

۸۸۵۴

شماره پایان نامه ۱۹۸۴

دانشگاه تهران
دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکتری از دانشگاه تهران

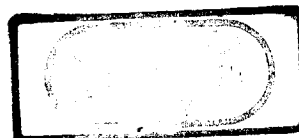
موضوع: اثر نوع و ظرفیت الکترولیت‌ها بر روی پایداری فیزیکی

سوسپانسیونهای حاوی سولفادiazین و سولفامرازین

استاد راهنما: جناب آقای دکتر رهگذر

نگارش: سید محمد صدر

سال تحصیلی ۵۵ - ۱۳۵۴



بدینوسیله از زحمات استادگرامی
جناب آقای دکتر رهگذر تشکر مینمایم

۹۱۵۴

الف

فهرست مندرجات

صفحه	عنوان
۱	۱- مقدمه
۳	۲- پراکندگی
۴	۳- سوسپانسیونها
۴	۴- خواص اینتر فاسیال (بین سطحی)
۵	۵- انرژی آزاد سطحی
۶	۶- پتانسیل سطحی
۷	۷- فلوکولاسیون و دفلوکولاسیون
۹	۸- سقوط ذرات
۹	۹- سرعت ته نشین شدن
۱۰	۱۰- قانون استوکس
۱۱	۱۱- حرکت براونین
۱۱	۱۲- اثر فلوکولاسیون
۱۲	۱۳- بیان کمی سدیماناسیون و فلوکولاسیون
۱۴	۱۴- پراکندگی ذرات
۱۵	۱۵- حامل های ساختمانی
۱۷	۱۶- فلوکولاسیون تحت کنترل
۱۸	۱۷- فلوکولاسیون در حامل های ساختمانی
۱۹	۱۸- تهیه سوسپانسیونها

صفحه	عنوان
۲۱	۱۹- مواد سوسپانسیون کننده
۲۱	۲۰- آکاسیا (صمغ عربی)
۲۲	۲۱- آگار
۲۳	۲۲- اسید آلژینیک
۲۳	۲۳- بنتونیت
۲۴	۲۴- ژلاتین
۲۵	۲۵- متیل سلولز
۲۶	۲۶- سدیم کربوکسی متیل سلولز
۲۷	۲۷- پلی وینیل الکل
۲۷	۲۸- پروپیلن گلیکول مونواستئارت
۲۸	۲۹- سدیم آلژینیات
۲۸	۳۰- سدیم لوریل سولفات
۲۹	۳۱- تراکانت (کتیرا)
۳۱	۳۲- مقدمه کار عملی
۳۵	۳۳- کارهای عملی
۶۶	۳۴- تفسیر منحنی ها
۶۸	۳۵- خلاصه و نتیجه
۷۵	۳۶- منابع و مآخذ

"مقدمه"

مواد مؤثره دارویی از نظر حلالیت در آب به دو دسته تقسیم میشوند دسته‌ای از آنها در آب محلول در حالیکه دسته دیگر نامحلولند. وقتی بخواهند ماده مؤثره محلول را بصورت فرآورده دارویی درآورند بیشتر آنها را بصورت شربت یا سایر صور دارویی محلول تهیه میکنند در صورتیکه برای استفاده از مواد مؤثره نامحلول در آب آنها را بصورت سوسپانسیون درمی‌آورند.

سوسپانسیون در لغت بمعنی تعلیق و پراکندگی است و به پراکندگی‌هایی اطلاق میشود که از دو فاز مداوم و پراکنده تشکیل شده است. فاز مداوم بیشتر بصورت مایع و فاز پراکنده را ذرات جامد نامحلول تشکیل میدهند.

در سالهای اخیر که داروهای سنتتیک آلی غیر محلول در آب مصارف زیادی در مداوای بیماریها پیدا نموده اند اهمیت این فرم دارویی (سوسپانسیونها) فوق العاده بیشتر شده است چنانچه امروزه اکثر سولفامیدها، آنتی بیوتیک ها و مشتقات کورتیکو سترئوئید ها به صورت سوسپانسیون تهیه شده و عرضه میگرددند.

