

Research Paper

Optimization of Xanthan Gum and Sorbitol Levels in the Mycophenolate Mofetil Powder for Oral Suspension



Amin Umrani<sup>1</sup>, \*Homa Faghihi<sup>1</sup>, Zohreh Mohammadi<sup>1</sup>, Parastoo Mirzabeigi<sup>2</sup>, Hamed Montazeri Ghods<sup>3</sup>, Ali Rastegari<sup>1</sup>

1. Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Nanotechnology, Faculty of Pharmacy, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Department of Clinical Pharmacy and Pharmacoeconomics, Faculty of Pharmacy, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Biotechnology, Faculty of Pharmacy, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.



**Citation** Umrani A, Faghihi H, Mohammadi Z, Mirzabeigi P, Montazeri Ghods H, Rastegari A. [Optimization of Xanthan Gum and Sorbitol Levels in the Mycophenolate Mofetil Powder for Oral Suspension (Persian)]. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*. 2023; 31(4):362-377. <https://doi.org/10.32598/JGUMS.31.3.2014.2>

**doi** <https://doi.org/10.32598/JGUMS.31.3.2014.2>



**Received:** 13 Jul 2022  
**Accepted:** 15 Oct 2022  
**Available Online:** 01 Jan 2023

**Keywords:**  
Mycophenolate Mofetil, Suspension, Xanthan Gum, Sorbitol, Optimization, Physicochemical stability

**ABSTRACT**

**Background** Mycophenolate mofetil as an immunosuppressive agent is widely administered in patients with kidney disorders and following organ transplantation. The amounts of xanthan gum and sorbitol, as two excipients of mycophenolate mofetil, are influential on the final quality and stability of the suspension.

**Objective** In this experimental study, we aim to optimize the levels of xanthan gum and sorbitol in the Mycophenolate mofetil powder.

**Methods** A Central composite design was used to prepare the formulations. The amounts of xanthan gum and sorbitol were considered as independent variables while the sedimentation volume (F value) and concentration of active pharmaceutical ingredient (API) after preparation and after 3 months of storage at 45°C were considered as dependent variables. The samples were prepared through wet granulation process. Chromatography analysis and determination of F value and API were then performed.

**Results** Analysis of variance showed that the increase in the amounts of xanthan up to 75 mg provided higher F value and better protection of API after 3 months by 98%, while the increase of sorbitol from 10 to 25 g had no significant effect on these variables. Optimized sample composed of 16.69 g sorbitol and 68.81 mg xanthan gum. Predicted error was desirably less than 5%.

**Conclusion** The proposed formulation of mycophenolate mofetil powder for oral suspension with optimum amounts of xanthan gum and sorbitol has good stability. High level of xanthan gum and moderate level of sorbitol are recommended for preparing an optimal product.

\* **Corresponding Author:**

**Homa Faghihi**

**Address:** Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Nanotechnology, Faculty of Pharmacy, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

**Tel:** +98 (21) 44606181-111

**E-Mail:** faghihi.h@iums.ac.ir

## Extended Abstract

### Introduction

The mycophenolate mofetil powder for oral suspension, as an immunosuppressive agent, is widely administered in patients with kidney disorders and following organ transplantation in children [1]. Currently, the drug powder is not produced in Iran and, due to limitations in its import from other countries, the patients are in dire need of it. In this regard, by the use of available information and the patent of drug (Cellcept®, 5688529A, Roche company, US), we attempted to localize the production of this drug. Since in the patent, many excipients are used, the screening was conducted to assess the role of these excipients including xanthan gum, colloidal silicon dioxide, soy lecithin, sorbitol, citric acid, sodium citrate, methyl, and propyl paraben. The results of screening demonstrated the determining role of xanthan gum and sorbitol in the final quality and stability of the suspension. Sorbitol is widely used as sweetening agent and a viscosity enhancer in the suspension, and provide steric protection against interparticle agglomeration [2, 3]. The rheological properties of xanthan gum and its ability to provide flocculated suspension, having desired stability in different ranges of pH, temperature, and shaking speed. It can also reduce destabilizing processes of two-phase systems such as Ostwald ripening and Coalescence [4, 5]. To further evaluate and determine the suitable amounts of these two excipients in the drug, experiments and response surface methodology were employed in this study.

### Methods

Central composite design (CCD) was used to study the interaction of xanthan gum (mg) and sorbitol (gr) as independent variables, while F value (sedimentation volume) of suspension, concentration of active pharmaceutical ingredient (API) after preparation and after storage (%) were considered as dependent variables (Table 1). The design recommended 13 formulations with 10 g API, 25-75 mg xanthan gum, 10-25 g sorbitol, 500 mg colloidal silicon dioxide, 100 mg soy lecithin, 55 mg citric acid, 500 mg sodium citrate, 45 mg methyl paraben, 5 mg propyl paraben and purified water to adjust the volume to 50 mL.

To prepare the samples, 10 g of API with determined amounts of xanthan gum, colloidal silicone dioxide, soy lecithin, and sorbitol were blended in a cubic blender for 15 minutes and then transferred into Sigma mixer. The water solution containing citric acid and sodium citrate was gradually added to the powder to provide the paste.

The content was dried at a room temperature for 24 hours and then passed through an oscillatory granulator to prepare granules. Finally, distilled water containing preservatives and banana flavor was added to the prepared granules and the F value reached 50 mL. The F value of suspension was calculated by dividing final sediment volume by initial sediment volume after keeping suspension still for 3 days. The reversed-phase high-performance liquid chromatography was employed to assess the concentration of API after preparation and after 3 months of storage at 45°C in the oven. The optimization was done based on defined criteria for each dependent variable presented in Table 1. Selected formulation was prepared three times and analyzed accordingly. The predicted error was calculated for all responses. The mean particle size and poly dispersity index (PDI) of optimum samples were characterized after preparation and storage.

### Results

The results of analysis for dependent variables are shown in Table 2. The F value varied from 0.3 to 0.9 in prepared formulations. The results of analysis of variance regarding the P values and proposed quadratic model for this variable (F value) demonstrated that the increase in the amount of xanthan gum significantly increased the F value while the volume of sorbitol had no significant effect on the F value (Table 2). The amount of API was preserved from 80 to 100% after preparation and 75-98% after storage. The suggested quadratic model for these two variables indicated that increase in the amount of xanthan gum significantly improved the preserved percentage of API, while the amount of sorbitol caused no significant improvement in the API preservation (Table 2).

The optimum sample composed of 68.81 mg xanthan gum and 16.69 gr sorbitol with F value of 0.92, and API concentrations of 100% and 98% after preparation and after storage, respectively. The calculated predictor error was less than 5% for all study variables. The mean particle size and the PDI of optimum sample were 70.25 µm and 0.76 after preparation, and 75.50 µm and 0.94 after storage

### Discussion

Formulation and processing of mycophenolate mofetil powder for oral suspensions have several challenges including physicochemical instability, pH-dependent solubility, sedimentation of particles, and effective taste masking [6]. The increase in the stability of suspension can be performed through inhibiting the system coagulation by inter-particle repulsion and reducing the speed of particle

**Table 1.** Variables in CCD and their values

Factor	Defined Level		
Independent variables	-1	0	1
X <sub>1</sub> : Xanthan gum (mg)	25	50	75
X <sub>2</sub> : Sorbitol (g)	10	17.5	25

Dependent Variables	Expected Level
Y <sub>1</sub> : F	Maximum
Y <sub>2</sub> : Amount of API after preparation (%)	Maximum
Y <sub>3</sub> : Amount of API after 3 months of storage at 45° (%)	Maximum

Independent variables	Optimized Level
X <sub>1</sub> (mg)	68.81
X <sub>2</sub> (g)	16.69

Journal of  
Guilan University of Medical Sciences

sedimentation by increasing the viscosity of the continuous phase [7]. Particle sedimentation can be considered as one of the most critical parameters which can affect the dose uniformity of the suspension [8].

