



اشکال دارویی: محلول‌های دارویی جهت تجویز خوراکی (۴)

دکتر محمد رضا عوادی

مدیر کارخانه داروسازی حکیم

خواص فیزیکی ماده موثره اندازه ذرات

همان‌طور که قبلاً توضیح داده شد، پایداری فیزیکی سوسپانسیون‌ها ممکن است با اصلاح (یعنی کند نمودن) سرعت رسوب ذرات افزایش یابد. طبق قانون استوکس، سرعت رسوب (dv/dt) ، با مجذور متوسط قطر ذرات (d^2) نسبت مستقیم دارد. بنابراین، با افزایش میانگین اندازه ذرات معلق، تأثیر

ملاحظات طراحی جهت فرمولاسیون سوسپانسیون خوراکی

فرمولاسیون سوسپانسیون‌ها برای تجویز خوراکی مستلزم در نظر گرفتن هر دو ویژگی فیزیکی ماده دارویی و مواد جانبی مورد نیاز برای اطمینان از پایداری فیزیکی فرمولاسیون و مناسب برای تجویز به بیماران می‌باشد. به ملاحظات کلی در طراحی فرمولاسیون در ادامه پرداخته می‌شود.

امکان وجود دارد که، پیامدهایی در خصوص پایداری فیزیکی سوسپانسیون مشاهده گردد. یکی از روش‌هایی که ممکن است برای کاهش رشد کریستال به کار گرفته شود، افزودن پلیمرهای آب دوست در فرمولاسیون می‌باشد. این مواد به ذرات معلق دارو جذب سطحی شده و اثر محافظتی، خواهند داشت. با توجه به مشکلات بالقوه مرتبط با رشد کریستال، در طراحی فرمولاسیون باید به گونه‌ای عمل نمود که فرمول سوسپانسیون را در معرض چرخه دمایی (مانند دوره‌های مکرر انجماد و ذوب) قرار داد تا تغییرات در میانگین قطر ذرات و پایداری فیزیکی، مورد بررسی قرار گیرند.

خواص ترشوندگی (Wetting) ماده موثره

ذرات نامحلول دارویی، آب‌گریز بوده و بنابراین ممکن است به راحتی تر نشده و به عبارت دیگر، حامل به راحتی نمی‌تواند لایه‌ای در اطراف ذره معلق شده دارو تشکیل دهد. برای تر شدن کامل توسط حامل، زاویه تماس (θ)، یعنی زاویه‌ای که در آن تلاقی فصل مشترک مایع/بخار با سطح جامد می‌باشد، باید پایین باشد. زاویه تماس ممکن است بر حسب کشش‌های سطحی بین سه فاز، یعنی جامد (دارو)/بخار ($\gamma_{s/v}$)، مایع (حامل)/بخار ($\gamma_{l/v}$) و جامد (دارو)/مایع (حامل) ($\gamma_{s/l}$) در معادله یانگ تعریف شود.

