



اشکال دارویی: محلول‌های دارویی جهت تجویز خوراکی (۳)

دکتر محمد رضا عوادی

مدیر کارخانه داروسازی حکیم

◀ ملاحظات طراحی فرمولاسیون جهت
سوسپانسیون‌های دارویی
◀ نکات لازم جهت ساخت سوسپانسیون‌های
دارویی

مقدمه

سوسپانسیون‌های دارویی معمولاً به‌عنوان
سیستم‌های پراکنده‌ای تعریف می‌گردند که

سیستم‌های پراکنده دارویی
(سوسپانسیون‌ها):
اصول کلی و فرمولاسیون سوسپانسیون‌ها
جهت تجویز خوراکی

در این مقاله نکات زیر مورد بحث و
بررسی قرار خواهد گرفت:

◀ پایداری فیزیکی سوسپانسیون‌های دارویی
◀ مزایا و معایب سوسپانسیون‌های دارویی

مزایا و معایب سوسپانسیون های دارویی:

◀ مزایا

◀ سوسپانسیون های دارویی، یک سیستم دارورسانی مناسب برای مواد موثره با محلولیت کم محسوب می شوند. اگر ماده موثره به مقدار کم در حامل مورد نظر حل شود و اگر بخواهیم به عنوان محلول این شکل دارویی تجویز گردد، حجم حلال مورد نیاز برای انجام این کار ممکن است بالا باشد. علاوه بر این، فرمولاسیونی که در آن دارو با استفاده از یک کمک حلال حل شده ممکن است در حین نگهداری با ته نشینی و رسوب همراه باشد. بنابراین، انتخاب شکل سوسپانسیون، گزینه مناسبی محسوب می گردد. ◀ سوسپانسیون های دارویی ممکن است برای پوشاندن طعم نامناسب مواد موثره فرموله شوند.

◀ ممکن است از سوسپانسیون های دارویی برای تجویز دارو به بیمارانی که در بلع اشکال جامد دارویی مانند قرص مشکل دارند استفاده گردد.

◀ سوسپانسیون های دارویی ممکن است به صورت دارورسانی کنترل شده، در فرمولاسیون فرآورده های تزریقی عضلانی به کار گرفته شوند.

◀ معایب

◀ سوسپانسیون های دارویی اساساً ناپایدار بوده و بنابراین، نیاز به مهارت لازم در هنگام طراحی فرمول داشته تا اطمینان

در آن ها ماده موثره در فاز خارجی (حامل) پراکنده می شود. براساس این تعریف، محلولیت ماده موثره در حامل کم است. قطر فاز پراکنده ممکن است از حدود ۰/۵ تا ۱۰۰ میکرون باشد. سیستم هایی که در آن ها قطر اندازه ذرات کمتر از محدوده فوق باشد، محلول کلویدی (colloidal) نامیده می شوند. در پراکندگی های دارویی (سوسپانسیون ها) فاز داخلی (دارو) طی نگهداری یا انبارش، ممکن است ته نشین و دو فاز گردد. با این وجود، هدف اصلی فرمولاسیون، کنترل فرآیند رسوب بوده و در تحقق انجام این کار، بهینه سازی پایداری فرمولاسیون الزامی می باشد. اگر پس از هم زدن (تکان دادن)، ذرات دارو به طور همگن برای مدت زمان کافی در فاز خارجی پخش گردیده تا اطمینان حاصل شود که دوز دقیق جهت تجویز به بیمار برداشته می شود، یک سوسپانسیون دارویی پایدار در نظر گرفته می شود.

ویژگی های یک سوسپانسیون دارویی قابل قبول شامل موارد زیر است:

- ◀ سرعت پایین رسوب و ته نشینی
- ◀ فاز پراکنده (disperse phase) باید به سادگی با تکان دادن ملایم دوباره پراکنده شود.
- ◀ خواص حرکتی (flow) سوسپانسیون باید به گونه ای باشد که فرمول به راحتی از ظرف خارج شود (به عنوان مثال، از بطری یا ویال تزریقی).
- ◀ از نظر ظاهری مقبولیت لازم را داشته باشد.

