

اشکال دارویی موضعی در داروهای ترکیبی

انواع پایه‌های فرآورده‌های دارویی موضعی^{۱۱۹۲}

پمادها (Ointments) فرآورده‌های دارویی نیمه جامد به منظور مصرف خارجی روی پوست یا سطوح مخاطی هستند. طبق فارماکوپه امریکا (USP) پایه‌های پماد به عنوان حاملی برای دارو به ۴ دسته اصلی تقسیم می‌شوند: پایه‌های هیدروکربنی؛ پایه‌های جاذب؛ پایه‌های پاک‌شونده با آب و پایه‌های محلول در آب

پایه‌های هیدروکربنی

نمونه پر کاربرد شاخص این دسته وازلین (Soft Petrolatum) است که به وفور در تهیه داروهای ترکیبی استفاده می‌شود. پایه‌های هیدروکربنی خاصیت پوشانندگی بسیار قوی دارند و در طول زمان به راحتی خشک نمی‌شوند و تغییری نمی‌کنند. این دسته بیشتر با هدف نرم‌کنندگی و برای نگهداری طولانی مدت داروهای موضعی به کار می‌روند. پایه‌های هیدروکربنی اصولاً توانایی جذب آب را ندارند. همچنین به علت ظاهر چرب و براق آن‌ها و ایجاد ظاهر نامطلوب، در نواحی باز پوست مانند صورت و دست کمتر به کار می‌روند. نمونه دیگری از این نوع پایه‌ها که بیشتر توسط برخی کارخانه‌های داروسازی به عنوان پایه پماد به کار می‌رود، پلاستی

فرآورده‌های دارویی موضعی معمولاً با سه هدف کلی بر روی پوست مورد استفاده قرار می‌گیرند: (۱) محافظت از پوست آسیب دیده در مقابل عوامل محیطی و فراهم ساختن شرایط لازم برای بازسازی پوست؛ (۲) آبرسانی به پوست و نرم کردن آن؛ (۳) رساندن دارو به پوست یا به سایر ارگان‌ها از طریق پوست.

فرآورده‌های موضعی در قالب ۵ شکل دارویی اصلی شامل لوسیون‌ها، ژل‌ها، کرم‌ها، پمادها و خمیرها (Paste) وجود دارند. اصولاً تعریف و بیان تفاوت این اشکال در منابع علمی داروسازی و حتی در زمان‌های مختلف، متفاوت و تا حدودی مشکل است. اما در یک تعریف و بیان ساده می‌توان گفت در صورتی که فرآورده موضعی حاوی درصد بالایی از یک ماده ژل کننده مانند کربومر یا ترکیبات سلولزی باشد، آن را ژل می‌نامیم. در صورتی که حاوی درصد بالایی (بین ۲۰ تا ۵۰ درصد) ذرات جامد پراکنده باشد، آن را خمیر می‌دانیم که برخلاف پمادها در دمای بدن نرم نمی‌شوند. در صورتی که روان و حاوی درصد بالایی (بیش از ۵۰ درصد) از ترکیبات فرار باشد، آن را لوسیون می‌نامیم و در غیر این صورت مطابق تعاریف زیر پماد یا کرم خواهد بود. در ادامه شرح کوتاهی در مورد انواع این اشکال دارویی آمده است. ویژگی‌های اختصاصی هر یک از نمونه‌های ذکر شده مانند وازلین در قالب تک نگارهای مواد اولیه اشاره شده است.

بیس (Plastibase) یا Gelled Mineral Oil Vehicle نامیده می شود که از افزودن ۵ درصد پلی اتیلن با دانسیته پایین (LDPE) به پارافین مایع تحت شرایط خاص با حرارت دادن و سپس سرد کردن ناگهانی تهیه می شود. پلاستی بیس به علت ظاهر و ویژگی های آن گاهی به عنوان یک ژل در نظر گرفته می شود. برتری مهم این پایه به وازلین این است که در محدوده دمایی مطلوبی قوام خود را حفظ می کند. البته از نگاه ساخت داروهای ترکیبی موضوع دارای اهمیت این است که فرآورده آماده کارخانه ای که در پایه پلاستی بیس تهیه شده است، نباید حرارت داده شود؛ چرا که پلاستی بیس در صورت ذوب شدن، دیگر با سرد شدن قوام خود را باز نمی یابد.

