

Solid dispersion technique to enhance the solubility of poorly water-soluble drugs

Arezou Mashak, Hamid Mobedi

Department of Novel Drug Delivery Systems, Iran Polymer and Petrochemical Institute,
Tehran, Iran, P.O. Box: 14965/115

Abstract

The solubility and permeability of drugs are the most important biopharmaceutical properties that effect their bioavailability. In the Biopharmaceutics Classification System (BCS), there are a large number of active pharmaceutical ingredients (APIs) with low solubility (BCS classes II and IV) that are only a minority on the market. Therefore, it is necessary to offer a solution for increasing thier solubility. There are many preparation methods to enhance the solubility and dissolution rate of drugs and thereby absorption in the gastrointestinal tract. Among them, solid dispersion method is considered one of the most important methods. Since 1960s, the development of pharmaceutical formulations based on the solid dispersion method has undergone great progress. Solvent-based and melting methods can be mentioned for the preparation of drug-containing systems. The use of different carriers from a single polymeric carrier to multiple carriers containing emulsifier in the design of solid dispersion formulations has led to the improvement of the stability and performance of these systems. In this article, the solid dispersion technique for the preparation of pharmaceutical formulations is introduced, and also a summary of the preparation methods and the recent advances in this field will be reviewed.

Key words: solid dispersion systems, poor water solubility drugs, hydrophilic polymers, solvent evaporation method, solubility.

کاربرد تکنیک پراکندگی جامد برای افزایش حلالیت داروهای کم محلول

در آب

آرزو مشاک، حمید موبدي

تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، گروه سامانه های نوین دارورسانی

صندوق پستی ۱۴۹۶۵/۱۱۲

پیام نگار مؤلف مسئول مکاتبات: a.mashak@ippi.ac.ir

چکیده

حلالیت و نفوذپذیری داروها از مهمترین خواص هر دارو می باشند که بر فراهمی زیستی آنها تأثیر می گذارد. در جدول طبقه بندی زیست داروها (BCS) تعداد زیادی از مواد فعال دارویی با انحلال پذیری کم (گروه I و II) قرار دارند که بندرت به بازار مصرف عرضه شده اند. بنابراین لازم است راه حلی برای افزایش حلالیت این نوع داروها ارائه شود. روش های زیادی برای فرموله کردن داروهای نامحلول در آب با هدف افزایش انحلال پذیری و بواسطه آن افزایش جذب دارو در دستگاه گوارش ارائه شده است از این میان روش پراکندگی جامد یکی از مهمترین روش ها محسوب می شود. از دهه ۱۹۶۰ میلادی، توسعه فرمولاسیون های دارویی بر پایه روش پراکندگی جامد دستخوش پیشرفت های چشمگیری شده است. برای تهیه سامانه های حاوی دارو می توان به رویکردهای مبتنی بر حلal و روش مذاب اشاره کرد. کاربرد بسترهای مختلف از یک حامل پلیمری منفرد تا حامل های چندتایی حاوی امولسیفایر در طراحی فرمولاسیون پراکندگی جامد منجر به بهبود پایداری و عملکرد این سامانه ها شده است. در این مقاله کاربرد تکنیک پراکندگی جامد برای تهیه فرمولاسیون های دارویی معرفی شده و همچنین خلاصه ای از روش تهیه و پیشرفت های اخیر در این زمینه مروج خواهد شد.

کلمات کلیدی: سامانه های پراکندگی جامد، داروهای کم محلول در آب، پلیمرهای آبدوست، روش تبخیر حلal، انحلال پذیری.

تجویز خوراکی دارو، به دلیل سادگی و راحتی مصرف یک روش ارجح و محبوب محسوب می‌شود. اشکال دارویی خوراکی نسبت به دیگر روش‌ها دارای مزایایی همچون پایداری، دوز مصرفی دقیق‌تر و مراحل تولید ساده‌تر هستند. بزرگترین چالش برای توسعه اشکال خوراکی در برخی داروها، حلایلت دارو است. برای جذب بهتر داروها و افزایش فراهمی زیستی در بدن ضروری است ابتدا آنها حل شوند. بنابراین برای افزایش اثربخشی دارو و رسیدن به غلظت خونی مناسب هر دو فرایند انحلال و نفوذ از غشای دستگاه گوارش به درون جریان خون از اهمیت برخوردار است. حدود ۷۰ تا ۹۰ درصد از هویتها شیمیایی جدید (new chemical entity) و داروهای در حال توسعه در دسته داروهای کم محلول قرار دارند. برای غلبه بر مشکل کاهش جذب و به واسطه آن کاهش فراهمی زیستی این دسته از داروها، تحقیقات بر دو زمینه متمرکز شده است: اول بهبود فراهمی زیستی با افزایش حلایلت و سرعت انحلال‌پذیری داروها و دوم افزایش نفوذ پذیری [۱-۲].

سیستم طبقه‌بندی زیست داروها BCS (Biopharmaceutics Classification System) که توسط آمیدون (Amidon) ارائه شده است اهمیت انحلال‌پذیری داروها در آب و نفوذ آنها را نشان می‌دهد. در این تقسیم‌بندی مواد فعال دارویی به چهار گروه تقسیم می‌شوند (شکل ۱) [۳-۴]: گروه اول (I) شامل داروهایی با انحلال‌پذیری و نفوذ بالا، گروه دوم (II) شامل داروهایی با انحلال‌پذیری کم و نفوذ بالا، گروه سوم (III) شامل داروهایی با انحلال‌پذیری بالا و نفوذ کم و گروه چهارم (IV) شامل داروهایی با انحلال‌پذیری و نفوذ کم.

