

تهیه پودر لیوفلیزه ماست به منظور دستیابی به یک قرص مکمل

عبدالحسین مقبل^{۱*}، مهرداد غیاثوند^۲، عنایت‌اله سلیمی^۳، مسعود کرمی^۴، حمیده عباسپور^۳

چکیده

زمینه و هدف: ناپایداری و فساد برخی داروها، ویتامین‌ها، یا لبنیات پرچرب در فاز مایع یکی از مشکلات نگهداری به خصوص در موارد پرحجمی آنها می‌باشد. از طرفی پودر حاصل از این مواد نیز ممکن است تراکم‌پذیری لازم را با هدف تهیه قرص از آنها نداشته و نیازمند اصلاحات فنی لازم باشند. در مطالعه حاضر از ماست به عنوان یک مدل مناسب برای تبدیل به قرص استفاده شده است.

روش بررسی: ماست تازه در شرایط دمایی ۴۰- درجه سانتی‌گراد و ۰/۰۳ واحد تور (Tor) فشار، آب‌گیری و خشک گردید. آزمایش‌های لازم جهت تعیین شاخص کار، نسبت هاسنر، زاویه سکون، به منظور بررسی جریان‌یابی و روایی پودر در مسیر دستگاه و پس از یک‌نواخت نمودن آن با عبور از یک الک ۱۲ مش به انجام رسید. نحوه تغییر شکل‌پذیری ذرات پودر در خلال اعمال فشار به آن، با محاسبه شاخص بازیافت الاستیکی تعیین گردید.

یافته‌ها: درصد شاخص کار و نسبت هاسنر به ترتیب ۱۵ و ۰/۹۴ محاسبه شدند. محدوده زاویه سکون بین ۲۰-۱۹ درجه به دست آمد. بازیافت الاستیکی مقدار ۶۰ درصد را نشان داد. از آنجایی که سختی قرص‌ها با کاهش سرعت تراکم‌پذیری افزایش پیدا می‌نمود، می‌توان دریافت که شکل‌پذیری ذرات ممکن است از نوع پلاستیکی باشد.

نتیجه‌گیری: با توجه به انتخاب شرایط و روش خشک‌کنی مناسب (فرآیند لیوفلیزاسیون) و همچنین به استناد شاخص‌های مورد سنجش مثل دانسیته، میزان خلل و فرج و در نهایت تراکم‌پذیری پودر، تهیه یک قرص جامد از ماست مایع جهت مصارف درمانی و غذایی امکان‌پذیر می‌باشد.

کلید واژگان: ماست، خشک کنی در سرما و خلاء، شکل‌پذیری ذره‌ای، قرص‌سازی، پایداری، معادله هکل.

۱- استاد گروه فارماسیوتیکس.

۲- دستیار تخصصی گروه فارماسیوتیکس.

۳- دستیار تخصصی داروسازی بالینی.

۲۰۱- گروه فارماسیوتیکس، دانشکده

داروسازی دانشگاه علوم پزشکی جندی-

شاپور اهواز، ایران.

۳- گروه داروسازی بالینی، دانشکده

داروسازی، دانشگاه شهید بهشتی تهران،

ایران.

* نویسنده مسئول:

عبدالحسین مقبل، گروه فارماسیوتیکس،

دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی

جندی‌شاپور اهواز، ایران.

تلفن: ۰۰۹۸۹۱۶۱۱۸۶۳۳۳

Email: drmoghel@yahoo.com

مقدمه

ماست یکی از انواع لبنیاتی است که از تخمیر شیر توسط نوعی باکتری حاصل می‌شود. این ماده لبنی سرشار از پروتئین و برخی از انواع ویتامین B می‌باشد. به جز چند تفاوت اندک، شیر و ماست ترکیب ویتامین و مواد مشابهی دارند. در طول تخمیر، ویتامین‌های B₆, B₁₂ و C مصرف شده، اسید فولیک و کولین نیز تولید می‌گردد. املاح موجود در ماست زیاد بوده، اگرچه میزان چربی آن با میزان چربی شیری که ماست از آن تهیه شده است، برابری می‌کند. به طور کلی یک لیوان ماست کم‌چرب (۲۵۴ گرم) حاوی ۱۵۵ کیلوکالری انرژی، ۱۳ گرم پروتئین، ۱۲ گرم کربوهیدرات و ۸/۳ گرم چربی است که میزان آن به شیر اولیه نیز بستگی دارد. ماست منبع غنی از کلسیم (۴۴۷ میلی‌گرم)، ریبوفلاوین، منبع خوبی از منیزم (۴۳ گرم) و پتاسیم (۵۷۳ گرم) نیز می‌باشد (۱).

پژوهش‌های زیادی در مورد اثرات درمانی و پیش‌گیرانه ماست و باکتری‌هایی که در تولید آن به کار رفته‌اند برای بیماری‌هایی چون سرطان، آسم، عفونت‌ها، اختلالات گوارشی، عدم تحمل لاکتوز و اسهال انجام شده است (۱، ۲). انواع ماست به سبب تنوع می‌تواند حاوی مقادیر متفاوت چربی مثل ماست بدون چربی، کم‌چرب (معمولاً با ۲ درصد چربی) و پر چرب (حاوی ۴ درصد چربی) باشد (۳). از جمله تحقیق‌های دیگر انجام شده بر روی ماست کم‌چرب، کاربری آن در کاهش وزن به ویژه در موارد مرتبط با کلسیم می‌باشد (۴). وی (Whey) مایع شفاف است که از ماست جدا می‌گردد، این مایع فواید زیادی دارد. دارای خاصیت مسهل بوده و برای کارکرد کلیه‌ها نیز مفید است. شامل مواد معدنی بسیاری بوده و منبع غنی از پروتئین می‌باشد (۱، ۳). با توجه به فواید بسیار زیاد غذایی و درمانی ماست و سهم قابل توجه آن در سبد خوراکی بسیاری از مردم، همچنین به‌منظور قابل استفاده‌تر نمودن در زمان‌ها و شرایط خاص مثل مسافرت‌ها، حمل آسان‌تر آن توسط

