

## اشکال دارویی جامد: قرص‌ها (۶)

دکتر محمد رضا عوادی

مدیر کارخانه داروسازی حکیم

شکل قرص پرس می‌شوند، در حالی که در سایر روش‌ها نیازی به مایعات نیست. به‌طور کلی، انتخاب روش تولید قرص‌ها به چند عامل وابسته است که می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

- پایداری شیمیایی و فیزیکی ماده موثره طی فرآیند تولید
- موجود بودن تجهیزات لازم جهت انجام فرآیند
- هزینه فرآیند تولیدی
- مواد جانبی مورد استفاده برای تولید محصول
- جنبه‌های کلیدی هر یک از این روش‌های تولیدی در بخش بعدی شرح داده می‌شود.

**روش‌های مورد استفاده برای تولید قرص‌ها:**

□ به‌طور کلی، قرص‌ها توسط یکی از فرآیندهای زیر تولید می‌شوند:

- گرانولاسیون مرطوب (Wet granulation)
  - گرانولاسیون خشک (تهیه اسلاگ یا تهیه گرانول باروش تراکم غلطکی) (Dry granulation)
  - تراکم مستقیم (Direct Compaction)
- روش‌های فوق ممکن است بسته به الزام حضور یک مایع در فرآیند تولید، به دو دسته متمایز و مجزا تقسیم شوند. به همین منظور، در گرانولاسیون مرطوب به یک مایع در تولید گرانول‌ها نیاز است (که متعاقباً به

آن را متعادل می‌کند. به علاوه، محور همزن به دور محفظه مخلوط‌کن می‌چرخد تا تضمین نماید که محتویات درون محفظه به‌طور کامل مخلوط می‌شود. حرکت محور و بازوی مخلوط‌کن به این دلیل سیاره‌ای نامیده می‌شود که حرکت، مشابه حرکت سیارات به دور خورشید است.

● **مخلوط‌کن بشکه‌ای چرخشی (Rotating Drum Mixer):** در همزن‌های بشکه‌ای چرخشی، ظرف بشکه‌ای شکل به یک محور رانشی متصل می‌شود که خود آن محور نیز به موتور دستگاه اتصال برقرار می‌نماید. محور رانشی می‌چرخد و بدین ترتیب، استوانه و در نتیجه، محتوای پودری داخل آن نیز شروع به چرخش و حرکت می‌نماید. چند شکل هندسی از این همزن در صنعت دارویی وجود دارد.

● **مخلوط‌کن پرسرعت (High Speed Mixer):** عموماً همزن‌های پرسرعت، به دلیل مخلوط‌سازی بسیار مناسب پودرها در صنعت داروسازی به‌کار گرفته می‌شوند و به‌صورت ترکیبی یعنی به‌عنوان یک مخلوط‌کن و گرانولاتور مرطوب ممکن است مورد استفاده قرار گیرند. پودرها به داخل محفظه مخلوط‌کن از جنس فولاد ضد زنگ منتقل شده و در انتهای همزن، یک سر مخلوط‌کن (پروانه‌ای) سه تیغه‌ای افقی وجود دارد که قادر است با سرعت بالا بچرخد. اختلاط اضافی در

## تولید قرص‌ها از طریق گرانولاسیون مرطوب

به‌طور خلاصه و مرحله به مرحله، مراحل تولیدی جهت ساخت و تولید قرص‌ها از طریق روش گرانولاسیون مرطوب در زیر توصیف شده است.

