

# فرآوردهای دارویی

## با سیستم پراکنده

لاله ثمینی

کارشناس ارشد شیمی، واحد تحقیقات کارخانه داروسازی جابرین حیان

بوده و فاز پیوسته گاز (هوای) می‌باشد (که مورد بحث این مقاله نیستند). هر سیستم کولوئیدی شامل دو فاز به نام پیوسته (Continuous phase) و فاز پراکنده (dispersed phase) است و به این جهت به این سیستم‌ها، dispers system گفته می‌شود. امولسیون‌ها و سوسپانسیون‌ها سیستم‌های پراکنده‌ای هستند که فرآورده‌های دارویی متعدد به منظورهای خاص به این صورت ساخته می‌شوند.

اندازه ذرات فاز پراکنده در سیستم‌های پراکنده بزرگ‌تر از سایز مواد کریستالوئید (غیرکولوئید) است. ملکول‌ها و یون‌هایی که سایز آن‌ها کمتر از ۱ میلی‌میکرون ( $\mu\text{m}$ ) یا  $0.00001$  میلی‌متر

توماس گراهام (۱۸۰۵ - ۱۸۶۹) که لقب پدر شیمی کلوئید به او داده شده است برای اولین بار کلمه کلوئید (colloid) را برای محلول‌هایی به کار برد که بر عکس محلول‌های کریستالوئید (محلول نمک و قند) از غشاء عبور نمی‌کنند و پس از تبخیر یک ماده جامد بی‌شکل (آمورف) که غالباً چسبناک هستند به جا می‌گذارند (محلول‌های موادی چون صمغ یا gum، پروتئین‌ها و پلی‌ساتکاریدها).

کولوئیدها به دو دسته تقسیم می‌شوند:

Emulsion colloids - ۱

Suspension colloids - ۲

نوع دیگر از فرآورده‌های با سیستم پراکنده آبروسل‌ها هستند که در آن‌ها فاز پراکنده مایع

امولسیون‌ها ذاتاً ناپایدار هستند زیرا ذرات فاز پراکنده تمایل به بهم چسبیدن و ایجاد ذرات بزرگ‌تر دارند. به هم چسبیدن ذرات پراکنده اصطلاحاً شکسته شدن امولسیون گفته می‌شود. که نتیجه آن جدا شدن کامل دو فاز می‌باشد. بر حسب دانسیته فاز پراکنده، ممکن است قسمت جدا شده در بالا یا ته مایع فاز پیوسته قرار بگیرد. برای جلوگیری از شکسته شدن امولسیون‌ها در صنایع داروسازی به این فرآورده‌ها ماده امولسیون‌کننده (emulsifying agent) اضافه می‌شود که از ادغام ذرات فاز پراکنده جلوگیری می‌کند و باعث می‌شوند که ذرات پراکنده به مدت طولانی به صورت پراکنده باقی بمانند. بنابراین در یک سیستم پراکنده ممکن است ذرات پراکنده بهم چسبیده و به صورت انبوه درآمده و پراکنده با گذشت زمان یکنواختی خود را از دست بدهد. سرعت جدا شدن یا Creaming فاز پراکنده در فاز پیوسته تابعی از سایز ذرات، ویسکوزیته فاز پیوسته و تفاوت دانسیته بین ذرات پراکنده و فاز پیوسته است که به صورت قانون استوکس (stokes' law) بیان می‌شود:

$$\text{Sedimentation rate} = \frac{d^2 g (\rho_1 - \rho_2)}{18\eta}$$

که در این رابطه  $d$  عبارت است از قطر ذرات،  $\eta$  شتاب مریبوط به جاذبه زمین،  $\eta$  ویسکوزیته فاز پیوسته و  $\rho_1 - \rho_2$  تفاوت بین دانسیته فاز پراکنده ( $\rho_1$ ) و دانسیته فاز پیوسته ( $\rho_2$ ) است. بنابراین برای آن که امولسیون پایدار باشد باید ذرات فاز پراکنده

$(10\text{\AA})$  باشند با اولترا میکروسکوپ دیده نمی‌شوند. ذراتی که سایز آن‌ها بین  $1$  تا  $100$  میلی‌میکرون  $(100\text{\AA} - 10\text{\AA})$  باشند با اولترا میکروسکوپ قابل رویت بوده و ذراتی که سایز آن‌ها بزرگ‌تر از  $100$  میلی‌میکرون باشند با میکروسکوپ نوری قابل رویت هستند. سایز ذرات کولوئیدی بین  $1/100$  میلی‌میکرون  $(100\text{\AA} - 1)$  است. یک سوسپانسیون، سیستم پراکنده یا سیستم هتروژن دو فازی است که مرکب از یک ماده جامد پراکنده در یک مایع آبکی یا روغنی است و سایز ذرات پراکنده جامد معمولاً بزرگ‌تر از  $1/5$  میلی‌میکرون است. فاز جامد را فاز پراکنده (غیرپیوسته) و فاز مایع را فاز پراکنده کننده یا پیوسته می‌نامند. تعداد زیادی از فرآورده‌های دارویی خوارکی و تزریقی به صورت سوسپانسیون ساخته می‌شوند. یک امولسیون سیستم پراکنده یا هتروژن دو فازی است که در آن هر دو فاز مایع بوده ولی با هم غیرقابل اختلاط هستند به این معنی که یک مایع غیرقابل اختلاط به صورت ذرات ریز در مایع دیگری پراکنده است. امولسیون‌ها معمولاً دو نوع هستند:

۱ - امولسیون روغن در آب یا  $w/o$

(oil - in - water emulsion)

