

تأثیر اندازه ذرات داروها روی اثرات درمانی آنها

دکتر نصرت‌الله رهگذر

خلاصه

درمانی آنها نیز تأثیر می‌گذارد. در دامپزشکی استفاده از ذرات بسیار ریز داروها بصورت پاشیدن (Aerosol) استعمال دارو را در دامها آسان نموده و از هدر رفتن دارو در نتیجه تحرک حیوان جلوگیری مینماید. امروزه با استفاده از ذرات بسیار ریز داروها و با تکنیک خاصی که در تهیه آئروسولها بکار برده میشود این شکل داروئی جای ویژه‌ای را در بین شکل‌های داروئی باز نموده و میتواند جانشینی برای برخی از فسرآورده‌های تزریقی داخل وریدی گردد.

مقدمه:

هنگامیکه داروئی از نظر تغییر فعالیت فارماکولوژیکی مورد بررسی قرار می‌گیرد در بیشتر موارد نتیجه را بر مبنای سرعت جذب داروها در فرمهای داروئی مختلف مورد مطالعه قرار میدهند بنابراین لازم است که سرعت جذب دارو و رابطه آن با فعالیت فارماکولوژیکی در نظر گرفته شود. هر ماده داروئی در نساحیه تاثیرش میبایستی حداقل غلظتی را داشته باشد تا بتواند اثرات فارماکولوژیکی خود را ظاهر سازد.

اندازه ذرات داروها علاوه بر تأثیری که روی خواص فیزیکی آنها می‌گذارد بر روی جذب موضعی و عمومی آنها نیز تأثیر عمیق داشته و میتواند موجب تسریع در جذب آنها شود و یا تأثیر آنها را آهسته نماید. این موضوع در مورد سولفونامیدها، پنسیلین، کلرامفنیکل، گریزوفلوین، تولبوتامید (پائین آورنده قند خون)، اسپیرونو لاکتون (دیورتیک) نشان داده شده است. علاوه بر این اندازه ذرات داروها از نظر خواص سیلانی پودرها اهمیت زیاد داشته و اختلاط بهتر پودرهای داروئی را امکان‌پذیر ساخته و اطمینان بیکنواختی دارو را در فرم‌های داروئی جامد نظیر قرص و کپسول بیشتر میسازد. از نظر بهداشت عمومی نیز اندازه ذرات آلوده کننده و معلق موجود در هوا یا فضای کارخانجات با سلامت افراد ارتباط داشته و از اهمیت خاص برخوردار میباشد. فراورده‌های دفع آفات نباتی و سموم حشره‌کش زمانی کاملاً موثر واقع میشوند که ذرات داروئی محتوی در سوسپانسیونهای تهیه شده از آنها از لحاظ اندازه کنترل شده باشند. اندازه ذرات در آئروسولهای داروئی علاوه بر آنکه محل و موقعیت دارو را در مجاری تنفسی تعیین مینماید بر روی اثرات

حداقل غلظتی از دارو که میبایستی جهت بروز اثرات درمانی در خون وجود داشته باشد سطح غلظت درمانی و یا حداقل غلظت موثر نامیده میشود. یکی از عواملیکه در سرعت جذب داروها تاثیر میگذارد اندازه ذرات آنها است و این موضوع از اهمیت آنچنانی برخوردار است که در داروسازی مبحث جدیدی بنام Micromeritics را بوجود آورده. علم و اطلاع از چگونگی رفتار ذرات و تاثیر قابل ملاحظه‌ای که اندازه ذرات بر روی اثرات درمانی و سایر خواص داروها دارد برای کلیه افرادیکه بنحوی در امر بهداشت و درمان، دامپزشکی، داروسازی دخالت دارند مفید بنظر میرسد.

بررسی مطالعات انجام شده:

ریز بودن ذرات داروهای جامد علاوه بر آنکه مخلوط شدن آنها را با سایر مواد آسانتر میسازد اطمینان به یکنواختی دارو را نیز در اشکال دارویی جامد بیشتر مینماید. علاوه بر این کاهش اندازه ذرات در خواص دارو نیز تاثیر میگذارد. هر چه ذرات یک دارو ریزتر میشوند آزاد شدن آنها از اشکال دارویی جامد مانند قرص و کپسول سریعتر صورت میگیرد. چون حلالیت وزن معینی از یک دارو نسبت مستقیم با سطح مخصوص ذرات آن دارد (نسبت سطح کل به حجم) بنابراین افزایش سطح موجب انحلال سریعتر آن میشود و در نتیجه سرعت جذب آن در مجاری گوارشی افزایش میابد. در بعضی موارد در اثر کاهش اندازه ذرات حلالیت مواد بطور عجیبی افزایش پیدا میکند.

