

# بررسی عوامل موثر بر پایداری و کاهش رشد کریستالی در سوسپانسیون کلرامفنیکل پالمیتات

دکتر مجید سعیدی<sup>۱</sup>، دکتر ناصر دلال پورمحمدی<sup>۲</sup>، دکتر جواد فرید<sup>۳</sup>

**Title:** Evaluation of formulation additives' effect on stability and inhibition of crystal growth in Chloramphenicol palmitate suspension

**Authors:** Madjid Saeedi<sup>1</sup>, Naser Dallal-poor Mohammadi<sup>2</sup>, Djavad Farid<sup>3</sup>

**Abstract :** Suspensions are an important class of pharmaceutical dosage forms. These disperse systems present much formulation, stability, manufacturing and packaging challenges.

For evaluation of excipient's effect on suspension stability, different formulations were prepared. These preparations composed of 5.22 g/100cc chloramphenicol palmitate (as drug model) and different amounts of NaCMC, propylene glycol, Tween 80, polyvinyl pyrrolidone (PVP), Bovine serum albumin (BSA) and preserved water (Qs).

The results showed a critical amount of suspending agent (0.4%), surfactant (0.4-0.5%) and vehicle (20-22.5%) for preparing a stable suspension. PVP and BSA showed an inhibition effect on crystal growth after freeze-thaw cycling technique.

**Keywords:** Suspension, Crystal growth stability, Chloramphenicol palmitate, PVP, BSA.

---

۱- استادیار دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، Sari، Iran

۲- Pharm.D.، Tabriz، Iran

دکتر داروساز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۳- استاد فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

## خلاصه

سوسپانسیونها از جمله اشکال دارویی مهم در داروسازی می باشند. این سیستم های پراکنده از دیدگاه فرمولاسیون، پایداری، تولید و بسته بندی، دارای نکات قابل توجهی می باشند. جهت بررسی اثر عوامل مختلف فرمولاسیون بر پایداری سوسپانسیون و مهار رشد کریستالی فرآورده های متعددی تهیه گردید. هر فرمولاسیون حاوی ۵/۲۲ گرم (به ازای ۱۰۰ سی سی فرآورده) از کلرامفنیکل پالمیتات به عنوان داروی مدل، و مقدار ثابتی از بافر فسفات بود؛ و مقادیر متفاوت از سدیم کربوکسی متیل سلولز (NaCMC)، پروپیلن گلیکول، توئین ۸۰، پلی وینیل پیرولیدون (PVP)، آلبومین سرم گاوی (BSA) به عنوان اجزای فرمولاسیون مورد استفاده قرار گرفت. حجم فرآورده توسط آب محافظت شده به ۱۰۰ سی سی رسانده شده و با استفاده از اسید سیتریک pH فرآورده در محدوده ۶ تنظیم گردید. نتایج حاصل بیانگر وجود یک مقدار بحرانی برای NaCMC (۰/۴٪)، سورفکتانت غیر یونی (۰/۵ - ۰/۴٪) و حامل (۲۲/۵ - ۲۰٪) جهت دست یابی به یک فرمولاسیون پایدار بود. همچنین کاربرد پوویدون و آلبومین سرم گاوی، در مقدار مشخص، اثرات مناسبی از مهار رشد کریستالی را در مطالعه میکروسکوپی پس از آزمون ذوب و انجماد دوره ای نشان داد.

گل واژه گان: سوسپانسیون، رشد کریستالی، پایداری، کلرامفنیکل پالمیتات، پلی وینیل پیرولیدون، آلبومین سرم گاوی

## مقدمه

نمی باشد، بلکه سعی او معطوف بر کاهش سرعت رسوب ذرات و تسهیل بازپراکنش فاز جامد در فاز پیوسته است (۴). سیستم های پراکنده فوق با مشکلات متعددی همچون تشکیل رسوب سخت (Cake) که به سختی باز پراکنده می شود، رشد اندازه ذره ای که بدنبال انحلال و تبلور دوباره ذرات ایجاد می شود، و چسبیدن ذرات به ظروف بسته بندی که در برخی موارد مشاهده می شود مواجه هستند (۵).