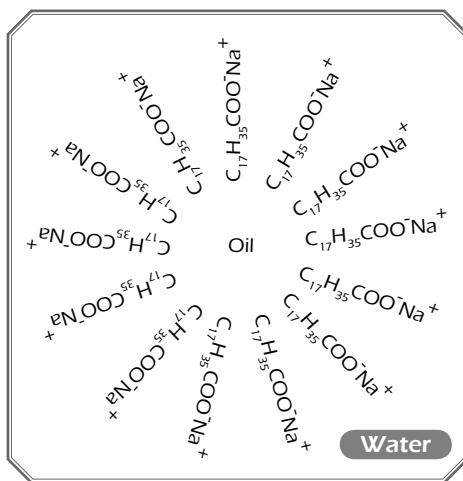
۲ - امولسیون آب در روغن یا  $o/w$

(water - in - oil emulsion)

در نوع  $w/o$ ، فاز پراکنده آب بوده ولی در نوع  $o/w$  فاز پیوسته آب است. نسبت حجم فازها تعیین کننده نوع امولسیون است. حداکثر غلظت فاز پراکنده  $74$  درصد است یعنی امولسیون  $w/o$  می‌تواند حاوی  $74$  درصد روغن باشد.

آب تکان بدھیم به قطرات ریز شکسته شده و ایجاد امولسیون می‌کند ولی این امولسیون ناپایدار است و بعد از مدتی قطرات ریز بهم پیوسته و به صورت یک لایه روغن روی آب قرار می‌گیرد. اگر قبل از تکان دادن روغن در آب، مقداری صابون مثل استئارات سدیم به آن اضافه شده و سپس روغن در آب تکان داده شود یک امولسیون پایدار (Stable emulsion) ایجاد می‌شود. شکل (۱) اثر صابون در پایدار کردن امولسیون را نشان می‌دهد.

ملکول‌های یونیزه صابون دارای رادیکال هیدروکربن ( $C_{17}H_{35}-$ ) است که در روغن محلول بوده ولی در آب محلول نمی‌باشد و همچنین دارای عامل  $-COO^-$  است که محلول در آب بوده ولی نامحلول در روغن است. در نتیجه یون‌های صابون در فاصله بین دو سطح روغن و آب جهت‌گیری می‌کنند به طوری که رادیکال‌های هیدروکربن در



شکل ۱- امولسیون شدن روغن به وسیله استئارات سدیم

آن کوچک باشد زیرا هر چه ذرات کوچک‌تر باشند رسوب یا تجمع آن‌ها آهسته‌تر خواهد بود. ضمناً باید تفاوت دانسیته فاز پیوسته و پراکنده کم و ویسکوزیته فاز پیوسته بیش‌تر باشد. به این جهت است که به فرآورده‌های دارویی سیستم پراکنده مواد بالابرند و ویسکوزیته اضافه می‌شود. به طوری که ملاحظه می‌شود سرعت ترسیب یا شناوری با ویسکوزیته فاز پیوسته، سرعت رسوب یا شناوری را کاهش می‌دهد. اگر چه با افزایش ویسکوزیته میزان ناپایداری سیستم‌های پراکنده کم می‌شود ولی نمی‌تواند متوقف شود. در سیستم‌های امولسیون موقعی پدیده ادغام ذرات پراکنده رخ می‌دهد که فاز پراکنده تمایل به تشکیل ذرات بزرگ‌تر را داشته باشد که به این پدیده کوالسانس (Coalescence) یا یکی شدن (adhesion) ذرات گفته می‌شود. کوالسانس نتیجه وجود کشش سطحی بین دو فاز مایع است. برای این که کشش سطحی را کاهش داده و باعث پایداری امولسیون‌ها شویم باید موادی به فرمولا‌سیون‌ها اضافه شود که به آن‌ها سورفتکتانت (Surfactant) گفته می‌شود. این مواد با تشکیل یک لایه در اطراف ذرات پراکنده از تماس مستقیم فاز پیوسته با ذارت پراکنده جلوگیری به عمل می‌آورد. کوالسانس ذرات در امولسیون‌های روغن در آب (O/W) همچنین با دافعه الکترواستاتیک ذرات هم بار، مهار می‌شود. برای ایجاد امولسیون روغن در آب می‌توان از استئارات سدیم استفاده کرد. نقش این ماده امولسیون‌کننده به این ترتیب توضیح داده می‌شود که اگر روغن را به شدت در

امولسیون‌های روغن در آب می‌کنند در حالی که امولسیون‌کننده‌هایی که در روغن بیشتر محلول هستند ایجاد امولسیون‌های آب در روغن می‌کنند. اثر صابون‌های کلسیم در ایجاد امولسیون‌های  $W/O$  و صابون‌های سدیم و پتاسیم در ایجاد امولسیون‌های  $O/W$  احتمالاً مربوط به جهت‌گیری متفاوت ملکول‌های صابون در interfaces می‌باشد. یک امولسیون  $W/O$  که به وسیله صابون با فلز یک ظرفیتی ساخته شده می‌تواند با اضافه کردن املاح محلول کلسیم تبدیل به امولسیون  $O/W$  شود. بایستی به این نکته اشاره شود که یک امولسیون، موقعی پایدار است که کشش بین دو سطح ذرات پراکنده و ذرات احاطه‌کننده کم باشد. هر ماده‌ای که کشش بین دو سطح آب و مایع دیگر را پایین بیاورد ایجاد امولسیون خواهد کرد. در امولسیون  $W/O$  که توسط صابون سدیم یا پتاسیم پایدار شده باشد یون کربوکسیل با فلز مربوطه‌اش به طرف آب (فاز پیوسته) و رادیکال‌های هیدروکربن به طرف ذرات روغن جهت‌گیری هیدروکربن می‌باشد. نشان داده شده است که صابون‌های کلسیم باعث افزایش کشش بین روغن و آب می‌شوند در صورتی که صابون‌های سدیم این کشش را کاهش می‌دهند.