In this study, to prepare the mycophenolate mofetil powder for oral suspension, its different excipients were used of which xanthan gum and sorbitol significantly affected on the quality and stability of the product. Xanthan gum as the viscosity modifier and stabilizer was demonstrated to significantly enhance the F value of suspension and the protection of API concentration both after preparation and

after storage for 3 months. The latter could be attributed to Xanthan gum' ability for providing steric hindrance in particles and inhibiting crystal growth in the suspension [9]. There was no significant difference in particle sizes after preparation and after 3 months of storage at high temperature. The amount of sorbitol as sweetening agent and stabilizer had no significant effect on the sedimentation volume and protection of API concentration. The stability of the prepared formulation of mycophenolate mofetil powder was better compared to the previously prepared galenic suspension of mycophenolate mofetil

**Table 2.** Statistical analysis results for study variables

Variable	Y <sub>1</sub>		Y <sub>2</sub>		Y <sub>3</sub>	
	Quadratic Model		Quadratic Model		Linear Model	
	Coefficient Estimate	P	Coefficient Estimate	P	Coefficient Estimate	P
Intercept	0.83	0.0009	98.00	0.0005	95.20	0.0011
X <sub>1</sub>	0.21	<0.0001	7.63	<0.0001	8.43	0.0002
X <sub>2</sub>	0.01	0.7007	1.19	0.2228	2.02	0.1268
X <sub>1</sub> X <sub>2</sub>	0.00	1.00	0.75	0.5658	0.50	0.7703
X <sub>1</sub> <sup>2</sup>	-0.12	0.0043	-3.75	0.0056	-3.47	0.0272
X <sub>2</sub> <sup>2</sup>	-0.07	0.0515	-3.50	0.0078	-3.47	0.0032

Journal of  
Guilan University of Medical Sciences

using Ora-plus agent having 70% protected API after 28 days of storage at room temperature [10].

It can be concluded that the proposed formulation of mycophenolate mofetil powder with optimum amounts of xanthan gum and sorbitol has good stability. Higher amount of xanthan gum and moderate amount of sorbitol are recommended for preparing an optimal product.

## Ethical Considerations

### Compliance with ethical guidelines

This study was approved by the Ethics Committee of [Iran University of Medical Sciences](#) (Code: IR.IUMS.REC.1399.1235). All ethical principles were observed in this study.

### Funding

This research did not receive any grant from funding agencies in the public, commercial, or non-profit sectors.

### Authors' contributions

Study concept and design: Homa Faghihi, Amin Umrani, Hamed Montazeri Ghods. Acquisition, analysis, or interpretation of data: Homa Faghihi, Amin Umrani, Hamed Montazeri Ghods, Parastoo Mirzabeigi. Drafting of the manuscript: Homa Faghihi, Amin Umrani, Zohreh Mohammadi. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Homa Faghihi, Amin Umrani, Hamed Montazeri Ghods, Ali Rastegari. Statistical analysis: Homa Faghihi. Administrative, technical, or material support: Homa Faghihi, Amin Umrani, Hamed Montazeri Ghods, Parastoo Mirzabeigi. Study supervision: Homa Faghihi, Amin Umrani, Hamed Montazeri Ghods, Zohreh Mohammadi.

### Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Acknowledgements

The authors would like to thank the staff of Laboratory of pharmaceutical processes and the Skill lab of Iran University of Medical sciences and the [Zahravi pharmaceutical company](#) for their cooperation in checking the quality of prepared samples.

This Page Intentionally Left Blank

مقاله پژوهشی

بهینه‌سازی مقادیر سوربیتول و زانتان گام در فرمولاسیون پودر آماده برای تهیه سوسپانسیون مایکوفنولات موفتیل

امین عمرانی<sup>۱</sup>، هما فقیهی<sup>۱\*</sup>، زهره محمدی<sup>۱</sup>، پرستو میرزاییگی<sup>۲</sup>، حامد منتظری قدس<sup>۳</sup>، علی رستگاری<sup>۱</sup>

۱. گروه فارماسیوتیکس و نانو تکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۲. گروه داروسازی بالینی و اقتصاد دارو، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۳. گروه فارماکونوزی و بیوتکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

Use your device to scan and read the article online



**Citation** Umrani A, Faghihi H, Mohammadi Z, Mirzabeigi P, Montazeri Ghods H, Rastegari A. [Optimization of Xanthan Gum and Sorbitol Levels in the Mycophenolate Mofetil Powder for Oral Suspension (Persian)]. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*. 2023; 31(4):362-377. <https://doi.org/10.32598/JGUMS.31.3.2014.2>

**doi** <https://doi.org/10.32598/JGUMS.31.3.2014.2>

چکیده

**زمینه:** مایکوفنولات موفتیل داروی تضعیف کننده سیستم ایمنی در درمان انواع بیماری‌های کلیوی و پیوند اعضاست. طی مطالعات اولیه و تعیین محدوده غلظتی مواد جانبی، اهمیت تأثیر میزان زانتان گام و سوربیتول در کیفیت و پایداری ماده مؤثره مشخص شد.

**هدف:** از این مطالعه، بهینه‌سازی مقادیر مواد مذکور با استفاده از روش داده‌های تجربی بود تا با کمترین میزان طراحی آزمایش به بهترین نتیجه دست یافت.

**روش‌ها:** از روش طراحی مرکب مرکزی برای تهیه فرمولاسیون‌ها استفاده شد. مقادیر زانتان گام و سوربیتول به‌عنوان متغیرهای مستقل و حجم سدیماتاسیون (میزان فاکتور F)، مقدار ماده مؤثره پس از تهیه و پس از ۳ ماه نگهداری در دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد به‌عنوان متغیرهای وابسته بودند. پس از تهیه فرمولاسیون‌ها به‌روش گرانولاسیون مرطوب، آزمون کروماتوگرافی و تعیین فاکتور F انجام شد.

**یافته‌ها:** تحلیل پاسخ‌ها مبین معنادار بودن افزایش میزان زانتان گام تا ۷۵ میلی‌گرم در افزایش پایداری فیزیکی و نیز محافظت ماده مؤثره دارو تا ۹۸ درصد پس از ۳ ماه نگهداری بود. افزایش مقدار سوربیتول از ۱۰ گرم تا ۲۵ گرم، نقش معناداری در بهبود خواص مذکور نداشت. نمونه بهینه حاوی ۱۶/۶۹ گرم سوربیتول و ۶۸/۸۱ میلی‌گرم زانتان گام با خطای پیش‌بینی کمتر از ۵ درصد بود.

**نتیجه‌گیری:** روش داده‌های تجربی در این مطالعه به‌خوبی مقادیر ۲ ماده جانبی تعیین کننده کیفیت نهایی فرآورده را بهینه‌سازی کرد. حد پیشینه زانتان گام و محدوده میانی سوربیتول در ایجاد فرآورده مطلوب پیشنهاد می‌شود.

تاریخ دریافت: ۲۲ تیر ۱۴۰۱  
تاریخ پذیرش: ۲۳ مهر ۱۴۰۱  
تاریخ انتشار: ۱۱ دی ۱۴۰۱

کلیدواژه‌ها:

مایکوفنولات موفتیل، سوسپانسیون، زانتان گام، سوربیتول، بهینه‌سازی، پایداری فیزیکی

\* نویسنده مسئول:

هما فقیهی

نشانی: تهران، دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده داروسازی، گروه فارماسیوتیکس و نانو تکنولوژی دارویی.

تلفن: ۱۱۱-۰۶۱۸۱-۴۴۶ (۲۱) ۹۸+

رایانامه: faghihi.h@iums.ac.ir

## مقدمه

پیش فرمولاسیون، مواد جانبی در محدوده غلظتی متفاوت به کار برده شدند و فرمولاسیون‌ها از نظر خصوصیات ارگانولپتیک، حجم رسوب، اندازه ذرات و همچنین تحلیل تعیین محتوای ماده اولیه بررسی شدند. حجم رسوب در سوسپانسیون<sup>۱</sup> با عبارت  $F_{val}$  یا فاکتور F بیان می‌شود که حاصل تقسیم حجم رسوب ایجاد شده پس از نگهداری در حالت سکون سوسپانسیون برای زمان مشخص به حجم کلی سوسپانسیون است [۱۱].

از جمله مواد جانبی استفاده شده در فرمولاسیون سوسپانسیون مایکوفنولات موفتیل می‌توان به ترکیبات بافری، نگهدارنده ضد میکروبی، سورفکتانت، شیرین کننده، افزایش دهنده ویسکوزیته و عامل ضد ایجاد کیک اشاره کرد [۱۲-۱۴]. نتایج غربالگری مقادیر مواد جانبی، مبین نقش بارز ۲ ماده جانبی زانتان گام و سوربیتول در خصوصیات نهایی فرآورده بود که شامل فاکتور F، مقدار ماده مؤثره محافظت شده پس از تهیه سوسپانسیون و پس از نگهداری به مدت ۳ ماه در درجه حرارت ۴۵ درجه سانتی گراد بود.