◀ پایه های جاذب آب

شاید بتوان این دسته را پرمصرف ترین پایه ها در ساخت داروهای ترکیبی به شمار آورد. از نمونه های پرکاربرد این دسته می توان به اوسرین، کلدکرم و لانولین اشاره داشت که البته لانولین به علت گزارش هایی از ایجاد حساسیت های پوستی، کمتر در فرمولاسیون ها به کار می رود. برتری بارز این دسته از پایه ها نسبت به دسته قبلی توانایی آن ها در جذب آب و محلول های آبی حاوی دارو است که در این میان اوسرین در انواع ۲۰۰ درصد و ۴۰۰ درصد به ترتیب توانایی جذب آب تا ۲ و ۴ برابر وزن خود را دارد. این پایه ها خاصیت پوشانندگی و ظاهر چرب ولی به نسبت کمتر از دسته اول دارند.

◀ پایه های پاک شونده با آب

این پایه ها در واقع امولسیون های روغن در آب هستند و کرم (Cream) خوانده می شوند. با توجه به قابلیت شست و شو این دسته از روی پوست،

مزیت بالایی برای استفاده در فرآورده های آرایشی دارند. قابلیت رقیق شدن با آب، امکان استفاده از این پایه ها را در برخی از بیماری های پوستی که با ترشحات سروزی همراه است، ممکن می سازد. این نوع پایه ها به خاصیت محوشوندگی (Vanishing) خود شناخته می شوند.

البته در یک تعریف دقیق تر کرم ها اشکال دارویی نیمه جامدی هستند که حاوی یک یا چند داروی حل شده یا پخش شده در پایه مناسب است. لفظ کرم به صورت سنتی به فرآورده هایی با قوامی شبیه سیالات به صورت امولسیون روغن در آب (مانند کرم فلوسینولون استوناید) و امولسیون آب در روغن (مانند کلد کرم) تعلق می گرفت. اما از نگاه فارماکوپه امریکا این لفظ تنها به امولسیون های روغن در آب یا پراکندگی های آبی الکل ها یا اسیدهای چرب دارای زنجیره های بلند اطلاق می شود که قابل شست و شو با آب هستند و از نظر آرایشی پذیرش بیشتری دارند.

◀ پایه های محلول در آب

دسته چهارم، پایه های پماد غیر چرب نامیده می شود و در اصطلاح ژل (Gel or Jelly) نامیده می شود. نمونه مهم فارماکوپه ای از این دسته، پمادهای با پایه پلی اتیلن گلاایکول است. پلی اتیلن گلاایکول ها با وزن های ۱۵۰۰، ۱۶۰۰، ۴۰۰۰ و ۶۰۰۰ می توانند برای تهیه این پایه ها استفاده گردند. افزایش وزن مولکولی، این ترکیبات را از مایع به سمت جامد شدن می برد. به طوری که پلی اتیلن گلاایکول ۴۰۰ مایعی شبیه پروپیلن گلاایکول، پلی اتیلن گلاایکول ۱۵۰۰ ترکیب نیمه جامدی شبیه وازلین و پلی اتیلن گلاایکول ۶۰۰۰ کاملاً جامد است. مشکل عمده پمادهای حاصل از پلی اتیلن گلاایکول

هر فراورده نیمه جامد به صورت سوسپانسیون ذرات کوچک معدنی یا شبکه مولکول‌های بزرگ آلی، ژل نامیده می‌شود. سوسپانسیون‌های ذرات کوچک معدنی، سیستم‌های دو فاز می‌باشند که نمونه آشنای آن‌ها ژل‌های آلومینیوم هیدروکسید است. این سیستم‌ها در حالت سکون، ژل مانند هستند و در اثر تکان دادن به صورت محلول در می‌آیند. اما آنچه پیش‌تر به عنوان ژل موضعی اشاره شد، سیستم‌های تک فاز از شبکه مولکول‌های بزرگ آلی مانند پلیمرهای صناعی (مانند پلی اتیلن گلیکول یا کربومر) یا پلیمرهای طبیعی (مانند کتیرا) است.