داروهای زیادی به گروه دوم و چهارم تعلق دارند که جهت توسعه و بهبود فراهمی زیستی آنها مورد توجه گروه‌های تحقیقاتی بسیار قرار گرفته اند.



شکل ۱- دسته بندی بیوفارماسیوتیکس مواد فعال دارویی (BCS) [۴].

حالیت، میزان حل شدن یک ماده در یک حلال است. انحلال یک دارو به شکل فیزیکی، خصوصیات ذاتی آن و همچنین نوع حلال مورد استفاده در دما و فشار معین بستگی دارد. از عواملی که می‌تواند بر انحلال پذیری مواد اثر بگذارد اندازه ذره می‌باشد. نسبت مساحت سطح به حجم، فاکتوری موثر می‌باشد به طوری که این نسبت با کاهش اندازه ذره افزایش یافته و موجب انحلال پذیری بیشتر به واسطه افزایش برهم کنش دارو/حلال می‌شود. شرایط محیط انحلال مانند دما و فشار و همچنین قطبیت مولکولی دارو نیز بر حالیت تاثیرگذار هستند. بلورینگی یکی دیگر از فاکتورهای موثر بر انحلال پذیری است. داروهایی که اشکال بلوری مختلفی دارند انحلال پذیری متفاوتی نشان می‌دهند چرا که هر شکل کریستالی خواص فیزیکو-شیمیایی مشخصی دارد که می‌تواند تاثیراتی بر انحلال پذیری داشته باشد.

عوامل فیزیکو-شیمیایی و فیزیولوژی موثر بر انحلال پذیری دارو در دستگاه گوارش توسط درسمان (Dressman) و همکاران مطابق جدول ۱ ارائه شده است [۵].

جدول ۱- عوامل فیزیکوشیمیایی و فیزیولوژی موثر بر انحلال پذیری دارو در دستگاه گوارش [۵].

پارامتر	عامل فیزیکوشیمیایی	عامل فیزیولوژی
مساحت سطح دارو	اندازه ذره ای، ترشوندگی	سورفکتانت های موجود در معده
ضریب نفوذپذیری دارو	وزن مولکولی	ویسکوزیته محتويات لومینال
ضخامت لایه مرزی		الگوی تحرک و سرعت سیال
حالیت	آب دوستی، ساختار کریستالی	اسیدیته و ظرفیت بافری ترکیبات غذایی
غلظت داروی حل شده		نفوذپذیری
محتويات دستگاه گوارش		ترشحات مایعات تعجیز شده

افزایش انحلال پذیری دارو

رویکردهایی که در مراجع مختلف برای بهبود حالیت پیشنهاد شده شامل اصلاح شیمیایی، فیزیکی و تغییرات فرمولاسیونی می‌باشند. در رویکرد شیمیایی اصلاح ساختار مولکولی دارو مانند ایجاد گروههای قطبی مورد توجه قرار گرفته است. این واحدهای شیمیایی جدید می‌توانند توانایی و فارماکوکینیتیک متفاوتی نشان بدهند. تشکیل نمک، هیدرولزی، روش‌های نانوتکنولوژی، تهیه سامانه‌های دارورسانی پایه لیپیدی از روش‌های شیمیایی بهبود حالیت می‌باشند. در رویکرد فیزیکی افزایش انحلال پذیری دارو، تحقیقات بر کاهش اندازه ذره‌ای دارو متمرکز است. با کاهش اندازه ذره و افزایش سطح تماس ذرات دارو، انحلال پذیری افزایش می‌یابد. همچنین برای تغییر در فرمولاسیون، از کمک حلال‌های مختلف یا سورفکتانت‌ها استفاده می‌شود. علاوه بر این روش‌ها، افزایش انحلال پذیری از طریق کمپلکس‌سازی، اصلاحات بلورینگی، روش‌های پراکندگی جامد و مایع-جامد (Liquisolid) مورد توجه بسیار قرار گرفته اند [۷-۶]. از آنجا که انحلال پذیری شکل آمورف دارو بیشتر از فرم کریستالی آن است طیف وسیعی از تحقیقات بر دستیابی به محصولات پایدار آمورف متمرکز است. در عمل هر کدام مشکلات جانبی خاص خود را داردند که استفاده از آنها در مقیاس صنعتی را محدود کرده است [۸].

تکنیک پراکندگی جامد

تکنیک پراکندگی جامد یکی از بهترین رویکردها برای بهبود انحلال‌پذیری داروهای کم محلول و افزایش فراهمی

زیستی است. این تکنیک توسط سکیگوچی (Sekiguchi) و همکاران برای اولین بار در سال ۱۹۶۱ میلادی معرفی

شد. در این تحقیق مخلوط یوتکنیک سولفاتیازول برای افزایش جذب دارو مورد استفاده قرار گرفت [۹].

اصطلاح پراکندگی جامد به محصولاتی اشاره دارد که شامل پراکندگی یک یا چند ماده فعال در یک حامل بی اثر در

حالت جامد می باشد که توسط روش مذاب، تبخیر حلal و یا ذوب- حلal تهیه شده است [۱۰]. بدین ترتیب ساختار

کریستالی داروها با پراکنده شدن در ماتریس پلیمر بهم می ریزند، و به شکل آمورف تبدیل می شوند. از آنجا که

انحلال‌پذیری فرم آمورف دارو بیشتر است سرعت انحلال بالا می رود. لازم به توضیح است که در روش پراکندگی

جامد، دارو می تواند به صورت مولکولی، میکروکریستال یا کلوئیدی باشد، که به فرمولاسیون و فرآیند آماده سازی آن

بسیگی دارد. ماتریس پلیمری به عنوان یک حامل آب دوست می تواند بر خواص نهایی سامانه پراکندگی جامد مانند

پایداری، سینتیک رهایش دارو، منحنی انحلال، و غیره موثر باشد. وقتی سامانه های تهیه شده در محیط آبی قرار

می گیرند حامل پلیمری که قدرت حل شوندگی بالاتری دارند حل شده و دارو به صورت ذرات کلوئیدی خیلی ریز آزاد

می شوند [۱۱]. اهداف اولیه استفاده از تکنیک پراکندگی جامد در داروسازی عبارتند از: (الف) افزایش حلایت دارو،

(ب) افزایش پایداری دارو، (ج) پوشاندن طعم تلخ دارو، (د) دستیابی به پروفایل رهایش مطلوب دارو [۱۲].

