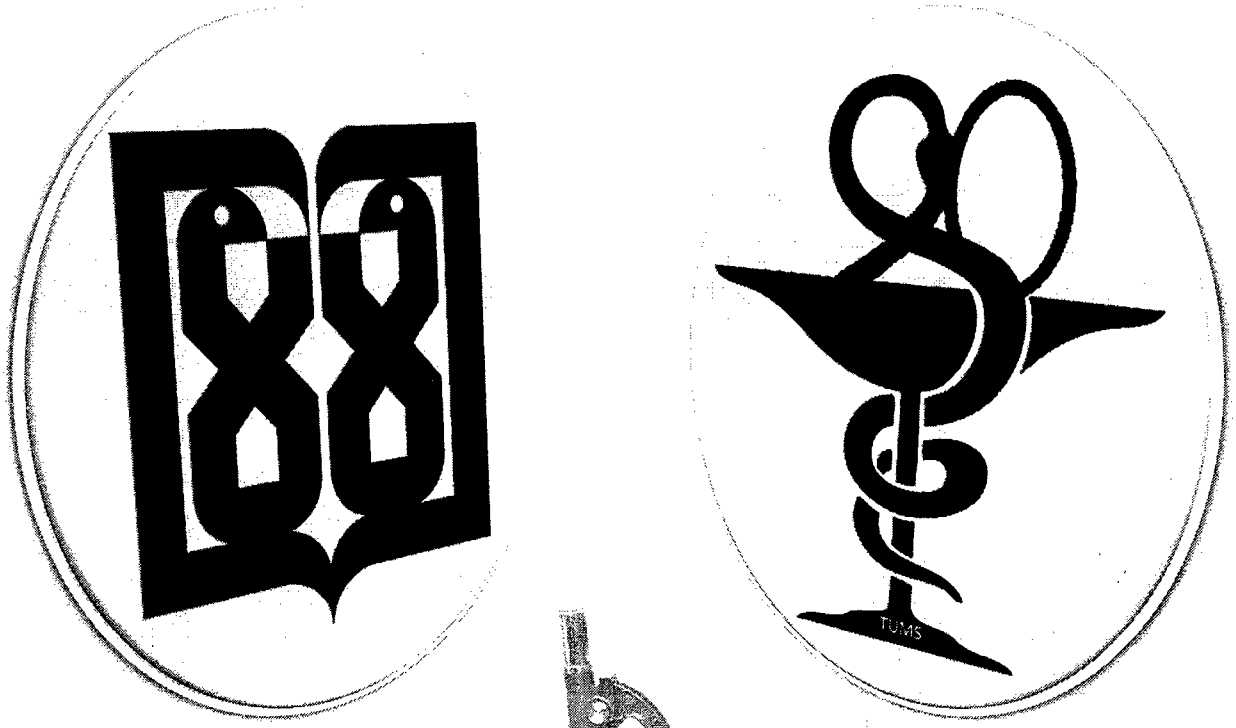
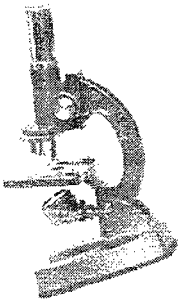
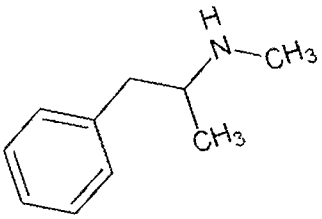
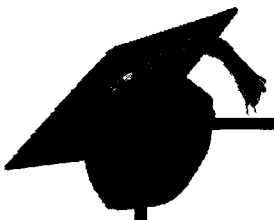








بیوفارماسی

تاریخ: ۱۱/۷

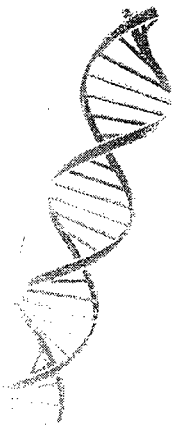
جلسه: پنجم

نام استاد: دکتر اردکانی

پیاده ورکورد: پریا محرری

ویرایش:

پاکنویس / تایپ: پریا محرری



۷/۱۴

صلم ۹۵

بنام خدا

بیوفارمسی ۹۵/۷/۱۱

ادامه‌ی مبحث جلسه قبل را در این جلسه بررسی خواهیم کرد:

ویژگی هایی از API که میتوانند بروی Dissolution و درنهایت جذب، موثر باشند:

سایز پلی مورفیسم و ...

و همچنین ویژگی کمپلکسین:

- کمپلکسی: complex

منظور از کمپلکسین بودن در داروسازی، پیوند بین دو مولکول است بصورتی که پیوند برگشت پذیر و قابل شکستن باشد. اغلب این پیوندها، پیوندهای H (های) و یا هیدروژنی هستند و موجب تغییرات متنوع و شیمیایی در دارو میشوند.

* قسمت مهم در ایجاد کمپلکس، تغییرات سایز مولکولی، تغییرات Solubility و تغییرات چربی دوستی دارو است که ممکن است رخ بدهد:

کمپلکسین به ۲ دلیل به کمک در داروسازی در مزمولاسیون ها ایجاد میشود:

۱- افزایش میزان solubility

۲- افزایش پایداری دارو

معمولاً complex agent ها ساختاری دوگانه دارند که داروی پتنسیل با استفاده از این ساختارها باید شود و پوشش هیدروفیلی دوستان را گیرد و میتواند به راحتی بصورت محلول درآید.

مهمترین complex agent ها: نیکوتیامید، مشتقات دکستران ها

* نیکوتیامید: از ویتامین های گروه B است، میتواند محلولیت دارو های کم محلول را خیلی خوب

بالا ببرد، درنتیجه بتوانیم از آنها، بشکل دارویی آبی (محلول در آب) برای تزریق وریدی تهیه بکنیم.

- داروهایی که بنکوتیناید میتوانند مهارکنندهٔ آن را داخلی بالا ببرد:

دیازپام، پروژسترون، بعضی از آنتی‌کنسرها (anti cancers)

مکانیسم دقیق بنکوتیناید معلوم نشده است ولی گفته‌اند میتواند بنکوتیناید با مولکول‌های دارویی پیوندهای پای دونور - پای اکسپتور (π donor-π acceptor) بدهد و در نهایت موجب افزایش محلولیت آنها شود و در واقع پیشینهٔ هیدروفیل دور آنها ایجاد بکند.

* مثلاً اگر پروژسترون با نسبت ۳:۳ با بنکوتیناید مخلوط بشود، در محیط آبی ۶ تا ۶۵۰ برابر محلولیت افزایش میابد ← تولید مزم‌های دارویی محلول در آب از پروژسترون.