اخیرا برای کم کردن دفعات استعمال دارو توسط بیمار داروهارا بصورت رتارد تهیه میکنند که داروهای بطئی التأثير نیز در این ردیف قرار دارند. این داروها دیرتر از حد معمول جذب شده و در نتیجه غلظت آن برای مدت معینی در خون ثابت باقی میماند.، یکی از روش های رتارد کردن داروها تهیه فرآورده دارویی بصورت سوسپانسیون است.

یکی از مهمترین مسائلی که در مورد سوسپانسیونها مطرح است پایداری فیزیکی آنها می باشد که همیشه سعی میشود پایدارترین نوع سوسپانسیون عرضه شود.

در این رساله ابتدا مختصری راجع به پراکندگی ها و سپس در مورد سیستمهای پراکنده چند فازی (سوسپانسیونها) بحث گردیده و بعد از آن عوامل سوسپانسیون کننده شرح داده میشود و در پایان در قسمت کار عملی اثر الکترولیت های کلرور سدیم (یک ظرفیتی) ، کلرور کلسیم (دو ظرفیتی) و کلرور آلومینیم (سه ظرفیتی) بر روی پایداری فیزیکی سوسپانسیونهای حاوی مخلوطی از سولفامرازین و سولفادایازین مورد بررسی قرار گرفته است که نتیجه آن در آخر رساله بطور کامل شرح داده شده است.

پراکنندگی

برای مطالعه سوسپانسیونها باید سیستم‌های دوفازی را که از تعلیق یک فاز به صورت ذره یا قطره در فاز دیگر بدست می‌آید مطالعه‌نمائیم. با در نظر گرفتن اینکه هر فاز می‌تواند سه حالت جامد، مایع و گاز را داشته باشد بنابراین میتوان سیستم‌های پراکنده را به هشت گروه تقسیم نمود زیرا گازها به هرنسبتی باهم قابل - اختلاط هستند و سیستم پراکنده ای بوجود نمی‌آورند.

سیستم‌های پراکنده در داروسازی:

در داروسازی سیستم‌های پراکنده دارویی به صورت سیستم پراکنده جامد درمایع و مایع درمایع مصرف میشوند و به ترتیب سوسپانسیون و امولسیون نامیده میشوند. در این سیستمها فاز پراکنده را بنام فاز غیر مداوم یا فاز داخلی و فاز مداوم را فاز خارجی یا واسطه پراکنندگی مینامند.

سیستم‌های پراکنده را میتوان بر حسب اندازه ذرات پراکنده نیز به سه گروه تقسیم نمود. گروه اول سیستم پراکنده کلوئیدی است که در آن اندازه ذرات پراکنده بین ۱۰ انگستر تا ۵/۰ میکرون است گروه دوم سیستم پراکنده ملکولی است، گروه سوم سیستمی است که ذرات پراکنده آن اندازه شان از ۵/۰ میکرون بیشتر است. اطلاعاتی در مورد سیستم‌های پراکنده برای داروسازان لازم می‌باشد.

سوسپانسیونها

یک سوسپانسیون دارویی تشکیل شده از یک حامل مایع که در آن مواد غیر محلول معلق می‌باشند، بعضی اوقات ترکیباتی به صورت خشک تهیه میشوند که در موقع مصرف باید به صورت سوسپانسیون درآیند، برای این کار از مایعات مناسب استفاده می‌شود. ذرات معلق باید دارای اندازه باشند که به سرعت رسوب نکنند، گوا اینکه این حالت وجود دارد ولی رسوب نباید خیلی متراکم شود. رسوب باید با کمترین تکان توسط بیمار مجدداً در محیط پخش شود. علاوه بر این محصول باید به آسانی قابل ریختن باشد و در مقابل عوامل میکروبی مقاوم گردد.

دو مشکل بزرگ که در تهیه سوسپانسیونها با آن مواجه خواهیم بود

عبارتنداز:

- ۱- ته نشین شدن ذرات پراکنده
- ۲- متراکم شدن ذرات ته نشین شده تا حدیکه در مقابل تعلیق مجدد مقاومت می‌کند.