پدیده‌ای که بنام جذب سطحی خوانده میشود نتیجه افزایش خارق‌العاده سطح مواد در حالت کولوئیدی میباشد افزایش فشار بخار و کاهش نقطه ذوب نیز از خواصی میباشد که با اندازه ذرات ارتباط پیدا مینمایند. تغییر در یکنواختی اندازه ذرات میتواند روی کیفیت فیزیکی فرآورده‌های دارویی که از پودرهای دارویی تهیه میشوند تاثیر بگذارد. در سوسپانسیونها ذرات مجتمع شده در اثر مخلوط شدن و یا آسیاب کردن از یکدیگر جدا شده و ذرات منفرد و پراکنده‌ای را بوجود میآورند ولی پس از گذشت زمان این ذرات منفرد با یکدیگر جمع شده و تغییراتی را در فرآورده بوجود میآورند. این تغییرات ممکن است بصورت تغییر در ناروانی، ته‌نشین شدن سریع ذرات، تشکیل رسوب سخت و متراکم و یا عدم قابلیت عبور از داخل سوزن سرنگ ظاهر گردد.

تاثیر اندازه ذرات داروها بر روی خواص سیستمیک آنها بر روی چند ترکیب سولفونامید میکرو کریستالیزه که از طریق

خوراکی بکار رفته است نشان داده شده. جذب این مواد میکرونیزه از طریق خوراکی بمراتب سریعتر از ذراتی بوده است که اندازه معمولی U.S.P. داشته‌اند. مطالعه خصوصیات انحلالی داروها و تاثیر قابل ملاحظه آن بر روی جذب داروها موجب گردیده است که در سالهای اخیر نسبت باین موضوع توجه بیشتری معطوف گردد. ذرات میکروکریستال سولفونامید بعلت داشتن سطح وسیعتر انحلالشان از ذرات درشت‌تر همین دارو بیشتر است و در نتیجه سرعت جذب بیشتری را در مجاری گوارشی نشان میدهند. با کاهش اندازه ذرات در سوسپانسیون خوراکی سولفاد یازین نه تنها سرعت جذب آن افزایش یافته بلکه از نظر مقدار جذب نیز ۲۰٪ افزایش نشان داده است (2). بعلاوه هر چه اندازه ذرات پراکنده شده در محیط سوسپانسیونی ریزتر باشند پایداری سوسپانسیونهای تهیه شده از آنها نیز بیشتر خواهد بود (11, 12).

نمودار شماره ۱ سطح غلظت خونی سولفاد یازین میکروکریستال را در مقایسه با پودر سولفاد یازین U.S.P. پس از تجویز سه گرم از آن بصورت سوسپانسیون خوراکی در انسان نشان میدهد و بدین ترتیب با استفاده از پودر میکرو کریستال سولفاد یازین (یک تا سه میکرون) حداکثر غلظت خونی آن تقریباً ۴۰٪ بیشتر از پودر معمولی آن بوده است.

