

تاثیر اندازه ذرات داروها روی اثرات درمانی آنها

دکتر نصرت الله رهگذر

خلاصه

درمانی آنها نیز تاثیر 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 آتروسلها بکار برده میشود این شکل داروئی جای ویژه‌ای را در بین شکل‌های داروئی باز نموده و میتواند جانشینی برای برخی از فراورده‌های تزریقی داخلی 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 موردنطالعه قرار میدهند بنابراین لازم است که سرعت جذب دارو و رابطه آن با فعالیت فارماکولوژیکی در نظر گرفته شود. هر ماده داروئی در ناسیه تاثیرش میباشد و اثراخواصی را داشته باشد تا بتواند اثرات فارماکولوژیکی خود را ظاهر سازد.

اندازه ذرات داروها علاوه بر تاثیری که روی خواص فیزیکی آنها میگذارد بر روی جذب موضعی و عمومی آنها نیز تاثیر عمیق داشته و میتواند موجب تسریع در جذب آنها شود و یا تاثیر آنها را آهسته نماید. این موضوع در مورد سولفونامیدها، پنیسیلین، کلرامفینیکل، گریزوفولوین، تولبوتامید (پائین آورنده قند خون)، اسپیرونو لاکتون (دیورتیک) نشان داده شده است. علاوه بر این اندازه ذرات داروها از نظر خواص سیلانسی پودرها اهمیت زیاد داشته و اختلاط بهتر پودرهای داروئی را امکان‌پذیر ساخته و اطمینان به یکنواختی 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 سوم حشره‌کش زمانی کاملا موثر واقع میشوند که ذرات داروئی محتوی در سوسپانسیونهای تهیه شده از آنها از لحاظ اندازه کنترل شده باشند. اندازه ذرات در آتروسلها داروئی علاوه بر آنکه محل و موقعیت دارو را در مجاری تنفسی تعیین مینماید بر روی اثرات

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

نمودار شماره ۱ سطح غلظت خونی سولفاد بازین میکروکریستالن را در مقایسه با پودر سولفاد بازین U.S.P. پس از تجویز سه گرم از آن بصورت سوسپانسیون خوراکی در انسان نشان میدهد و بدین ترتیب با استفاده از پودر میکروکریستالن سولفاد بازین (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 کاتومایسین نیز نشان داده شده است هر گاه فرم اسیدی و کریستالن این آنتی‌بیوتیک از راه خوراکی تجویز گردد عمل 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 سیار 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 (باندازه ۱۰۰ مش)^۱ را ارزشیابی نموده و گزارش داده‌اند که گوگرد بهالت کولوئیدی با سرعتی ۳ تا ۴ برابر پودر گوگرد جذب می‌شود. محققین دیگری⁽⁷⁾ نیز جذب داروها را از حاملهای پمادها 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 نظری گریز و فولوین، کلرامفینیکل، تولبوتاماید، اسپریونولاکتون و آسپرین نیز شرح داده شده است.⁽¹³⁾

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 ب نحوی 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 یکتواختی دارو را نیز در اشکال داروئی 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 داروئی جامد مانند قرص و کپسول سریعتر صورت می‌گیرد. چون حلایلت 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 می‌آید. در بعضی موارد در اثر کاهش اندازه ذرات حلایلت مواد بطور عجیبی افزایش پیدا می‌کند.

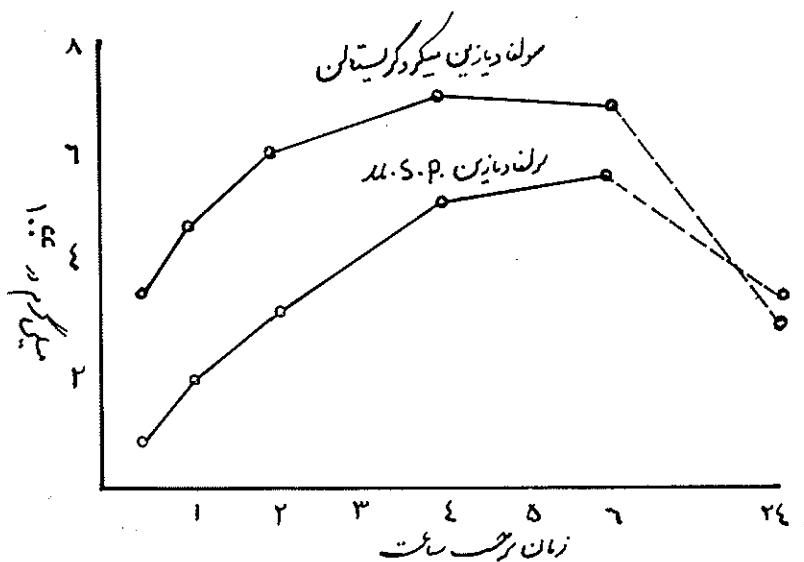
پیده‌ای که بنام جذب سطحی خوانده می‌شود نتیجه افزایش خارق‌العاده سطح مواد در حالت کولوئیدی می‌باشد افزایش فشار بخار و کاهش نقطه ذوب نیز از خواصی می‌باشد که با اندازه ذرات ارتباط پیدا مینمایند. تغییر در یکتواختی اندازه ذرات میتواند روی کیفیت فیزیکی فراورده‌های داروئی که از پودرهای داروئی تهیه می‌شوند تاثیر 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 می‌اورند 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، تهشیش 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 میکروکریستالیزه که از طریق