روغن و یون‌های کربوکسیل در آب قرار می‌گیرند و به این ترتیب بار منفی عوامل کربوکسیل به سطح ذرات امولسیون (ذرات فاز پراکنده) یک بار منفی (negative surface charge) اعطا می‌کند که با یون‌های  $Na^+$  در آب اطراف ذرات به تعادل می‌رسد. از آنجایی که ذرات همگی دارای بار مشابه هستند هم‌دیگر را دفع می‌کنند و در داخل سوسپانسیون باقی می‌مانند. همچنین لایه یون‌های صابون که در فاصله دو سطح قرار گرفته‌اند باعث می‌شود که سطح قطرات آب را شدیداً به طرف خود جذب کند (Hydrophilic). این پدیده به دلیل وجود عوامل  $-COO^-$  می‌باشد که آب نسبت به آن دارای جاذبه بالا است. بدین ترتیب صابون باعث پایدار شدن امولسیون روغن در آب می‌شود که این عمل هم بوسیله اعطا بار الکتریکی به ذرات و هم به وسیله هیدروفیلیک کردن ذرات رخ می‌دهد. مواد مختلفی مثل اسیدهای آلکیل سولفونیک با وزن ملکولی بالا یا املاح آن‌ها، فسفولیپیدها و املاح صفرایی به عنوان عوامل امولسیون‌کننده با مکانیزم گفته شده عمل می‌کنند.

جالب است که اگر صابون‌های کلسیم (Calcium soap) برای ایجاد امولسیون آب و روغن به کار روند امولسیون ذرات آب در روغن  $W/O$  بددست می‌آید (برخلاف ذرات روغن در آب توسط صابون‌های سدیم و پتاسیم). صابون‌های کلسیم در روغن بیشتر از آب محلول هستند در صورتی که صابون‌های سدیم و پتاسیم در آب بیشتر محلول هستند. به طور کلی عوامل امولسیون‌کننده‌ای که محلول در آب هستند ایجاد

ثبتیت‌کننده‌ها (Stabilizers) وقتی تنها مصرف شوند نمی‌توانند امولسیون‌های قابل قبول بسازند ولی می‌توانند در پایدار کردن فرآورده‌های سیستم پراکنده به امولسیون‌کننده‌های واقعی کمک کنند.

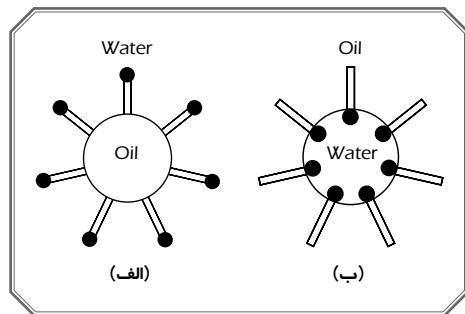
عوامل امولسیون‌کننده به دو دسته طبیعی و مصنوعی (سنتتیک) تقسیم می‌شوند:

### ۱- عوامل امولسیون‌کننده طبیعی

۱- آکاسیا یا صمغ عربی (Acacia): آکاسیا امولسیون خوب و پایدار با ویسکوزیته کم ایجاد pH می‌کند که به آسانی جدا می‌شود (cream). اسیدی داشته و در pH ۲ تا ۱۰ پایدار است. مثل سایر صمغ‌ها (gums) دارای بار الکتریکی منفی است و به آسانی دهیدراته شده و معمولاً نیاز به پرزرواتیو دارد. با کربنات‌ها، املاح بیسموت و بلسان برو (Peruvian balsam) که یک رزین معطر می‌باشد ناسازگاری دارد.

۲- کتیرا (Tragacanth): صمغی است از ریشه گیاه گون که ایجاد امولسیون پایداری می‌کند که زیر و ناصافتر از امولسیون آکاسیا است. کتیرا آنیونیک بوده و به سختی هیدراته می‌شود و بیشتر برای اثرات آن روی ویسکوزیته به کار می‌رود. کمتر از یک دهم مقدار صمغ عربی مورد نیاز می‌باشد.

۳- آگار (Agar): یک ماده ژلاتینی، تهیه شده از بعضی از جلبک‌های دریایی است که نوعی صمغ آنیونیک است که بیشتر برای افزایش دادن ویسکوزیته از آن استفاده می‌شود. پایداری آن بوسیله گرم کردن، دهیدراته کردن و از بین



شکل ۲

الف - امولسیون W/O است که هیدروکربن به طرف ذرات روغن و بون‌های کربوکسیل و فلز به طرف فاز پیوسته آب جهت گیری کرده‌اند.

ب - امولسیون O/W است که هیدروکربن به طرف فاز پیوسته روغن و بون‌های کربوکسیل و فلز به طرف ذرات آب جهت گیری کرده‌اند.

نهنشست (creaming) یک نوع جدا شدن برگشت‌پذیر ذرات امولسیون است و با تکان دادن به سیستم امولسیون برمی‌گردد و لذا لزوماً یک پدیده غیرقابل قبول نمی‌باشد. ولی شکسته شدن (craking) نوعی جدا شدن غیرقابل برگشت فاز امولسیون می‌باشد و بنابراین قابل قبول نمی‌باشد.

### ■ عوامل امولسیون‌کننده

#### (Emulsifying agents)

هر ترکیبی که کشش بین دو سطح را کاهش دهد و در سطح جدایی بین دو فاز (interface) یک لایه نازک ایجاد کند می‌تواند به عنوان عامل امولسیون‌کننده باشد. کارایی عوامل امولسیون‌کننده بستگی به ساختمان شیمیایی، غلظت، حلایت، pH، خواص فیزیکی و اثر الکترواستاتیک آن‌ها دارد. عوامل امولسیون‌کننده واقعی (True emulsifying agents) خودشان می‌توانند یک امولسیون ساخته و آن را پایدار کنند ولی

یا غیریونی هستند. اگر چه این سورفکtant‌ها ملکول‌های amphiphilic هستند ناحیه لیپوفیلیک (چربی دوست) و هیدروفیلیک (آب دوست) بهدرت به اندازه مساوی با هم دیگر مقابله می‌کنند. بعضی از این‌ها تمایل دارند که به طور غالب لیپوفیلیک باشند در حالی که بعضی دیگر تمایل دارند که به طور غالب هیدروفیلیک باشند. با توجه به مقیاس HLB Hydrophilic-lipophilic balance) می‌توان مشخص کرد که امولسیون‌کننده یا سورفکtant، هیدروفیلیک یا لیپوفیلیک است هر چه مقدار HLB بیشتر باشد ملکول بیشتر هیدروفیلیک است. جدول (۱) مقدار HLB سورفکtant‌ها را نشان می‌دهد.

