

فارماسیوتیکس ۳

دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

نیم سال اول ۹۶-۹۷

جلسه دوم

محلول ها و ویژگی های آن ها
محلولیت ها و کاربرد های آن ها در داروسازی
حلال ها

مدرس: دکتر سلیمی

PHARMACEUTICS 3

Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences

محلول‌ها اشکالی هستند که از یک یا چند جز تشکیل شده اند و در یک حلال یا مخلوطی از حلال‌ها بصورت یکنواخت پراکنده می‌شوند و هیچ مرزی بین جسم حل شونده و حلال وجود ندارد (سیستم‌های هموزن).

را در خود حل می‌کند. همجنس، همجنس **:Like dissolves like**

محلولیت Solubility :

فاکتورهایی که در محلولیت اجسام در حلالها اثر گذارند:

- درجه حرارت - خواص فیزیکی و شیمیایی ماده

- فشار - pH محلول

- اندازه ذره ای جسم حل شونده

- به هم زدن فیزیکی (Physical agitation) بمنظور کوچک کردن اندازهی ذره‌ای است (هرچه اندازه ذره کوچکتر باشد، سطح تماس بیشتر است).

علاوه بر فاکتورهای موثر در محلولیت ذکر شده در بالا، در انتخاب نوع حلال، یکسری از فاکتورهای دیگر می‌توانند موثر باشند:

- ویسکوزیته

چه حلالی برای ساخت محلول خوراکی، تزریقی یا پوستی استفاده شود که اثرات سمی **Toxicity** :-

کم داشته باشد

- شفافیت (Clarity)

- جذابیت (Palatability): برای جذابیت در محلول‌ها یکسری اجزا اضافه میشوند مثل مواد رنگی، طعم دهنده‌ها

- بو (Odor)

- صرفه اقتصادی (Econom)

شرکتها برای کاهش قیمت تمام شده محصولات، از حلال‌هایی استفاده می‌کنند که ارزان باشند و در عین حال بتواند خواسته‌های مصرف‌کننده را تامین کند.

حلال‌هایی که در داروسازی بیشترین کاربردها را در ساخت محلول‌ها دارند:

۱. الکل USP: اتانول (اتیل الکل): C_2H_5OH

بعد از آب، پرمصرف‌ترین حلال در داروسازی است. از ویژگی‌های الکل این است که اکثر ترکیبات آلی را در خود حل می‌کند. الکل با آب براحتی در هر نسبتی قابل امتزاج (Miscible) است و محلول هیدروالکلی از آن حاصل می‌شود. این محلول بخصوص در الگزیرها بیشتر مصرف می‌شود. وقتی آب با الکل مخلوط می‌شود و محلول هیدروالکلی حاصل می‌شود، ویژگی آن بیشتر می‌شود یعنی هم موادی که در آب حل می‌شوند و هم موادی که در الکل حل می‌شوند، را می‌توان در این محلول حل کرد، در نتیجه **Water Soluble** و **Water Insoluble**ها در این مخلوط هیدروالکلی حل می‌شوند.

الکل USP معمولاً ۹۴/۹-۹۶٪ اتانول دارد و مابقی آب است و این مقدار درصد حجمی - حجمی است. این شرایط در دمای $15/56^{\circ}C$ فراهم می‌شود.

۲. الکل دهیدراته: الکل مطلق USP، Absolute Alcohol، Dehydrated Alcohol، الکل بدون آب usp

معمولاً نباید کمتر از ۹۹/۵٪ اتانول داشته باشد، الکل‌هایی که روی آنها نوشته شده **grade analitical** که برای **HPLC** و کارهای تجزیه بکار می‌روند، معمولاً دهیدراته هستند.

جایی که نیاز نداریم در محیط آب وجود داشته باشد از این الکل استفاده می‌کنیم.

علت استفاده از الکل در شربت‌ها این است که موادی مثل طعم‌دهنده‌ها و بسیاری از مواد محافظت‌کننده‌ی ضد میکروبی و... در آب حل نمی‌شوند.

نکته: هر جا آب در فرمولاسیون وجود داشته باشد (نیمه جامد یا مایع) باید از مواد محافظت‌کننده‌ی ضد میکروبی استفاده کرد.

دیفن هیدرامین در آب حل نمی‌شود در نتیجه با اضافه کردن الکل به آن، الگزیر دیفن هیدرامین حاصل می‌شود.

