

Polymerization
Quarterly, 2024
Volume 14, Number 1
Pages 31-40
ISSN: 2252-0449

Solid Dispersion Technique to Enhance the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs

Arezou Mashak* and Hamid Mobedi

Department of Novel Drug Delivery Systems, Iran Polymer and Petrochemical Institute,
P.O. Box 14975/112, Tehran, Iran

Received: 4 April 2023, Accepted: 18 July 2023

Abstract

The solubility and permeability of drugs are the most important biopharmaceutical properties that affect 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 rarely offered to the market. Therefore, it is necessary to provide a solution to increase their solubility. There are many preparation methods to enhance the solubility and dissolution rate of drugs and thereby absorption in the gastrointestinal tract. Among them, the 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 significant progress. Solvent-based and melting methods can be mentioned for the preparation of drug-containing systems. The use of different substrates 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 are briefly reviewed.

Key Words

solid dispersion system,
poor water solubility drug,
hydrophilic polymer,
solvent evaporation method,
solubility

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: a.mashak@ippi.ac.ir

فن پراکنش جامد برای افزایش حل‌پذیری داروهای کم‌محلول در آب

آرزو مشاک*، حمید موبدی

تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، گروه سامانه‌های نوین داروسازی، صندوق پستی ۱۱۲-۱۴۹۷۵

دریافت: ۱۴۰۲/۱/۱۵، پذیرش: ۱۴۰۲/۴/۲۷

حل‌پذیری و نفوذپذیری دارو از مهم‌ترین خواص هر داروست که بر زیست‌فراهمی آن‌ها اثر می‌گذارد. در سامانه طبقه‌بندی زیست‌داروها (BCS) تعداد زیادی از مواد فعال دارویی با حل‌پذیری کم (گروه‌های IV و II) قرار دارند که به‌ندرت به بازار مصرف عرضه می‌شوند. بنابراین لازم است، راه‌حلی برای افزایش حل‌پذیری این نوع داروها ارائه شود. روش‌های زیادی برای فرمول‌بندی داروهای نامحلول در آب با هدف افزایش حل‌پذیری و به‌واسطه آن افزایش جذب دارو در دستگاه گوارش ارائه شده است. از این میان، روش پراکنش جامد از مهم‌ترین روش‌ها محسوب می‌شود. از دهه ۱۹۶۰ میلادی، ایجاد فرمول‌بندی‌های دارویی برپایه روش پراکنش جامد دست‌خوش پیشرفت‌های چشمگیری شده است. برای تهیه سامانه‌های حاوی دارو می‌توان به رویکردهای برپایه حلال و روش مذاب اشاره کرد. کاربرد بسترهای مختلف از حامل پلیمری منفرد تا حامل‌های چندتایی حاوی امولسیون‌کننده در طراحی فرمول‌بندی پراکنش جامد به بهبود پایداری و عملکرد این سامانه‌ها منجر شده است. در این مقاله، کاربرد فن پراکنش جامد برای تهیه فرمول‌بندی‌های دارویی معرفی شده و روش تهیه و پیشرفت‌های اخیر در این زمینه به‌طور خلاصه مرور می‌شود.

چکیده



آرزو مشاک



حمید موبدی

واژگان کلیدی

سامانه پراکنش جامد،
داروی کم‌محلول در آب،
پلیمر آب‌دوست،
روش تبخیر حلال،
حل‌پذیری

مقدمه

تجویز خوراکی دارو، به دلیل سادگی و راحتی مصرف روش ارجح و محبوب به شمار می‌رود. اشکال دارویی خوراکی نسبت به سایر روش‌ها دارای مزایایی چون پایداری، دُز مصرفی دقیق‌تر و مراحل تولید ساده‌تر هستند. بزرگ‌ترین چالش برای توسعه اشکال خوراکی در برخی داروها، حل‌پذیری داروست. برای جذب بهتر داروها و افزایش زیست‌فراهمی در بدن ضروری است تا آن‌ها ابتدا حل شوند. بنابراین، برای افزایش اثربخشی دارو و دستیابی 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٪ از هستارهای شیمیایی جدید (new chemical entities) و داروهای در حال توسعه در دسته داروهای کم‌محلول قرار دارند. برای غلبه بر مشکل کاهش جذب و به‌واسطه آن کاهش زیست‌فراهمی این دسته از داروها، پژوهش‌ها بر دو زمینه متمرکز شده است: اول بهبود زیست‌فراهمی با افزایش حل‌پذیری داروها و سرعت آن و دوم افزایش نفوذپذیری [۱،۲].