ورزشکاران، کوهنوردان و یا حتی محققان فضایی تصمیم به تبدیل آن به قرص‌های خوراکی گرفته شد. لذا با بررسی امکان قرص نمودن آن می‌توان علاوه بر یافتن راهی مناسب برای خشک نمودن ماست مایع جهت حفظ مواد مغذی مربوطه، نسبت به بررسی خواص تراکم‌پذیری و پذیرش به-هم فشردگی (Compactibility) پودر حاصل از آن، آزمایش‌های لازم را به‌عمل آورد. لازم به توضیح است که هدف اصلی در این مقاله استفاده از یک روش خشک‌کنی مناسب برای تبدیل ماست مایع به پودر آن با حفظ عناصر و منابع غذایی و به خصوص بررسی کلاسیک و فنی خواص و قدرت پرس‌پذیری پودر تهیه شده از ماست برای تبدیل آن به یک قرص با توجه به ضروریات تکنولوژیک دارویی می‌باشد. بدیهی است پرداختن به شاخص‌های غذایی و مقایسه بین دو حالت ماست مایع و قرص جامد از اهداف پژوهش‌های بعدی خواهد بود.

به‌هم فشردگی، فرایند کاهش حجم و تشکیل اتصال بین ذرات در یک بستر پودری در خلال عمل تراکم‌پذیری توسط ابزار پرس نمودن دستگاه قرص‌زنی یعنی سمبه‌ها (Punches) و ماتریس (Die) است که حاصل آن ایجاد یک توده به‌هم فشرده با استحکام (Solidity) و دارای سختی (Hardness) مشخص به نام قرص می‌باشد (۵).

به هنگام اعمال فشار به یک بستر پودر، ابتدا نوآرایی (Rearrangement) ذرات اتفاق افتاده، متعاقب آن شکست و تغییر فرم (Deformation) ذرات به وضعیت شکلی موسوم به پلاستیک (Plastic deformation) یا الاستیک (Elastic deformation) و در نهایت تشکیل اتصالات در سطوح تماس به وقوع می‌پیوندد (۶). بنابراین از جمله اولین اقدامات جهت بررسی امکان فشردگی پایدار در پودر تهیه شده از مایع اولیه ماست، مطالعه برخی خواص این پودر مثل میل به جریان‌یابی در مسیر دستگاه قرص‌زنی و چگونگی تغییر شکل‌پذیری آن در خلال نیروی وارده بر

این آزمایش به منظور بررسی میزان اصطکاک بین ذرات پودر ماست بوده و به شرح ذیل انجام می‌پذیرد. (۵)، (۸، ۹):

$$\text{Hausner ratio} = \frac{\text{Tapped density}}{\text{Poured or bulk density}} \quad (۴)$$

در این آزمایش، حصول نتایج کمتر از عدد ۱/۲۵ بیانگر جریان‌یابی خوب (معادل شاخص کار ۲۰ درصد) بود، و اعداد بزرگتر از ۱/۵ نشان‌دهنده جریان‌یابی ضعیف (معادل شاخص کار ۳۳ درصد) یک پودر می‌باشد.

بررسی محدوده زاویه سکون پودر ماست (ϕ)

در این آزمایش پودر مورد بررسی از طریق یک قیف مخصوص بر روی یک صفحه افقی ریخته شده، زاویه هرم تشکیل شده نسبت به سطح مورد اندازه‌گیری قرار می‌گیرد. نیروهای اصطکاک بین ذرات یک پودر با اندازه‌گیری زاویه سکون (ϕ) که عبارت از حداکثر زاویه متشکله بین سطح توده پودر مورد آزمایش و صفحه افقی بوده و معادل ضریب اصطکاک μ بین ذرات است به صورت ریاضی به شرح ذیل نشان داده می‌شود:

$$\text{Tan } \phi = \mu \quad (۵)$$

$$\text{Tan } \phi = \frac{h}{r} \quad (۶)$$

$$r = \frac{d}{2} \quad (۷)$$

چگونگی تفسیر نتایج از این آزمایش در جدول ۲ نشان داده شده است.

همچنین، هر چه سطح ذراتیک پودر ناهموار و نامرتب باشد، درجه زاویه سکون افزون‌تر و در نتیجه جریان‌یابی نامطلوب‌تری نشان می‌دهد. این آزمایش نیز بر روی یک صد گرم از پودر لیوفلیزه شده ماست در شرایط ۲۵ درجه سانتی‌گراد و ۵۰ تا ۶۰ درصد رطوبت نسبی آزمایشگاه به انجام رسید (۶، ۹).

مطالعه به هم فشردگی پایدار پودر لیوفلیزه ماست

این ذرات می‌باشد که در آزمایش‌های ذیل مورد مطالعه قرار گرفته است.

روش بررسی

روش خشک‌کنی در سرما و تهیه پودر لیوفلیزه شده

ماست

مقدار ۲ کیلوگرم ماست تازه محلی اهواز از هر دو نوع کم‌چرب و نسبتاً پر چرب پس از فیلتر شدن اولیه در شرایط ۴۰- درجه سانتی‌گراد دما و ۰/۰۳ تور در زمانی حدود ۸ ساعت (۷) به صورت لیوفلیزه در آمد (Zirbusza co-5 Germany). پودر لیوفلیزه توسط یک الک ۱۲ مش به صورت یک‌نواخت درآمد.

