

## مروری بر نقش خصوصیات فیزیکی کریستالها در عملکرد اشکال داروئی

مریم مقصودی<sup>۱،۲</sup>، علی نخودچی<sup>۳\*</sup>

<sup>۱</sup>دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، <sup>۲</sup>مرکز تحقیقات کاربردی داروئی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، <sup>۳</sup>دانشکده داروسازی مدوی، دانشگاه کنت

و گرینویچ انگلستان

تاریخ دریافت: ۸۶/۱/۲۹، تاریخ پذیرش: ۸۶/۵/۱۳

## Review of role of physical properties of crystals in dosage forms performance

Maghsoodi M.<sup>1,2</sup>, Nokhodchi A.<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>School of Pharmacy, <sup>2</sup>Drug applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, <sup>3</sup>Medway School of Pharmacy, University of Kent and Greenwich, Central Ave, Chatham, Kent, ME4 4TB, England

Received: 2007/4/18, Accepted: 2007/8/14

**Objectives:** Crystallization is often employed for purifying a drug substance in pharmaceutical industry and, in addition, plays an important role in defining the stability and drug release properties of the final dosage forms. Advances of chemical synthesis have achieved control over drug identity and purity, but control over the physical form and crystallinity remains poor. It should be considered that even minor change in crystallization condition can produce significant change in the crystal and powder physical properties such as particle size, shape, and defect structure. These effects have been recognized as the major batch-to-batch and source variation problems leading to inconsistency of the final dosage forms properties. The purpose of this review is to indicate the importance of physical properties of the crystals and their roles in the performance of dosage forms.

**Keywords:** *physical properties of crystals, Polymorphism, crystallinity, particle size, particle morphology.*

**زمینه و هدف:** کریستالیزاسیون در صنعت داروسازی اغلب برای خالص سازی مواد داروئی انجام میگیرد و نقش مهمی در پایداری و خصوصیات رهش دارو از اشکال داروئی نهائی دارد. پیشرفت های بدست آمده در سنتز مواد شیمیائی در زمینه کنترل ماهیت و خلوص دارو ها بوده و کنترل فرم فیزیکی و کریستالینته مواد هنوز ضعیف میباشد. از طرفی تغییرات جزئی در شرایط کریستالیزاسیون ممکن است منجر به تغییرات بارز در خصوصیات فیزیکی کریستالها و پودر از جمله اندازه ذره ای، شکل و نقایص ساختمانی شود که خود متعاقبا میتواند باعث متغیر بودن مواد بیج های مختلف یا مواد از منابع مختلف و همچنین عدم یکنواختی در خصوصیات اشکال داروئی نهائی شود. هدف از مقاله گردآوری حاضر اشاره به اهمیت خصوصیات فیزیکی کریستالها و نقش آنها در عملکرد اشکال داروئی رایج میباشد.

**واژه های کلیدی:** *خصوصیات فیزیکی کریستال، پلی مرفیسم، کریستالینته، اندازه ذره ای، شکل ذره ای.*

\*Corresponding Author: Dr. Ali Nokhodchi, Professor, Medway School of Pharmacy, University of Kent and Greenwich, Central Ave, Chatham, Kent, ME4 4TB, England; Tel.: +44 1634 883846; fax: +44 1634 88392; E-mail: a.nokhodchi@kent.ac.uk

\*نویسنده مسئول: دکتر علی نخودچی، استاد، دانشکده داروسازی مدوی، دانشگاه کنت و گرینویچ انگلستان. تلفن: +۴۴۱۶۳۴۸۳۸۴، شماره: +۴۴۱۶۳۴۸۳۹۲

## ۱- مقدمه

کریستالیزاسیون وسیعاً در مراحل میانی ونهائی تولید مواد اولیه داروئی واکسیبیانها به منظور خالص سازی و جداسازی انجام میگردد. شرایط کریستالیزاسیون تعیین کننده خلوص شیمیائی دارو و خواص فیزیکی آن از جمله، اندازه ذره، ساختمان داخلی و خارجی کریستالی و میزان نقص ساختمانی کریستال میباشد. متغیر بودن خصوصیات کریستالها مسئول بخش عمده ای از مشکلات در فرمولاسیون های داروئی از جمله تغییرات فاحش در بازدهی بدنی و ناپایداری فیزیکی و شیمیائی داروها در اشکال داروئی میباشد. بیش از ۹۰٪ اشکال داروئی از قبیل قرص، اثروسل، کپسول، سوسپانسیون و شیفای حاوی فرم جامد و معمولاً فرم کریستالی هستند. بر همین اصل است که بررسی تاثیر شکل کریستالها روی خصوصیات و کاربرد آنها در اشکال داروئی حائز اهمیت است به عنوان مثال ذرات سوزنی شکل برای نفوذ بهتر به قسمتهای پائین دستگاه تنفس بهتر از شکل های کریستالی دیگر میباشد در حالیکه همین شکل سوزنی برای قرص سازی بدلیل عدم ریزش و پرس پذیری خوب مناسب نمیشوند.

مهندسی مواد به معنی تغییرات آگاهانه در خواص بلوری ذرات در صنعت داروسازی تا به امروز بسیار کم رنگ بوده است. شاید مهمترین و قدیمی ترین مورد ایجاد تغییر در خواص بلوری دارو مربوط به هورمون انسولین باشد. در سال ۱۹۵۲ نشان داده شد که سرعت انحلال انسولین بستگی به خواص فیزیکی کریستالها از جمله کریستالینیت و اندازه دارد (۱).