سامانه طبقه‌بندی زیست‌داروها (biopharmaceutics classification system, BCS) که توسط Amidon ارائه شده است، اهمیت حل‌پذیری 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): داروهایی با حل‌پذیری و نفوذ زیاد؛
 - گروه دوم (II): داروهایی با حل‌پذیری کم و نفوذ زیاد؛
 - گروه سوم (III): داروهایی با حل‌پذیری زیاد و نفوذ کم و
 - گروه چهارم (IV): داروهایی با حل‌پذیری و نفوذ کم.
- داروهای زیادی به گروه دوم و چهارم تعلق دارند که برای توسعه و بهبود زیست‌فراهمی آن‌ها مورد توجه گروه‌های پژوهشی بسیاری قرار گرفته‌اند. حل‌پذیری، میزان حل شدن یک ماده در حلال است. انحلال یک دارو به شکل فیزیکی، خواص ذاتی آن و همچنین نوع



شکل ۱- دسته‌بندی مواد فعال دارویی مطابق سامانه طبقه‌بندی زیست‌داروها (BCS) [۴].

حلال استفاده‌شده در دما و فشار معین بستگی دارد. از عوامل اثرگذار بر حل‌پذیری مواد، اندازه ذرات است. نسبت مساحت سطح به حجم، عامل مؤثری است، به طوری که این نسبت با کاهش اندازه ذرات افزایش می‌یابد و موجب حل‌پذیری بیشتر به‌واسطه افزایش برهم‌کنش دارو-حلال می‌شود. شرایط محیط انحلال مانند دما و فشار و نیز قطبیت مولکولی دارو بر حل‌پذیری اثرگذارند. بلورینگی، یکی دیگر از عوامل مؤثر بر حل‌پذیری است. داروهایی که اشکال بلوری مختلف دارند، حل‌پذیری متفاوتی نشان می‌دهند. زیرا، هر شکل بلوری خواص فیزیکی شیمیایی مشخصی دارد که می‌تواند بر حل‌پذیری اثر بگذارد. Dressman و همکاران عوامل فیزیکی شیمیایی و فیزیولوژی مؤثر بر حل‌پذیری دارو در دستگاه گوارش را مطابق جدول ۱ ارائه کرده‌اند [۵].

افزایش حل‌پذیری دارو

رویکردهایی که در مراجع مختلف برای بهبود حل‌پذیری پیشنهاد

جدول ۱- عوامل فیزیکی شیمیایی و فیزیولوژی مؤثر بر حل‌پذیری دارو در دستگاه گوارش [۵].

پارامتر	عامل فیزیکی شیمیایی	عامل فیزیولوژی
مساحت سطح دارو	اندازه ذره و ترشوندگی	سطح فعال‌های موجود در معده
ضریب نفوذپذیری دارو	وزن مولکولی	گران‌روی محتویات لومینال
ضخامت لایه مرزی		الگوی تحرک و سرعت سیال
حل‌پذیری	آب‌دوستی و ساختار بلوری	اسیدینگی و ظرفیت بافری ترکیبات غذایی
غلظت داروی حل شده		نفوذپذیری
محتویات دستگاه گوارش		ترشحات مایعات تجویز شده

شده، شامل اصلاح شیمیایی، فیزیکی و تغییرات فرمول بندی است. در رویکرد شیمیایی اصلاح ساختار مولکولی دارو مانند ایجاد گروه های قطبی مورد توجه است. این واحدهای شیمیایی جدید می توانند قابلیت و داروسینتیک متفاوتی نشان دهند. تشکیل نمک، هیدرورتروپی، روش های نانوفناوری و تهیه سامانه های دارورسانی پایه لپیدی از روش های شیمیایی بهبود حل پذیری هستند.