بررسی جریان‌یابی پودر ماست

تعیین شاخص تراکم‌پذیری کار (Carr's index): با این آزمایش رابطه بین جریان‌یابی (Flowability) و به هم فشردگی پایدار (Compressibility) یک پودر معین می‌گردد (۸). مقدار یک‌صد گرم پودر لیوفلیزه شده در یک استوانه مدرج ریخته و بر روی دستگاه لرزاننده قرار داده شد. سپس ۵۰۰ بار پی‌پی و در سه نوبت روی آن ضربه وارد شده و کاهش حجم پودر طی این فرایند (Tapping) مورد بررسی قرار گرفت. کاهش حجم پودر از لرزش‌های مکرر همچنین درصد شاخص کار به صورت ذیل محاسبه گردید:

$$\text{Carr's index}(\%) = \frac{\text{tapped density} - \text{poured or bulk density}}{\text{tapped density}} \times 100$$

(۱)

$$\text{Bulk density} = \frac{\text{weight}}{\text{bulk volume}} \quad (۲)$$

$$\text{Tapped density} = \frac{\text{weight}}{\text{True volume}} \quad (۳)$$

تعریف رابطه بین جریان‌یابی و فشردگی برگشت‌ناپذیر

یک پودر در جدول ۱ نشان داده شده است (۶، ۹).

نسبت هاسنر (Hausner ratio)

بررسی تغییر شکل ذره‌ای نسبت به نیروی وارده: تراکم-پذیری یک پودر عمدتاً بستگی به دو عامل دارد: یکی آرایش دانه‌بندی (Granulation) و دیگری تغییر شکل ذره‌ای در خلال نیروی وارده به سطح یک پودر. تغییر شکل ذره‌ای یک پودر تحت فشار ممکن است به سه صورت پلاستیک، الاستیک و یا با شکستگی ذره‌ای همراه باشد. پدیده موسوم به تغییر شکل پلاستیکی در خلال اعمال فشار به توده پودر، یک فرایند غیر قابل برگشت در تغییر شکل ذرات بوده که در نهایت منجر به تولید قرص‌هایی با استحکام بیشتر می‌شود. در حالی که تغییر شکل موسوم به الاستیکی پدیده‌ای برگشت‌پذیر بوده که پس از رها شدن نیرو و فشار وارد بر توده پودر موجبات شکستن اتصالات بین ذرات فراهم شده؛ و پدیده جدا شدن سطوح قرص (Capping) از همدیگر یا به اصطلاح کپینگ به وجود می‌آید. از این رو، به منظور تعیین نوع تغییر شکل ذره‌ای در پودر ماست از شاخص بازیافت الاستیکی (Elastic recovery) استفاده می‌شود.

استفاده از شاخص بازیافت الاستیکی (ER): این شاخص به کمک فرمول ذیل قابل بررسی است:

$$ER = \left[\frac{H_D - H_F}{H_F} \right] \times 100 \quad (8)$$

در این فرمول:

H_D : ضخامت قرص پس از فشردگی پایدار

H_F : ضخامت قرص پس از رها شدن نیرو و فشار

وارد بر توده پودر

در این آزمایش پس از خروج قرص مقدار الاستیسیته با کاربری ۵۰۰ میلی‌گرم پودر اولیه ماست در یک ماتریس ۱۰ میلی‌متری و به‌کارگیری سمبه‌های مربوطه جهت فشار وارد پودر مورد اندازه‌گیری قرار گرفت، ضخامت قرص-های تهیه شده بلافاصله پس از خروج از ماتریس دستگاه قرص‌زنی تک‌سمبه‌ای آموزشی (Ko, Erweka, Germany) توسط یک ضخامت سنج مخصوص قرص (Natoli Thickness Gauge, Mitutoyo)

$$\rho_{tap} = \frac{m}{V} \quad (9)$$

$$V = 3.14R^2H \quad (10)$$

در این فرمول‌ها ρ_{tap} بیانگر دانسیته و m و V به ترتیب معرف وزن و حجم پودر است. همچنین در ارتباط با تغییر شکل ذره‌ای یک پودر در خلال نیروی وارده لازم است تا سیر سرعت (Rate) و روند تراکم‌پذیری نسبت به سختی حاصله نیز مورد توجه قرار گیرد.

بررسی سرعت تراکم‌پذیری بر روی سختی پودر ماست: در این بررسی تغییرات در دو سرعت مختلف آهسته (همراه با زمان وقفه (Lag time)) و سریع مورد بررسی قرار گرفت.

آزمایش حساسیت پودر ماست به لوبریکنت با انجام این آزمایش میزان تأثیر افزودن لوبریکنت بر سختی قرص بررسی شد. چنانچه با افزودن لوبریکنت سختی کاهش یابد، پودر پلاستیک به نظر می‌رسد. و چنانچه سختی تغییری نکند، ماده فرا گمنته محسوب می‌شود. برای این آزمایش مقدار ۵۰۰ میلی‌گرم پودر ماست را یک‌بار به همراه ۱ درصد استئارات منیزیم (لوبریکنت مناسب) و یک-بار نیز بدون استئارات منیزیم به مدت ۱۰ دقیقه مخلوط شده سپس توسط دستگاه قرص‌زنی از آنها قرص تهیه گردید. از هر فرمولاسیون ۶ قرص انتخاب و پس از یک ساعت سختی قرص‌ها اندازه‌گیری و با مواد بدون لوبریکنت مقایسه شدند. این آزمایش به صورت تفکیکی سه بار تکرار گردید. بررسی زمان اختلاط و طول مدت اعمال فشار تراکم به منظور تعیین نوع تغییر شکل ذرات

معنادار تلقی گردید و از آزمون تی جهت مقایسه آنها استفاده شد.

یافته‌ها

نوع تغییر شکل ذرات پودر تحت فشار: میزان بازیافت الاستیکی ۶۰ درصد محاسبه شد. سختی قرص‌های تهیه شده از ماست با کاهش سرعت فشار وارده بر توده پودر، افزایش یافت. در نتیجه به نظر می‌آید که تغییر شکل ذره‌ای ذرات پودر ماست تحت فشار از نوع پلاستیکی بوده باشد.

نتایج حساسیت پودر ماست به لوبریکنت: حساسیت به لوبریکنت (استنارات منیزیم ادرصد) موجبات کاهش معنادار ($P < 0/05$) سختی در قرص‌ها را فراهم نمود. این تغییرات در جدول ۴ نشان داده شده است.