* سیکلودکسترین‌ها:

خیلی خیلی در داروسازی کاربرد دارند و جزو جسته، درمیپولاسیون، آنالیز و همچنین تعیین مقدار مواد خیلی از آنها استفاده می‌کنند.

ساختار آنها بصورتی است که گروه‌های قندی بصورت cyclic بهم متصل شده‌اند و تشکیل یک حلقه داده‌اند که این حلقه یک ساختار مخروطی شکل دارد بصورتی که داخل آن عموماً هیدروفیل تر است و بیرون آن گروه‌های OH- و COOH- قرار دارند که موجب هیدروفیل شدن آن میشود.

← درشت مولکول‌های لیپوفیل میتوانند به داخل این ساختار مخروطی بروند و بصورت هیدروفیل دربیایند.

تقسیم‌بندی سیکلودکسترین‌ها ← طبیعی ← α: ۶ قندی است
β: ۷ قندی است
γ: ۸ قندی است.
← سنتتیک

* رایج‌ترین شکل دکسترین‌ها، نوع β آنها میباشد در داروسازی زیرا اغلب مولکول‌های دارویی با وزن مولکولی بین ۳۰۰ تا ۵۰۰ دالتون در حفرهٔ β جذب جامی‌گیرند.

درشت‌تر است ابتدا از β استفاده شود و در صورت عدم پاسخ از α یا γ استفاده کنیم.

از سیکلودکسترین ها خیلی در آنالیز انانتیوسلکتیو استفاده میکنند: (جداسازی مزم R و S)

سیکلودکسترین ها درون mobile phase در HPLC قرار می گیرند و با توجه به میزان تمایل S یا R

مولکول ها به سیکلودکسترین ها و میزانند این دو نوع را با استون معمولی از هم جدا میکنند.

تفاوت های اصلی CD ها: ۱- افزایش محلولیت ۲- افزایش پایداری ← در ازای ماندن مولکول از سیستم

های آنزیمی و یا اسید معده:

نکته:

قبلاً از B CD به میزان زیادی برای افزایش solubility استفاده میشد ولی متوجه شدند اگر زیاد مصرف

شوند و تقریبا کسی نیست میتواند حاصل شود. برای کاهش این تقریبا کسی نیست، نوع های سنتتیک آن ها را ساخته

بصورتی که گروه های OH- و COOH- آن را متیله، استیله یا پروپیله می کنند و خواص فیزیکوشیمیایی

CD را عوض می کنند سپس* بررسی ها نشان داده اند که نوع methylated B CD و تقریبا کسی نیست

کمتری ایجاد می کند و در عین حال Selective ترجمه مست:

Manufacturing Process:

در داروهای oral ما بیشترین چالش را در قرص سازی داریم.

به علت: بیشترین تعداد اکسیپیانت ها و بیشترین مراحل در قرص سازی صورت می گیرد و به همان نسبت چالش

ما هم در زمینه قرص سازی بیشتر است.

۲ method از manufacturing که خیلی در بیوفارماسی مهم هستند و میتوانند روی Dissolution و جذب

تأثیر گذارند، ۱- granulation ۲- compression force

* چالش کپسول سازی خیلی کمتر از قرص سازی است زیرا حداکثر در آن ۱-۲ اکسیپیانت داریم به علاوه ی یک

diluent یا Filler ولی در قرص سازی میزان سختی و تراکم قرص در زمان بازشدن و عدم cracking و میزان

مرسایش مرطوب مرتراست

یک عامل مهم در کپسول ها، effect of packing density میباشد که منظور مقدار پرشدن کپسول میباشد. کپسول هیچگاه نباید در ماکسیمم حجمش پر شود و باید درصدی پر شده باشد که درصورت تکان دادن صدایی شنیده نشود ← در این شرایط، حلالیت Dissolution این جوب رخ میدهد ولی اگر درجه ماکسیمم پر شود مواد در آن منتشر نشده و این مشترکی در زمان ایجاد خیلی خیلی موجب اختلال خواهد شد. درنتیجه اگر حجم مواد مان زیاد است، باید سایز کپسول را تغییر دهیم.

چاپشن های مرطوب سازی:

روش های پرس در مرطوب سازی ← پرس مستقیم
گرانولاسیون مرطوب
گرانولاسیون خشک

بهترین روش پرس در مرطوب سازی، پرس مستقیم است ← علت ها: ۱- تعداد اکسیپیانت ها خیلی کم است.

۲- بهترین علت: تعداد فرایند هایی که مرتراست روی مرطوب انجام شود کمتر میشود.

* هنگامی را زمان زمانی ایجاد میشود که کمترین تعداد اکسیپیانت ها را کمترین تعداد مراحل فرایند را داشته باشیم.

مشکلات روش پرس مستقیم:

۱- اکسیپیانت هایی گرانتر جنس زیادی باید تابلیت پرس مستقیم داشته باشند.

۲- همه ی مواد تراکم پذیری ندارند ← تمام مواد را نمی توانیم پرس مستقیم کنیم.

اما در صورتی که مواد اولیه تابلیت تراکم پذیری نداشته باشد و حجمش زیاد باشد هم نمی توان پرس مستقیم کرد زیرا میزان خیلی زیادی اکسیپیانت لازم خواهیم داشت تا بتوانیم پرس پذیری را القا کنیم.

درنتیجه روش پرس مستقیم را میتوانیم روی داروهایی انجام دهیم که:

۱- با خود دارو تابلیت پرس داشته باشد.

۲- اگر قابلیت پرس ندارد، دوزش کم است و میتوان با مقداری اکسیپیانت پرس پذیری را به آن القا نمود.

wet granulation : در ایران اغلب سرودندسراغ wet granulation و با اینکه این روش مشکلات زیادی دارد، علت مصرف آن در ایران این است که در ابتدای راه اندازی دستگاه ها در کارخانه های داروسازی، روش رایج wet granulation بود.

* wet granulation، اولین روش گرانولاسیون بود که اتفاق افتاد و در زمان تحریم کمتر سراغ به روز کردن این روش ها رفتند و امروز توصیه این است که کمتر از این روش استفاده شود و بجای آن بهتر است dry granulation انجام گیرد ← علت این توصیه : در گرانولاسیون مرطوب، binder و بازکننده را با آب مخلوط می کنیم، سپس گرانول را تشکیل میدهیم، گرانول را می گذاریم خشک شود و سپس برس می کنیم ← ① هم در سیستم آب اضافه می کنیم و هم حرارت می دهیم. آب موجب هیدرولیز و ناپایداری دارو میشود در اغلب داروها و علاوه بر آن ممکن است مقداری از دارو را حل کند و هم حرارت دادن ممکن است شکل کریستالی ماده موثره دارو را تغییر بدهد، اگر داروی ما دارای شکل های کریستالی متفاوت باشد، این مزایدها موجب تغییرات شکل کریستالی و در نهایت موجب تغییرات solubility ماده شود.