برای حل مشکل شرعی الکل، از یکسری مواد مشابه و جایگزین الکل مثل گلیسیرین و گلیکولها استفاده می‌کنند و محلول خوراکی دیفن هیدرامین را می‌سازند.

الکل با آب و استون با آب قابل امتزاج هستند.

۳. حلال پر کاربرد در فرآورده‌های مایع: الکل مالشی: Rubbing Alcohol:

معمولا ۷۰٪ اتیل الکل (اتانول) دارد ولی بخاطر اینکه سوءاستفاده‌ای از این الکل، از یکسری مواد تلخ کننده استفاده می‌کنند که سمی هستند؛ معمولا در هر ۱۰۰ ml از این الکل مالشی و یا صنعتی 355mg سوکروز اکتا استات و 1.4mg دِناتونیوم بنزوات (denatonium benzoate) به عنوان ماده تلخ‌کننده اضافه می‌کنند.

کاربردهای الکل مالشی:

از آنها در فرآورده‌های خوراکی استفاده نمی‌کنند.

به عنوان یک Rubifacient External استفاده می‌شوند.

رابیفیشنت‌ها فرآورده‌هایی هستند که بصورت مالشی استفاده می‌شوند و اینقدر مالش می‌دهند تا پوست قرمز شود (مالشی قرمز کننده).

- استفاده برای زخم‌های بستر بعنوان تمیزکننده قبل از استعمال پماد

- تمیزکننده پوست قبل از تزریق

- تمیزکننده ابزار جراحی

- به عنوان یک Vehicle برای topical preparation

Vehicle، یعنی حامل، یعنی محیطی که برای ساخت یک فرآورده‌ی بخصوص موضعی و محلول لازم است.

۴. گلیسیرین USP (گلیسرول)

قوام گلیسیرین از الکل بیشتر است، شفاف است و تفاوت آن با الکل این است که مزه‌ی شیرین (Sweet) دارد، یعنی علاوه بر حامل، بعنوان شیرین‌کننده هم در بعضی از فرآورده‌ها مثل شربت‌ها استفاده می‌شود.

شیرین‌کننده‌ی بسیاری از خمیردندان‌ها، گلیسیرین است. گلیسیرین در خمیردندان هم نقش مرطوب‌کننده و هم نقش شیرین‌کننده دارد و علت خشک نشدن خمیردندان در اثر بازبودن درب آن وجود ترکیبات همگتنت (مرطوب کننده) مثل گلیسیرین در ترکیبات آنهاست.

گلیسیرین هم با آب و هم با الکل قابل امتزاج است.

در خیلی از فرآورده‌های داخلی این ترکیب را استفاده می‌کنند.

۵. ایزو پروپیل رابینگ الکل: ایزو پروپیل مالشی: Isopropyl Rubbing Alcohol:

ایزو پروپیل الکل را در نسخ بصورت I.P.A می‌نویسند.

این حلال حدود ۷۰٪ حجمی دارای ایزوپروپیل است.

کاربرد: بعنوان یک **Rubifacient** است و حالت اکسترنال و موضعی دارد.

بعنوان حامل برای محصولات موضعی استفاده می‌شود.

۶. پروپیلن گلیکول (P.G)usp:

دارای ویسکوزیته و قوام بالاتر از گلیسرین است.

در خیلی از فرآورده‌های پوستی محلول و نیمه‌جامد استفاده می‌شود؛ در انواع مختلفی که استفاده می‌شود می‌تواند نقش‌های مختلفی داشته باشد. عمده‌ی نقش بعنوان یک کمک حلال (Cosolvent) یا جانشین‌شونده برای الکل در فرآورده‌هاست.

۷. آب خالص (Purified water USP) usp: یکی از پرمصرف‌ترین حلال‌ها و یکی از اولین حلال‌های

استفاده شده در داروسازی است؛ آب مورد استفاده در داروخانه برای ساخت فرآورده‌های ترکیبی و یا خوراکی

روش‌های تهیه آب خالص متفاوت است، برای این منظور از چند روش استفاده می‌شود:

۱. تقطیر Distillation

۲. روش جابجایی یون (Ion Exchange Treatment): رزین‌هایی استفاده می‌شوند که جابجاکننده یون

هستند. بعضی از یون‌ها را از آب جذب می‌کنند و باعث می‌شوند که آب از وجود آن یون‌های زائد پاک شود.