طی مطالعات قبلی کاربرد سوربیتول در فرآورده‌های دارویی مایع تا ۷۰ درصد هم مجاز است که به دلیل خاصیت شیرین کنندگی می‌تواند به عنوان جایگزین سوکرز استفاده شود و همچنین در انواع فرآورده‌های مایه از جمله، سوسپانسیون‌ها به عنوان پایدار کننده نیز به کار برده می‌شود [۱۵]. افزایش پایداری سوسپانسیون توسط سوربیتول می‌تواند از یک طرف ناشی از تأثیر آن بر افزایش ویسکوزیته باشد که موجب بهبود پایداری فیزیکی فرآورده می‌شود. همچنین تأثیر سوربیتول بر خواص رئولوژیک سوسپانسیون آبی آلومینا مبین این بود که سوربیتول با جذب بر سطح ذرات سوسپانسیون قرار گرفته و با ایجاد ممانعت فضایی در اتصال ذرات به یکدیگر موجب بهبود پایداری سوسپانسیون شد [۱۶].

خصوصیات رئولوژیک محلول حاوی زانتان گام موجب کاربرد گسترده این ترکیب در سوسپانسیون‌ها شده است. ایجاد ویسکوزیته مطلوب و فراهم کردن سوسپانسیون فلوکوله از ویژگی‌های زانتان گام است. با افزایش ویسکوزیته، حجم سدیماناسیون یا ضریب ته نشینی سوسپانسیون به میزان قابل توجهی به عدد ۱ که مطلوب فرمولاسیون است، نزدیک می‌شود. از طرفی، کاهش مناسب ویسکوزیته با حضور زانتان گام در صورت اعمال نیروی برشی شدید موجب تسهیل مطلوب داگومره شدن سیستم و اختلاط راحت می‌شود [۱۷].

به علاوه حضور زانتان گام در سیستم‌های کلئیدی به عنوان عامل افزایش دهنده ویسکوزیته با رفتار سودوپلاستیک و پایداری مناسب در محدوده‌های وسیعی از pH، دما و سرعت هم زدن همواره مطلوب بوده است و موجب کاهش فرایندهای

داروی مایکوفنولات موفتیل با نام تجاری سل سپت یکی از مهم‌ترین داروهای پایین آورنده سیستم ایمنی بدن است که برای جلوگیری از رد پیوند قلب، کلیه و کبد در بیماران بزرگسال و اطفال به کار می‌رود. پس از پیوند عضو، سیستم ایمنی عضو پیوندی را عامل بیگانه می‌شناسد و به عضو پیوندی حمله‌ور می‌شود و سعی می‌کند آن را از بین ببرد و به همین دلیل، داروهای تضعیف کننده ایمنی تجویز می‌شوند تا سیستم ایمنی را از این کار باز دارند [۱-۳].

مایکوفنولیک اسید، متابولیت فعال مایکوفنولات، مهار کننده قوی، اختصاصی و غیر قابل برگشت آنزیم اینوزین مونوفسفات دهیدروژناز است. بنابراین مسیر ساخت بازهای آلی آدین و گوانین را مهار می‌کند. لنفوسیت‌های بی و تی برای تکثیر به این آنزیم وابستگی زیادی دارند، در حالی که سایر سلول‌های بدن می‌توانند از مسیرهای جایگزین دیگری استفاده کنند [۴، ۵].

این دارو به صورت قرص و کپسول، ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی گرمی، پودر آماده تزریق ۵۰۰ میلی گرمی و نیز سوسپانسیون خوراکی ۲۰۰ میلی گرم در میلی لیتر در دنیا موجود است [۶، ۷]. تولید انواع قرص و کپسول دارو در داخل کشور بومی سازی شده است، اما تولید پودر آماده برای تهیه سوسپانسیون هنوز در کشور انجام نمی‌شود. با توجه به مشکلات ارزی و هزینه بالای این دارو در سال‌های اخیر واردات آن به کشور با مشکلات بسیاری همراه بوده که برای کودکان پیوندی و خانواده‌های آن‌ها چالش‌های بسیاری به همراه داشته است و حتی در صورت موفقیت به خرید این دارو، هزینه بسیار گزافی بابت آن پرداخت می‌شود و از آنجا که این دارو باید به مدت طولانی مصرف شود، تکمیل دوره درمان برای بسیاری از بیماران غیر ممکن شده است.

هدف این مطالعه، بهره‌گیری از اطلاعات موجود و به ویژه پتنت شرکت سازنده دارو به منظور بومی سازی تولید این فرآورده در داخل کشور بوده است.

تهیه فرمولاسیون پودر آماده برای تهیه سوسپانسیون همواره با چالش‌های متعدد همراه بوده است که شامل پایداری فیزیکی و شیمیایی، حلالیت وابسته به pH، رسوب ذرات، پوشش مناسب طعم و نگهداری علیه عوامل میکروبی است. در این میان، رسوب ذرات که می‌تواند یکنواختی دز تجویزی را متأثر سازد، نسبت به سایر عوامل از اهمیت بالاتری برخوردار است. استفاده از عامل سوسپانسیون کننده مناسب و در مقدار بهینه می‌تواند با افزایش ویسکوزیته سیستم، سرعت رسوب را کاهش دهد [۸].

در این مطالعه بر اساس پتنت شرکت سازنده برند، مواد جانبی مختلف جهت تهیه سوسپانسیون پایدار به کار برده شد تا در نهایت، فرمولاسیون مناسب تهیه شود [۹، ۱۰]. در مرحله

۱. Sedimentation Volume



که در آن  $\gamma$  متغیر وابسته اندازه‌گیری شده، شامل فاکتور  $F$ ، مقدار ماده مؤثره پس از تهیه، برحسب درصد و مقدار ماده مؤثره پس از ۳ ماه نگهداری در دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد، برحسب درصد است.  $X_1$  و  $X_2$  به ترتیب مقادیر متغیرهای مستقل، شامل زانتان گام و سوربیتول، برحسب میلی‌گرم و گرم است. ضریب  $X_1X_2$  مبین برهم‌کنش میان ۲ متغیر مستقل است. ضرایب  $X_1^2$  و  $X_2^2$  از نوع درجه دوم محسوب می‌شود.  $b_0$  به‌عنوان عرض از مبدأ فرمول و  $b_1$  تا  $b_{22}$  ضرایب رگرسیون هستند. تحلیل براساس  $P$  معنادار آماری، کمتر از ۰/۰۵ انجام شد.

### تهیه فرمولاسیون‌های پودر آماده برای تهیه سوسپانسیون به‌روش گرانولاسیون مرطوب

برای تهیه ۱۳ فرمولاسیون پیشنهادی و همچنین نمونه منتخب بهینه از روش گرانولاسیون مرطوب استفاده شد. پس از اختلاط اجزای فرمولاسیون شامل مایکوفنولات موفتیل (مهبان شیمی) به میزان ثابت ۱۰ گرم، زانتان گام (مرک<sup>۷</sup>، آلمان)، سیلیکون دی‌اکساید کلئیدی (مرک، آلمان)، لسیتین سویا (مرک، آلمان) و سوربیتول (روتک<sup>۸</sup>، فرانسه)، در مخلوط‌کن مکعبی ۱۵ دقیقه، انتقال به دستگاه خمیرکن زیگما انجام شد. سپس سیتریک اسید (مرک، آلمان) و سدیم سیترات (مرک، آلمان) در آب حل شده و به تدریج به پودری که در دستگاه در حال اختلاط بود، اضافه شد.

خمیر تهیه‌شده ۲۴ ساعت در دمای اتاق خشک شده و سپس با استفاده از آسیلاتور، گرانولاسیون انجام شد و از الک با اندازه ذره‌ای ۱۲ میکرومتر عبور داده شد. در مرحله آخر با افزودن آب حاوی مواد نگهدارنده (مرک، آلمان) و طعم‌دهنده، حجم سوسپانسیون به ۵۰ میلی‌لیتر رسانده شد و در ظرف شیشه‌ای دربسته برای سایر تحلیل‌ها نگهداری شد. قبل از انجام آزمون‌های کنترل کیفیت، سوسپانسیون ۱۰ دقیقه با کمک استیرر هم‌زده شد تا یکنواختی محتوا انجام شود.

### تحلیل سوسپانسیون از نظر فاکتور F

مقدار مشخصی از سوسپانسیون حاوی ذرات جامد در فاز مایبی که به‌طور مناسبی در محیط پراکنده شده بودند، در یک استوانه مدرج ریخته شده و ساکن نگه داشته شد. در فواصل زمانی مشخص تا نهایتاً ۷۲ ساعت، زمانی که تغییری در حجم رسوب ایجاد شده مشاهده نشد، حجم رسوب یادداشت شد [۲۲]. کلیه فرمولاسیون‌های تهیه‌شده از نظر فاکتور  $F$ ، ارزیابی شدند. فاکتور  $F$  یا ضریب ته‌نشینی در فرمول شماره ۲ بیان شده است:

$$2. F = V_p/V_0$$

ناپایدارکننده سیستم‌های ۲ فاز نظیر کولسنس<sup>۲</sup> و اسوالد رایپنینگ<sup>۳</sup> شده است [۱۸].