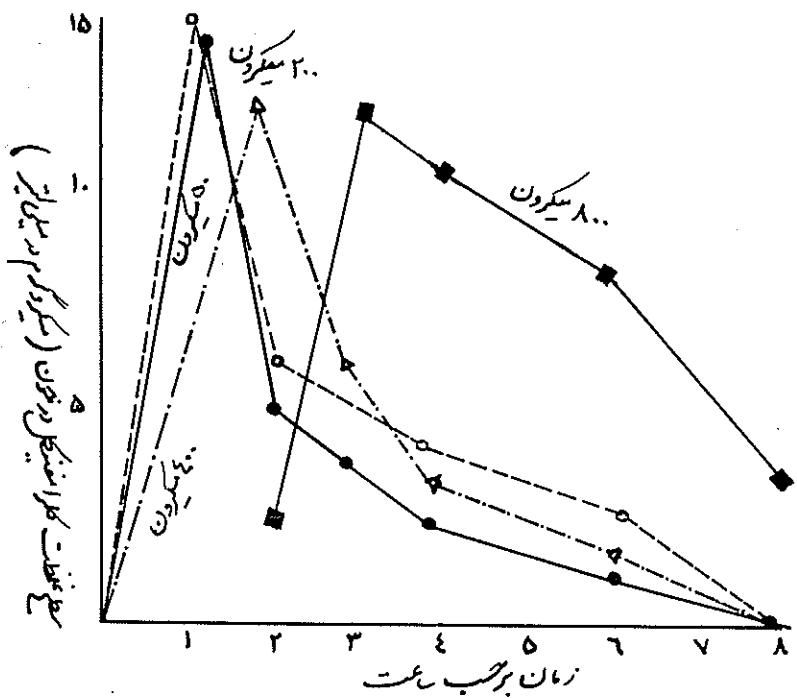
آن نسبت بزمان در حد بینا بینی قرار گرفته است (نمودار شماره ۲).

معهذا در کلیه موارد ذکر شده مقدار کلرامفینیکل جذب شده بیک میزان بوده است(18). گرچه بنظر نمیرسد اندازه ذرات روی تأثیر درمانی کلرامفینیکل چندان اثری داشته باشد معهذا جذب بطبی و مداومیکه در نتیجه استفاده از ذرات درشت کلرامفینیکل صورت میگیرد میتواند روی فلور روده تأثیر گذارد و ناراحتی های شدید روده ای ایجاد نماید.

در یک سوسپانسیون آبی از کلرامفینیکل که اندازه ذرات دارو در آن بین ۵۰ تا ۲۰۰ میکرون بوده است ملاحظه گردیده که سطح غلظت کلرامفینیکل در خون خرگوش پس از یک ساعت بحداکثر رسیده و پس از گذشت دو ساعت این غلظت بطور قابل ملاحظه ای پائین میاید ولی در سوسپانسیونی که ذرات کلرامفینیکل در آن ۸۰۰ میکرون بوده است غلظت کلرامفینیکل در خون بتدريج بالا رفته و پس از سه ساعت بحداکثر رسیده و ضمناً از لحظ تأثیر نيز بطبی بوده است. در سوسپانسیونیکه اندازه ذرات کلرامفینیکل در حدود ۴۰۰ میکرون بوده است سطح غلظت خونی



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



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

Witney 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، CS حلایلت 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 ابتدا یک لایه انتشاری که حاوی یک محلول اشباع شده است (غلظت $C_s = C$) 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 $C = C_d$) دارد و باین ترتیب بنظر می‌رسد که هر عاملی که موجب افزایش حلایلت

هنگامیکه داروئی در فرم جامد نظری قرص و کبسول 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 می‌ایند. غشاء کبسولها نیز پس از حل شدن در شیره امعاء مواد داروئی و مواد برندۀ 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 فراورده‌ها عمل انحلال دارو سریعتر شده و در نتیجه سرعت جذب‌شان افزایش می‌ابد.