۳. اسمز معکوس Reverse Osmosis: در این روش مواد از غلظت کم به غلظت بالا می‌روند.

تفاوت آب خالص با آب شیر (معمولی)، در مقدار ماده جامد است. معمولاً آب خالص اگر تبخیر شود نباید

بیشتر از ۰/۰۰۱٪ ماده جامد داشته باشد؛ یعنی کمتر از 1mg جامد در هر 100ml آب باشد، ولی درصد

سختی آب در شیر بالاتر است و گاهی حدود ۴۰٪ املاح دارد (اینجا را فکر کنم اشتباه گفته شده و منظور شون

۴٪ بوده).

آب خالص را در همه فرآورده‌ها بجز فرآورده‌های تزریقی می‌توان استفاده کرد. در فرآورده‌های تزریقی، آب

مختص تزریق (Injection Water) استفاده می‌شود.

سوال: تفاوت پرنترال (Parenteral) و تزریقی (Injection)؟

پرنترال یعنی هر روشی به جز خوراکی و رکتال

تزریقی روش معمول با استفاده از سرنگ

تفاوت External و Topical؟

تاپیکال یعنی موضعی و در یک قسمت کوچک از پوست

اکسترنال یعنی استعمال خارجی و در یک گستره ی بزرگتر از پوست مثل لوسیون ها

گاهی جسمی درست در یک حلال حل نمی شود، در نتیجه باید به نکاتی در انتخاب حلال و بکاربردن راهکارهایی برای افزایش محلولیت جسم در حلال توجه کرد.

راهکارهای بهبود محلولیت آبی داروها (Aqueous Solubility):

آب پرمصرف ترین حلال مورد استفاده است، ولی گاهی جسم جامد در آب حل نمی شود که علت تفاوت **Chemical Structure** جسم با آب است (ساختار شیمیایی یک فاکتور موثر در محلولیت است)؛ در چنین مواقعی تغییراتی را در ساختار حلال می دهیم مثلاً قطبیت را با تغییر **PH** محیط زیاد می کنیم.

Cosolvency: افزایش محلولیت یک الکترولیت ضعیف و یا ترکیب غیرقطبی در آب با تغییر پلاریته (قطبیت)

Cosolvent (ریز حلال): حلال های مورد استفاده در کنار آب برای تغییر قطبیت (حامل هایی که با آب ترکیب کرده و باعث افزایش محلولیت دارو در آب می شود)؛ معمولاً در داروسازی، پروپیلن گلیکول و گلیسرین هستند که به آب یا مخلوط آب و الکل اضافه می شوند.

در **Cosolvent** ها یک اصل حاکم است و آن این است که حلالیت جسم در مخلوط حلال و **Cosolvent** بیشتر از هر کدام از حلال هابه تنهایی است.

از کجا متوجه می شویم که مخلوط یک **Cosolvent** با آب خوب است یا خوب نیست؟ یکی از معیارهای مناسب در انتخاب **Cosolvent**، ثابت دی الکتریک حلال است، یعنی باید مخلوط **Cosolvent** و حلال، دارای ثابت دی الکتریک بین ۲۵-۸۰ باشد.

بعضی از کمک حلال ها را در فرآورده های خوراکی نمی توان استفاده کرد و با مسمومیت همراه است. همچنین برخی را در فرآورده های پوستی هم نمی توان استفاده کرد، چون ممکن است باعث ایجاد التهاب پوستی در فرد گردد. بسته به راه تجویز باید **Cosolvent** مناسب انتخاب کرد؛ مضاف بر اینکه ثابت دی الکتریک هم معیار مناسب در انتخاب مخلوط است.

بیشترین مخلوط **Cosolvency** که در داروسازی استفاده می‌شود آب و الکل است (آب با ایزو پروپیل الکل)؛ سایر کمک حلال‌ها هم مانند سوربیتول، گلیسرین، پروپیلن گلیکول و شربت ساده بعنوان **Cosolvent** در سیستم‌ها بکار برده می‌شوند.