امروزه برای این که مقدار و نوع سورفکtant مورد نیاز برای ایجاد محصولات پایدار را انتخاب کنند از سیستم HLB استفاده می‌شود که یک مقیاس اختیاری از ۱ - ۱۸ می‌باشد. اگر یک ماده امولسیون کننده HLB کوچک داشته باشد روی ملکول آن عوامل هیدروفیلیکی کمی وجود دارد

جدول ۱ - مقادیر HLB سورفکtant‌ها

HLB Value Range	Surfactant Application
0-3	Antifoaming agents
4-6	Water-in-oil emulsifying agents
7-9	Wetting agents
8-18	Oil-in-water emulsifying agents
13-15	Detergents
10-18	Solubilizing agents

بردن با رالکتریکی آن تحت تاثیر قرار می‌گیرد. آگار همچنین به تجزیه میکروبی حساس است.

۴- پکتین (Pectin): یک ماده شبه امولسیون کننده است که به همان نسبت کتیرا به کار می‌رود.

۵- ژلاتین (Gelatin): ماده‌ای است که از هیدرولیز بافت‌های کلاژن مثل استخوان تهیه می‌شود و با غلظت ۰/۵ تا ۱ درصد باعث تثبیت امولسیون می‌شود. بسته به نقطه ایزوالکتریک آن می‌تواند آنیونی یا کاتیونی باشد. ژلاتین نوع A (+) از پیش‌ساز آماده شده با اسید (acid-treated) به دست می‌آید و در محیط اسیدی به کار می‌رود. ژلاتین نوع B (-) از پیش‌ساز آماده شده با قلیا (Alakali-treated) بدست آمده و در محیط بازی به کار می‌رود.

۶- متیل سلولز (Methyl cellulose): یک امولسیون کننده غیریونی است و به عنوان امولسیون کننده اصلی (emulsifier Primary) با روغن پارافین (Mineral oil) و روغن کبد ماهی (cod liver oil) به کار رفته و ایجاد امولسیون W/O می‌کند. متیل سلولز معمولاً با غلظت دو درصد به کار می‌رود.

۷- کاربوکسی متیل سلولز: یک امولسیون کننده آنیونی است و معمولاً برای افزایش ویسکوزیته به کار می‌رود. الكل را تا ۴۰ درصد تحمل می‌کند. محلول بازی ایجاد می‌کند و در حضور اسیدهای آزاد رسوب می‌کند. به عنوان امولسیون کننده W/O یا سوسپانسیون کننده به جای آکاسیا به کار می‌رود.

۸- عوامل امولسیون کننده سنتیک این امولسیون کننده‌ها از نوع آنیونی، کاتیونی

به عنوان مثال اگر بخواهیم بدانیم HLB یک سیستم سورفکتانت مرکب از ۲۰ گرم Span tween ۲۱ و ۵ گرم HLB =  $\frac{۲۰g}{۸/۶} + \frac{۵g}{۱۳/۳}$  چقدر می‌شود؟ با استفاده از رابطه فوق خواهیم داشت:

$$HLB = \frac{(۲۰g)(۸/۶) + (۵g)(۱۳/۳)}{(۲۰g + ۵g)} = ۹/۵۴$$

عوامل امولسیون‌کننده سنتیک به سه دسته تقسیم می‌شوند:

**۱ - عوامل سنتیک آئیونی:** شامل استرهای اسید سولفوریک (مثل سدیم لوریل سولفات)، مشتقات اسید سولفونیک (مثل دی‌اکتیل سدیم سولفوسوکسینات) و صابون‌ها (Soaps) می‌باشند. صابون‌ها برای مصرف خارجی بوده و pH بالا دارند و به اضافه شدن اسیدها و الکترولیت‌ها حساسند. صابون‌های قلیایی هیدروفیلیک بوده و

بنابراین بیش‌تر لیپوفیلیک خواهد بود. به عنوان مثال HLB spans کوچک داشته و محلول در روغن هستند و به علت حلایت در روغن، باعث می‌شوند فاز روغنی غالب بوده و لذا ایجاد امولسیون W/O می‌کنند. بر عکس هر چه HLB بزرگ باشد نشان‌دهنده این است که ماده امولسیون‌کننده در ملکول خودش عوامل هیدروفیلیک بیش‌تری داشته و بنابراین مشخصه هیدروفیلیک دارند. tweens HLB بیش‌تر داشته و محلول در آب است و به این علت باعث می‌شوند فاز آبی غالب باشد و امولسیون O/W می‌سازند.

در صنایع داروسازی استفاده توأم از امولسیون‌کننده‌ها می‌تواند امولسیون‌های پایدارتر ایجاد کند (در مقایسه با استفاده از یک ماده امولسیون‌کننده که HLB معادل داشته باشد). مقدار HLB مخلوطی از امولسیون‌کننده‌ها را می‌توان از رابطه زیر محاسبه کرد:

$$HLB = \frac{(Quantity\ of\ surfactant\ 1)\ (HLB\ surfactant\ 1) + (quantity\ of\ surfactant\ 2)\ (HLB\ surfactant\ 2)}{quantity\ of\ surfactant\ 1 + quantity\ of\ surfactant\ 2}$$

مقدار HLB

**۳ - عوامل سنتیک غیریونی:** که در برابر اضافه شدن اسیدها و الکترولیت‌ها مقاوم هستند (جدول ۱).

**الف - استرهای سوربیتان (Sorbitan esters)** موسوم به spans هیدروفوبیک (آب‌زدا) بوده و امولسیون‌های W/O می‌سازند و دارای HLB کوچک می‌باشند (جدول ۲).