نتایج بررسی زمان اختلاط و طول مدت اعمال فشار تراکم: در بررسی پارامترهای A_N ، B_N ، C_N مندرج در جدول ۳ نتایج حاصل، به صورت $B_N > A_N > C_N$ به دست آمد. به عبارت دیگر، سختی قرص‌ها در شرایط B بزرگتر از میزان سختی در شرایط A و هر دوی شرایط بزرگتر از میزان سختی در شرایط C بودند.

اثر چربی ماست در مقدار سختی: افزودن فسفات کلسیم دی‌باریک باعث افزایش سختی از مقدار ۲ واحد به ۵ واحد SC شد.

رابطه نیروی تراکم وارده و کاهش حجم: نتیجه این بررسی کاهش ۲۰ درصدی را در حجم پودر ماست نشان داد.

نتایج بررسی نوع دانه‌بندی پودر ماست

نتایج مربوطه به رابطه فشار پذیری و سختی: نتایج مربوط به ماست پرچرب نشان داد که این گرانول‌ها به هیچ وجه کمپرس‌پذیری مناسبی نداشته و قرص‌های به دست آمده از آنها بسیار شکننده‌تر و تردتر بودند ($2SC <$). نتایج مربوط به ماست کم‌چرب (۱/۵ درصد) حاکی از تراکم-

۵۰۰ میلی‌گرم از پودر ماست به همراه یک درصد استنارات منیزیم مخلوط و از آنها سه فرمولاسیون به شرح جدول ۳ و در فشار تراکم ثابت ۷۵mp تهیه شد. از میزان سختی این سه فرمولاسیون به عنوان معیار جهت تعیین نوع تغییر شکل ذرات در خلال تراکم، استفاده گردید. ماتریس و سببه‌های به کار رفته در تمام فرمولاسیون‌ها یکسان بود.

بررسی اثر لوبریکانتی احتمالی چربی‌های ماست: در این بررسی نیز از دو فرمولاسیون متفاوت پودر ماست استفاده گردید که اولی حاوی دو درصد پودر سدیم کلراید و دومی علاوه بر نمک دارای دو درصد نیز کلسیم فسفات دی‌بازیک (Calcium phosphate dibasic) بود. سختی حاصل از این دو فرمولاسیون پس از تراکم ثابت ایجاد شده مورد بررسی قرار گرفت.

بررسی کیفیت دانه‌بندی و نوآرایی ذرات پودر ماست: گرانولاسیون یا دانه‌بندی ذرات یک پودر یکی از مهمترین راه‌های افزایش و یا تنظیم ذره‌ای ذرات، توزیع مناسب، تهیه ذرات یک‌نواخت و کروی به منظور بهبود و ارتقای فشار پذیری جهت تراکم پایدار ذرات ناهموار و ناهمگون است. در این آزمایش از ماست پرچرب (۳ درصد) فیلتر شده و یک نوع ماست کم‌چرب (۱/۵ درصد) فیلتر شده و همچنین ماست فیلتر نشده استفاده گردید. در این آزمایش از یک فیلتر پارچه‌ای جهت صاف نمودن و آبکش نمودن ماست و یک الک ۸ مش آمریکایی جهت تنظیم ذرات خشک شده در دمای ۴۰-۳۴ درجه سانتی‌گراد که برای ۶-۷ ساعت در یک آون خشک‌کنی (Mod . 06, Erweka, Germany) (به طول انجامید، استفاده شد).

بررسی آماری

نتایج اطلاعات به دست آمده در این پژوهش به صورت $Mean \pm SD$ و درصد با استفاده از نسخه ۱۶ برنامه SPSS مورد بررسی قرار گرفت. تفاوت بین میانگین‌ها با $P < 0/05$

نتایج مربوط به هموژنیزه کردن ماست کم چرب: اثر هموژنیزه کردن ماست کم چرب (۱/۵ درصد) آب گیری نشده روی یک نواختی و یک دستی سطوح قرص های تهیه شده قبل از مرحله خشک کردن و تهیه گرانول یک نواختی سطحی بهتر و مطلوب تری را نشان داد.

پذیری مناسب بود و قرص های تولید شده محدوده سختی بین ۷-۱۳ SC (میانگین حدود ۱۰ SC) را از خود نشان دادند. همچنین قرص های تهیه شده با ماست کم چرب (۱/۵ درصد) که آب گیری و فیلتر شده بود به هیچ وجه سختی مناسبی را از خود نشان نداد. تلاش برای ارتقای سختی با افزایش نیروی وارده نیز اثربخش نبود.

جدول 1: رابطه قراردادی بین جریان یابی و قابلیت فشردگی (Compressibility) برگشت ناپذیر یک پودر

جریان یابی پودر	درصد فشردگی برگشت ناپذیر
عالی	۵-۱۵
خوب	۱۶-۱۸
مطلوب	۱۹-۲۱
خیلی ضعیف	۲۲-۳۵
خیلی ضعیف	۳۶-۴۰
بسیار بسیار ضعیف	>۴۰

جدول 2: رابطه قراردادی بین زاویه سکون و قدرت جریان یابی یک پودر

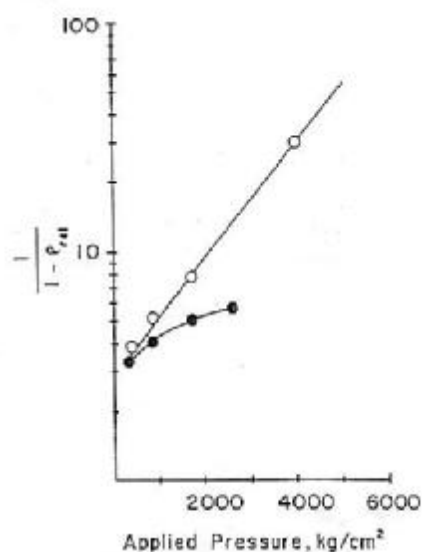
چگونگی جریان یابی پودر	زاویه سکون (θ)
عالی	کمتر از ۲۰
خوب	بین ۲۰ تا ۳۰
قابل قبول	بین ۳۰ تا ۴۰
ضعیف	بزرگتر از ۴۰

