تاثیر نوع وغلظت الکترولیتها بر روی فلوکولاسیون وپایداری فیزیکی سوسپانسیونهای سولفادیازین ـ سولفامرازین

نوشته :

دکتر نصرت‌الله رهگذر

دانشیار دانشکده داروسازی دانشگاه تهران

چکیده :

سه‌سری سوسپانسیون از مخلوط سولفادیازین‌وسولفامرازین تهیه‌گردید وتأثیر سه‌الکترولیت‌غیرالی‌باظرفیت‌های مختلف‌برروی فلوکولاسیون این سوسپانسیونها مورد تحقیق‌وبررسی قرارگرفت.غلظت‌لازم‌ازهرالکترولیت برای برای فلوکوله‌کردن ذرات پراکنده دراین سوسپانسیونها تعین شد وضمناً ازمایش نشان دادکه قدرت فلوکوله کننده کلرورآلومینیوم(الکترولیت سه‌ظرفیتی) بمراتب بیشتراز الکترولیتهای یک ظرفیتی و دوظرفیتی بکار برده شده میباشد. همچنین از نتایج بدست آمده چنین استنباط‌گردیدکه بین فلوکولاسیون وحجم ته‌نشینی ذرات سوسپانسیون شده ارتباطی برقرار است ولی بعلت ته‌نشین متراکمی که‌در سوسپانسیونهای حاوی کلرور آلومینیوم ایجاد شده پراکندگی مجدد ذرات بسادگی ودر اثر تکان جزئی میسر نمیباشد ودر نتیجه نمیتوان ارزش استفاده استفاده از روش فلوکولاسیون را بطور قطع در پایداری فیزیکی این سوسپانسیونها تعین نمود .

باوجود پیشرفتهای شایانی که در زمینه سوسپانسیونها بعمل‌آمده وتحقیقات پردامنه‌ای که برروی پایداری فیزیکی آنها شده است (۱۹۵۵) معهذا هنوز مشکلات ومسائل زیادی در برابر تولیدکنندگان اینگونه فراورده‌ها قراردارد وباوجودکوشش‌های فراوانی که برای تهیه سوسپانسیونهای کاملا یکنواخت بکار میرود در عمل بندرت به‌تهیه یک ـ فرآورده ایده‌آل موفق میگردند ازاین نظر برای سوسپانسیونهای قابل قبول خصوصیاتی بشرح زیر در نظرگرفته شده است.

۱ـ ذرات پراکنده نباید ته‌نشین گردند.

۲ـ درصورت ته‌نشین شدن ذرات باید بسهولت مجدداً در محیط پراکندگی پراکنده شوند .

۳ـ ازلحاظ ویسکوزیته آنچنان باشندکه براحتی از دهانه شیشه خارج شوند.

از آنجاکه عوامل مختلفی میتوانند روی پایداری فیزیکی سوسپانسیونها تأثیر بگذارند لذا نمیتوان یک راه حل قاطع وقابل عمل در تهیه کلیه سوسپانسیونها بکار برد ونتیجتاً باید هریک ازعوامل مختلف را بطور جداگانه در روی ـ پایداری سوسپانسیونها مورد مطالعه وتحقیق قرار داد. درسوسپانسیونهای آبی ذرات پراکنده شده بصورت دستجاتی‌ازذرات درآمده وتشکیل رسوب یاته‌نشین را موجب میگردد. دونفراز محققین (۶) برای ذرات ته‌نشین شده دونوع ساختمان درنظر گرفته‌اندکه یکی ازطریق تشکیل پیوندهای‌قوی(کندانساسیون)بوجود میآید ودیگری‌ازطریق پیوندهای سست(کواگولا-