در رویکرد فیزیکی افزایش حل پذیری دارو، پژوهش درباره کاهش اندازه ذرات دارو متمرکز است. با کاهش اندازه ذرات دارو و افزایش سطح تماس آن ها، حل پذیری افزایش می یابد. همچنین، برای تغییر فرمول بندی از کمک حلال های مختلف یا سطح فعال ها استفاده می شود. افزون بر این روش ها، افزایش حل پذیری از طریق کمپلکس سازی، اصلاح بلورینگی، پراکنش جامد و جامد کردن مایع (liquisolid) مورد توجه بسیار قرار گرفته اند [۶،۷]. از آنجا که حل پذیری داروی بی شکل بیش از شکل بلوری آن است، طیف گسترده ای از پژوهش ها بر دستیابی به محصولات پایدار بی شکل متمرکز است. در عمل هر یک مشکلات جانبی ویژه خود را دارند که استفاده از آن ها را در مقیاس صنعتی محدود کرده است [۸].

فن پراکنش جامد

فن پراکنش جامد یکی از بهترین رویکردها برای بهبود حل پذیری داروهای کم محلول و افزایش زیست فراهمی است. Sekiguchi و همکاران، این فن را برای اولین بار در سال ۱۹۶۱ میلادی معرفی کردند. در این پژوهش، مخلوط اوتکتیک سولفات تازول برای افزایش جذب دارو استفاده شد [۹].

اصطلاح پراکنش جامد به محصولات اشاره دارد که شامل پراکنش یک یا چند ماده فعال در حاملی بی اثر در حالت جامد است که با روش مذاب، تبخیر حلال یا ذوب-حلال تهیه می شود [۱۰]. بدین ترتیب، ساختار بلوری داروها با پراکنش در ماتریس پلیمر به هم می ریزد و بی شکل می شود. از آنجا که حل پذیری داروی بی شکل بیشتر است، سرعت انحلال افزایش می یابد. یادآور می شود، در روش پراکنش جامد، دارو می تواند به صورت مولکولی، میکروبلور یا کلونیدی باشد که به فرمول بندی و فرایند آماده سازی آن بستگی دارد. ماتریس پلیمری به عنوان حامل آب دوست می تواند بر خواص نهایی سامانه پراکنش جامد مانند پایداری، سینتیک رهایش دارو، منحنی انحلال و غیره مؤثر باشد. وقتی سامانه های تهیه شده در محیط آبی قرار می گیرند، حامل پلیمری که قدرت حل شونده گی بیشتری دارد، حل شده و دارو به صورت ذرات کلونیدی بسیار ریز آزاد می شود [۱۱].

اهداف اولیه استفاده از فن پراکنش جامد در داروسازی عبارتند از:

الف- افزایش حل پذیری دارو؛

ب- افزایش پایداری دارو؛

پ- پوشاندن طعم تلخ دارو و

ت- دستیابی به رخ نمای رهایش مطلوب دارو [۱۲].

در طراحی سامانه پراکنش جامد، افزون بر دو جزء اصلی پلیمر و دارو از سایر افزودنی ها به ویژه سطح فعال ها نیز استفاده می شود. پلیمرها نقش عمده ای در فرمول بندی پراکنش جامد ایفا می کنند. آن ها می توانند آب دوست یا آب گریز یا متورم شونده در آب باشند. بسته به ویژگی پلیمر استفاده شده می توان از آن به عنوان بازدارنده یا تقویت کننده رهایش استفاده کرد. از معیارهای انتخاب حامل می توان به زیست سازگاری، سمی نبودن، خصلت حل پذیری و تورم آن، پایداری گرمایی، سازگاری شیمیایی با دارو و نیز صرفه اقتصادی اشاره کرد. پلیمرهای مختلف از جمله مشتقات سلولوزی مانند اتیل سلولوز، هیدروکسی پروپیل سلولوز، هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز، هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز استات سوکسینات، هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز فتالات و همچنین Soluplus (کوپلیمری شامل پلی اتیلن گلیکول، پلی وینیل کاپرولاکتام و پلی وینیل استات)، Eudragit، پلی اتیلن گلیکول و پلی وینیل پیرولیدون برای ساخت این سامانه ها استفاده می شوند [۸].

