عملیات داروسازی(Pharmaceutical Technology) :

به فرایندهای عمومی که در ساخت تمامی دارو ها (Formulation/Fabrication) دیده میشوند، اصطلاحا "عملیات داروسازی" گویند.

عملیات داروسازی شامل این موضوعات است:

۱) blending/mixing [اختلاط]
۲) milling [آسیا کردن]
۳) Drying [خشک کردن]
۴) Filtration
5) Heat exchange [تبادل حرارتی]
۶) packaging

☆ اختلاط:

اهمیت ⟵ اکثر سیستم ها در داروسازی، چند جزئی (multi component)هستند؛ پس برای هموژن و یکنواخت کردن (dose /contain uniformity)محصول نیاز به اختلاط است.

برای دارورسانی مطلوب باید دوز معینی از دارو به بیمار داده شود؛ پس اگر اختلاط به خوبی انجام نگیرد،در هر نوبت بیمار دوز متفاوتی دریافت می کند.

یادآوری:

سیستم چند جزئی = ماده موثره(API: Active Pharmaceutical Ingredient)+ مواد جانبی (excipient/additive/inactive ingredient)

هر اکسیپیان با دلیل منطقی به مجموعه اضافه می شود:

- ✓ به عنوان پرکننده (Filler/diluent) در مواقعی که مقدار ماده موثره بسیار کم است؛ مثل لاکتوز
- ✓ جهت بهبود جریان پذیری پودرها به منظور قرص سازی (Tableting)
- ✓ برای بهبود پرس پذیری پودرها : گلایدنت.
- ✓ برای بهبود خروج پودرهای پرس شده از دستگاه : لوبریکانت

اختلاط مربوط به همه اشکال دارویی مایع، نیمه جامد و جامد است.

تعریف ⟵

دو تعریف برای اختلاط وجود دارد:

1. **قرار دادن اجزاء غیر یکسان در نزدیکی یکدیگر تا حد ممکن**
2. **تصادفی کردن موقعیت ذرات غیر یکسان در یک سامانه**

انواع مخلوط ها از نظر مصرف انرژی ⟵

۱) مخلوط مثبت [Positive mixture]

برای اختلاط و مخلوط ماندن نیاز به مصرف انرژی ندارند. مثل: اختلاط گازها، اختلاط مایعات قابل اختلاط (e.g: آب والکل)

توجه: استفاده از همزن در تهیه این مخلوط ها برای تسریع فرایند است.

علت اختلاط خود به خود این مواد: انرژی جنبشی مولکولها که عمدتا توسط خورشید تامین می شود.

۲) مخلوط منفی [Negative mixture]

برای اختلاط و مخلوط ماندن نیاز به انرژی دارد..سخت ترین و پرچالش ترین نوع اختلاط است.مثل: مایعات غیرقابل اختلاط (e.g: آب و روغن)، معلقه ها (!!)

می دانید: آب هیدروفیل و روغن هیدروفوب است؛ پس برای اختلاط آن ها باید از هم زن و یکنواخت کننده استفاده کرد. هم چنین برای مخلوط ماندن آنها نیاز به پایدارکننده و سورفکتانت است.

۳) مخلوط خنثی [Natural mixture]

تنها برای اختلاط نیاز به انرژی دارد و پس از اختلاط، مخلوط پایدار می ماند. مثل: اختلاط پودرها

رتبه بندی مخلوط ها از نظر چالش: مثبت < خنثی < منفی

انواع اختلاط ⟵

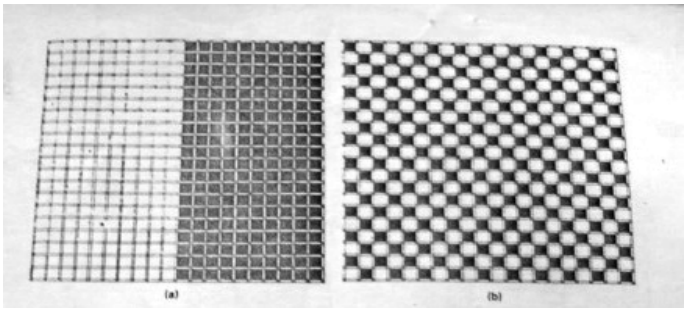
۱. **اختلاط ایده آل (ideal mixing)**

هر ذره A توسط ذرات غیر A و هر ذره B توسط ذرات غیرB احاطه شود.این نوع اختلاط اکثرا غیر ممکن است. (خصوصا در مورد جامدات)