اندازه ذره ای از عوامل تعیین کننده کیفیت فرآورده می باشد زیرا توزیع اندازه ذرات و خواص فیزیکوشیمیایی دارو، عامل بسیار مهمی در ارزیابی ظاهر محصول، سرعت ته نشینی، حلالیت دارو،

سوسپانسیون ها، نوع خاصی از سیستم های پراکنده می باشد که در آن ذرات جامد خشن نامحلول، به عنوان فاز داخلی یا فاز ناپیوسته، به طور یکنواخت در یک محیط مایع غالباً آبی، به عنوان فاز خارجی یا پیوسته، پراکنده شده اند (۱ و ۲). یک سوسپانسیون مایه سیستم مناسبی برای تجویز یک داروی نامحلول یا کم محلول در آب است. سطح وسیع ذرات دارویی پراکنده شده، توانایی بالایی را برای انحلال و بدنبال آن جذب دارو فراهم می آورد (۳). از دیدگاه ترمودینامیک، سوسپانسیون یک سیستم ناپایدار و محکوم به شکست می باشد. بدین جهت بیشترین توجه یک فرمولاتور حذف کامل مسئله جدایی فارها

از جمله موادی هستند که سبب کاهش رشد کریستالی در سوسپانسیون می گردند (۱۵-۱۳).

از جمله عوامل دیگری که در فرمولاسیون یک سوسپانسیون بعنوان یکی از عوامل موثر در پایداری سیستم مورد استفاده قرار می گیرد، کاربرد الکترولیت در مقادیر بسیار جزئی می باشد. الکترولیت ها با بارهای الکتریکی متفاوت جهت طراحی فرمولاسیون سوسپانسیونها مورد بررسی قرار گرفته اند و تأثیر آنها در مقادیر جزئی مد نظر می باشد (۴ و ۱۶).

در همین راستا در این پژوهش به بررسی نقش مقدار ماده سوسپانسیون کننده، اندازه ذره ای دارو، مقدار توئین ۸۰، میزان پروپیلن گلیکول، به عنوان اجزاء فرمولاسیون، بر پایداری سوسپانسیون کلرامفنیکل پالمیتات، و همچنین تأثیر پلی وینیل پیرولیدون بر رشد کریستالی در فرمولاسیونهای فوق پرداخته شده است.

### روش کار

جهت بررسی نقش عوامل موثر بر پایداری سوسپانسیون، از پودر کلرامفنیکل پالمیتات (تهیه شده از کارخانه داروسازی الحاوی) به عنوان داروی مدل استفاده گردید. ملح پالمیتات کلرامفنیکل حلالیت کمی در آب دارد و با دوز ۵۰ میلی گرم بازاء هر کیلوگرم وزن بدن، بویژه برای کودکان تجویز می شود (۱۷). NaCMC (Medium viscosity) تهیه شده از شرکت الحاوی) به عنوان سوسپانسیون کننده، پروپیلن گلیکول، پتاسیم دی هیدروژن فسفات، سدیم هیدروکساید، توئین ۸۰، متیل پارابن، پروپیلن پارابن و پلی وینیل پیرولیدون (با جرم مولکولی ۲۵۰۰۰ دالتون) و اسید سیتریک که همگی ساخت شرکت Merck آلمان بودند (Bovine Serum Albumin) BSA ساخت شرکت Raritan

جذب دارو در داخل بدن، قابلیت بازپراکنش و پایداری سوسپانسیونهای دارویی محسوب می شود (۶). با عنایت به این امر که ممانعت کامل از ته نشینی ذرات در طی مدت طولانی بندرت امکان پذیر است تغییر ابعاد اندازه ذرات می تواند به عنوان یکی از عوامل موثر بر پایداری سیستم سوسپانسیون مد نظر قرار گیرد. بدیهی است با استفاده از مواد پلیمری و ماکرومولکولهای طبیعی و صناعی می توان ناروانی فاز پیوسته را تغییر داد و بدین شکل می توان سرعت ته نشینی ذرات را کاهش داد. علاوه بر این پلیمرها با تشکیل پل بین ذرات می توانند به پایداری سیستم کمک نمایند (۲). ماکرومولکولهای NaCMC، آویسل، HPMc، MC، HEC، انواع کربوپل و برخی صمغ های طبیعی نظیر کنیرا، صمغ عربی، از جمله موادی هستند که به عنوان سوسپانسیون کننده مورد استفاده قرار می گیرند (۷ و ۸).