حاصل شود که پایداری فیزیکی فرمولاسیون در طول دوره ماندگاری حفظ می‌گردد.

❧ دستیابی به یک فرمولاسیون مناسب و فاقد مشکل، سخت است.

❧ در سوسپانسیون‌ها، ممکن است ظرف آن حجیم و شکستنی باشد و بنابراین، حمل آن برای بیمار دشوار گردد.

پایداری فیزیکی سوسپانسیون‌های دارویی

همان‌طور که توضیح داده شد، سوسپانسیون‌های دارویی اساساً ناپایدار بوده که منجر به رسوب، برهمکنش‌های ذره-ذره و در نهایت، ایجاد یک توده سخت و متراکم تحت عنوان کیک (caking) گردد. برای درک پایداری فیزیکی سوسپانسیون‌ها، لازم است به‌طور خلاصه دو پدیده مورد بررسی قرار گیرند. این دو مورد شامل خواص الکتریکی ذرات پراکنده و تأثیر فاصله جدایی بین ذرات و اثر آن بر برهمکنش بعدی می‌باشد که برای توضیحات بیشتر می‌توان به منبع سوم این مقاله رجوع کرد.

خواص الکتریکی ذرات پراکنده

پس از پراکندگی در یک محیط مایی (aqueous medium)، ذرات ممکن است به دلیل یونیزه شدن گروه‌های عاملی روی مولکول دارو و یا جذب سطحی یون‌ها به سطح ذره، حامل بار الکتریکی شوند. در ادامه به‌طور مستقل به این موارد پرداخته شده است.

یونیزاسیون گروه‌های عاملی

ذرات نامحلول دارو ممکن است دارای گروه‌هایی مانند کربوکسیل یا آمین در سطح باشند که در pH معینی یونیزه شوند. در این شرایط، درجه یونیزاسیون به pK_a مولکول و pH محلول بستگی خواهد داشت.