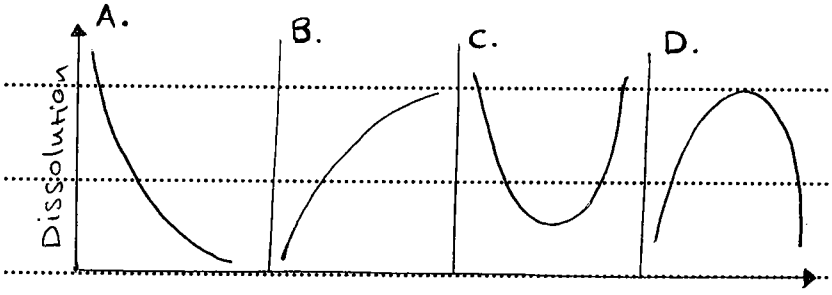
② حرارت نیز ممکن است عامل ناپایداری باشد.

* ماحصل کلام : با افزایش تعداد این مراحل و اکسیپینت ها، احتمال کار ما این میاد.

③ عامل دیگر این توصیه : compression force (نیروی فشاری) چند اثر دارد بر قرص ما بگذارد : با افزایش این نیرو ۱- دانسیته، ۲- مقدار خلل و فرج و ۳- مقدار سفتی تغییر میکند و به تبع آن ۲ عامل ۱- زمان پاشدن و ۲- سرعت Dissolution نیز تغییر می کند ← سرعت آزادسازی و جذب تغییر می کند.

** هرچه نیروی برس الا برود، سرعت Dissolution کمتر میشود ← این تفکر را همیشه تغییر بدهید !

← تفکر صحیح : لزوماً با افزایش نیروی برس، سرعت Dissolution کمتر نمی شود. اگرچه در اکثر موارد کمتر میشود ولی این در ٪۱۰۰ موارد درست نمی باشد.



گراف A : با افزایش نیروی پرس ، سرعت انحلال کم میشود . معمولاً این اتفاق رخ میدهد ولی ٪۱۰۰ نیست .

گراف B : با افزایش نیروی پرس ، سرعت انحلال زیاد میشود .

گراف C : با افزایش نیروی پرس ، تا یک جایی سرعت انحلال کم میشود و سپس سرعت انحلال شروع به افزایش میکند و در گراف D دقیقاً برعکس .

علت : ذاهر ذرات بصورت گرد نامنظم هستند و وقتی نیروی پرس را افزایش میدهیم در ابتدا ذرات منافذ را پر کرده و آب نمیتواند به خوبی به منافذ نفوذ کند و سرعت انحلال کم میشود ، با افزایش نیروی پرس ذرات گرد را هم دورتر میشوند و آب بهتر به آن نفوذ میکند و همچنین با افزایش این نیرو ذرات از حالت گرد به حالت Plate مسطح تبدیل میشوند و این افزایش سطح موجب افزایش سرعت انحلال میشود .

یا توجیه دیگر : در ابتدا ذرات خیلی درشت هستند و با اعمال نیروی پرس ، ذرات شروع میکنند به ترک خوردن و کوچکتر میشوند و با افزایش سطح سرعت انحلال بالاتر میرود .

برای بررسی تغییرات سرعت انحلال موارد به افزایش فشار پرس ، همیشه در R&D یک دستگاه پرس کوچک وجود دارد که بوسیله آن سرعت انحلال فرص حاصل شده با فشار پرس های متفاوت را بررسی میکنند . هر وقت که با دستگاه های بررسی سختی و سرعت بازشدن ، سختی و سرعت بازشدن فرص به حد brand رسید ، سرعت بازشدن جزء ، حدود ۳۰ min سایشی ، فشار پرس مناسب را به خط تولید اعلام میکنند .

مشکل : در نمودارهای C و D اگر نقطه optimam فشار پرس بدست آمده در حدود min & max نمودار باشد ، با تغییر جزئی در فشار پرس ، سرعت انحلال با نوسان زیادی تغییر خواهد کرد .

درنتیجه وقتی داریم optimum سازی را انجام میدهیم، باید حدود ۱۰٪ بالاتر و ۱۰٪ پایینتر آن

منظور را بررسی کنیم و سرعت انحلال را بررسی کنیم و مطمئن شویم که گراف بدون منظور Dissolution

نمونه مورد بررسی ما از نوع C و D نباشد، یعنی درصورتی که منظور بین ۱۰٪ بالا یا پایین مورد تغییر باشد در

Dissolution تغییر خواهد داد.

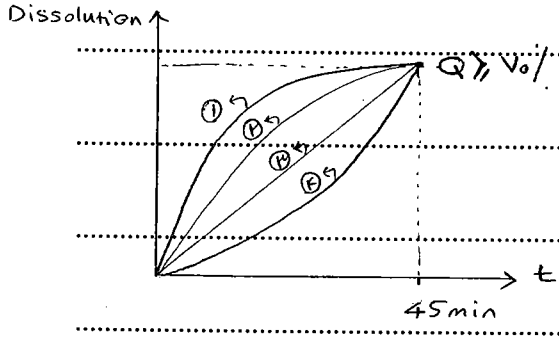
Dissolution:

تعریف Dissolution در منابع، اندازه‌گیری سرعت و مقدار انحلال است.

منظور in vitro است که سرعت و مقدار انحلال نمونه را در یک محیط آبی نشان میدهد.

* منظور Dissolution در فارماکوپه، یک نقطه‌ای است یعنی مثلاً میگوید: $Q_{45} = 70$ یعنی در ۴۵ دقیقه، باید ۷۰٪ ماده آزاد شده باشد (حداقل)؛ به این شرایط، Dissolution تک نقطه‌ای میگویند.

یعنی بقیه Dissolution اصلاً اهمیتی ندارد و فقط میگوید حداقل در زمان ۴۵ میزان ۷۰ درصد از ماده باید حل شده باشد.



مثلاً ۴ ماده ①، ②، ③ و ④ همه‌شان $Q_{45} = V_0$ میباشد ولی بقیه‌شان به این نقطه باهم فرق میکند.

✓ در واقع تعریف دقیق Dissolution این است که آیا راه رسیدن دو یا چند ماده به یک نقطه هم یکی بوده است یا خیر. (به عبارت دیگر باید در تمام زمان‌ها، درصد یکسانی از داروها در محیط حلال حل شده باشند و یا اینکه نمودار مواد یا داروهای متفاوت درصورتی که Dissolution شبیه یکسان باشد، باید روی هم بیافتند.)