در طراحی یک سامانه پراکندگی جامد علاوه بر دو جزء اصلی پلیمر و دارو از سایر افروندنی ها به ویژه سورفکتانت ها

نیز استفاده می شود. پلیمر ها نقش عمدی ای در فرمولاسیون پراکندگی جامد ایفا می کنند. آنها می توانند آبدوست یا

آبگریز یا متورم شونده در آب باشند. بسته به ویژگی شان می توان از آنها به عنوان بازدارنده یا تقویت کننده رهایش

استفاده کرد. از معیارهای انتخاب حامل می توان به زیست سازگاری، غیر سمی بودن، خصلت انحلال‌پذیری و تورمی

آنها، پایداری حرارتی، سازگاری شیمیایی با دارو و همچنین صرفه اقتصادی اشاره کرد. پلیمرهای مختلفی از جمله

مشتقهای سلولزی مانند اتیل سلولز، هیدروکسی پروپیل سلولز، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، هیدروکسی پروپیل متیل

سلولز استات سوکسینات، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز فتالات و همچنین سالو پلاس (Soluplus)، کوپلیمری شامل

پلی اتیلن گلیکول، پلی وینیل کاپرولاکتام و پلی وینیل استات)، او در ازیت، پلی اتیلن گلیکول و پلی وینیل پیرولیدون

برای ساخت این سامانه ها مورد استفاده قرار می گیرند [۸].

آنچه که در طراحی سامانه پراکنده‌گی جامد در راستای حصول سامانه کارآمد باید در نظر گرفته شود شامل حلالیت

(برای داروی کریستالی) و قابلیت امتراج (برای داروی آمورف) در پلیمر است که مستقیماً به تثیت داروی آمورف در

برابر کریستالیزاسیون بر می گردد. بنابراین، برای دانشمندان داروسازی ارزیابی منطقی حلالیت و امتراج پذیری به منظور

انتخاب فرمولاسیون بهینه و تدوین شرایط نگهداری از طریق افزایش پایداری فیزیکی، اهمیت دارد [۱۳].

در یک سامانه پراکنده‌گی جامد امکان تشکیل فرم آمورف دارو از نقاط قوت محسوب می شود. همان طور که قبل از نیز

اشاره شده، مولکولهای دارو در فرم آمورف نسبت به اشکال کریستالی انحلال پذیری بیشتری دارند. عامل تغییرات

مربوط به اشکال کریستالی دارو در ماتریس ها برهمکنش های پلیمر/دارو است. بطور کلی برهمکنش های برگشت پذیر

و برگشت ناپذیر از فعل و انفعالات فیزیکی و شیمیایی در ماتریس های پلیمر/دارو ناشی می شوند. پدیده جذب

فیزیکی، تأثیر نیروهای الکترواستاتیک، پیوند هیدروژنی و برهمکنش های واندروالس از جمله برهمکنش های

برگشت پذیر هستند در حالیکه فعل و انفعالات شیمیایی مانند تبادل یونی، پروتوناسیون، کمپلکس شدن از جمله

برهمکنش های برگشت ناپذیر محسوب می شوند [۱۴].

در طراحی یک سامانه بارگذاری دارو، پایداری و عملکرد انحلال پذیری فاکتورهای مهمی محسوب می شوند [۱۳]. در

جدول ۲ به نقش برخی از خواص دارو مانند نقطه ذوب، برهمکنش های بین مولکولی، سهولت تشکیل شیشه ای

جدول ۲ به نقش برخی از خواص دارو مانند نقطه ذوب، برهمکنش های بین مولکولی، سهولت تشکیل شیشه ای

فازی (logP) در انتخاب نوع پلیمر به عنوان بستر سامانه‌ی پراکنده‌گی جامد اشاره شده است [۱۵].

جدول ۲- نقش خواص دارو در انتخاب نوع پلیمر به عنوان بستر سامانه‌ی پراکندگی جامد

خاصیت دارو	PVP	PEG	HPMC	سالوپلاس	کوپویدون	HPMCAS
نقشه ذوب						
زیاد	✓	✗	✓	✓	✓	✗
کم	✗	✓	✗	✓	✓	✓
برهمکنش‌های درون مولکولی						
پیوند مولکولی	✓	✗	✓	✓	✓	✓
سهولت تشکیل شیشه‌ای						
غنى	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ضعیف	✓	✓	✓	✓	✓	✗
توانایی جذب آب بر سطح						
زیاد	✗	✓	✗	✓	✓	✓
کم	✓	✓	✗	✓	✓	✓
$\text{Log}(P)$						
زیاد	✗	✗	✗	✓	✗	✓
کم	✓	✓	✓	✓	✓	✓
طبقه‌بندی تکنیک پراکندگی جامد						

روش‌های مختلفی برای طبقه‌بندی سامانه‌های تهیه شده به روش پراکندگی جامد توسط محققین ارائه شده است. چیو (Chiou) و ریگلمان (Reigelman) پراکندگی‌های جامد را به شش دسته طبقه‌بندی کردند: رسوبات آمورف در حامل کریستالی، مخلوط‌های ساده یوتکتیکی، محلول‌های جامد، محلول‌ها و سوسپانسیون‌های شیشه‌ای، تشکیل کمپلکس و ترکیبی از پنج نوع قبلی [۱۰].