خواص اینتر فاسیال (بین سطحی):

وقتی راجع به این خاصیت ذرات پراکنده بحث میشود (بدون اینکه توجه کنیم فاز پراکنده جامد است یا مایع) دو فاکتور باید در نظر گرفته شود فاکتور اول بستگی به افزایش انرژی آزاد سطحی که این خود بستگی به

به کاهش اندازه ذرات و افزایش سطح مخصوص دارد، فاکتور دوم به بار

الکتریکی موجود در سطح ذرات پراکنده مربوط است.

انرژی آزاد سطحی:

وقتی اندازه ذرات مواد جامد یا مایع کاهش می یابد تمایل به نزدیک شدن و چسبیدن به یکدیگر را پیدا میکنند این تمایل که هم در مقابل هوا و هم در محیط مایع انجام میگیرد فعالیتی است که از طرف ذرات برای کم کردن انرژی آزاد سطحی مازاد سیستم بکار برده میشود. افزایش انرژی آزاد سطحی با سطح کل ایجاد شده ارتباط پیدا می کند که این اثر خود نیز بستگی به کاهش اندازه ذرات پراکنده دارد، این موضوع را می توان به صورت زیر نشان داد

$$\Delta F = \gamma \Delta A$$

ΔF افزایش انرژی آزاد سطحی است بر حسب ارگ، ΔA افزایش سطح کل بر حسب سانتی متر مربع و γ کشش بین سطحی بر حسب دین بر سانتی متر می باشد که بین ذرات پراکنده یا قطرات کوچک و محیط پراکندگی وجود دارد. هر قدر ΔF کمتر باشد، از لحاظ ترمودینامیک پایداری ذرات سوسپانسیون بیشتر است. کم شدن ΔF اغلب بوسیله مواد خیس کننده بوجود می آید که این مواد بین سطوح ذرات و مایع جذب میشوند و در نتیجه کشش بین سطحی کاهش می یابد.

مناسفانه وقتی ذرات پراکنده به صورت غیر فلوکوله هستند به آهستگی ته نشین شده و توده متراکمی را در ته ظرف بوجود می‌آورند، چنین توده متراکمی را مشکل است دوباره به صورت پراکنده درآورد. در سالهای اخیر روشی برای فرمولاسیون سوسپانسیونها انتخاب شده که عبارتست از کاهش انرژی آزاد (ΔF) بوسیله کاهش ΔA این سوسپانسیونها طوری تهیه میشوند که ذرات در آنها خیلی سست باهم مجتمع شده و تشکیل توده های کرکی شکلی (β -lact) را میدهند که به آسانی ته نشین میشوند، این ذرات به علت طبیعت متخلخلی که دارند در ته ظرف به صورت توده متراکمی در نمی آیند بلکه توده های را تشکیل میدهند که اتصال سست داشته و می توان با تکان ملایمی آنها را دوباره به صورت سوسپانسیون درآورد. بنابراین برای فرمولاسیون یک سوسپانسیون خوب باید بتوان ذرات را در سوسپانسیون به مدت هرچه طولانی تر به صورت تعلیق نگهداری نمود. در صورتیکه ذرات بسیار ریز باشند در هنگام ته نشین شدن یا تشکیل توده متراکمی میدهند و یا تشکیل توده ای سست از ذرات که به سرعت ته نشین میشوند و به همین ترتیب به سرعت مجدداً پراکنده میگردد.

پتانسیل سطحی؛

در سیستم های پراکنده کلوئیدی ذراتی که در فاز مایع هستند تحت تاثیر دو نیروی جاذبه و دافعه قرار خواهند گرفت. تعادل بین نیروهای مخالف

نشان میدهد که آیا ذرات به اندازه کافی به هم نزدیک هستند که با هم برخورد پیدا کنند یا اینکه با فاصله مشخصی بوسیله نیروی دافعه از هم جدا میشوند. نیروی جاذبه در ردیف نیروهای واندروال از نوع London می باشد. نیروی دافعه از یک پتانسیل الکتریکی سرچشمه میگیرد که مربوط به فاز احاطه کننده است. معمولاً "ذرات به ۳ صورت دارای بار می شوند.