← به این بررسی در کارخانه‌ها Dissolution rate میگویند یعنی در زمان‌های مختلف، آزادسازی دارو را بررسی کنند و با هم مقایسه کنند. (بررسی پروفایل Dissolution)

← برای بررسی میزان شباهت داروی آن کارخانه با داروی برند، باید Dissolution rate بررسی شود.

مثلاً در نمونه‌ها با نمودار شماره ① و ④ درست است که هردو Q = ۷۰ میانگین ولی در زمان ۴۵

های اولیه داروی ④ آزادسازی اش بسیار کمتر از داروی ① میباشد و چون میدانیم دارو هرچقدر حل شود،

جذب میشود اگر سرعت انحلال پایین باشد، مقدار داروی کمتری آزاد میشود و مقدار داروی کمتری هم جذب میشود.

در نتیجه هم دیرتر به غلظت پلاسمای مورد نظر هم غلظت پلاسمای پایین‌تری میابد.

در بعضی کارخانه ها برای سریعتر رسیدن به نقطه‌ی Q مورد نظر، مقداری کننده یا solubility agent را

در فرمولاسیون بالاتر میبرند و در مثلاً ۱۰ دقیقه اول، ۹۰٪ دارو را آزاد می‌کنند در حالی که برند با سرعت

کمتری دارو را آزاد می‌کند. ⇐ این روش اصلاً خوب نیست! چرا؟ ۱۲ علت: یک ژنریک نباید موظف باشد دقیقاً

مثل brand رفتار کند ← علت: innovator در اولین بار دارو را به بازار داده است، همه‌ی مطالعات

فاز ۱، ۲، ۳ و کلینیکال را انجام داده است و به این نتیجه رسیده است که اگر با این سرعت دارو آزاد شود،

کمترین میزان Toxicity را خواهد داشت و ماکسیمم اثر درمانی را خواهد داشت و در صورت افزایش سرعت

آزادسازی احتمال افزایش سمیت وجود دارد.

مثال: افزایش سرعت آزادسازی سولفامتوکسازول مترجم افزایش ریسک هپاتوکسیسیتی معده در

مصرف کننده ها که اغلب کودکان هستند شود. کلاریترومایسین دارویی تلخ است در نتیجه زمان آنها بالا برای

پوشش برکار با پول پوشش داده اند در نتیجه تا زمانی که دارو در دهان کودک است دارو اجازه‌ی حل شدن پیدا نمی‌کند

در نتیجه مزه‌ی آن متوسط کودک مخصوص نمی‌شود

مصادیق Dissolution:

۱- BCS و biowaivers

۲- تست های پایداری: در داروهایی که در هفته برای مدتی سمپانز برای بررسی پایداری، باید نشان بدهیم که

dissolution دارو در حد قابل قبول میباشد.

۳- Quality assurance : در R&D برای اینکه بتوانیم دامنه‌ی جذب عمل سیستم Dissolution را تضمین کنیم

۴- comparability assessment : تست قابل مقایسه بودن

← در صنعت مصرف زیادی داریم زیرا در صنعت یکسری قوانین داریم بنام قوانین SUPPAC که یکسری قوانین هستند که به ما نشان میدهند اگر هر تغییری در میزان لایسنس دامنه‌ی ایجاد کردیم، چجوری باید ثابت کنیم که این میزان لایسنس با فرمولاسیون قبلی یکسان است. مثلاً اگر Source کوار اکسیپیانت‌ها را عوض کنیم چجوری نشان دهیم batch قبل و بعد این تغییر، هیچ تفاوتی با هم ندارند.

← اغلب برای بررسی اینکه آیا تفاوتی بین batch ها بعد تغییر ایجاد شده است یا خیر، از تست Dissolution استفاده می‌کنند.

بعد تولید یک داروی، باید روش مناسبی جهت بررسی Dissolution آن بیان کنیم یعنی چه medium ای استفاده کنیم، دما چقدر باشد، حجم medium چقدر باشد و از چه دستگاهی استفاده کنیم و تمام این عوامل تست dissolution جذب را تعیین می‌کند.

- در تعریف شارگل :

تست Dissolution جذب، تستی است که باید بین تمایز بین مواد مختلف را جذب نشان بدهد، یعنی در صورت ایجاد هر تغییری در فرمولاسیون که موجب تغییری در in vivo داروگردد، این تست در محیط in vitro به همان این تفاوت را نشان بدهد.

تغییراتی را که میخواهند بسنجند، شامل: فرمولاسیون، تغییر فرایند ها، شکل سازی، پیرسنم، سطح و ... میباشد پس میخواهند ببینند در صورت تغییر در اینها، آیا Dissolution تغییری می‌کند یا خیر.

- تست Dissolution باید ۲ کرایتریای مهم داشته باشد :

۱- هرگونه تغییری در فرمولاسیون را به ما نشان بدهد. ۲- تست سیاهتا زیادی به شرایط بدن داشته باشد.

یعنی اگر دربین هم خواستیم Dissolution را بررسی بکنیم تغییرات در invitro و تغییرات در invivo را هم بتوان برهم

درنتیجه باید براساس قانون Noyes-whitney ① سرعت هم زدن را جوری قرار دهیم که بشه بین کل شه

② سرعت و حجم medium هم است: با توجه به جلسه پیش توضیح داده شد که میزان حجم براساس شرایط سینک باید به چه صورتی باشد: ③ medium PH: خیلی از داروهای ما، اسید و باز ضعیف هستند. اگر داروی اسیدی ضعیف داشته باشیم و PH محیط Dissolution را قلیایی بگیریم، دارو سریع حل میشود و تغییرات حاصل از اگزیپیانت تغییر یابته را نمی توانیم درست در آن ببینیم و از دید دیگر دارو میرا است در محیط اسیدی معده بمونه، اگر بیریم را محیط بازی بگیریم، نمی فهمیم در داخل بدن چه اتفاقی برای دارو خواهد افتاد.

③ انواع دستگاه ها هم مهم هستند:

* تمام توضیحات در مورد Dissolution را میتوان در general chapter در USP پیدا کرد.

* عوامل بسیار متعددی میتوانند موجب تفاوت Dissolution من لاسیون ما نسبت به brand شود:

نوع پدیوم، حجم پدیوم، شکل و نوع دستگاه، دما، نوع اگزیپیانت؟، نوع روش گرانولاسیون و...

- همه ی دستگاه های Dissolution یک vessel دارند که همان ظرفی است که دارو در Dissolution در آن قرار میگیرد، اندازه و شکل این vessel در Dissolution تاثیر دارد (هم روی سرعت و هم مقدار Dissolution)

* حجم ها براساس sink condition ممکن است بین چند صد میلی لیتر تا ۱۰۰۰ml تفاوت باشند.

لزوماً باید حجمی را که مارماکوپه میگوید، رعایت کنیم.