رویکرد دیگر برای طبقه بندی سامانه های پراکندگی جامد بر اساس پیشرفت دانش و پیچیدگی آنها است. در این طرح

طبقه بندی چهار نسل براساس حامل های مورد استفاده معرفی شده است [۱۶]:

نسل اول:

در نسل اول، سامانه های پراکندگی جامد توسط حامل های کریستالی توسعه یافته اند. برای تهیه این سامانه ها از حامل های بلوری مانند قند و اوره استفاده شده است. همانطور که ذکر شد اولین سامانه پراکندگی جامد برای کاربردهای دارویی توسط سکیگوچی و همکاران گزارش شده است. سامانه تهیه شده از مخلوط یوتکتیک سولفاتیازول در بستر اوره بدست آمد. مخلوط یوتکتیک مخلوطی از دو یا چند جزء است که اگرچه برای تشکیل یک ساختار جدید برهمکنش نمی کنند، اما در نسبت های معین سامانه ای را تشکیل می دهند که در دمای پایین تر از دمای ذوب هر یک از اجزای آن ذوب می شود. متداول ترین روش برای تهیه مخلوط یوتکتیک، خنک کردن سریع مخلوط مذاب اجزاء است. در چنین مخلوط های جامد یوتکتیکی، داروهایی با حلایت آبی کم معمولاً به صورت ذرات کریستالی بسیار ریز معلق در حامل های آبدوست وجود دارند. بنابراین، دو عامل بر رفار انحلال یک داروی فرموله شده در این مخلوط تأثیر می گذارند، کاهش اندازه ذرات و ادغام آن در یک حامل پلیمری آبدوست. این موضوع مبنای استفاده از سامانه پراکندگی جامد برای بهبود انحلال دارو بود. به دنبال این مفهوم، ماتریس های پلیمری مختلف به عنوان حامل های بالقوه مورد بررسی قرار گرفتند [۹].

از معایب این روش عدم سازگاری دارو و برخی حامل ها می باشد که منجر به افزایش انحلال پذیری دارو نخواهد شد. همچنین این سامانه ها به دلیل پایداری ترمودینامیکی نمی توانستند دارو را به سرعت اشکال آمورف آزاد کنند [۱۷].

نسل دوم:

از پلیمرهای آمورف برای تهیه سامانه ها نسل دوم استفاده می شود. در مقایسه با نسل اول که حاوی فرم بلوری دارو هستند این سامانه ها با تبدیل دارو به فرم آمورف انحلال پذیری را افزایش می دهند. در این دسته از سامانه ها از پلیمرهای مختلف همچون PEG، PVP، پلی متاکریلاتها، هیدروکسی پروپیل متیل سلوژ (HPMC)، اتیل سلوژ، هیدروکسی

پروپیل سلولز و سیکلودکستران استفاده می شود. حامل های آمورف علاوه بر افزایش ترشوندگی و بهبود پراکندگی

دارو در ماتریس از فرایند تبلور مجدد و تشکیل رسوب جلوگیری می کنند.

در تحقیقی که توسط سوزوکی و همکاران انجام شده سامانه های پراکندگی جامد ملوکسیکام را با استفاده از حامل

پلیمری HPMC، پلی آکریلات ها و پلی متاکریلات ها تهیه کردند. نتایج نشان داد که با تشکیل فرم آمورف، انحلال

پذیری دارو افزایش یافته است [۱۸].

نسل سوم:

پیشرفت ها در توسعه سامانه های پراکندگی جامد منجر به فرمول بندی نسل سوم متشکل از ترکیب پلیمر هایی با خواص

سورفکتانت یا مخلوطی از پلیمر های آمورف و سورفکتانت های مختلف، شده است. نسل سوم مشابه نسل قبلی و

پراکندگی های آمورف هستند، اما ماهیت سورفکتانت حامل ها اجازه می دهد تا رفتار سامانه های پراکندگی جامد را

با افزایش سرعت انحلال، بهبود پایداری و جلوگیری از رسوب در شرایط فوق اشباع بهبود بخشدند. سورفکتانت ها یا

امولسیفایرها می توانند خود نقش حامل را داشته باشند و یا به عنوان افزوondنی در فرمولاسیون استفاده شوند. علاوه بر این،

اختلاط بهتر دارو و حامل، و جلوگیری از تبلور مجدد دارو با استفاده از سورفکتانت ها با ساختار آمفیفیلیک میسر می

شود. همچنین این مواد می توانند با جذب لایه بیرونی ذرات دارو یا تشکیل میسل ها برای کپسوله کردن داروها،

ترشوندگی داروها را افزایش داده و از رسوب آنها به دلیل شرایط فوق اشباعی جلوگیری کنند. سرعت انحلال، درجه

فراهرمی زیستی و پایداری عمدتاً به دلیل فعالیت سطحی افزایش می یابد. متداول ترین سورفکتانت های مورد استفاده

ژلوسیر (gelucire) ۱۴/۴۴، کامپریتول ATO۸۸۸، پولوکسامر و اینوتک (inutec SP1) SP1 هستند. سایر

سورفکتانت ها و امولسیفایرها که به عنوان افزوondنی نیز استفاده شده اند عبارتند از ساکارز لورات، تؤین ۸۰ D-α

توکوفریل پلی اتیلن گلیکول ۱۰۰۰ سوکسینات و سدیم لوریل سولفات [۱۷].