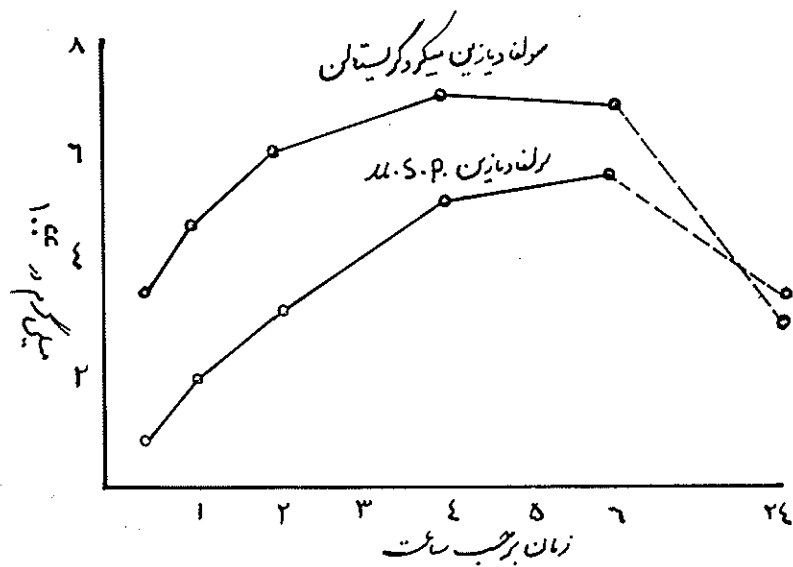
تاثیر اندازه ذرات بر روی حل شدن و جذب مواد بوسیله آنتی‌بیوتیک کاتوماسین نیز نشان داده شده است هر گاه فرم اسیدی و کریستال این آنتی‌بیوتیک از راه خوراکی تجویز گردد عملاً جذبی صورت نمیگیرد بطوریکه سطح غلظت خونی آن بحد لازم برای ظاهر نمودن اثرات درمانی نمیرسد ولی اگر این آنتی‌بیوتیک را بصورت میکرونیزه و یا بصورت ذرات بسیار ریز بی‌شکل (Amorphe) که از طریق رسوب دادن تهیه شده است بصورت خوراکی بکار برند داروی موثری خواهد بود (8).

دو نفر از محققین (19) اثر گوگرد را بصورت فرم کولوئیدی و همچنین پودر گوگرد (با اندازه ۱۰۰ مش) را ارزشیابی نموده و گزارش داده‌اند که گوگرد بحالت کولوئیدی با سرعتی ۳ تا ۴ برابر پودر گوگرد جذب میشود. محققین دیگری (7) نیز جذب داروها را از حاملهای پمادا مورد مطالعه قرار داده و در یافته‌اند که کاهش اندازه ذرات داروی پراکنده شده در حاملها در جذب داروها تاثیر میگذارد. ارتباط بین اندازه ذرات، سرعت انحلال و جذب در مورد داروهای خوراکی نظیر گریزوفولون، کلرامفنیکل، تولبوتاماید، اسپرونولاکتون و آسپیرین نیز شرح داده شده است (13).

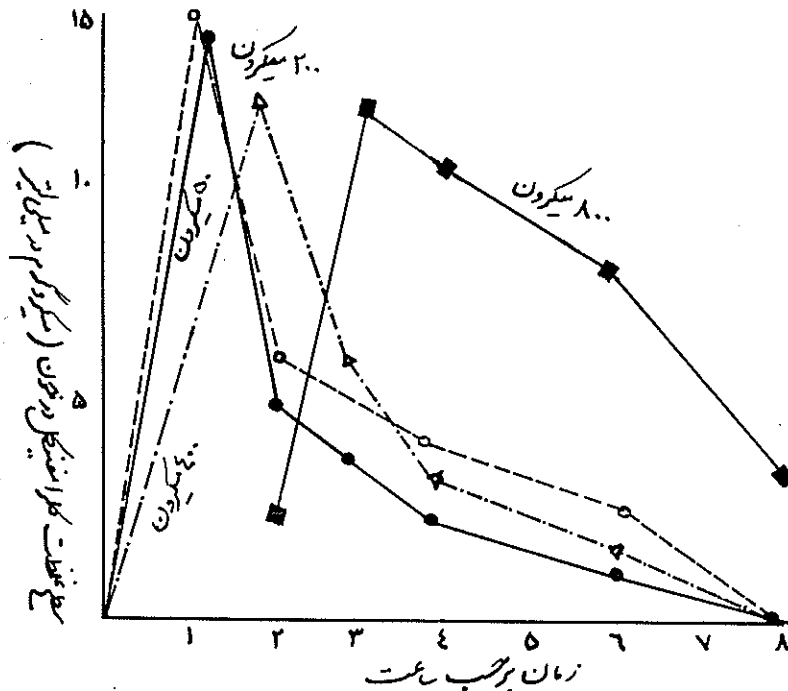
آن نسبت بزمان در حد بینا بینی قرار گرفته است (نمودار شماره ۲).