* حجم های رایج عموماً بین ۵۰۰-۱۰۰۰ml میباشد ولی بعضی وقتها، حجم ها تا ۲۰۰۰ml هم بالا میروند.

** وقتی داروی ما خیلی کم محلول است، برای ایجاد شرایط sink، گاهی حجم ۲۰۰۰ml هم کم میباشد.

گاهی هم برای داروهای کم محلول، مارماکوپه اجازه میدهد در محیط Dissolution، SLS اضافه کنیم تا بتوانیم حل شدن را افزایش دهیم.

(تمام سورناگتابت ها)

مشکل بزرگ SLS : وقتی حل میکنیم آنرا ول کف می‌کند، اگر هم برنیم میاد ها را کنترل نکنیم، SLS شروع می‌کند به کف کردن. SLS کی سخت حل میشود، معمولا در نیجر برای حل شدن، شروع میکنیم به حجم زدن سریع و کف می‌کند و مشکل اینجاست که نمی‌توان حجم ما قبل محلول را دید و باید صبر کنیم تا کف محلول از بین برود ← برای حل کردن SLS، ابتدا آنرا در حجم کم بریم حل بکنیم و کمی حرارت بدهند و بعد محلول در بیاورند و سپس به آن به آهستگی بریم اضافه می‌کنند تا به حجم نهایی برسند.

- شرایط sink در USP را حتما است:

↳ حجمی که برای شرایط sink انتخاب می‌کنیم همان ۳ برابر حجم اشباع میباشد.

- عامل مهم دیگر در Dissolution، Centering و alignment برای shaft میباشد:

به میله‌ی دستگاه Dissolution که paddle یا basket به آن متصل میشود، shaft میگویند.

خیلی مهم است که shaft کاملا عمود با زاویه ۹۰° باشد. حتی مقدار کمی زاویه موجب میشود حرکت هیدرودینامیک درون آب عوض شود و در نتیجه سرعت Dissolution عوض شود.

↳ حتما در کارخانه‌ها، هر ۶ ماه یکبار شرکت تولید کننده باید دستگاه‌ها را کالیبره کند.

* در basket هم mesh size مهم میباشد. (تعداد سوراخ‌ها در هر سانتی متر = mesh)

هرچی مش بیشتر باشد نشان میدهد که سوراخ‌ها ریز ترهستند.

- تعداد دور در Dissolution عموما ۵۰-۷۵ میباشد. (۵۰-۷۵ rpm)

* اگر سوسپانسیون‌ها را حتما تمام بسیه کنید، دور باید کمتر و حدود ۲۵rpm - ۲۰ باشد.

** در فارماکوپه اگر نوع دستگاه برای جرم داده نشده paddle گفته است و یا basket گفته است، همان را استفاده کنید ولی اگر آن دستگاه در دسترس نبود، حواستان باشد که rpm برای paddle و basket اهم متفاوت هستند. اگر با paddle، دور را ۷۵ rpm گفت، برای basket، دور را دوبرابر یعنی ۱۵۰ rpm کنید و برعکس.

- دما: برای داروهایی که قرار است بصورت خوراکی مصرف شوند و در بدن حل شوند، دما ۳۷°C است

ولی برای فرم های Transdermal، دما ۳۲°C میباشد.

* ابتدا دما باید برای تمام semisolid ها تست release گرفته شود. * هیچ تست release ای

برای هیچ دارویی در فارماکوپه وجود ندارد! شما چیزی که وجود دارد، guidline های FDA است و حتی

که باید همواره دقت کنید: هیچوقت release هیچ دارویی را در ۳۷°C بنا نگذارید.

✓ release برای semisolid ها و کلیه ی اشکال Transdermal دما در ۳۲°C است.

- نوع medium مصرف شده خیلی مهم است:

* در سازمان و بخصوص در کتگوری BCS، تاکید میکند که در PH های: ۱٫۲، ۴٫۵ و ۶٫۸

Dissolution بررسی شود.

↳ علت: چون اعضا PH ها تقریبا" شبیه PH: معده، دئودنوم و ژژنوم باشند و حق نداریم PH را

خودمان انتخاب کنیم. ← به آن Dissolution سه محیطی میگویند.

* رایج ترین PH هایی که در Dissolution مصرف میشوند، بین ۸-۴ هستند. معمولا" با ۴٫۵ هستند و با

۶٫۸ و با آب خالی هستند. * PH آب مقطر بعد یک روز گذشتن از تولیدش ۵ میباشد.

- Stage های Dissolution:

در فارماکوپه، وقتی میخواهد Dissolution بگیرد، اصطلاحا" دارد برای stage های: S_1 / S_2 / S_3

۱) مزایا S_1: مقایسه ی Dissolution ۶ نمونه از brand با ۶ تا از نمونه خودمان و مشاهده ی اینکه

همه شان بالاتر مساوی Q آزاد سازی کرده اند. اگر این شرایط درست باشد، این stage، S_1 میباشد.

* Q هر ۶ نمونه با Q مورد نظر و با حداکثر تفاوت ۵٪ با Q مورد نظر.

۲) گاهی اگر S_1 پاس نشد، در مونوگراف بیان میکند که دارو میتواند variation زیادی داشته باشد و این نوع

در آزادسازی پذیرفته شده است و در این شرایط میگویم: اگر با S1 پاس کردیم و مطمئن شدیم این batch رد است یا قبول است ← دارو مارو میدیم بیرون. S2

S2 Stage: بروی 6 عدد دیگر از بیوئی خودمون Dissolution میگیریم (یعنی بطور کلی 12 بیوئی)

اگر فقط یکی از آنها بیشتر از 15٪ کمتر از Q شد و قبول میشد: (* اصلاً این مراحل میاد به حفظ کردن میارزه فقط مفهوم S1 و S2 و S3.)

S3: در بعضی ها S3 نیز پذیرفته میشود.

← 12 بیوئی دیگه نیز به این 12 بیوئی اضافه کنیم (= 24 بیوئی) و اگر حداکثر 2 بیوئی زیر 15٪ از Q باشند و یکی شان زیر 25٪ از Q باشد پذیرفته میشود.

دستگاههای Dissolution:

USP، 7 دستگاه برای سنجش Dissolution معرفی کرده است و 4 دستگاه non-official معرفی کرده است:

دستگاههای 1 و 2 از official به ترتیب: basket و paddle میباشند که حدود 90-80٪ داروهای رایج دنیا با این دو دستگاه انجام میشود.

برای مرهم های دارویی پیوسته رهش، آهسته رهش و Transdermal از apparatus های دیگری بررسی میشود.