آنچه که در طراحی سامانه پراکنش جامد در راستای حصول سامانه کارآمد باید در نظر گرفته شود، حل پذیری (برای داروی بلوری) و امتزاج پذیری (برای داروی بی شکل) در پلیمر است که مستقیماً به تثبیت داروی بی شکل در برابر بلوری شدن برمی گردد. بنابراین برای دانشمندان داروسازی، ارزیابی منطقی حل پذیری و امتزاج پذیری به منظور انتخاب فرمول بندی بهینه و تدوین شرایط نگهداری از طریق افزایش پایداری فیزیکی، اهمیت دارد [۱۳]. در سامانه پراکنش جامد، امکان تشکیل داروی بی شکل از نقاط قوت محسوب می شود. همان طور که پیش تر نیز اشاره شد، مولکول های اشکال دارویی بی شکل نسبت به اشکال بلوری حل پذیری بیشتری دارند. عامل تغییرات مربوط به اشکال بلوری دارو در ماتریس ها برهم کنش های پلیمر- داروست. به طور کلی، برهم کنش های برگشت پذیر و برگشت ناپذیر از برهم کنش های فیزیکی و شیمیایی در ماتریس های پلیمر- دارو ناشی می شوند. پدیده جذب فیزیکی، اثر نیروهای الکتروستاتیک، پیوند هیدروژنی و برهم کنش های واندرالس از جمله برهم کنش های برگشت پذیر هستند. در حالی که برهم کنش های شیمیایی مانند تبادل یون، پروتون دار شدن و کمپلکس شدن از جمله برهم کنش های برگشت ناپذیر محسوب می شوند [۱۴].

در طراحی سامانه بارگذاری دارو، پایداری و عملکرد حل پذیری

جدول ۲- نقش خواص دارو در انتخاب نوع پلیمر به عنوان بستر سامانه پراکنش جامد.

خاصیت دارو	PVP	PEG	HPMC	سالوپلاس	کوپویدون	HPMCAS
دمای ذوب						
زیاد	✓	×	✓	✓	✓	×
کم	×	✓	×	✓	✓	✓
برهم کنش های درون مولکولی						
پیوند مولکولی	✓	×	✓	✓	✓	✓
آسانی تشکیل شیشه ای						
غنی	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ضعیف	✓	×	✓	✓	✓	✓
قابلیت بر جذب آب						
زیاد	×	×	×	✓	✓	✓
کم	✓	✓	×	✓	✓	✓
Log(P)						
زیاد	×	×	×	✓	×	✓
کم	✓	✓	✓	✓	✓	✓

عوامل مهمی محسوب می شوند [۱۳]. در جدول ۲ به نقش برخی از خواص دارو مانند دمای ذوب، برهم کنش های بین مولکولی، قابلیت تشکیل شیشه (glass forming ability)، نمگیری (hygroscopicity) و حل پذیری و امتزاج پذیری فازی (logP) در انتخاب نوع پلیمر به عنوان بستر سامانه پراکنش جامد اشاره شده است [۱۵].

طبقه بندی فن پراکنش جامد

پژوهشگران روش های مختلفی را برای طبقه بندی سامانه های تهیه شده با روش پراکنش جامد ارائه کرده اند. Reigelman و Chiou پراکنده های جامد را به شش دسته طبقه بندی کردند: رسوبات بی شکل در حامل بلوری، مخلوط های ساده اوتکتیک، محلول های جامد، محلول ها و تعلیق های شیشه ای، تشکیل کمپلکس و ترکیبی از پنج نوع قبلی [۱۰]. رویکرد دیگر برای طبقه بندی سامانه های پراکنش جامد براساس پیشرفت دانش و پیچیدگی آن هاست. در این طرح، طبقه بندی چهار نسل براساس حامل های استفاده شده معرفی شده است که در ادامه شرح داده می شوند [۱۶].

نسل اول

در نسل اول، سامانه های پراکنش جامد به وسیله حامل های بلوری

ایجاد شده اند. برای تهیه این سامانه ها از حامل های بلوری مانند قند و اوره استفاده شده است. همان طور که گفته شد، Sekiguchi و همکاران اولین سامانه پراکنش جامد را برای کاربردهای دارویی گزارش کردند. سامانه تهیه شده از مخلوط اوتکتیک سولفات تازول در بستر اوره به دست آمد. مخلوط اوتکتیک از دو یا چند جزء تشکیل شده است. این اجزا، اگرچه برای تشکیل ساختار جدید برهم کنش نمی کنند، اما در نسبت های معین سامانه ای را تشکیل می دهند که در دمای کمتر از دمای ذوب هر یک از اجزای آن ذوب می شود. متداول ترین روش برای تهیه مخلوط اوتکتیک، خنک کردن سریع مخلوط مذاب اجزاست. در چنین مخلوط های جامد اوتکتیک، داروهای با حل پذیری آبی کم معمولاً به شکل ذرات بلوری بسیار ریز معلق در حامل های آب دوست وجود دارند. بنابراین، دو عامل کاهش اندازه ذرات و ادغام آن در یک حامل پلیمری آب دوست بر رفتار انحلال یک داروی فرمول بندی شده در این مخلوط اثر گذارند. این موضوع مبنای استفاده از سامانه پراکنش جامد برای بهبود انحلال دارو بود. به دنبال این مفهوم، ماتریس های پلیمری مختلف به عنوان حامل های بالقوه بررسی شدند [۹]. از معایب این روش عدم سازگاری دارو و برخی حامل هاست که به افزایش حل پذیری دارو منجر نمی شود. همچنین، سامانه های مزبور به دلیل پایداری ترمودینامیکی