این است که خاصیت پوشانندگی ندارند و فاقد آب هستند، و بنابراین عبور دارو از لایه شاخی پوست را با مشکل روبرو می‌کنند؛ چرا که عبور دارو شدیداً به هیدراتاسیون لایه شاخی وابسته است. بر این اساس سایر پایه‌های مشابه به صورت ژل‌های آب‌دار پایه‌های مناسب‌تری خواهند بود. نمونه‌های مهم این پایه‌ها ژل‌هایی است که از کربومرها یا مشتقات سلولز تهیه می‌شوند. لازم به ذکر است هر چند ژل‌ها عمدتاً در بستر آبی تهیه می‌شوند ولی الکل‌ها و روغن‌ها نیز ممکن است به عنوان فاز پیوسته خارجی مورد استفاده قرار گیرند.

لازم به یادآوری است که در اصطلاح داروسازی

جدول ۱-۱. دسته بندی پایه‌های نیمه جامدات بر اساس رفتار با آب^{۱۶}

| | | |
|---|---|--|
| وازلین سفید پماد سفید | نامحلول در آب، غیرقابل شستشو با آب که توان جذب آب را ندارد مرطوب‌کننده، پوشاننده، چرب | پایه‌های هیدروکربنی |
| Hydrophilic petrolatum Aquabase Aquaphor | نامحلول در آب، غیر قابل شستشو با آب بدون آب، آب را جذب می‌کند مرطوب‌کننده، پوشاننده، چرب | پایه‌های جاذب (Absorption) |
| کلد کرم لانولین هیدروکرم اوسرین نیوآ | نامحلول در آب، غیر قابل شستشو با آب حاوی آب که توان جذب آب را دارد مرطوب‌کننده، پوشاننده، چرب | پایه‌های پاک‌شونده با آب از نوع امولسیون آب در روغن (W/O emulsion) |
| Hydrophilic ointment Dermabase Velvachol Unibase | نامحلول در آب، قابل شستشو با آب حاوی آب که توان جذب آب را دارد غیرپوشاننده، غیرچرب | پایه‌های پاک‌شونده با آب از نوع امولسیون روغن در آب (O/W emulsion) |
| پمادهای با پایه پلی اتیلن گلیکول | محلول در آب، قابل شستشو با آب بدون آب یا حاوی آب که توان جذب آب را دارد غیر پوشاننده، غیرچرب | پایه‌های محلول در آب (Water soluble) |

ژل‌ها

مواد ژل‌کننده مختلفی وجود دارند که هر یک ویژگی‌های مخصوص به خود دارند. اما اصول کلی کار با این مواد و ساخت ژل شامل موارد زیر است:

۱- مهم‌ترین مسئله در هنگام کار با ژل‌کننده‌ها هیدراته کردن (خیساندن) و تورم (swelling) این مواد است. این مواد با جذب آب تشکیل ساختارهای ژل مانند می‌دهند. مشکل عمده در ساخت ژل‌ها، تشکیل توده‌های پودری جامد از ماده ژل‌کننده است. به این منظور همواره ماده ژل‌کننده باید با احتیاط به محیط (معمولاً آب) در حال هم خوردن اضافه شود. برای اضافه کردن توصیه می‌شود پودر ماده ژل‌ساز در حال الک کردن به محیط اضافه شود تا احتمال تشکیل توده کم شود. استفاده از گلیسرین به عنوان عامل مرطوب‌کننده (wetting agent) نیز تشکیل توده را کم می‌کند. البته با تمام این تلاش‌ها معمولاً توده نامحلول تشکیل می‌شود که در نهایت با کمک میله شیشه‌ای و یا گذشت زمان این توده‌ها هیدراته شده و ژل تشکیل می‌دهند.

۲- برخی مواد ژل‌ساز مانند متیل سلولز و پولوکسامر (Poloxamer) در آب سرد محلول‌تر از آب گرم هستند ولی برخی مواد مانند ژلاتین و سدیم کربوکسی متیل سلولز در آب گرم محلول‌تر هستند. کربومرها، کتیرا و آلژینیک اسید در آب ولرم تهیه می‌شوند.