امروزه کنترل کریستالیزاسیون مورد توجه زیادی قرار گرفته است و از مسائل مهم مطرح در این زمینه میتوان به کینتیک کریستالیزاسیون اشاره کرد که به علت حساسیت بالای متغیر های کینتیکی به حضور مقادیر جزئی ناخالصی به طور بارز متغیر میباشد. از سوی دیگر کریستالهای تهیه شده ممکن است تحت شکستگی، آگلومراسیون، سایش یا سایر اثرات سطحی که تشخیص آن مشکل است قرارگیرند. از منابع دیگر ایجاد عدم یکنواختی در کریستالیزاسیون در اشل صنعتی اختلاط میباشد. گرچه اختلاط کامل و یکنواخت در اشل کوچک کریستالیزاسیون قابل دستیابی است ولی این مهم در اشل صنعتی بندرت بطور مطلوب حاصل میشود (۲). از طرفی هنوز دانشمندان به درجه قابل قبولی برای کنترل پلی مرفیسم و تضمین تولید حتی پایدار ترین فرم ترمودینامیکی یک ترکیب دست نیافته اند و مشکل اساسی در این مورد امکان حضور تمام فرم های محتمل در شرایط عادی میباشد. در صورتیکه ساختمان کریستالی پلی مرفی

کاملاً شناخته شده باشد طراحی تسریع کننده ها و بازدارنده های رشد کریستالی به حل مشکل کمک خواهد کرد. البته این راه حل محدود به ترکیبات با ساختمان کریستالی کاملاً شناخته شده بوده و اغلب اختصاصی همان سیستم خواهد بود. هدف نهائی در این زمینه دستیابی به روشهای کریستالیزاسیون پیشرفته است که قادر به تولید سریع تمام پلی مرف های یک ترکیب باشد. با وجود اینکه تاثیر کریستالیزاسیون در خواص اشکال داروئی به خوبی شناخته شده است ولی در حال حاضر کریستالیزاسیون از تکنولوژی ضعیفی برخوردار است و پیشرفت های بدست آمده در این زمینه در رابطه با کنترل ماهیت و خلوص دارو بوده و کنترل خواص فیزیکی و کریستالیتیه مواد هنوز ضعیف میباشد و در نتیجه شاهد موادی هستیم که از نظر شیمیائی اکی والان، ولی از نظر عملکرد غیر قابل پیش بینی و متفاوت میباشد (۳).

یکی از تکنیک ها یی که برای بهبود خصوصیات فیزیکومکانیکی داروها و اکسی پیانها مورد استفاده وسیع قرار گرفته است کریستالیزاسیون کروی میباشد که اولین بار توسط Kawashima و همکارانش در سال ۱۹۸۶ به منظور بزرگتر نمودن اندازه ذرات دارو برای اهداف فرمولاسیون استفاده شده است (۴). در این روش سعی بر این است که ذرات به صورت کروی شکل با هم آگلومره شوند. روشهای متعددی برای ساخت این ذرات در منابع آمده است که به مهمترین آنها در ذیل اشاره میشود.

۱- آگلومراسیون کروی (SA) spherical agglomeration

۲- دیفوزیون حلال شبه امولسیون

Quasi- Emulsion solvent diffusion (QESD)

۳- سیستم دیفوزیون آمونیاک

Ammonia diffusion system (ADS)

۴- تکنیک خنثی سازی (NT) Neutralization technique

۵- روش کریستالیزاسیون سنتی Traditional crystallization process

که از بین اینها دو روش اول اهمیت خاصی دارند چرا که میتوان اندازه ذرات را به راحتی کنترل نمود. با استفاده از دو روش اول میتوان اکثر خصوصیات گردها مانند مساحت سطح ذره، اندازه و توزیع اندازه ذرات، دانسیته توده ای، خصوصیات ریزش، پرس پذیری، محلولیت، سرعت انحلال و پایداری داروها و اکسی پیانها را تغییر داد (۱۲-۵).

هدف از مقاله حاضر روشن کردن اهمیت کریستالیزاسیون و خصوصیات فیزیکی کریستالهای حاصل در روند ساخت و عملکرد اشکال داروئی رایج میباشد.

## خصوصیات فیزیکی کریستالی و انحلال

در صنعت داروسازی تاثیر نسبی منافع دارو در مقابل عوارض جانبی آن بستگی به سرعت انحلال دارد که خود متأثر از اندازه و شکل کریستالها است. بنابراین با کنترل اندازه و شکل میتوان سرعت انحلال را جهت به حداکثر رساندن منافع دارو و به حداقل رساندن عوارض جانبی اپتیمم کرد (۳). سرعت انحلال بستگی به اندازه و تعداد سطوح کریستالی در معرض محیط انحلال دارد.

در کریستالهای متقارن به علت اینکه تمام سطوح در معرض محیط انحلال قرار میگیرند دارای سرعت انحلال بالاتری هستند. البته کریستالهای متقارن که دارای فاکتور اندازه (طول×عرض) بزرگتر هستند در طی فاز اولیه انحلال دارای سرعت انحلال آهسته هستند و لی در طی فاز بعدی با کاهش فاکتور اندازه، سرعت انحلال افزایش می یابد. قابل توجه است که اگرگاسیون (پتانسیل زتا کمتر) ممکن است سرعت انحلال کریستالهای با تقارن بالا را کاهش دهد. بنظر میرسد تغییر شکل به منظور تغییر در سرعت انحلال داروها متد مناسبی جهت تقویت انحلال پلی مرفهای کم محلول باشد. کریستالیزاسیون بروفن در اتانول و استن ایجاد کریستالهای کوچک، مسطح و گرد میکند که نسبت به کریستال های شبه میله ای بدست آمده در پروپیلن گلیکول و ۲- پروپانول دارای سرعت انحلال بالاتری است (۱۳). تحقیقات نشان داده است که کریستالهای تری متوپریم با حالت پلی مرفیک و فراکسیون اندازه یکسان ولی شکل متفاوت، پروفایل انحلال متفاوتی دارند.