$$\gamma_{l/v} \cos \theta = \gamma_{s/v} - \gamma_{s/l}$$

چشمگیری بر سرعت رسوب‌گذاری حاصل می‌شود، یعنی افزایش دو برابری قطر ذرات، منجر به افزایش چهار برابری در سرعت ته‌نشینی می‌شود. بنابراین، میانگین قطر ذره‌ای ماده موثره مورد استفاده در فرمولاسیون سوسپانسیون، می‌تواند پیامدهای چشمگیری در پایداری فیزیکی فرمول داشته باشد. جهت بهینه‌سازی پایداری فرمول، اندازه ذره‌ای باید به حداقل برسد. این مسأله ممکن است با روش‌های شیمیایی (رسوب کنترل شده) یا فیزیکی (به‌عنوان مثال آسیاب)، انجام پذیرد. باید به خاطر داشت که انرژی لازم برای کاهش متوسط قطر ذره‌ای به کمتر از ۱۰ میکرون قابل توجه بوده و بنابراین، ممکن است اصلاح اندازه ذرات با مخاطرات و مشکلاتی در محصول دارویی همراه باشد. پدیده‌ای که ممکن است هم بر سوسپانسیون‌های دارویی و هم بر اندازه متوسط ذرات موثر واقع شود، رشد کریستالی (crystal growth) است (گاهی اوقات به‌عنوان پدیده استوالد یا Ostwald ripening شناخته می‌شود). وقتی ذرات کوچک در یک حامل مایعی پراکنده می‌شوند، محلولیت (سرعت انحلال) بیشتری نسبت به ذرات بزرگ‌تر دارند. در صورت تغییر (افزایش جزیی) در دمای نگهداری در حین انبارش، ممکن است ذرات کوچک‌تر در حامل حل شده و پس از آن، تبلور داروی محلول ممکن است روی سطح بزرگ‌تر ذرات رخ داده و در نهایت، قطر متوسط ذرات معلق دارو افزایش یابد. در نتیجه، این

مورد استفاده برای سوسپانسیون‌ها همانند محلول‌ها خوراکی می‌باشند.

حامل

رایج‌ترین حاملی که برای فرمولاسیون سوسپانسیون‌های دارویی جهت تجویز خوراکی استفاده می‌شود، آب خالص شده USP است. تهیه و مشخصات این نوع آب قبلاً به تفصیل بیان شده است. علاوه بر آب خالص شده، حامل ممکن است حاوی بافرهایی جهت کنترل pH فرمول باشد. اسید سیتریک / سیترات سدیم معمولاً به‌عنوان یک سیستم بافری برای فرمولاسیون سوسپانسیون خوراکی استفاده می‌شود.

مواد جانبی برای افزایش پایداری فیزیکی سوسپانسیون‌ها

سوسپانسیون‌های دارویی ممکن است با ایجاد فلاک کنترل شده و با کنترل میزان رسوب ذره/فلاک به‌صورت پایدار درآمده، که جزییات بیشتر از این فرآیندها در ادامه ذکر می‌شود.

افزودن الکترولیت‌ها

الکترولیت‌ها ممکن است جهت کنترل ایجاد فلاک با کاهش پتانسیل زتا و در نتیجه، دافعه الکتریکی که بین ذرات وجود دارند، مورد استفاده قرار گیرند. با انجام این کار، مقدار حداقل ثانویه افزایش یافته و در نتیجه، برهمکنش ذرات در یک فاصله مشخص را تسهیل می‌نمایند. بافرها، الکترولیت بوده و

بنابراین، کاهش کشش سطحی بین حامل - بخار و بین جامد - حامل ممکن است زاویه تماس را کاهش دهند. در عمل، این مسأله با ورود مواد فعال سطحی در فرمولاسیون به دست می‌آید. سورفکتانت‌ها با جذب در فصل مشترک حامل / بخار و در فصل مشترک جامد / مایع، کشش سطحی را کاهش خواهند داد. این نکته حائز اهمیت بوده که اطمینان حاصل شود تا مواد موثره نامحلول به اندازه کافی تر شده باشند، زیرا مطمئن خواهیم شد که ذرات به‌طور یکنواخت در فرمول مایعی توزیع شده و در نتیجه، امکان برداشت مقدار صحیح داروی مورد نیاز بیمار را فراهم می‌نماید. ذرات دارویی، در صورت تر شدن ضعیف، ممکن است جهت پایداری ترمودینامیکی سیستم (یعنی کاهش انرژی آزاد گیبس)، به حالت تجمع‌ی شکل‌گیری نموده که در نتیجه، منجر به مشکلاتی در خصوص پایداری فیزیکی فرمولاسیون خواهند شد.