معهدا در کلیه موارد ذکر شده مقدار کلرامفنیکل جذب شده بیک میزان بوده است (۱۸). گرچه بنظر نمیرسد اندازه ذرات روی تأثیر درمانی کلرامفنیکل چندان اثری داشته باشد معهدا جذب بطنی و مداومیکه در نتیجه استفاده از ذرات درشت کلرامفنیکل صورت میگیرد میتواند روی فلور روده تأثیر گذارده و ناراحتی‌های شدید روده‌ای ایجاد نماید.

در یک سوسپانسیون آبی از کلرامفنیکل که اندازه ذرات دارو در آن بین ۵۰ تا ۲۰۰ میکرون بوده است ملاحظه گردیده که سطح غلظت کلرامفنیکل در خون خرگوش پس از یکساعت بحداکثر رسیده و پس از گذشت دو ساعت این غلظت بطور قابل ملاحظه‌ای پائین میاید ولی در سوسپانسیونی که ذرات کلرامفنیکل در آن ۸۰۰ میکرون بوده است غلظت کلرامفنیکل در خون بتدریج بالا رفته و پس از سه‌ساعت بحداکثر رسیده و ضمنا از لحاظ تأثیر نیز بطنی بوده است. در سوسپانسیونیکه اندازه ذرات کلرامفنیکل در حدود ۴۰۰ میکرون بوده است سطح غلظت خونی



نمودار شماره ۱ غلظت سولفادiazین میکروکریستالین و سولفادiazین u.s.p. در خون انسان پس از خوردن ۳ گرم از هر یک



نمودار شماره ۲ تأثیر اندازه ذرات کلرامفنیکل بر روی جذب ۲۰۰ میلی‌گرم از آن که بصورت سوسپانسیون خوراکی به خرگوش خورانیده شده است.

Witney و Noyes (17) در فرمول زیر عواملی را که بر روی سرعت انحلال مواد تأثیر می‌گذارند نشان داده‌اند.

$$\frac{dw}{dt} = KS (C_s - C)$$

در این فرمول $\frac{dw}{dt}$ سرعت انحلال، K ثابت سرعت انحلال، C_s حلالیت ماده در محیط حلال و C غلظت ماده در حلال در زمان t و سطح کل ماده حل شونده است. این فرمول نشان می‌دهد که ابتداء یک لایه انتشاری که حاوی یک محلول اشباع شده است (غلظت C_s) در اطراف ذره حل شونده تشکیل می‌شود و سرعت انحلال بستگی به سرعت انتشار ملکولهای جسم حل شده در لایه انتشاری بداخل توده مایع (غلظت C) دارد و باین ترتیب بنظر میرسد که هر عاملی که موجب افزایش حلالیت

هنگامیکه دارویی در فرم جامد نظیر قرص و کپسول از راه دهان خورده میشود قبل از جذب دستخوش تغییراتی میگرددند. قرصها در محیط شیره معده باز شده و بصورت ذرات مجتمع و یا بصورت گرانولهایی که در تهیه آنها بکار برده شده است در میانند. غشاء کپسولها نیز پس از حل شدن در شیره امعاء مواد دارویی و مواد برنده همراه خود را بصورت پودر و یا بصورت ذرات مجتمع شده رها میسازند. در تمام این موارد داروها قبل از جذب باید در شیره دستگاه گوارش بصورت محلول درآیند. بعضی از داروها ممکن است آنقدر بکندی حل شوند که جذبشان هرگز بطور کامل انجام نگیرد. با استفاده از ذرات ریز در اینگونه فرآورده‌ها عمل انحلال دارو سریعتر شده و در نتیجه سرعت جذبشان افزایش میابد.

از آئروسولهای اپی‌نفرین و یا ایزوپروترونول که در گازه‌های مایع شده مخصوص سوسپانسیون شده‌اند نتایج رضایت‌بخشی را در بهبودی بیمارانی که از تنگی نفس حاد رنج می‌برده‌اند بدست آورده‌اند. در مطالعاتی که روی قطره‌های بینی و روی رینیت‌های واز و موتور در زنان حامله انجام گردیده، (16) Barton ملاحظه نموده است که سوسپانسیون فنیل‌افرین بصورت آئروسول بسیار موثر بوده است و (15) Sciarra نتایج مفید این فرآورده‌ها را در نتیجه استفاده از روشی میداند که کارخانه سازنده برای منتشر نمودن داروها در فضای بینی و نازو فارنکس در ظرف محتوی آن بکار برده است.