باتوجه به اینکه این ۲ ماده جانبی در محدوده غلظتی نسبتاً وسیعی استفاده شدند، (۲۵ تا ۷۵ میلی‌گرم برای زانتان گام و ۱۰ تا ۲۵ گرم از سوربیتول)، هدف این مطالعه بهینه‌سازی مقادیر این ۲ ماده جانبی با استفاده از نرم‌افزار Design Expert و روش سطح پاسخ<sup>۴</sup> بود. طراحی آزمایش‌ها یکی از ابزارهای کاربردی است که امروزه در صنایع مختلف به‌ویژه فعالیت‌های آزمایشگاهی مطرح می‌شود. در واقع، طراحی آماری جهت آزمایش‌های تجربی یک اصل اساسی در انجام تحقیقات آزمایشگاهی به‌شمار می‌رود. این گونه از طراحی باعث دستیابی به نتایج مطمئن‌تر، صرفه‌جویی در زمان، کاهش قابل‌ملاحظه در تعداد آزمایش‌ها و درنهایت، موجب بهینه‌سازی فرایند می‌شود [۱۹، ۲۰].

برای این منظور از روش طراحی مرکب مرکزی<sup>۵</sup> در ۳ سطح از متغیرهای مستقل، شامل مقدار زانتان گام و مقدار سوربیتول استفاده شد. فرمولاسیون‌های پیشنهادی نرم‌افزار تهیه شدند و از نظر متغیرهای وابسته شامل فاکتور  $F$  و مقدار ماده مؤثره پس از تهیه و نگهداری ۳ ماهه در محفظه پایداری با دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۷۵ درصد ارزیابی شدند. درنهایت، عملیات بهینه‌سازی انجام شد. فرمولاسیون بهینه ۳ بار ساخته شد، تحلیل آن انجام و مقدار خطای پیش‌بینی<sup>۶</sup> گزارش شد.

### روش‌ها

#### طراحی تجربی با استفاده از روش طراحی مرکب مرکزی

مطالعه برهم‌کنش ۲ ماده جانبی زانتان گام و سوربیتول از طریق روش طراحی مرکب مرکزی و با ۲ متغیر مستقل  $X_1$  مقدار زانتان گام و  $X_2$  مقدار سوربیتول و متغیرهای وابسته شامل فاکتور  $F$  و مقدار ماده مؤثره طراحی شد. ترکیب متغیرهای وابسته و مستقل و همچنین واحدهای آن‌ها در جدول شماره ۱ نمایش داده شده است. طراحی شامل ۱۳ فرمولاسیون پیشنهادی بود. ترکیب فرمولاسیون‌های تهیه‌شده در جدول شماره ۲ نشان داده شده‌است. نتایج با نرم‌افزار Design Expert نسخه ۱۳ (State- Ease, Inc. Minneapolis) تحلیل شد و مقدار بهینه از هر ۲ ماده جانبی پیشنهاد شد [۲۱]. مدل غیرخطی Quadratic پیشنهادشده در فرمول شماره ۱ به صورت ذیل است:

$$1. Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_{12}X_{12} + b_{11}X_1^2 + b_{22}X_2^2$$

2. Coalescence
3. Ostwald ripening
4. Response Surface Methodology (RSM)
5. Central Composite Design
6. Predicted Error

7. Merck
8. Rotech



بهینه‌سازی داده‌های تجربی<sup>۱۰</sup>

بهینه‌سازی فرمولاسیون از نظر مقدار زانتان گام و سوربیتول، براساس میزان مورد انتظار هر متغیر وابسته، مطابق آنچه که در جدول شماره ۱ نمایش داده شده است، انجام شد. فرمولاسیون منتخب حاوی ۱۰ گرم مایکوفنولات موفتیل، ۶۸/۸۱ میلی‌گرم زانتان گام، ۵۰۰ میلی‌گرم سیلیکون دی‌اکساید کلوئیدی، ۱۰۰ میلی‌گرم لسیتین سویا، ۱۶/۶۹ گرم سوربیتول، ۵۵ میلی‌گرم سیتریک اسید، ۵۰۰ میلی‌گرم سدیم سترات، ۴۵ میلی‌گرم متیل پارابن، ۵ میلی‌گرم پروپیل پارابن، اسانس موز ۳ قطره بوده و با آب مقطر به حجم نهایی ۵۰ میلی‌لیتر رسانده شد.

این فرمولاسیون ۳ بار تهیه شد و از نظر متغیرهای وابسته مطالعه شامل  $(Y_1, Y_2, Y_3)$  ارزیابی شد تا خطای پیش‌بینی براساس درصد گزارش شود. حد قابل قبول این خطا برای هر متغیر وابسته ۵ درصد در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

در این مطالعه فرمولاسیون سوسپانسیون مایکوفنولات موفتیل از نظر مقادیر زانتان گام و سوربیتول توسط نرم‌افزار Design Expert بهینه‌سازی شد [۲۶]. فرمولاسیون‌ها حاوی مقادیر ثابت ماده اولیه معادل ۱۰ گرم و مواد جانبی متعدد بوده و از نظر محتوای زانتان گام و سوربیتول مطابق طراحی پیشنهادی نرم‌افزار تفاوت داشتند که پس از تهیه برای تحلیل‌های مرتبط استفاده شدند.

## Experimental Design .10

سطوح تعریف شده	پارامتر
۱	متغیرهای مستقل
۲۵	$X_1$ مقدار زانتان گام برحسب میلی‌گرم
۲۵	$X_2$ مقدار سوربیتول برحسب گرم
میزان مورد انتظار	متغیرهای وابسته
حناکتر	$Y_1$ : فاکتور F
حناکتر	$Y_2$ : درصد ماده مؤثره پس از تهیه سوسپانسیون
حناکتر	$Y_3$ : درصد ماده مؤثره پس از ۳ ماه نگهداری در دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد

در فرمول شماره ۲، از تقسیم  $(V_i)$  که برابر با حجم رسوب ایجاد شده، برحسب میلی‌لیتر، بر  $(V_0)$  که حجم اولیه رسوب است، برحسب میلی‌لیتر، به ضریب ته‌نشینی می‌رسیم [۲۳]. اعداد گزارش شده در انتهای روز سوم ثبت شدند.

## تحلیل مقدار ماده مؤثره پس از تهیه و ۳ ماه نگهداری در دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد

غلظت ماده مؤثره مایکوفنولات موفتیل در سوسپانسیون تهیه شده، بلافاصله پس از تهیه و نیز پس از ۳ ماه نگهداری در محفظه پایداری با دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۷۵ درصد، مطابق روش استاندارد کروماتوگرافی مایع با فشار بالا تعیین شد. ستون استفاده شده C18 (125×4.6 mm, 5µm) بوده و فاز متحرک تهیه شده شامل ترکیب استونیتریل (سیگما، آلمان) و آب با نسبت ۴۲ به ۵۸ و pH ۳/۵ بود [۲۴]. سرعت جریان برابر ۱/۲ میلی‌لیتر در دقیقه و طول موج دکتور ماوراء بنفش روی ۲۱۹ نانومتر تنظیم شده بود. نمونه‌های تهیه شده ۳ بار به دستگاه تزریق شدند.

## تعیین اندازه ذرات توسط Malvern Master Sizer

اندازه ذره‌ای میکروذرات سوسپانسیون به روش تفرق اشعه لیزر با دستگاه Malvern Master Sizer تعیین شد. پس از پراکنده کردن گرانول‌های سوسپانسیون در فاز مایه، ۲ دقیقه در حمام سونیکاتور، سونیکه شدند. سپس توسط دستگاه در محدوده کدورت ۵۰ درصد قطر معادل حجمی میانگین آن‌ها، برحسب میکرومتر، اندازه‌گیری و برای هر نمونه ۳ بار تکرار شد. توزیع اندازه ذره‌ای و میانگین اندازه ذره‌ای برای نمونه بهینه پس از تهیه و پس از ۳ ماه نگهداری در دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۷۵ درصد گزارش شد [۲۵].