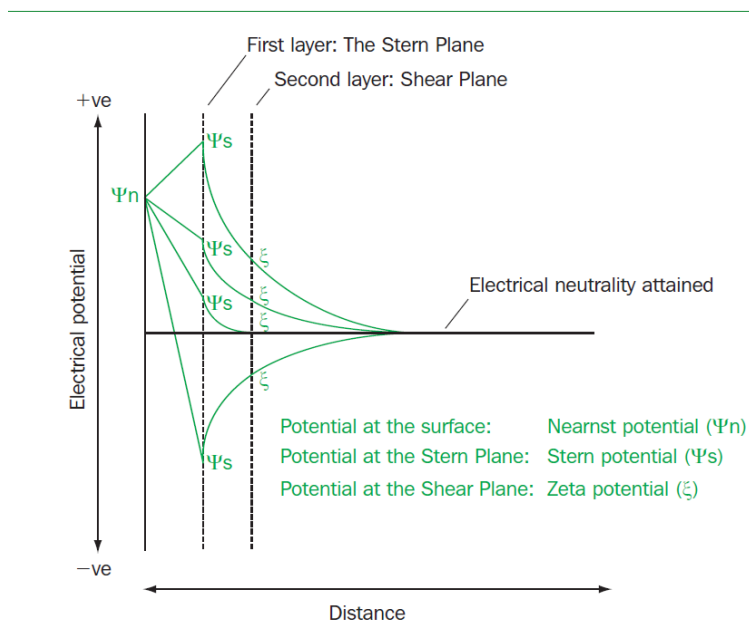
جذب سطحی یون‌ها روی سطح ذره

یون‌ها پس از غوطه‌ور شدن در محلول مایی حاوی الکترولیت، ممکن است روی سطح ذره، جذب سطحی شوند. علاوه بر این، در غیاب الکترولیت‌های اضافه شده، ترجیحاً جذب یون‌های هیدروکسیل روی سطح ذره اتفاق می‌افتد. در مقابل، یون‌های هیدرونیوم، نسبت به یون‌های هیدروکسیل قابلیت آب پوشی بیشتری داشته و بنابراین، احتمال بیشتری وجود دارد که در محیط مایی باقی بمانند. پس از جذب یون‌ها به سطح، پدیده‌ای به نام لایه دوگانه الکتریکی (electrical double layer) ایجاد می‌گردد (شکل ۱) که ویژگی‌های اصلی آن بدین شرح است:

❧ یون‌ها، به‌عنوان مثال کاتیون‌ها روی سطح ذره جذب سطحی شده و آنیون‌ها و کاتیون‌های باقی مانده را در محلول ترک می‌نمایند. این موضوع یک پتانسیل روی سطح ذره ایجاد نموده که به آن پتانسیل نرنست (Nernst potential) می‌گویند. یون‌های مسؤول این پتانسیل را یون‌های تعیین‌کننده پتانسیل

● یون های مخالف جذب شده در سطح ذره
 ● صفحه استرن از مرکز لایه یون مخالف عبور می نماید
 ● معمولاً بار در سطح ذره بیشتر از بار در صفحه استرن است
 ● لایه دوم حاوی یون های مخالف آب پوشی شده است که به طور سست و ضعیف به سطح ذره جذب شده و دارای ویژگی های زیر می باشد:
 ● مرز لایه دوم دارای پتانسیلی است که به آن پتانسیل زتا (zeta potential) گفته می شود. مقدار این بار به طور کلی، کمتر از اندازه بار صفحه استرن است.

(potential-determining ions) می نامند. سپس، آنیون ها به صورت الکترواستاتیکی به سطح (مثبت) ذره جذب سطحی می شوند. وجود این آنیون ها سبب نیروی دافعه روی آنیون های بعدی را خواهد داشت. این مورد به عنوان اولین بخش از لایه دوگانه نامیده شده که متشکل از یون های جذب شده روی سطح، یون های متضاد و مولکول های حلال هیدراته متصل می باشد (شکل ۱).
 ● مرز بین لایه های اول و دوم لایه دوگانه الکتریکی را صفحه استرن (Stern plane) می گویند. مشخصات این صفحه عبارتند از:
 ● یون های جذب شده روی سطح ذره



شکل ۱- پدیده لایه دوگانه الکتریکی (electrical double layer)

❖ اگر ذره چرخش نماید این لایه دوم، صفحه برشی (shear plane)، یعنی سطح موثر را تشکیل می‌دهد.

❖ در فاصله معینی از سطح ذره، خنثی بودن الکتریکی بازبایی می‌شود. تعدادی از حالت‌های جایگزین مرتبط با آنچه توضیح داده شد، ممکن است صورت گیرد:

❖ **حالت اول:** خنثی شدن الکتریکی ممکن است در مرز صفحه دوم لایه دوگانه الکتریکی به دست آید. در این حالت مقدار پتانسیل زتا صفر خواهد بود. در این وضعیت، یون‌های مخالف به اندازه کافی در این لایه وجود داشته تا قادر باشند بار مثبت خالص روی سطح ذره را خنثی نمایند.

❖ **حالت دوم:** اگر تعداد یون‌های مخالف در لایه دوگانه الکتریکی از یون‌های جذب‌شده بیشتر شود، پتانسیل زتا بار مخالف پتانسیل نرنست را نشان خواهد داد. برای مثال، اگر پتانسیل نرنست مثبت باشد، پتانسیل زتا ممکن است منفی گردد.

❖ **حالت سوم:** در شرایط خاص، مولکول‌ها ممکن است از طریق مکانیسم‌های غیرالکترواستاتیکی با سطح ذرات باردار برهمکنش نمایند. به‌عنوان مثال، مواد فعال سطحی از طریق برهمکنش‌های آب گریز با سطوح برهمکنش کنند.