جدول 3: نحوه بررسی فرمولاسیون های مختلف با مقایسه بین زمان اختلاط، طول مدت اعمال فشار تراکم و رابطه سختی

متغیرها	فرمولاسیون ها		
	A	B	C
زمان اختلاط (دقیقه)	۵	۵	۳۰
مدت زمان اعمال فشار (ثانیه)	۲	۳۰	۲
اندازه گیری سختی پس از ۲۴ ساعت (N)	A _N	B _N	C _N

جدول 4: تأثیر کاربری لوبریکنت (استنارات منیزیم 1 درصد) بر سختی قرص ماست بر حسب Cab - Strong

شماره قرص و فرمولاسیون	سختی (بدون لوبریکنت)	سختی (با لوبریکنت)
۱	۲/۵±۰/۲	۶±۰/۳
۲	۳±۰/۴	۵/۵±۰/۲
۳	۲±۰/۵	۶±۰/۴
۴	۲/۵±۰/۳	۶/۵±۰/۴
۵	۳±۰/۲	۵±۰/۳
۶	۳/۵±۰/۱	۶/۵±۰/۵
۷	۲/۵±۰/۲	۶/۳±۰/۵
۸	۳/۱±۰/۴	۵/۵±۰/۲
۹	۲/۸±۰/۱	۶±۰/۲
۱۰	۲/۹±۰/۳	۶/۲±۰/۳
	Mean : ۲/۷۸±۰/۲	Mean : ۶±۰/۳



نمودار 1: رابطه دانسیته - فشار وارده بر اساس معادله هکل

۱، کلسیم فسفات دی‌هیدرات؛ j، همراه با ۴/۵ درصد نشاسته اصلاح شده (۲۳)

بحث

سطحی کل ذرات تقریباً ثابت و بدون تغییر باقی می‌ماند. با این وجود در مورد پودرهایی که با ورود فشار تراکم بر روی آنها شکسته می‌شوند، فشار وارده منجر به ایجاد ذرات کوچکتر شده و لذا بر عکس نمونه پلاستیک ذرات مساحت سطحی بیشتری پیدا نموده و در نتیجه ذرات تعداد نقاط

همچنان که ذکر شد پودرهایی که در فرآیند اعمال فشار بر روی آنها تغییر شکل ذره‌ای غیر برگشت پذیر پلاستیک دارند، تولید قرص‌های مستحکم‌تری می‌نمایند. در خصوص مواد با رویکرد پلاستیکی در خلال دریافت فشار تراکم اگر چه شکل ذرات در اثر فشار ماده تغییر می‌کند، اما مساحت

لوبریکنت داشته و موجبات پلاستیسیته را نیز فراهم نموده است. در پدیده به هم فشردگی ذرات یک پودر دو عامل تغییر شکل و نوآرایی ذرات به اتفاق در سختی مناسب یک قرص مؤثرند، به همین سبب این گونه به نظر می رسد که مشکل عدم پرس پذیری با انجام گرانولاسیون بهبود می یابد. در قرص هایی که با ماست کم چرب (۱/۵ درصد) و بدون جداسازی آب ماست به دست آمد، سختی کاملاً مطلوبی مشاهده شد (۷-۱۳CC) و در موارد فیلتر نمودن آب کاهش این سختی مشهود بود، لذا به نظر می رسد که عامل آب ماست و مواد موجود در آن در ایجاد سختی مناسب مؤثر بوده است. لازم به ذکر است که در پدیده باندینگ ذرات پودری دیگر جهت تشکیل یک قرص متراکم و سخت سه پدیده قابل اتفاق می باشد. نخست، تشکیل پل های جامد که طریق حضور نیروهای قوی بین ذرات تشکیل می شود؛ دوم اینکه نیروهای بین ملکولی که معمولاً در فواصل بیشتری عمل می نمایند (Long distance forces) مانند نیروهای قوی چون نیروی واندروالس، الکترو استاتیک و هیدروژنی و در نهایت؛ پیوندهای مکانیکی که بر قلاب شدن (Hosking) و چرخش (Twisting) تصادفی استوار بوده و سبب شکل گیری جدید ذرات می شود (۱۴). مهمترین مکانیسم باندینگ قابل اتفاق در پودرهای دارویی تشکیل نیروهایی است که در فاصله بیشتری عمل می کنند. به عنوان نمونه در مورد سدیم-کلراید که تراکم پذیری مستقیم و بدون گرانولاسیون دارد، نیروهای واندروالسی و هیدروژنی پیش شرط و مبنای تشکیل پل های جامدی است که به طور نسبی ساختمان ملکولی ساده و تغییر شکل پلاستیک را موجب می شود (۱۴، ۱۵). نیاز به مطالعه بیشتری دارد تا مشخص شود که پودر ماست آب-گیری نشده نیز از قاعده تراکم پذیری پودر کلرور سدیم پیروی می کند یا خیر؟ اگرچه از نظر نیروهای واندروالسی و هیدروژنی و نیمه اتصالات بین عناصر موجود در ماست به احتمال زیاد تشابهاتی وجود دارد. معمولاً استحکام کشش

تماس بیشتری جهت شکل گیری اتصال از خود نشان می دهند. از جمله موادی که در خلال فشار وارده توسط سمبه ها جریان پلاستیک نشان می دهند، می توان به میکروکریستالین سلولز، نشاسته پره ژلاتینه شده، سدیم-کلراید اشاره نمود که وجه اشتراک همگی قابلیت تراکم-پذیری مستقیم و مطلوب حتی بدون انجام گرانولاسیون می باشد. همچنین از جمله موادی که به طور عمده دچار فراگمنتاسیون می شوند نیز می توان از کلسیم فسفات دی-هیدرات، لاکتوز کریستال، پاراستامول و اسید آسکوربیک نام برد. (۱۰-۱۲).

