

انتخاب عامل سوسپانسیون‌کننده‌ی مناسب برای تهیه‌ی فرم دارویی مایع خوراکی با استفاده از رزین تعویض‌کننده‌ی یون

مریم کوچک¹، زهرا رمضانی²، فرید باقری³، سحر چنگیزی³

چکیده

زمینه: هدف از مطالعه‌ی حاضر، انتخاب یک عامل سوسپانسیون‌کننده‌ی مناسب جهت تهیه‌ی یک سوسپانسیون خوراکی پایدار برای دارو رسانی به‌وسیله‌ی رزین‌های تعویض‌کننده‌ی یون بود. عوامل سوسپانسیون‌کننده برای افزایش ویسکوزیته‌ی محیط به‌کار می‌روند تا پراکندگی یکنواختی در طول مدت نگهداری ایجاد کنند.

روش: برای انتخاب بهترین سوسپانسیون، فرمولاسیون‌هایی با غلظت‌های مختلف از HEC، صمغ گزانتان و HPMC ساخته شد و از نظر ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی از قبیل حجم رسوب و سهولت پخش مجدد مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج: سوسپانسیون‌های تهیه‌شده با HEC و HPMC به‌عنوان عامل سوسپانسیون‌کننده در غلظت‌های پایین حجم رسوب کمی داشته‌اند و افزایش غلظت باعث افزایش حجم رسوب شده است، اما پخش مجدد در سوسپانسیون‌ها به سختی صورت می‌گرفت. سوسپانسیون‌های حاوی صمغ گزانتان حجم رسوب و پخش مجدد مناسبی داشتند.

نتیجه‌گیری: در سوسپانسیون‌های حاوی HPMC و HEC غلظت‌های بالای پلیمر باعث افزایش ویسکوزیته شده است که با توجه به قانون استوک، افزایش ویسکوزیته باعث کاهش سرعت رسوب و حجم ته‌نشینی زیاد شده، ولی به‌دلیل کاهش سرعت، جریان‌یابی پخش مجدد در فرمول‌ها مشکل شده است. فرمولاسیون‌های حاوی گزانتان نیز در غلظت‌های پایین حجم رسوب کمی داشتند، ولی در غلظت‌های بالا به‌دلیل فلوکوله بودن سیستم حجم ته‌نشینی زیاد و پخش مجدد راحت است.

واژگان کلیدی: سوسپانسیون، رزین تعویض‌کننده‌ی یون، صمغ گزانتان

1- دانشیار فارماسیوتیکس، دانشکده‌ی

داروسازی، مرکز تحقیقات نانو فناوری،
دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور، اهواز،
ایران.

تلفن و پست الکترونیک: 09163130204
koochekm@yahoo.com

2- دانشیار گروه شیمی دارویی، دانشکده‌ی
داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی
جندی‌شاپور، اهواز، ایران.

تلفن و پست الکترونیک: 09177161017
zramezani@ajums.ac.ir

3- دانشجوی دکترای داروسازی، کمیته
تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی
جندی‌شاپور، اهواز، ایران.

تلفن و پست الکترونیک: 09380385271
farid.bagheri@ymail.com
09163739417
sahar.ch65@yahoo.com

*نویسنده‌ی مسئول:

فرید باقری، ایران، اهواز، اتوبان گلستان،
دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور،
دانشکده‌ی داروسازی

تلفن: 09380385271

Email: farid.bagheri@ymail.com

تاریخ پذیرش: 91/3/17

تاریخ دریافت: 91/3/2

مقدمه

یک سوسپانسیون دارویی عبارت است از یک سیستم پراکنده که در آن ذرات ریز یک ماده‌ی جامد نامحلول در یک محیط مایع که معمولاً آب است، پخش شده‌اند (1). به فاز جامد، فاز پراکنده و به محیط مایع، فاز پیوسته یا محیط پراکندگی گفته می‌شود (1). فاز داخلی توسط تحریک مکانیکی در فاز خارجی یا حامل پراکنده می‌شود. فاز داخلی از توزیع هموزن و یا هتروژن ذرات جامد در یک محدوده‌ی اندازه‌ای معین تشکیل می‌شود که به وسیله‌ی یک یا ترکیبی از چند عامل سوسپانسیون کننده در فاز پراکنده‌ی سوسپانسیون به طور یکنواخت باقی می‌ماند. به طور کلی، سیستم‌های پراکنده بر حسب اندازه‌ی ذره‌ای فاز پراکنده به سه گروه سیستم‌های کلوییدی (μm 1-500)، سیستم‌های fine (μm 0/5-1) و سیستم‌های درشت (μm 1-100) تقسیم می‌شوند. قطر ذرات در سوسپانسیون‌های دارویی معمولاً بزرگتر از μm 0/1 می‌باشد و اگر سوسپانسیون، ویسکوزیته‌ی پائینی داشته باشد به وسیله‌ی میکروسکوپ می‌توان حرکات براونی ذرات را مشاهده کرد (1).

