 2\text{hr}$	$k_e = 0.23\text{ hr}$	$f = 0.75$	
$T_p = 1.2\text{ hr}$	$h = 9.2\text{ hr}$	$F = 1$	$CpVd = 0.75$	

مدل‌های درجه اول بهینه شده، به کار روند. سه طرح مختلف در نظر گرفته شده که می‌توان به D_m بدون تاخیر، D_m با تاخیر در حالتی که $T_m = T_p$ و D_m با تاخیر در

آزادسازی دارو تنها تابعی از مقدار داروی باقیمانده در شکل دارویی خواهد بود. جدول (۱) عواملی را فهرست کرده که می‌توانند جهت تخمین شاخص‌های طراحی، برای

جدول ۲- عبارات مناسب، جهت تخمین شاخص های طراحی برای مدل های اشکال دارویی آهسته رهش با آزادسازی از نوع درجه یک.

Parameter	Method 1	Method 2	Method 3
T_m	0	T_p (Eq. 3)	$4.6/k_a$ (Eq. 10)
T_i	$(h - T_p)$	—	$(h - T_p)/2$
k_{r1}	$k_e[\exp(-k_e T_i)]$ (Eq. 9)	$1/(h - T_p)$	$T_i = \frac{2.3 \log(k_{r1} / k_e)}{(k_{r1} - k_e)}$ (Eq. 11)
D_m	k_{r0}/k_{r1}	k_{r0}/k_{r1}	$D_m = \frac{k_e(A_m - A_i)}{k_{r1}} \exp[k_{r1}(2T_i - T_m)]$ (Eq. 12)
			$A_i = \frac{D_i k_e}{(k_e - k_r)} \exp[-k_e(T_i + T_m)]$ (Eq. 13)
D_i	$C_p V_d / f F - k_{r0} T_p$	$C_p V_d / f F$	$C_p V_d / f F$

مورد نظر $(h - T_p)$ باشد. معادله (۹) نشان داده شده در جدول (۲)، تقریبی از معادله (۱۱) بوده، جاییکه $k_e > k_{r1}$ می باشد. دوز نگهدارنده از سرعت رهش اولیه، یعنی $k_{r1} D_m = k_e A_m = k_{r0}$ تخمین زده می شود. دوز اولیه، با تصحیح دوز رهش سریع مورد نیاز جهت دستیابی به سطح نگهداری جهت مقدار داروی تحویل داده شده توسط دوز نگهدارنده در زمان T_p ، پیش بینی می شود. به عنوان مثال:

$$T_i = 9.2 - 1.2 = 8 \text{ hr}$$

$$k_{r1} = 0.23 \exp(-0.23 \times 8) = 0.055 \text{ hr}$$

$$D_m = 0.173 / 0.055 = 3.1$$

$$D_i = (0.75 / 0.75 \times 1) - 0.173 \times 1.2 = 0.8$$

روش ۲. رهش تاخیری D_m ($T_m = T_p$)

اگر D_m بزرگ و k_r کوچک شود، ممکن است دوز نگهدارنده درجه شبه صفر (pseudozero-order) آزاد گردد. به عنوان

حالتی که $T_m > T_p$ می باشد، اشاره داشت. جدول (۱) شاخص های محاسبه شده جهت یک دارو را که توسط یک مدل تک بخشی در بدن در نظر گرفته شده، فهرست نموده و شکل (۱) نمودارهای حاصل را برای هر مثال در نظر گرفته شده، نشان می دهد. دوزهای فهرست شده در جدول (۱) به عنوان کسری از دوز بارگذاری یا اولیه، با استفاده از محاسبه توسط یک مدل درجه صفر (مورد ۱، جدول ۴ در مبحث قبل) به عنوان مرجع، بیان شده است.

روش ۱. رهش همزمان D_m و D_i :

زمان تلاقی، T_i ، به زمانی اشاره داشته که در آن الگوهای سطح خونی داروی ایجاد شده، با تجویز جداگانه دوزهای اولیه و نگهدارنده، تلاقی می کند. نزدیک ترین تقریب به الگوی ایده آل، در صورتی به دست می آید که نقطه تلاقی، حداقل برابر با دوره نگهدارنده

$$T_m = 4.6/2.0 = 2.3 \text{ hr}$$

$$T_i = (9.2 - 1.2)/2 = 4 \text{ hr}$$

$$4 = 2.3 \times \log(k_{r1}/0.23)/(k_{r1} - 0.23)$$

(این عبارت را به صورت مکرر با یافتن مقدار k_{r1} که تعادل را برقرار می‌نماید، حل کنید: در این مورد، $k_{r1} = 0.27$.)

$$D_i = 0.75/0.75 \times 1 = 1$$

$$A_i = (1 \times 2) \exp(-0.23(4 + 2.3))/(2.0 - 0.23) = 0.267$$

$$A_m = k_o/k_e = 0.173/0.23 = 0.74$$

$$D_m = (0.23/0.27)(0.74 - 0.267) \exp(0.27(2 \times 4 - 2.3)) = 1.45$$

روش‌های (۱) و (۲) این مشکلات را داشته که دوزهای نگهدارنده زیادی مورد نیاز بوده و منجر به از دست رفتن قابل توجه دارو برای جذب، می‌شود. در نمونه‌های ترسیم شده در شکل (۱)، حدود ۵۰ درصد از دوز محاسبه شده با استفاده از روش (۱) و ۳۰ درصد از دوز محاسبه شده با استفاده از روش (۲)، پس از ۱۰ ساعت در دسترس نخواهد بود. روش اول، نشانگر حالتی می‌باشد که از نظر دوز مورد نیاز برای دستیابی به هدف طراحی، کمترین کارایی را دارد. داروهایی که با دوزهای اولیه زیاد و نیمه عمر بیولوژیک کوچک مشخص می‌شوند، عملاً در این قالب نمی‌توانند فرموله شوند. علیرغم نوسان مشاهده شده در مشخصه نمودار روش سوم، میانگین سطح معقولی با حداقل دوز نگهدارنده حفظ خواهد شد. علاوه بر این، پس از ۱۰ ساعت، تنها ۱۵ درصد از دوز آزاد نشده باقی می‌ماند. حداکثر دوز که معمولاً باید در شکل دارویی آهسته رهش فرموله شود، نباید از کل دوز تجویز شده توسط