اختلاط ایده آل گاه غیر ضروری و حتی غیر مطلوب است. مثال: اختلاط لوبریکانت و گرانول باید ناقص باشد؛ اگر کامل انجام گیرد:

a) **قرص ساخته شده، ضعیف و شکننده می شود.**

b) **قرص به خوبی باز نمی شود.(چون اکثر لوبریکانت ها هیدروفوب اند و از نفوذ آب جلوگیری می کنند.)**



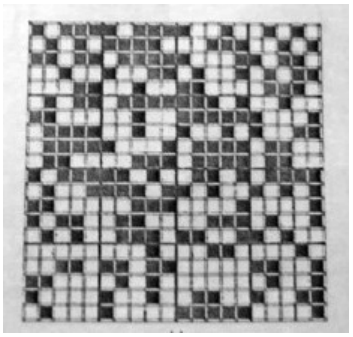
مخلوط ایده آل AB **A + B**

۲. **اختلاط تصادفی (random mixing)**

احتمال انتخاب یک ذره خاص در تمامی نقاط مخلوط یکسان بوده و برابر با احتمال فراوانی آن جزء در کل مخلوط است.

مثال: اگر 1g ماده A با ۱۰g ماده B مخلوط تصادفی ایجاد کند،هر بخش از مخلوط تقریبا حاوی ۱۰٪ ماده A است.

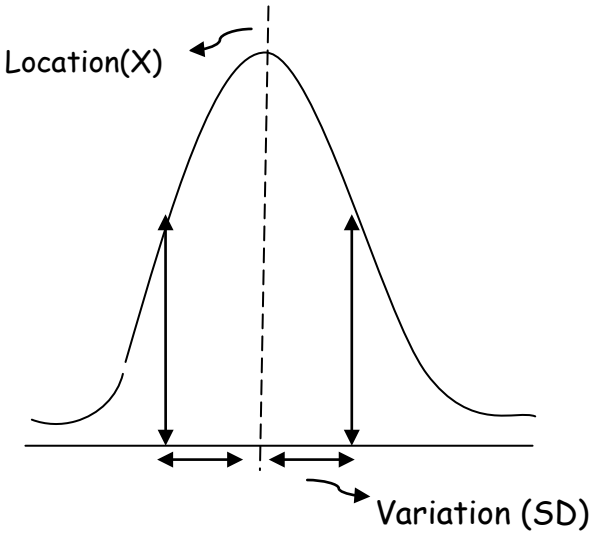
در صورت ادامه اختلاط ممکن است به مخلوط ایده آل برسیم.(دراین صورت هر بخش از مخلوط دقیقا حاوی ۱۰٪ ماده A است.)



یک سامانه چندجزئی باید حداقل تبدیل به مخلوط تصادفی شود؛ وگرنه قابل استفاده نیست.

۳. order mixing : **در جلسات بعد توضیح داده می شود.**

☆ **عوامل موثر در اختلاط تصادفی:**



A. حجم نمونه برداری (Sample Size):

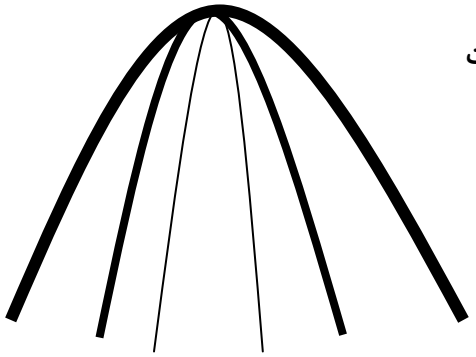
یادآوری:

در توزیع نرمال روبه رو، پارامترهای مرکزی (مد=میانه=میانگین) با نام location مشخص شده اند. فاصله خط عمود بر محور که از نقطه عطف می گذرد با مد، Variation (پارامترهای پراکندگی) نام دارد که شامل Standard Deviation ،رنج بین چارکی و ... است.

برای توصیف جوامع poly dispersed شکل توزیع ، location و Variation مهم است.

(جامعه mono dispersed جامعه ای است که تنوع نداشته باشد؛ مثلا مجموعه افرادی که قد همه آنها ۱۷۰cm باشد.)