نسل چهارم:

این نوع پراکندگی ها را می توان پراکندگی جامد جهت رهایش کنترل شده دارو نامید [۸]. سامانه های پراکندگی جامد

نسل چهارم با هدف بهبود عملکرد داروهای کم محلول در آب با نیمه عمر بیولوژیکی کوتاه و یا پنجه درمانی باریک

توسعه یافته اند. با توجه به اینکه پنجره درمانی فاصله ایمنی را بیان می کند که دامنه حداقل غلظت درمانی و سمیت دارو را در بدن نشان می دهد، هر چه پنجره درمانی باریک تر باشد برای اینکه غلظت دارو در بدن از این محدوده خارج نشود باید فواصل تجویز کم شود. در حالیکه سامانه های پراکندگی جامد نسل چهارم علاوه بر اینکه حلالیت دارو را بهبود می بخشدند، نفوذ دارو در محیط انحلال را به دلیل استفاده از پلیمرهای نامحلول یا متورم در آب به تاخیر می اندازد. بدین ترتیب تجویز مقدار کافی از دارو در یک دوره زمانی طولانی امکان پذیر خواهد شد. این امر دارای مزایایی مانند راحتی بیمار به دلیل کاهش دفعات مصرف، عوارض جانبی کمتر و اثر درمانی طولانی مدت است.

در سامانه های پراکندگی جامد، دارو به صورت همگن درون توده پلیمری پراکنده شده است از اینرو مکانیسم هایی که توسط آن دارو می تواند در سامانه های پراکندگی جامد نسل چهارم آزاد شود، نفوذ و فرسایش است. بدین ترتیب که رهایش دارو از طریق نفوذ یا عبور دارو از عرض ماتریس پلیمری امکان پذیر است. در روش دیگر نیز با فرسایش و تخریب ماتریس های پلیمری، دارو آزاد می شود [۱۷].

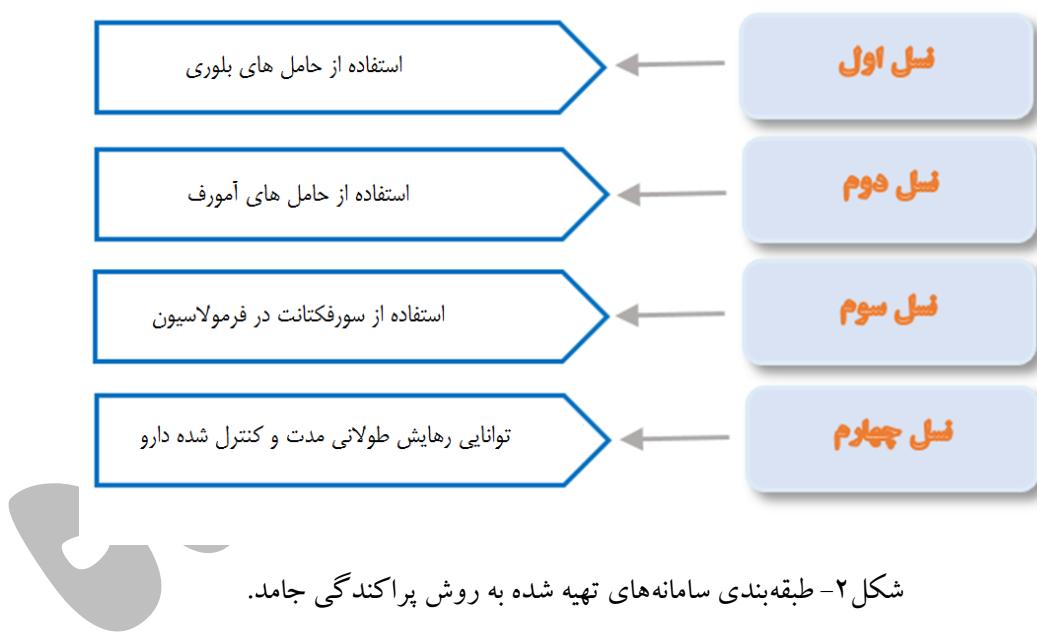
برای تهیه سامانه های پراکندگی جامد نسل چهارم می توان از پلیمرهایی مانند اتیل سلوزلز، هیدروکسی پروپیل متیل سلوزلز، او دراژیت RS، پلی(اتیلن اکسید)، کارباقول R و سالو پلاس R استفاده نمود. در حال حاضر چندین محصول از این سامانه ها به بازار عرضه شده اند و انتظار می رود تعداد آنها در سال های آینده به طور چشمگیری افزایش یابد. جدول ۳ محصولات تولید شده به روش پراکندگی جامد که توسط سازمان نظارتی FDA تایید شده را نشان می دهد [۱].

جدول ۳- مثال هایی از سامانه های پراکندگی جامد تجاری [۱].

نام محصول	دارو	پلیمر	روش تهیه	سال تایید
Cesamet	نایبلون	PVP	تبخیر حلal	۱۹۸۵
Sporanox	ایتراکونازول	HPMC	خشک کردن افشارهای	۱۹۹۲
Kaletra	لوپیناویر/ریتوناویر	PVP/VA	اکستروژن مذاب	۲۰۰۵
Zotress	اورولیموس	HPMC	خشک کردن افشارهای	۲۰۱۰

۲۰۱۱	هم رسوبی	HPMCAS	ومورافنیب	Zelboraf
۲۰۱۷	تبخیر حلال	Povidone	رگورافنیب	Stivarga
۲۰۱۷	اکستروژن مذاب	HPMC/ Co-povidone	گلکاپروویر / پیرن	Mavyret
تاسویر				
۲۰۱۹	تبخیر حلال	HPMC/ HPMCAS	تزراکافتور و	Symdeko
۲۰۲۰	اکستروژن مذاب	Co-povidone, Poloxamer	انکورافنیب	Braftovi

شکل ۲ طبقه‌بندی سامانه‌های تهیه شده به روش پراکندگی جامد را نشان می‌دهد.