مواد جانبی به‌کار گرفته شده در فرمولاسیون سوسپانسیون جهت تجویز خوراکی

شبهات مستقیمی بین انواع مواد جانبی مورد استفاده جهت فرمولاسیون سوسپانسیون‌ها و محلول‌های خوراکی که قبلاً توضیح داده شده، وجود دارد. تفاوت عمده بین این دو گروه از فرمولاسیون، حضور و وجود مواد جانبی مخصوص برای پایداری فیزیکی سوسپانسیون‌ها می‌باشد. بسیاری از دسته‌بندی‌ها (و مثال‌ها) از مواد جانبی

موثر واقع شوند. این مورد ممکن است منجر به کاهش اثر حداکثر اولیه و افزایش اندازه حداقل ثانویه شده و در نتیجه، تشکیل فلاک را تسهیل نماید. انتخاب درصد صحیح سورفکتانت مورد نیاز برای پایداری یک سوسپانسیون، ممکن است به صورت تجربی و به روشی مشابه آنچه قبلاً برای الکترولیت‌ها توضیح داده شد، به دست آید. برای سوسپانسیون‌های خوراکی، سورفکتانت‌های غیریونی ترجیح داده می‌شوند، که می‌توان به استرهای اسید چرب سوربیتان پلی‌اکسی اتیلنه، استرهای سوربیتان یا لسیتین اشاره نمود که جزییات بیشتر آن‌ها در فصل مرتبط ارائه شده است. درصد سورفکتانت‌های مورد نیاز جهت پایداری سوسپانسیون‌های دارویی، به خواص فیزیکی ذرات پراکنده (به‌عنوان مثال، پتانسیل زتا) بستگی خواهد داشت. با این وجود، درصدهای کمتر از ۰/۵ درصد وزنی/حجمی، به‌طور کلی در فرمولاسیون سوسپانسیون‌های خوراکی به کار گرفته می‌شود.

پلیمرهای آب دوست (Hydrophilic polymers)
پلیمرهای آب دوست، معمولاً جهت افزایش پایداری فیزیکی و تأثیرگذاری بر خواص حرکتی و ریزش‌پذیری سوسپانسیون‌های خوراکی مورد استفاده قرار می‌گیرند. این دو جنبه در ادامه به تفصیل آمده است.

اثر بر پایداری فیزیکی سوسپانسیون‌ها
پلیمرهای آب دوست، ممکن است روی سطح ذرات معلق دارو در سوسپانسیون‌های

ممکن است جهت این منظور به کار گرفته شوند. با این وجود، نمک‌های دیگر نیز می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند. برای تعیین قدرت یونی صحیح (μ)، یک سری از فرمولاسیون‌های حاوی غلظت‌های مختلف الکترولیت، تهیه شده و حجم رسوب یا درجه فلاک آن تعیین می‌شود. در سیستم‌های فلوکوله، حجم رسوب و درجه فلوکوله شدن زیاد می‌باشد. افزودن الکترولیت ناکافی یا اضافی باعث تولید سوسپانسیون‌های فیزیکی ناپایدار شده که حالتی از کیک شدن را نشان خواهند داد.

مواد فعال سطحی

مواد یا عوامل فعال سطحی، ممکن است از مسیرهای مختلفی بر پایداری سوسپانسیون‌های دارویی موثر واقع شوند. در ادامه و به اختصار به این موارد اشاره می‌شوند.

تأثیر بر تر شدن

مواد فعال سطحی، زاویه تماس ذرات نامحلول را کاهش داده و باعث تر شدن بیشتر ماده در حامل می‌شوند. این مسأله به نوبه خود به همگنی محصول کمک نموده و از تجمع ذرات، کاسته می‌شود.