از آتروسلهای ابی‌نفرین و یا ایزوپروترنول که در گازهای مایع شده مخصوص سوپانسیون شده‌اند نتایج رضایت‌بخشی را در بهبودی بیمارانیکه از تنگی نفس حاد رنج می‌برده‌اند بدست آورده‌اند. در مطالعاتیکه روی قطره‌های بینی و روی رینتی‌های واژ و موتور در زنان حامله انجام گردیده، (16) ملاحظه نموده است که سوپانسیون فنیل افرين^{*} بصورت آتروسل بسیار موثر بوده است و (15) Sciarra نتایج مفید این فراورده‌ها را در نتیجه استفاده از روشی میداند که کارخانه سازنده برای منتشر نمودن داروها در فضای بینی و نازو فارنکس^{*} در ظرف محتوى آن بکار برده است.

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

ابی‌نفرین، ایزوپروترنول، اکتیل نیتریت، فنیل افرين بطور موقتی‌آمیزی بصورت آتروسل فرموله شده و اندازه ذرات ایزوپروترنول و ابی‌نفرین نیز توسط (10) Porush در آتروسلها مورد تحقیق قرار گرفته است.

فراورده‌های داروئی بصورت آتروسل با مزایای بیشتری در زمینه دامپزشکی بکار گرفته شده است زیرا استفاده از فرم آتروسل 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. فراورده‌های داروئی بصورت آتروسل مخصوص دامها از نقطه نظر برطرف کردن بو، دفع حشرات از بدن دام و نیز بعنوان ضد عفونی کشنده و میکروب‌کش و همچنین بمنظور درمان در چندین مورد خاص نظیر ورم ملتحمه چشم، تورم پستان، بیماری عفونی پای گاوها و گوسفندان بکار بردہ می‌شوند.

امروزه با استفاده از ذرات بسیار ریز داروها در فراورده‌های داروئی جامد جذب آنها را در بدن تسريع نموده و در مواردی نیز برای طولانی کردن مدت ادامه اثر برخی دیگر از فراورده‌های داروئی – مایع خوراکی و یا تزریقی از ذرات درشت داروها در داروسازی استفاده می‌شود. با تکنیک خاصی که در تهیه آتروسلها بکار بردہ 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 آتروسل مناسب تهیه نمود.

دارو شود سرعت اتحلال را نیز افزایش میدهد. رابطه فوق همچنین نشان میدهد که بین سرعت اتحلال و سطح کل نیز ارتباطی وجود دارد. بنابراین داروئی که سرعت اتحلال کند داشته و جذب آن بطور کامل انجام نمی‌گیرد با افزایش سرعت اتحلال 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 اتحلال وزن معینی از یک داروی میکرو نیزه شده سریعتر از سرعت اتحلال همان وزن از ماده که دارای ذرات درشت است می‌باشد.

جذب موثر داروها در نتیجه تجویز داروهای با ذرات ریز در مورد رزپین و گریزوپولین (آنتمیوتیک ضد قارچ) نیز گزارش شده است. (5, 1) گریزوپولین حلایت بسیار ناچیزی در آب دارد (یک میلی گرم درصد سانتی‌متر مکعب) بنابراین کاهش اندازه ذرات آن میتواند مقدمات جذب آنرا در بدن فراهم نماید. نشان داده شده است که نیم گرم از این دارو که اندازه ذرات آن ۲/۶ میکرون بوده از نحاظ سطح غلظت خونی در انسان مشابه یک گرم از همین داروست که اندازه ذرات آن ۱۰ میکرون باشد. کاهش اندازه ذرات در سرعت اتحلال داروهاییکه بسهولت حل می‌شوند و همچنین در مورد داروهاییکه بازهای ضعیف می‌باشند تاثیری ندارد چنانکه در مورد تراسیکلین هیدرو کلراید که محلول است اندازه ذرات تاثیری در سرعت جذب آن نشان نداده است. (9)

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

علوم شده است که کاهش اندازه ذرات در آتروسلها میتواند روی ارزش کلینیکی و تاثیر درمانی آنها اثر مفید داشته باشد. بسیاری از محققین کوشش نموده‌اند اندازه‌ای را برای ذرات دارودر آتروسلها تعیین نمایند که بالاترین اثر درمانی را داشته باشد. طبق نظر دو نفر از محققین (6, 3) ذرات بزرگتر از سی میکرون در آتروسلها در نای قرار می‌گیرند و آنها ایکه از ده تا سی میکرون می‌باشند بنایه نزدیک بانهای نایزه‌ها و آنهاییکه 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 Sasaki, (1971), *Experimental Pharmaceutical Technology*, P. 15 Third Edition, Burgess Publishing company, Minneapolis, Minnesota.
3. Findeisen, w., Über des abetzen kliner in der luft suspendierter 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).