در ارتباط با قرص های تهیه شده از پودر ماست در مقایسه با مواد نامبرده بالا از آنجایی که این قرص ها بازیافت الاستیکی را در ۲ تا ۱۰ درصد تحمل می نمایند، لذا باید تمهیداتی برای کاهش این شاخص انجام داد. اگرچه بازیافت الاستیکی بالا خود می تواند دلیلی بر پلاستیسیته پودر ماست باشد (۱۳). با این وجود این موضوع نیاز به بررسی بیشتری دارد.

همچنین با توجه به اینکه با کاهش سرعت نیرو و فشار وارده سختی قرص های ماست افزایش یافته است در نتیجه سختی پودر ماست وابسته به زمان بوده و این خود دلیل دیگری برای تغییر پلاستیسیته پودر ماست در خلال فشار پذیری است. خاصه اینکه کاهش سختی در حضور لوبریکنت نیز مؤید عملکرد پلاستیسیته پودر ماست است. در تفسیر نتایج مربوط به زمان اختلاط و طول مدت اعمال فشار تراکم، لازم به ذکر است که چون با افزایش طول مدت اعمال فشار، سختی افزایش یافته و با افزایش زمان اختلاط به عکس، سختی پائین آمده لذا می توان چنین نتیجه گیری نمود که روند این نوع تغییرات و تأثیرپذیری آن بر میزبان سختی نیز خود بیانگر پلاستیک بودن پودر ماست است. بررسی های مربوط به اثر لوبریکنتی احتمالی چربی ماست نشان داد که افزودن کلسیم فسفات دی بازیک سبب افزایش سختی از ۲ به ۵ SC شده است این چربی نقش

در این معادله پارامترهای مؤثر بر خصوصیات فشار پذیری با رسم منحنی پروزیتیه - فشار به دست می‌آید. از فشار بازده (Yield pressure) در این فرمول به منظور اندازه‌گیری پلاستیته مواد استفاده می‌شود. از معادله هکل بیشتر به منظور مطالعه پودرهای ساده استفاده می‌شود و استفاده از آن برای بررسی پودرهای مخلوط باید با احتیاط به کار برده شود (۲۴). از این معادله در مطالعه عملکرد گرانولاسیون‌های خشک نیز استفاده می‌شود (۲۵). البته برخی محدودیت‌ها در آنالیزهای انجام یافته با معادله هکل نیز گزارش شده‌اند، به طور مثال حساسیت به خطاهای کوچک سنجش در شرایط آزمایشگاه و تفاوت‌های بین دانسیته واقعی مواد از آن جمله‌اند (۲۶-۲۹) باید یادآوری نمود که عملکرد منحنی هکل تحت تأثیر اندازه ذره‌ای یک پودر نیز قرار می‌گیرد (۳۰) می‌توان با به‌کارگیری منحنی هکل برای شرایط تشخیص تغییرات حاصل در رفتار نوآرایی و تراکم‌پذیری پس از انجام یک گرانولاسیون مرطوب بر روی یک پودر اولیه، تفاوت‌های مربوطه را مشخص نمود (۳۱). مکانسیم کاهش حجم را می‌توان به‌جز معادله هکل با میکروسکوپی الکترونی (Scanning Electron Microscope) نیز مورد مطالعه قرار داد.

(۱۰، ۱۲، ۲۳) همچنین بروز پدیده فراگمتاسیون را می‌توان به‌طور غیرمستقیم از طریق حساسیت سیستم (سختی پودر مورد آزمایش) مورد ارزیابی قرار داد. در مورد مواد با رویکرد پلاستیک، لوبریکانت به‌کار رفته می‌تواند باعث کاهش نیروهای بین مولکولی و همچنین کاهش انرژی آزاد در سطوح تمیز و در نتیجه کاهش قدرت و استحکام قرص گردد، در صورتی که لوبریکانت روی استحکام مواد با رویکرد فراگمتاسیون در موقع فشار وارده تأثیری ندارد (۳۳، ۱۰). این تغییرات در بررسی پودر ماست مورد آزمایش با رویکرد پلاستیک، به خوبی قابل مشاهده است. به‌منظور بررسی دقیق‌تر نوع تغییر شکل ذره‌ای پودر ماست در خلال

(Tensile strength) یک قرص با اندازه ذره‌ای پودر مورد نظر نسبت عکس داشته به‌طوری که با کوچک شدن اندازه ذره‌ای، استحکام کششی قرص تولید شده زیاد می‌شود (۱۶، ۱۷) اگر ذرات یک پودر در اثر فشار تراکم وارد فاز فراگمتاسیون شده و به اصطلاح شکسته شوند در آن صورت تغییر اندازه و یا شکل ذره‌ای کمترین تأثیر را در استحکام قرص خواهد داشت (۱۸). از جمله موادی که باعث جدا شدن لایه فوقانی، تحتانی و یا میانی می‌شوند که نتیجه آنها نیز کاهش استحکام و سختی قرص خواهد بود عبارت‌اند از: میل به فشردگی ضعیف پودر؛ اتصال ضعیف بین ذرات؛ و تداوم دوره کش‌آوری و ارتجاع ماده (Long 'flexibility' 'Elasticity') (۱۹). خوشبختانه بالا بودن درجه سختی پودر ماست (۷-۱۳cc) حاکی از نبود هر سه عامل فوق‌الذکر و یا خواص برخی از آنها بوده است. اگر چه در ارتباط با مورد اول هیچ تردیدی وجود ندارد. گرانولاسیون پودرها یکی از اقداماتی است که به‌منظور کاهش جدا شدن لایه‌ها به‌دلیل شرایط ذکر شده موجبات بهبود نسبی و یا حتی کامل فشارپذیری یک پودر را فراهم خواهد نمود (۲۰). از طرفی فشردگی‌های متناوب یا چندگانه (Multiple compaction) منجر به ایجاد تغییر در خصوصیات تراکم‌پذیری می‌شود و معمولاً به‌دلیل کاهش پتانسیل بانداژینگ، استحکام کششی کمتری در پودر حاصل می‌شود (۲۱، ۲۲) برای کنکاش بیشتر در ارتباط با کاهش حجم یک پودر در حال تراکم و به‌خصوص اطمینان از صحت نوع شکل‌پذیری ذرات در خلال فشار وارده (عملکرد و شکل‌پذیری پلاستیک، الاستیک و یا فراگمتاسیون) از معادله هکل (Heckel equation) و منحنی پروزیتیه - فشار (Porosity - pressure curve) نیز می‌توان استفاده نمود که در این معادله پروسه کاهش حجم منافذ ذرات در خلال تراکم‌پذیری از کینیتیک درجه یک پیروی می‌کند (۲۳).