## 9. Sigma

جدول ۱. متغیرهای وابسته و مستقل در طراحی مرکب مرکزی

جدول ۲. اجزای فرمولاسیون‌های تهیه‌شده و متغیرهای وابسته حاصل در طراحی مرکب مرکزی

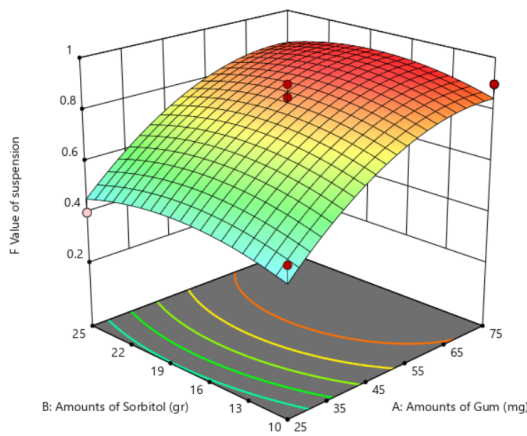
متغیر وابسته		متغیر مستقل			بَیج (دسته)
میزان ماده مؤثره پس از ۳ ماه نگهداری در دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد در محفظه پایداری	میزان ماده مؤثره پس از تهیه برحسب درصد	میزان فاکتور F	مقدار سوریبتول برحسب گرم	مقدار زانتان گام برحسب میلی‌گرم	
۸۰	۸۹	۰/۶۰	۶/۹	۵۰	۱
۷۵	۸۱	۰/۵۰	۱۰	۲۵	۲
۹۵	۹۸	۰/۹۰	۱۰	۷۵	۳
۹۶	۹۹	۰/۸۵	۱۷/۵	۵۰	۴
۹۶	۹۹	۰/۸۰	۱۷/۵	۵۰	۵
۹۳	۹۶	۰/۹۰	۱۷/۵	۵۰	۶
۹۸	۱۰۰	۰/۹۰	۱۷/۵	۸۵/۳۶	۷
۸۰	۸۳	۰/۳۰	۱۷/۵	۱۴/۶۵	۸
۹۳	۹۹	۰/۸۰	۱۷/۵	۵۰	۹
۹۷	۱۰۰	۰/۸۰	۲۵	۷۵	۱۰
۹۰	۹۵	۰/۸۰	۲۸/۱	۵۰	۱۱
۷۵	۸۰	۰/۴۰	۲۵	۲۵	۱۲
۹۸	۹۷	۰/۸۰	۱۷/۵	۵۰	۱۳

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

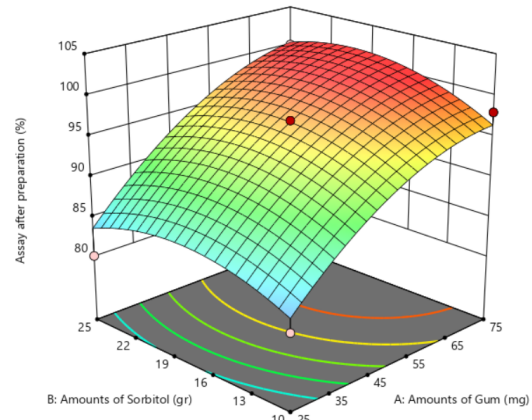
جدول ۳. نتایج تحلیل آماری متغیرهای وابسته

پارامتر	میزان ماده مؤثره پس از تهیه برحسب درصد		میزان ماده مؤثره پس از ۳ ماه نگهداری در دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد در محفظه پایداری		میزان فاکتور F
	P	برآورد ضریب	P	برآورد ضریب	
Intercept	۰/۰۰۰۹	۹۸	۰/۰۰۰۵	۹۵/۲۰	۰/۰۰۱۱
X <sub>1</sub>	<۰/۰۰۰۱	۷/۶۳	<۰/۰۰۰۱	۸/۴۳	۰/۰۰۰۲
X <sub>2</sub>	۰/۷۰۰۷	۱/۱۹	۰/۲۲۲۸	۲/۰۲	۰/۱۲۶۸
X <sub>1</sub> X <sub>2</sub>	۱	۰/۷۵	۰/۵۶۵۸	۰/۵۰	۰/۷۷۰۳
X <sub>1</sub> <sup>2</sup>	۰/۰۰۴۳	-۳/۷۵	۰/۰۰۵۶	-۳/۴۷	۰/۰۲۷۲
X <sub>2</sub> <sup>2</sup>	۰/۰۵۱۵	-۳/۵۰	۰/۰۰۷۸	-۳/۴۷	۰/۰۰۳۲

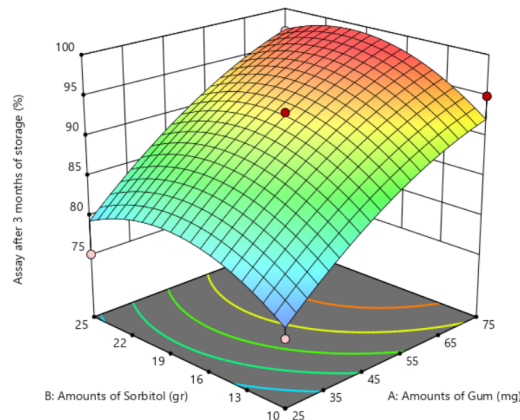
مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان



الف: تأثیر میزان زانتان گام و سوربیتول بر فاکتور F



ب: تأثیر میزان زانتان گام و سوربیتول بر میزان ماده مؤثره مایکوفنولات موفقیتل پس از تهیه سوسپانسیون



ج: تأثیر میزان زانتان گام و سوربیتول بر میزان ماده مؤثره مایکوفنولات موفقیتل پس از ۳ ماه نگهداری سوسپانسیون در دمای ۴۵ درجه سانتی گراد

تصویر ۱. تصویر ۳ بعدی برهم کنش میان متغیرهای مستقل و تأثیر آن بر متغیرهای وابسته

تأثیر مقادیر متغیرهای مستقل بر محافظت ماده مؤثره پس از تهیه و شرایط نگهداری ۳ ماهه

فرمولاسیون‌های تهیه‌شده از نظر محتوای ماده مؤثره پس از تهیه و نیز پس از ۳ ماه نگهداری در دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد ارزیابی شدند (جدول شماره ۲). در حضور مواد جانبی متعدد و با روش تهیه گرانولاسیون مرطوب، پس از تهیه سوسپانسیون بین ۸۰ تا ۱۰۰ درصد ماده اولیه محافظت شده بود و این مقدار پس از نگهداری ۳ ماهه در شرایط گفته‌شده به محدوده ۷۵ تا ۹۸ درصد در فرمولاسیون‌های مختلف رسید. تحلیل آماری نتایج حاصل در جدول شماره ۳ نمایش داده شده است. فرمول‌های Quadratic حاصل برای میزان ماده مؤثره پس از تهیه، فرمول شماره ۴ و پس از نگهداری، فرمول شماره ۵، به ترتیب عبارت‌اند از:

$$4. Y = 98 + 7/63X_1 + 1/19X_2 + 0/75X_{12} - 3/75X_1^2 + -3/50X_2^2$$

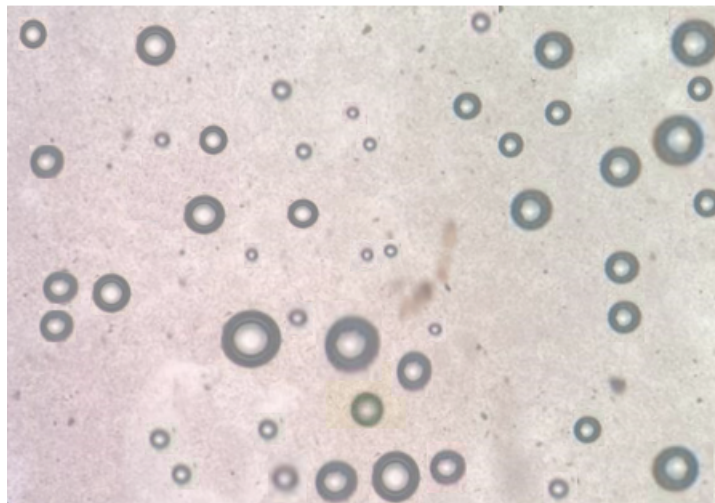
$$5. Y = 95/20 + 8/43X_1 + 2/02X_2 + 0/5X_{12} - 3/47X_1^2 - 5/47X_2^2$$

تأثیر مقادیر متغیرهای مستقل بر فاکتور F

همان‌طور که در جدول شماره ۲ نشان داده شده است، مقادیر فاکتور F در فرمولاسیون‌های تهیه‌شده بین ۰/۳ تا ۰/۹ درصد متغیر بود. نتایج تحلیل آنوای این متغیر وابسته در جدول شماره ۳ نشان داده شده است. فرمول مدل Quadratic این متغیر در فرمول شماره ۳ بیان شده است:

$$3. Y = 0/83 + 0/2X_1 + 0/01X_2 - 0/12X_1^2 - 0/07X_2^2$$

با بررسی P حاصل برای هر متغیر مشخص شد، غلظت زانتان گام نقش معناداری در میزان فاکتور F دارد. به‌این‌ترتیب که با افزایش درصد زانتان گام، فاکتور F افزایش قابل‌توجهی می‌یابد. میزان سوربیتول تأثیر معناداری در افزایش فاکتور F ندارد. برهم‌کنش معناداری میان حضور هم‌زمان این ۲ ماده جانبی در افزایش فاکتور F بر اساس P، تشخیص داده نشد. تصویر ۳ بعدی این متغیر وابسته در تصویر شماره الف-۱ نمایش داده شده است.



