

فارماسیوتیکس ۱

دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

مباحث

مقدمه

معرفی چند کتاب

معرفی چند سایت

Formulation

أنواع Propellant

Pre-Formulation

Excipients

حلال ها

كمک حلال ها

مقایسه شربت با الگزیر

جلسه پنجم

تهیه کنندگان: ۹۰:

شبینم فریدفر

(پیاده سازی، تایپ و ویرایش)

تامین جزویات دانشگاهی:

iranpuyesh.ir

مدرس:

دکتر گیلانی

PHARMACEUTICS ۱
Tehran -University of Medical Sciences

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِيْمِ

فرآورده دارویی: pharmaceutical dosage =pharmaceutical products=pharmaceuticals
 (بیشتر مال پزشکی ها)medicines=forms

مقدمه

مفاهیم درس فارماسیوتیکس ۱ مقدماتی برای فارماسیوتیکس ۲ تا ۵ می باشد. در فارماسیوتیکس ۲ تا ۵ به طور کامل با اشكال دارویی آشنا خواهیم شد منابعی که در این درس استفاده می شود شامل کتاب و سایت می باشد.

معرفی چند کتاب

- ۱- Aulton: کتابی است در باب مباحث فیزیکی و شیمیایی مربوط به طراحی دارو و فصول مختلف مربوط به هر شکل دارویی .
- ۲- Ansel: کتابی است ساده همراه با مثال ها و شکل های گوناگون و فصول مختلف به هر شکل دارویی .
- ۳- Lachman: این کتاب از Aulton و Ansel تخصصی تر بوده و بحث تئوری و علمی صنعت داروسازی را مطرح می کند .
- ۴- Encyclopedia of pharmaceutical technology: مولف اصلی آن Swarbrick می باشد. این کتاب دایره المعارف فرآورده های دارویی در ۱۷ جلد می باشد که جلد آخر این کتاب Index آن است. (یعنی فقط شامل keyword هاست). هر بخش را متخصص مربوط به همان بخش تالیف نموده است .
- ۵- Facts and comparison: این کتاب مانند Martindale شامل اطلاعات دارویی در مورد اشكال، عوارض و اثرات دارو و دیگر موارد می باشد. با این تفاوت که Martindale شامل اطلاعات دارویی اروپا می باشد و این کتاب شامل اطلاعات دارویی آمریکاست .
- ۶- Remington: کتابی کلی و مختصر بوده که به انگلیل داروسازی معروف است .

معرفی چند سایت

Pharmaleb.net-1

Pharmacy.org-2

pharmtimes.com-3: شامل اخبار داروسازی است .

expresspharmaonline.com-4: شامل تحقیقات، تکنولوژی و بازار داروسازی است . . حاوی Pharmaceutical online.com-5: اطلاعات در مورد شرکت ها ، تجهیزات و دستگاه ها و شامل مجله های online است .

Drug delivery tech.com-6: در این سایت با تکنولوژی های جدید مثل نانو، میکرو و غیره آشنا می شوید و حاوی آرشیو مجلات سال های مختلف و مجلات رایگان دارویی است .

Iptonline.com-7: این سایت هم مثل سایت قبلی در مورد تکنولوژی های روز، نوآوری در فناوری دارویی اطلاعاتی را ارائه می دهد و دارای مجله online می باشد.



Formulation

ترکیب منطقی اجزای مختلف فعال و غیرفعال (excipient) با توجه به خواص فیزیکی و شیمیایی آن مواد برای به دست آوردن یک فرآورده پایدار (یعنی تا تاریخ انقضا دوام بیاورد)، مطمئن، موثر، Safe با کارآیی خوب، همراه با بسته بندی قابل قبول برای بیماران. (ناپایداری: خوب ترکیب نکردن اجزا و عدم حفظ ترکیب به صورت دائم)

انواع propellant

از انواع propellant می‌توان به cfc ها اشاره کرد. این گاز‌ها در صنایعی مانند یخچال سازی بسیار استفاده می‌شوند، اما به خاطر اثرات تخریبی بر محیط زیست از رده خارج شدند.