شکل ۲- طبقه‌بندی سامانه‌های تهیه شده به روش پراکندگی جامد.

روش‌های تهیه سامانه‌های حاوی دارو با تکنیک پراکندگی جامد

برای تهیه محصولات با تکنیک پراکندگی جامد روش‌های مختلفی ارائه شده است. از این میان دو روش تبخیر حلال و ذوب بیشترین کاربرد را دارند. این دو روش در مقیاس آزمایشگاهی و صنعتی موفق عمل کرده‌اند. در روش تبخیر حلال، دارو و حامل در یک حلال یا مخلوطی از چند حلال حل شده و سپس با تبخیر آن سامانه تشکیل می‌شود.

برهم کنش مولکولی غیرکووالانسی بین مولکول های دارو و حامل در حین تبخير حلال، موجب تغییر در شکل کریستالی دارو و تشکیل محصول آمورف خواهد شد. در روش مذاب مولکول های دارو در پلیمر ذوب شده حل می شود و سپس با سرد کردن سامانه پراکندگی جامد آمورف تشکیل خواهد شد.

فرایندهای تبخير حلال و ذوب هر دو دارای مزایا و معایبی هستند که برای انتخاب مناسب ترین فرایند تولید باید در نظر گرفته شوند. قابل توجه است که فرایندهای مختلف تولید ممکن است محصولاتی با خواص متفاوت ایجاد کنند. بنابراین انتخاب مناسب فرایند تولید برای موقیت محصول بسیار مهم است. به دلیل اینکه در فرایند تبخير حلال از حرارت استفاده نمی شود احتمال تجزیه حرارتی دارو و حامل پلیمری وجود ندارد. علاوه بر این، در دسترس بودن گستره وسیعی از حلال های آلی امکان می دهد یک حلال یا مخلوطی از حلال ها انتخاب شوند که توانایی حل دارو و حامل را داشته باشد. از معایب این روش می توان عدم حذف کامل حلال های آلی از محصول نهایی و ایجاد سمیت را ذکر کرد. همچنین ممکن است تغییرات جزئی در شرایط مورد استفاده برای تبخير حلال منجر به تغییر زیادی در عملکرد محصول شود.

در روش مذاب عدم استفاده از حلال آلی یک مزیت است چرا که اینمی محصول و رعایت کیفیت و الزامات زیست محیطی را بهتر تضمین می کند. مهمترین عیب فرایند ذوب، احتمال تخریب برخی داروها در دمای بالا می باشد [۱۹، ۱۱، ۸].

بررسی فرآیندهای ذوب و تبخير حلال در مقیاس آزمایشگاهی

فرآیندهای ذوب و تبخير حلال در مقیاس آزمایشگاهی سریع و ارزان هستند و همچنین نیاز به مقادیر کم مواد اولیه و تکرار پذیری مناسب در فرآیندهای مقیاس کوچک از مزیت آنها محسوب می شود.

روش تبخير حلال:

فرایند تبخير حلال در مقیاس آزمایشگاهی براساس شرایط تبخیر و حذف حلال به چهار گروه تقسیم می شود:
الف- درجه حرارت بالا و فشار معمولی، ب- درجه حرارت بالا و فشار منفی، ج- خشک شدن با یخ، د- سیال های فوق

بحرانی (SCFs).[۸]

قالبگیری حلال به عنوان یک روش پر کاربرد شامل حل شدن دارو و حامل های پلیمری در یک حلال می باشد که پس از انتقال به یک ظرف مانند پتریدیش در دمای اتاق و فشار معمولی و یا قرار دادن در آون خلاء، حلال آن حذف می شود. از حلال هایی با دمای جوش پایین مانند اتانول، کلروفرم و یا مخلوطی از اتانول و دی کلرومتان استفاده می شود.

Spray با این حال احتمال باقیماندن حلال در فیلم های تهیه شده وجود دارد. از این رو روش خشک کردن افشه ای (drying) مناسب تر است. در این روش محلول دارو و پلیمر در جریان هوای گرم پاشیده شده و با تبخیر سریع حلال ذرات جامد کوچک همگن از حامل و دارو در حالت آمورف تهیه می شود.

استفاده از تبخیر کننده چرخان (Rotary evaporator) در مقیاس آزمایشگاه نیز مورد توجه قرار گرفته است. این روش علاوه بر تبخیر سریع حلال در شرایط خلاء، استفاده از حلال هایی با دمای جوش بالاتر مانند تراهیدروفوران، دی متیل فرمامید یا دی متیل سولفو کسید را امکان پذیر می کند.

در روش خشک کردن انجمادی (Freeze drying) یا لیوفیلتراسیون با انجماد محلول دارو/پلیمر و سپس کاهش فشار محیط خروج آب و حلال های موجود از فاز جامد از طریق فرآیند تصفید انجام می شود. استفاده از حلال های آلی در این روش محدود هستند، برای مثال در مراجع به ۲-۲-پروپانول، بوتانول، متانول، استونیتریل یا مخلوط آب و دی متیل سولفو کسید اشاره شده است.

استفاده از سیالات فوق بحرانی (SCF) برای ایجاد پراکندگی جامد مورد توجه قرار گرفته است. سیالات فوق بحرانی موادی هستند که تحت فشار و دمای خاصی ویژگی های حالت گازی و مایع را به طور همزمان نشان می دهند. البته تعداد کمی از مواد به دلیل دمای بحرانی مناسب می توانند در زمینه دارویی استفاده شوند. برای تهیه پراکندگی جامد از دی اکسید کربن به دلیل غیرسمی بودن، غیرقابل اشتعال بودن و همچنین داشتن صرفه اقتصادی بیشتر استفاده می شود [۸].