* دستگاههای Non-official اسمشون خیلی رایج نیست بغیر از diffusion cell.

official apparatus ها:

1- Basket 2- Paddle 3- reciprocating cylinder 4- flow through cell

5- Paddle over disk 6- rotating cylinder 7- reciprocating disk

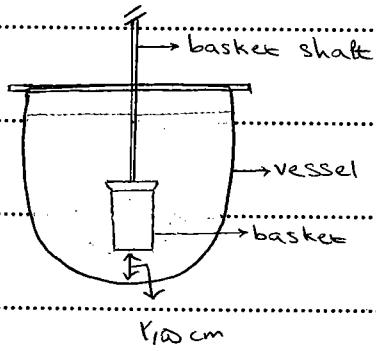
Non-official apparatus ها: ۱- rotating bottle method

۲- Diffusion cell

۳- Peristalisis method

۴- intrinsic dissolution method

۱- دستگاه basket:



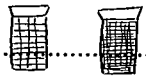
basket متصل است و shaft آن به یک vessel تکیه دارد.

حجم‌ها بسته‌ها معمولاً تا ۱۰۰۰ میلی‌لیتر است ولی در ml ۲۰۰۰ هم ممکن است داشته باشد.

* فاصله‌ی انتهای shaft از vessel، معمولاً باید ۲٫۵ cm باشد.

له به همین دلیل هم ملزی ال شکل وجود دارد که انتهایش ۲٫۵ cm است و برای نشان دادن محل مناسب fix کردن shaft بر روی دستگاه مورد استفاده قرار می‌گیرد.

* مش سایز های basket میتوانند بسیار متنوع باشند.



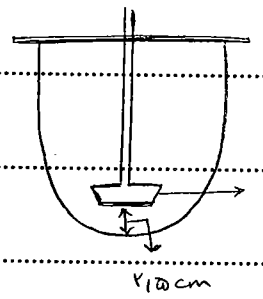
* یک نوع basket به صورت وجود دارد که مخصوص شناور سازی است. علت: شناور روی آب و روی آب باید در سبد نمی‌توانند با paddle آزاد release آنها بررسی کنند یا باید توسط basket با وزن بزرگ (به علت بسته شدن مش های ریز با روغن حاصل از شناور) صورت گیرد و یا باید داخل Sinker گذارند.

* shaft ها معمولاً ۲ شکل دارند یا ۳ قلابه هستند و یا بصورت o'ring هستند.

۲- Paddle :

گاهی اوقات روشن را Paddle سنجیده ای سنجیده از

Sinker استفاده کنید.



* sinker ها : به ۲ جسم در ۲ دستگاه متفاوت sinker میگویند :

۱- ضغط جلوی روی جعده های Disintegrater که باعث شود با بالا و پایین رفتن جعده ها

برص از جعده ها خارج شود.

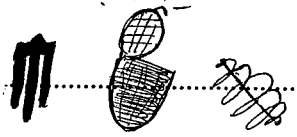
۲- یکسری قفس های کوچک هستند که چه برص با چه کپسول درصورتی که گاهی اش کمتر از آب باشد،

آن را درون sinker ها قرار دهند تا از روی آب آمدن آن برص جلوگیری کنند و موجب شود که شکل دارویی برای

Dissolution مناسب در زیر Paddle مترار گیرد : پس اگر برص سنگین تر از آب بود آن را درون sinker می کنند

و Sinker موجب میشود برص با هر شکل دارویی درونش گیر کند و به سمت آب برود.

* Sinker ها شکل های متفاوت دارند :



* نکته : هر Sinker ای استفاده کردیم ، در مقایسه های بعدی هم باید همان sinker را استفاده بکنیم.

- در Paddle گاهی اوقات میگویند جنس Paddle استیل باشد یا تفلون ← این دو Paddle در شرایط

هیدرودینامیکی که ایجاد می کنند ، با هم متفاوت هستند ترجیحاً این دو نوع Paddle را هم عوض کنید.

- Hollow shaft sampling :

غیر فاصله ای انتهای shaft تا vessel که خیلی مهم است ، های نمونه گیری نیز خیلی مهم است

مثلاً وقتی میگویند مثلاً هر ۱۰ دقیقه ، نمونه گیری صورت گیرد ، خیلی مهم است که دقیقاً از کدام محل

vessel نمونه گیری کنیم زیرا هر ست vessel ممکن است غلظت متفاوتی داشته باشد ، اگر همیشه محل

نمونه گیری را ثابت نگه داریم ، variation کار خیلی بالا میرود و اعداد قابل مقایسه نخواهند بود.

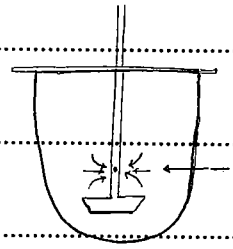
Paddle یا basket همیشه از یک مکان ثابت نمونه گیری کنید و بهترین مکان نمونه گیری نیز اطراف

است، نه چندان پایین و نه خیلی بالا تر. برای نمونه گیری میتوان از روش های متفاوتی عمل نمود:

۱- توسط پیت های متفاوت و پیپت ها در زمان های مورد نظر نمونه گیری را از یک منطقه درون Vessel انجام میدهیم و توسط همان مقدار medium جایگزین می کنیم.

۲- به تعدادی سرنگ، لوله های پلاستیک متصل کرده اند و در زمان های مورد نظر توسط یک سرنگ حدود ۲cc نمونه برمیدارند و با ۲cc میدیوم جایگزین می کنند.

۳- گاهی زمان نمونه گیری خیلی زیاد میشود، مثلاً حدود ۲۴h و کاربر نمی تواند مدام از Vessel نمونه برداری کند، در سبد دستگاههای چرخ دار مستقیماً از Paddle یا basket روی Shaft یک سوراخ بنام Hollow Shaft بوجود آورده اند و توسط برنامه ریزی در سیستم، در زمان های مشخص شده ۲cc نمونه برداشته و با ۲cc میدیوم جایگزین میکند و نمونه گیری را اثبات میکند.



* اگر با صبری بین نمونه گیری ها کم باشد مثلاً حدود ۵min، چون باید از چندین Vessel نمونه گیری انجام بدهیم، و وقتی در زمان مثلاً صفر از Vessel اول نمونه گیری می کنیم، تا میرسیم به Vessel آخر، ممکن است حدود ۵-۱۰min گذشته در نتیجه نمی توانیم در یک زمان از تمام Vessel ها با دست نمونه برداری کنیم ولی با وجود Hollow Shaft تمام نمونه برداری ها از همه ی Vessel ها در یک زمان مشخص رخ خواهد داد.