امولسیون W/O می‌سازند. صابون‌های متالیک در آب نامحلول هستند و امولسیون W/O می‌سازند. صابون‌های یک ظرفیتی، امولسیون W/O و صابون‌های پلی والان امولسیون W/O می‌سازند.

**۲ - عوامل سنتیک کاتیونی:** (مثل بنزالکونیوم کلراید) به عنوان عوامل فعال سطحی به کار می‌روند و با صابون‌ها ناسازگاری دارند.

### ■ راههای تهیه امولسیون‌ها

در صنایع داروسازی غیر از سه عنصر اصلی (آب، روغن و ماده امولسیون‌کننده) مواد دیگری نیز به امولسیون‌ها اضافه می‌شوند (مثل ماده موثره یا دارو، مواد خوش رنگ کننده، مواد خوش طعم کننده، مواد غلیظکننده و مواد نگهدارنده). این مواد باید ابتدا در فازها حل شده و سپس

ب-مشتقات پلی اوکسی اتیلن استرهای سوربیتان که به اسم tweens شناخته می‌شوند هیدروفیلیک بوده و تمایل به ایجاد امولسیون W/O دارند. این‌ها می‌توانند با ترکیبات فنلی ایجاد کمپلکس کنند. پلی سوربات‌ها دارای مقادیر HLB بزرگ هستند. استرهای گلسریل نیز از امولسیون‌کننده‌های غیریونی می‌باشند.

جدول ۲ - سورفتانت‌های پرمصرف و مقادیر آن‌ها

Agent	HLB Value
Sorbitan trioleate (Span 85, Arlacet 85)	1.8
Sorbitan tristearate (Span 65)	2.1
Propylene glycol monostearate (pure)	3.4
Sorbitan sesquioleate (Arlacet C)	3.7
Sorbitan monooleate (Span 80y)	4.3
Sorbitan monostearate (Arlacet 60)	4.7
Sorbitan monopalmitate (Span 40, Arlacet 40)	6.7
Sorbitan monolaurate (Span 20, Arlacet 20)	8.6
Glyceryl monostearate (Aldo 28, Tegin)	5.5
Gelatin	9.8
Triethanolamine oleate (Trolamine)	12.0
Polyoxyethylene alkyl phenol (Igepal CA-630)	12.8
Tragacanth	13.2
Polyoxyethylene sorbitan monolaurate (Tween 21)	13.3
Polyoxyethylene castor oil (Atlas G-1794)	13.3
Polyoxyethylene sorbitan monooleate (Tween 80)	15.0
Polyoxyethylene sorbitan monopalmitate (Tween 40)	15.6
Polyoxyethylene sorbitan monolaurate (Tween 20)	16.7
Polyoxyethylene lauryl ether (Brij 35)	16.9
Sodium oleate	18
Sodium lauryl sulfate	40

تا امولسیون اصلی ساخته شود. مخلوط حاصله (امولسیون W/O) را ۵ دقیقه دیگر ساییده و سپس به حجم رسانده و بهم می‌زنند تا به صورت هموژن درآید.

## ۲- متدهای Dry gum

در این متدهای به نام continental نیز گفته می‌شود روغن، آب و ماده امولسیون کننده به نسبت‌های ۴:۲:۱ انتخاب شده و به صورت زیر امولسیون ساخته می‌شود. روغن به آکاسیا اضافه شده و مخلوط ساییده می‌شود تا پودر به صورت یکنواخت در سرتاسر روغن پخش شود. سپس قسمت اعظم آب را اضافه کرده و محصول سریع ساییده می‌شود تا امولسیون اصلی (primary emulsion) یا هسته امولسیون (emulsion nucleus) تشکیل شود. آب باقی مانده و سایر مواد سازنده اضافه شده و ساخت محصول خاتمه می‌یابد. الکتروولیت‌ها با غلظت زیاد باعث شکستن (crack) امولسیون می‌شوند. محلول‌های الکلی باعث دهیدراته شدن و رسوی هیدروکولوئیدها می‌شوند. بنابراین اگر قرار باشد این مواد به امولسیون اضافه شوند باید تا حد امکان به صورت رقیق شده اضافه شوند.

## ۳- متدهای بطری (Bottle method)

این روش به نام متدهای forbes نیز نامیده می‌شود. برای تهییه امولسیون‌های روغن‌های فرار (volatile oils) یا مواد روغنی با ویسکوزیته کم به کار رفته ولی برای روغن‌های خیلی غلیظ مناسب نیست، زیرا این‌ها نمی‌توانند در یک بطری خوب بهم زده شوند. این روش، واریاسیونی از متدهای dry gum است. در این روش یک قسمت از

با استفاده از مخلوط کننده‌ها (هاون، بهمزن‌های الکتریکی) عمل اختلاط را انجام داد. در بعضی موارد در حالی که فاز پیوسته هم زده می‌شود به تدریج فاز پراکنده به آن اضافه می‌شود. و در موارد دیگر در حالی که فاز پراکنده بهم زده می‌شود فاز پیوسته به آن اضافه می‌شود. موقعی که فازها مخلوط می‌شوند باید درجه حرارت مناسب باشد (۵۰ تا ۸۰ درجه سانتی‌گراد) تا عمل پراکنده‌ی به خوبی انجام شود. پس از خاتمه تهییه امولسیون، عمل هم زدن همچنان ادامه می‌یابد تا امولسیون ساخته شده به حرارت معمولی برگردد. اگر در مواردی پس از استفاده از بهم زدن، ذرات فاز پراکنده بزرگ و نامنظم باشند امولسیون را از دستگاه یکنواخت کننده (هموژن‌کننده) می‌گذرانند تا اندازه ذرات کم شده و امولسیون هموژن شود. متدهای مختلفی برای تهییه امولسیون‌ها وجود دارد که انتخاب متدهای بستگی به نوع عامل امولسیون کننده دارد. امولسیون‌های تثبیت شده با آکاسیا به وسیله یکی از سه روش زیر ساخته می‌شود.