کریستالیزاسیون کاربامازپین برای ایجاد کریستالها یی با خصوصیات فیزیکوشیمیائی مختلف یکی از مواردی است که توجه محققین را به خود جلب کرده است (۱۱ و ۱۲). به عنوان مثال نشان داده شده است که تغییر نوع حلال و شرایط کریستالیزاسیون قادر است که شکلهای کریستالی متفاوتی را تولید نماید و شکل کریستالی ذرات کاربامازپین وابسته به سرعت کریستالیزاسیون بوده و مبرهن است که هر کدام از این نوع شکل های کریستالی خصوصیات فیزیکوشیمیائی و مکانیکی متفاوتی از همدیگر نشان خواهند داد (۱۴).

همچنین نشان داده شده است که علاوه بر نوع حلال و شرایط محیط کریستالیزاسیون، حضور افزودنی ها در محیط، میتواند باعث تغییر فاحشی در سرعت انحلال کریستالهای حاصل شود.

کریستالیزاسیون کاربامازپین در محیط الکلی و در حضور مواد جانبی (PVP, PEG, Tween 80) نشان داده است که بلورهای بدست آمده در حضور PVP دارای بالاترین

سرعت انحلال هستند (۱۵). باکریستالیزاسیون سولفادیازین در محلول امونیاک به علت کاهش قابلیت تر شدن سطح بیرونی کریستالها سرعت انحلال کاهش میابد. ظاهراً سطح بیرونی کریستالها تحت تاثیر محیط کریستالیزاسیون قرار گرفته و بسته به حلال بکار رفته درونی سازی گروههای عاملی که دارای تعامل کمتری با محیط کریستالیزاسیون هستند صورت میگیرد (۱۶ و ۱۷).

واضح است که تاثیر پلی مرفیسم و کریستالینته مواد در سرعت انحلال را نباید از نظر دور داشت. پلی مرف های مختلف به طور بارز داری خواص فیزیکی متفاوتند که از آن جمله میتوان به محلولیت و نقطه ذوب اشاره کرد که بالطبع باعث پایداری و بازدهی بدنی متفاوت خواهد شد (۱۸). تحقیقات نشان داده است که پلی مرف دی هیدرات کاربامازپین دارای محلولیت و سرعت انحلال کمتری نسبت به پلیمرهای انیدرکاربامازپین (فرم های  $\alpha$  و  $\beta$ ) میباشد (۱۹).

اکسی پیان ها و داروهای آمورف و نیمه کریستالی نسبت به مواد با کریستالینته بالا دارای محلولیت خیلی بالاتری هستند و میتوانند جهت بهبود فعالیت درمانی مورد استفاده قرار گیرند. مثال کلاسیک در این مورد سوسپانسیون زیر جلدی انسولین موجود در بازار داروئی میباشد که با اختلاط نسبت های مختلف انسولین آمورف و کریستالی کنترل سرعت رهش انسولین و ایجاد عملکرد کوتاه، متوسط و طولانی از آن حاصل شده است (۲۰).

## خصوصیات فیزیکی کریستالی و کمپرسیون مستقیم

تا به امروز قرص ها رایج ترین شکل دارویی بوده است و مهمترین پیشرفت در زمینه قرص سازی، ساخت قرص به روش کمپرسیون مستقیم میباشد که به علت تسریع در مراحل کار، نیاز کمتر به تجهیزات و پرسنل باعث صرفه جویی در وقت و هزینه میشود به طوری که تعداد مراحل ساخت از ۹ مرحله (گرانولاسیون) به ۴ مرحله (کمپرسیون مستقیم) کاهش میابد.

در فرمولاسیون قرص ها علاوه بر ماده فعال ممکن است اکسی پیانهای کریستالی از جمله پرکننده ها، چسباننده ها، لوبریکانته ها و.. نیز وارد شود. امکان تهیه قرص به روش کمپرسیون مستقیم و خواص مکانیکی قرص های حاصل به شدت به خصوصیات کریستالی مواد مصرفی بستگی دارد (۲۱ و ۲۲) از خصوصیات مکانیکی مناسب برای کمپرسیون مستقیم میتوان قابلیت ریزش خوب، یکنواختی اختلاط دارو با اکسیپیان و تراکم پذیری مناسب را نام برد.

ظرفیت اکسی پیان ها به عنوان حامل در قرص سازی ۲۵٪ میباشد و چون حدود دو سوم قرص های موجود در بازار

ایوپروفن به صورت صنعتی از هگزان به شکل سوزنی کریستالیزه میشود که به علت قابلیت ریزش ضعیف مناسب برای قرص سازی نمیباشد در حالیکه کریستالهای با ابعاد برابر که از متانول یا سایر حلال ها بدست میاید دارای قابلیت ریزش و تراکم بهتری میباشد. همچنین تحقیقات نشان میدهد که حتی شکل کریستال اکسیپانها نیز در سختی، یکنواختی محتوا و زمان دزانتگراسیون قرص های حاصل موثر است (۳۰).