نمی توانند دارو را به سرعت اشکال بی شکل آزاد کنند [۱۷].

نسل دوم

از پلیمرهای بی شکل برای تهیه سامانه های نسل دوم استفاده می شود. در مقایسه با نسل اول که حاوی شکل بلوری دارو هستند، این سامانه ها با تبدیل دارو به بی شکل حل پذیری را افزایش می دهند. در این دسته از سامانه ها از پلیمرهای مختلف همچون PVP، PEG، پلی متاکریلات ها، هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز (HPMC)، اتیل سلولوز، هیدروکسی پروپیل سلولوز و سیکلودکستران استفاده می شود. حامل های بی شکل، افزون بر افزایش ترشوندگی و بهبود پراکنش دارو در ماتریس از فرایند تبلور مجدد و تشکیل رسوب جلوگیری می کنند.

در پژوهش Suzuki و همکاران، سامانه های پراکنش جامد ملوکسیکام را با استفاده از حامل پلیمری HPMC، پلی آکریلات ها و پلی متاکریلات ها تهیه کردند. نتایج نشان داد، با تشکیل داروی بی شکل، حل پذیری دارو افزایش یافته است [۱۸].

نسل سوم

پیشرفت ها در ایجاد سامانه های پراکنش جامد به فرمول بندی نسل سوم منجر شد که از ترکیب پلیمرهایی با خواص سطح فعال یا مخلوطی از پلیمرهای بی شکل و سطح فعال های مختلف، تشکیل شده است. نسل سوم، مشابه نسل قبلی پراکنش های بی شکل هستند، اما ماهیت سطح فعال حامل ها موجب می شود تا رفتار سامانه های پراکنش جامد را با افزایش سرعت انحلال، بهبود پایداری و جلوگیری از رسوب در شرایط ابراشباع بهبود بخشند. سطح فعال ها یا امولسیون کننده ها می توانند نقش حامل را داشته باشند یا به عنوان افزودنی در فرمول بندی استفاده شوند. افزون بر این، اختلاط بهتر دارو و حامل و جلوگیری از بلورش مجدد دارو با استفاده از سطح فعال های با ساختار دو محیط دوست میسر می شود. این مواد می توانند با جذب لایه بیرونی ذرات دارو یا تشکیل میسل ها برای کپسول کردن داروها، ترشوندگی آن ها را افزایش دهند و از رسوب دارو به دلیل شرایط ابراشباع جلوگیری کنند. سرعت انحلال، درجه زیست فراهمی و پایداری عمدتاً به دلیل فعالیت سطحی افزایش می یابد. متداول ترین سطح فعال های استفاده شده Inutec SP1، Gelucire®44/14، Compritrol®888ATO، پولوکسامرو و سایر سطح فعال ها و امولسیون کننده های به کاررفته به عنوان افزودنی ساکاروز لورات، توئین ۸۰، D- α توکوفریل پلی اتیلن گلیکول ۱۰۰۰ سوکسینات و سدیم لوریل سولفات هستند [۱۷].