## ۱- متدهای Wet gum

در این متدهای به نام متدهای انگلیسی نیز معروف است روغن، آب و ماده امولسیون کننده به نسبت‌های ۴:۲:۱ انتخاب شده و به صورت زیر امولسیون ساخته می‌شود. دو قسمت آب را به یک قسمت آکاسیا اضافه کرده و مخلوط را می‌سایند تا یک موسیلاژ یکنواخت ایجاد شود سپس روغن را ضمن ادامه دادن عمل ساییدن کم کم (۱ تا ۵ میلی‌لیتر) به موسیلاژ حاصله اضافه می‌نمایند



آکاسیا به صورت پودر یا صمغ دیگر را داخل یک بطری خشک قرار داده و چهار قسمت روغن اضافه می‌شود سپس سر بطری را بسته و پس از تکان دادن، آب را به مخلوط اضافه نموده و مجدداً تکان داده می‌شود تا فرم امولسیون اصلی ساخته شود. این نکته مهم است که زمان مخلوط کردن صمغ و روغن را به حداقل برسانیم زیرا صمغ تمایل به جذب روغن داشته و بیشتر خاصیت ضدآب (water proof) پیدا می‌کنند. امولسیون‌های پایدار شده با عوامل امولسیون‌کننده سنتیک با روش Two-phase با متد بشر تهیه می‌شوند.

### ■ متد بشر (Beaker method)

وقتی که از امولسیون‌کننده‌های سنتیک یا غیرصمغی (non-gum) استفاده می‌شود نسبت‌های گفته شده در روش‌های قبلی، بی‌مفهوم می‌باشد. مناسب‌ترین روش برای تهیه امولسیون‌ها از سورفتکتانتها یا سایر امولسیون‌کننده‌های غیرصمغی، به این صورت است که اجزا امولسیون را به دو دسته محلول در آب و محلول در روغن تقسیم می‌کنیم همه اجزای محلول در روغن را در یک بشر در یک فاز روغنی حل می‌کنیم، اجزا روغنی را ذوب کرده و بعد هر دو فاز را تا ۷۰ درجه سانتی‌گراد در حمام آب حرارت داده و فاز پراکنده را به فاز پیوسته‌ای که در حال هم زدن است اضافه می‌کنیم تا دمای محصول به دمای اتاق برسد. مخلوط کردن این نوع امولسیون‌ها در داخل بشر، هاون (mortar) یا مخلوط‌کن (blender) انجام می‌شود.

### ■ اهداف ساخته شدن امولسیون‌ها

امولسیون‌ها با اهداف مختلف ساخته می‌شوند. یکی از اهداف مهم، افزایش حلالیت دارو است. بسیاری از داروها حلالیت در آب محدود دارند، ولی در فاز روغنی یک امولسیون حداکثر حلالیت را نشان می‌دهند. جدا شدن دارو از فاز روغن به فاز آب می‌تواند باعث ابقاء فعالیت یا افزایش فعالیت شود. هدف دیگر ساخته شدن داروها به صورت امولسیون، افزایش پایداری داروها است. بسیاری از داروها در حالت امولسیون پایدارتر از حالت محلول آبکی هستند. گاهی هدف از تهیه امولسیون طولانی کردن اثر دارو است که به ویژه برای فرآورده‌های تزریق عضلانی از این روش استفاده می‌شود. هدف دیگر ساختن امولسیون، می‌تواند اصلاح طعم و ظاهر فرآورده باشد. به طوری که داروهای با طعم نامطبوع در فرم امولسیون، می‌توانند طعم مطبوع داشته و مصرف‌شان راحت‌تر باشد. مواد روغنی برای مصرف موضعی به صورت امولسیون، ظاهری بهتر دارند.

### ■ وارد کردن داروها در امولسیون‌ها

مواد دارویی می‌توانند در ضمن ساخته شدن یا پس از ساخته شدن امولسیون، وارد آن شوند. **الف - اضافه شدن دارو در ضمن ساخته شدن امولسیون:** وقتی دارو بتواند به صورت ملکولی وارد شود بهتر است که در ضمن ساخته شدن امولسیون وارد و هیکول شود. داروهای محلول باید در فاز مناسب حل شوند (بعضی داروهایی که در فاز

## ■ سوسپانسیون‌ها (Suspensions)

سوسپانسیون‌ها نوع دیگری از سیستم‌های پراکنده هستند که در آن‌ها یک سیستم دو فازی از ذرات جامد (فاز پراکنده) در فاز مایع پراکنده‌کننده (فاز پیوسته) وجود دارد. سوسپانسیون‌ها به روش فیزیکی (هاون و دستگاه‌های ریز خردکن) یا به روش شیمیایی (واکنش‌های ترسیبی) تهیه می‌شوند. برای تهیه سوسپانسیون‌های پایدار علاوه بر دو فاز تشکیل‌دهنده اصلی سوسپانسیون‌ها، از عوامل ایجاد‌کننده سوسپانسیون (suspending agents)، مواد بافر (برای جلوگیری از تغییر pH) و نیز مواد پرزرواتیو استفاده می‌شود.

اگر سوسپانسیون خیلی پایدار نباشد در اثر مرور زمان شکسته می‌شود به این معنی که ذرات پراکنده به صورت توده بهم چسبیده درمی‌آید و بسته به تفاوت دانسیته دو فاز تنهشین شده یا در سطح جمع می‌شود. در مورد سوسپانسیون‌های بلوری نیز سوسپانسیون به صورت بزرگ شدن بلورها شکسته می‌شود.