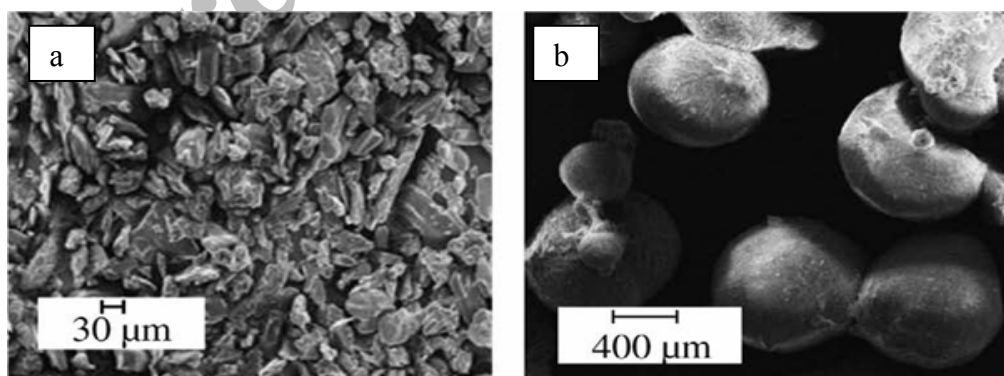
خصوصیات مکانیکی لاکتوز که معمولترین اکسیپان مصرفی میباشد ارتباط مستقیم با پروسه کریستالیزاسیون آن دارد (۳۱). لاکتوز آمورف که با استفاده از تکنیک اسپری-دراینگ قابل تهیه است دارای کمپرس پذیری بالائی است که ناشی از دفرماسیون پلاستیک در حین کمپرسیون است. آگلومراسیون کروی که از متدهای پیشرفته کریستالیزاسیون است باعث ایجاد مجتمع های پلی کریستالین با قابلیت ریزش و کمپرس پذیری بالا میشود (۸ و ۳۲). کریستالیزاسیون اهسته لاکتوز منجر به ایجاد  $\alpha$ -لاکتوز منوهدرات و کریستالیزاسیون سریع آن منجر به ایجاد مجتمع های میکروکریستالی  $\alpha$  و  $\beta$  لاکتوز انیدر می شود (۳۳). همچنین کریستالیزاسیون ناپروکسن در محیط کریستالیزاسیون آب و استن در حضور هیدروکسی پروپیل سلولزوکریستالیزاسیون کاربامازپین در محیط اتانول، آب و ایزوپروپیل استات ایجاد مجتمع های میکروکریستالی میکنند (۱۱ و ۳۴) که در شکل های ۳-۱ عکس های SEM مربوطه آورده شده است.

داروئی حاوی کمتر از ۱۰۰ میلی گرم ماده فعال هستند خواص مکانیکی و کمپرس پذیری اکسیپانها در این مورد فاکتور تعیین کننده خواهد بود ولی در یک سوم باقیمانده خصوصیات ماده فعال داروئی نقش تعیین کننده را خواهد داشت (۲۱).

تغییرات جزئی در شرایط کریستالیزاسیون (درجه فوق اشباعیت، دما، سرعت سرد کردن، حضور مواد جانبی در محیط کریستالیزاسیون و ..... ) میتواند باعث تغییرات مهم در خصوصیات کریستال از جمله اندازه، شکل، خلوص و نقص ساختمانی و بالطبع تغییرات مهم در خواص ترمودینامیکی و مکانیکی پودر شود (۲۶-۲۳).

Kregie در سال ۱۹۵۱ (۲۷) گزارش کرد که موادیکه دارای کریستالهای مکعبی هستند برای قرص سازی بروش کمپرسیون مستقیم مناسب میباشند ولی کریستالهای با تقارن کم مثل کریبات کلسیم به این منظور مناسب نیستند و ظاهراً تقارن در ساختمان کریستالی جهت کمپرسیون مستقیم یک پیش نیاز است (۲۸).

ساختمان کریستالی با ابعاد برابر که تحت بالاترین درجه تراکم قرار گرفته و در مناطق فراگمانته قادر به ایجاد پیوندهای جدید باشد برای ساخت قرص مناسب خواهد بود. طبق این مطالب پلی مرف متاستیل استازولامید با ساختمان خارجی منشوری نسبت به پلیمرف تری کلینیک مسطح موجود در بازار برای قرص سازی انتخاب بهتری خواهد بود (۲۹).