شبکه‌ی سست و آزاد بین ذرات در سوسپانسیون را فلوک می‌نامند. این شبکه به دنبال غلبه‌ی نیروهای جاذبه بر نیروهای دافعه‌ی بین ذرات ایجاد می‌شود. سیستم‌های فلوکوله دارای سرعت رسوب بالا هستند، زیرا هر واحد فلوک متشکل از تعداد زیادی ذره است که با یکدیگر واحد بزرگتری را تشکیل می‌دهند.

با توجه به ساختار و ماهیت سست فلوک‌ها، آنها در هنگام تکان دادن به آسانی پراکنده می‌شوند. از سوی دیگر، سیستم‌های دفلوکوله از ذرات ریزتری تشکیل شده‌اند که سرعت رسوب پایین‌تری دارند.

در سوسپانسیون آبی دارو - رزین می‌توان از عوامل سوسپانسیون کننده مثل HPMC و مشتقات سلولزی استفاده کرد. البته همراه آنها سورفکتانت‌هایی مثل اسپن 20 برای بهبود ترشوندگی به کار می‌روند (1).

راه‌های مختلفی جهت ساخت سوسپانسیون وجود دارد؛ از جمله استفاده از یک حامل ساختمانی جهت نگه داشتن ذرات دفلوکوله شده، کنترل کردن فلوکولاسیون از طریق جلوگیری از تشکیل کیک و یا ادغام این دو روش با یکدیگر در حین تهیه‌ی سوسپانسیون‌های پایدار دارویی. نشاسته، املاح آلزینات، مشتقات سلولز و کتیرا از جمله ترکیبات پلیمری هستند که می‌توان آنها را به منظور کنترل فلوکولاسیون به کار برد. مولکول‌های خطی به همراه شاخه‌های جانبی آنها یک شبکه‌ی ژل مانند در داخل سیستم ایجاد می‌کنند و در سطح ذرات فاز پراکنده جذب می‌شوند و ذرات را به وضعیت فلوکوله در می‌آورند. این پلیمرها که از طریق تشکیل پل بین ذرات عمل می‌کنند، بالاترین کارایی را در تشکیل فلوک‌ها دارند (1).

پایداری فیزیکی یک سوسپانسیون دارویی عبارت است از شرایطی که در آن ذرات فاز پراکنده با یکدیگر تجمع نیافته و نیز به طور یکنواخت در سرتاسر سیستم پخش گردیده باشند. از آنجا که این وضعیت ایده‌آل به ندرت تحقق می‌یابد بایستی اضافه نمود که ذرات پراکنده چنانچه ته نشین شدند، با تکان دادن ملایم مجدداً پراکنده گردند (2). رزین‌های تعویض یون پلیمرهای نامحلول در آب با اتصالات عرضی و حاوی گروه‌های عاملی قابل یونیزه می‌باشند. دارو به وسیله‌ی یک واکنش تبدیلی در رزین بارگیری می‌شود و کمپلکس رزین - دارو که رزینات نامیده می‌شود، به وجود می‌آید (1). این تبادل یون یک فرایند برگشت پذیر است که در آن یون‌های هم‌بار بین مایع و جامد تعویض می‌شوند (1).

مطالعات بسیاری عملکرد مثبت و تأثیرگذار رزین‌های تعویض کننده را در سیستم‌های دارو رسانی اثبات کرده‌اند. مزایای استفاده از رزین‌های تعویض کننده‌ی یون در داروسازی عبارتند از: پوشاندن طعم داروها، کمک در فرایند پودری شدن، افزایش پایداری دارو، کاهش عوارض ناشی از یک سری داروها مثل کاهش تهوع، جهت ایجاد اشکال آهسته‌ی رهش و تولید فرآورده‌های

سوسپانسیون با کمترین نشت ماده‌ی دارویی به حامل در طی نگهداری (1 و 2 و 5).

در این طرح تلاش شده است که یک عامل سوسپانسیون کننده‌ی مناسب برای تهیه‌ی شکل دارویی خوراکی از رزین‌های تعویض‌کننده‌ی یون ارائه شود.

روش

در ابتدا رزین آمبرلایت IPR64 با استفاده از آب دو بار تقطیر و الکال شسته و در مجاورت با اسید کلریدریک 1مولار و سود 1مولار به‌طور متوالی احیا شد.