در مورد سوسپانسیون‌ها نیز مانند امولسیون‌ها، قطر ذرات پراکنده، اختلاف دانسیته فاز پراکنده و فاز پیوسته، ویسکوزیته (الزوجت) فاز پیوسته، در پایداری سوسپانسیون دخیل است و با استفاده از مواد سوسپانسیون‌کننده، ویسکوزیته فاز پیوسته را افزایش داده و لذا پایداری سوسپانسیون‌ها را افزایش می‌دهند. با این که فاز پراکنده در سوسپانسیون‌ها ظاهراً غیر محلول در فاز پیوسته است ولی عملاً غیر محلول مطلق نمی‌باشند و به مرور زمان قابلیت حل ضعیف باعث بوجود آمدن

پیوسته امولسیون محلولند باید به صورت محلول به هسته امولسیون اضافه شوند).

ب - اضافه شدن دارو به امولسیون از پیش ساخته شده: این روش می‌تواند بسته به نوع امولسیون و طبیعت امولسیون‌کننده (emulsifier) بعضی مشکلات را داشته باشد. به طوری که اضافه کردن مواد روغنی به یک امولسیون W/O پس از ساخته شدن امولسیون می‌تواند مشکل باشد ولی اضافه کردن مواد روغنی به امولسیون O/W معمولاً مشکلی ایجاد نمی‌کند. جدول ۳ نوع امولسیون و مواد امولسیون‌کننده را در پایه‌های تجاری امولسیون نشان می‌دهد.

اضافه کردن آب یا مواد آبکی به یک امولسیون W/O فوق العاده مشکل است مگر این که ماده امولسیون‌کننده کافی وارد امولسیون شده باشد. حالی که اضافه کردن مواد آبکی به یک امولسیون O/W معمولاً آسان می‌باشد به شرطی که مواد اضافه شده با عامل امولسیون‌کننده تداخل نداشته باشند. با ترکیبات کاتیونی و املاح بازهای ضعیف باید انتظار تداخل داشت. اضافه کردن مقادیر کم محلول‌های الکلی به یک امولسیون O/W به شرطی امکان‌پذیر است که ماده اضافه شونده در فاز آبکی، امولسیون قابل پراکنده شدن باشد. اگر آکاسیا یا سایر صمغ‌ها به عنوان عامل امولسیون‌کننده به کار رود باید محلول الکلی را قبل از اضافه کردن با آب رقیق نمود. اضافه کردن داروهای کریستال به امولسیون O/W راحت‌تر انجام می‌شود به شرطی که داروها قبل از اضافه شدن حل شده یا در مقدار کمی از روغن پراکنده شوند.

جدول ۳ - انواع امولسیون و امولسیون‌کننده‌ها

Commercial Base	Emulsion Type	Emulsifier Type
Allercreme Skin Lotion	o/w	Triethanolamine stearate
Almay Emulsion Base	o/w	Fatty acid glycol esters
Cetaphil	o/w	Sodium lauryl sulfate
Dermovan	o/w	Fatty acid amides
Eucerin	w/o	Wool wax alcohol
HEB Base	o/w	Sodium lauryl sulfate
Keri Lotion	o/w	Nonionic emulsifiers
Lubriderm	o/w	Triethanolamine stearate
Neobase	o/w	Polyhydric alcohol esters
Neutragena Lotion	o/w	Triethanolamine lactate
Nivea Cream	w/o	Wool wax alcohols
pHorsix	o/w	Polyoxyethylene emulsifiers
Poiysorb Hydrate	w/o	Sodium sesquioleate
Velvachol	o/w	Sodium lauryl sulfate

o/w = oil-in-water      w/o = water-in-oil

می‌کنند که در موقع مصرف در مقداری آب ریخته و بهم زده و مصرف کند. لوسیون‌ها، ماقماها (سوسپانسیون‌هایی هستند که از ذرات بسیار ریز مواد در مقدار کمی آب تهیه می‌شوند) و مخلوط‌ها همگی سوسپانسیون‌هایی هستند که فرمول‌های افیسینال (officinal) دارند مثل لوسیون کالامین USP، مخلوط کائولین با پکتین NF. فرمول کامل و روش تهیه بعضی از سوسپانسیون‌ها در فارماکوپه‌ها وجود دارد. برای سوسپانسیون‌های دیگر، فقط غلظت مواد موثره داده می‌شود و سازنده در فرمولاسیون آزادی عمل دارد. بعضی از داروها

ذرات ریز می‌شود. هر چه این حلالیت کمتر باشد بوجود آمدن ذرات ریز دیرتر و مشکل‌تر انجام می‌گیرد. اگر سوسپانسیون‌های دارویی، تنهنشستی داشته باشند و در موقع مصرف با تکان دادن بهصورت سوسپانسیون یکنواخت درآیند مشکلی ایجاد نمی‌شود ولی اگر سوسپانسیون بهصورت توده بزرگ درآید و با تکان دادن بهصورت سوسپانسیون یکنواخت درنیاید قابل قبول نمی‌باشد. در مورد سوسپانسیون ذرات متبلور، ممکن است ذرات تغییر شکل دهند. لذا بهتر است که سوسپانسیون این مواد بهصورت تازه و موقع مصرف تهیه شود. برای این منظور پودر یا گرانول را به بیمار عرضه

فرآورده‌های چشمی به عنوان حلال، فقط آب می‌تواند به کار رود. زیرا با حلال‌های دیگر احتمال آسیب به فرنیه چشم وجود دارد. سوسپانسیون‌های چشمی، آلتراتیو برای محلول‌های افتالمیک هستند.

### ■ عوامل سوسپانسیون کننده (Suspending agents)

عوامل سوسپانسیون کننده شامل کولوئیدهای هیدروفیلیک، خاک‌های رس و چند ماده دیگر که بعضی از این‌ها به عنوان عوامل امولسیون کننده نیز به کار می‌روند.