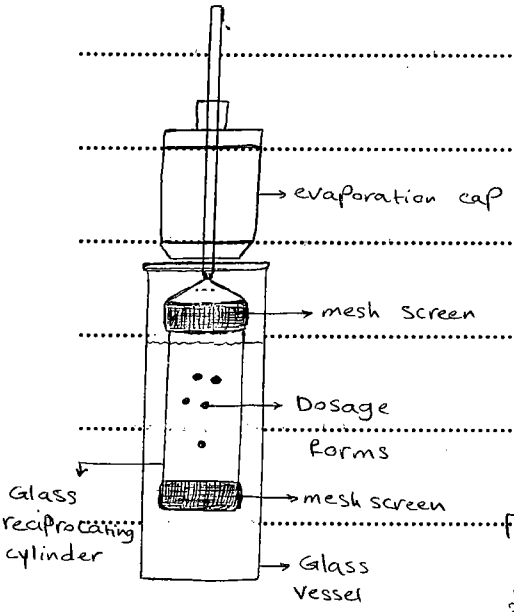
۳- دستگاه شماره ۳: reciprocating cylinder:

تفاوت های این دستگاه با basket، Paddle:

۱- Vessel آن کوچکتر است (۲۵۰cc)

۲- Vessel ته صاف است.

۳- agitation بصورتی است و مثل disintegration است.



کمی پیچیده basket است که دو طرف آن بسته است،

معمولاً پیچیده آکینتی عمل می‌کند.

خشونت:

این دستگاه اغلب برای شکل های bead و Pellet

کاربرد دارد زیرا وقتی ذرات ماریز و اغلب EC هستند، ①

برای dissolution گرفتن از آنها ما باید از basket استفاده کنیم

= که مشکلش این است که این ذرات چون ریز هستند ممکن است سوراخ

ها را ببندند و توسط paddle هم، تمام این ذرات روی سطح می‌ایستند و نمی‌توان Dissolution گرفت.

② اغلب ذرات ریز شده، EC نیز شده اند و این ذرات ماریز این هستند که ۲ بار از آنها Dissolution

گرفته شود، یکبار در محیط اسیدی می‌گیریم و اعلام می‌کنیم که release صفر بوده است و سپس از همان ۶ در

محیط بازی Dissolution میگیریم. در دستگاه‌های Dissolution، paddle، basket گرفتن از ذرات

ریز مثل bead ها، Pellet ها بسیار سخت میشود زیرا باید یکبار میزوم را صاف کنیم و دوباره bead ها را از

روی صافی جمع کنیم و دوباره در میزوم بعدی پخششان کنیم.

دوستان طراح این دستگاه، ایده شان این بود که این حرکات عمودی الاوپایین، بهتر با شرایط بدن را

روی دارو اعمال میکند نسبت به حرکات افقی ولی اثبات نشده که حتماً این گفته درست است یا خیر.

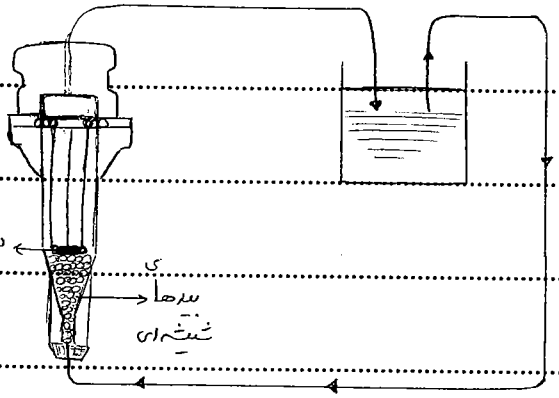
۴- دستگاه شماره ۴: flow through cell

تفاوت این دستگاه با دستگاه‌های ۱و۲، یک تفاوت سایز است، وقتی دارو خیلی کم محلول است با شرایط

sink چهار مشکل بیوفارماسیوتیکی دارد. دارو آنقدر کم محلول است که حتی اگر vessel را ۲ لیتر هم بکنیم، باز هم به

علت اشباع میرسیم! در این شرایط از این دستگاه شماره ۴ استفاده می‌کنیم.

در این دستگاه، شکل دارو در بدن نشان داده شده



سفت میشود یعنی قرص یا کپسول را توسط کره های فلزی

در داخل بکس میکنند تا جریان آب آنرا جدا نکند و نیرو

حجم زیادی از medium را در دست می‌گیرد و آنرا

توسط پمپ جریان میابد و بصورت یکنواخت از روی

قرص عبور می‌کند و مقداری از قرص را حل می‌کند و با خودش میبرد و سپس مایع تازه میاید.

* حجم medium میتواند محدود یا نامحدود باشد، یعنی مثلاً میتواند 1lit medium باشد که

بصورت بدایم پس از عبور از قرص مجدداً recycle میشود و یا نه، مثلاً میتواند بعد عبور از روی قرص

مقداری از دارو را جذب و کلاً از سیستم خارج شود که در اینصورت حجم medium برای ما قابل اندازه گیری نیست

و فقط در زمان های مختلف از medium در حال خروج نمونه میگیرند و مقداری که در آن لحظه در medium

حل شده را اندازه می‌گیرند ← یعنی این دستگاه هم میتواند شرایط open را داشته باشد (یعنی

medium بعد عبور از نمونه کلاً از سیستم خارج شود) و هم میتواند شرایط close را داشته باشد (یعنی medium

بعد عبور از نمونه به منبع مثلاً هیدی مدیوم بازگردد و مجدداً recycle شود و به سمت نمونه حرکت کند)

* bead های شیشه ای در این دستگاه، فقط برای laminar کردن جریان medium میباشد، یعنی

جریان بصورت خط باشد و turbulence نداشته باشد.

نکته: دستگاه شماره ۴ لزوماً در داروهای کم محلول و یا داروهای SR مصرف میشود: Sustain release

* شکل های vessel در این دستگاه میتواند متفاوت باشد زیرا توانایی گرفتن شکل های مختلف دارویی را

داشته باشد. مثلاً برای release گرفتن سوپاسیون پنی سیلین 6.3.3 برای مدت 1 ماه، میتوانیم یک لایه

از این سوپاسیون را بین بیدهای شیشه ای محبوس کنیم و در آنجا Pack کنیم و در مدت زمان طولانی

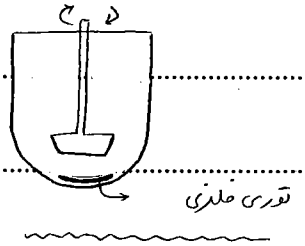
medium را از روی آن عبور می‌دهیم و میزان حل شده از دارو را در آن اندازه گیری می‌کنیم، در نتیجه میزان release

گرنتین سوپاسیتون های SR هم میتوانند از این دستگاه استفاده کنند.

دستگاه های ۵، ۶ و ۷، برای داروهای Transdermal جدید و مرسوم modify شده ی دستگاه های ۳ و ۲ و ۱ هستند.