Figur1. Micrographs of naproxen sample: (a) untreated; (b) agglomerates

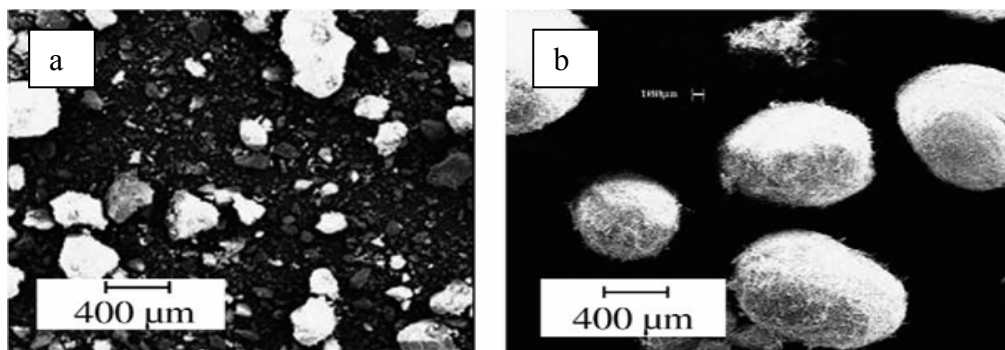


Figure2. Micrographs of carbamazepine samples: (a) untreated; (b) agglomerates

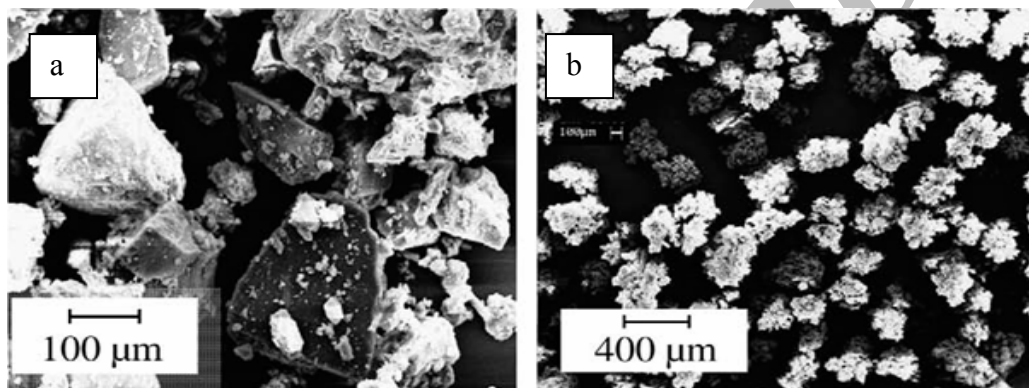


Figure3. Micrographs of lactose samples: (a) untreated; (b) agglomerates

تأثیر ساختار کریستالی روی پایداری سوسپانسیون بیشتر از تأثیر آن در فرمولاسیون قرص است. علت این امر وجود فضای بیشتر برای جهت یابی ذرات در سوسپانسیون در طی رسوب می باشد. به علاوه انتخاب ساختار کریستالی پایدار از نقطه نظر رشد کریستالی که معمولاً در طی دوره نگهداری پیش می آید مهم می باشد.

در سوسپانسیون تری متو پریم تحقیقات نشان داده است که کریستالهای با فاکتور شکل (طول/عرض) ۱/۱ بزرگ دارای حجم سدیماناسیون بزرگ بوده و براحتی قابل پراکنده شدن مجدد هستند. ذرات اینوزومتریکی علی رغم داشتن پتانسیل زتا بالا تمایل به فلوکولاسیون و ایجاد یک شبکه پروزیته دار دارند. کریستالهای با اشکال نامنظم هنگام رسوب میتوانند به صورت کاملاً نزدیک بهم جهت گیری کرده و حجم سدیماناسیون کمی را بوجود آورند که در نتیجه احتمال کیک شدن در طی نگهداری وجود خواهد داشت.

اورتان های آلفاتیکی وقتی که به شکل کریستالهای سوزنی هستند رفتار تیکسوتروپیک مطلوب تری را نشان میدهند. از

در هنگام کمپرسیون، مجتمع های کریستالی مذکور تحت فراگمانتاسیون شدید قرار گرفته و ایجاد قرص هایی با سختی بیشتر نسبت به کریستالهای اولیه میکنند.

در زمینه مطالعه روی بهینه سازی ساختار کریستال و شکل کریستال بوسیله افزودنی ها نشان داده شده است که کاربامازپین کریستالیزه شده در محیط الکلی در حضور مواد جانبی (PVP, Tween 80) دارای تراکم پذیری بهتری نسبت به کاربامازپین اولیه بوده و با افزایش در صد مواد جانبی مذکور در محیط، میزان تراکم پذیری کریستالهای حاصل افزایش پیدا میکند (۱۵).

تغییرات فیزیکی کریستال ها در واقع مهمترین عامل ایجادکننده عدم یکنواختی در بچ های مختلف مواد اولیه یا مواد اولیه از منابع مختلف بوده و در نهایت میتواند باعث تغییرات بارز در خصوصیات قرص های نهائی شود. آشکار است که برطرف کردن این مشکلات مستلزم متد های پیشرفته کریستالیزاسیون می باشد که قادر به کنترل دقیق خصوصیات کریستالهای حاصل باشد.

**خصوصیات فیزیکی کریستالی و سوسپانسیونها**

طرفی در کریستالهای شبه میله ای حجم سدیماناسیون میتواند به میزان زیادی (۶ برابر) افزایش یابد که خود دلیل واضح نقش کریستال habit در پایداری فیزیکی و زیبایی سوسپانسیون میباشد (۲۶).

با این وجود تا کنون مطالعات سیستماتیک برای روشن کردن نقش شکل کریستالی در سوسپانسیون انجام نگرفته است.

#### ۴-۱: خصوصیات فیزیکی کریستالی و اشکال دارویی استنشاقی

انواع سیستم های استنشاقی شامل پودر خشک استنشاقی (DPI) یا سیستم های با دوز مشخص (MDI)، حاوی ذرات کریستالین به شکل مخلوط دارو و اکسیپیان در DPI<sup>۱</sup> و یا سوسپانسیون در MDI<sup>۲</sup> موجود میباشد.

به خاطر مشکلات کریستالها در این سیستم ها از جمله توزیع اندازه ذره ای و شکل ذره ای، این اشکال دارای کارایی کم (به طور معمول زیر ۱۵٪) برای توزیع دارو به منطقه آلوئلی میباشد. محل هدف در ریه مناطق آلوئلی عمیق ریه میباشد که تنها ذرات با قطر آئرودینامیکی زیر ۵ میکرون قادر به رسیدن به این مناطق میباشد و ذرات کوچکتر از یک میکرون احتمالاً پس زده میشوند بنابراین برای توزیع موثر دارو در ریه ها توزیع اندازه ذره ای باریک ۱-۵ میکرون مورد نیاز است (۳۷-۳۵).