استفاده از حامل های مختلف نیز سبب تأثیر بر پایداری سیستم می شود. گلیسرین، پلی اتیلن گلیکول و پروپیلن گلیکول از جمله این مواد می باشند (۴ و ۹). همچنین با توجه به ویژگیهای فیزیکی سوسپانسیون به عنوان یک سیستم پراکنده، استفاده از عوامل مختلف جهت تر نمودن ذرات حائز اهمیت است. بدین منظور مقادیر مختلف از حاملهای ذکر شده یا کاربرد سورفکتانتهای غیر یونی نظیر توئین ۸۰ می تواند مفید باشد (۱۰ و ۱۱).

هنگامیکه یک سوسپانسیون به حالت اشباع می رسد، تغییرات جزئی در دمای محیط در حین نگهداری سبب کریستال شدن مجدد و افزایش ابعاد کریستالهای ذرات دارو می گردد که این امر اصطلاحاً رشد کریستالی یا رشد اسوالدی نامیده می شود (۴). بررسی میکروسکوپی از جمله ساده ترین روشها برای بررسی رشد کریستالی است (۱۲). سورفکتانتهای غیر یونی از جمله توئین ۸۰، توئین ۲۰، سدیم لوریل سولفات، پلی وینیل پیرولیدون و استرهای سوکروز

به آن افزوده گردید تا کلرامفنیکل پالمیتات رسوب کند. مجموعه به مدت یکساعت با همان دور بهم زده شد تا سوسپانسیون حاصل شود، سپس pH نهایی با استفاده از اسید سیتریک در محدوده ۶ تنظیم شد و با آب مقطر به حجم رسانده شد.

از هر فرمول سه سری ساخته شد و در داخل استوانه های مدرج یکسان پر شد و درب آنها کاملاً توسط پارافیلیم بسته شد و در یک محل ثابت نگهداری گردید. بررسی های پایداری از نظر ارزش F، مقدار دفعات بازپراکنش (با زاویه ۳۶۰ درجه)، تشکیل کیک در زمانهای ۲ و ۵ ماه پس از ساخت انجام پذیرفت و پنج فرمولاسیون انتخابی مورد آزمایش ذوب و انجماد دوره ای قرار گرفتند.

بدین منظور پنج فرمولاسیون انتخاب شده برای ۴ مرتبه، به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۱۰- درجه سانتیگراد منجمد و سپس ذوب شدند و در زیر میکروسکوپ مورد بررسی قرار گرفتند.

### نتایج

با توجه به مواد مورد استفاده، فرمولاسیون های F1 تا F21 مورد مطالعه قرار گرفتند. اجزاء فرمولاسیونهای فوق در جدول ۱ مشاهده می شود

بررسی های انجام شده نشان داد که از بین ۲۱ فرمولاسیون مورد بررسی، ۷ مورد فاقد پایداری کافی بوده و پیش از رسیدن به انتهای مدت ۲ ماه از مطالعه خارج شدند. پس از این ۲ ماه نیز بررسی ها ادامه یافت که پس از مدت ۵ ماه همراه با حذف ۷ فرمولاسیون دیگر از سری مورد مطالعه بود.

آمریکا به عنوان اجزاء فرمولاسیون مورد استفاده قرار گرفتند.

جهت تعیین اندازه ذره ای دارو از الکهای استاندارد با US Mesh No. معادل ۸۰، ۱۰۰، ۲۰۰ (ساخت Retseh آلمان) استفاده گردید. جهت ساخت سوسپانسیون ها از هم زن دیجیتال مدل Ika ساخت آلمان استفاده شد. برای بررسی رشد کریستالی نیز از میکروسکوپ استفاده گردید.

با توجه به مقدار دوزاژ کلرامفنیکل (۱۵۰ میلی گرم در ۵ میلی لیتر سوسپانسیون) مقدار ملح کلرامفنیکل پالمیتات در هر فرمولاسیون معادل ۵/۲۲ گرم در هر ۱۰۰ میلی لیتر محاسبه گردید. پس از تعیین اندازه ذره ای مورد نظر از دارو فرمولاسیون سه روش ترسیب صورت پذیرفت.