تأثیر بر ایجاد فلاک

عوامل فعال سطحی، چه یونی و چه غیریونی، می‌توانند با ذرات معلق برهمکنش داشته و با انجام این کار، می‌توانند بر مقدار پتانسیل زتا

نوع پلیمر

نوع (و در نتیجه، خصوصیات فیزیکوشیمیایی) پلیمر از دو طریق بر خواص پایداری پلیمرهای آب دوست تأثیر می‌گذارد. اولاً، ساختار شیمیایی پلیمر بر ماهیت جذب روی سطح ذرات دارو تأثیر گذاشته که به نوبه خود، بر ضخامت و یکپارچگی لایه جذب شده موثر واقع خواهد شد. ثانیاً، از آنجایی که برهمکنش بین گروه‌های خاص روی زنجیره‌های پلیمری مجاور، مسؤول پایداری فضایی بین ذره‌ای می‌باشند، ماهیت گروه‌های برهمکنش در هر زنجیره، مهم تلقی می‌شود. این توانایی جهت برهمکنش، ممکن است ذرات پوشش داده شده با پلیمر را به‌طور موثری در فاصله مناسب حفظ نموده تا منجر به تولید یک فلاک ساختار یافته نماید. در نهایت، اگر پلیمرهای یونی (مثلاً آنیونی) در حضور یون‌های دو ظرفیتی (مانند Mg^{2+} ، Al^{3+}) به فرمولاسیون اضافه شوند، یون‌ها ممکن است با برهمکنش با سطح ذره و بخش‌های باردار به‌عنوان یک پل عمل نموده و پلیمر به این ترتیب به دو ذره متصل و از برهمکنش ذرات در حداقل اولیه جلوگیری کند. ثانیاً، افزودن پلیمرهای آب دوست به حامل مایی، ویسکوزیته فرمول را افزایش می‌دهد. با توجه به معادله استوکس (و به خاطر سپردن محدودیت‌های معادله)، افزایش ویسکوزیته یک حامل مایی باعث کاهش سرعت رسوب و در نتیجه، افزایش پایداری فیزیکی فرمولاسیون می‌شود.

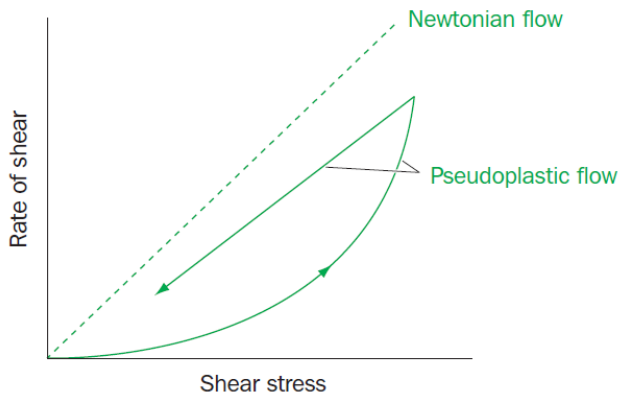
دارویی جذب سطحی شوند. به دلیل وزن مولکولی بزرگ این پلیمرها، یک بخش از زنجیره پلیمری جذب سطحی ذرات شده و باقیمانده زنجیره به داخل حامل مایی، جهت‌گیری می‌نماید. با افزایش درصد پلیمر در فرمولاسیون، ضخامت لایه جذب شده پلیمر افزایش می‌یابد. همان‌طور که دو ذره (پوشش داده شده با پلیمر) به یکدیگر نزدیک می‌شوند، به دلیل همپوشانی زنجیره‌های پلیمری جذب شده، دافعه فضایی بین ذرات به وجود خواهد آمد. این مسأله از تماس نزدیک ذرات (در حداقل اولیه) جلوگیری می‌کند. توجه به این نکته مهم است که توانایی پلیمرهای آب دوست برای پایداری سوسپانسیون‌ها به‌صورت فضایی به چند عامل بستگی خواهد داشت که می‌توان به درصد پلیمر و نوع پلیمر اشاره داشت.