نسل چهارم

این نوع پراکنش ها را می توان پراکنش جامد برای رهایش کنترل شده دارو نامید [۸]. سامانه های پراکنش جامد نسل چهارم با هدف بهبود عملکرد داروهای کم محلول در آب با نیمه عمر زیستی کوتاه یا پنجره درمانی باریک ایجاد شده 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، هرچه پنجره درمانی باریک تر باشد، برای خارج نشدن غلظت دارو در بدن از این محدوده، باید فواصل تجویز کم شود. در حالی که سامانه های پراکنش جامد نسل چهارم، افزون بر بهبود بخشیدن حل پذیری دارو، نفوذ دارو در محیط انحلال را به دلیل استفاده از پلیمرهای نامحلول یا متورم در آب به تأخیر می اندازند. بدین ترتیب، تجویز مقدار کافی از دارو در یک دوره زمانی طولانی امکان پذیر می شود. این کار مزایایی مانند راحتی بیمار به دلیل کاهش دفعات مصرف، عوارض جانبی کمتر و اثر درمانی طولانی مدت دارد.

در سامانه های پراکنش جامد، دارو به طور همگن درون توده پلیمری پراکنده شده است. از این رو، سازوکارهای آزادسازی دارو در سامانه های پراکنش جامد نسل چهارم، 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 پراکنش جامد نسل چهارم می توان از پلیمرهایی مانند اتیل سلولوز، هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز، اودراژیت RS، پلی (اتیلن اکسید)، کارباپول R و سالوپلاس R استفاده کرد. در حال حاضر، چند محصول از این سامانه ها به بازار عرضه شده اند و انتظار می رود، تعداد آن ها در سال های آینده به طور چشمگیری افزایش یابد. جدول ۳ محصولات تولیدی با روش پراکنش جامد را نشان می دهد که توسط سازمان نظارتی FDA تأیید شده اند [۱]. شکل ۲، طبقه بندی سامانه های تهیه شده با روش پراکنش جامد را نشان می دهد.

روش های تهیه سامانه های حاوی دارو با فن پراکنش جامد

برای تهیه محصولات با فن پراکنش جامد روش های 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 کرده اند. در روش تبخیر حلال، دارو و حامل در یک حلال یا مخلوطی از چند حلال حل شده و سپس با تبخیر آن

جدول ۳- مثال‌هایی از سامانه‌های پراکنش جامد تجاری [۱].

نام محصول	دارو	پلیمر	روش تهیه	سال تأیید
Cesamet	نایلون	PVP	تبخیر حلال	۱۹۸۵
Sporanox	ایتراکونازول	HPMC	خشک کردن افشانه‌ای	۱۹۹۲
Kaletra	لوپیناویر-ریتوناویر	PVP/VA	اکستروژن مذاب	۲۰۰۵
Zotress	اورولیموس	HPMC	خشک کردن افشانه‌ای	۲۰۱۰
Zelboraf	ومورافیب	HPMCAS	هم‌رسوبی	۲۰۱۱
Stivarga	رگورافیب	Povidone	تبخیر حلال	۲۰۱۷
Mavyret	گلکاپرویر-پیبیرن تاسویر	HPMC/Co-povidone	اکستروژن مذاب	۲۰۱۷
Symdeko	تراکافتور و ایواکافتور	HPMC/HPMCAS	تبخیر حلال	۲۰۱۹
Braftovi	انکورافیب	Poloxamer و Co-povidone	اکستروژن مذاب	۲۰۲۰

تغییرات جزئی در شرایط تبخیر حلال به تغییر زیادی در عملکرد محصول منجر شود. در روش مذاب عدم استفاده از حلال آلی یک مزیت است، چرا که ایمنی محصول و رعایت کیفیت و الزامات زیست‌محیطی را بهتر تضمین می‌کند. مهم‌ترین عیب فرایند ذوب، احتمال تخریب برخی داروها در دمای زیاد است [۸،۱۱،۱۹].

بررسی فرایندهای تبخیر حلال و ذوب در مقیاس آزمایشگاهی

فرایندهای ذوب و تبخیر حلال در مقیاس آزمایشگاهی سریع و ارزان هستند. همچنین نیاز به مقادیر کم مواد اولیه و تکرارپذیری مناسب در فرایندهای مقیاس کوچک از مزیت این فرایندها محسوب می‌شود.

روش تبخیر حلال

فرایند تبخیر حلال در مقیاس آزمایشگاهی براساس شرایط تبخیر و حذف حلال به چهار گروه تقسیم می‌شود:

الف- دمای زیاد و فشار معمولی؛

ب- دمای زیاد و فشار منفی؛

پ- خشک شدن با یخ و

ت- سیال‌های ابربحرانی (SCFs) [۸].