تصویر ۲. تصویر میکروسکوپ نوری سوسپانسیون مایکوفنولات موفتیل پس از تهیه

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

### بحث و نتیجه گیری

از جمله چالش‌های مهم سوسپانسیون‌ها، ناپایداری این سیستم‌هاست. از راهکارهای کلی جهت بهبود پایداری سوسپانسیون‌ها می‌توان به جلوگیری از کواگولاسیون سیستم به واسطه ایجاد دافعه بین ذرات و کاهش سرعت رسوب ذرات از طریق افزایش ویسکوزیته فاز پیوسته اشاره کرد [۲۸].

در ساخت انواع سوسپانسیون‌ها، تنوعی از مواد جانبی در غلظت‌های مختلف استفاده می‌شود. برای مثال، مواد تعلیق‌دهنده باعث می‌شوند ماده اصلی دارویی در داخل سوسپانسیون به حالت پراکنده و معلق باقی بمانند. مواد تر یا خیس‌کننده مانند انواع سورفکتانت‌ها و کلوتیدهای هیدروفیلیک مانند صمغ آکاسیا و زانتان گام از دیگر مواد جانبی پرکاربرد محسوب می‌شوند. حلال‌ها، بافرها و همچنین انواع نگهدارنده‌ها نیز در تهیه سوسپانسیون کاربرد دارند [۲۹، ۳۰].

محدوده میزان استفاده از مواد جانبی در ترکیب سوسپانسیون‌های ویژه اطفال بسته به نوع ماده اولیه دارویی، نوع ساخت و سایر اجزای فرمولاسیون متفاوت است [۱۳، ۲۹]. تعیین میزان مواد جانبی استفاده‌شده در فرمولاسیون سل‌سپت در پتنت شرکت سازنده برند دارو، US5688529A، به صورت درصدی مختلف و در محدوده نسبتاً وسیعی گزارش شده است،

زانتان گام یک پلی‌ساکارید با وزن مولکولی بالا، غیرسمی و سازگار است و به‌عنوان یک افزایشنده ویسکوزیته و تعلیق‌دهنده در سوسپانسیون‌ها کاربرد دارد [۳۱، ۳۲]. درصد مورد استفاده در سوسپانسیون‌ها هم تا ۱۵۰ میلی‌گرم در هر ۱۰۰ میلی‌لیتر از سوسپانسیون است [۳۳، ۳۴]. درباره سوسپانسیون مایکوفنولات موفتیل درصد استفاده‌شده از زانتان گام بین ۱ تا ۱/۵ میلی‌گرم در هر میلی‌لیتر از سوسپانسیون است که درصدهای استفاده‌شده

همان‌طور که مشخص است، براساس فرمول‌های شماره ۴ و ۵، میزان زانتان گام نقش معناداری بر میزان ماده مؤثره محافظت‌شده دارد و افزایش آن موجب بهبود محافظت دارو می‌شود. در حالی که، مقادیر بالاتر سوربیتول لزوماً پایداری فرآورده را بهبود نمی‌بخشد.

مطابق تصویرهای شماره ۱-ب و ۱-ج، مقادیر میانی سوربیتول برای ایجاد پایداری مناسب در سوسپانسیون مایکوفنولات موفتیل کفایت می‌کند و با وجود ضریب مثبت برای این متغیر مستقل در هر ۲ فرمول (شماره ۴ و ۵)، این اثر فاقد معنای آماری است.

### تهیه و تحلیل فرمولاسیون بهینه‌سازی شده

فرمولاسیون منتخب ۳ بار تهیه و ارزیابی شد. مقدار پاسخ پیش‌بینی‌شده برای فاکتور F برابر با ۰/۹۲ درصد و میزان پاسخ اندازه‌گیری‌شده برابر با ۰/۸۹ درصد بود که خطای پیش‌بینی‌شده ۳/۲۶ درصد شد. درباره میزان محافظت ماده اولیه پس از تهیه در هر ۲ مورد پاسخ پیش‌بینی‌شده و اندازه‌گیری‌شده برابر با ۱۰۰ درصد و خطای صفر درصد را به همراه داشت. پاسخ میزان محافظت ماده اولیه پس از نگهداری، پاسخ پیش‌بینی‌شده ۹۹/۳ درصد و پاسخ اندازه‌گیری‌شده ۹۸ درصد بوده که خطای پیش‌بینی‌شده ۱/۳۱ بود. در همه موارد خطای کمتر از ۵ درصد مؤید صحت پیش‌بینی مدل بود [۲۷].

نمونه بهینه از نظر اندازه ذرات تحلیل شد. متوسط اندازه ذره‌ای پس از تهیه برابر با ۷۰/۲۵ میکرومتر با توزیع اندازه ذره‌ای ۰/۷۶ و پس از ۳ ماه نگهداری در دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۵ درصد برابر با ۷۵/۵۰ میکرومتر با توزیع اندازه ذره‌ای ۰/۹۴ گزارش شد. تصویر میکروسکوپ نوری تهیه‌شده از نمونه بهینه پس از تهیه، در تصویر شماره ۲ قابل مشاهده است.



از آن در مرحله پیش فرمولاسیون بین ۲۵ تا ۷۵ میلی گرم متغیر بود [۳۵]. باتوجه به اینکه تغییر میزان زانتان گام تأثیر معناداری بر کیفیت سوسپانسیون نهایی داشت، به عنوان یکی از متغیرهای مستقل در بهینه سازی کیفیت فرآورده در نظر گرفته شد.

از راه های مؤثر در کاهش سرعت ته نشینی ذرات در سوسپانسیون ها افزایش ویسکوزیته است که در این مطالعه با استفاده از زانتان گام در مقدار بالا حاصل شد. مطابق نتایج تحلیل آماری، افزایش مقدار زانتان گام، نه تنها بر فاکتور F تأثیر معنادار و مثبت داشت، بلکه در حفظ ماده مؤثره سوسپانسیون پس از تهیه و شرایط نگهداری نیز اثر مثبت داشت.

طی مطالعات متعدد از زانتان گام به عنوان بهبوددهنده رفتار رئولوژی و ویسکوزیته سیستم های ۲ فازی نظیر سوسپانسیون ها استفاده شده است. برای مثال، سوسپانسیون حاوی سولفامرازین با حضور زانتان گام به صورت فلوکوله ایجاد کرد و به ازای هر ۰/۱ درصد افزایش در میزان گام استفاده شده تا حد بهینه، سرعت رسوب ذرات تا ۵ برابر کاهش یافت [۳۶].

همچنین در مطالعه دیگر ثابت شد با افزایش میزان زانتان گام در فرمولاسیون سوسپانسیون علاوه بر افزایش ویسکوزیته با ایجاد ممانعت فضایی بین ذرات موجب افزایش دافعه آن ها و در نتیجه جلوگیری از اتصال ذرات به یکدیگر و کوآگولاسیون شد [۳۷]. به علاوه مهار رشد کریستالی ذرات سوسپانسیون و در نتیجه ناپایداری ماده مؤثره از دیگر روش های پایداری سوسپانسیون با زانتان گام به شمار می رود [۳۸].

در این مطالعه، اندازه ذره ای سوسپانسیون پس از ۳ ماه نگهداری در دمای بالا نسبت به اندازه ذرات پس از تهیه دستخوش تغییر قابل توجهی نشد. باتوجه به عدم افزایش قابل توجه اندازه ذرات پس از نگهداری می توان فرض کرد که رشد کریستالی ذرات سوسپانسیون تا حد قابل توجهی مهار شده است؛ بنابراین زانتان گام از طریق این سازوکار توانسته است میزان ماده مؤثره مایکوفنولات موفتیل را پس از نگهداری طولانی مدت تا بیش از ۹۸ درصد محافظت کند. وجود احتمالی سایر سازوکارهای پایدارکنندگی زانتان گام مستلزم انجام بررسی های بیشتر است.