روش مذاب:

فرایند مذاب با حرارت دهی فرمولاسیون ها تا مرحله ذوب و سپس سرد کردن انجماد می شود. تکنیک های حرارت دهی و سرد کردن متغیرهای مهمی در تعیین خواص محصول نهایی محسوب می شود. برای حرارت دادن می توان از یک حمام آب یا یک صفحه داغ استفاده کرد. فرایند سرد کردن در مقیاس آزمایشگاهی می تواند با قرار دادن فرمولاسیون ها در

فریزر، استفاده از حمام یخ و یا هوای خنک انجام شود. استفاده از نیتروژن مایع یا حتی دمای اتاق نیز مورد توجه قرار گرفته است. همچنین روش اکستروژن مذاب بطور گسترده استفاده می‌شود. دارو و حامل که قبلًا مخلوط شده‌اند در دستگاه اکستروژن، بصورت مذاب درآمده و سپس با سرد کردن در دمای اتاق بصورت گرانول جمع‌آوری می‌شوند. با این روش می‌توان مقادیر چند گرم تا چند کیلوگرم را در مقیاس آزمایشگاهی تهیه کرد [۱۱، ۸].

در شکل ۳ روش‌های تهیه سامانه‌های حاوی دارو با روش پراکندگی جامد نشان داده شده است. همچنین جدول ۴ برخی تحقیقات انجام شده از کاربرد پراکندگی جامد در دارورسانی را نشان می‌دهد.



شکل ۳- روش‌های تهیه سامانه‌های پراکندگی جامد.

جدول ۴- کاربرد پراکندگی جامد در دارورسانی.

مرجع	دارو	روش مورد استفاده برای تهیه پراکندگی جامد	حامل پلیمری
[۲۰]	ایتراکونازول	تبخیر حلال	PVP acetate and HPMC acetate succinate
[۲۱]	آتورواستاتین	روش مذاب	Pluronic F127 and Pluronic F68
[۲۲]	داروناوایر	الکترپاشن کواکسیال	HPMC/PVP
[۳۲]	افاویرنر	خشک کردن افشارهای	Soluplus
[۲۴]	ایبوپروفن	اکستروژن مذاب داغ	Methacrylic acid ethyl acrylate co

[۲۵]	ایندومتاسین و دیپریدامول	اکستروژن مذاب داغ	HPMCAS, HPMC phthalate and Eudragit
[۲۶]	پاکلی تاکسل	خشک کردن افشارنه ای	OHPP, octenylsuccinate hydroxypropyl phyto glycogen
[۲۷]	کورکومین	تبخیر حلال	Poloxamer 407
[۲۸]	تلاپرویر	روش ورز دادن (Kneading)	HPMC, PVP, PEG
[۲۹]	بنزینیدازول	تبخیر حلال	Poloxamer 407

نتیجه گیری

با توجه به ویژگی های سودمند فرمولاسیون پراکندگی جامد، محققان آن را یکی از روش های بالقوه برای بهبود فراهمی زیستی خوارکی داروهای آبگریز می دانند. نقش پراکندگی جامد در توسعه داروسازی از این نظر پر اهمیت است که تعداد زیادی از داروها به دسته داروهای کم محلول در آب تعلق دارند و از طرف دیگر تکنیک های جدید معرفی شده برای تولید این نوع سامانه ها بطور چشمگیری در حال پیشرفت هستند. اما برای رسیدن به سامانه پراکندگی جامد ایده آل، غلبه بر چالش های موجود همچون توانایی تولید انبوه، پایداری فیزیکی سامانه ها و مقدار حامل مورد نیاز برای افزایش سرعت رهایش دارو ضروری است.

مراجع

- 1- Tambe S., Jain D., Meruva S.K., Rongala G., Juluri A., Nihalani G., and Mamidi H.K. et al., Recent Advances in Amorphous Solid Dispersions: Preformulation, Formulation Strategies, Technological Advancements and Characterization, *Pharmaceutics*, **14**, 2203, 2022.
- 2- Kanikkannan N., Technologies to Improve the Solubility, Dissolution and Bioavailability of Poorly Soluble Drugs, *J. Anal. Pharm. Res*, **7**, 00198, 2018.
- 3- Shah V.P. and Amidon G.L."G.L. Amidon, H. Lennernas, V.P. Shah, and J.R. Crison. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro

- Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability, *Pharm Res* **12**, 413–420, 1995—Backstory of BCS", *The AAPS J.*, **16**, 894-898, 2014.
- 4- Rautio J., Kumpulainen H., Heimbach T., Oliyai R., Oh D., Järvinen T., and Savolainen J., Prodrugs: Design and Clinical Applications, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **7**, 255-270, 2008.
- 5- Dressman J.B. and Reppas C., In Vitro-in vivo Correlations for Lipophilic, Poorly Water Soluble Drugs, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **11**, S73-80, 2000.
- 6- Tekade A.R. and Yadav J.N., A Review on Solid Dispersion and Carriers Used Therein for Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drugs, *Adv. Pharm. Bull.*, **10**, 359-369, 2020.
- 7- Ainurofiq A., Putro DS., Ramadhani DA., Putra GM., and Do Espirito Santo LDC., A Review on Solubility Enhancement Methods for Poorly Water-soluble Drugs, *J. Rep. Pharm. Sci.*, **10**, 137-47, 2021.
- 8- Vasconcelos T., Sara Marques S., Neves J., and Sarmento B., Amorphous Solid Dispersions: Rational Selection of a Manufacturing Process, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **100**, 85–101, 2016.
- 9- Sekiguchi K. and Obi N., Studies on Absorption of Eutectic Mixtures. I. A Comparison of the Behavior of Eutectic Mixtures of Sulphathiazole and that of Ordinary Sulphathiazole in Man, *Chem. Pharm. Bull.*, **9**, 866-72, 1961.
- 10- Chiou W.L. and Riegelman S., Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1281-1302, 1971.
- 11- Zhang X., Xing H., Zhao Y., and Ma Z., Pharmaceutical Dispersion Techniques for Dissolution and Bioavailability Enhancement of Poorly Water-soluble Drugs, *Pharmaceutics*, **10**, 74, 2018.
- 12- Malkawi R., Malkawi W.I., Al-Mahmoud Y., and Tawalbeh J., Current Trends on Solid Dispersions: Past, Present, and Future, *Adv. Pharmacol. Pharm. Sci.*, Article ID 5916013, 2022.
- 13- Qian F., Huang J. and Hussain M.A., Drug–Polymer Solubility and Miscibility: Stability Consideration and Practical Challenges in Amorphous Solid Dispersion Development, *J. Pharm. Sci.*, **99**, 2941-2947, 2010.
- 14- Karolewicz B., Górnjak A., Owczarek A., Nartowski K., Zurawska-Płaksej E., and Pluta J., Solid Dispersion in Pharmaceutical Technology. Part II. The Methods of Analysis of Solid Dispersions and Examples of their Application, *Polim. Med.*, **42**, 97-107, 2012.