تجویز ارگوتامین در فرم یک آئروسول توسط محققین مختلفی (14، 4) مورد مطالعه قرار گرفته و نشان داده شده است که دارو از طریق بکار بردن آئروسول بطور موثری وارد جریان خون شده است.

اپی‌نفرین، ایزوپروترونول، اکتیل‌نیتريت، فنیل‌افرین بطور موفقیت‌آمیزی بصورت آئروسول فرموله شده و اندازه ذرات ایزوپروترونول و اپی‌نفرین نیز توسط (10) Porush در آئروسولها مورد تحقیق قرار گرفته است.

فرآورده‌های داروئی بصورت آئروسول با مزایای بیشتری در زمینه دامپزشکی بکار گرفته شده است زیرا استفاده از فرم آئروسول علاوه بر آنکه موجب نفوذ بیشتر دارو از طریق پوشش جلدی حیوانات میشود استعمال دارو را نیز در دامها آسان نموده و از هدر رفتن دارو در نتیجه حرکت حیوان جلوگیری میشود.

فرآورده‌های بصورت آئروسول مخصوص دامها از نقطه‌نظر برطرف کردن بو، دفع حشرات از بدن دام و نیز بعنوان ضد عفونی کننده و میکروب‌کش و همچنین بمنظور درمان در چندین مورد خاص نظیر ورم ملتحمه چشم، تورم پستان، بیماری عفونی پای گاوها و گوسفندان بکار برده میشوند.

امروزه با استفاده از ذرات بسیار ریز داروها در فرآورده‌های داروئی جامد جذب آنها را در بدن تسریع نموده و در مواردی نیز برای طولانی کردن مدت ادامه اثر برخی دیگر از فرآورده‌های داروئی - مایع خوراکی و یا تزریقی از ذرات درشت داروها در داروسازی استفاده میشود. با تکنیک خاصی که در تهیه آئروسولها بکار برده میشود این شکل داروئی جای مخصوصی را در میان سایر شکل‌های داروئی باز نموده و در حقیقت برخی از داروهای را که بصورت تزریق داخل وریدی مورد استفاده قرار میگیرند میتوان بصورت یک آئروسول مناسب تهیه نمود.

دارو شود سرعت انحلال را نیز افزایش میدهد. رابطه فوق همچنین نشان میدهد که بین سرعت انحلال و سطح کسل‌نیز ارتباطی وجود دارد. بنابراین داروئی که سرعت انحلال کند داشته و جذب آن بطور کامل انجام نمیگیرد با افزایش سرعت انحلال آن نه تنها سرعت جذب افزایش میابد بلکه مقدار داروی جذب شده نیز افزایش پیدا میکند. برای وزن مشخصی از یک دارو اندازه ذرات رابطه معکوس با سطح کل آن دارد بنابراین سرعت انحلال وزن معینی از یک داروی میکرونیزه شده سریعتر از سرعت انحلال همان وزن از ماده که دارای ذرات درشت است میباشد.

جذب موثر داروها در نتیجه تجویز داروهای با ذرات ریز در مورد رزربین و گریزوفولون (آنتی‌بیوتیک ضد قارچ) نیز گزارش شده است. (1، 5) گریزوفولون حلالیت بسیار ناچیزی در آب دارد (یک میلی گرم در صد سانتیمتر مکعب) بنابراین کاهش اندازه ذرات آن میتواند مقدمات جذب آنرا در بدن فراهم نماید. نشان داده شده است که نیم‌گرم از این دارو که اندازه ذرات آن ۲/۶ میکرون بوده از لحاظ سطح غلظت خونی در انسان مشابه یک گرم از همین داروست که اندازه ذرات آن ۱۰ میکرون باشد. کاهش اندازه ذرات در سرعت انحلال داروهایی که سهولت حل میشوند و همچنین در مورد داروهایی که بازهای ضعیف میباشند تأثیری ندارد چنانکه در مورد تتراسیکلین هیدرو کلراید که محلول است اندازه ذرات تأثیری در سرعت جذب آن نشان نداده است. (9)

ناگفته نماند مواردی نیز مشاهده گردیده که کاهش اندازه دارو تأثیر درمانی آنرا کاهش داده است. مثلا هنگامیکه داروئی تحت تأثیر شیره معده ناپایدار باشد حل شدن سریع آن تجزیه آنرا تسریع نموده و بطور واضح اثر فیزیولوژیکی آنرا از بین میبرد و روی این اصل کاهش اندازه ذرات در مورد پنسیلین G واریترو مایسین مزیتی برای آنها محسوب نمیشود.