اهمیت SD :

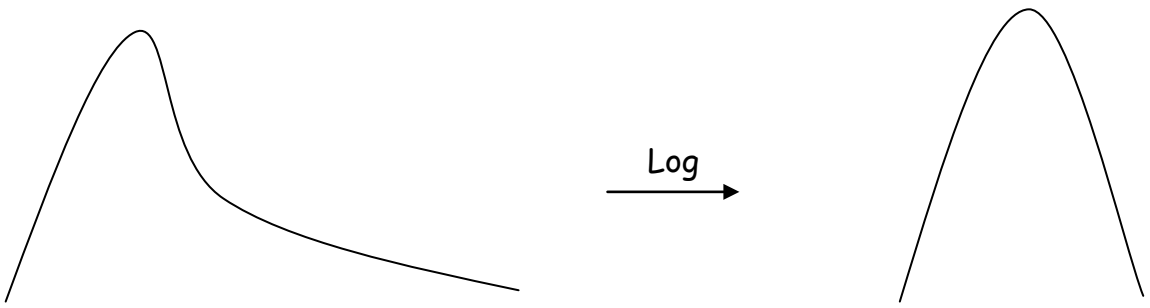


SD از راه های بیان تنوع است؛اگر کوچک باشدیعنی تنوع کم است واگر بزرگ باشد تنوع زیاد است.

هرسه نمودار میانه یکسان دارند اما SDآنها متفاوت است.

اهمیت شکل توزیع:

منحنی سمت چپ یک توزیع دم دار را نشان می دهد. علت وجود دم، داشتن داده های بسیار بزرگتر از میانگین (extreme/outline value)است.اگر از این منحنی log بگیریم، توزیع نرمال به دست می آید.



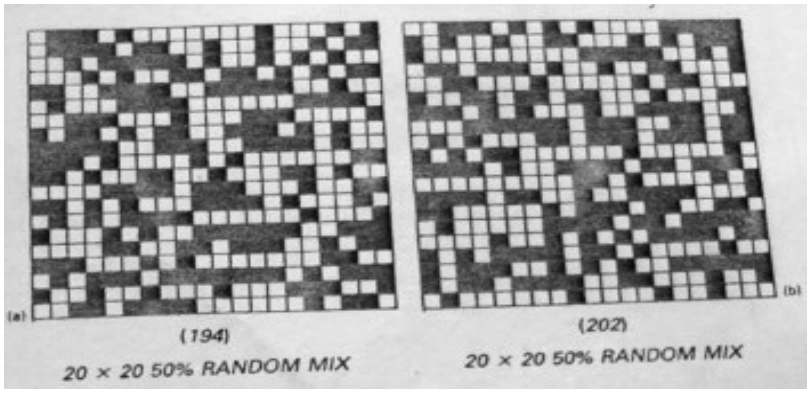
توزیع دم دار

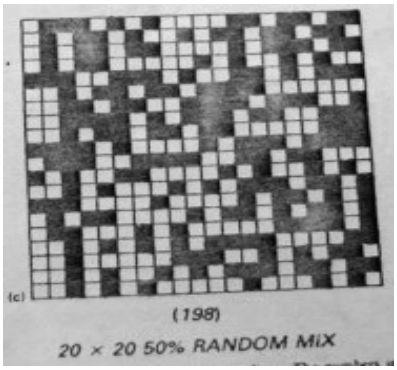
Log normal distribution

توضیح:

مواد را داخل دستگاه مخلوط کن ریخته و دستگاه را روشن می کنیم. وقتی به نظر رسید به مخلوط تصادفی رسیده ایم، دستگاه را خاموش می کنیم.حال باید نمونه برداری انجام دهیم تا مشخص شود در هر بخش از مخلوط میزان ماده موثره یکسان است و به مخلوط تصادفی رسیده ایم یا خیر.