مثال: پودر بتامتازون و ال‌رات در آب حل نمی‌شود، بتامتازون را در مخلوط ایزوپروپیل الکل و آب می‌ریزند و حل می‌شود. در داروخانه عمدتاً پودر بتامتازون استفاده نمی‌کنند و پزشک می‌نویسد کرم بتامتازون **50gr** در آب یا در ایزوپروپیل، می‌دانیم که در آب یا ایزوپروپیل به تنهایی این کرم حل نمی‌شود و باید از مخلوط آب و ایزوپروپیل استفاده کرد که اگر کرم باشد یک روش ساخت و اگر از پماد آن استفاده کنیم روش ساخت دیگری دارد.

معمولاً فراورده‌هایی که در بازار نیست را پزشک بصورت ترکیبی نسخه می‌کند، در نتیجه داروساز باید سیستم حلال‌ها را بداند.

راهکارهایی برای افزایش محلولیت مواد در آب:

۱- کنترل **pH** براساس ماهیت دارو:

با تنظیم **pH** روی برخی از مقادیر خاص در محلول می‌توان محلولیت داروها را تغییر داد. طبق معادله‌ی هندرسون – هاسلباخ، داروهایی با ماهیت اسید ضعیف و باز ضعیف متأثر از **pH** هستند و نوع **pH** آنها متفاوت است.

بسیاری از داروها الکترولیت ضعیف هستند و محلولیت آنها بسیار تحت تأثیر **pH** قرار می‌گیرد که در سیستم استفاده می‌شود. براساس معادله هندرسون، محلولیت بازهای ضعیف را می‌توان با کاهش **pH** و ایجاد محیط اسیدی زیاد کرد؛ در مقابل محلولیت اسیدهای ضعیف را با افزایش **pH** و بردن محیط به سمت قلیایی می‌توان افزایش داد.

در تنظیم **pH** خیلی از مواقع نمی‌توان محیط را متناسب با دارو تغییر داد و مثلاً برای داروی با ماهیت باز ضعیف، محیط را اسیدی کرد و بالعکس.

معمولاً برای انتخاب **pH** اپتیمم، باید ملاحظات را در نظر گرفت:

Stability: پایداری بسیاری از داروها به **pH** بستگی دارد و ممکن است داروها، پایداری خود را با تغییر **pH** از دست دهند؛ در نتیجه در **pH**ی که برای افزایش محلولیت در نظر می‌گیرند، باید پایداری شیمیایی جسم را هم لحاظ کرد.

در بیشتر مواقع pH اپتیمم برای Solubility یا pH مطلوب برای محلولیت جسم با pH مناسب برای Chemical Stability متفاوت هستند و ما نمی‌توانیم تغییرات pH را سریع در محیط ایجاد کنیم. تغییرات pH روی بخش دیگری از فرمولاسیون هم می‌تواند تغییر ایجاد کند؛ خیلی از رنگ‌ها در pH خاصی حالت رنگی خود را دارند، مثلا برای ترکیبات ضد عرق زیر بغل که عمدتا اسیدی هستند باید از رنگ‌هایی استفاده کرد که مقاوم به اسید باشند و اگر در محیط قلیایی استفاده شوند، ممکن است ماده رنگی از بین برود. خیلی از مواد محلول مثل رنگ‌ها و محافظت‌کننده‌های میکروبی محلول معمولا در یک pH خاصی اثرات ضد میکروبی دارند.

pH می‌تواند روی جذب اجزاء توسط ظروف بسته‌بندی هم تاثیرگذار باشد، به همین دلیل برای مانور دادن روی pH بمنظور افزایش محلولیت با محدودیت‌های بسیاری مواجه هستیم.

pH می‌تواند در برخی مواقع فراهمی زیستی دارو را هم تغییر دهد و ماده‌ی موثره را از بین ببرد و پاسخ درمانی مورد انتظار حادث نشود. به همین دلیل تغییر pH را در یک سیستم بافری انجام می‌دهیم. سیستم‌های بافری نسبت به تغییرات pH مقاومند؛ سیستم بافری را در یک تلورانس pH خاص درست می‌کنیم که هم پایداری شیمیایی و هم بهبود محلولیت دارو در سیستم را لحاظ کنیم، به همین دلیل سیستم‌های بافری را جهت کنترل pH در محلول‌ها استفاده می‌کنیم.