اولین تقریب، k_{r1} ممکن است به عنوان عکس زمان نگهدارنده تخمین زده شود. بنابراین، D_m مانند روش (۱) محاسبه می‌گردد. اگر D_m افزایش یافته و k_{r1} برای ثابت نگه داشتن حاصل $k_{r1} D_m$ کاهش یابد، تقریب بهتری از پاسخ درجه صفر را می‌توان به دست آورد. به عنوان مثال:

$$T_m = T_p = 1.2 \text{ hr}$$

$$k_{r1} = 1/(9.2 - 1.2) = 0.125 \text{ hr}$$

$$D_m = 0.173/0.125 = 1.4$$

$$D_i = 0.75/0.75 \times 1 = 1$$

از آنجایی که $k_{r1} D_m = 0.173$ است، بنابراین اگر D_m به مقدار ۲ افزایش یابد، باید k_{r1} به 0.086 کاهش یافته تا حاصل، ثابت بماند.

روش ۳. رهش تاخیری $D_m: T_m > T_p$

افزایش زمان تاخیر (T_m)، امکان استفاده از سرعت آزادسازی سریع‌تر را فراهم می‌کند. دوره‌ای برابر با زمانی که در آن ۹۹ درصد از دوز اولیه جذب شده، (با استفاده از معادله (۱۰) انتخاب می‌شود. در جدول (۱) ثابت سرعت رهایش، به طور مکرر از معادله (۱۱) محاسبه شده، به طوری که یک پیک از دوز نگهدارنده، در نقطه میانی زمان نگهدارنده به دست می‌آید. مقدار داروی مورد نیاز برای تولید پیک دوم در این زمان، دوز نگهدارنده بوده که از معادلات (۱۲) و (۱۳) محاسبه می‌شود. به عنوان مثال:

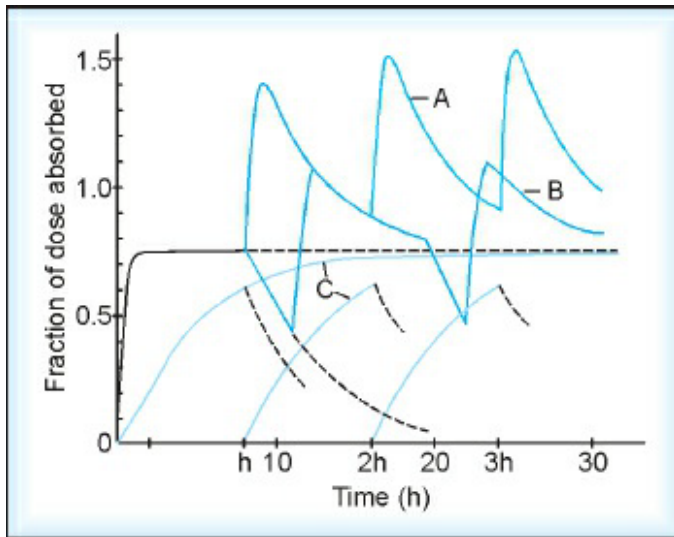
کرد. ممکن است، فرض شود که D_m برابر با مجموع دوزهای نگهدارنده می باشد که معمولاً در زمان نگهدارندگی مورد نظر، تجویز می گردد. به عنوان مثال، برای دارویی که ۴ بار در روز تجویز می شود، D_i ، دوز واحد و D_m مجموع دو دوز برای یک دوره نگهدارنده ۱۲ ساعته می باشد. به عنوان یک قاعده کلی، دوز کل دارو را می توان از ۵ تا ۱۰ درصد کاهش داد.

دوز چندگانه (Multiple Dosing)

مانند اشکال دارویی معمولی، اشکال آهسته رهش خوراکی می تواند به عنوان رژیم های دوز چندگانه تجویز شود که در آن هدف، حفظ میانگین غلظت دارو برای طول مدت درمان با حداقل نوسان بین دوزها، می باشد. اگر فاصله دوز برابر با (یا کمتر از) کل زمان رهش پیش بینی شده دارو باشد [شکل (۲)، منحنی (A)]، انباشتگی حاصل، ناشی از فرمولاسیون طراحی شده با دوزهای اولیه می باشد. پیک های قابل توجهی در سطح خون، ممکن است با این رهش درجه صفر مشاهده شود. با این وجود، حداقل نوسان بین دوزهای تجویز گردیده را می توان به دست آورد، به شرطی که فاصله دوز برابر با $(h + t_{1/2})$ تنظیم شود [همان طور که در منحنی (B) شکل (۲) به نمایش در آمده است]. افزایش بیشتر فاصله دوز در حالی که پیک را کاهش می دهد، باعث عمیق تر شدن قسمت نشیب نمودار

اشکال معمولی در طول دوره نگهدارنده تجاوز نماید. اگر دوز کل، به یک باره آزاد شود، نباید منجر به سطح خونی بیش از حداکثر سطح ایمن گردد.

بهینه سازی طراحی اشکال دارویی آهسته رهش، مستلزم به حداقل رساندن دوز کل تحویل شده و به حداکثر رساندن مدت زمان رهش دارو می باشد. در مورد مدل درجه صفر، تنظیم دوز نگهدارنده تنها تابعی از مدت زمان است. طراحی های انجام شده بر پایه آزادسازی همزمان D_m و D_i ، به حداقل دوز کل نیاز خواهند داشت [به عنوان مثال مورد ۳، جدول (۴) از مبحث پیشین]. طرح های اصلاح شده از نوع درجه اول، حالت هایی بوده که در آن ها، D_m فراتر از پیک به دست آمده از دوز اولیه، به تأخیر می افتد [به عنوان مثال روش (۳)، شکل (۵) از مبحث پیشین]. از نقطه نظر عملی، رویکردهای خلاصه شده در این بخش، نقطه شروعی را جهت اجرا فراهم می نماید. استفاده از مقادیر میانگین برای شاخص ها و تغییرات ذاتی جمعیتی در استفاده از شکل دارویی، اغلب منجر به تغییرات بزرگتر از خطاهای ناشی از ماهیت تقریبی این محاسبات می شود. در مواردی که اثر درمانی نمی تواند با محتوای داروی اندازه گیری شده در بدن مرتبط باشد، یا در جایی که چنین سنجش هایی را نمی توان به دست آورد، می توان از یک رژیم دوز تعیین گردیده بالینی، به عنوان مبنایی برای تخمین مقادیر D_m ، استفاده



شکل ۲- نمودارهای چندگانه اشکال دارویی آهسته رهش که در آن ساعت $k_a = 2$ ، ساعت $k_e = 0.23$ ، $F = 1$ ، $t = 3$ (ساعت 3) و $H = 8hr$ می‌باشد. فواصل دوز عبارتند از: الف) ۸ ساعت، ب) ۱۲ ساعت و ج) ۸ ساعت بدون دوز اولیه.