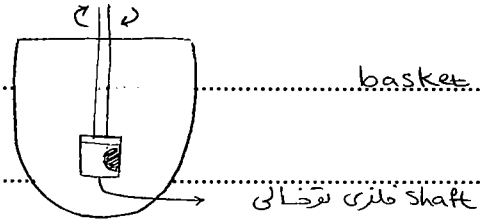
۵- Paddle over disk :

دقیقاً همان دستگاه Paddle است با این تفاوت که یک توری مثل یک ثبت ساعت فلزی با یک انحنای دقیقاً مثل انحنای زیر vessle در ته vessel گذاشته شده است و Patch را میتوان روی این توری چسباند و در ابتدای آن release گرفت.



۶- rotating cylinder :

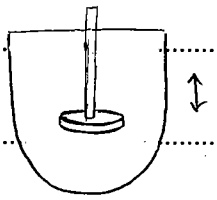
دقیقاً شبیه دستگاه شماره ۱ است با این تفاوت که بجای basket دارای یک shaft فلزی توخالی است که ۱ Patch



روی آن می چسبانند و با چرخیدن داروشان release میشود و مقدار release را بررسی میکنند.

۷- reciprocating disk :

شبیه دستگاه شماره ۳ است. holder در دستگاه شماره ۳، در اینجا به یک صفحه فلزی تبدیل شده و با چسباندن Patch به آن و با بالا و پایین رفتن آن، release را اندازه میگیرند.



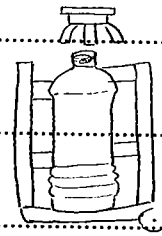
international pharmacopea

Type	IP	U.S.P	B.P	E.P
1	Paddle	Basket	Basket	Basket
2	Basket	Paddle	Paddle	Paddle
3		reciprocating cylinder	flow through cell	flow through cell
4		flow through cell		
5		Paddle over disk		
6		rotating cylinder		
7		reciprocating disk		

I.P : فارماکوپه‌ای است که WHO ، release کرده است و فقط دستگاه‌های ۱ و ۲ را قبول کرده است.

* خیلی از guid line ها را هم WHO و هم FDA دارند ، guid line های WHO به علت اینکه سازمان بهداشت جهانی ، هدفش توسعه‌ی بهداشت در کل دنیا به ویژه کشورهای در حال توسعه یا توسعه نیافته است ، چیزهایی را که قبول می‌کند low level ترجیح می‌دهد و FDA و EMeA باید این‌ها با grade های بالاتری جهت کیفیت‌های آمریکایی و اروپایی می‌پذیرند.

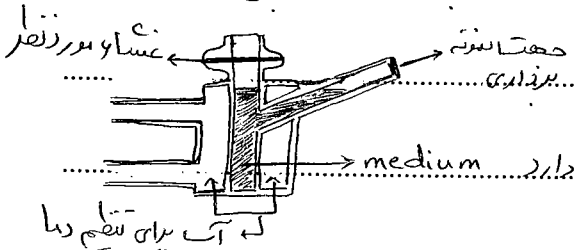
non-offical U.S.P apparatus for dissolution :



۱- rotating bottle method : این روش مصرف ندارد.

منومولاسیون را درون شیشه‌ای آب بریخته و با چرخیدن شیشه ، دارو آزاد شده و وارد آب می‌شود و release می‌گردد.

۲- Diffusion cell یا Franz cell : اولین بار به وسیله‌ی فرانز این دستگاه را ابداع کرد.



به آن سل چینی هم می‌گویند زیرا جنس آن شیشه چینی است.

در اطراف cell محفظه‌ای جهت گردش آب جهت تنظیم دما دارد.

حفره cell به حالت مستطیلی است و دهانه آن مربوم می‌برند و از پوشش به بیرون وصل است که از آنجا نمونه برداری می‌کنند از داخل cell .

روی cell را با یک غشاء که میتواند پوست انسان (ا) ، پوست حیوان و یا انواع غشاءهای سنتیک باشد پوشانند و semisolid خود را (کرم ، پماد ، ژل و ...) روی غشاء در ناحیه‌ی نشان داده شده میگذارند و release آن را بررسی می‌کنند .

✓ release نیم جامدات به هیچ عنوان در فارماکوپه نیست ولی امروزه بررسی آن الزامی است .

نکته : بررسی release نیم جامدات پوست paddle و basket ، الکتریکی نمی‌باشد و باید توسط Franz cell آن را بررسی کرد .

Dissolution Profile :

بررسی U.S.P Dissolution را همیشه با Q مقایسه می‌کند که با داخره در مورد نمونه‌ی ما با Dissolution آن به Q میرسد و یا نمی‌رسد ولی برای بررسی سرعت و پروفایل رسیدن به آن Q ، باید ثابت بکنیم که ۲ پروفایل Dissolution نمونه و brand یکسان هستند تا نشان دهیم سرعت Dissolution آنها یکسان است . برای مقایسه‌ی ۲ پروفایل با همدیگر ، در Solid line ها ثابت های F1 و F2 آمده است

ا) ثابت F1 = Difference factor : مقدار release نمونه و brand را در زمان های مختلف بررسی می‌کنیم و در جدول f1 می‌گذاریم Difference factor نیز تفاوت release نمونه با brand هم در جداول باشد .

$$f_1 = \{[\sum_{t=1}^{n} |R_t - T_t|] / [\sum_{t=1}^{n} R_t]\} \times 100$$

هرچه f1 بازه ۰ تا ۱۵ باشد ، قابل قبول است ، یعنی تفاوت در جداول بسیار کم . بین صفر تا ۱۵ هرچه به صفر نزدیکتر شود ، به معنای این است که تفاوت پروفایل ها کمتر بوده است و هرچه به ۱۰۰ نزدیکتر باشد ، یعنی تفاوت آنها بیشتر بوده است و $f_1 < 15$ قابل قبول خواهد بود .

۲) تست F۲ : Similarity factor :

F۲ بین ۵۰ تا صد باشد. یعنی به ۱۰۰ نزدیک شود، بین خیلی خوب است و برو فایل Dissolution همه brand خیلی شبیه هم هستند. هرچه این عدد کوچکتر شود یعنی شباهت دو برو فایل کمتر است و بحرانی تر. فایل متول بین ۵۰ تا ۱۰۰ است.

در تست F۲ مورد متول > ۵۰٪

در تست های برو فایل Dissolution، تست های F۱ و F۲ هستند که معتبرترین آن F۲ است.

$$F۲ = ۵۰ \times \log\{[۱ + (۱/n)\sum_{t=۱}^{n}(R_t - T_t)^۲]^{-۰.۵} \times ۱۰۰\}$$

خسته نباشید

برایمرد