۲- Solubilization (انحلال‌سازی):

یکسری مواد دارای دو قسمت هستند؛ قطبی و غیرقطبی، که به آنها سورفکتانت‌ها یا عوامل فعال‌کننده‌ی سطحی (Surface Active Agent) می‌گویند. از ویژگی‌های این مواد این است که یک قسمت قطبی و یک قسمت غیرقطبی دارند. مثلا برای آب و روغن، بین آب و روغن قرار می‌گیرند و باعث می‌شوند که آب و روغن با هم میکس شوند. در بعضی از داروهایی که حلالیت ضعیفی در آب دارند یا اصلا در آب حل نمی‌شوند، از این سورفکتانت‌ها استفاده می‌کنند.

سورفکتانت یا عوامل فعال‌کننده‌ی سطحی، داخل آب میسل تشکیل می‌دهند. تولید میسل روشی برای افزایش محلولیت است. در ادامه وقتی میسل‌ها بزرگتر می‌شوند، تولید لیپوزوم‌ها و تشکیل کریستال‌های مایع را می‌دهند که امروزه در سیستم‌های مدرن داروسازی از آنها استفاده می‌شود.

محدودیت‌های این روش: مثلا داروی سلکوکسیب (NSAID) در آب درصد انحلال کمی دارد و حل نمی‌شود. برای حل کردن این دارو در آب، بدون استفاده از الکل، از سورفکتانت‌ها استفاده می‌کنیم؛ مثلا هنگام استفاده از سلکوکسیب در آب چند قطره تونین ۸۰ (سورفکتانت غیریونی) می‌ریزیم، این سورفکتانت در محیط تولید میسل می‌کند و جسم براحتی حل می‌شود. باید دقت شود سورفکتانتی که استفاده می‌شود، برای آن روش تجویز دارو مناسب است یا نیست؟ آیا می‌توان آن سورفکتانت را خوراکی یا تزریقی به کار برد؟

پس مقدار سورفکتانت و اینکه برای کدام مسیر از بدن می‌خواهیم استفاده کنیم، دو محدودیت برای استفاده از این تکنیک است.

مثال دیگر برای **Solubilization**، ویتامین‌های محلول در چربی (A,D,E,K) است. زمانی که می‌خواهیم فرم تزریقی از ویتامین K درست کنیم، از یکسری ترکیبات مانند پلی‌سوربات‌ها استفاده می‌کنیم تا سیستم دچار انحلال شود. منتها ترکیبات دیگر هم ممکن است استفاده کنیم؛ مثلاً برای تجویز ویتامین‌ها از راه تزریقی یا **Parenteral** برای افزایش محلولیت، نمونه‌ی دیگر از ترکیبات سورفکتانت مثل گلیکولیک اسید و لستین را می‌توان استفاده نمود. (لستین یک سورفکتانت آمفوتر است یعنی نه قطبی است و نه غیرقطبی)

لستین را در ترکیبات خوراکی و تزریقی می‌توان استفاده کرد. لستین یک ترکیب بی‌اثر و **safe** با منشأ از سویا و تخم‌مرغ است.

در بحث درمان با ید مشکل داریم، ید ماده‌ای است که براحتی در آب حل نمی‌شود. چند راهکار وجود دارد که ید را حالت محلول درآورد:

در پروسه‌ی **Solubilization**، با استفاده از ماکروگل‌اترها (**Macregol Ether**) و دسته‌ای از سورفکتانت‌های یونی، ید را به یدوفورها تبدیل می‌کنیم. یدوفور حاصل، چند ویژگی دارد:

- یدوفورها نسبت به ید محلولیت بیشتری دارند.

- افزایش پایداری شیمیایی

- ید اگر در الکل حل شود و برای تمیز کردن تجهیزات جراحی استفاده شود، باعث خوردگی (کاریژن **Corresion**) می‌شود ولی با تبدیل به یدوفور، حالت کاریژن تجهیزات جراحی کمتر اتفاق می‌افتد.

- از لحاظ شیمیایی فعالیت یدوفورها از ید بیشتر است. (محلولیت ید در آب ۱ در ۳۰۰۰ است).