خواهد گردید. محققى به نام Welling چند راهکار را جهت دستیابی به تقریب نمودار ایده‌آل در دوزهای چندگانه طرح‌های مختلف آهسته رهش، براساس هر دو رویکرد تجمعی و غیر تجمعی، توصیف کرده است. به‌طور متناوب، تجویز فرمولاسیون‌هایی که بدون دوز اولیه طراحی شده‌اند، می‌تواند منجر به حداقل نوسانات در طول درمان طولانی‌مدت شود. در شکل (۲)، منحنی (C) نتیجه این نوع رژیم دوز چندگانه را نشان داده که در آن، یک طرح براساس درجه صفر که فقط از دوز نگهدارنده آهسته رهش تشکیل شده، در فواصل ساعتی مشخص،

سطح دارویی شده که یکی از اهداف طراحی شکل دارویی را با شکست مواجه می‌کند. درمان با دوز چندگانه حتی با مدل درجه صفر، می‌تواند منجر به نمودارهای سطح دارویی غیر ایده‌آل شود. در درمان با داروهای آهسته رهش، فقط فاصله دوز قابل تنظیم می‌باشد. اگر در ابتدا دو واحد و سپس، دوزهای بعدی تک واحدی تجویز شود، همان طور که در درمان با اشکال غیر آهسته رهش معمول می‌باشد، کاهش آهسته در سطح کلی دارو پس از چند دوز به سطح غلظت متوسط تعیین شده توسط شکل دارویی طراحی شده، منجر

شده که می توان به روش های مبتنی بر اصلاح خواص فیزیکی و یا شیمیایی دارو و روش های بر پایه اصلاح ویژگی های سرعت رهش دارو که بر فراهمی زیستی تأثیر می گذارند، اشاره داشت. خواص فیزیکی و شیمیایی یک دارو ممکن است از طریق تشکیل کمپلکس، تهیه داروی جذب شده در سطح (drug-adsorbate) یا سنتز پیش دارو (prodrug) تغییر کند. این روش ها، فقط با بخش های دارویی حاوی گروه های عاملی مناسب (مانند اسیدی یا بازی)، امکان پذیر می باشد. مزیت اصلی این رویکرد جهت آهسته رهش شدن، این بوده که مستقل از طراحی شکل دارویی می باشد. داروهای اصلاح شده، ممکن است به صورت سوسپانسیون مایع، کپسول یا قرص فرموله

اجرا می گردد. اگر فرآیند جذب ثابت باشد، نمودارهای به دست آمده معادل نمونه های حاصل از تجویز دارو با انفوزیون با سرعت ثابت خواهد بود [منحنی (E)، شکل (۱) در مبحث پیشین]، که با یک دوره از دوز مورد نیاز برای رسیدن به سطوح دارویی ثابت صورت می پذیرد. در این شرایط انباشتگی صورت نگرفته، مگر این که فاصله دوز کمتر از زمان نگهدارنده مؤثر باشد.

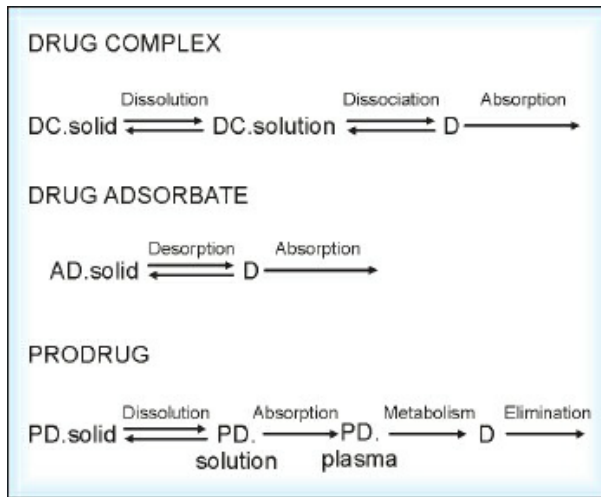
پیاده سازی طراحی ها

(IMPLEMENTATION OF DESIGNS)

رویکردهایی براساس اصلاح دارو

(Approaches Based on Drug Modification)

دو مجموعه کلی از روش ها، جهت اجرای طرح های اشکال دارویی آهسته رهش تهیه



شکل ۳- انواع مکانیسم های مرتبط با فرآورده های آهسته رهش.

است وابسته به pH باشد و یا ممکن است توسط ترکیب یونی مایع تعیین شده و یا ممکن است تحت تاثیر فرآیندهای گوارشی طبیعی از جمله عملکرد آنزیمی و املاح صفاوی، قرار گیرد. محقق فرمولاسیون، باید کمپلکس مناسب را جهت تهیه نمونه با آگاهی از فرآیندهای درون تن خاص درگیر در کنترل رهایش دارو از کمپلکس، انتخاب کند. به عنوان مثال، کمپلکس های تانات مواد قلیایی، در محیط های اسیدی و بازی هیدرولیز شده، که تجزیه و تفکیک کمپلکس در pH معده، سریع تر می باشد. آزادسازی دارو از کمپلکس های رزین تبادل یونی کاتیونی، به غلظت یون سدیم در مایعات دستگاه گوارش بستگی داشته و اگرچه نمک استتارات یک باز ضعیف بوده که در برابر عمل مایع معده مقاومت نموده، فرآیندهای گوارشی طبیعی در روده، باعث تجزیه کمپلکس می شوند.