درصد پلیمر

درصد به کار گرفته شده از پلیمر بر چگالی لایه پلیمری جذب شده روی سطح ذرات، تأثیر می‌گذارد. غلظت مورد نیاز پلیمر، باید به اندازه‌ای در نظر گرفته شده باشد که دافعه بین ذرات را افزایش داده، اما از برهمکنش ذرات در حداقل ثانویه (فلوکولاسیون) جلوگیری نکند. به‌طور کلی، ایجاد فلاک در فاصله‌ای تقریباً دو برابر ضخامت لایه پلیمری جذب شده اتفاق می‌افتد.

منحنی حرکت) در شرایط تنش برشی کم (مثلاً نگهداری در بطری) زیاد خواهد بود، اما در شرایط تنش برشی بالا (مثلاً زمانی که محتویات بطری تکان داده می‌شود) ویسکوزیته ظاهری کم خواهد شد و در نتیجه، تجویز و ریختن محتویات از بطری به پیمانه یا قاشق تسهیل می‌شود. علاوه بر این، فرمول‌های شبه پلاستیک، ممکن است خاصیت تیکزوتروپی (thixotropy) را نیز نشان دهند، که تحت عنوان بازیابی وابسته به زمان در رفتار حرکتی (در شکل ۱ به صورت فلش پر و پیوسته) نامیده می‌شود. درک این خاصیت از اهمیت خاصی برخوردار بوده، زیرا در حالت ایده‌آل باید این ویژگی را به حداقل رساند تا امکان بازیابی سریع خواص رئولوژیکی فرمول فراهم شود.

اثر بر خواص رئولوژیکی سوسپانسیون خوراکی افزایش غلظت یک پلیمر آب دوست در یک حامل مایعی، ویسکوزیته سیستم را تغییر می‌دهد. در غلظت‌های بسیار کم پلیمر (اغلب کمتر از ۰/۰۱ درصد برای پلیمرهای شاخه‌دار)، حامل مایعی مانند سیستم‌های نیوتنی رفتار می‌کنند که در آن تنش یا نیروی برشی و سرعت برشی متناسب در نظر گرفته می‌شوند. با این وجود، در غلظت‌های بالاتر پلیمر، معمولاً از پلیمرهایی در سوسپانسیون‌های خوراکی استفاده می‌شوند که ویژگی‌های حرکت شبه پلاستیک (کاهش ویسکوزیته در اثر اعمال نیرو یا shear thinning) خواهد بود. این یک ویژگی مفید برای سوسپانسیون محسوب شده، زیرا ویسکوزیته ظاهری (عکس تانژانت



شکل ۱- منحنی‌های حرکتی ایده‌آل که حرکت نیوتنی (خط چین) و حرکت شبه پلاستیک (با تیکزوتروپی) را نشان می‌دهد. در منحنی، حرکت شبه پلاستیک و جهت جریان با فلش نشان داده می‌شود.

سیلیکات‌های آب پوشی شده (هیدراته) مانند سیلیکات آلومینیوم منیزیم حاصل شود. این مواد در حضور آب متورم شده و در نتیجه، مخلوط، رفتار حرکت پلاستیک را نشان می‌دهد (با تیکزوتروپی). غلظت سیلیکات آلومینیوم منیزیم که به‌طور معمول استفاده می‌شود، حدود ۵ درصد می‌باشد. هنگام طراحی فرمولاسیون باید به حضور ترکیبات کاتیونی توجه لازم صورت پذیرد، زیرا ممکن است باعث تجمع و فلوکولاسیون سیلیکات‌های پراکنده و متورم شود. با توجه به این حساسیت، سیلیکات‌های هیدراته ممکن است همراه با پلیمرهای آب دوست، فرموله شوند تا فرمولاسیون‌هایی با قوام مورد نیاز تولید گردند.