معلوم شده است که کاهش اندازه ذرات در آئروسولها میتواند روی ارزش کلینیکی و تأثیر درمانی آنها اثر مفید داشته باشد. بسیاری از محققین کوشش نموده‌اند اندازه‌ای را برای ذرات دارودر آئروسولها تعیین نمایند که بالاترین اثر درمانی را داشته باشد. طبق نظر دو نفر از محققین (3، 6) ذرات بزرگتر از سی میکرون در آئروسولها در نای قرار میگیرند و آنهائیکه از ده تا سی میکرون میباشند بناحیه نزدیک بانتهای نایژه‌ها و آنهائیکه بین سه تا ده میکرون هستند بنایزکها و ذرات یک تا سه میکرونی به کیسه‌های نایزکها رسیده‌اند. چند تن از دانشمندان با استفاده

REFERENCES.

1. Atkinson, R. M., Bedford, C. B., Child, K, J. and Tomlik, E. G. (1962), Effect of Particle Size on blood grisofulvin levels in man., *Nature*, 193: 588.
2. Eugene I. Parrott and Witold Saski, (1971), *Experimental Pharmaceutical Technology*, P. 15 Third Edition, Burgess Publishing company, Minneapolis, Minnesota.
3. Findeisen, w., *Über des abetzen klinier in der luft suspensierter Trichen in der menschlichenlulunge bei der Atmung*, Pfluger, *ges physiol.*, 236: 367 (1933).
4. Finch, J. W., *oral Inhalation Therapy*, *Med. Times* 88: 1029. (1960).
5. Gibaldi, M., Feldman, S., and Bates, T. R., *Correlation of pharmacologic Activity and Dissolution rates of Reserpine-desoxycholic acid dispersions.*, *J. pharm. Sci.*, 57: 708. (1968).
6. Glasser, O., *Medical Physics*, Vol. 2, P. 823, (1950). *Year book pub.*, Chicago.
7. Lachman, L., Liberman, H. A., Kanig, J. L., *The Theory and practice of Industrial Pharmacy*, P. 501. (1970). *Lea & Febiger*, Philadelphia.
8. Mullins, J. D., and Macek, T. J., *Some Pharmaceutical Properties of Novobiocin.*, *J. Am. Pharm. Ass (Sci)*, 49: 245. (1960).
9. Nelson, E., *Influence and Dissolution rate and Surface area on Tetracycline absorbtion.* *J. Am. Pharm. A. (Sci. Ed)*, 48: 96. (1959).
10. Porush, I., Thiel, C. G., and Young, J. G., *Pressurized Pharmaceutical Aerosols for Inhalation Therapy*, *J. Am. Pharm. Ass. (Sci.)*, 49: 70. (1960).
11. Rahgozar, N., Hadi, Kh. and Rezvani, N., *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 113, 91-96. (1974).
12. Rahgozar, N. Hadi, Kh., *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 112, 163-168.
13. Remingtons *Pharmaceutical Sciences*, Thirteenth Edition, Mack Publishing company, Easton, Pennsylvania. P. 421, (1965).
14. Ryan, R. E., *A new approach to the symptomatic treatment of migraine*, *A. M. A. Arch. Derm.* 97: 103. (1960).
15. Sciarra, J. J., *Development of pharmaceutical and Medicinal Aerosols in the united States*, *Aerosol Age* 6: 65. (1961).
16. Sprowls, J. B., *Prescription Pharmacy*, Second Edition., J. B. Lippincott company, philadelphia. P. 323. (1970).
17. Sprowls, *American Pharmacy*, Seventh Edition, J. B. Lippincott Company, Philadelphia. Toronto, P. 335. (1974).
18. Sprowls, J. B., *Prescription Pharmacy*, Second Edition., J. B. Lippincott Company, Philadelphia, P. 104. (1970).
19. Sprowls, J. B., *Prescription Pharmacy*, Second Edition., J. B. Lippicott company, Philadelphia, P. 204. (1970).