سوربیتول به عنوان شیرین کننده، پایدارکننده و هومکتانت در ساختار سوسپانسیون ها به کار می رود. از نظر شیمیایی تقریباً بی اثر بوده و به سایر مواد دارویی واکنش نشان نمی دهد و می توان به جای سوکروز برای ساخت شربت در غلظت ۷۰ تا ۹۰ درصد وزنی حجمی از آن استفاده کرد [۱۵، ۳۹]. همچنین توسط افراد دیابتی بهتر تحمل می شود و کمتر باعث پوسیدگی دندان می شود. میزان معمول آن در سوسپانسیون ها و سایر اشکال مایع از ۳۰ تا ۷۰ درصد متفاوت است و در سوسپانسیون ساخته شده براساس مقادیر ذکر شده در منابع علمی میزان سوربیتول به کاررفته بین ۱۰ تا ۲۵ گرم در نظر گرفته شد [۴۰].

اگرچه در این رنج، شکل ظاهری، بازپراکنش و فاکتور F قابل قبول برآورد شد، استفاده از میزان بالای سوربیتول از نظر فرمولاسیون و به ویژه دیدگاه اقتصادی مقرون به صرفه نیست؛ بنابراین مقدار سوربیتول به عنوان یکی دیگر از مواد جانبی تعیین کننده کیفیت در نظر گرفته شد تا در صورت امکان از افزودن مقادیر بالاتر آن جلوگیری به عمل آید.

سرعت رسوب فاکتور مهم در تعیین کیفیت مطلوب سوسپانسیون محسوب شده که باید باتوجه به نوع ماده اولیه دارویی و نوع مواد جانبی تنظیم شود. در این مطالعه برای تهیه ترکیب مواد جانبی از روش گرانولاسیون مرطوب استفاده شد. با این روش اندازه ذرات افزایش یافته و سیستم فلوکوله ایجاد شد.

اگرچه سرعت رسوب ذرات در این حالت بیشتر از وقتی خواهد بود که ذرات ریزتر باشند، اما پخش پذیری مناسب (که صرفاً به صورت چشمی و کیفی بررسی شد) در پی نشست ذرات با هم زدن ساده، عدم تشکیل کیک و حصول فاکتور F مناسب، مزایای تهیه گرانول را تأیید کرد. در نتیجه افزایش اندازه ذرات جریان پذیری آن ها بهبود قابل توجهی یافته که نه تنها در مقیاس آزمایشگاهی و داروخانه ای تسهیل ایجاد می کند، بلکه از نظر تولید صنعتی نیز بسیار مهم است.

در یک مطالعه، از قرص و کپسول برای تهیه سوسپانسیون مایکوفنولات موفتیل استفاده شد. فرمولاسیون مذکور حاوی پایه تجاری Ora-Plus® بود و به آن مایکوفنولات موفتیل، شربت ساده، متیل پارابن، پروپیل پارابن، اسانس و آسپارتام اضافه شد. مقدار ماده مؤثره مایکوفنولات موفتیل پس از ۷، ۱۴ و ۲۸ روز از تهیه و نگهداری در شرایط آزمایشگاهی از نظر دما و رطوبت اندازه گیری شده بود و در نهایت، مقدار ماده مؤثره تا ۷۰ درصد حفظ شده بود [۲۴]. در حالی که در مطالعه فعلی تا ۹۸ درصد ماده اولیه در فرمولاسیون بهینه، حفظ شده بود. تشکیل گرانول و حضور زانتان گام و سوربیتول در مقادیر مناسب می تواند از جمله دلایل این تفاوت باشد.

در این مطالعه از روش گرانولاسیون مرطوب برای تهیه سوسپانسیون مایکوفنولات موفتیل استفاده شد. مقادیر مواد جانبی شامل زانتان گام و سوربیتول به روش داده های تجربی تعیین شد. افزایش ویسکوزیته باعث کاهش سرعت رسوب شد و تهیه گرانول به واسطه افزایش اندازه ذرات، با وجود سرعت بیشتر ته نشینی ذرات، کمک به ایجاد سیستم فلوکوله با پخش پذیری مناسب کرد. در حالی که افزایش زانتان گام باعث بهبود خواص فیزیکی و همچنین پایداری ماده مؤثره دارو شد، افزایش سوربیتول باعث بهبود خواص کیفی فرآورده نشد و کاربرد آن در مقادیر کمتر پیشنهاد می شود.

کاهش مقدار سوربیتول نسبت به بیشینه آن هم از نظر فرمولاسیون و هم از نظر اقتصادی مطلوب است. بهینه سازی

فرمولاسیون از نظر مقدار این ۲ ماده جانبی با خطای قابل قبول انجام شد که کاربرد موفق روش طراحی آزمایش را در تهیه فرمولاسیون منتخب این ماده دارویی با پیش‌بینی مناسب تأیید کرد.

بدیهی است جهت عملیاتی کردن تولید فرآورده به شکل داروی ترکیبی، باید بررسی‌های بیشتر نظیر انجام تحلیل میکروبی، بررسی پایداری در محدوده‌های دمایی بالاتر و پایین‌تر و همچنین بررسی میزان یکنواختی دز دارو در هر بار تجویز انجام شود.

## ملاحظات اخلاقی

### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این پژوهش براساس استانداردهای موجود در آزمایشگاه فرایندهای فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شد. کد اخلاق مصوب برای انجام پایان‌نامه برگرفته از این مقاله IR.IUMS.REC.1399.1235 است.

### حامی مالی

این پژوهش هیچ‌گونه کمک مالی از سازمان‌های دولتی، خصوصی و غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

### مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی و طراحی مطالعه: هما فقیهی، امین عمرانی و حامد منتظری قدس؛ حمایت اداری، فنی یا موادی، کسب، تحلیل و تفسیر داده‌ها: هما فقیهی، امین عمرانی، حامد منتظری قدس و پرستو میرزابیگی؛ تهیه پیش‌نویس دست‌نوشته: هما فقیهی، امین عمرانی و زهره محمدی؛ بازبینی نقادانه دست‌نوشته برای محتوای فکری مهم: هما فقیهی، امین عمرانی، حامد منتظری قدس و علی رستگاری؛ تحلیل آماری: هما فقیهی؛ نظارت بر مطالعه: هما فقیهی، امین عمرانی، حامد منتظری قدس و زهره محمدی.

### تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان از دانشکده داروسازی، آزمایشگاه فرایندهای فارماسیوتیکس، اسکیل لب دانشکده و همچنین از شرکت داروسازی زهراوی که در تحلیل نمونه‌های تهیه‌شده همکاری شایسته داشته‌اند، تشکر و قدردانی می‌کنند.