۳- کربومرها پس از هیدراتاسیون کامل، نیاز به مرحله خنثی‌سازی یا تنظیم pH دارند تا ژل تشکیل شود.

۴- بیشتر مواد ژل‌ساز به ۲۴ تا ۴۸ ساعت زمان نیاز دارند تا به طور کامل هیدراته شوند و به حداکثر ویسکوزیته و شفافیت خود برسند.

۵- مواد ژل‌کننده بسته به نوع و قوام فرآورده نهایی در محدوده ۰/۵ تا ۱۰ درصد استفاده می‌شوند.

۶- هر چند می‌توان دارو را پس از تشکیل ژل هم اضافه کرد ولی راه ساده‌تر این است که اگر دارو با فرایند تشکیل ژل تداخل نمی‌کند، در همان محلول اولیه قبل از تشکیل ژل اضافه شود.

۷- از بین مواد ژل‌ساز مختلف تنها کربومر ۹۳۴ پی، متیل سلولز، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و سدیم کربوکسی متیل سلولز برای مصرف خوراکی توصیه شده است.

کربومرها

کربومر نام عمومی گروهی از پلیمرها با نام تجاری کربوپول (Carbopol) است که پودرهای بسیار سبک با چگالی کم هستند. کربومرها در محیط آبی محلولی اسیدی با pH حدود ۳ ایجاد می‌نمایند و در pH بالاتر در حدود ۵ و ۶ قوام می‌یابد. نمونه‌هایی از این مواد ژل‌کننده در جدول مقابل آمده است.

ژل‌ها

مواد ژل‌کننده مختلفی وجود دارند که هر یک ویژگی‌های مخصوص به خود دارند. اما اصول کلی کار با این مواد و ساخت ژل شامل موارد زیر است:

۱- مهم‌ترین مسئله در هنگام کار با ژل‌کننده‌ها هیدراته کردن (خیساندن) و تورم (swelling) این مواد است. این مواد با جذب آب تشکیل ساختارهای ژل مانند می‌دهند. مشکل عمده در ساخت ژل‌ها، تشکیل توده‌های پودری جامد از ماده ژل‌کننده است. به این منظور همواره ماده ژل‌کننده باید با احتیاط به محیط (معمولاً آب) در حال هم خوردن اضافه شود. برای اضافه کردن توصیه می‌شود پودر ماده ژل‌ساز در حال الک کردن به محیط اضافه شود تا احتمال تشکیل توده کم شود. استفاده از گلیسرین به عنوان عامل مرطوب‌کننده (wetting agent) نیز تشکیل توده را کم می‌کند. البته با تمام این تلاش‌ها معمولاً توده نامحلول تشکیل می‌شود که در نهایت با کمک میله شیشه‌ای و یا گذشت زمان این توده‌ها هیدراته شده و ژل تشکیل می‌دهند.

۲- برخی مواد ژل‌ساز مانند متیل سلولز و پولوکسامر (Poloxamer) در آب سرد محلول‌تر از آب گرم هستند ولی برخی مواد مانند ژلاتین و سدیم کربوکسی متیل سلولز در آب گرم محلول‌تر هستند. کربومرها، کتیرا و آلژینیک اسید در آب ولرم تهیه می‌شوند.

۳- کربومرها پس از هیدراتاسیون کامل، نیاز به مرحله خنثی‌سازی یا تنظیم pH دارند تا ژل تشکیل شود.

۴- بیشتر مواد ژل‌ساز به ۲۴ تا ۴۸ ساعت زمان نیاز دارند تا به طور کامل هیدراته شوند و به حداکثر ویسکوزیته و شفافیت خود برسند.

۵- مواد ژل‌کننده بسته به نوع و قوام فرآورده نهایی در محدوده ۰/۵ تا ۱۰ درصد استفاده می‌شوند.

۶- هر چند می‌توان دارو را پس از تشکیل ژل هم اضافه کرد ولی راه ساده‌تر این است که اگر دارو با فرایند تشکیل ژل تداخل نمی‌کند، در همان محلول اولیه قبل از تشکیل ژل اضافه شود.

۷- از بین مواد ژل‌ساز مختلف تنها کربومر ۹۳۴ پی، متیل سلولز، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و سدیم کربوکسی متیل سلولز برای مصرف خوراکی توصیه شده است.