اخیراً در این روش یک ترکیب سورفکتانت دیگر تحت عنوان **Polyoxyethylated Caster Oil** (روغن کرچک پلی‌اتیل‌شده) در بسیاری از فرآورده‌های تزریقی وریدی استفاده می‌شود، ولی مشکلی که دارد این است که در برخی از افراد می‌تواند شوک آنافیلاکسی ایجاد کند. اخیراً برای **Solubilization** از ترکیباتی مانند سیکلودکسترین‌ها استفاده می‌کنند. این ترکیبات، مواد قندی هستند که مولکول‌های آنها کنار هم قرار می‌گیرند و در داخل، یک حفره دارند. ماده‌ای که حل نمی‌شود در درون این حفره با ماده قندی تشکیل کمپلکس می‌دهد، کمپلکس حاصله باعث افزایش انحلال در آب می‌شود. (سیکلودکسترین‌ها باعث افزایش محلولیت و پایداری جسم می‌شوند)

مثال دیگر در مجارستان پس از مشاهده ی اینکه آهن و اسید فولیک استفاده شده در آرد جهت غنی سازی آرد، در اثر تغییرات محیطی از بین می رود، به آردها ۱٪ بتاسیکلودکسترین اضافه کردند و باعث شد ماندگاری آهن در آرد زیاد شود. (بتاسیکلودکسترین ها قند هستند و از لحاظ سمیت مشکلی ندارند).

این هم تکنیکی است که بجای استفاده از سورفکتانت ها، بدلیل داشتن عوارض، از سیکلودکسترین ها بخصوص از نوع بتا استفاده می شود.

۳- تکنیک کمپلکسیشن (Complexation):

در این روش ماده ی دارویی غیرمحلول در آب را با برخی از مواد به شکل کمپلکس در می آورند و باعث افزایش محلولیت می شوند. دارو باید بعد از انحلال براحتی از کمپلکس جدا شود؛ یعنی واکنشی که بین دارو و جسم دیگر برای تشکیل کمپلکس انجام می گیرد باید قابل بازگشت باشد (Reversible). جذب دارو بعد از اینکه به شکل کمپلکس در آمد، سخت تر می شود چون مولکول بزرگتر می شود. به همین دلیل اگر بخواهیم یک فرآورده را Prolonged Release کنیم یعنی آزادسازی دارو بصورت تاخیری و در مدت طولانی انجام گیرد، باید به فرم کمپلکس در آوریم.

مثال: پید را با ۱۵-۱۰٪ محلول پلی وینیل پیرولیدون (Poly vinyl pyrrolidone یا P.V.P) مخلوط می کنند و باعث افزایش محلولیت آبی آن می شود. برای ساخت بتادین از همین محلول Complexation استفاده کرده اند (طبق مثال فوق).

۴- Chemical Modification:

تغییراتی در ساختار شیمیایی دارو انجام می دهند و ترکیبات جدیدتری از آنها می سازند که محلولیت شان در آب بیشتر باشد.

مثال: ترکیبات سدیم فسفات را از هیدروکورتیزون، پردنیزولون و بتامتازون ساخته اند، این سه دارو در آب غیرقابل حل هستند. (آمپول پردنیزولون بصورت متیل پردنیزولون و شیری رنگ (سوسپانسیون) است).

کلرامفنیکل دو نمک دارد، یکی سدیم سوکینات که قابل حل در آب است و دیگری پالمیتات که غیرقابل حل در آب بوده و اثرات درمانی بیشتری دارد. کلرامفنیکل محلول در بازار وجود ندارد و فقط ملح پالمیتات است که بصورت سوسپانسیون می باشد و فقط تزریق عضلانی می شود و معمولا تزریق وریدی نیست.

در نتیجه با تغییر ساختمان شیمیایی توانسته اند محلولیت را در یک دارو تغییر دهند و پیش داروها (Prodrug) بر مبنای همین تغییرات است.

۵- Particle Size Control (با تنظیم اندازه ی ذره ای، محلولیت را زیاد کنیم)

داروهایی که کمتر از $1\mu\text{m}$ قطر دارند، معمولاً انحلال بهتری دارند، چون سطح افزایش می‌یابد. (کاهش اندازه ذره‌ای ← افزایش سطح تماس ← افزایش انحلال)

کاهش اندازه ذره‌ای در محلول‌ها زیاد نمود پیدا نمی‌کند. معمولاً در سوسپانسیون‌ها، تغییرات اندازه ذره‌ای در انحلال مؤثرتر است. در نانو ساسپنشن‌ها به قدری اندازه‌ی ذره‌ای کوچک شده است که محلول بنظر می‌رسد.