**الف - کولوئیدهای هیدروفیلیک (هیدروکولوئیدها)**  
ویسکوزیته آب را از طریق اتصال به ملکول‌های آب افزایش داده و در نتیجه حرکات و سیالیت (fluidity) آن را محدود می‌کند. ویسکوزیته مناسب با غلظت هیدروکولوئید است. این مواد برای رشد میکرواورگانیسم‌ها مساعد بوده و نیاز به پرزرواتیو دارند. این‌ها غالباً آنیونی هستند (جز متیل سلوژ که خنثی و کیتوزان که کاتیونی است). بنابراین هیدروکولوئیدهای آنیونی با عوامل ضدبacterی نوع چهارم و سایر داروهای حاوی بار مثبت ناسازگار هستند. کیتوزان با داروها و اکسپیان‌های حاوی بار منفی ناسازگاری دارد. اغلب هیدروکولوئیدها در محلول‌های الکلی نامحلولند. از کولوئیدهای هیدروفیلی، آکاسیا معمولاً به صورت ۳۵ درصد پراکندگی در آب (موسیلاز) به کار می‌رود. ویسکوزیته آن در pH بین ۵ و ۹ بیشتر است. آکاسیا به تجزیه میکروبی حساس است. کثیرا سوسپانسیون کننده هیدروکولوئید دیگری

به صورت dry form بسته‌بندی می‌شود و موقع ساختن سوسپانسیون در موقع مصرف به آن‌ها آب اضافه می‌شود که دلیل این امر پیش دستی از جلوگیری از ناپایداری پراکنده‌های آبکی است.

### ■ اهداف ساخته شدن سوسپانسیون‌ها

سوسپانسیون‌ها برای تامین اهداف مختلف ساخته می‌شوند. یکی از این اهداف اثر طولانی (Sustaining effect) است. برای این که فرآورده‌ای، به مدت طولانی دارو آزاد کند (Sustained release) نیاز به یک سوسپانسیون دارویی است که قبل از جذب، با انحلال خود، دارو را آزاد کند (مثل سوسپانسیون بنزاتین پنی‌سیلین G) که پس از تزریق عضلانی از عضله به تدریج حل شده و به مدت طولانی پنی‌سیلین G را آزاد و وارد جریان خون می‌کند). از اهداف دیگر ساختن سوسپانسیون، پایدار کردن دارو (Stability) است. تجزیه شدن دارو در سوسپانسیون یا شکل دارویی جامد خیلی آهسته‌تر از تجزیه شدن آن در شکل دارویی محلول است. هدف دیگر می‌تواند پوشاندن طعم بد دارو باشد. دارویی با طعم نامطبوع (unpleasant taste) را می‌توان به صورت نامحلول درآورد و سپس به صورت سوسپانسیون تهیه کرد (مثل کلرامفینیکل که به پالمیتات کلرامفنکل تبدیل شده و از آن سوسپانسیون تهیه می‌شود). یکی دیگر از اهداف سوسپانسیون‌سازی Basic Solubility است. وقتی حلال مناسبی وجود نداشته باشد سوسپانسیون به عنوان یک آلتراتیو مورد استفاده قرار می‌گیرد. به عنوان مثال برای تهیه

هیدراته بوده و خاصیت تیگزوتربوپی (Thixotropy) دارند یعنی در حالت سکون خاصیت ایجاد ساختمن شبیه ژل داشته و موقع بهم زدن مایع می‌شوند. فرم رسمی (افیسینال) بنتونیت ماگمای ۵ درصد است. وی گام بیشتر از بنتونیت هیدراته می‌شود و در غلظت برابر ویسکوزتر می‌باشد.

**ج - سایر عوامل سوسپانسیون کننده شامل ژلاتین (کاراجینان).** ژلاتین، پکتین و نشاسته ژلاتینه می‌باشند. این عوامل سوسپانسیون کننده امروزه به علت حساس بودن به حمله باکتریال، ناسازگار بودن و قیمت گران آن‌ها مصرف محدود دارند. صمغ xanthan در فرمولاسیون خیلی از سوسپانسیون‌های مدرن به کار می‌رود زیرا با حل سازگار بوده و ضمناً پایدار بوده و محلول‌های آن نسبت به غلظت ویسکوزیته بالاتر دارند. برای تهیه سوسپانسیون، مواد جامد ابتدا مرطوب شده و سپس مواد امولسیون کننده و مواد موثره اضافه و سوسپانسیون تهیه می‌شود.

است که معمولاً به صورت ۶ درصد پراکندگی در آب (موسیلاژ) به کار می‌رود. مزیت آن نسبت به آکاسیا در این است که به مقدار کمتر مورد نیاز می‌باشد. همچنین کتیرا (برعکس آکاسیا) اکسیداز نیست. اکسیداز باعث کاتالیز و واکنش تخریب مواد شیمیایی آلی می‌شود. هیدروکولوئید دیگر متیل سلولز است که پلیمری غیریونی بوده و در برابر حرارت و نور پایدار است. متیل سلولز با گردیدهای مختلف ویسکوزیته در دسترس است. به علت این که در آب سرد محلول بوده ولی در آب داغ حل نمی‌شود، پراکندگی‌ها با اضافه کردن متیل سلولز به آب جوش و بعد سرد کردن فراورده تهیه می‌شوند تا مواد حل شوند. کاربوکسی متیل سلولز نیز یک ماده آنیونی است که در آب محلول است. اگر به مدت طولانی در معرض گرمابی قرار گیرد ویسکوزیته خود را از دست می‌دهد.

**ب - خاک‌های رس (clays) مثل بنتونیت و وی‌گام (veagum) سیلیکات‌هایی هستند که در پراکندگی‌های آبکی آنیونی هستند. این‌ها شدیداً**

#### منابع

1. Shargel L. Comprehensive pharmacy review ; 2004: 37-51.
2. West Es. Text book of biochemistry ; 2002: 103-107.
3. WWW. Pharmlabs.unc.edu ; emulsions: preparation and stabilization ; 2007:1-5.