پلیمرهای HPMC و HEC و همچنین صمغ گزانتان به‌عنوان عامل سوسپانسیون‌کننده انتخاب شدند و مورد ارزیابی قرار گرفتند. پلیمرهای HEC و HPMC در غلظت‌های 0/001، 0/01، 0/1، 1، 2، 3، 4 و 5 درصد و صمغ گزانتان در غلظت‌های 0/1، 0/2، 0/3، 0/4، 0/5 و 0/6 درصد به‌کار برده شدند. در تهیه‌ی کلیه‌ی محلول‌ها از آب دو بار تقطیر حاوی توین 20 (به‌عنوان ترک‌کننده) و متیل پارابن هر کدام به میزان 0/1 درصد استفاده شد. ابتدا پلیمرها در آب گرم حل و بعد از هیدراته شدن و یکنواختی محلول با آب سرد به حجم رسانده شدند و با استفاده از حامل‌های ساخته‌شده از رزین‌های آمبرلایت با غلظتی معادل 1/2 درصد سوسپانسیون‌هایی تهیه گردید. از هر فرمولاسیون 3 نمونه تهیه شد. فرمولاسیون‌های ساخته‌شده جهت بررسی در دما و شرایط آزمایشگاه نگهداری شدند.

برای محاسبه‌ی حجم ته‌نشینی، حجم رسوب نمونه‌ها در زمان ساخت و 14 روز پس از ساخت، اندازه‌گیری شد. نسبت حجم ته‌نشین به حجم اولیه‌ی سوسپانسیون، حجم ته‌نشینی (F) در نظر گرفته می‌شود. مایع بالای رسوب از نظر کدورت یا شفاف بودن بررسی شد و وضعیت گزارش گردید (1). برای بررسی سهولت پراکندگی،

استوانه‌ی مدرج حاوی سوسپانسیون را بین دو کف دست نگه داشته و 180 درجه می‌چرخانیم. این عمل آن‌قدر تکرار شد تا سوسپانسیون کاملاً یکنواخت گردید. تعداد دفعاتی که این عمل صورت گرفت تا سوسپانسیون کاملاً پراکنده شود عدد سهولت پراکندگی (N) در نظر گرفته شد. درجه‌ی فلوکولاسیون فرمولاسیون‌ها نیز محاسبه شد. این فاکتور یک پارامتر مناسب‌تر، جهت مقایسه‌ی سیستم‌های فلوکوله است. درجه‌ی فلوکولاسیون عبارت است از نسبت رسوب سوسپانسیون فلوکوله‌شده به حجم رسوب سوسپانسیون دفلوکوله.

نتایج

پلیمرهای HPMC و HEC با غلظت‌های 0/001، 0/01، 0/1، 1، 2، 3، 4 و 5 درصد و همچنین صمغ گزانتان با غلظت‌های 0/0/2/1، 0/3، 0/4، 0/5 و 0/6 درصد برای یافتن عامل سوسپانسیون‌کننده‌ی مناسب مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج به‌دست‌آمده از اندازه‌گیری حجم ته‌نشینی F، سهولت پراکندگی N و وضعیت مایع بالای رسوب فرمولاسیون‌های ساخته‌شده در جدول‌های 1 تا 3 ارائه شده است. سه غلظت 0/001، 0/01 و 0/1 حجم ته‌نشینی بسیار کم و مایع بالایی کاملاً شفاف بود، ولی رسوب ایجادشده به‌راحتی پراکنده می‌شد. در غلظت‌های بالاتر حجم ته‌نشینی افزایش یافته و حتی در غلظت 5 درصد به 94 درصد رسیده، اما به‌دلیل ویسکوزیته‌ی بالا حتی تا 200 بار تکان داده، پراکندگی در فرمولاسیون‌ها امکان‌پذیر نبود.

غلظت‌های 0/5 و 0/6 گزانتان حجم ته‌نشینی 100 درصد داشتند و پس از 2 بار چرخاندن ظرف کاملاً پراکنده شد و هیچ رسوبی دیده نشد. همچنین غلظت 0/4 درصد نیز حجم رسوب معادل 98 درصد داشت که میزانی مناسب برای یک سوسپانسیون ایده‌آل است.