ریخته‌گری حلال به‌عنوان روشی پرکاربرد شامل حل شدن دارو و حامل‌های پلیمری در یک حلال است که پس از انتقال به یک ظرف مانند پتری‌دیش در دمای محیط و فشار معمولی یا قراردادن در آن خلأ، حلال آن حذف می‌شود. در این روش، حلال‌های با دمای جوش کم مانند اتانول، کلروفرم یا مخلوطی از اتانول و دی‌کلرومتان استفاده می‌شود. با این حال، احتمال باقی ماندن حلال

سامانه تشکیل می‌شود. برهم‌کنش مولکولی غیرکووالانسی بین مولکول‌های دارو و حامل در حین تبخیر حلال، موجب تغییر در شکل بلوری دارو و تشکیل محصول بی‌شکل می‌شود. در روش مذاب، مولکول‌های دارو در پلیمر ذوب شده حل می‌شوند و سپس با سرد کردن سامانه، پراکنش جامد بی‌شکل تشکیل می‌شود.

فرایندهای تبخیر حلال و ذوب هر دو دارای مزایا و معایبی هستند که برای انتخاب مناسب‌ترین فرایند تولید باید در نظر گرفته شوند. درخور توجه است که فرایندهای مختلف تولید ممکن است محصولاتی با خواص متفاوت ایجاد کنند. بنابراین، انتخاب مناسب فرایند تولید برای موفقیت محصول بسیار مهم است. به دلیل اینکه در فرایند تبخیر حلال از گرما استفاده نمی‌شود، احتمال تجزیه گرمایی دارو و حامل پلیمری وجود ندارد. افزون بر این، دسترس‌پذیری گسترده وسیعی از حلال‌های آلی امکان می‌دهد، حلال یا مخلوطی از حلال‌ها انتخاب شوند که قابلیت حل دارو و حامل را داشته باشند. از معایب این روش می‌توان عدم حذف کامل حلال‌های آلی از محصول نهایی و ایجاد سمیت را ذکر کرد. همچنین ممکن است،



شکل ۲- طبقه‌بندی سامانه‌های تهیه شده با روش پراکنش جامد.



شکل ۳- روش‌های تهیه سامانه‌های پراکنش جامد.

سردکردن آن انجام می‌شود. فنون گرمادهی و سردکردن، متغیرهای مهمی در تعیین خواص محصول نهایی محسوب می‌شوند. برای گرمادهی می‌توان از حمام آب یا صفحه داغ استفاده کرد. فرایند سردکردن در مقیاس آزمایشگاهی می‌تواند با قراردادن فرمول‌بندی‌ها در فریزر، استفاده از حمام یخ یا هوای خنک انجام شود. استفاده از نیتروژن مایع یا حتی دمای محیط نیز مورد توجه قرار گرفته است. همچنین، روش اکستروژن کردن مذاب به‌طور گسترده استفاده می‌شود. دارو و حامل که قبلاً مخلوط شده‌اند، در دستگاه اکستروژن، به حالت مذاب درآمده و سپس با سردکردن در دمای محیط به‌صورت گرانول جمع‌آوری می‌شوند. با این روش، می‌توان مقادیر چند گرم تا چند کیلوگرم را در مقیاس آزمایشگاهی تهیه کرد [۸،۱۱].

در شکل ۳، روش‌های تهیه سامانه‌های حاوی دارو با روش پراکنش جامد نشان داده شده است. همچنین جدول ۴ برخی

در فیلم‌های تهیه‌شده وجود دارد. از این رو، روش خشک کردن افشانه‌ای مناسب‌تر است. در این روش، محلول دارو و پلیمر در جریان هوای گرم افشانه شده و با تبخیر سریع حلال ذرات جامد کوچک همگن از حامل و دارو در حالت بی‌شکل تهیه می‌شود.

استفاده از تبخیرکننده چرخان در مقیاس آزمایشگاهی نیز مورد توجه قرار گرفته است. این روش، افزون بر تبخیر سریع حلال در شرایط خلأ، استفاده از حلال‌های با دمای جوش بیشتر مانند تتراهیدروفوران، دی‌متیل فرمامید یا دی‌متیل سولفوکسید را امکان‌پذیر می‌کند.