ترکیبات یک محلول: ۱- ماده‌ی موثره ۲- مخلوطی از حلال‌ها

همانطور که گفتیم محلول، یک یا چند ماده‌ی موثره در مخلوطی از حلال است که بصورت همگن درآمده است؛ این محلول علاوه بر ماده‌ی موثره و حلال، یکسری ترکیبات دیگر هم ممکن است داشته باشد که یکی از آنها بافرهاست که اگر بخواهیم کنترل pH داشته باشیم؛ بهتر است از سیستم بافری استفاده کنیم، چون این سیستم هم سمیت را می‌تواند کم کند و هم ناسازگاری خیلی از اجزا را که در مقابل pH ممکن است ایجاد شود، به حداقل برساند.

۳- بافرهای مورد استفاده برای سیستم‌ها در داروسازی: بافر کربناتی، بافر سیتراتی، بافر گلوکوناتی (Gluconate)، لاکتاتی، فسفات‌ی و تارتاراتی
از بین این بافرها، بافر فسفات‌ی بیشتر استفاده می‌شود.

سیستم بافری بورات‌ها، محلول بافری دیگری است که معمولاً ترکیب‌شان اسیدبوریک است؛ این بافر را بیشتر برای فراورده‌های اکسترنال و موضعی استفاده می‌کنند ولی برای فراورده‌هایی که با غشاء مخاط ارتباط داشته باشند، از بافرهای ذکر شده در بالا استفاده می‌شود.

pH محتویات بدن مثل خون، اشک و... $7/4$ است و تلاش است فراورده‌هایی که برای خون، غشا یا چشم استفاده می‌شوند معمولاً $\text{pH} = 7/4$ داشته باشند ولی علت اینکه فراورده‌هایی که می‌سازیم pH آنها با pH بدن یکسان نیست و عمدتاً $7,4$ نیست؛ این است که ممکن است دارو در $\text{pH} = 7/4$ پایداری نداشته باشد یا در این pH ممکن است دارو، حلالیت نداشته باشد. به همین دلیل در pHهای کمتر، این فراورده‌ها را تهیه می‌کنیم ولی سیستمی را که بکار می‌بریم؛ سیستم بافری و ایزوتونیک با اشک یا خون است.

۴- Density Modifier (مواد تنظیم کننده دانسیته):

این مواد معمولاً در محلول‌ها کمتر استفاده می‌شوند؛ بجز در یک نوع محلول و آن محلول Spinal Anesthetic (بی‌حس کننده‌های نخاعی) هستند. در این محلول‌ها معمولاً یکسری مواد تنظیم کننده دانسیته را می‌زنند تا محلولی درست کنند که دانسیته‌اش از دانسیته‌ی مایعات سربرواسپینال کمتر یا بیشتر باشد و این میزان دانسیته در حرکت در مایع نخاعی کاربرد دارد. اگر دانسیته کمتر از مایعات نخاعی باشد، محلولی که تزریق می‌کنند به سمت بالا می‌رود و اگر دانسیته بیشتر باشد محلول به سمت پایین می‌آید. در بیمارستان

ویال‌های بی‌حسی مورد استفاده، انواع مختلف دارند و بسته به این دارد که کجا را بخواهند بی‌حس کنند (قسمت بالا یا قسمت پایین نخاع). بنابراین مواد تنظیم‌کننده‌ی دانسیته که در محلول‌های نخاعی استفاده می‌شود، روی اثرگذاری می‌تواند نقش داشته باشند.

۵- Isotonicity Modifier (تنظیم‌کننده‌های ایزوتونیسیت):

معمولاً از دو یا سه ماده برای ایزوتونیک کردن استفاده می‌شود؛ دکستروز و سدیم کلراید.

مثلاً قطره بینی که $0.65\% \text{NaCl}$ است می‌گوییم ایزوتونیک است؛ در صورتیکه محلول ایزوتونیک $0.9\% \text{NaCl}$ است و علت اینکه $0.65\% \text{NaCl}$ در قطره بینی را ایزوتونیک می‌گوییم این است که این قطره را با دکستروز، ایزوتونیک کرده ایم، یعنی کسری آن را دکستروز اضافه کرده‌ایم تا فشار اسمزی آن مواد با محلول نمک 0.9% باشد.