امروزه CFC جای خود را به HFA (Hydro Fluoro Carbon) داده است که اثرات تخریبی روی محیط زیست ندارد. در صنایع نظامی نیز جایگاه خود را پیدا کرده است. تخمین زده می‌شود که ۱.۵ درصد مصرف propellant مربوط به داروسازی است و باقی آن مربوط به صنایع دیگر است. HFA 134d از انواع جایگزین شده با CFC هاست. مثال: اگر الکل+فرئون داشته باشیم، با سوراخ شدن قوطی، پروپیلانت خارج می‌شود

در جلسات گذشته با انواع excipients آشنا شدیم. از جمله:

solven.1

cosolvent.2

filler.3

(حامل)vehicle.4

(disperse Carrier.5

(مواد پیشان)Propellant.6

(افزایش دهنده های جذب) Absorption Enhance.7

در این جلسه با Excepient های دیگری از جمله :

۱-امولسیفایر (امولزن) سورفاکтанت

۲-مواد محافظ (Preservative)

۳-پایدار کننده ها

۴-بافرها

۵-آنتی اکسیدان ها (Antioxidants)

۶-مواد جذب کننده رطوبت (Humectant) آشنا می‌شویم

در دو جلسه قبل اشاره کردیم که PEG براساس وزن مولکولی حالت های فیزیکی مختلفی دارد ۱-مایع ۲-نیمه جامد ۳-جامد در داروسازی PEG نقش بسیاری دارد و در واقع آن چه ما به عنوان Co solvent یا کمک حلال در نظر می‌گرفتیم را PEG های مایع پوشش می‌دادند.

از Solid و Semi solid بیشتر در پمادها استفاده می‌شود. در قرص‌ها و کپسول‌ها از انواع جامد برای افزایش حاللت داروها استفاده می‌کنیم.

Liquid dispersion : پراکندگی ذرات جامد در مایع



Solid dispersion: پراکندگی ذرات جامد در جامد

PEG‌ها پلیمرهای محلول در آب اند. هر وزن مولکولی آن باشد فرقی ندارد، راحت در آب حل می‌شود. حدود ۴۴-۴۵٪ مواد، مشکل حلالیت دارند و اکثر اشکال دارویی ما به صورت جامدند (۵٪). اشکال دارویی به صورت قرص و کپسول اند. (لذا یکی از راه‌های افزایش حلالیت مواد برای به دست آوردن شکل جامد از آن‌ها، این است که آن مواد را همراه با PEG‌ها در پروسه ای مثل ذوب کردن ببریم. مثال داروهایی را که نسبت به حرارت حساس نیستند را با PEG.24444، به دمای ذوب می‌بریم و سریع سرد می‌کنیم اگر مواد را سریعاً از حالت جامد به حالت مایع درآوریم شکلی که به ما می‌دهد، شکل آمورف است و به صورت کریستال درنمی‌آید. مثال تراپونازول را که ترکیبی بسیار نامحلول است با PEG، همزمان ذوب می‌کنید یا همزمان در خاللی آلی حل می‌کنید و یک دفعه به صورت جامد در می‌آورید، در اینجا، فرمی که به دست می‌آوریم، آمورف است. فرم آمورف از لحاظ شیمیایی تغییری نمی‌کند.

Per-formulation

به دلیل اهمیت فوق العاده خواص مواد مختلف، قبل از فرمولاسیون دارو، فازی تحت عنوان Per-formulation وجود دارد که به بررسی خواص فیزیکی و شیمیایی مواد مختلف از قبیل حلالیت، نقطه ذوب، شکل کریستال، پایداری، حساسیت به PH مختلف و اثر PH بر حلالیت و پایداری دارو، میزان و محل جذب دارو و اثر رطوبت بر آن می‌پردازد. با انجام دقیق این فاز به فرمولاسیون منطقی ای خواهیم رسید. مثلاً در یک نوع از دارو، محصول شرکتی بهتر از شرکت دیگر است که این برتری علاوه بر کیفیت مواد اولیه وابسته به فرمولاسیون خوب دارو است. بر همین اساس کارخانه‌های بزرگ داروسازی که مدعی فرمولاسیون بهتر و در نتیجه اثربخشی بهتر هستند بر روی محصولات خود اسامی برنده یا برنده ژنتریک می‌گذارند تا بازار بهتری داشته باشند. در باره منطق فرمولاسیون خواص فیزیکو شیمیایی مواد و... صحبت می‌کند مثلاً اگر بروفن شرکت X به اندازه کافی موثر نیست یعنی از فرم کریستالی مناسب آن استفاده نشده.

► در کنار فرمولاسیون، نوع بسته بندی فرمولاسیون نیز حائز اهمیت است.