- 15- Nair A.R., Lakshman Y.D., Krishna Anand V.S., Sree K.S.N., Bhat K., and Dengale S.J., Overview of Extensively Employed Polymeric Carriers in Solid Dispersion Technology, *AAPS Pharm. Sci.Tech.*, **21**, 1-20, 2020.
- 16- Kurmi R., Mishra D.K., and Jain D.K., Solid Sispension: A Novel Means of Solubility Enhancement, *J. Crit. Rev.*, **3**, 1-8, 2016.
- 17- Cid A.G., Simonazzi A., Palma S.D., and Bermudez J.M., Solid Dispersion Technology as a Strategy to Improve the Bioavailability of Poorly Soluble Drugs, *Ther. Deliv.*, **10**, 363–382, 2019.
- 18-Suzuki H., Yakushiji K., Matsunaga S., Yamauchi Y., Seto Y., Sato H., and Onoue S., Amorphous Solid Dispersion of Meloxicam Enhanced Oral Absorption in Rats with Impaired Gastric Motility, *J. Pharm. Sci.*, **107**, 446–452 , 2018.
- 19- Tan D.K., DavisJr D.A., Miller D.A., WilliamsIII R.O., and Nokhodchi A., Innovations in Thermal Processing: Hot-melt Extrusion and KinetiSol® Dispersing, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **21**, 1-20, 2020.
- 20-Zhang S., Lee T.W.Y., and Chow A.H.L., Thermodynamic and Kinetic Evaluation of the Impact of Polymer Excipients on Storage Stability of Amorphous Itraconazole, *Int. J. Pharm.*, **555**, 394-403, 2019.
- 21- Shaker M.A., Elbadawy H.M., and Shaker M.A., Improved Solubility, Dissolution, and Oral Bioavailability for Atorvastatin-Pluronic® Solid Dispersions, *Int. J. Pharm.*, 118891, 2019.
- 22- Smeets A., Koekoekx R., Ruelens W., Smet M., Clasen C., and Van den Mooter G., Gastro-resistant Encapsulation of Amorphous Solid Dispersions Containing Darunavir by Coaxial Electrospraying, *Int. J. Pharm.*, 118885, 2019.
- 23- Costa B., Sauceau M., Del Confetto S., Sescousse R., and Ré M.I., Determination of Drug-polymer Solubility from Supersaturated Spray-dried Amorphous Solid Dispersions: a Case study with Efavirenz and Soluplus®, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **142**, 300-306, 2019.
- 24- Mathers A., Hassouna F., Malinova L., Merna J., Růžička K., and Fulem M., Impact of Hot-Melt Extrusion Processing Conditions on Physicochemical Properties of Amorphous Solid Dispersions Containing Thermally Labile Acrylic Copolymer, *J. pharm. Sci.*, **109**, 1008-1019, 2019.
- 25- Kawakami K., Suzuki K., Fukiage M., Matsuda M., Nishida Y., Oikawa M., and Fujita T., Impact of Degree of Supersaturation on the Dissolution and Oral Absorption Behaviors of Griseofulvin Amorphous Solid Dispersions, *J. Drug Del. Sci. Technol.*, 101172, 2019.

- 26- Xie Y. and Yao Y., Incorporation with Dendrimer-like Biopolymer Leads to Improved Soluble Amount and in Vitro Anticancer Efficacy of Paclitaxel, *J. Pharm. Sci.*, **108**, 1984–1990, 2019.
- 27- Silva de Sá I., Peron A.P., Leimann F.V., Bressan G.N., Krum B.N., Fachinetto R., Pinela J. et al, In Vitro and in Vivo Evaluation of Enzymatic and Antioxidant Activity, Cytotoxicity and Genotoxicity of Curcumin-loaded Solid Dispersions, *Food Chem. Toxicol.*, **125**, 29–37, 2019.
- 28- Xiong X., Zhang M., Hou Q., Tang P., Suo Z., Zhu Y., and Li H., Solid Dispersions of Telaprevir with Improved Solubility Prepared by Co-milling: Formulation, Physicochemical Characterization, and Cytotoxicity Evaluation, *Mater. Sci. Eng. C.*, **105**, Article ID 110012, 2019.
- 29- Simonazzi A., Davies C., Cid A.G., Gonzo E., Parada L., and Bermudez J.M., Preparation and Characterization of Poloxamer 407 Solid Dispersions as an Alternative Strategy to Improve Benznidazole Bioperformance, *J. Pharm. Sci.*, **107**, 2829–2836, 2018.