در مثال زیر، میزان ماده موثره در ابتدا ۵۰٪ بوده است.حال نمونه های ۴۰۰ خانه ای (۲۰×۲۰) را بررسی می کنیم تاببنیم API در آنها مشابه است یا خیر:





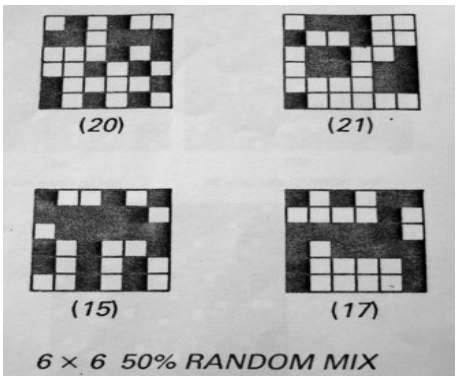
چون نمونه ۴۰۰ خانه ای و API ۵۰٪ است، باید در هر نمونه تقریبا ۲۰۰ خانه APIداشته باشیم. نمونه a ۶ خانه، نمونه b ۲ خانه و نمونه c ۲ خانه انحراف از ۲۰۰ دارند. این انحراف کاملا منطقی است.

۴۰۰ (50%) $\overline{X}$=198 SD=3.27 CV=1.65%

$\overline{X}$ = (194+202+198)/3 $SD = \sqrt{\frac{(194-200)^2+(202-200)^2+(198-200)^2}{3-1}}$ CV= (SD / $\overline{X}$)۱۰۰

اگر نمونه های ۳۶ خانه ای (۶×۶) برداریم:

سهم API باید ۱۸ خانه(پنجاه درصد ۳۶) شود.



36(50%) X=18.25 SD=2.38 CV=13.1%

برای مقایسه این دو دسته نمونه نمی توان ازSD استفاده کرد؛چون با بزرگ شدن

location، تنوع هم رشد می کند؛ پس نیاز به normalize است. یعنی باید ضریب تغییرات (CV) را به دست آوریم.

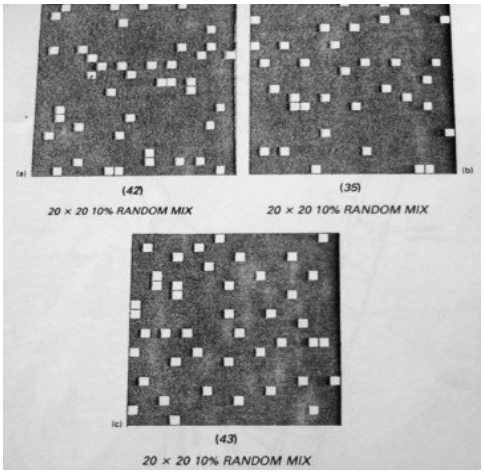
$CV_{400} > CV_{36}$ ⟸ هرچه حجم نمونه کوچکتر باشد، تنوع بیشتر است.

برای مقایسه میزان تنوع در جوامع، باید از CV استفاده کرد؛چون:

a) مقدار SD متناسب با میانگین تغییر می کند.

b) CVواحد ندارد؛ پس میتوان قد،وزن،سن و... را با یکدیگر مقایسه کرد.

B. سهم ماده موثره در مخلوط:



حجم نمونه همان ۴۰۰ است اما سهم ماده موثره ۱۰٪ است.پس سهم API، ۴۰خانه می شود.

۴۰۰(10%)	$\bar{X}$=40	SD=3.56	CV=8.89%
۴۰۰(50%)	$\bar{X}$=198	SD=3.27	CV=1.65%

$CV_{50\%} < CV_{10\%}$ ⟸ هرچه سهم ماده موثره کمتر باشد، تنوع بیشتر و اختلاط سخت تر است.

جمع بندی:

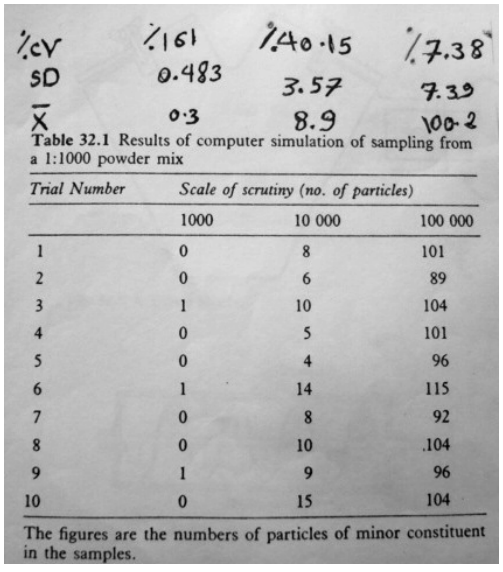

%CV %161 %40.15 %7.38
SD 0.483 3.57 7.39
$\bar{X}$ 0·3 8.9 100·2

Table 32.1 Results of computer simulation of sampling from a 1:1000 powder mix

Trial Number	Scale of scrutiny (no. of particles)		
	1000	10 000	100 000
1	0	8	101
2	0	6	89
3	1	10	104
4	0	5	101
5	0	4	96
6	1	14	115
7	0	8	92
8	0	10	104
9	1	9	96
10	0	15	104

The figures are the numbers of particles of minor constituent in the samples.