البته شکل ذره نیز روی قطر آئرودینامیکی و مکانیسم رسوب ابر ذرات در مسیرهای هوایی موثر است. برای ایجاد فرمولاسیون مطلوب انرژی سطحی کریستالها به خاطر احتمال اگرگاسیون بین ذرات کوچک و یا بین ظرف و ذرات باید مورد توجه قرار گیرد.

در فرمولاسیونهای DPI اغلب از یک اکسی پیان (معمولاً لاکتوز) برای سهولت جریان استفاده میشود که در این مورد سایز و خصوصیات سطحی اکسی پیان نیز حائز اهمیت خواهد بود (۳۸).

پودر های استنشاقی معمولاً بوسیله کریستالیزاسیون کنترل نشده و ناقص، از حلال های آلی بدست میاید که در آن مقدار قابل توجهی مواد و حلال هدر میشود و میکرونیزاسیون مکانیکی بعدی کریستال ها پروسه ای هزینه بر، وقت گیر و با بازده ای کم به خصوص در مورد داروهای آلی نرم میباشد و همچنین باعث ایجاد اثرات نامطلوب در پایداری پودر، قابلیت ریزش و ساختمان کریستالی میشود. از سوی دیگر اسپری دراینگ که یک

تکنیک تولید یک مرحله ای در این زمینه است در مورد داروهای حساس به حرارت محدودیت داشته و نیز به طور مشخص باعث ایجاد ذرات آمورف میشود (۳۹).

با توجه به این مطالب نیاز به متدهای پیشرفته کریستالیزاسیون که قادر به تولید ذرات با توزیع اندازه ذره ای باریک و خاصیت آئرودینامیکی و سطحی مطلوب باشد شدیداً احساس میشود.

#### ۵-۱: خصوصیات فیزیکی کریستالی و سیستم های دارو-حامل

سیستم های دارو-حامل معمولاً برای رهش آهسته یا کنترل شده دارو مورد استفاده قرار میگیرد. حامل ممکن است یک پلیمر سنتتیک یا طبیعی باشد که به صورت عامل کنترل کننده رهش دارو به منظور بهبود اثرات درمانی یا کاهش سمیت عمل میکند. همچنین حامل میتواند نقش حفاظتی در مقابل دگراداسیون شیمیایی و بیولوژیکی ماده دارویی را نیز داشته باشد. ذرات دارو که توسط پلیمر احاطه شده و یا با آن ترکیب شده است ایجاد پراکندگی ماده کریستالی یا محلول جامد به شکل میکروسفر یا میکر کپسول میکنند که در اشکال دارویی ترنسدرومال، آئروسول، سیستم های کاشتنی و تزریقی قابل استفاده خواهد بود. نانوپارتیکل ها به منظور هدف درمانی و تجمع دارو در بافت یا ارگان خاص طراحی میشوند. همچنین انواع مختلف سیستم های منولیتیک حاوی ماتریکس پلیمری و ذرات دارویی پراکنده در آن به صورت اشکال کاشتنی، قرص، ژل و دیگر فرم ها تهیه میشوند.

مکانیسم کریستالیزاسیون پلیمر و دارو در اندازه، ساختمان کریستالی و خواص سطحی ذرات دارو و حامل و متعاقباً در سرعت رهش دارو و پایداری فرمولاسیون حاصل موثر خواهد بود. برای مثال تحقیقات در مورد رهش داروی میتومایسین از میکروسفرهای poly (lactic-co-glycolic acid) نشان داده است که اندازه و ساختمان کریستالها در ماتریکس تعیین کننده سرعت رهش دارو میباشد (۴۲).

همانطوریکه در هیدروژل های poly (ethylene oxide) نشان داده شده است در سیستم ها منولیتیک میتوان کینتیک، طول رهش و سرعت رهش دارو را با دستکاری در ساختمان ماتریکس، واکنش دارو - پلیمر و اندازه، سطح و کریستالینیت ذرات دارو اپتیمم کرد (۴۳-۴۱).

#### خصوصیات فیزیکی کریستالی و نانو پارتیکلهای جامد

امروزه تعداد داروهایی که در آب و دیگر حلال ها به میزان جزئی حل میشود رو به افزایش است. در حالیکه بازدهی بدنی و شروع اثر چنین دارو هائی برای ایجاد سطح درمانی مورد نیاز کافی نمیباشد. برای حل این مشکلات، چنین

1 DPI: Dry powder inhalers  
2 MDI: metered dose inhaler

جدید کریستالیزاسیون و راهکار هایی برای جلوگیری از آگلومراسیون احتمالی و مشکلات بـ سار سطحی احساس میشود.

## ۲- نتیجه گیری

علی رغم اهمیت خواص فیزیکی کریستالها در روند ساخت، عملکرد و پایداری فرمولاسیونهای دارویی تنها وقتی که مشکلات جدی در طی ساخت یا نگهداری پیش آمده است این خصوصیات مورد توجه قرار گرفته اند در حالیکه بنظر میرسد اساس مهندسی ذره و کریستال در صنعت داروسازی بایستی بر مبنای ضرورت ثبات و تکرارپذیری در خواص فیزیکی و شیمیایی کریستالهای مواد بنا شود. با توجه به رواج سیستم های دارورسانی پیشرفته از جمله ذرات نانو و میکرو و سیستم های با رهش کنترل شده دارو و همچنین تمایل به کاهش قیمت و پیچیدگی تولید نیاز شدید به ابداع تکنیک های پیشرفته کریستالیزاسیون که قادر به کنترل دقیق سایز، شکل و کریستالینته مواد بوده و به صورت تک مرحله ای و پیوسته قابل اجرا باشد احساس میشود.

