

## اشکال دارویی جامد: قرص‌ها (۷)

دکتر محمد رضا عوادی

مدیر کارخانه داروسازی حکیم

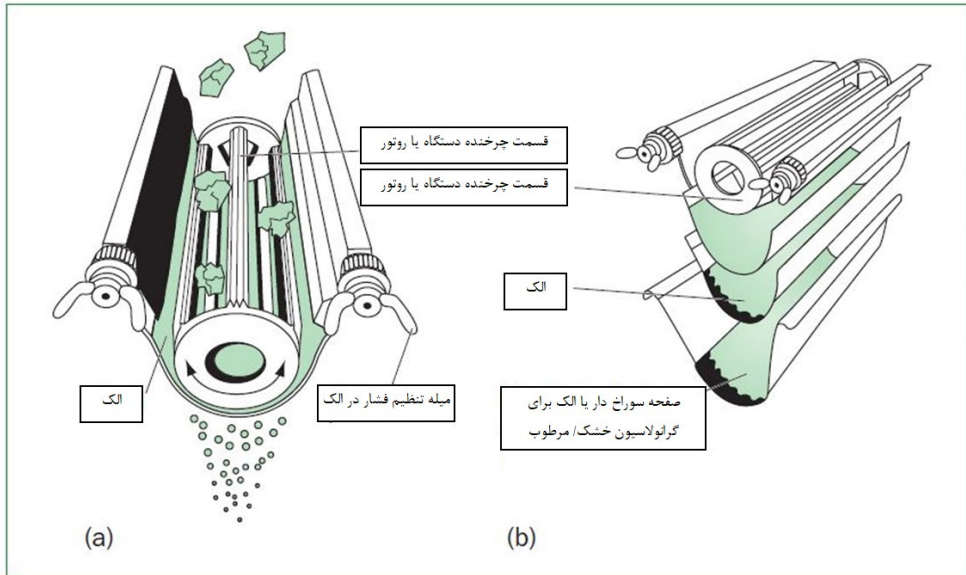
امکان تشکیل گرانول‌ها را فراهم می‌کند. در قسمت زیر روش‌های مورد استفاده برای تهیه گرانولاسیون مرطوب بیان شده است.

### گرانولاتور نوسانی (Oscillating granulator)

در این دستگاه، اختلاط اجزای فرمولاسیون با استفاده از یک همزن با قدرت برشی نسبتاً پایین نظیر یک مخلوط‌کن سیاره‌ای انجام می‌شود. سپس مایع گرانولاسیون (که ممکن است حاوی درصد مناسبی از ماده چسباننده باشد) به روی توده پودری افشانه می‌گردد، در حالی که عمل مخلوط شدن ادامه دارد. سپس، توده پودری مرطوب به داخل گرانولاتور نوسانی

### گرانولاسیون مرطوب و دستگاه‌های به کار گرفته شده در این فرآیند

گرانولاسیون یک فرآیند عملیاتی یک پارچه است که در آن مخلوط پودرها به‌طور همزمان توسط یک مایع مناسب نظیر آب، ایزوپروپانول یا اتانول (با ترکیبی از آن‌ها) تر و مخلوط می‌شوند. به منظور دستیابی به چسبندگی بین پودرها، افزودن یک عامل چسباننده به فرمولاسیون ضروری است که ممکن است در حالت جامد به داخل مخلوط پودری اضافه شده یا این که در مایع چسباننده حل گردد. مخلوط پودری همراه با خواص چسبندگی ماده چسباننده



شکل ۱- نمایش شماتیک از (a) اثر نوسانی و (b) جهت گیری الک‌ها در یک گرانولاتور نوسانی (اقتباس شده از [www.granulatorsindia.com](http://www.granulatorsindia.com)).

به انحلال کامل ماده چسباننده در داخل مایع گرانولاسیون پیش از اضافه شدن به مخلوط پودری، ویژگی‌های چسبندگی گرانول‌های تولید شده از طریق روش دوم یعنی حل کردن ماده چسباننده در حلال بیشتر است.