کربومرها

کربومر نام عمومی گروهی از پلیمرها با نام تجاری کربوپول (Carbopol) است که پودرهای بسیار سبک با چگالی کم هستند. کربومرها در محیط آبی محلولی اسیدی با pH حدود ۳ ایجاد می‌نمایند و در pH بالاتر در حدود ۵ و ۶ قوام می‌یابد. نمونه‌هایی از این مواد ژل‌کننده در جدول مقابل آمده است.

جدول ۱-۲. انواع کربومرها و ویژگی‌های آنها

| | | |
|---------------|----------------|--|
| کربومر ۹۱۰ | ۳۰۰۰ تا ۷۰۰۰ | در غلظت‌های پایین کارآیی دارد و فرمولاسیونی با ویسکوزیته پایین ایجاد می‌کند. |
| کربومر ۹۳۴ | ۳۰۵۰۰ تا ۳۹۴۰۰ | این پلیمر با آب ژل شفاف ایجاد می‌کند. |
| کربومر ۹۳۴ پی | ۲۹۴۰۰ تا ۳۹۴۰۰ | «پی» نشان از خلوص بسیار بالا دارد. |
| کربومر ۹۴۰ | ۴۰۰۰۰ تا ۶۰۰۰۰ | این پلیمر دارای شفافیت خیلی خوبی در آب یا فراورده‌های هیدرو الکلی است. |
| کربومر ۹۴۱ | ۴۰۰۰ تا ۱۱۰۰۰ | ژلهایی با ویسکوزیته کم و شفافیت خیلی خوبی ایجاد می‌کند. |

*بر اساس cps در محلول ۰/۵ درصد با pH برابر با ۷/۵

کربومر همان‌طور که در بالا شرح داده شد باید به آرامی به حلال در حال هم خوردن شدید اضافه شود و از تشکیل توده جلوگیری شود. پس از افزودن تمام پودر کربومر باید سرعت هم زدن آهسته شود تا از گیر افتادن حباب هوا داخل ژل جلوگیری شود.

پس از هیدراته شدن کامل کربومر، برای تشکیل ژل باید محلول اسیدی حاصل خنثی شود. به این منظور معمولاً از سدیم هیدروکسید (سود)، پتاسیم هیدروکسید (پتاس) یا تری اتانول آمین استفاده می‌شود. استفاده از سود و پتاس برای تشکیل یک ژل محلول در آب مناسب است و در صورت خنثی‌سازی با تری اتانول آمین ژل حاصل غلظت‌های بالای الکل را تحمل خواهد کرد. ویسکوزیته ژل را می‌توان با افزودن گلیسرین و پروپیلن گلیکول زیاد یا با اضافه کردن الکترولیت‌ها کم کرد.

◀ مشتقات سلولزی

مانند سایر مواد ساز، مشکل کار با این ترکیبات

هم تشکیل توده است. می‌توان با اضافه کردن پودر در حال الک کردن به محلول در حال هم خوردن و یا با استفاده از یک غیرحلال قابل اختلاط با آب مانند الکل مطلق یا پروپیلن گلیکول احتمال تشکیل این توده‌ها را کاهش داد. تمام این مشتقات به جز کربوکسی متیل سلولز (CMC) ویسکوزیته خود را در محدوده وسیعی از pH (۳ تا ۱۱) حفظ می‌کند. ژل حاصل از کربوکسی متیل سلولز در محدوده pH ۷ تا ۹ ویسکوزیته ایده‌آل دارد و در pH کمتر از ۴ و بالاتر از ۱۰ ویسکوزیته ژل به شدت کاهش می‌یابد. متیل سلولز (MC) ۱۵۰۰ سانتی پواز: این ترکیب با آب، الکل ۷۰ درصد و پروپیلن گلیکول ۵۰ درصد سازگار است. برای تهیه ژل، متیل سلولز در یک سوم میزان آب مورد نیاز با دمای ۸۰ تا ۹۰ درجه سانتی‌گراد در حال هم خوردن شدید پخش می‌شود. پس از پخش کامل سرعت هم زدن کم می‌شود و باقیمانده آب به صورت آب سرد به مخلوط اضافه می‌شود.