مواد نگهدارنده

سوسپانسیون‌های خوراکی غیراستریل می‌باشند. با این وجود، محدودیت‌هایی در تعداد و نوع میکروارگانیسم‌های موجود در این نوع شکل دارویی وجود دارند. در حالی که حضور میکروارگانیسم‌های غیرپاتوژن با شمارش مشخصی در سوسپانسیون‌های خوراکی مجاز تلقی می‌گردند، ضروری است که میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا مانند اشریشیاکلی در محصول وجود نداشته باشند. سوسپانسیون‌های خوراکی، فرمولاسیون‌های چند دوزی محسوب شده و بنابراین، مهار در رشد و از بین بردن باکتری‌ها و قارچ‌های بیماری‌زا (قارچ‌ها در درجه اول باعث

از پلیمرهایی که در سوسپانسیون‌های خوراکی جهت افزایش پایداری فیزیکی و اصلاح خواص حرکتی (رئولوژیکی) استفاده می‌شوند می‌توان به این موارد اشاره کرد: **مشتقات سلولز**: پلیمرهای شاخه دار بوده و بنابراین، فقط در درصدهای پایین مورد نیاز (کمتر از ۳ درصد وزنی/ وزنی) می‌باشند. از مشتقات سلولز که معمولاً مورد استفاده قرار می‌گیرند، می‌توان به متیل سلولز، هیدروکسی اتیل سلولز، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و سدیم کربوکسی متیل سلولز (یونی) نام برد.

پلی وینیل پیرولیدون: این ماده یک پلیمر خطی بوده و بنابراین، جهت افزایش خواص رئولوژیکی فرمولاسیون به درصدهای بالاتری نیاز دارد.

آلژینات سدیم (یونی)

صمغ‌های ااقیا، کتیرا و گزانتان: این پلیمرها، طبیعی و پایه پلی ساکاریدی داشته که ممکن است تغییرات بچ به بچ را به‌صورت اثر بر ویسکوزیته/ رئولوژی فرمولاسیون نشان دهند. برای افزایش ویسکوزیته فرمول، فقط غلظت‌های پایینی از این صمغ‌ها مورد نیاز است.

● غلظت هر یک از این پلیمرها به ساختار پلیمر، وزن مولکولی و برای پلیمرهای یونی به pH فرمول نیز بستگی خواهد داشت. ساختار رئولوژیکی سوسپانسیون‌های خوراکی نیز ممکن است با استفاده از

بنزوات با پلیمرهای آب دوست، مانند پلی‌وینیل پیرولیدون، اثرهای سلولزی و سورفکتانت (مانند پلی‌سوربات ۸۰)، برهمکنش خواهند داشت و در نتیجه، غلظت ماده نگهدارنده آزاد در فرمولاسیون کاهش و اثر ضد میکروبی نگهدارنده کاهش می‌یابد. برای غلبه بر این مشکل مرسوم است که غلظت اولیه ماده نگهدارنده کمی افزایش یابد تا اطمینان حاصل شود که پس از جذب به پلیمر محلول، غلظت آزاد مورد نیاز ماده نگهدارنده در دسترس باشد.

◀ نگهدارنده انتخاب شده، نباید بر پایداری شیمیایی و فیزیکی سوسپانسیون تأثیر منفی داشته باشد.

شیرین کننده‌ها / طعم دهنده‌ها

از عوامل شیرین کننده (مانند شکر، گلوکز مایع، گلیسرین، سوربیتول، سدیم ساخارین و آسپارتام) و طعم دهنده‌ها برای پوشاندن طعم استفاده می‌شود. نوع (مخصوصاً در مورد طعم دهنده‌ها) و درصد آن‌ها همانند قبل انتخاب گردیده تا خواص ظاهری مناسب را ارایه دهند. جزئیات این موارد قبلاً ذکر شده است.