سیون) وضمناًبین ذرات پراکنده نیز پیوند ضعیفی برقرار میباشد(نیروهای‌لندن- واندروالز) که موجب فلوکولاسیون ذرات پراکنده میگردند. این فلوکولها در اثر ته‌نشین شدن رسوب سخت وچسبنده‌ای تشکیل نمیدهند. چنانچه نیروهای جاذبه‌و دافعه بین ذرات در نظرگرفته شوند باین نتیجه خواهیم رسید که‌اگر ذرات بانیروی قوی درکنار یکدیگر قرارگیرند دستجات مجتمعی را بوجود میآورند که بصورت یک ته‌نشین کاملامشخص جلوه‌گرمیشوند وبعکس‌چنانچه نیروهائی که‌ذرات‌را درکنار یکدیگر نگاه میدارند ضعیف باشد فلوکولهائی را در سوسپانسیون بوجود میآورند ودر چنین حالتی‌گویند سیستم در مرحله خاصی از فلوکولاسیون میباشد. در سیستم فلوکوله شده ذرات معلق بسرعت سقوط نموده وته‌نشین حجیمی را بوجودمیآورند در صورتیکه سقوط ذرات دریک سیستم غیرفلوکوله باهستگی انجام میگیرد وهمین امر موجب تشکیل رسوبی سخت و متراکم میگردد که پراکندگی مجددآنها را مشکل میسازد. برمبنای این اصل محققین نشان داده‌اند(۳) که‌فلوکولاسیون تحت‌کنترل میتواند بطور مفید ورضایتمندانه‌ای در تهیه سوسپانسیونها بکار برده شود وضمناً همین محققین ارتباط نزدیکی‌را بین حجم ته‌نشینی وچسبندگی رسوب وزتاپتانسیل مشاهده نموده‌اند.

نویسنده دراین مقاله کاربرد این پدیده را در سوسپانسیونهای حاوی مخلوط سولفادیازین وسولفامرازین مورد بررسی قرار داده وتأثیر چند الکترولیت غیرآلی را در پایداری این سوسپانسیون آزمایش نموده‌است .

مواد وروش کار: سولفادیازین مورد مصرف دراین تحقیق ساخت کارخانه دولدر[1] سویس وسولفامرازین بکار برده شده ازکارخانه رون‌پولن[2] فرانسه وسایر مواد شیمیائی از قبیل کلرورسدیم -کلرور کلسیم گرانول‌وکلرور آلومینیوم هگزاهیدراته‌نیز از نوع خالص واز فرآورده‌های کارخانه مرك[3] آلمان انتخاب شدند وضمناً ازآب مقطری که توسط دستگاه - های شیشه‌ای پیرکس واز طریق دوبار تقطیرکردن بدست آمده بود استفاده‌گردید. دراین تحقیق‌سه سری سوسپانسیون تهیه شد وازکربوکسی متیل سلولز(C.M.C) به‌عنوان ماده سوسپانسیون کننده استفاده‌گردید. تعداد هرسری پنج وغلظت الکترولیت بکار برده شده درآنها از۰.۱ تا ۰.۱ مول بوده است. و نتایج حاصله پس‌ازگذشت‌یکصدروز از تهیه سوسپا - نسیونها مورد تفسیر قرارگرفت .

تهیه سوسپانسیونها: مقدار ۰/۲۵ گرم کربوکسی متیل سلولزرا درهاون‌با ۱۰ میلی‌لیترآب مقطر مخلوط‌نموده و پس‌از صلایه‌نمودن حجم آن را بکمك آب مقطرکه تدریجاً بآن اضافه میشد به ۹۰ میلی‌لیتر رسانیدیم وسپس محلول کولو - ئیدی حاصل رابه‌یک مزور مدرج ۱۰۰ میلی‌لیتری درب‌دار منتقل وبااضافه‌نمودن ده‌میلی لیتر از محلول کلرور آلومینیوم ۰.۱ حجم‌آن به ۱۰۰ میلی‌لیتر رسانیده شد پس‌از بستن درب مزبور یکصد بار آنرا بطور عمودی تکان شدید داده ومدت ۱۰ روز در حرارت آزمایشگاه (۲۲درجه سانتیگراد) بحال خودگذارده شد. پس‌از این مدت فلوکولاسیونی در محیط محلول کولوئیدی بوجود آمد که یک ناسازگاری بین کربوکسی‌متیل سلولز وکلرور آلومینیوم را نشان میداد. برای تهیه هریک‌از سوسپانسیونها مقدار ٤گرم سولفادیازین و٤گرم سولفامرازین را با ۹۰میلی‌لیتر آب مقطر و۰/۲۵ گرم کربوکسی متیل‌سلولز بصورت سوسپانسیون درآورده وپس‌از انتقال بمزور درب‌دار ۱۰ میلی‌لیتر از محلول کلرور آلومینیوم بآن اضافه کرده وحجم سوسپانسیون به ۱۰۰ میلی‌لیتر رسانیده شد وپس‌از یکصدبار تکان دادن‌عمودی مزور بحال خود گذارده شد. پس‌از ۱۰روز مشاهده‌گردید که دراین‌سوسپانسیون نیز مانند آزمایش قبل فلوکولاسیونی ایجادگردیده که حجم ته‌نشینی را از ۱۰میلی - لیتر(حجم ته‌نشینی در سوسپانسیون استانداردی که‌فقط باآب مقطر به‌تنهائی تهیه شده‌بود) به ۲۰ میلی‌لیتر افزایش داده است. وضمناً مایع فوقانی‌آن کاملا شفاف شده بود ودر سوسپانسیونی که از مخلوط سولفادیازین وسولفامرازین باکربوکسی متیل سلولز وبدون کلرور آلومینیوم تهیه‌شده‌بود حجم ته‌نشینی ۱۷میلی‌لیتر ومایع‌فوقانی رسوب کاملا کدر بود. این‌موضوع نشان میداد که بااضافه‌شدن کلرورآلومینیوم به‌محیط حجم ته‌نشینی‌افزایش یافته‌است. همین روش تهیه‌در مورد سوسپانسیونهای دیگر بکار برده شد بااین تفاوت که‌از غلظت‌های مختلف کلرور سدیم کلرورکلسیم کلرور آلومینیوم استفاده‌گردید. دراین سوسپانسیونها حجم ته‌نشینی هرسه‌روز یکبار اندازه‌گیری میشد وپس‌از یکصد روزکه از تهیه سوسپانسیونها می‌گذشت‌یکا -