### همزن‌های پرسرعت / گرانولاتورها (High-speed mixers/granulators)

اخیراً، انجام مراحل مخلوط‌سازی پودر و گرانولاسیون مرطوب در قالب یک واحد عملیاتی یک پارچه به شیوه‌ای رایج تبدیل شده است. عموماً، از همزن‌های پرسرعت / گرانولاتورهای زیر در صنعت داروسازی استفاده می‌شوند:

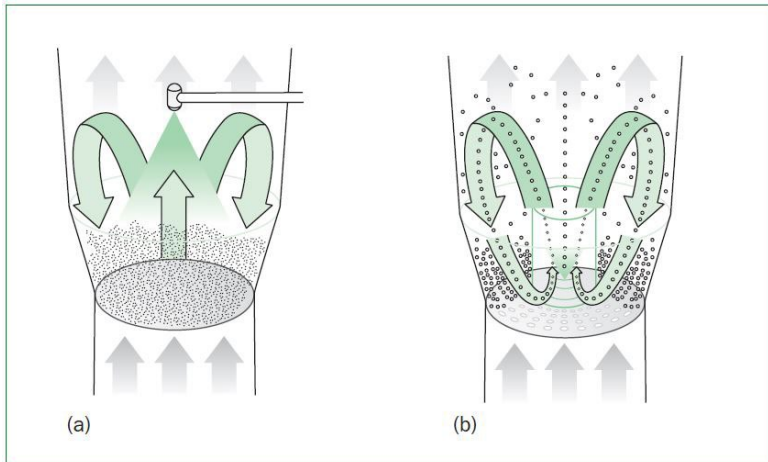
منتقل می‌شود که تحت تنش نوسانی، توده پودری را از میان یک الک فلزی با اندازه حفرات مشخص عبور می‌دهد (شکل ۱). به شرطی که مقدار صحیحی از مایع گرانولاسیون حاوی چسباننده استفاده شود، گرانول‌ها پس از عبور از میان گرانولاتور نوسانی تهیه می‌شوند. اندازه گرانول‌های تولید شده با استفاده از این روش، بستگی به اندازه حفرات الک فلزی به کار گرفته شده در داخل گرانولاتور دارد. شایان ذکر است که ماده چسباننده ممکن است به مخلوط پودری اضافه شود یا در داخل مایع گرانولاسیونی حل گردد و سپس به مخلوط پودری اضافه شود. با توجه

شدن، مایع گرانولاسیون (معمولا حاوی ماده چسباننده حل شده) روی ذرات پودری افشانه می‌شود که باعث می‌شود این ذرات با همدیگر برهم‌کنش داده و به یکدیگر بچسبند. گرانولاتور بستر سیال حاوی فیلترهایی برای جلوگیری از خروج ذرات پودری معلق یا پراکنده شده به داخل محیط است و بنابراین، امکان بازیافت آن‌ها در قالب گرانول‌های سیال را فراهم می‌کند. پس از تکمیل فرآیند افشانه‌ای، فرآیند سیال و معلق بودن گرانول‌ها ادامه می‌یابد تا حلال مورد استفاده تبخیر شود (شکل ۲).

همزن / گرانولاتور با نام تجاری Diosna  
همزن / گرانولاتور با نام تجاری Collette.Gral  
همزن / گرانولاتور با نام تجاری Lodige  
عملکرد و کار با آن‌ها در مقالات قبلی ذکر شده است.

### گرانولاسیون بستر سیال (Fluidized-bed granulation)

در این روش، مخلوط پودرها در داخل یک محفظه از طریق اثر مثبت جریان هوا (با دمای کنترل شده) به حالت سیال یا معلق در می‌آید. در حین حالت پراکنده



شکل ۲- تصویر شماتیک از عملیات گرانولاتورهای بستر سیال. (a) پودرها توسط جریان عمودی هوا از بخش تحتانی گرانولاتور به حالت معلق در می‌آیند. مایع گرانولاسیون حاوی ماده چسباننده از قسمت فوقانی گرانولاتور افشانه می‌شود. (b) این پودرها به‌طور مشابه توسط جریان هوای عمودی و رو به بالا به حالت معلق در می‌آیند ولی جریان هوا به‌صورت مماس و به‌صورت حلقه وار جریان دارد. مایع گرانولاسیون به داخل این جریان هوای مماسی یا کناری افشانه می‌شود

(اقتباس شده از <http://www.glatt.com/e/01-technologien/01-04-09.htm>)