Excipient

در اجزای ترکیبی فرمولاسیون علاوه بر جزء موثر یا فعال اجزای دیگری هم وجود دارد که غیرفعالند ولی برای تهیه شکل دارویی خوب، مورد نیاز هستند که به این اجزا غیرفعال Excipient گفته می‌شود. اشکال دارویی که در آن فقط ماده موثره دارویی وجود داشته باشد، به ندرت وجود دارد و حالیتی ایده آل محسوب می‌شود. عمدتاً عارضه‌ای که رویت می‌شود به خاطر ماده موثره استولی ممکنه به خاطر فرمولاسیون غلط هم باشد.

► ماده جانبی Safe است، سمی نیست و اثر فارماکولوژیک ندارد پس Active (فعال) نیست

در اکثر داروها، یک ماده موثره بیشتر نداریم مثل آموکسی سیلین، ولی در برخی داروها مثل کوآموکسی کلاؤ، می‌تواند ماده موثره بیشتر از یک نوع باشد. اشکال دارویی که در آن فقط ماده موثره دارویی وجود داشته باشد بندرت وجود دارد. مثل داروی استنشاقی بودزوناید (Budesonide)، سالمترول (گشادکننده برونشن)، آسپیرین، استامینوفن و کافثین، فلوتیکازون (کاهش دهنده التهاب).

ما به عنوان فرمولاتور لازم است هم شرکت‌هایی که در زمینه ماده اولیه کار می‌کنند و هم شرکت‌هایی که روی ماده جانبی کار می‌کنند را خوب بشناسیم که این نکته می‌تواند بیانگر اهمیت مواد جانبی باشد.

Ingredient+ingredient+ingredient+ingredient+...



Active



Non-active(Excipient)



در برخی داروها مثل پودر خشک استنشاقی سالبوتامول به همراه ماده اولیه یک ماده غیرفعال بیشتر وجود ندارد(ماده لاکتوز) حال آنکه در برخی دیگر به خصوص کرم های موضعی امکان دارد بیش از بیست نوع ماده جانبی وجود داشته باشد.

کتاب "Handbook of pharmaceutical excipients" شامل لیست Excipient های مختلف و پرکاربرد و اسامی شرکت هایی که این Excipient را ارائه می دهند است.

انواع Excipients:

Solvent.1

Co-solvent.2

Filler.3

Vehicle.4

Carrier.5

حلال (solvent)

آب و روغن ها پر مصرف ترین مواد مورد استفاده در فرمولاسیون حلال هاست. اگر داروی ما در آب حل نشد از پایه‌ی روغنی استفاده می شود. مثلا در فرآورده‌های تزریقی بسیاری از فرآورده‌های دارویی به صورت محلول و مایع هستند. یعنی ماده موثره در حلال، حل شده است. این داروی محلول به طرق مختلف استفاده می شود از جمله به صورت خوارکی(شربت،...، تزریقی، قطره چشمی،...).

صرف دارو به صورت محلول از مزایای زیادی برخوردار است. از جمله آن جذب و اثربخشی بهتر دارو است. هم چنین مصرف دارو به صورت محلول برای نوزادان و افراد سال خورده که توانایی بلع خوبی ندارند راحت‌تر است.

در تزریق وریدی حتما دارو باید به صورت محلول باشد در غیر این صورت بیمار با مشکلاتی نظیر آمبولی قلبی و ریوی مواجه می شود. فقط در صورتی از فرم غیر محلول در تزریق استفاده می کنیم که ابعاد در حد نانو باشد.

اگر سوسپانسیون به بیمار تزریق شود، بیمار را خواهد کشت مگر اینکه نانو سوسپانسیون باشد. ساده‌ترین مثال برای حلال‌ها، آب است. آب مورد استفاده در صنایع دارویی باید خالص، کنترل میکروبی شده و ... باشد.

در آزمایشگاه اشکال دارویی از آب مقطر و در نانوتکنولوژی از آب دو بار تقطیر شده استفاده می کنند. هر چه فرآورده حساس‌تر باشد یا با فناوری‌های خاصی مثل نانوتکنولوژی که حساس‌تر است تهیه شده باشد، کیفیت آب از اهمیت بیشتری برخوردار خواهد بود.

مثال برای نانو باید ذرات آب detect شوند بر حسب نوع کار و میزان حساسیت آن، نوع آب به خصوص برای تزریق اهمیت پیدا می کند. اگر می خواهیم نانو کار کنیم نوع آب یونیزه کاربرد دارد نه انواع دیگر چون در detect ماده دارویی اختلال ایجاد می کند(با ایجاد ذرات درشت). اگر نشود از آب استفاده کرد، پایه‌ی روغنی اضافه می کنیم. ۴۰ تا ۴۵ درصد مواد دارویی این طورند.