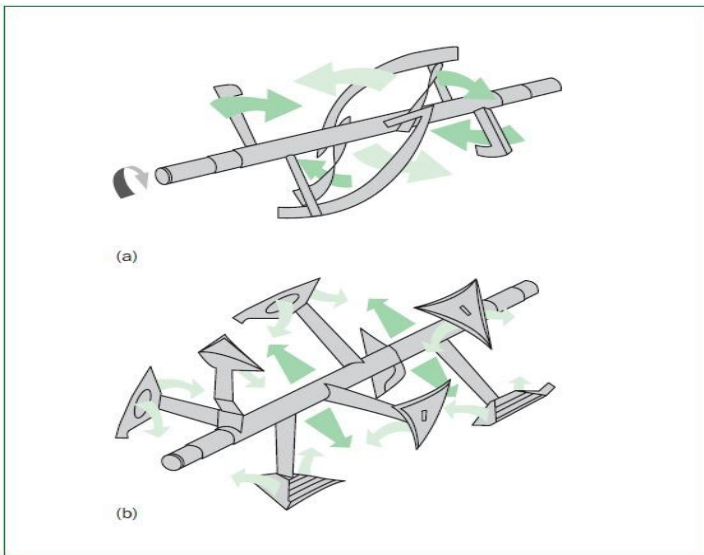
این مرحله شامل اختلاط پودرهای مواد جانبی و ماده موثره (به جز روان کننده) به داخل یک مخلوط‌کن مناسب است. سرعت و زمان مخلوط‌سازی باید کافی و به‌صورت بهینه باشد تا تضمین گردد که یک مخلوط همگن تولید می‌شود. به عبارت دیگر، مخلوط نهایی به گونه‌ای است که مقدار هر جزء در هر ناحیه از مخلوط‌کن/ نمونه قابل شناسایی باشد. کارآیی اختلاط زمانی به بهترین وضعیت ممکن می‌رسد که میانگین اندازه ذرات/ توزیع مشابهی داشته باشند، اگرچه غالباً این موضوع در بسیاری از عملیات‌های مخلوط‌سازی ممکن است صدق ننماید. به‌طور کلی، میزان سرعت برشی مورد نیاز برای فرآیند مخلوط‌سازی پودرهای دارویی پایین است. از مخلوط‌کن‌های مورد استفاده در صنعت می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

● **مخلوط‌کن سیاره‌ای (Planetary Bowl Mixer):** این مخلوط‌کن در حقیقت یک همزن عمودی است که در آن پودرها با استفاده از یک بخش مخلوط‌کننده چرخشی، در آن محفظه مخلوط می‌شوند. بازوی مخلوط‌کننده به کمک یک محور به همزن متصل می‌شود که حرکت

از طریق چرخش تیغه‌هایی انجام می‌شود که در داخل محور رانشی مرکزی قرار گرفته‌اند. در صورت نیاز به اختلاط کارآمدتر، می‌توان در مدت زمان کوتاه با استفاده از افزایش سرعت به این موضوع دست یافت. همزن‌های نواری / تیغه‌ای از لحاظ ماهیت هندسی در فرآیند مخلوط‌سازی با هم تفاوت دارند (همان‌طور که در شکل ۱ نشان داده شده است).

بستر پودر از طریق حضور یک پروانه ثانویه به داخل بستر پودر (به‌صورت افقی یا عمودی) انجام می‌شود. اثرات ترکیبی این دو پروانه ویژگی‌های اختلاط بسیار مناسبی فراهم می‌کند. پس از فرآیند اختلاط، این مخلوط پودری از طریق یک الک تخلیه می‌شود.

● **مخلوط‌کن نواری / تیغه‌ای:**  
در همزن‌های نواری / تیغه‌ای، فرآیند اختلاط



شکل ۱- مخلوط‌کن‌های (a) نواری و (b) تیغه‌ای که به‌صورت تجاری در دسترس هستند. این تصاویر مکانیسم اختلاط مرتبط با ویژگی‌های هندسی متفاوت هر همزن را نشان می‌دهند: (a) مخلوط‌کن نواری را نشان می‌دهد در حالی که (b) ساختار هندسی مورد استفاده در همزن‌های تیغه‌ای را نشان می‌دهد (با کسب اجازه از دو سایت زیر:

1-<http://www.kemutec.com/html/products/gardner/mixers/ribbon.htm>

2-<http://www.kemutec.com/html/products/gardner/mixers/plough.htm>.)

### آیا می‌دانستید؟

- در گرانولاسیون مرطوب برخلاف تراکم مستقیم، با ایجاد پیوستگی بین ذرات پودری توسط ماده چسباننده، گرانول‌ها تشکیل می‌شوند.
- در گرانولاسیون مرطوب می‌توان از محلول یا سوسپانسیون حاوی ماده چسباننده استفاده نمود که معمولاً به مخلوط پودری اضافه می‌شود.
- ماده چسباننده را می‌توان به صورت خشک یا حل شده در گرانولاسیون مرطوب به کار گرفت که به محلولیت آن ماده و به اجزای مخلوط بستگی دارد.
- به‌طور کلی، اگر از مقدار کمی ماده چسباننده استفاده شود ممکن است در ابتدا با پودرهای خشک مخلوط شود و هنگامی که مقدار زیادی مورد نیاز باشد، در این صورت معمولاً در مایع حل می‌شود ولی به‌طور کلی نحوه به کارگیری در اختیار فرمولاتور با توجه به سایر موارد می‌باشد.