اگر عوامل فعال سطحی یا سورفکتانت‌ها باردار باشند، این موضوع پتانسیل استرن و زتا را تغییر خواهد داد و در این حالت، بزرگی پتانسیل استرن ممکن است افزایش یافته

(یعنی بیش از پتانسیل نرنست شود) و یا کاملاً معکوس شود. در این حالت، کاهشی در این بار در صفحه برشی (یعنی پتانسیل زتا) پدید می‌آید. به‌طور مشابه، سورفکتانت‌های غیریونی ممکن است به سطح ذره، جذب سطحی شوند (دوباره از طریق برهمکنش‌های آب گریز)، در نتیجه بر هر دو پتانسیل استرن و زتا تأثیرگذار خواهند بود. وجود الکترولیت‌ها به‌طور مستقیم بر شرایط فوق تأثیر می‌گذارند. با افزایش غلظت الکترولیت، فشردگی در لایه دوگانه الکتریکی ایجاد می‌شود. مقدار پتانسیل استرن بدون تغییر خواهد بود، در حالی که مقدار پتانسیل زتا کاهش می‌یابد. این رویکرد ممکن است جهت پایداری سوسپانسیون‌های دارویی مورد استفاده قرار گیرد.

رابطه بین فاصله جدایی و برهمکنش بین ذرات

برهمکنش بین ذرات معلق در یک محیط مایع با فاصله جدایی بین ذرات در ارتباط می‌باشد. در اصل، سه حالت برهمکنش متصور می‌گردد:

۱. **عدم برهمکنش،** که در آن ذرات به اندازه کافی از یکدیگر فاصله خواهند داشت. در غیاب رسوب، این حالت از نظر ترمودینامیکی پایدار است.

۲. **تجمع و انعقاد (agglomeration)** که در آن ذرات، تماس نزدیک با یکدیگر برقرار نموده و این موضوع منجر به تولید فرمولاسیون دارویی

جمع انرژی های جاذبه (V_a) و دافعه (V_r) به صورت زیر توصیف کرد.

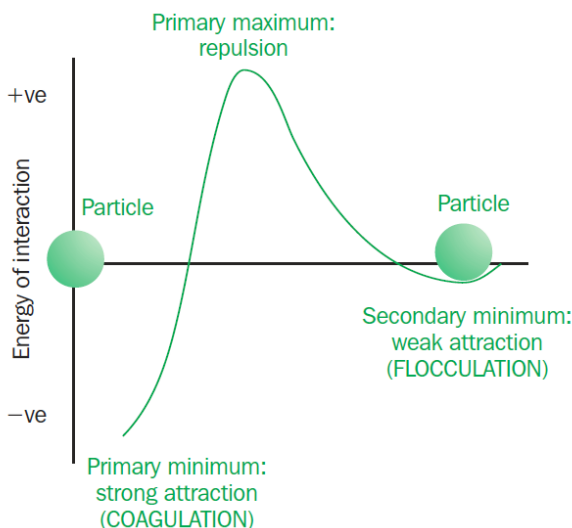
$$V_t = V_a + V_r$$

◀ انرژی جاذبه (V_a) ناشی از نیروهای لاندن / واندروالس بوده که با فاصله بین ذرات نسبت معکوس دارد. نیروهای جاذبه بین ذرات تمایل دارند در فواصل بزرگتری نسبت به نیروهای دافعه عمل نمایند.

◀ انرژی دافعه (V_r) به دلیل همپوشانی یا برهمکنش بین لایه دوگانه الکتریکی هر ذره صورت گرفته و در فاصله ای تقریباً به ضخامت لایه دوگانه عمل می نماید. شکل (۲) نمایش نموداری از رابطه بین انرژی کلی برهمکنش بین دو ذره و فاصله بین آنها را نشان می دهد. در این نمودار، سه منطقه اصلی ممکن است مشاهده شود:

غیرقابل قبول به دلیل عدم توانایی در پراکندگی مجدد ذرات در هنگام تکان دادن می گردد.