۱- در اثر یونیزاسیون ملکولها در سطح

۲- در اثر جذب یونها بوسیله ذرات مایعی که آنها را احاطه کرده

۳- بعلت اختلاف بین ثابت دی الکتریک فاز پیوسته و فاز پراکنده.

فلوکولاسیون و دفلوکولاسیون:

زتا پتانسیل یک عامل قابل اندازه گیری پتانسیل موجود در لایه متحرک ذرات می باشد. وقتی زتا پتانسیل افزایش می یابد نیروی دافعه الکتریکی بین دو ذره بر نیروی جاذبه London پیشی میگیرد بنابراین ذرات به صورت پراکنده بوده و غیر فلوکوله نامیده میشوند. در اثر حرکت اتفاقی یا بهم زدن، ذرات بهم نزدیک تر میشوند در نتیجه ذرات دفلوکوله در مقابل اتصال به یکدیگر مقاومت مینمایند و این امر مربوط به پتانسیل سطحی زیاد ذرات پراکنده میباشد. یونهای جذب شده که بار مخالفاً ذرات را دارند پتانسیل سطحی را خنثی نموده و باعث کاهش زتا پتانسیل میشوند، در یک حدی از غلظت یون اضافه شده، نیروهای دافعه الکتریکی کاهش می یابد و در نتیجه نیروهای جاذبه غلبه

می نماید ، در این شرایط ذرات به قدری بهم نزدیک می شوند که یک تراکم سستی بنام *filament* ایجاد می کنند در این حالت سیستم فلوکوله نامیده میشود . ادامه افزایش ماده فلوکوله کننده موجب افزایش زتاپتانسیل در جهت عکس شده و ممکن است حالت معکوسی را بوجود آورد . به هر صورت وقتی که زتاپتانسیل به اندازه کافی کاهش پیدا می کند ، در نتیجه جذب آنیونها بوسیله ذرات غیر فلوکوله ، فلوکولاسیون ایجاد میشود . اضافه کردن مقدار زیاد آنیون باعث میشود که تمام ذرات دارای بار منفی شوند ، در این حالت سیستم دوباره غیر فلوکوله میشود . تنها اختلاف در این سیستم این است که بار ذرات غیر فلوکوله بیشتر منفی است تا مثبت ، اختلاف بین سوسپانسیونهای فلوکوله و غیر فلوکوله در جدول زیر آمده است

فلوکوله	غیر فلوکوله
۱- ذرات به صورت توده غیر فشرده هستند	۱- ذرات به صورت مجزا قرار دارند
۲- سرعت سدیمانتاسیون زیاد است زیرا ذرات بصورت <i>filament</i> سقوط می نمایند .	۲- سرعت سدیمانتاسیون آهسته است زیرا ذرات بصورت مجزاتهنشین میشوند و اندازه ذرات کوچک است .
۳- رسوب با سرعت تشکیل میشود	۳- رسوب به آهستگی تشکیل میشود
۴- رسوب به صورت رشته های سست است و ساختمان شبکه ای دارند .	۴- رسوب خیلی متراکم به علت وزن لایه های ته نشین شده فوقانی بوجود می آید .
ذرات یک باند فشرده و سخت ایجاد نکرده و کیکی شکل نمیشوند . ذرات ته نشین شده به آسانی می توانند مجدداً به حالت پراکنده در آیند بطوریکه سوسپانسیون اولیه را ایجاد کنند .	نیروی دفعی بین ذرات غلبه کرده و یک تراکم سخت ایجاد میشود که مشکل و غیرممکن است به حالت پراکندگی مجدد در آید .

۵- در بعضی موارد سوسپانسیون ظاهر نامطلوب دارد که مربوط به سرعت سدیمان تاسیون است ناحیه شفاف بالای رسوب در صورتیکه حجم ته نشینی زیاد باشد کاهش می یابد ایده آل آنستکه حجم رسوب مساوی حجم سوسپانسیون شود .