## آیا می‌دانستید؟

- تجهیزات جدیدتری در جهت ساخت گرانول به صنعت عرضه شده که می‌تواند هم مخلوط خشک و هم فرآیند گرانولاسیون مرطوب را به‌طور موثر و در زمان بسیار کمتری انجام دهد.
- دستگاه گرانولاسیون مرطوب ممکن است از تیغه‌های خردکن یا چابر در حین اختلاط استفاده شود که توده‌های پودری را به‌طور مؤثر پراکنده نموده، به‌طوری که الک کردن اولیه دیگر یک پیش‌نیاز ضروری برای مخلوط کردن پودر در هنگام استفاده از این نوع تجهیزات نمی‌باشد.
- استفاده از حلال‌های فرار یا قابل اشتعال برای فرآیند گرانولاسیون مرطوب با مشکلاتی همراه است که می‌توان به ملاحظات ایمنی اشاره نمود و حداقل، باید بخش تولیدی مربوط به خوبی تهویه شود تا اثرات سمی مستقیم کاهش یافته یا غلظت بخار حلال کمتر از حد انفجار باقی بماند.
- تمام تجهیزات مربوط به فرآیند گرانولاسیون باید به‌صورت الکتریکی به زمین متصل شوند تا از جرقه‌هایی که ممکن است باعث انفجار شوند، جلوگیری شوند.

## اکستروژن

اکستروژن روشی است که در آن یک توده پودری از پیش مخلوط شده (حاوی اجزای مورد نیاز فرمولاسیون که به آن مقدار کافی مایع گرانولاسیون حاوی چسباننده اضافه شده است) از طریق یک قیف به درون استوانه اکسترودر هدایت می‌شود. در این استوانه، توده مرطوب به‌صورت افقی توسط حرکت چرخشی یک اکسترودر تک مارپیچ یا دو مارپیچ مخلوط و به انتهای مجاور قیف منتقل می‌شود. این عمل به بهبود پراکنده شدن مایع گرانولاسیون به داخل توده پودری مرطوب کمک می‌کند. پس از انتقال از میان استوانه اکسترودر، توده مرطوب از میان صفحه سوراخ دار [اصطلاحاً ماتریس (Die)] نامیده می‌شود] به‌صورت طولی عبور و

به‌صورت رشته‌هایی خارج می‌شود. برای تولید مناسب و موفقیت‌آمیز گرانول‌ها، موارد زیر حائز اهمیت است:

- پراکندگی مناسب مایع گرانولاسیون در سرتاسر توده مرطوب وجود داشته باشد.
- ویژگی‌های مکانیکی توده مرطوب (و همچنین ماده اکسترودر شده) باید تغییر شکل را تسهیل کند.
- فرمولاسیون باید به اندازه کافی قدرت پیوستگی لازم را داشته باشد تا گرانول‌ها تشکیل شوند ولی بیش از حد چسبناک نباشد (تا از تجمع گرانول‌های شکل گرفته جلوگیری شود). زمانی که فرآیند تولید و فرآوری به درستی انجام شد، رشته‌های خارج شده باید شکسته شوند تا گرانول‌هایی با اندازه ذره‌ای یک دست و همگن تولید شوند.

## نکات

با استفاده از دستگاه‌های اختلاط پودر با قدرت و برش بالا، فرآیند مخلوط شدن کامل ممکن است در کمتر از ۳۰ تا ۶۰ ثانیه حاصل شود و اگر عملیات مخلوط شدن خشک در مدت زمان ۵ تا ۱۰ دقیقه ادامه یابد، ممکن است افزایش دما تا حدود ۱۰ تا ۱۵ درجه پیش‌بینی شود که برای داروهای حساس به دما باید به این نکته توجه لازم صورت گیرد.

برای حذف حلالی که در تشکیل گرانول‌ها استفاده شده و همچنین برای کاهش رطوبت به یک سطح مطلوب در گرانول‌ها، فرآیند خشک کردن در روش گرانولاسیون مرطوب مورد نیاز است.

طی فرآیند خشک شدن، پیوندهای بین ذره‌ای در اثر هم‌جوشی یا تبلور مجدد و همچنین حضور عامل چسباننده ایجاد می‌شوند که نیروهای واندروالس نقش مهمی را در این خصوص ایفا می‌نماید.

اگر قرار باشد در فرآیند گرانولاسیون مرطوب از حلال‌های آلی استفاده شود، کل فرآیند باید به‌طور کامل مورد بحث و بررسی قرار گرفته و امکانات لازم توسط مهندس ایمنی شرکت مورد بررسی قرار گیرد

در مقاله آینده در خصوص دستگاه‌های به‌کار 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.