۳. تجمع سست و ضعیف به نام لخته یا فلاک (floc)، که در آن برهمکنش برگشت پذیر سستی بین ذرات وجود داشته، که ذرات را قادر می سازد تا پس از تکان دادن دومرتبه پراکنده شوند. برهمکنش (جاذب / دافعه) بین ذراتی که در یک محیط مایع پراکنده شده اند، به طور کمی توسط Derjaguin, Landau, Verwey and Overbeek در ساده ترین شکل، نظریه «DLVO» فرض می نماید که وقتی ذرات در یک محیط مایع پراکنده می شوند، این ذرات، نیروهای دافعه (الکتریکی) و نیروهای جاذبه (لاندن / واندروالس) را تجربه خواهند کرد. بنابراین، انرژی کلی برهمکنش بین ذرات (V_t) را می توان به عنوان



شکل ۲- نمایش نمودار انرژی برهمکنش کلی بین دو ذره و فاصله جدایی آنها

فراهم می‌نماید. فرآیندی که طی آن ذرات طراحی و به گونه‌ای مهندسی گردیده تا در حداقل ثانویه قرار گیرند، فلوکولاسیون کنترل شده نامیده می‌شود.

ته‌نشینی، فلوکولاسیون کنترل شده و پایداری فیزیکی سوسپانسیون‌ها

از نظر ترمودینامیکی یک سیستم پراکنده ممکن است زمانی که هیچ برهمکنشی بین ذرات وجود نداشته باشد، پایدار در نظر گرفته شود. اما از نظر سوسپانسیون‌های دارویی، این حالت از نظر فیزیکی ناپایدار است. ذرات موجود در یک سوسپانسیون تحت تأثیر نیروی گرانشی رسوب نموده و در کف ظرف ته‌نشین می‌شوند. ذرات بزرگ‌تر در ابتدا به سمت پایین رسیده و ذرات کوچک‌تر در هنگام رسوب، فضای بین ذرات بزرگ‌تر را اشغال می‌نمایند. ذرات ته ظرف به تدریج توسط وزن ذرات بخش‌های بالایی فشرده شده و با انجام این عمل، انرژی کافی برای غلبه بر ناحیه حداکثر اولیه (نیروهای دافعه) در دسترس خواهد بود و ذرات به اندازه‌ای به یکدیگر نزدیک شده که یک برهمکنش برگشت‌ناپذیر در این ناحیه ایجاد می‌شود. به توده شکل گرفته کیک (cake) گفته می‌شود. در سیستم‌های فلوکوله شده، سرعت ته‌نشینی فلاک‌ها زیاد بوده و حجم رسوب تولید شده به دلیل حجم زیاد فضای خالی در ساختار فلاک، بالا می‌باشد.

۱. حداقل اولیه: در این ناحیه، جاذبه بین ذرات بسیار بالا است. ذراتی که در فواصل مربوط در این منطقه برهمکنش می‌نمایند، به‌طور برگشت‌ناپذیری تجمع و منعقد گردیده و محصول تولید شده از نظر فیزیکی ناپایدار خواهد بود.

۲. حداکثر اولیه: این ناحیه مسؤول دافعه بین ذرات بوده که مقدار آن توسط پتانسیل زتا در صفحه برشی ذرات کنترل می‌گردد. این ناحیه، از برهم کنش ذرات در فواصل نزدیک (حداقل اولیه) جلوگیری نموده و مقدار حداکثر اولیه تحت تأثیر حضور و غلظت الکترولیت‌ها می‌باشد. افزایش غلظت الکترولیت می‌تواند ضخامت لایه دوگانه و در نتیجه، پتانسیل زتا را کاهش دهد. این مساله منجر به کاهش مقدار حداقل اولیه و افزایش مقدار حداقل ثانویه می‌گردد. این اثر به دنبال افزودن عوامل فعال سطح یونی نیز مشاهده می‌شود.