جهت تهیه فاز سرد، مقدار شخصی از NaCMC همراه با ۱۴ میلی لیتر بافر فسفات (با pH = ۸ که به روش USP تهیه شده بود) و مقدار مشخصی از آب مقطر محافظت شده توسط متیل پارابن و پروپیل پارابن، به مدت ۱ ساعت با دور ۸۰۰ توسط هم زن توربینی مخلوط گردید و پس از گذشت ۲۴ ساعت (جهت هیدراته شدن پلیمر) مجدداً یکساعت با همان دور بهم زده شد.

برای تهیه فاز گرم، کلرامفنیکل پالمیتات با پروپیلن گلیکول و توئین ۸۰، مخلوط شد و توسط بن ماری دمای آن به ۸۰ درجه سانتیگراد رسانیده شد و پس از اختلاط کامل به صورت یک مایع روغنی شکل زرد رنگ درآمد.

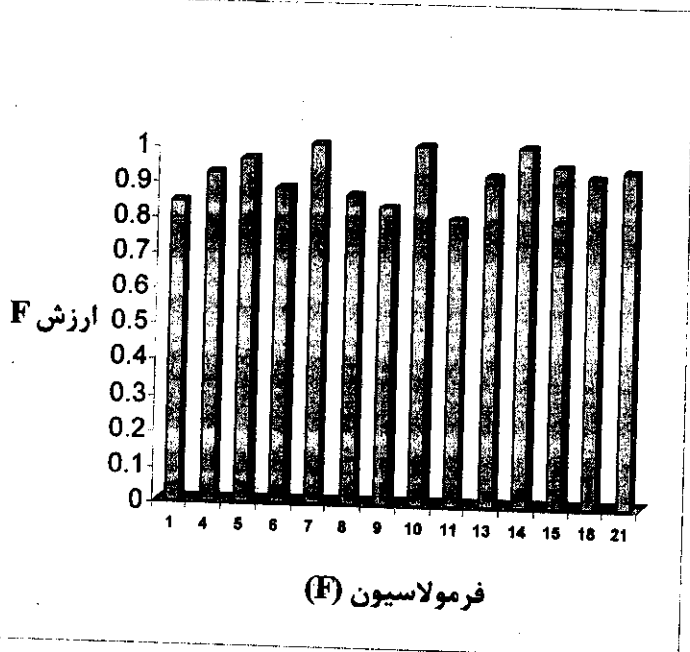
جهت تهیه سوسپانسیون، در حالی که فاز سرد توسط هم زن با دور ۸۰۰ بهم زده می شد، فاز گرم بتدریج

جدول ۱: اجزاء فرمولاسیون در سوسپانسیونهای مورد بررسی (در حجم ۱۰۰ سی سی)

BSA (mg)	PVP (ppm)	پروپیلن گلیکول (گرم)	توتین ۸۰ (گرم)	اندازه ذره ای دارو ( $\mu\text{m}$ )	NaCMC گرم	کد
-	-	۲۰	۰/۵	۱۷۷	۰/۴	F1
-	-	۲۰	۰/۵	۱۷۷	۰/۳	F2
-	-	۲۰	۰/۵	۱۷۷	۰/۵	F3
-	۵۰	۲۰	۰/۵	۱۷۷	۰/۴	F4
۸۰	-	۲۰	۰/۵	۱۷۷	۰/۴	F5
-	-	۲۰	۰/۴	۱۴۹	۰/۴	F6
-	-	۲۰	۰/۳	۱۴۹	۰/۴	F7
-	-	۲۰	۰/۶	۱۴۹	۰/۴	F8
-	-	۲۰	۰/۵	۱۴۹	۰/۴	F9
-	-	۲۰	۰/۵	۷۴	۰/۴	F10
-	-	۲۰	۰/۳	۷۴	۰/۵	F11
-	-	۱۷/۵	۰/۵	۱۴۹	۰/۴	F12
-	-	۲۲/۵	۰/۵	۱۴۹	۰/۴	F13
۸۰	۵۰	۲۰	۰/۵	۱۴۹	۰/۴	F14
-	۳۰	۲۰	۰/۵	۱۴۹	۰/۴	F15
-	-	۲۰	۰/۵	۱۴۹	۰/۳	F16
-	۱۰۰	۲۰	۰/۵	۱۴۹	۰/۳	F17
-	-	۲۰	۰/۵	۷۴	۰/۶	F18
-	-	۲۰	۰/۵	۱۴۹	۰/۵	F19
-	۱۰۰	۲۰	۰/۵	۱۴۹	۰/۵	F20
-	-	۲۰	۰/۵	۷۴	۰/۵	F21