آنتی اکسیدان‌ها

آنتی اکسیدان‌ها در سوسپانسیون‌های دارویی خاص، جهت مصرف خوراکی مورد نیاز بوده تا پایداری شیمیایی ماده موثره را در جایی که ممکن است توسط اکسیداسیون به

فساد می‌شوند) مورد نیاز می‌باشند. در فارماکوپه‌های مختلف، مشخصات در مورد تعداد و نوع میکروارگانیزم‌ها در محصولات خوراکی (محلول‌ها و سوسپانسیون‌ها) تعریف شده است. به‌عنوان مثال، در فارماکوپه اروپا مشخص گردیده که در محصولات خوراکی، اشریشیا کولی نباید حضور داشته و علاوه بر این، نباید بیش از ۱۰۰۰ باکتری هوازی و بیش از ۱۰۰ قارچ در هر گرم یا میلی‌لیتر وجود داشته باشد. از نگهدارنده‌هایی که در سوسپانسیون‌های خوراکی مورد استفاده قرار می‌گیرند، می‌توان به این موارد اشاره کرد:

◀ **پارابن‌ها** (استرهای پاراهیدروکسی بنزویک اسید مانند متیل و پروپیل پاراهیدروکسی بنزویک اسید) اغلب به صورت ترکیبی به نسبت ۱:۹ یا ۱:۱۰ استفاده می‌گردد. غلظت آن معمولاً ۰/۲۲ درصد وزنی/حجمی است (به عبارتی ۰/۲ درصد وزنی/حجمی متیل هیدروکسی بنزوات و ۰/۰۲ درصد وزنی/حجمی پروپیل هیدروکسی بنزوات).

◀ **اسیدهای آلی**، مانند اسید بنزویک (حدود ۰/۹ درصد وزنی/حجمی).

هنگام انتخاب نوع و غلظت ماده نگهدارنده جهت افزودن در فرمولاسیون سوسپانسیون خوراکی، باید برخی نکات مدنظر قرار گیرند: ◀ برای اعمال اثر ضد میکروبی، ماده نگهدارنده، باید به‌صورت محلول در فرمولاسیون وجود داشته باشد. برخی از مواد نگهدارنده، مانند استرهای پاراهیدروکسی

◀ سپس ماده موثره جامد با کمک مخلوط کردن و قبل از به حجم رساندن، به درون حامل پراکنده می‌شود.

◀ سرعت اختلاط به کار رفته در طول افزودن، عامل تعیین کننده مهم در ساخت فرمول تلقی می‌شود. اگر سوسپانسیون به صورت فلاک باشد، از اختلاط با سرعت بالا ممکن است استفاده شود، زیرا خواص حرکتی و رئولوژیکی سیستم شبه پلاستیک (کاهش ویسکوزیته با اعمال نیرو، شکل) خواهد بود. با این وجود، اگر فرمولاسیون ضعیف طراحی شده و خواص فلاک شدن ضعیف در نظر گرفته شده باشد، اختلاط با سرعت بالا منجر به افزایش ویسکوزیته محصول خواهد شد (نوع حرکت دیلاتانت dilatant نامیده می‌شود). در نهایت، این مسأله منجر به مشکلاتی در مورد کیفیت هم‌زدن می‌گردد، زیرا افزایش ویسکوزیته ممکن است مخلوط کردن یکنواخت محصول را با دشوار همراه نماید.

◀ اندازه ذرات داروی معلق شده در فرمولاسیون ممکن است با استفاده از آسیاب گلوله‌ای یا توپکی (ball mill) ریز شود. از طرف دیگر، اندازه ذره‌ای ماده موثره ممکن است (با روش‌های کاهش اندازه ذره ای) قبل از افزودن به حامل اصلاح گردد.

روش رسوبی

◀ در این روش، دارو در حامل (یا بخشی از حجم موجود) حل شده و پس از افزودن یک یون مخالف، رسوبی حاصل می‌شود که نمک تشکیل شده، نامحلول می‌باشد.