$$\ln(1/1-D) = KP + A \quad (11)$$

و رسم نمودار بخش اول معادله یعنی $\ln(1/1-D)$ در برابر فشار وارده (P)، مطابق این فرمول قسمت خطی نمودار حاصل دارای شیب (K) است که ارزش بازده (Yield value) نامیده می‌شود و از آن به عنوان یک معیار کمی جهت بررسی خاصیت پلاستیسیته مواد استفاده می‌شود. برای روشن‌تر کردن مسأله نمودار ۱ که پلاستیسیته کلسیم فسفات دی‌هیدرات اولیه و نوع اصلاح‌شده با نشاسته (Emocompress®) را مورد بررسی قرار داد، نشان داده شده است. در این نمودار مقدار حاصل و خطی بودن نمودار برای کلسیم فسفات دی‌هیدراتی که توسط ۴/۵ درصد نشاسته اصلاح‌شده حاکی از عملکرد پلاستیکی آن نسبت به فشار نیروی وارده در مقایسه با حالت قبل از اصلاح آن (بدون کاربری نشاسته) را نشان می‌دهد (۲۳).

فشار پذیری و نیروی وارده پیشنهاد می‌گردد تا با به‌کارگیری رابطه هکل (۲۳) و تعیین دانسیته واقعی پودر با استفاده از تراکم‌سنج هلیوم، نسبت به این مهم دست یافت. لازم به ذکر است که به دلیل کامل نبودن این دستگاه در آزمایشگاه و فقدان یکی از مواد آنالیزی آن امکان سنجش دقیق دانسیته واقعی پودر لیوفلیزه (پروزیته، صفر درصد) و رسم منحنی هکل برای آن در زمان پژوهش فراهم نبوده و به ناچار برای رفع این کاستی با استفاده از دانسیته به اصطلاح کوبیده شده (Tapped density) موقتاً مشکل حل گردید. و لذا در بررسی به روش هکل می‌توان با اندازه‌گیری ضخامت قرص تهیه‌شده توسط کولیس ورینه، با محاسبه حجم ظاهری و تقسیم جرم بر آن، نسبت به محاسبه دانسیته ظاهری اقدام نمود. سپس می‌توان دانسیته نسبی (D) را با تقسیم دانسیته ظاهری بر دانسیته واقعی قرص که توسط دستگاه تراکم‌سنج هلیوم به دست می‌آید، محاسبه نمود. در نهایت بر اساس معادله شماره ۱۱:

منابع

- 1-Kolars Jc, Levitt MD, Aouji M, Savaiano DA. Yogurt- an auto-digesting source of lactose. *New Engl J Med* 1984;310:1-3.
- 2-Beniwal RS, Arena VC, Thomas L, Narla S, Imperiale TF, Chaudhry RA, et al. A randomized trial of yogurt for prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis Sci* 2003;48(10):2077-82.
- 3-Ingredients-Yogurt. Available at: URL:<http://www.drgourmet.com/ingredients/yogurt.shtml>. Retrieved. Accessed Aug 27, 2011.
- 4-Zeml MB, Richards J, Mathis S, Milstead A, Gebhardt L, Silva E. Dairy augmentation of total and central fat loss in obese subjects. *Int J Obes (Lond)* 2005;29(4):391-7.
- 5-Bagda MJ. Tablet compression, *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. New York: Marcel Dekker; 2002. P. 2669.
- 6-Duberg M, Nystrom C. Studies on direct compression of tablets. XVII. Porosity-pressure curves for the characterization of volume reduction mechanisms in powder compression. *Powder Technol* 1986;46(1):67-75.
- 7-Tory DB. Remington: The science and practice of pharmacy. 21st ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2006.
- 8-Carr RL. Evaluation of flow properties of solids. *Chem Eng* (1965);72:163-8.
- 9-Moghbel A, Abbaspour H. A study on the factors affecting the compressibility of green tea leaves powder to make a herbal tablet. *Med Res J Ahvaz Jundishapur Univ Med Sci* 2010;8(4):463-78.
- 10-De Boer AH, Bolhuis GK, Lerk CF. Bonding characteristics by scanning electron microscopy of powders mixed with magnesium stearate. *Powder Technol* 1978;20(1):75-82.
- 11-Alderborn G, Pasanen K, Nystrom C. Studies on direct compression of tablets. XI. Characterisation of particle fragmentation during compaction by permeametry measurements of tablets. *Int J Pharm* 1985;23:79-86.
- 12-Karehill PG, Glazer M, Nystrom C. Studies on direct compression of tablets. XXIII. The importance of surface roughness for the compactibility of some directly compressible materials with different bonding and volume reduction properties. *Int J Pharm* 1990;64:35-43.