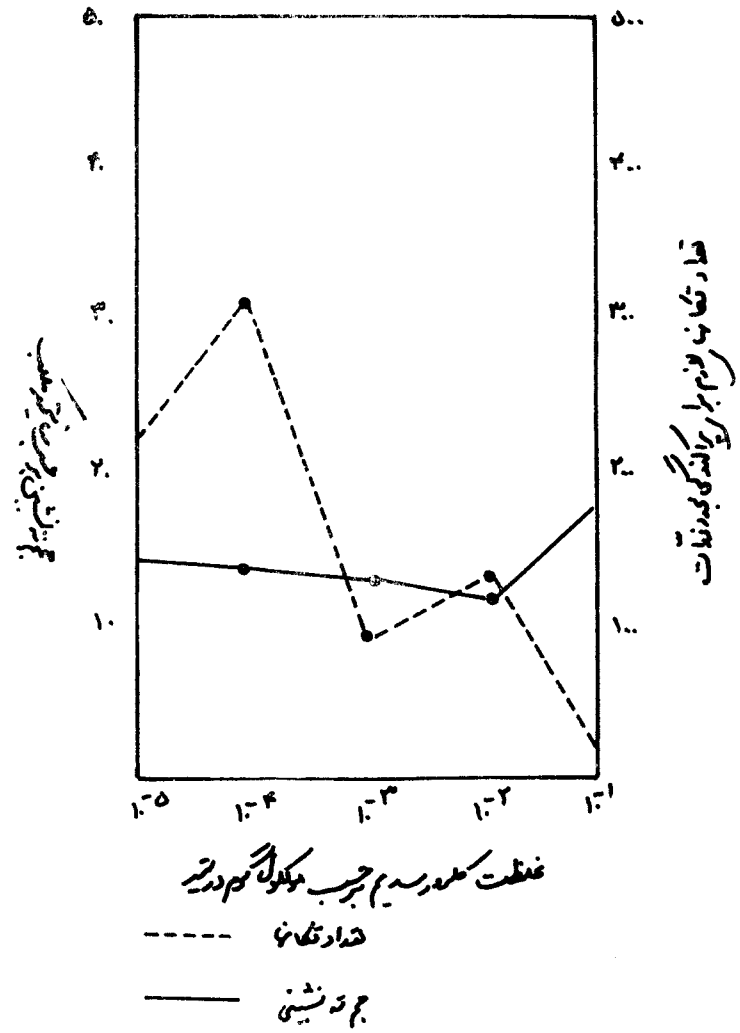
---

1- Dolder

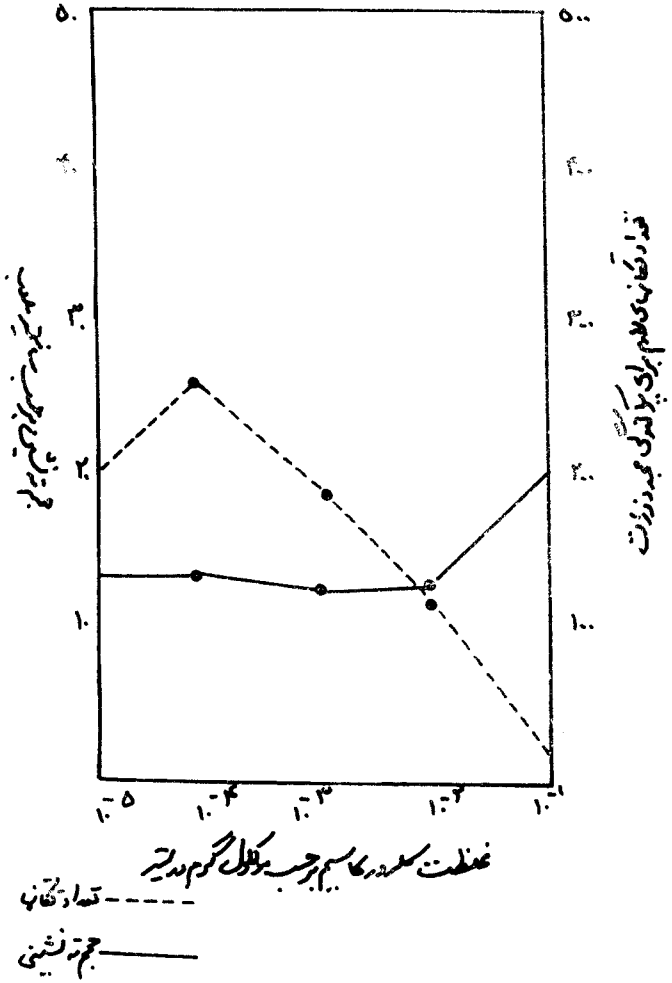
2- Rhone Poulenc

3- Merck

منحنی شماره I تاثیر کلرور سدیم بر روی هموگلوبسیون سولفاتیازین سولفادیازین سولفامرازین

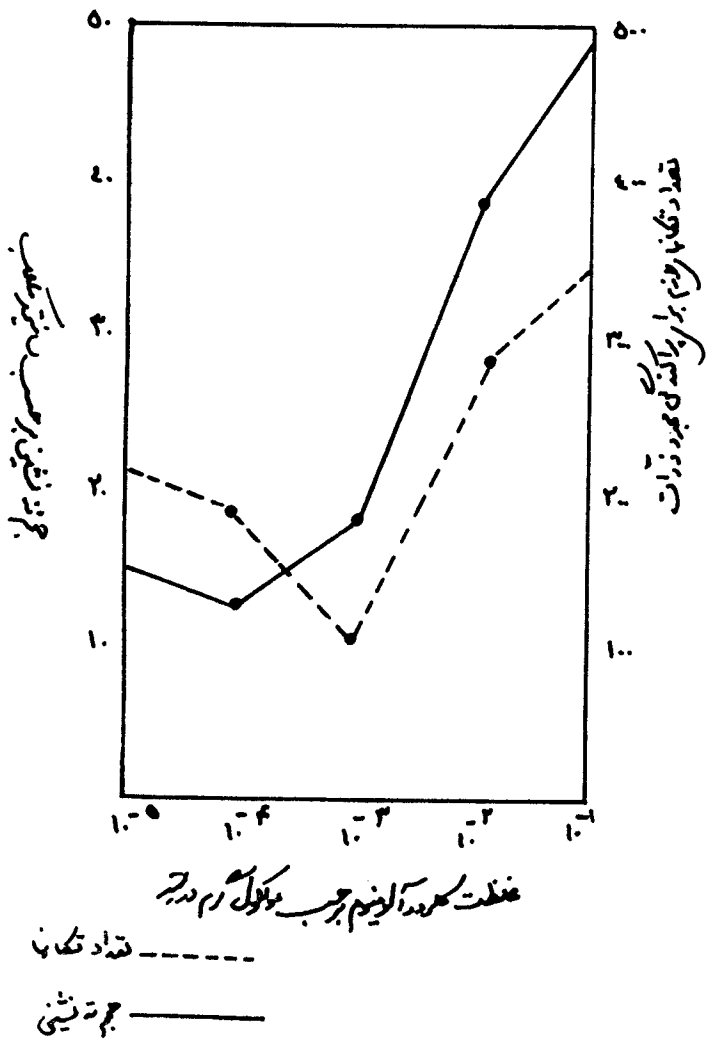


منحنی شماره II تاثیر کلرور کالسیم بر روی هموگلوبسیون سولفادیازین سولفامرازین



یک آنها از نظر پراکندگی مجدد ذرات از طریق تکان دادن عمودی مزورهای محتوی آنها مورد بررسی قرار میگرفت و تعداد تکانهای لازم برای آنکه مجدداً یک سوسپانسیون کاملا یکنواخت ایجاد شود یاد داشت میگردید. منحنی‌های زیر تأثیر سه الکترولیت ذکرشده را برروی فلوکولاسیون مخلوط سولفادیازین وسولفامرازین نشان میدهد.