داروهایی به صورت نانوسوسپانسیون جهت تزریق داخل وریدی یا پودر خشک برای اشکال خوراکی فرموله میشوند (۴۴). بنابراین اندازه ذره ای باید در محدوده زیر میکرون باشد و در مصارف اختصاصی تر جهت هدف درمانی نیاز به اندازه ذره ای در محدوده ۸۰ نانومتر میباشد. درکل اندازه ذره ای وساختمان کریستالی و سطحی نانو پارتیکل ها تعیین کننده سرعت رهش چنین داروهائی میباشد. نانو پارتیکل ها بوسیله کریستالیزاسیون در فوق اشباعیت بالا یا تحت شرایط سخت به روش های مکانیکی تهیه میشوند ولی این روش های مکانیکی معمولاً منجر به ایجاد نقص کریستال، پلی مرف ناپایدار تر یا نسبتاً آمورف و در نتیجه افزایش محلولیت و سرعت انحلال میشود. متد های جدید تهیه نانو پارتیکل ها شامل آسیاب ذرات در حضور سورفکتانتها (۴۵) یا هموژناسیون در فشار بالا (۴۴) میباشد. از معایب این تکنیک ها این که در محدوده زیر میکرون کفایت کافی را نداشته و باعث ایجاد تغییرات غیر قابل کنترل در ساختمان کریستال میشود. از آنجائیکه کریستالیزاسیون نانو پارتیکلها در شرایط هسته سازی سریع و هم زدن شدید صورت میگیرد نیاز به ابداع روش های

## 3- References:

1. York P. Crystal engineering and particle design for the powder compaction process. *Drug Dev Ind Pharm.* 1992; 18: 677-721.
2. Braatz R.D. Advanced control of crystallization processes, *Annual review in control*, 2002, 26: 87-99.
3. Valder C., Merrifield D. *Pharmaceutical Technology*, Smith Kline Beecham R&D News, Vol. 32, 1996, p.1.
4. Kawashima Y. Development of agglomerated crystallization technique using new agglomeration phenomena of particles in liquid system and particle designs for pharmaceutical preparations. *Yakugaku Zasshi*, 1986, 106: 433-445.
5. Kwashima Y., Takeuchi H., Niwa T., Hino T., Yamakoshi M., Kihara K., The development of a novel emulsion -solvent -diffusion preparation method of agglomerated crystals for direct tableting and evaluation of their compressibilities. *J. Soc. Powder Technol. Japan.* 1989, 26: 659-665
6. Kawashima Y., Spherical crystallization as anovel particle design technique for the development of pharmaceutical preparations. *Kona.* 1987, 5: 69-75.
7. Kawashima Y., Cui F, Takeuchi H, Niwa T, Hino T, Kiuchi K. Improved static compression behaviors and tablettabilities of spherical agglomerated crystals produced by the spherical crystallization technique with two solvent system. *Pharm. Res.*, 1995, 12(7): 1040-1044.
8. Niwa T., Takeuchi H., Hino T., Itoh A., Kawashima Y., Kiuchi K., Preparation of agglomerated crystals for direct tableting and microencapsulation by the spherical crystallization technique with a continues system. 1994, 11(4): 195-206.
9. Paradkar A.R., Mahadik K.R., and Pawar A.P., Spherical crystallization a novel particle design technique. *Indian drugs.* 1998, 31(6): 283-299.
10. Nokhodchi A., Maghsoodi M., Hassan-Zadeh D., Barzegar-Jalali M., Preparation of agglomerated crystals for improving flowability and compactibility of poorly flowable and compactible drugs and excipients. *Powder Technol.* 2007, 175: 73-81.
11. Nokhodchi A., Maghsoodi M., Hassan-Zadeh D., An improvement of physicomechanical properties of carbamazepine crystals. *IJPR.* 2007, 6(2): 83-93.
12. Moneghini M., Kikic I., Voinovich D., Perissutti B., Alessi P., Cortesi A., Princivale F., Solinas D., Study of the solid state of carbamazepine after processing with gas anti-solvent technique. *Eur J.Pharm Biopharm.* 2003, 56: 281-289.
13. Khan G.M., Jiabi Z. Preparation, characterization, and evaluation of physicochemical properties of different crystalline forms of ibuprofen. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1998, 24: 463-471.
14. Bolourtchian N., Nokhodchi A., Dinarvand R. The effect of solvent and crystallization