در صنعت اصطلاحی است تحت عنوان Water for injection(آب برای تزریق) بدیهی است که آب برای تزریق باید استریل باشد یعنی باید یک فرآیند اضافی برای کشتن میکروب ها طی شود.

روی برخی ظروف نوشته شده Bacteriostatic water for injection یعنی به آب استریل یک ماده ضد میکروبی هم افزوده می شود. این مورد، آن زمان اهمیت دارد که چندین بار از ظرف (مثلاً ویال) با سوزن آب بیرون می کشیم، پس آب حتما باید دارای ماده ضد میکروبی باشد. چون تمام مواد در آب حل نمی شوند گاهی از روغن کنجد و بادام به عنوان حلال استفاده می شود.

این موضوع در صنعت اهمیت زیادی دارد. زیرا در هر صورت دارو باید بتواند در مایعات بیولوژیک بدن به صورت محلول درآید تا اثربخشی داشته باشد. پس وقتی با مواد نامحلول در آب سروکار داریم باید از اشکال دارویی، طراحی‌ها و مواد جانبی خاصی استفاده کنیم تا بتوانیم این مواد را به فرم محلول درآوریم. یکی از انتخاب‌هایی که در این مسیر داریم استفاده از حلال‌های غیر آبی و پایه‌های روغنی است.



در تزریق IV حتما محلول آبی و در تزریق IM ، محلول روغنی (که تزریقات در دنکی دارند) استفاده می شود. بنابراین سعی می شود تا ماده به صورت محلول در آب در بیاید. از محلول های روغنی اصولا در پمادها و کرم ها استفاده می شود . حلال های روغنی که معمولاً مورد استفاده قرار می گیرند عبارتند از:

Hydrogenated caster oil-۱ (روغن کرچک هیدروژنه)

Soya oil-۲ (روغن دانه سویا)

Cotton seed oil -۳ (روغن دانه ی پنبه)

داروها با توجه به رفتار از نظر حلالیت و جذب به چهار دسته تقسیم می شوند
۱- آن هایی که حلالیت خوبی دارند.

الف- جذب خوبی هم دارند مانند سالبوتامول

ب- آن هایی که جذب خوبی ندارند مانند جنیامايسین

۲- حلالیت خوبی ندارند:

الف- جذب خوبی دارند مانند اتیراکونازول

ب- جذب خوبی ندارند مثل داروی ضد سرطان پکی تاکسل

كمک حلال ها (Co-solvent)

در فراورده های تزریقی ، کرم، امولسیون، خوراکی و ... CO-SOLVENT رogen افزوده نمی شود.

در واقع کمکی است. مثل الكل. حلالی است که در آب حل می شود.

PEG، گلیسرین و ... عمدہ مواد مصرفی ما جامدند پس لزوماً انحلال آن ها اهمیت ویژه ای دارد. ممکن است برای بهبود وضعیت پایداری مصرف شود. مثلاً در محلول ها ماده در آب حل می شود ولی... خیلی POLAR COSOLVENT است با کاهش پلاریته ممکن است هم افزایش پایداری بده هم افزایش حلالیت.

هنگامی که مشکل حلالیت در آب وجود داشته باشد و یا محلول حاصل ناپایدار باشد می توان از دسته ای از مواد جانبی به نام کمک حلال استفاده کرد. کمک حلال ها، حلال های آلی قابل امتزاج با آب هستند که به منظور افزایش حلالیت و پایداری به فرمولاتیون اضافه می شوند . در بحث دارو، مفهوم چگالی وجود ندارد و تمام داروها تقریباً بر سطح آب قرار می گیرند. در الگزیر ها (Elixir) که محلول های شیرین هیدروالکلی هستند (حاوی تا ۴۰٪ الکل + ۵٪ شکر) اتانول مورد استفاده کمک حلال ها است. از کمک حلال ها می توان به به اتانول (Ethanol)، پروپیلن گلیکول (Propylene glycol) (Glycerin)، گلیسرین (PEG) و PolyEthylene Glycol (PEG) را نام برد. (سه موردی که زیر آن ها خط کشیده شده به خصوص در مورد فرآورده های تزریقی کاربرد دارند)

مقایسه شربت و الگزیر

شربت: محلول غلیظ یا نزدیک به اشباع از سوکروز (شکر، Syrup)

الگزیر: محلول هیدروالکلی داروه