- 13-Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. The theory & practice of industrial pharmacy. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1986. P. 204.
- 14-Luangta-Anna M, Fall JT. Bonding mechanisms in tableting. *Int J Pharm* 1990;60:197-202.
- 15-Adolfsson A, Olsson H, Nyström C. Effect of particle size and compaction load on interparticulate bonding structure for some pharmaceutical materials studied by compaction and strength characterization in butanol. *Eur J Pharm Biophar* 1997;44:243-51.
- 16-Shotton E, Ganderton D. The strength of compressed tablets. III. The relation of particle size, bonding and capping in tablets of sodium chloride, aspirin and hexamine. *J Pharm Pharmacol* 1961;13(Suppl 1):144-52.
- 17-McKenna A, McCafferty DF. Effect of particle size on the compaction mechanism and tensile strength of tablets. *J Pharm Pharmacol* 1982;34(6):347-51.
- 18-Alderborn G, Nyström C. Studies on direct compression of tablets. III. The effect on tablet strength of changes in particle shape and texture obtained by milling. *Acta Pharm Suec* 1982;19(2):147-56.
- 19-Ritter A, Sucker HB. Studies of variables that affect tablet capping. *Pharm Tech* 1980;3:57-62.
- 20-von Eggelkraut-Gottanka SG, Abed SA, Müller W, Schmidt PC. Roller compaction and tableting of St. John's wort plant dry extract using a gap width and force controlled roller compactor. I. Granulation and tableting of eight different extract batches. *Pharm Dev Technol* 2002;7(4):433-45.
- 21-Soares LA, González Ortega G, Petrovick PR, Schmidt PC. Dry granulation and compression of spray-dried plant extracts. *AAPS PharmSci Tech* 2005;3:359-66.
- 22-Freitag F, Reincke K, Runge J, Grellmann W, Kleinebudde P. How do roll compaction/dry granulation affect the tableting behaviour of inorganic materials? Microhardness of ribbons and mercury porosimetry measurements of tablets. *Eur J Pharm Sci* 2004;22(4):325-33.
- 23-Heckel RW. Institute of Metals Division- Density-Pressure Relationships in Powder Compaction. *Trans Metall Soc AIME* 1961;221:671-5.
- 24-Ilkka J, Paronen P. Prediction of the compression behaviour of powder mixtures by the Heckel equation. *Int J Pharm* 1993;94(1-3):181-7.
- 25-Kochhar SK, Rubinstein MH, Barnes D. The effects of slugging and recompression on pharmaceutical excipients. *Int J Pharm* 1995;115(1):35-43.
- 26-Rue PJ, Rees JE. Limitations of the Heckel relation for predicting powder compaction mechanisms. *J Pharm Pharmacol* 1978;30(10):642-3.
- 27-York P. A consideration of experimental variables in the analysis of powder compaction behaviour. *J Pharm Pharmacol* 1979;31(4):244-6.
- 28-Sonnergaard JM. A critical evaluation of the Heckel equation. *Int J Pharm* 1999;193(1):63-71.
- 29-Pedersen S, Kristensen HG. Change in crystal density of acetylsalicylic acid during compaction. *STP Pharm Sci* 1994;4(3):201-6.
- 30-Roberts RJ, Rowe RC. Brittle/ductile behaviour in pharmaceutical materials used in tableting. *Int J Pharm* 1987;36(2-3):205-9.
- 31-Wikberg M, Alderborn G. Compression characteristics of granulated materials II. Evaluation of granule fragmentation during compression by tablet permeability and porosity measurements. *Int J Pharm* 1990;62:214-29.
- 32-Ragnarsson G, Sjögren J. Force-displacement measurements in tableting. *J Pharm Pharmacol* 1985;37(3):145-50.
- 33-Duberg M, Nyström C. Studies on direct compression of tablets. VI. Evaluation of methods for the estimation of particle fragmentation during compaction. *Acta Pharm Suec* 1982;19(6):421-36.

Preparation of Yogurt Lyophilized Powder to Achieve a Complementary Tablet

Abdolhossein Moghbel^{1*}, Mehrdad Ghiasvand², Enayat Salimi², Masoud Karami²,
Hamideh Abbaspour³

1-Professor of Pharmaceutics.

2-Resident of Pharmaceutics.

3-Resident of Clinical Pharmacy

1,2-Department of Pharmaceutics,
School of Pharmacy, Ahvaz
Jundishapur University of Medical
Sciences, Ahvaz, Iran.

3-Department of Clinical
Pharmacy, School of Pharmacy,
Shaheed Beheshti University of
Medical Sciences, Tehran, Iran.

*Corresponding author:
Abdolhossein Moghbel;
Department of Pharmaceutics,
School of Pharmacy, Ahvaz
Jundishapur University of Medical
Sciences, Ahvaz, Iran.
Tell: +98 916 118 6333
Email: drmoghbel@yahoo.com

Abstract

Background and Objective: Instability and deterioration of some drugs, vitamins and fatty dairy products in a liquid phase is one of the difficulties in the long-term storage, especially in the case of bulk products. Besides, some of these powder materials do have no enough compressibility to change them in a tablet dosage form and may need technological modification. In present study yogurt was used as a suitable model for the evaluation.

Subjects and Methods: The liquid fresh yogurt was lyophilized at -40°C and 0.03 Tor pressure. The dry powder was homogenized by a 12 mesh size sieve. Carr's compressibility index, Hausner ratio and the angle of repose tests were applied to evaluate porosity, density and therefore the flowability of yogurt powder. Study of deformation of particles during forcing was done by calculation of elastic recovery index.

Results: Carr's compressibility index and Hausner ratio were 15% and 0.94, respectively. The range of repose angle was between $19-20^{\circ}$. The elastic recovery was obtained 60%. Hardness of tablets increased by decreasing compression velocity, therefore yogurt powder might have a plastic deformation. Tablets with low fat yogurt showed very good compressibility with 6-12 Strong-Cab hardness units.

Conclusion: With respect to selection of the conditions and proper drying method (Lyophilization process), and also to rely on measurable indexes such as: density, porosity and finally compressibility of the powder, preparation of a solid tablet from liquid yogurt for therapeutic and nutritious uses, is possible.

Keywords: Yogurt, Lyophilization, Deformation, Tableting, Stability; Heckel's equation.

► Please cite this paper as:

Preparation of Yogurt Lyophilized Powder to Achieve a Complementary Tablet. Moghbel A, Ghiasvand M, Salimi E, Karami M, Abbaspour H. Preparation of Yogurt Lyophilized Powder to Achieve Complementary Tablet Jundishapur Sci Med J 2013;12(1):1-12

Received: July 3, 2012

Revised: Oct 6, 2012

Accepted: Nov 10, 2012