اگر سرعت انحلال بیشتر از سرعت تفکیک باشد، ممکن است یک الگوی آزادسازی درجه صفر تحقق یافته، زیرا غلظت کمپلکس در نقطه اشباع خود حفظ می شود و اگر محلولیت کمپلکس به اندازه کافی کم باشد، کمپلکس جامد اضافی در اکثر اوقات از زمان نگهداری مؤثر، برخوردار خواهد بود. در این مورد، مواد با سطح ویژه بالا باید جهت پیشرفت انحلال، طراحی و تهیه شوند. از طرف دیگر، اگر سرعت تفکیک بیشتر از سرعت انحلال باشد،

شوند. دوزهای اولیه داروی اصلاح نشده نیز ممکن است در فرمولاسیون هایی که معمولاً برای آزادسازی داروهای اصلاح نشده و اصلاح شده بدون تاخیر فرموله می گردند، گنجانده شوند. شکل (۳) مکانیسم های دخیل در کنترل رهایش دارو از کمپلکس ها، مواد جاذب در سطح و پیش داروها را مشخص می کند.

تشکیل کمپلکس

(Complex Formation)

در مورد کمپلکس های دارویی، سرعت آزادسازی مؤثر، تابعی از دو فرآیند بوده که می توان به سرعت انحلال کمپلکس جامد در مایعات بیولوژیک و سرعت تجزیه یا تفکیک کمپلکس در محلول اشاره داشت. به طور کلی، مرحله انحلال را می توان با عبارت زیر توصیف کرد:

$$\text{Rate dissolution} = k_s (\text{Solubility})(\text{Surface area})$$

KS ثابت سرعت انحلال بوده، که تابعی از حالت هیدرودینامیک و همچنین عوامل مؤثر بر فرآیند رهش (به عنوان مثال ویسکوزیته) می باشد. محقق فرمولاتور، این گزینه را دارد که از طریق کنترل اندازه ذره ای و یا محلولیت کمپلکس دارویی، از طریق انتخاب عامل کمپلکس کننده، مساحت سطح را تغییر دهد. در حالی که هر دو فرآیند به pH و ترکیب مایعات معده و روده وابسته می باشد، مرحله تفکیک از اهمیت بالایی برخوردار می باشد، زیرا سرعت آن ممکن

محاسبه کرد:

$$W^{1/3} = (W_0^{1/3} - ks't) \dots (15)$$

اگر $ks = 3 \text{ mg}^{1/3}/\text{hr}$ و دوز نگهدارنده ۹۰۰ میلی گرم باشد، ۳۲۴ میلی گرم دارو پس از ۴ ساعت در دسترس بوده و تنها ۳۶ میلی گرم پس از ۸ ساعت انحلال در دسترس خواهد بود.

تهیه جذب سطحی ماده دارویی بر مواد جاذب

(Drug-adsorbate Preparation)

مواد جاذب دارویی، یک مورد خاص از تشکیل کمپلکس را نشان داده که در آن، محصول اساساً نامحلول می باشد. در دسترس بودن دارو تنها با سرعت تفکیک (واجذب یا desorptio) و در نتیجه دسترسی سطح جاذب به آب و همچنین مساحت سطح مؤثر ماده جاذب، تعیین می شود.

سنتز پیش دارو (Prodrug Synthesis)

پیش داروها، مشتقات دارویی غیر فعالی می باشند که داروی اصلی را با هیدرولیز آنزیمی یا غیر آنزیمی، آزاد می نمایند. شکل (۳) طرحی را نشان می دهد که فرآیندهای بالقوه جهت دستیابی به فرآیند آهسته رهش شدن را مشخص می کند. محلولیت، سرعت جذب ویژه و یا ثابت سرعت حذف یک پیش داروی مؤثر، باید به طور قابل توجهی کمتر از ماده اصلی باشد. محققى به نام Kwan، فرماکوکینتیک یک پیش دارو

انحلال کمپلکس مرحله تعیین کننده سرعت خواهد بود. اندازه ذرات کمپلکس، باید تنظیم شده تا مناسبترین سرعت رهایش، ایجاد گردد. با فاز جامد اضافی کافی، رهش درجه صفر نیز ممکن است پیش بینی شود. در این مثال، ممکن است این کمپلکس، صرفاً به عنوان حاملی جهت کاهش محلولیت دارو به منظور کاهش در دسترس بودن آن در نظر گرفته شود. معادله (۱۴) سرعت (R) را توصیف نموده که در آن، دارو از طریق انحلال در شرایط کاهش سطح غلظت در دسترس قرار می گیرد:

$$R = \frac{4.85DC_sW^{2/3}}{hp^{2/3}} = ks'W^{2/3} \dots (14)$$

D ضریب انتشار، h ضخامت لایه انتشار، Cs محلولیت، ρ چگالی و W وزن جامد حل نشده می باشد. این عبارت، با این فرض به دست آمده که مدل لایه انتشار (diffusion-layer model) ساده اعمال شده که در آن ذرات به شکل کروی بوده و شرایط نزدیک به سینک با توجه به کمپلکس حل شده، حفظ می گردد. در نتیجه، سرعت در دسترس بودن دارو، که به صورت سرعت کاهش جرم کمپلکس حل نشده بیان می گردد، در طول دوره نگهدارنده مؤثر کاهش خواهد یافت، به شرطی که با حل شدن و جذب دارو، مساحت سطح کاهش یابد. مقدار داروی موجود در هر زمان را می توان از شکل یکپارچه معادله (۱۵) (قانون ریشه مکعب)

ذره‌ای محصول (یعنی مساحت سطح) انجام می‌شود. این سیستم‌ها، از طرحی مشابه با آنچه برای مواد جاذب سطحی دارو پیشنهاد شده، پیروی می‌کنند. این مواد، همچنین این مزیت را داشته که به فرمولاسیون اشکال مختلف دارویی اجازه می‌دهند که با انتخاب مناسب حامل، کمتر تحت تأثیر متغیرهای مرتبط با شرایط درون تن قرار گیرند.