در روش خشک کردن انجمادی یا حلال‌دوست کردن (Lyophilization) با انجماد محلول دارو-پلیمر و سپس کاهش فشار محیط خروج آب و حلال‌های موجود از فاز جامد از طریق فرایند تصعید انجام می‌شود. استفاده از حلال‌های آلی در این روش محدود است، برای مثال در مراجع به ۲-متیل-۲-پروپانول، بوتانول، متانول، استونیتریل یا مخلوط آب و دی‌متیل سولفوکسید اشاره شده است.

استفاده از سیالات ابربحرانی (SCF) برای ایجاد پراکنش جامد مورد توجه قرار گرفته است. سیالات ابربحرانی موادی هستند که در فشار و دمای خاصی، ویژگی‌های حالت گازی و مایع را به‌طور هم‌زمان نشان می‌دهند. البته تعداد کمی از مواد به‌دلیل دمای بحرانی مناسب می‌توانند در زمینه دارویی استفاده شوند. برای تهیه پراکنش جامد از کربن دی‌اکسید به‌دلیل سمی نبودن، اشتعال‌ناپذیری و همچنین داشتن صرفه اقتصادی بیشتر استفاده می‌شود [۸].

روش مذاب

فرایند مذاب با گرمادهی فرمول‌بندی‌ها تا مرحله ذوب و سپس

جدول ۴- کاربرد روش پراکنش جامد در دارورسانی.

مرجع	دارو	روش استفاده‌شده برای تهیه پراکنش جامد	حامل پلیمری
۲۰	ایتراکونازول	تبخیر حلال	PVP استات و HPMC استات سوکسینات
۲۱	آنتورواستاتین	روش مذاب	Pluronic F68 و Pluronic F127
۲۲	داروناویر	الکتروافشان هم‌محور	HPMC/PVP
۲۳	افاوپرنز	خشک کردن افشانه‌ای	Soluplus
۲۴	ایوپروفن	اکستروژن کردن مذاب داغ	Eudragit L-100-55 و A
۲۵	ایندومتاسین و دیپیریدامول	اکستروژن کردن مذاب داغ	HPMC، HPMCAS و فتالات Eudragit
۲۶	پاکلی تاکسل	خشک کردن افشانه‌ای	OHPP، اکتنیل سوکسینات هیدروکسیل پروپیل فیتوگلیکوژن
۲۷	کورکومین	تبخیر حلال	Poloxamer 407
۲۸	تلاپرویر	ورز دادن (kneading)	HPMC، PVP و PEG
۲۹	بنزنیدازول	تبخیر حلال	Poloxamer 407

خوراکی داروهای آب‌گریز می‌دانند. نقش پراکنش جامد در توسعه داروسازی از این نظر پراهمیت است که تعداد زیادی از داروها به دسته داروهای کم‌محلول در آب تعلق دارند. از سوی دیگر، فنون جدید معرفی شده برای تولید این نوع سامانه‌ها به‌طور چشمگیری در حال پیشرفت هستند. اما برای رسیدن به سامانه پراکنش جامد ایده‌آل، غلبه بر چالش‌های موجود مانند قابلیت تولید انبوه، پایداری فیزیکی سامانه‌ها و مقدار حامل مورد نیاز برای افزایش سرعت رهایش دارو ضروری است.

پژوهش‌های انجام‌شده درباره کاربرد پراکنش جامد در دارورسانی را نشان می‌دهد.

نتیجه‌گیری

پژوهشگران فرمول‌بندی پراکنش جامد را با توجه به ویژگی‌های سودمند آن، یکی از روش‌های بالقوه برای بهبود زیست‌فراهمی

مراجع

1. Tambe S., Jain D., Meruva S.K., Rongala G., Juluri A., Nihalani G., and Mamidi H.K., 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. Amidon G.L., Lennernas H., Shah V.P., and Crison J.R., 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.
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 D.S., Ramadhani D.A., Putra G.M., 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 Sarmiento 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., Górnica 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. Technol.*, **21**, 1-20, 2020.
16. Kurmi R., Mishra D.K., and Jain D.K., Solid Dispersion: 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., Davis Jr D.A., Miller D.A., Williams III R.O., and

- Nokhodchi A., Innovations in Thermal Processing: Hot-Melt Extrusion and KinetiSol® Dispensing, *AAPS Pharm. Sci. Technol.*, **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 Electro spraying, *Int. J. Pharm.*, 118885, 2019.
23. Cořta 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. B*, **56**, 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., Fachineto 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**, 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.