شده به شکل قرص پرس شود، ترکیب شیمیایی یا به عبارتی میزان ماده موثره درون هر یک از قرص‌ها متفاوت خواهد بود که منجر به مشکلاتی در رابطه با کیفیت محصول خواهد شد. اگر پودر به حالت گرانول در آورده شود، این مشکل رفع می‌گردد، زیرا تفکیک اجزا در داخل گرانول وجود ندارد.

● **بهبود خصوصیات ریزش پذیری:** با توجه به اختلاف در اندازه ذرات/ شکل و ویژگی‌های پیوستگی/ الکترواستاتیک، خصوصیات ریزش پودرهای مخلوط شده ممکن است از کیف محتویات مواد تا دستگاه پرس قرص به صورت نامناسب و نامنظم صورت پذیرد که مجدداً منجر به مشکلاتی در رابطه با تغییرات محتوای ماده موثره درون محصول دارویی قرص شود. ویژگی‌های ریزش گرانول‌ها نسبت به سیستم‌های مخلوط شده پودری

### مرحله ۲: گرانولاسیون مرطوب روی مخلوط پودری

گرانولاسیون یک فرآیند عملیاتی است که در آن مخلوط ذرات پودری در حضور مایع گرانول کننده تجمع یافته و به صورت ذرات بزرگتر تبدیل می‌شوند (تقریباً با قطر ۴-۲/۰ میلی‌متر). به‌طور ایده‌آل، بهتر است ترکیب شیمیایی گرانول‌ها همگن باشد. از مزایای استفاده از گرانول‌ها در تولید قرص می‌توان به موارد زیر اشاره داشت:

● **جلوگیری از تفکیک اجزای پودر طی فرآیند تولید قرص یا طی نگهداری:** پس از فرآیند اختلاط، هر یک از اجزای ذره‌ای پودر به دلیل اختلاف در اندازه ذرات و دانسیته، تمایل به تفکیک و جداشدن دارد. درجه تفکیک یا جدا شدن با افزایش مدت نگهداری و انبارش افزایش می‌یابد. اگر پس از آن، پودر تفکیک

شدن گرانول‌ها جهت پرس‌پذیری به دلیل حضور بخش چسباننده در سطح گرانول‌ها بهبود می‌یابد و منجر به برهمکنش‌های چسبندگی بین گرانولی قوی‌تر می‌شود.

● **کاهش میزان تولید گرد و غبار:** یکی از مشکلات مرتبط با فرآوری پودرها به شکل قرص، احتمال تولید گرد و غبار است. این مشکل نیز با استفاده از تهیه گرانول‌ها برطرف می‌شود.

هم بهتر و هم از تکرارپذیری بیشتری برخوردار بوده و همچنین جذب مقادیر پایینی از رطوبت (طی نگهداری) بر آن موثر خواهد بود. برعکس، جذب رطوبت در سطح پودرها ممکن است منجر به ایجاد متراکم شدن و حالت کیکی شود که در نهایت، اثر نامطلوبی بر ریزش پودر خواهد داشت.

● **افزایش ویژگی متراکم شدن:** در مقایسه با مخلوط‌های پودری، ویژگی‌های متراکم

### نکات

محلولیت ماده چسباننده در انتخاب روش، به صورت افزودن خشک یا به صورت محلول ماده چسباننده تاثیر مهمی دارد، زیرا محلول چسباننده باید به اندازه‌ای سیال باشد که بتواند به راحتی در مخلوط پودری پراکنده شود. مایع به کار گرفته شده در ماده چسباننده نقش کلیدی در فرآیند گرانولاسیون دارد. پل‌های مایع، بین ذرات ایجاد شده که با افزایش مقدار مایع اضافه شده، استحکام کششی این پیوندها افزایش می‌یابد. نیروهای کشش سطحی و فشار مویبینگی در درجه اول مسؤول تشکیل گرانول اولیه و استحکام گرانول‌ها هستند. مدت زمان فرآیند گرانولاسیون به خواص ترشوندگی مخلوط پودر، نوع مایع گرانولاسیون و به کارآیی و قدرت همزن بستگی دارد.

در مقاله آینده در خصوص دستگاه‌های به کار گرفته شده در گرانولاسیون مرطوب برای تولید قرص‌ها صحبت خواهد شد.

### منابع:

1. Jones SD. *Pharmaceutics: dosage form and design*. First ed. London: Pharmaceutical Press; 2008:203-270.
2. Lachman L. Lieberman HA. Kanig JL. *The theory and practice of industrial pharmacy*. 3rd ed. Pennsylvania: Lea & Febiger; 1986:293-373.