وقتی دارو بسیار potent باشد (e.g: دیگوگسین،وارفارین) سهم API بسیار کم می شود؛ در نتیجه برای ساخت این دارو نیاز به فناوری پیشرفته ای است تا اختلاط به خوبی صورت گیرد.

در این جدول سهم ماده موثره ۰.۰۰۱ است. ستون دوم از سمت چپ تنوع را در صورتی که حجم نمونه ۱۰۰۰ باشد نشان می دهد. حجم نمونه در ستون سوم ۱۰۰۰۰ و در ستون چهارم ۱۰۰۰۰۰ است.

همان طور که می بینیم با افزایش سایز نمونه، تنوع کاهش می یابد.

ازطرفی، با وجود سایز بزرگ نمونه (۱۰۰۰)، CV =161%؛ پس هرچه سهمAPI کمتر باشد، تنوع بیشتر است.

Post Marketing Surveillance (PMS) :

به دستور وزارت بهداشت توسط موسسات تحقیقاتی انجام می گیرد. بدون اطلاع شرکت سازنده، روی دارویی که وارد بازار شده مطالعاتی انجام می شود تا تایید شود دارو حداقل شرایط کیفیت زیستی(Bio quality)را دارد.

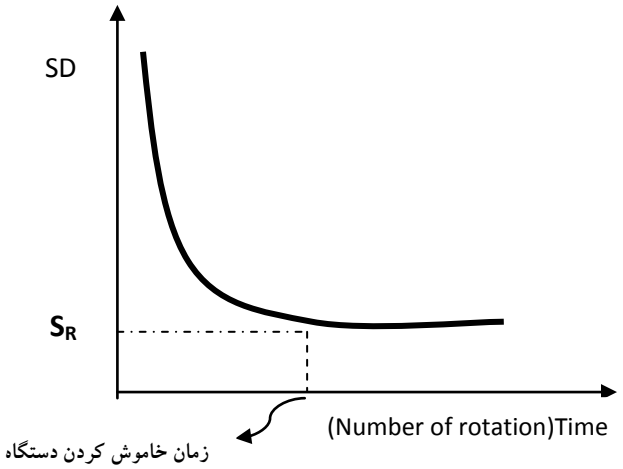
نتیجه:

اگر حجم نمونه بسیار بزرگ باشد، حساسیت روش پایین می آیدو اگر بسیارکوچک باشد باعث انحراف می شود.پس سایز مطلوب نمونه همان سایزی است که در نهایت واراد بازار می شود. مثلا اگرقرار است قرص ۵۰۰mg آسپرین وارد بازار شود، حجم نمونه هم باید ۵۰۰mg باشد. چون کارایی حجمی که بیمار دریافت می کند مهم است.

C. Mixing Index:

$$MI=S_R/S_{Act}$$

S: Standard de
R:Random mix
Act: Actual



مواد را داخل مخلوط کن ریخته وآن را روشن می کنیم.

بیشترین variation در شروع اختلاط دیده می شود.

با پیشرفت اختلاط، مخلوط یکنواخت تر شده و تنوع بین نمونه ها کمتر می شود. تا جایی که منحنی تبدیل به کفه می شود؛ یعنی در S_R.

S_R نشان دهنده تنوع در مخلوط تصادفی است؛ یعنی حداکثر تنوع قابل قبول.پس اگر تنوع بیش از آن باشد، مخلوط بی فایده است.(توجه کنیم که در S_R، مخلوط دارای مینیمم variation است.)

$$0 \leq MI \leq 1$$

اگر دستگاه خیلی زود خاموش شود ، S_{Act} بسیار بزرگ و درنتیجه اندیس اختلاط "صفر" می شود.اگر دستگاه به موقع خاموش شود، S_R با S_{Act} برابر و اندیس اختلاط "یک" می شود که بهترین حالت است.

؟؟ اگر دستگاه را دیرتر از موعد خاموش کنیم، نمودار چگونه می شود؟

(جواب در جلسات بعدی داده شده!)