از آنجایی که اشکال دارویی آهسته رهش، اعم از نوع برقراری کمپلکس، پیش دارو یا پراکندگی جامد، هنگامی که به صورت سوسپانسیون مایع فرموله می‌شود، با محیط سیال در تماس می‌باشند و تعادلی در فرمولاسیون با توجه به داروی پیوندی و غیرپیوندی یا آزاد، برقرار می‌شود. پایداری شیمیایی این سیستم‌ها علاوه بر مشکلات پایداری فیزیکی مشخصه سوسپانسیون‌ها، با توجه به تبدیل داروی پیوندی به آزاد، ابعاد دیگری به فرمولاسیون کلی آن‌ها خواهد افزود. مطالعات نشان داده که طراحی اشکال تزریقی آهسته رهش (depot)، به عنوان سوسپانسیون داروهای اصلاح شده از نظر فیزیکوشیمیایی، ابزاری مؤثر جهت دستیابی به رهش کنترل شده در درمان‌های آنتی‌بیوتیکی تلقی می‌گردد.

رویکردهای مبتنی بر اصلاح شکل دارویی (Approaches Based On Dosage Form Modification)

بیشتر محصولات آهسته رهش خوراکی،

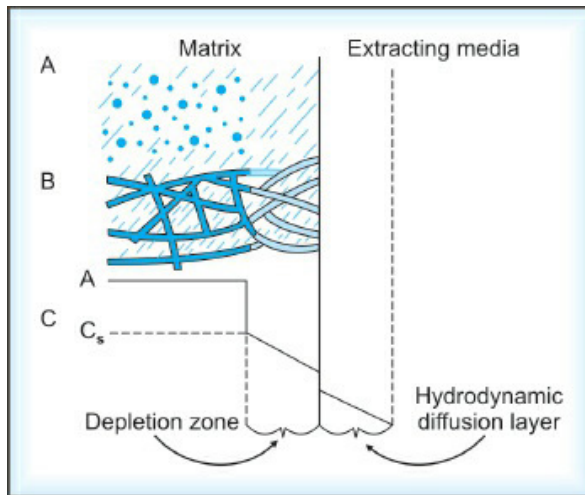
را توصیف کرد که در آن سطح پایدار خونی ماده مؤثره توسط سرعت متابولیک، یعنی تشکیل بخش فعال پس از جذب، تعیین می‌شود. اگر محلولیت یک دارو، به طور قابل توجهی با تشکیل پیش دارو کاهش یافته باشد و اگر تجزیه و تفکیک پیش دارو در محل جذب اتفاق بیفتد، در آن صورت در دسترس بودن ماده مؤثره با سرعت انحلال محدود شده و همان استدلال‌هایی که در مورد یک کمپلکس دارویی نامحلول وجود دارند، نیز مورد بررسی قرار می‌گیرند. از نمونه‌های دارویی که از آن‌ها به عنوان پیش داروهای طراحی شده جهت اثر آهسته رهش استفاده شده، می‌توان به ایزوپروتینول، ایزونیازید و پنی‌سیلین اشاره کرد.

رویکردهای مبتنی بر اصلاح دارو، به شرایط درون تن حساس می‌باشند. یک هدف مهم از فرمولاسیون داروهای آهسته رهش، به حداقل رساندن اثر متغیرهای شرایط درون تن بر رهش دارو می‌باشد. یک راهکار جایگزین که توسط محققان به نام Banker ارایه شده است، تهیه فرآورده‌ای با پراکندگی دارو از طریق به دام افتادن دارو در مقیاس مولکولی (molecular scale drug entrapment) در مواد حامل مناسب بوده که باعث تاخیر در رهش دارو می‌شود. ترکیبات این نوع سیستم‌ها را می‌توان با تجمع یا ماتریکس لاتکس پلیمری (مانند کopolymerهای اکریلیک) تهیه کرد. کنترل آزادسازی دارو، با تغییر ماهیت ماده حامل، دوز اولیه دارو و اندازه

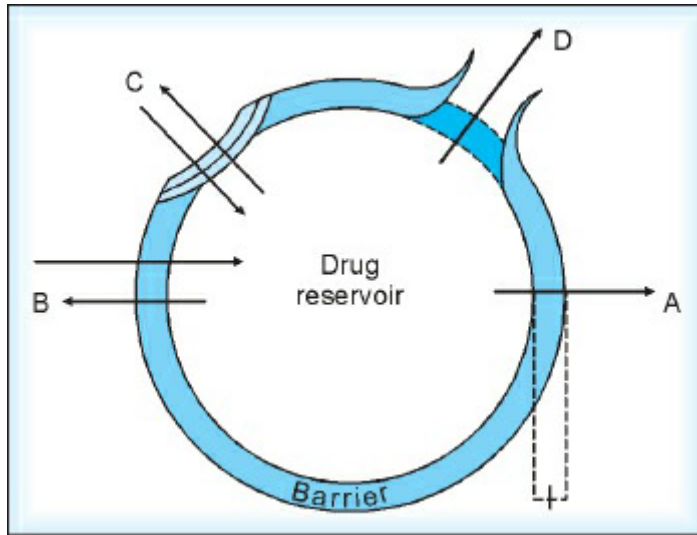
دوز نگهدارنده می باشد، با سرعت کمتری آزاد می کند. سیستم هایی که به صورت گرانولاسیون مخلوط با رهش دارویی متفاوت تبدیل به قرص شده اند، ممکن است به گونه ای طراحی شده باشند که گرانول ها به سرعت متلاشی شده و یا به آهستگی این فرآیند صورت پذیرد، که در حالت دوم، تجویز یک شکل محصور شده را شبیه سازی می کند. اشکال دارویی آهسته رهش انکپسوله شده، دو مزیت خاص نسبت به طراحی هسته قرص دارند.