منحنی شماره III تاثیر کلرور آلومینیم برروی فلوکولاسیون سولفادیازین سولفامرازین



نتایج و تفسیر :

بطوریکه منحنی شماره ۱ نشان میدهد کلرور سدیم (الکترولیت یک‌ظرفیتی) از لحاظ فلوکوله کردن ذرات مخلوط سولفادیازین وسولفامرازین کمترین تأثیر را نشان داده است. زیرا حجم ته‌نشینی دراین سری از سوسپانسیونها چندان افزایش نسبت به حجم ته‌نشینی در سوسپانسیون استاندارد نشان نداده است. حداکثر ته‌نشینی مربوط به سوسپانسیونهای حاوی کلرور آلومینیوم میباشد که بالاترین ظرفیت را دربین الکترولیت‌های بکاربرده شده داشته‌است (منحنی شماره ۳) ضمناً حجم ته‌نشینی درسوسپانسیونهای حاوی کلرور کلسیم (الکترولیت ۲ظرفیتی) کمی بیش از حجم ته‌نشینی در سوسپانسیونهای حاوی کلرور - سدیم میباشد (منحنی شماره ۲) ولی برخلاف انتظار تعداد تکانهای لازم برای پراکنده نمودن مجدد ذرات در سوسپانسیون - های حاوی کلرورسدیم و کلرور کلسیم بمراتب کمتراز تعداد تکانهای لازم برای پراکنده نمودن مجدد ذرات درسوسپا -

نسپونهای‌حاوی کلرورآلومینیوم میباشد.علت این امر را میتوان مربوطبه‌فلوکولاسیون شدیدی دانست که در نتیجه اضافه کردن کلرورآلومینیوم دراین سیستم پولی دیسپرس بوجودآمده است. هرچندکه‌حجم ته‌نشینی وارتباط آن بافلوکولاسیون در آزمایشات ما برروی‌سوسپانسیونهای سولفادیازین- سولفامرازین بانتایجی که دیگر محققین درمورد این ارتباط بدست آورده‌اند (٥) هماهنگی دارد معهذا عدم پراکندگی سریع ذرات در سوسپانسیونهای حاوی کلرورآلومینیوم بانتایج‌حاصل‌از آزمایشات محققین دیگر(٤) مغایر میباشد واحتمالا این امر مربوط به‌استاندارد نبودن روشی‌است که ما برای تکان دادن سوسپانسیونهای خود بکار برده‌ایم زیرا این عمل توسط دیگران بوسیله دستگاههای‌خود کار صورت‌گرفته وما اینکار راتوسط حرکات دست انجام داده‌ایم. درآزمایش‌های انجام شده مؤثرترین غلظت الکترولیت‌ها تعیین شده وبنظر میرسد که‌ظرفیت الکترولیت‌ها نیز درقدرت فولکول کنندگی آنها تأثیر دارد بطوریکه هرچه ظرفیت الکترولیت بالا میرود برشدت‌فلوکولاسیون افزوده میشود ولی‌بعلت عدم پراکندگی سریع ذرات در سوسپانسیون حاوی کلرورآلومینیوم‌نمیتوان ارزش استفاده از روش فلوکولاسیون تحت کنترل را بطورقطع در پایداری فیزیکی سوسپانسیونهای حاوی مخلوط دوماده سولفادیازین وسولفامرازین تعیین نمود واین موضوع بتحقیق بیشتر واستفاده از وسائل دقیق‌تر نیاز دارد.

منابع

1 – Bondi (J. V.), Schnaare (R. L.), Niebergall (P. J) and Sugita (E.T.), J. Pharm. Sci, 1973, 62, P. 1731.

2 – Higuchi (T.) – J. Pharm. Assoc. Sci, 1958, 48, P. 657.

3 – Hains (B. A.) and Martin (A. N.) – J. Pharm. Sci., 1961, 50, P. 228, 753, 756.

4 – Jones (R.D.C.), Mathews (B. A.). and Rhodes (C. T.). J. Pharm. Sci., 1970. 59. P. 518, 520.

5 – Nash (R. A.) and Haeger (B. E.). J. Pharm. Sci., 1966, 55, P. 829.

6 – Rehbider(P.) and Segalova (E.) – Proceeding of the second international congress of surface activity, vol. II, Butterworthe scientific publications, London,