\* مقدار دارو در همه فرمولاسیونها معادل ۵/۲۲ گرم، مقدار بافر فسفات ۱۴ میلی لیتر بود و حجم کل با آب مقطر محافظت شده

به ۱۰۰ سی سی رسانده شد.

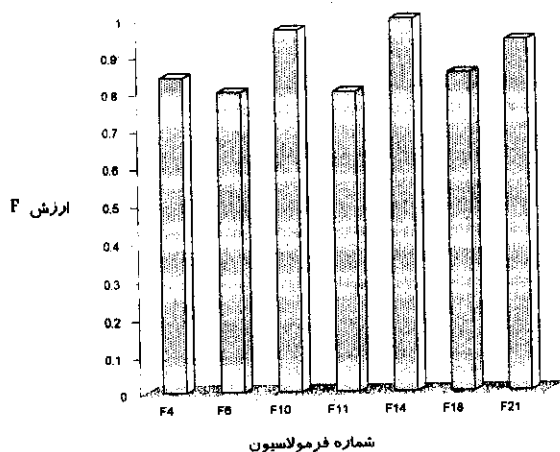


نتایج حاصل در جدول شماره ۲ مشاهده می شود. همچنین نمودارهای شماره ۱ و ۲ مقایسه ارزش F در سوسپانسیونهای مورد مطالعه را نشان می دهد.

نتایج حاصل از آزمون ذوب و انجماد دوره ای بر روی فرمولاسیونهای F4، F10، F11، F14، F21 نشان می دهد که فرمولاسیونهای دارای BSA و PVP رشد کریستالی کمتری دارند. میزان رشد کریستالی در فرمولاسیونهای F10، F11، F21 به وضوح در زیر میکروسکوپ مشاهده گردید.

نمودار شماره ۱: نتایج حاصل از تعیین ارزش F پس از دو ماه بررسی سوسپانسیونهای تهیه شده

جدول ۲: نتایج حاصل از بررسی ویژگی سوسپانسیونهای تهیه شده، ۲ و ۵ ماه بعد از ساخت



نمودار شماره ۲: نتایج حاصل از تعیین ارزش F پس از پنج ماه بررسی سوسپانسیونهای تهیه شده

کد فرمولاسیون	۲ ماه پس از ساخت		۵ ماه پس از ساخت	
	ارزش F	دفعات بازپراکنش	ارزش F	دفعات بازپراکنش
F1	۰/۸۴	۱۰		
F4	۰/۹۲	۳	۰/۸۴	۱۰
F5	۰/۹۶	۳		
F6	۰/۸۸	۳	۰/۸	۱۰
F7	۱	۲۴		
F8	۰/۸۶	۴		
F9	۰/۸۳	۱۳		
F10	۱	۱	۰/۹۷	۲
F11	۰/۸	۴	۰/۸	۱۰
F13	۰/۹۲	۴		
F14	۱	۶	۱	۲۰
F15	۰/۹۵	۳		
F18	۰/۹۲	۴	۰/۸۵	۱۰
F21	۰/۹۴	۲	۰/۹۴	۲

متغیری را آشکار می سازد. مقایسه فرمولاسیون های F1 و F10 با مقادیر مساوی از اجزاء مختلف فرمولاسیون و تفاوت در اندازه ذره ای نشان می دهد که این تغییر سبب می گردد تا ارزش F در فرمولاسیون F1 از مقدار ۰/۸۴ به ۱ در فرمولاسیون F10، پس از دو ماه بررسی برسد، همچنین دفعات بازپراکنش نیز تفاوت قابل ملاحظه ای را نشان می دهد. بنابراین لزوم توجه به اندازه ذره ای بیشتر جلوه گر می گردد.