۱- قرص های باز نشده ممکن است برای مدت طولانی در معده باقی مانده و جذب دوز نگهدارنده را بیش از حد به تاخیر

به صورت کپسول یا قرص فرموله شده اند. فرمولاسیون های بر پایه اصلاح ویژگی های فیزیکی شیمیایی این اشکال دارویی را می توان به سه نوع محصول دانه های (یا گرانول) آهسته رهش انکپسوله، مخلوط قرص و گرانولاسیون های آهسته رهش و قرص های آهسته رهش (هسته) اشاره کرد. ساخت قرص ها، امکان ترکیب مستقیم دوزهای اولیه را با تهیه قرص های چندلایه یا با روکش تراکمی (press-coated tablets)، فراهم می کند. یک لایه یا لایه بیرونی قرص، از گرانول هایی با باز شدن سریع تهیه گردیده و لایه یا هسته دوم به گونه ای طراحی شده که ماده مؤثره را که حاوی



شکل ۴- مفهوم سیستم ماتریکسی به عنوان مکانیسم رهش کنترل شده در طراحی اشکال دارویی آهسته رهش. (الف) مدل شبکه ای: دارو در ماده آهسته رهش کننده، نامحلول است. (ب) مدل پراکندگی: دارو در ماده آهسته رهش کننده محلول می باشد. (ج) الگوی انتشاری: آزادسازی دارو از یک سیستم ماتریکسی را مشخص می کند.



شکل ۵- طراحی مدل‌های مخزنی اشکال دارویی آهسته رهش: الف) انتشار دارو از طریق مخزن یا سد عبوری. ب) نفوذ از سد عبوری توسط محیط انحلال و به دنبال آن انتشار دارو ج) فرسایش و رهش دارو د) پارگی مانع در نتیجه نفوذ محیط انحلال.

به سیستم‌های ماتریکسی و مخزنی اشاره داشت که به صورت شماتیک در شکل‌های (۴) و (۵) به نمایش در آمده است.

سیستم ماتریکسی

(Embedded Matrix)

در این سیستم، دارو در ماتریکسی از مواد آهسته رهش کننده پراکنده (محصور) شده، که ممکن است به شکل ذرات محصور گردیده یا به صورت قرص متراکم شود. رهش دارویی، با ترکیبی از چند فرآیند فیزیکی کنترل می‌گردد. این موارد شامل نفوذ آب به ماتریکس، نفوذ و نشت (استخراج

بندازند. باز شدن پوسته کپسول در مایع معده ذراتی را آزاد نموده که می‌توانند بدون مانع از دریچه پیلور، عبور کنند.

۲- اطمینان آماری از رهش دارو با شکل‌های انکپسوله وجود داشته، زیرا آزادسازی دارو توسط بخش قابل توجهی از گرانول‌ها بسیار محتمل می‌باشد. اگر قرص اصلی نتواند دارو را آزاد نماید، تمام دوز نگهدارنده از بین خواهد رفت.

دو سیستم کلی در به تاخیر انداختن رهایش دارو از اکثر فرمولاسیون‌های آهسته رهش که شامل اصلاح شکل دارویی هستند، دخیل بوده که می‌توان

نکات

❖ رهش اصلاح شده، اغلب جهت بهبود نتایج درمانی برای بیمار نسبت به یک داروی سریع بازشونده به کار گرفته می شود. به عنوان مثال، دارویی که به سرعت جذب و دفع می شود، می تواند دارای الگوی پلاسمایی شیب دار در فرمولاسیون سریع بازشونده می باشد. فرمولاسیون آهسته رهش می تواند دارو را برای مدت طولانی تری در سطوح درمانی نگه دارد.

❖ قابل قبول نیست که بیماران مجبور به مصرف دارو در طول شب و در نتیجه، از دست دادن خواب شوند. بنابراین، مدیریت شبانه درد در بیماران می تواند برای حفظ خواب، بسیار مهم باشد.

❖ فرمولاسیون های سریع بازشونده، اغلب می توانند حداکثر غلظت پلاسمایی دارو در خون (C_{max}) را داشته باشند. اگر مقدار C_{max} بالاتر از حداکثر غلظت بی خطر دارو باشد، احتمال بروز عوارض جانبی بیشتر خواهد بود. استفاده از فرمولاسیون با رهش اصلاح شده جهت کاهش C_{max} ، می تواند بروز و شدت عوارض جانبی برخی داروها را کاهش دهد.

❖ یک عامل مهم جهت تولید اشکال دارویی با رهش اصلاح شده، دستیابی به تجویز دوز یک بار در روز می باشد. تجویز دوز یک بار در روز، برای بیماران راحت تر بوده و خطر فراموشی دوز را در طول روز، کاهش می دهد.

❖ برخی شرایط، مانند بیماری التهابی روده، نیاز به درمان موضعی (مثلاً با استروئیدها) در ناحیه ملتهب روده دارند. هدفمند کردن شکل دارویی خاص و دارورسانی به ناحیه مورد نظر (مثلاً به روده بزرگ) می تواند دارو را مستقیماً به محل اثر آن قسمت برساند.

سیلیکونی یا لیپیدها) تهیه شوند. محققى به نام هیگوچی، مبنای نظری را جهت تعریف آزادسازی دارو از ماتریکس های خنثی، ارائه کرده است. معادله هیگوچی، رهايش دارو از بخش مسطح یک ماتریکس نامحلول را توصیف می کند:

$$Q = [(D \in C_s / t) (2A - C_s) t]^{1/2} \dots (16)$$

یا انتشار) دارو از ماتریکس و فرسایش مواد ماتریکس می باشد. همچنین، دارو ممکن است در مواد ماتریکسی حل شده و با فرآیند انتشار از طریق ماده ماتریکسی آزاد شده و یا بین ماتریکس و مایع استخراج کننده، توزیع گردد. مواد ماتریکسی، ممکن است از مواد نامحلول یا فرسایش پذیر (مانند پلیمرهای

سرعت رهايش، مستقیماً با مقدار داروی پراکنده شده متناسب می‌باشد (A). برای داروهای نامحلول به شرطیکه $2A = Cs$ باشد، رهش متناسب با $A^{1/2}$ خواهد بود. این عبارات پیش‌بینی می‌کند که نمودارهای Q در مقابل \sqrt{t} خطی می‌باشد. این تئوری، در تعیین رهش کنترل‌شده ماتریکسی از دانه‌های (پلت) کروی و همچنین شکل‌های متراکم به‌صورت استوانه‌ای و محدب به کار گرفته می‌شود. مطابق توصیف Chien، کاربرد یک عبارت کلی جهت ماده دارویی پراکنده در ماتریکسی که دارو در آن حل می‌شود (شکل ۴ الف)، کنترل ماتریکس و توزیع هر دو امکان پذیر می‌باشد. این دارو محلولیت کمی در محیط انحلال داشته، بنابراین کنترل توزیع فرآیند غالب بوده و انتشار درجه صفر پیش‌بینی خواهد شد، به عبارت دیگر:

$$Q = KDC_s t/h \dots (18)$$

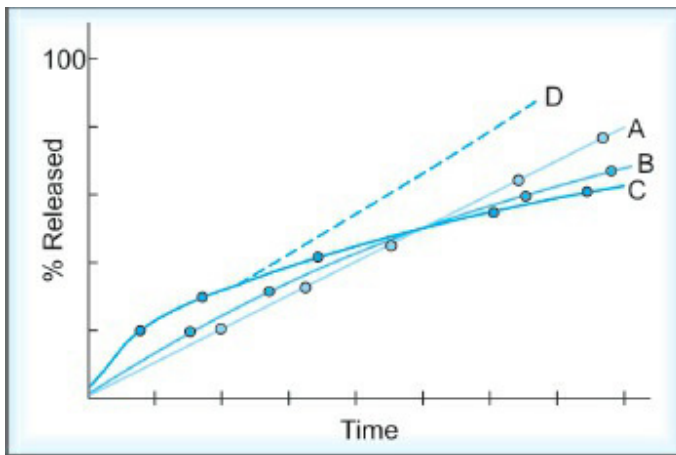
K ضریب توزیع $K = Cs/C_p$ ، C_p محلولیت در فاز ماتریکسی و h ضخامت لایه انتشار هیدرودینامیکی می‌باشد. شکل اصلاح شده معادله (۱۶) در مورد قبلی اعمال شده (انتشار در فاز ماتریکسی انجام می‌شود)، که در آن دارو محلولیت بالایی در محیط انحلال خواهد داشت. این معادلات، با موفقیت در تفسیر رهايش دارو از ماتریکس‌های پلیمری نامحلول و همچنین از مواد بالقوه فرسایش‌پذیر مانند ترکیبات موم-لیپیدی و پلیمرهای آب دوست به کار گرفته شده است. در خصوص مورد دوم، آبیوشی (hydration)

Q مقدار داروی آزاد شده در واحد سطح پس از زمان D ، t ضریب انتشار دارو در محیط انحلال، t پیچ و خم (tortuosity) در ماتریکس، α تخلخل موجود در ماتریکس، C_s محلولیت دارو در محیط انحلال و A دوز اولیه دارو در ماتریکس می‌باشد. این عبارت، با فرض یک اختلاف انتشار خطی همان طور که در شکل (۴ ج) نشان داده شده، به دست آمده است. رهش دارو با نفوذ محیط انحلال به داخل ماتریکس، حل کردن دارو، در نتیجه ایجاد کانال‌هایی که از طریق آنها انتشار انجام می‌گیرد، برقرار شده است (شکل ۴ ب). منطقه تخلیه دارویی، به تدریج تا هسته ماتریکس گسترش خواهد یافت. پیچ و خم بالا در ماتریکس، به این معنی بوده که میانگین مسیر انتشار مؤثر، بزرگ می‌باشد. اصطلاح تخلخل، فضای موجود برای انحلال دارو را در نظر گرفته و افزایش تخلخل، منجر به افزایش رهش دارو می‌شود. هم تخلخل و هم پیچ و خم ماتریکسی، تابعی از مقدار داروی پراکنده، خواص فیزیکوشیمیایی ماتریکس و ویژگی‌های پراکنده‌گی دارو در ماتریکس می‌باشند. اگر دارو در محیط انحلال بسیار محلول باشد (یعنی $C_s \gg A$) به طوری که سرعت انحلال سریع باشد، معادله (۱۷) را خواهیم داشت که رهايش دارو از محلولی محبوس شده در یک ماتریکس نامحلول را توصیف می‌نماید:

$$Q = 2A (Dt/\pi)^{1/2} \dots (17)$$

کرد. شکل (۶) نمودارهای مختلف آزادسازی دارو را از اشکال مختلف مدل های سطح، از جمله درجه صفر (منحنی الف)، درجه یک (منحنی ب) و جذر زمان (منحنی ج) نشان می دهد. نمودارها طوری تنظیم شده اند، که انتشار ۵۰ درصد را همزمان نشان دهند. تجزیه و تحلیل داده های آزادسازی در شرایط آزمایشگاهی بسیاری از فرمولاسیون های آهسته رهش مختلف، به شرطی که لگاریتم درصد داروی آزاد نشده در برابر زمان ترسیم شود، ویژگی آزادسازی شبه درجه اول را نشان داده است. با این وجود، ثابت های سرعت ظاهری درجه اول مشاهده گردیده را نمی توان از نظر ویژگی های اساسی شکل دارویی، مانند سیستم هایی که با منحنی C مشخص می شوند، تفسیر کرد. منحنی (D)

پلیمر یک ژل را تشکیل داده که مراحل اولیه رهش دارو را کنترل می کند. متغیرهای مؤثر بر رهش دارو که با استفاده از این مدل ها مورد مطالعه قرار گرفته اند، شامل ماهیت ماده آهسته رهش کننده، محلولیت دارو، اثر مواد جانبی افزوده شده به عنوان پرکننده، میزان انباشتگی دارو، مخلوط های دارویی و برهمکنش دارو با ماتریکس می باشد. سرعت رهش دارو از ماتریکس های طراحی شده، با دستکاری شاخص های تعریف شده توسط معادلات (۱۶)، (۱۷) و (۱۸) قابل تنظیم می باشد. ویژگی های آزادسازی یک فرمول پایه را، می توان با شیب نمودارهای تجمعی داروی آزاد شده در مقابل $t^{1/2}$ تعریف نموده، سپس می توان تأثیر اصلاحات فرمولاسیون مانند تغییر در بارگذاری دارو را پیش بینی



شکل ۶- مشخصه الگوی رهش دارو در انواع مدل های مختلف اشکال دارویی، که نشانگر سیستم های ماتریکی می باشند: الف. مدل درجه صفر، ب. مدل درجه اول، ج. مدل انتشاری د. مدل انتشاری با فرسایش.