۳. حداقل ثانویه: حداقل ثانویه منطقه‌ای است که در آن نیروهای جاذبه غالب بوده با این وجود، مقدار نیروی جاذبه کمتر از ناحیه حداقل اولیه است. ذرات واقع در حداقل ثانویه تجمع سست یا فلاک نامیده شده، و این فرآیند تحت عنوان لخته شدن یا فلوکولاسیون گفته می‌شود. این برهمکنش با جلوگیری از نزدیک شدن به حداقل اولیه، پایداری فیزیکی سیستم پراکنده را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، برهمکنش بین ذرات ممکن است به‌طور موقت با تکان دادن قطع شده و در نتیجه، امکان برداشت دوز دقیق را

است، نیاز به دستکاری مناسبی در ناحیه حداقل ثانویه مورد نیاز (ایجاد فلاک کنترل شده) است. به طور کلی، این کار با افزودن درصد مناسبی از الکترولیت یا ماده فعال سطحی (یونی) انجام می پذیرد. در انجام فلوکولاسیون کنترل شده باید به خاطر داشت که اگر کاهش پتانسیل زتا (و در نتیجه حداکثر اولیه) خیلی زیاد باشد، مقاومت تماس ذره-ذره در حداقل اولیه کاهش خواهد یافت و بنابراین، تجمع یا انعقاد برگشت ناپذیر ذرات ممکن است رخ دهد.

به طور کلی، اندازه ذرات دارویی مورد استفاده در فرمولاسیون سوسپانسیون ها به اندازه کافی بزرگ است تا در ناحیه حداقل ثانویه قرار گیرند. علاوه بر این، ماهیت نامنظم (غیرکروی) ذرات معلق دارو این ویژگی را افزایش می دهد. در نهایت، توانایی فلاک شدن با افزایش درصد ذرات معلق و به دلیل احتمال بیشتر برهم کنش های ذره-ذره افزایش خواهد یافت. برای ذراتی که پتانسیل زتا (و در نتیجه، ناحیه حداکثر اولیه) در آن ها بالا

آیا می دانستید؟

◀ سیستم هایی با ذرات کوچکتر از 0.1 تا 0.2 میکرون به عنوان سیستم کولوئیدی در نظر گرفته می شوند و بنابراین، از نظر اندازه ذره ای بین محلول های مولکولی واقعی و سوسپانسیون با ذرات درشت تر قرار می گیرند.

◀ پراکندگی مواد آب گریز بسیار دشوار و اغلب روی سطح سیال شناور می باشند، که دلیل آن ترشدن ضعیف ذرات یا وجود حفره های هوا دور ذره می باشد.

◀ قانون Schulze-Hardy بیان می نماید که ظرفیت یون هایی که دارای باری مخالف با بار ذره آب گریز هستند، اثربخشی الکترولیت در تجمع ذره ای را تعیین کرده و بنابراین، یون های دو ظرفیتی ممکن است تا ده برابر موثرتر از یون های تک ظرفیتی عمل نمایند.

◀ سرعت ته نشینی و تجمع ذرات، از ویژگی های سیستم های سوسپانسیونی بوده و توسط اندازه ذره ای، برهم کنش های ذره-ذره، چگالی ذرات و محیط و ویسکوزیته فاز پیوسته کنترل می گردد.

◀ مفهوم حجم رسوب ساده است. به طور خلاصه، نسبت ارتفاع نهایی (Hu) رسوب به ارتفاع اولیه (H_0) کل سوسپانسیون را در شرایطی که فرآورده سوسپانسیونی در یک سیلندر در شرایط استاندارد ته نشین گردد، در نظر گرفته می شود. هرچه این کسر بزرگتر باشد، قابلیت تعلیق بهتری برای ذرات پراکنده وجود خواهد داشت.