از دیدگاه دیگر بررسی فرمولاسیونهای فوق از نظر میزان پلیمر و تأثیر آن بر پایداری حکایت از وجود یک غلظت بحرانی برای NaCMC دارد. همانگونه که مشخص می باشد مقادیر کمتر از این میزان بحرانی سبب عدم ایجاد یک سوسپانسیون پایدار و مناسب می گردد. به گونه ای که در یک مطالعه مشخص گردید مقدار ۰/۱ درصد از پلیمر توانایی ایجاد یک

## بحث

مقایسه فرمولاسیون های F1، F2، F3 نشان می دهد که در اندازه ذره ای کمتر از ۱۷۷ میکرومتر، تغییر مقدار NaCMC نتایج متغیری را نشان می دهد. در فرمولاسیونهای F9، F16، F19 با اندازه ذره ای کمتر از ۱۴۹ میکرومتر کلرامفنیکل پالمیتات، هیچیک از سوسپانسون های مورد مطالعه تا مدت ۲ ماه بررسی، پایدار نماندند. ولی در اندازه ذره ای کمتر از ۷۴ میکرومتر از دارو، بررسی فرمولاسیونهای F10، F18، F21 نیز حکایت از این امر دارد که در میزان بحرانی ۰/۴ درصد از پلیمر بهترین نتیجه مشاهده می شود.

با توجه به نتایج فوق همانگونه که مشاهده می شود، علیرغم استفاده از روش ترسیب جهت تهیه سوسپانسیونهای مذکور، تغییر اندازه ذره ای نتایج

غلظت های ۱ - ۰/۰۱ درصد از سدیم لوریل سولفات (SLS) و ۱ - ۰/۰۰۰۱ درصد از پلی سوربات ۸۰ بر پایداری سوسپانسیون کاربامازین مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج حاصل بیانگر این امر بود که توئین ۸۰ در یک غلظت مشخص سبب پایداری سوسپانسیونهای مورد مطالعه می گردد. افزایش غلظت توئین نیز تنها سبب تغییر شکل کریستالهای رشد یافته در سیستم گردید. اما در خصوص SLS افزایش مقدار سورفکتانت تا میزان ۱ درصد سبب افزایش حلالیت دارو و افزایش میزان رشد کریستالی و ناپایداری سوسپانسیونهای مورد بررسی گردید (۱۵).

مقایسه فرمولاسیونهای F9، F12 و F13 با اجزاء فرمولاسیون یکسان و مقادیر متغیر از پروپیلن گلیکول نتایج متفاوتی را نشان می دهد. در این سری مقدار ۱۷/۵ درصد از پروپیلن گلیکول سوسپانسیون ناپایداری را ایجاد می کند ولی مقادیر حدود ۲۰ تا ۲۲/۵ درصد نتایج مطلوبتری را نشان می دهد. مطالعات انجام شده نیز بیانگر کاربرد مناسب پروپیلن گلیکول به عنوان حامل در تهیه سوسپانسیون می باشد (۱۹ و ۲۰). همچنین در مطالعه دیگری که در سال ۱۹۷۹ توسط Zatz انجام گرفت، مشخص گردید که مقدار پروپیلن گلیکول تأثیر مستقیم بر میزان فلوکولاسیون و پایداری سوسپانسیون دارد (۲۱).

مقایسه دو فرمولاسیون F1 و F4 با مقادیر فرمولاسیون مشابه و وجود ۵۰ ppm از PVP در F4 بیانگر افزایش پایداری در حضور پلی وینیل پیرولیدون می باشد. بررسی میکروسکوپی فرمولاسیون F15 نتیجه مناسبی را نشان نمی دهد و مقادیر ۱۰۰ ppm در فرمولاسیونهای F17 و F20 نیز تأثیری بر بهبود کیفیت سوسپانسیونهای مورد بررسی نداشته است. به عبارت بهتر مقادیر بحرانی از PVP می تواند مؤثر واقع شود. در مطالعه مشابهی که

فرآورده پایدار را ندارد و با جایگزین نمودن عوامل دیگر سعی بر پایدار نمودن فرآورده شده است (۱۸)، متعاقب این امر افزایش مقدار پلیمر سبب بالا رفتن میزان ویسکوزیته می شود به گونه ای که سوسپانسیون را از یک حالت قابل قبول خارج می سازد همانند آنچه در فرمولاسیونهای F3، F19 و F20 مشاهده گردید.