۶- Viscosity Enhancement (ویسکوزیته افزاها):

گاهی محلولی جهت استعمال روی پوست ساخته می‌شود اما ویسکوزیته‌ی پایینی دارد و از روی پوست پایین می‌ریزد، برای اینکه ماندگاری روی پوست زیاد شود و یا حتی در قطره‌های چشمی برای افزایش ماندگاری در تماس با چشم از یکسری مواد ژل‌کننده استفاده می‌کنیم تا ویسکوزیته ظاهری زیاد شود (زمان ایستایی در چشم (Resident time) کم است).

مواد ژل‌کننده و ویسکوزیته افزا:

ترکیبات سلولزی (هیدروکسی اتیل سلولوز)، کاربومرها (Carbomer)، پوویدون (Povidone).

ویسکوزیته افزاهای طبیعی مانند کتیرا، صَعَلَب (در بستنی)

۷- Preservative (مواد محافظ):

در محلول‌ها کاربرد دارد. محدودیتی که با مواد محافظ داریم این است که باید pH ای استفاده کنیم که آن pH باعث شود مواد محافظ فعالیت لازم را داشته باشند. انتخاب ماده محافظ موردنظر به چند عامل می‌تواند بستگی داشته باشد:

- محافظی استفاده شود که به جداره‌ی ظروف نچسبد. خیلی از ظروف شیشه‌ای و پلاستیکی، محافظ را به خود جذب می‌کنند و با جذب ماده‌ی محافظ که خاصیت آنتی میکروبیال دارد، رشد میکروب‌ها اتفاق می‌افتد.

- محافظی استفاده شود که در آن pH از محلول، پایداری لازم را داشته باشد. برخی از محافظت‌کننده‌ها در pH اسیدی اثرات زیادی دارند و برخی در pH قلیایی. اگر نتوانستیم این pH را تامین کنیم باید از سیستم بافر برای اینها استفاده کنیم.

- تداخل (Interaction) محافظت‌کننده‌ها با ظرف و یا pH مورد استفاده برای فراورده، عوامل موثر در انتخاب ماده‌ی محافظت‌کننده هستند.

۸- Reducing Agents Antioxidant (مواد احیاکننده و آنتی‌اکسیدان):

بسیاری از داروها پس از قرارگیری در محیط‌هایی مثل آب یا pH خاص، دچار اکسیداسیون می‌شوند.

مثال: هیدروکینونی که در داروخانه‌ها به عنوان ضدلک مورد استفاده قرار می‌گیرد، به شدت اکسیده و تیره‌رنگ می‌شود. در این فراورده باید ترکیبات آنتی‌اکسیدانت استفاده شود. مهمترین آنتی‌اکسیدان مورد استفاده بخصوص در اشکال نیمه جامد مانند کرم، سدیم متابی‌سولفیت می‌باشد؛ برخی از ترکیبات دیگر مثل بوتیلیتد هیدروکسی آنیزول ((BHA)Butylated Hydroxyanisol و بوتیلیتد هیدروکسی تولوئن ((BHT)Butylated Hydroxytoluene)) را به برخی از مایعات به عنوان آنتی‌اکسیدان اضافه می‌کنند که درصد مورد استفاده در هر فراورده متفاوت است.

۹- Sweetening Agent (شیرین‌کننده‌ها):

معمولا کربوهیدرات‌های با وزن مولکولی کم هستند.

ساکاروز (شکر) یک شیرین‌کننده‌ی ترادیشینال و سنتی است.

ساکاروز چند ویژگی دارد:

- Colourless (بی‌رنگ) است.

- محلولیت بالایی در آب دارد (سرعت انحلال بالا در آب)

- معمولا در رنج PH=4-8 پایدار است (محیط اسیدی و بازی)

- پوشاننده‌ی طعم است و مقدار شیرینی آن به حدی است که اگر بخواهیم محلول خیلی شیرین شود باید حجم بالایی از آن استفاده شود که این یک محدودیت از جهت انحلال دارد.

شکر را معمولا هم برای داروهایی که مزه شور (Salty) دارند و هم برای داروهای تلخ استفاده می‌کنند. در برخی از شربت‌های سینه حجم شکر خیلی بالاست که شکر خود یک سوتینینگ ایجنت است؛ یعنی باعث نرمی مخاط می‌شود.