- conditions on habit modification of carbamazepine, *Daru*, 2001, 9(1): 12-22.
15. Nokhodchi A., Bolourtchian N., Dinarvand R., Dissolution and mechanical behaviors of recrystallized carbamazepine from alcohol solution in the presence of additives. *Journal of Crystal Growth*, 2005, 274 (3): 573-584.
  16. Hammouda Y.E., El-Khordagui L.K., Darwish I.A., El-Kamel A.H. Manipulation of powder characteristics by interactions at the solid-liquid interface: 1-sulphadiazine, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 1999, 8: 283-290.
  17. Buckton, G. Surface characterization: Understanding sources of variability in the production and use of pharmaceuticals, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1995, 47 (4): 265-275.
  18. Doherty C., York P., Frusemide crystal forms; solid state and physicochemical analyses, *Int. J. Pharm.*, 1988, 47, 141-155.
  19. Yamamoto K., Ito S., Itai S., Kobayashi, Y. Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dehydrate, *Int. J. Pharm.*, 2000, 193 (2): 137-146.
  20. Byrn S., Pfeiffer R., Ganey M., Hoiberg C., Poochikian G. Pharmaceutical solids: A strategic approach to regulatory considerations, *Pharm. Res.*, 1995, 12: 945-954.
  21. York P. Crystal engineering and particle design for the powder compaction process, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1992, 18: 677-721.
  22. Jain S. Mechanical properties of powders for compaction and tableting: An overview, *Pharmaceutical Science and Technology Today*, 1999, 20-31
  23. Chow K.Y., Mehdiadeh J.Go.M., Grant D.J.W. Modification of adipic acid crystals: Influence of growth in the presence of fatty acid additives on crystal properties, *Int. J. Pharm.*, 1984, 20: 3-24.
  24. Chow A.H.L., Grant D.J.W. Physical factors influencing the aqueous dissolution rate of acetaminophen crystals doped with p-acetoxyacetanilide: Evaluation by multiple linear regression, *Int. J. Pharm.*, 1989, 51: 129-135.
  25. Shekunov B.Yu., Latham R., Grant D.J.W. In situ optical interferometric studies of the growth and dissolution behavior of paracetamol (Acetaminophen) crystals. 3. Influence of growth in the presence of p-acetoxyacetanilide, *J. Phys. Chem.*, 1997, 101: 9107-9112.
  26. Ludlam- Brown I., York P. Crystalline modification of succinic acid by variations in crystallization conditions, *J. Phys., D: Appl. Phys.*, 1993, 26: B60-B65.
  27. Kregiel L. Ph.D thesis, Univesity of Maryland: Baltimore, 1951, 27.
  28. Stliiwel C.W. In *Crystal Chemistry*, 1<sup>st</sup> Ed., McGraw-Hill Book Co., Inc: NewYork, 1938, 259.
  29. Griesser U.J., Burger A., Mereiter K. The polymorphic drug substances of the European pharmacopoeia. Part 9. Physicochemical properties and crystal structure of acetazolamide crystal forms, *J. Pharm. Sci.*, 1997, 86: 352-358.
  30. Patton J.S. Deep-lung delivery of therapeutic proteins, *Chem. Technol.*, December 1997, 34-38.
  31. Whitman M., Yarwood R.J. The evaluation of six lactose-based materials as direct compression tablet excipients, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1988, 14: 1023-1040.
  32. Kawashima Y., Okumura M., Takenaka H., Kojima A. Direct preparation of spherically agglomerated salicylic acid crystals during crystallization, *J. Pharm. Sci.*, 1984, 72: 1535-1538.
  33. Maghsoodi M., Nokhodchi A., Barzegar- Jalali M., Poramjad B. Prepration of agglomerated crystals of lactose for direct tableting by the spherical crystallization technique, *Parmaceutical Science*, 2006, winter, 1-8.
  34. Maghsoodi M., Hassan-Zadeh D, Barzegar- Jalali M, Gary Martin, Nokhodchi A. Improved compaction and packing properties of naproxen agglomerated crystals obtained by spherical crystallization technique, *Drug Dev Ind Pharm.*, 2007, 33(11): 1216-1224.
  35. Davies P.J., Hanlon G.W., Molyneux A.J., An investigation into the deposition of inhalation aerosol particles as a function of air flow rate in a modified 'Kirk Lung'. *J. Pharm. Pharmacol.* 1976, 28: 908-911.
  36. Gonda I., Aerosols for delivery of therapeutic and diagnostic agents to the respiratory tract. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 1990, 6: 273-313.
  37. Newman SP., Clarke SW., Therapeutic aerosols. I. Physical and practica considerations. *Thorax* 1983, 38: 881-886.
  38. Stanford JN., Proceeding of the conference on respiratory drug delivery, Phoenix, vol. V, 1996, p65.
  39. Elamin AA., Sebhatu T., Ahlneck C., The use of amorphous model substances to study mechanically activated materials in the solid state. *Int. J. Pharm.* 1995, 119: 25-36.
  40. Whaterley TL., In Karsa DR., Stephenson RA., (Eds). *Encapsulation and controlled release*, The Royal Society of Chemistry, 1993, p.53.
  41. Shekunov B.Yu., Taylor P., Grossmann JG. Structural phenomena in hydrogel-drug systems, *J. Crystal Growth.*, 1999, 199: 1335-1339.
  42. Shekunov B.Yu., Taylor P. Grossmann JG, Proceeding of the annual Conference of AAPS, *Pharm Res.*, 1997, 14: 711.
  43. Shekunov B.Yu., Taylor P., Grossmann J.G. in: *SRS Science Hilights*, 1998, p.10.
  44. Muller RH, Peters K., Nanosuspensions for the formulation of poorly soluble drugs. I. Preparation by a size-reduction technique, *Int. J. Pharm.*, 1998, 160: 229-237.
  45. Merisco- Liversidge E., Sarpotadar P., Bruno J., Hajj S., Wie L., Peltier N., Rake J., Show JM, Pugh S., Polin L., Jonres J., Torbett T., Cooper E., Liversidge G.G. Formulation and antitumor activity evaluation of nanocrystalline suspensions of poorly soluble anticancer drugs, *Pharm. Res.*, 1996, 13: 272-278.