خطر بیفتد، افزایش دهند. همانند توضیحات قبل (بخش مربوط)، آنتی‌اکسیدان‌های انتخاب شده ترکیباتی هستند که پتانسیل اکسیداتیو بالاتری نسبت به ماده موثره نشان داده یا موادی می‌باشند که از تجزیه دارویی ناشی از رادیکال‌های آزاد جلوگیری می‌کنند. از مثال‌های متداول آنتی‌اکسیدان‌های مورد استفاده در سوسپانسیون‌های خوراکی (معمولاً در غلظت‌های کمتر از ۰.۱ درصد وزن/وزنی) می‌توان به سولفیت سدیم، متابی سولفیت سدیم، سدیم فرمالدئید سولفوکسیلات و اسید آسکوربیک اشاره نمود.

در مورد محلول‌ها، از مواد شلاتور، مانند اتیلن دی آمین تتراستیک اسید و اسید سیتریک، که کمپلکس‌هایی را با یون‌های فلزات سنگین تشکیل داده و معمولاً از تخریب اکسیداتیو مواد موثره جلوگیری می‌نمایند، ممکن است استفاده شود.

تولید سوسپانسیون جهت مصرف خوراکی

سوسپانسیون‌ها برای تجویز خوراکی معمولاً به یکی از دو روش تولید می‌شوند: (۱) روش افزودن مستقیم (direct incorporation) و (۲) روش رسوبی (precipitation method).

روش افزودن مستقیم

◀ در این روش اجزای محلول معمولاً در حجم مناسبی از رقیق کننده (حامل) حل می‌شوند.

◀ در نهایت، حجم فرمولاسیون با افزودن مقدار مورد نیاز حامل به حجم نهایی رسانده می‌شود.

◀ یکی از مشکلات احتمالی این روش، تولید محصولات فرعی یونی ناشی از برهمکنش رسوبی است. اگر غلظت این محصولات جانبی بیش از حد معمول باشد، ماده موثره رسوب داده شده باید با یک حلال مایه شسته شود.

◀ سیستم‌هایی غالباً از نوع دفلوکوله (deflocculated) بوده و بنابراین، با سرعت برشی کم مخلوط می‌شوند.

◀ سپس مواد جانبی در حامل یا در بخشی از آن حل شده و به سوسپانسیون دارویی اضافه می‌شود.

◀ در این مرحله، محتویات فرمولاسیون ممکن است در معرض سرعت برشی و همزنی بالا قرار گرفته تا از همگنی مخلوط اطمینان حاصل شود.

نکات

◀ علاوه بر دافعه بین ذرات حاصل از لایه دوگانه انتشاری، قدرت یونی و ظرفیت و اندازه یون‌ها روی سطح و در لایه دوگانه هم بر مجموع بار و هم ضخامت لایه دوگانه تأثیر گذاشته که این عوامل می‌توانند بر آب پوشی ذره موثر واقع گردند.

◀ رفتار کریستالی (Crystal habit) ممکن است به‌عنوان خصوصیت ظاهر بیرونی تجمع بلوری تعریف شود. اگرچه به نظر می‌رسد که رفتار کریستالی از اهمیت چندانی برخوردار نمی‌باشد، می‌تواند در قابلیت پراکنده شدن مجدد سوسپانسیون، رسوب، پایداری فیزیکی و ظاهر فرآورده اهمیت زیادی داشته باشد.

◀ یک سوسپانسیون مطلوب باید به راحتی با تکان دادن دومرتبه پراکنده شده، به اندازه کافی معلق بماند تا مقدار مصرف دارویی دقیق برداشته شود و در نهایت، باید خواص ریزش یا حرکتی مطلوب را داشته باشد.

◀ از مواد سوسپانسیون کننده می‌توان به کلویدهای محافظ (protective colloids)، عوامل تنظیم کننده ویسکوزیته، سورفکتانت‌ها و مواد پرکننده کننده اشاره داشت.

◀ روش آزمایش چرخه انجماد-ذوب برای سوسپانسیون‌ها، جهت اهداف پایداری کاربرد دارد. در این روش رشد کریستالی ذرات بررسی و ممکن است وضعیت احتمالی محصول را پس از نگهداری طولانی مدت در دمای اتاق پایش نمود.

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