سقوط ذرات :

برای کنترل سقوط مواد پراکنده شده در سوسپانسیون داروساز باید از فاکتورهایی که در این امر دخالت دارند آگاهی داشته باشد . برای مثال او باید از فاکتورهای فیزیکی که در شرایط ایده آل ممکن است در سرعت رسوب کردن ذرات اثر بگذارند با اطلاع باشد . این دانش بعداً "ممکن است باعث تهیه یک سوسپانسیون دارویی که شامل پراکندگی هتروژنی ذرات غیرکروی است بشود . داروساز همچنین باید با اثراتی که فلوکولاسیون در ساختمان و حجم رسوب دارد آشنا باشد ، بالاخره او باید با ضریب های مختلفی که برای بیان مقدار فلوکولاسیون سیستمها به کار میرود آشنایی داشته باشد .

سرعت ته نشین شدن :

سرعت ته نشینی ذرات سوسپانسیون بستگی به اندازه ذرات ، دانسیته آنها و ویسکوزیته فاز پیوسته دارد ، باید اضافه کرد که حرکت براونین نیز

ممکن است یک اثر واضح مثل وجود یا عدم وجود فلوکولاسیون سیستم داشته باشد .

قانون استوکس:

سرعت ته نشینی ذرات کروی شکل یکنواخت بوسیله قانون استوکس

$$v = \frac{r^2 (\rho_1 - \rho_2) g}{18 \eta}$$

بیان میشود که بصورت زیر است :

۴ بر حسب r ، ρ_1 ، ρ_2 ، g ، η قطر ذرات بر حسب سانتیمتر، ρ_1 و ρ_2 به ترتیب دانسیته فاز پراکنده و پیوسته g شتاب ثقل η ویسکوزیته نیوتونی فاز پیوسته بر حسب پواز .

قانون استوکس در مواردی صدق می کند که سقوط ذرات به طور کامل سریع

نباشد که باعث تلاطم محیط گردد .

در شرایطی سوسپانسیون دارویی از قانون استوکس پیروی نمی کند .

معادله بالا عواملی را که در سرعت سدیمانتاسیون موثرند نشان میدهد . ته نشینی با

کم شدن اندازه ذرات کاهش می یابد و در نتیجه ذرات به حالت دفلوکولسه در

محیط باقی میمانند سرعت سدیمانتاسیون رابطه معکوس با ویسکوزیته فاز -

پیوسته دارد ، این سرعت یکی از عوامل مهمی است که در فرمولاسیون یک

سوسپانسیون پایدار باید در نظر گرفته شود . ویسکوزیته زیاد مطلوب نیست

مخصوصاً " اگر فاز پیوسته سوسپانسیون بیشتر نیوتونی باشد زیرا پراکندگی مجدد

مواد سقوط کرده را مشکل میسازد، خروج چنین سوسپانسیون چسبنده‌ای از ظرف محتوی مشکل می‌باشد.

برحسب قانون استوکس سرعت سدیمان‌تاسیون بر اثر کم شدن اختلاف دانسیته ذرات پراکنده و دانسیته ذرات پیوسته کاهش می‌یابد. در عمل به ندرت ممکن است چنین حالتی پیش آید و نمی‌توان بیشتر راجع به آن بحث کرد.

حرکت براونین:

وقتی که اندازه ذرات ته‌نشین شده کاهش یابد و در حدود ۲ میکرون شود حرکت براونین اتفاقی دیده می‌شود و در این حالت سرعت سدیمان‌تاسیون از قانون استوکس پیروی نمی‌کند. در این حدود از اندازه ذرات، حرکت براونین به طور مشخص دیده شده که ارتباط به دانسیته ذرات و ویسکوزیته فاز پیوسته دارد. در حدود تغییرات پائین‌تراز از اندازه ذرات نسبتاً "درشت ذرات پراکنده ممکن است برای مدت زمان نسبتاً" طولانی در نتیجه این پدیده به حالت تعلیق باقی بمانند.

اثر فلوکولاسیون:

در یک سیستم غیر فلوکوله که شامل اندازه‌های مختلف ذرات است ذرات بزرگتر به طور طبیعی سریعتر از ذرات کوچکتر سقوط می‌کنند، ذرات خیلی کوچک برای مدت زیادی به صورت معلق درآمده، در نتیجه هیچگونه مرز مشخصی