بررسی پایداری فرمولهای F10، F14، F11، F21 نشان می دهد که در دو فرمولاسیون نخست، مقدار پلیمر با میزان بحرانی ۰/۴ درصد، نتایج مناسبی را از دیدگاه ارزش F و تعداد دفعات بازپراکنش نشان می دهند. در فرمولاسیون F11 با افزایش مقدار پلیمر و کاهش ۰/۲ درصدی در میزان توئین ۸۰، یک سوسپانسیون مناسب و تا حدودی پایدار ایجاد شده است. به عبارت دیگر نوعی رابطه میان مقدار پلیمر و سورفکتانت مشاهده می شود. اما در فرمولاسیون F21 همراه با افزایش ۰/۱ درصدی در میزان NaCMC و رسیدن به مرز ۰/۵ درصدی از پلیمر، نتایج مناسبی را از نظر ارزش F و تعداد دفعات بازپراکنش نشان می دهد. تنها تفاوت در این فرمولاسیون کاهش اندازه ذره ای به مرز کمتر از ۷۴ میکرومتر است که این کاهش اندازه ذره ای سبب ایجاد پاسخ فوق شده است.

بررسی بر روی فرمولاسیونهای F6، F7، F8 و F9 نشان می دهد که تغییر مقدار توئین ۸۰ سبب تغییر پایداری و کیفیت سوسپانسیون مورد مطالعه می شود و بهترین نتیجه در اندازه ذره ای کمتر از ۱۴۹ میکرومتر، با ۰/۴ درصد پلیمر مشاهده می شود (فرمولاسیون F7). در مطالعات مشابه دیگر نیز تأثیر توئین ۸۰ بر پایداری فیزیکی سوسپانسیونها گزارش شده است (۱۱ و ۱۴). همانگونه که ملاحظه می گردد سورفکتانت های غیر یونی نیز دارای یک غلظت بحرانی در ایجاد سوسپانسیون پایدار می باشند. در مطالعه ای که توسط Luhtala انجام پذیرفت تأثیر

### نتیجه گیری

نتایج حاصل از این پژوهش بیانگر نقش اندازه ذرات در تهیه سوسپانسیون می باشد، به گونه ای که این امر حتی در تهیه به روش ترسیب نیز اعمال اثر می نماید. همچنین سوسپانسیون کننده، سورفکتانت غیریونی و حامل دارای مقادیر بحرانی برای تشکیل یک سوسپانسیون مناسب می باشند. کاربرد PVP نیز نتایج مطلوبی را در خصوص مهار رشد کریستالی نشان می دهد. همچنین در راستای کاربرد مواد طبیعی در مهار رشد کریستالی استفاده از BSA نیز حاکی از کاهش رشد کریستالی است که لزوم بررسی های بیشتری را نشان می دهد.

توسط Sato انجام گرفت، تأثیر PVP بر فعالیت از رشد کریستالی گزارش گردید (۲۲). مقایسه فرمولاسیون F5 و F1 با مقادیر مشابه و افزودن ۸۰ میلی گرم از آلبومین سرم گاوی به سوسپانسیون F5 نشان از بهبود کیفیت از نظر ارزش F و دفعات بازپراکنش نسبت به فرمولاسیون F1 دارد و تلفیق این مقدار از BSA به همراه PVP در فرمولاسیون F14 سبب بروز بهترین نتیجه از نظر پایداری فرآورده می گردد، به گونه ای که پس از ۵ ماه فرمولاسیون فوق دارای ارزش F معادل ۱ می باشد. همچنین بررسی میکروسکوپی پس از آزمون ذوب و انجماد دوره ای، کمترین میزان رشد کریستالی را در این فرمولاسیون نشان می دهد.