جدول شماره‌ی 1: نتایج بررسی خصوصیات فیزیکی فرمولاسیون‌های تهیه‌شده با پلیمر HPMC ($M \pm SD$)

درجه‌ی فلوکولاسیون (β درصد)	سهولت پراکندگی (N)	حجم ته‌نشینی (F درصد)	مایع بالای رسوب	غلظت عامل سوسپانسیون- کننده (W/V درصد)
3	2 ± 0	کمتر از 8	شفاف	0/001
3	2 ± 0	کمتر از 8	شفاف	0/01
3	$2 \pm 0/57$	کمتر از 8	شفاف	0/1
4	$45 \pm 0/57$	8 ± 1	کدر	1
6	بیش از 100	12 ± 1	کدر	2
6	پراکنده نشد	12 ± 1	کدر	3
30	پراکنده نشد	60 ± 2	کدر	4
30	پراکنده نشد	60 ± 2	کدر	5

جدول شماره‌ی 2: نتایج بررسی خصوصیات فیزیکی فرمولاسیون‌های تهیه‌شده با پلیمر HEC ($M \pm SD$)

درجه‌ی فلوکولاسیون (β درصد)	سهولت پراکندگی (N)	حجم ته‌نشینی (F درصد)	مایع بالای رسوب	غلظت عامل سوسپانسیون- کننده (W/V درصد)
3	1	کمتر از 8	شفاف	0/001
3	1	کمتر از 8	شفاف	0/01
3	1	کمتر از 8	شفاف	0/1
14	5	28 ± 1	شفاف	1
23	7	46 ± 2	شفاف	2
33	بیش از 200	66 ± 2	شفاف	3
40	بیش از 200	80 ± 3	شفاف	4
47	بیش از 200	94	شفاف	5

جدول شماره‌ی 3: نتایج بررسی خصوصیات فیزیکی فرمولاسیون‌های تهیه‌شده با صمغ گزانتان ($M \pm SD$)

درجه‌ی فلوکولاسیون (β درصد)	سهولت پراکندگی (N)	حجم ته‌نشینی (F درصد)	مایع بالای رسوب	غلظت عامل سوسپانسیون- کننده (W/V درصد)
10	1	20 ± 2	شفاف	0/1
12	1	24 ± 2	شفاف	0/2
18	1	36 ± 2	کدر	0/3
49	3	98 ± 3	کدر	0/4
50	2	100 ± 3	-	0/5
50	2	100 ± 3	-	0/6

بحث

بهترین خصوصیات فیزیکی را داشته، به‌طوری‌که از بین عوامل سوسپانسیون‌کننده‌ی مورد بررسی بیشترین درصد

اکبری و همکارانش برای پوشاندن طعم از رزین تعویض یون استفاده کردند. سوسپانسیون تهیه‌شده از صمغ گزانتان

پخش مجدد شده است. با توجه به نتایج به دست آمده، صمغ گزانتان به عنوان عامل سوسپانسیون کننده ی مناسب انتخاب شد. از بین درصدهای مختلف تهیه شده غلظت های 0/4 ، 0/5 و 0/6 درصد گزانتان برگزیده شدند. این سه فرمولاسیون دارای بالاترین حجم رسوب بودند و پخش مجدد در آنها به سهولت انجام می شد. بالا بودن حجم ته نشینی در سوسپانسیون های حاوی گزانتان و همچنین سهولت پخش مجدد می تواند نشانه ای از فلوکوله بودن سیستم باشد که در غلظت های بالا، همراهی مکانیزم فلوکولاسیون و حامل ساختمانی به طور همزمان توانسته است حجم ته نشینی را به 100 درصد افزایش دهد؛ بدون اینکه خللی در سهولت پراکندگی ایجاد نماید.

پس تهیه ی سوسپانسیون های حاوی رزین های تعویض یون با این غلظت ها از صمغ گزانتان ویژگی های مناسب داشته اند و برای تهیه ی سوسپانسیون ها در صنعت داروسازی می توان از آن ها استفاده کرد.

حجم ته نشینی را داشته و پخش مجدد آن نیز به راحتی صورت گرفته است (1). همچنین در تحقیقی مشابه که توسط بی هایس (Bhise) و همکارانش انجام شد سوسپانسیون حاوی رزین بارگیری شده توسط داروی آمبروکسول را با استفاده از غلظت های مختلف صمغ گزانتان و سوکروز و سوربیتول تهیه کردند و در این تحقیق سوسپانسیون تهیه شده با غلظت 0/3 درصد گزانتان و سوربیتول و سوکروز 40 درصد دارای خصوصیات فیزیکی و سهولت پراکندگی مناسب بوده است (1). سوسپانسیون های تهیه شده با استفاده از HPMC و HEC در غلظت های پایین حجم رسوب کمی داشته و ذرات به سرعت رسوب کرده و تشکیل کیک می دهند. اما در غلظت های بالا از این پلیمرها ویسکوزیته افزایش می یابد، طبق قانون استوک افزایش ویسکوزیته باعث کاهش سرعت رسوب می شود.