## References

- [1] Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology*. 2000; 47(2-3):85-118. [DOI:10.1016/S0162-3109(00)00188-0]
- [2] Songwisit S, Kosiyakul P, Jitprapaikulsan J, Prayoonwivat N, Ungprasert P, Siritho S. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2020; 10(1):16727. [PMID] [PMCID]
- [3] Riskalla MM, Somers EC, Fatica RA, McCune WJ. Tolerability of mycophenolate mofetil in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*. 2003; 30(7):1508-12. [PMID]
- [4] Stepkowski SM. Molecular targets for existing and novel immunosuppressive drugs. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2000; 2(4):1-23. [DOI:10.1017/S1462399400001769] [PMID]
- [5] McMurray RW, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil: Selective T cell inhibition. *The American Journal of The Medical Sciences*. 2002; 323(4):194-6. [DOI:10.1097/00000441-200204000-00005] [PMID]
- [6] Kim JM, Oh JW, Kim S, Rhu J, Lee JS, Kim KS, et al. Tablet or capsule form of generic mycophenolate mofetil (My-Rept®) after liver transplantation: a prospective randomized trial. *Drug Design, Development and Therapy*. 2019; 13:2187-93. [PMID] [PMCID]
- [7] Downing HJ, Pirmohamed M, Beresford MW, Smyth RL. Paediatric use of mycophenolate mofetil. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2013; 75(1):45-59. [DOI:10.1111/j.1365-2125.2012.04305.x] [PMID] [PMCID]
- [8] Li Y, Zhang D, Ash J, Jia X, Leone A, Templeton A. Mechanism and impact of excipient incompatibility: Cross-linking of xanthan gum in pediatric powder-for-suspension formulations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019; 108(11):3609-15. [DOI:10.1016/j.xphs.2019.07.005] [PMID]
- [9] Johnston A, He X, Holt DW. Bioequivalence of enteric-coated mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil: A meta-analysis of three studies in stable renal transplant recipients. *Transplantation*. 2006; 82(11):1413-8. [DOI:10.1097/01.tp.0000242137.68863.89] [PMID]
- [10] Venkataramanan R, McCombs JR, Zuckerman S, McGhee B, Pisupati J, Dice JE. Stability of mycophenolate mofetil as an extemporaneous suspension. *Annals of Pharmacotherapy*. 1998; 32(7-8):755-7. [DOI:10.1345/aph.17213] [PMID]
- [11] Papuga K, Kaszubkiewicz J, Kawalko D. Do we have to use suspensions with low concentrations in determination of particle size distribution by sedimentation methods? *Powder Technology*. 2021; 389:507-21. [DOI:10.1016/j.powtec.2021.05.060]
- [12] Johnston D, Gray MR, Reed CS, Bonner FW, Anderson NH. A comparative evaluation of five common suspending agents used in drug safety studies. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1990; 16(12):1893-909. [DOI:10.3109/03639049009028346]
- [13] Rouaz K, Chiclana-Rodríguez B, Nardi-Ricart A, Suñé-Pou M, Mercadé-Frutos D, Suñé-Negre JM, et al. Excipients in the paediatric population: A review. *Pharmaceutics*. 2021; 13(3):387. [PMID] [PMCID]
- [14] Binson G, Beuzit K, Migeot V, Marco L, Troussier B, Venisse N, et al. Preparation and physicochemical stability of liquid oral dosage forms free of potentially harmful excipient designed for pediatric patients. *Pharmaceutics*. 2019; 11(4):190. [PMID] [PMCID]
- [15] Dash RP, Srinivas NR, Babu RJ. Use of sorbitol as pharmaceutical excipient in the present day formulations - issues and challenges for drug absorption and bioavailability. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2019; 45(9):1421-9. [DOI:10.1080/03639045.2019.1640722] [PMID]
- [16] Yu XL, Xiao CX, Guo LC. [Effect of D-sorbitol on Rheology of Aqueous Alumina Suspensions with Poly(Acrylic Acid) (Chinese)]. *Journal of Inorganic Materials*. 2011; 26:545-9. [DOI:10.3724/SP.J.1077.2011.00545]
- [17] Comba S, Sethi R. Stabilization of highly concentrated suspensions of iron nanoparticles using shear-thinning gels of xanthan gum. *Water Research*. 2009; 43(15):3717-26. [DOI:10.1016/j.watres.2009.05.046] [PMID]
- [18] Petri DFS. Xanthan gum: A versatile biopolymer for biomedical and technological applications. *Journal of Applied Polymer Science*. 2015; 132(23):1-13. [DOI:10.1002/app.42035]
- [19] Campisi B, Chicco D, Vojnovic D, Phan-Tan-Luu R. Experimental design for a pharmaceutical formulation: Optimisation and robustness. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 1998; 18(1-2):57-65. [DOI:10.1016/S0731-7085(98)00175-7]
- [20] Patel R, Patel N, Patel M. Design, development and optimization of new high performance thin-layer chromatography method for quantitation of Retapamulin in pharmaceutical formulation: Application of design of experiment. *Separation Science Plus*. 2020; 3(4):121-8. [DOI:10.1002/sscp.202070007]
- [21] Faghihi H, Najafabadi AR, Vatanara A. Optimization and characterization of spray-dried IgG formulations: A design of experiment approach. *Daru: Journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*. 2017; 25(1):22. [PMID] [PMCID]
- [22] Alam A, Ahuja A, Baboota S, Gidwani SK, Ali J. Formulation and evaluation of pharmaceutically equivalent parenteral depot suspension of methyl prednisolone acetate. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009; 71(1):30-4. [PMID] [PMCID]
- [23] Nayak AK, Pal D, Pany DR, Mohanty B. Evaluation of spinacia oleracea L. leaves mucilage as an innovative suspending agent. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2010; 1(3):338-41. [PMID]
- [24] Fahimi F, Baniasadi S, Mortazavi SA, Dehghan H, Zarghi A. Physical and chemical stability of mycophenolate mofetil (MMF) suspension prepared at the hospital. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2012; 11(1):171-5. [PMID]
- [25] Haghighi DM, Faghihi H, Darabi M, Mirmoeini MS, Vatanara A. Spray freeze drying to solidify Nanosuspension of Cefixime into inhalable microparticles. *Daru: Journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*. 2022; 30(1):17-27. [PMID]

- [26] Smith WC, Bae J, Zhang Y, Qin B, Wang Y, Kozak D, et al. Impact of particle flocculation on the dissolution and bioavailability of injectable suspensions. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021; 604:120767. [PMID]
- [27] Mirfakhraei Y, Faghihi H, Zade AHM, Darabi M, Vatanara A. Optimization of Stable IgG formulation containing amino acids and trehalose during freeze-drying and after storage: a central composite design. *AAPS PharmSciTech*. 2019; 20(4):154. [PMID]
- [28] Fauchais P, Vardelle M, Goutier S, Vardelle A. Key Challenges and Opportunities in Suspension and Solution Plasma Spraying. *Plasma Chemistry and Plasma Processing*. 2015; 35(3):511-25. [DOI:10.1007/s11090-014-9594-5]
- [29] Moreton RC. Commonly used excipients in pharmaceutical suspensions. In: Kulshreshtha A, Singh O, Wall G, editors. *Pharmaceutical Suspensions*. New York: Springer; 2009. [DOI:10.1007/978-1-4419-1087-5\_3]
- [30] Frederick KJ. Performance and problems of pharmaceutical suspensions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1961; 50(6):531-5. [PMID]
- [31] Singhvi G, Hans N, Shiva N, Kumar Dubey S. Chapter 5 - Xanthan gum in drug delivery applications. In: Hasnain MS, Nayak AK, editors. *Natural polysaccharides in drug delivery and biomedical applications*. Cambridge: Academic Press; 2019. [DOI:10.1016/B978-0-12-817055-7.00005-4]
- [32] Alhalmi A, Ali NH, Altowairi M, Almoiliqy M, Sharma B. Xanthan gum; its biopharmaceutical applications: An overview. *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*. 2018; 7(1):1536-48. [Link]
- [33] Shayoub ME, Sami MA, Ali MS, Shaddad SA, Dawoud AH, Abdella MS, et al. Evaluation of guar gum as suspension agent in comparison with xanthan gum using metronidazole benzoate as model of drug to estimate the effects of temperatures and storage on its suspension ability. *Journal of Global Biosciences*. 2015; 4(6):2452-8. [Link]
- [34] Verhoeven E, Vervaeet C, Remon JP. Xanthan gum to tailor drug release of sustained-release ethylcellulose mini-matrices prepared via hot-melt extrusion: In vitro and in vivo evaluation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.* 2006; 63(3):320-30. [DOI:10.1016/j.ejpb.2005.12.004] [PMID]
- [35] Berninger T, Dietz N, González López Ó. Water-soluble polymers in agriculture: Xanthan gum as eco-friendly alternative to synthetics. *Microbial Biotechnology*. 2021; 14(5):1881-96. [DOI:10.1111/1751-7915.13867] [PMID] [PMCID]
- [36] Zatz JL, Yarus C. Stabilization of sulfamerazine suspensions by xanthan gum. *Pharmaceutical Research*. 1986; 3(2):118-21. [DOI:10.1023/A:1016301721900] [PMID]
- [37] Zhang X, Liu J. Effect of Arabic gum and xanthan gum on the stability of pesticide in water emulsion. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2011; 59(4):1308-15. [DOI:10.1021/jf1034459] [PMID]
- [38] Benmounah A, Khaled B, Khaled, Chelah K, Djemiat D. Effect of xanthan gum and sodium carboxymethylcellulose on the rheological properties and zeta potential of bentonite suspensions. Paper presented at: CFM 2017 - 23ème Congrès Français de Mécanique. August 2017; Lille, France. [Link]
- [39] Newman AW, Vitez IM, Mueller RL, Kiesnowski CC, Findlay WP, Rodriguez C, et al. Sorbitol. In: Brittain HG, editor. *Analytical profiles of drug substances and excipients*. Cambridge : Academic Press; 1999. [DOI:10.1016/S0099-5428(08)60629-2]
- [40] Lutomski DM, Gora ML, Wright SM, Martin JE. Sorbitol content of selected oral liquids. *The Annals of Pharmacotherapy*. 1993; 27(3):269-74. [PMID]