ارزیابی تهنشینی سوسپانسیون‌های دارویی معمولاً با اندازه‌گیری حجم ته نشینی و یا درجه تشکیل فلاک انجام می‌پذیرد.

حجم رسوب (F):

این نسبت، حجم رسوب (Vs) به حجم اولیه سوسپانسیون (Vi) است:

$$F = \frac{V_s}{V_i}$$

حجم تهنشینی ممکن است از کمتر از ۱ تا مقادیر بیشتر از ۱ متغیر باشد. حجم تهنشینی سوسپانسیون‌های دفلوکوله شده معمولاً کوچک بوده، در حالی که مقدار F برای سیستم‌های فلاک (یعنی نزدیک یا بیشتر از ۱) به دلیل حجم زیاد اشغال شده توسط ساختار فلاک خواهد بود.

درجه فلاک شدن (β):

درجه فلاک شدن یا پدیده فلوکولاسیون به‌عنوان نسبت حجم رسوب نهایی سوسپانسیون فلاک شده به حجم تهنشینی نهایی سوسپانسیون دفلوکوله (deflocculated suspension) تعریف می‌شود. این شاخص معمولاً شاخص بهتری بوده، زیرا وضعیت سوسپانسیون را برای قبل و بعد از فلاک شدن مشخص می‌نماید.

در مقاله آینده، در خصوص ملاحظات طراحی جهت فرمولاسیون سوسپانسیون خوراکی صحبت خواهد شد.

از آنجایی که پدیده کیک شدن در سوسپانسیون‌های دارویی با تهنشینی تسهیل می‌شود، تعجب‌آور نیست که توجه داشته باشیم که کنترل رسوب ذرات ممکن است سبب افزایش پایداری فیزیکی سوسپانسیون‌های دارویی گردد. سرعت رسوب ذرات (به‌طور کلی کمتر از ۲ درصد وزنی/ وزنی) را می‌توان با معادله استوکس توصیف نمود. اگرچه، بسیاری از سوسپانسیون‌های دارویی از بیش از ۲ درصد وزنی/ حجمی ذرات جامد تشکیل شده‌اند که در آن‌ها رسوب ذرات دارو تحت تأثیر ذرات دیگر قرار می‌گیرند، با این وجود، معادله مذکور ممکن است برای نشان دادن عوامل مؤثر بر تهنشینی ذرات مورد استفاده قرار گرفته شود.

$$\frac{\delta v}{\delta t} = \frac{d^2 (\rho_s - \rho_t) g}{18\eta_l}$$

در این معادله $\delta v/\delta t$ به سرعت رسوب یا تهنشینی، d^2 به میانگین قطر ذرات، ρ_s و ρ_t به ترتیب به چگالی ذرات جامد و مایع، η به ویسکوزیته حامل و g به نیروی جاذبه اشاره دارند. بنابراین، همان‌طور که از معادله مشاهده می‌شود، با کاهش متوسط قطر ذرات و افزایش ویسکوزیته حامل، سرعت رسوب عملاً کاهش می‌یابد. مورد اول ممکن است به آسانی با آسیاب کردن ذرات در محدوده اندازه مورد نیاز اصلاح شود. در حالی که مورد دومی ممکن است با افزودن پلیمرهای آب دوست حاصل گردد. در قسمت بعد به جزئیات بیشتر این نکات پرداخته می‌شود.

منابع

1. Jones SD. Pharmaceutics: dosage form and design. 1st ed. London: Pharmaceutical Press;2008; 1-24.
2. Lachman L. Liberman: HA. Kanig JL. The Theory and Practice of industrial Pharmacy. 3rd ed. Pennsylvania; Lea X Febiger; 1986:457-478
3. Attwood D. Florence AT. FASTtrack: Physical Pharmacy.3rd ed. London: Pharmaceutical Press,2008.