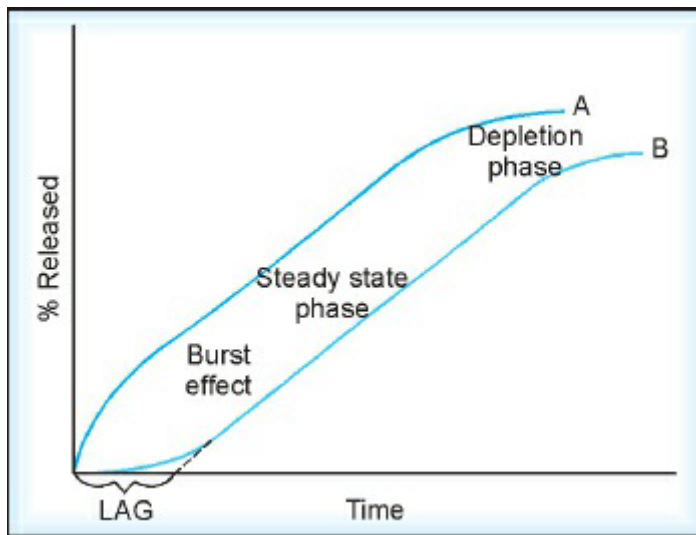
معنا بوده که لایه‌ای از مواد بازدارنده بین دارو و محیط انحلال قرار گرفته است. رهایش دارو از طریق انتشار دارو از میان این سد، ناشی از نفوذ رطوبت به سد و یا فرسایش مانع می‌باشد. علاوه بر ترکیب سد و خواص فیزیکیوشیمیایی آن، ضخامت و یکپارچگی مانع، از جمله متغیرهای مهمی در کنترل آزادسازی دارو می‌باشند. شکل (۵) مدل‌های مهم رهش از طریق مانع و سد را خلاصه نموده است. شکل (۷) مشخصه الگوی رهایش دارویی این مدل‌ها را نشان می‌دهد.

در مورد A، سد نسبت به محیط انحلال غیرقابل نفوذ بوده و دارو به صورت محلول یا سوسپانسیون در مخزن وجود دارد. در حالت

وضعیتی را نشان می‌دهد که در آن، فرآیند فرسایش عامل اصلی ماتریکس کنترل رهش محسوب می‌شود. در حالت و شکل مسطح، فرسایش باید عامل درجه صفر باشد، که تابعی از غلظت دارویی فرآورده در ماتریکس و سرعت انحلال مؤثر ماده آهسته رهش کننده می‌باشد. به‌طور کلی، رهایش ناشی از فرسایش سریع‌تر از آزادسازی تحت کنترل ماتریکس خواهد بود. این موضوع، در پراکندگی کلرفیرامین مالئات در ماتریکس متیل سلولز به نمایش در آمده است.

اصل مانع و سد (Barrier Principle)

مفهوم مانع انتشار کنترل شده، به این



شکل ۷- مشخصه الگوهای رهایش دارو در مدل‌های با واسطه مانع یا سد: A و B انتشار کنترل شده از طریق غشاء.

زمانی که محیط مایی از سد عبوری نفوذ نکرده و دارو را در ناحیه مخزن حل ننماید، آزاد نخواهد شد. از سایر مکانیسم‌های موجود، ممکن است به فرسایش به موقع در ناحیه سد (مورد C) یا پارگی سد عبوری پس از نفوذ رطوبت کافی به غشاء (مورد D) اشاره داشت. محقق دارویی، می‌تواند از بین انواع طرح‌ها در اشکال دارویی آهسته رهش، یکی را انتخاب نماید. سیستم‌های که برپایه اصلاح دارو طراحی شده‌اند، به داروهای با ویژگی‌های ساختاری مناسب محدود خواهند شد. در اصل، طراحی اشکال دارویی، ممکن است برای همه انواع دارو به کار گرفته شود، با این وجود، انتخاب یک شکل دارویی خاص ممکن است توسط خواص دارویی ویژه (مانند محلولیت، ثابت تفکیک، پایداری و غیره)، فناوری ساخت موجود و روش مورد نیاز جهت اعتبار دهی طرح، محدود شود. به‌عنوان مثال، داروهای نامحلول در آب ممکن است برای طراحی سیستم ماتریکسی به کار گرفته شده از پلیمرهای نامحلول، مناسب نباشند، اما ممکن است برای رهش کنترل‌شده از طریق سدهای عبوری مناسب باشند، که در این صورت جهت طیف گسترده‌ای از ویژگی‌های دارو قابل استفاده خواهد بود.

در قسمت آینده، انواع فرمولاسیون‌های آهسته رهش مورد بحث قرار خواهد گرفت.

ثابت، سرعت رهش در شرایط سینک عبارت خواهد بود از:

$$R = SD_m C_{sm} / l \dots (19)$$

S مساحت سطح، D_m ضریب انتشار دارو در غشا، l ضخامت سد غشایی و C_{sm} محلولیت دارو در غشاء با فرض فعالیت ثابت دارو در سیستم مخزنی است. برای محلول محصور شده با غشاء، رهش از نوع درجه یک می‌باشد. اگر سرعت فرآیند انتشار از غشاء کندتر از مرحله انحلال باشد، آزادسازی جهت سوسپانسیون محصور در غشاء از درجه صفر تبعیت می‌کند. دو شکل از الگوهای رهش، ممکن است مشاهده شود: اثر انفجاری (burst effect) به شرطی که غشاء از دارو اشباع شده باشد [شکل (۷)، منحنی (A)] و یک تاخیر زمانی به شرطی که دارو به غشاء نفوذ نکرده باشد [شکل (۷)، منحنی (B)]. رهش دارو، تقریباً از کینتیک درجه یک در طول مرحله تخلیه پیروی می‌کند. این اصل با موفقیت در طراحی سیستم‌های کنترل رهش چشمی، داخل واژینال و انتقال از طریق پوست (transdermal) به کار گرفته شده است.

برای مورد B (شکل ۵)، که در آن مانع نسبت به محیط انحلال غیرقابل نفوذ می‌باشد، یک تاخیر زمانی (time lag) وجود داشته، زیرا دارو تا

منابع

1. Aulton ME. Taylor KMG. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 6th ed. Edinburgh: Elsevier; 2022.
2. Siepmann J. Siepmann F. Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery. New York: Springer; 2012.
3. Martin AN. Bustamante P. Chun AHC. Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011