### References:

- 1- Martin A., Bustamante P., Chun A.H.C. Physical pharmacy. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, 477.
- 2- Falkiewicz M.J. in Pharmaceutical dosage forms: Disperse systems, Lieberman H.A., Banker G.S. Ed.; Marcel Dekker Inc., New York, 1996, 17.
- 3- Kayes F.B. in Pharmaceutics: The science of dosage form design, Aulton M.E. Ed.; Churchill Livingstone, Edinburg, 1988 106.
- 4- Patel N.K., Kennon L., Levinson R.S. in The theory and practice of industrial pharmacy, Lachman L., Lieberman H.A., Kanig J.L. Ed.; Lea & Febiger, Philadelphia, 1986, 479.
- 5- Florence A.T., Attwood D. Physicochemical principles of pharmacy, Macmillan press, London, 1988, 256.
- 6- Stout P.J., Khoury N., Howard S.A., Mauger J.W., Dissolution performance related to particle size distribution for commercially available prednisolone acetate suspensions, Drug development and industrial pharmacy, 1992, 18: 395 – 408.
- 7- El-Samaligy M.S., Amin S.Y., Gindy H.S. Formulation and evaluation of sucralfate suspension. Egyptian Journal of Pharm. Sci. 1994, 35: 365–381.



- 8- Kawashima Y., Iwamoto T., Nima T., Takeuchi H., Itoh Y. Preparation and characterization of a new controlled release ibuprofen suspension for improving suspendability. *Int., J. of Pharm.* 1991, 75: 25-35.
- 9- Bodmeier R., Chen H., Tyle P., Jarosz P. Pseudoephedrine HCl microspheres formulated into an oral suspension dosage form. *Journal of Controlled Release.* 1991, 15: 65-77.
- 10- Zatz J.L. Effect of formulation additives on flocculation of dispersions stabilized by a non-ionic surfactant. *International Journal of Pharmaceutics.* 1979, 4: 83-86.
- 11- Baveja S.K., Jindal K.C. Formulation of dry powder mixtures for reconstitution. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 1979, 41: 20-24.
- 12- Phillips E.M., Byron P.R., Dalby N.R. Axial ratio measurement for early detection of crystal growth in suspension-type metered dose inhalers. *Pharmaceutical Research.* 1993, 10: 454-456.
- 13- Ziller K.H., Rupprecht H. Control of crystal growth in drug suspensions. Part 1. Design of a control unit and application to acetaminophen suspensions. *Drug Development and Industrial Pharmacy.* 1988, 14: 2341-2370.
- 14- Ntawukulilyayo J.D., De-Smedt S.C., Demeester J., Remon J.P. Stabilization of suspensions using sucrose esters and law substituted n-octenylsuccinate starch-xanthan gum associations. *International Journal of Pharmaceutics.* 1996, 128: 73-79.
- 15- Luhtala S. Effect of sodium lauryl sulfate and polysorbate 80 on crystal growth and aqueous solubility of carbamazepine. *Acta Pharmaceutica Nordica.* 1992, 4: 85-90.
- 16- Hamza Y.E., Amin S.Y., Abdel-Gawad N. Influence of certain stabilizer on physical stability and rheology allopurinol suspension. *Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 1992, 33: 1045-1062.
- 17- Baldessarini R.J. in *The pharmacological basis of therapeutics*, Goodman Gilman A. Ed.; Mc. Graw-Hill, New York, 1996, 446-449.
- 18- Arditte I.H., Dalesio G.N., Iribarren N.A., Piccin E. Rheology applied to pharmaceutical dispersions. *Revista Farmaceutica.* 1969, 112: 199-216.
- 19- Fincher T.K., Yoo S.D., Player M.R., Sowell J.N., Michiniak B.B. In vitro evaluation of a series of N-dodecanoyl-L-amino acid methyl esters as dermal penetration enhancers. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 1996, 85: 920-923.
- 20- Koshla G.P., Zate J.L., Mills O.H., Berger R.S. Noninvasive assessment of anesthetic activity of topical lidocaine formulations. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 1993, 82: 1118-1122.

21- Zate J.L. Effect of formulation additives on flocculation of dispersions stabilized by a non-ionic surfactants. *International Journal of Pharmaceutics*. 1979, 4: 83-86.

22- Sato T. Effect of particle concentration on physical properties of titanium dioxide suspensions. *Journal of Dispersion Sciences and Technology*. 1996, 17: 83-46.