افزایش ویسکوزیته در این فرمولاسیون ها به دلیل کاهش سرعت جریان یابی و سیالیت حامل باعث ایجاد مشکل در

References

- 1- Akbari BV, Patel BP, Dholakiya RB, Shiyani BG, Lodhiya DJ. Development and evaluation of taste masked suspension of prokinetic agent by using ion exchange resin. *Int J PharmTech Res* 2010;2(1):240-5.
- 2- Hiestand EN. Theory of coarse suspension formulation. *J Pharm Sci* 1964;53:1-18.
- 3- Kawashima Y, Iwamoto T, Niwa T, Takeuchi H, Itoh Y. Preparation and characterization of a new controlled release ibuprofen suspension for improving suspendability. *Int J Pharm* 1991;75:25-36.
- 4- Wilding IR, Davis SS, Steed KP, Sparrow RA, Westrup JM, Hemenstall JM. Gastrointestinal transit of a drug-resinate administered as an oral suspension. *Int J Pharm* 1994;101(3):263-8.
- 5- Alexander KS, Haribhakti RP, Parker GA. Stability of acetazolamide in suspension compounded from tablets. *Am J Hosp Pharm* 1991;47:1241-4.
- 6- Borodkin S, Sundberg DP. Polycarboxylic acid Ion-exchange resin absorbates for taste coverage in chewable tablets. *J Pharm Sci* 1971;60(10): 1523-7.
- 7- Borodkin S. Ion exchange resins and sustained release. In: Swarbrick J, editor. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2007. p. 203-16.
- 8- Cherng-ju K. Controlled release dosage form design. Lnsncanster: Technomic Pub. Co.; 2000.
- 9- Torres D, Boado L, Blanco D, Vila-Jato JL. Comparison between aqueous and non-aqueous solvent evaporation methods for microencapsulation of drug-resin complexes. *Int J Pharm* 1998;173(1):171-82.
- 10- Blase CM, Shah MN. Taste masked pharmaceutical suspensions for pharmaceutical actives. *Eur Pat Appl* 1993;7.
- 11- Shah KP, Chafetz L. Use of sparingly soluble salts to prepare oral sustained release suspensions. *Int J Pharm* 1994;109(3):271-81.
- 12- Bhise MR, Thenge RR, Mahajan KG, Adhao VS, Kadam MS. Formulation and evaluation of sustained release suspension of Ambrox, Hcl using ion exchange resin. *Int J PharmTech Res* 2009;1(4):1322-5.

Selection of suitable suspending agent for preparation of liquid oral dosage form using ion-exchange resin

Maryam Kouchak¹, Zahra Ramezani², Farid Bagheri^{3*}, Sahar Changizi³

1- Associate professor,
Department Pharmaceutics,
School of Pharmacy,
Nanotechnology Research
Center, Ahvaz Jundishapur
University of Medical
Sciences, Ahvaz, Iran.

2- Associate professor,
Department of Pharmaceutical
Chemistry, School of
Pharmacy, Nanotechnology
Research Center, Ahvaz
Jundishapur University of
Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

3- Pharm D student, School of
Pharmacy, Student Research
Committee, Ahvaz Jundishapur
University of Medical Sciences
Ahvaz, Iran

*Corresponding Author:
Farid Bagheri, School of
Pharmacy, Ahvaz Jundishapur
University of Medical Sciences
Ahvaz, Iran.
Tell: 09380385271
Email:farid.bagheri@ymail.com

Abstract

Background: The goal of this study was the selection of a suitable suspending agent to prepare a stable oral suspension for drug delivery by ion-exchange resins. Suspending agents are used to increase the viscosity of the media to maintain uniform dispersion during storage.

Methods: To select the best suspending agent, some formulations with different concentration of HEC, xanthan gum and HPMC were prepared and evaluated for physicochemical characteristics such as sedimentation volume and redispersibility.

Results: Prepared suspensions by HEC and HPMC as suspending agents in low concentrations had low sedimentation volumes and increasing in concentration caused to enhance in sedimentation volume but the redispersibility was difficult. The prepared suspensions using xanthan gum have good sedimentation volume and redispersibility.

Conclusion: In suspensions prepared by HPMC and HEC, enhancement in concentration caused to increase in viscosity and to be difficult redispersibility that is in according to stock's law which the more viscosity the lower sedimentation rate. Prepared formulation using xanthan gum contrast with low concentrations, in high concentrations had good sedimentation volumes and ease of redispersibility due to form a flocculating system.

Keyword: suspension, ion exchange resin, xanthan gum

Accepted: 22.05.2012

Received: 06.06.2012