الصيدلانيات ٢

(القسم النظري)

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

منشورات جامعة دمشق

كلية الصيدلة

الصيدلانيات ٢

(القسم النظري)

الدكتور

بديع كعيد

أستاذ في كلية الصيدلة

الدكتور

أنطون اللحام

أستاذ مساعد في كلية الصيدلة

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الفهرس

١- مقدمة ١٩

الباب الأول

الحبوب Pilules

==========

١- تعريف ٢١
٢- ميزات الحبوب كشكل صيدلاني ٢١
٣- تحضير الحبوب ٢٢
٣-١- تحضير العجينة أو الكتلة الحبيبية ٢٢
٣-٢- تقسيم الكتلة الأسطوانية ٢٥
٣-٣- جعل الأقسام الناتجة بشكل كروي ٢٥
٣-٤- تلبيس أو تغليف الحبوب ٢٦
٢-٤-١- التلبيس بمسحوق غير فعال ٢٦
٢-٤-٢- التلبيس الواقي ٢٧
٢-٤-٣- التلبيس المقاوم للمعدة ٢٩
٣-٥- حفظ الحبوب ٣٠
٤- السواغات الرئيسية المستعملة في تحضير الحبوب ٣٠
٤-١- السواغات المستعملة في حالة المواد الدوائية الجافة أو الناعمة ٣٠
٤-٢- السواغات المستعملة في حالة المواد الدوائية اللينة أو السائلة ٣٣
٤-٣- الصفات الواجب توفرها في السواغ ٣٥
٥- فحص الحبوب ٣٥
٥-١- فحص التفتت ٣٥
٥-٢- فحص تجانس الوزن ٣٨
٦- الحبوب الدستورية والحبوب الوصفية ٣٩
٦-١- الحبوب الدستورية ٣٩
٦-٢- الحبوب الوصفية ٤٠

٧- الحبيبات ٤١

الباب الثاني

الحثيرات Granulés

==========

١- تعريف ٤٥
٢- تحضير الحثيرات ٤٥
٢-١- طريقة التحثير الرطب ٤٧
٢-١-١- ترطيب مزيج المساحيق ٤٨
٢-١-٢- تحثير الكتلة الرطبة ٥٢
٢-١-٣- تجفيف الحثيرات ٥٤
٢-١-٤- مجانسة أبعاد الحثيرات ٥٧
٢-٢- طريقة التحثير الجاف ٥٨
٢-٢-١- تجميع مزيج المساحيق ٥٨
٢-٢-٢- تكسير الكتل ٥٩
٣- فحص الحثيرات ٦٠
٤- الحثيرات الدستورية ٦١
٥- الحثيرات المعدة لصنع المضغوطات ٦٢
٥-١- لمحة عامة ٦٢
٥-٢- المواد المساعدة المستعملة في تحضير الحثيرات المعدة للضغط ٦٢
٥-٢-١- الممددات ٦٣
٥-٢-٢- المواد اللاصقة أو الرابطة ٦٤
٥-٢-٣- المواد المفتتة ٦٦
٥-٢-٤- المواد المزلقة ٦٦
٥-٢-٥- المواد الملونة ٦٨
٥-٢-٦- المواد الماصة ٦٨

٥-٣- تحضير الحثيرات المعدة للضغط ٩٨
٥-٤- خصائص الحثيرات المعدة للضغط ٩٨

الباب الثالث

الجمل المبعثرة الصيدلانية
Systèmes Dispersés

==========

الفصل الأول

الانسيابية Rhéologie

==========

١-١- نماذج الانسياب ٧٧
١-١-١- السوائل النيوتونية ٧٧
١-١-٢- السوائل اللانيوتونية ٧٩
١-١-٢-١- النموذج شبه البلاستيكي ٧٩
١-١-٢-٢- النموذج المتمدد ٨١
١-١-٢-٣- النموذج البلاستيكي ٨١
١-١-٢-٤- تغير القوام بالرج ٨٢
١-٢- معاملات اللزوجة ٨٤
١-٢-١- اللزوجة النسبية ٨٤
١-٢-٢- اللزوجة النوعية ٨٥

الفصل الثاني

المستحلبات Emulsions

==========

١-٢- تعاريف

٢-٢- نظرية الاستحلاب ٨٩

٢-٢-١- سطح الفصل – التوتر في سطح الفصل ٨٩

٢-٢-٢- العوامل الفعالة سطحياً ٩١

٢-٢-٢-١- امتزاز العوامل الفعالة سطحياً – علاقة جيبس ٩١

٢-٢-٢-٢- بنية العوامل الفعالة سطحياً – نمط المستحلب ٩٤

٢-٢-٢-٣- تصنيف العوامل الفعالة سطحياً ٩٦

٢-٢-٢-٣-١- العوامل الفعالة سطحياً الصاعدية أو ذات الشحنة السالبة ٩٧

٢-٢-٢-٣-٢- العوامل الفعالة سطحياً الهابطية أو ذات الشحنة الموجبة ٩٩

٢-٢-٢-٣-٣- العوامل الفعالة سطحياً المذبذبة أو ثنائية الشحنة ١٠٠

٢-٢-٢-٣-٤- العوامل الفعالة سطحياً غير المتشردة أو عديمة الشحنة ١٠٠

٢-٢-٢-٤- التوازن المائي الزيتي(ت م ز) في العوامل الفعالة سطحياً ١٠٣

٢-٣- نظرية ثبات المستحلبات ١٠٩

٢-٣-١- التأثير المتبادل (التآثر) بين الأجزاء ١٠٩

٢-٣-١-١- الطبقة الكهربائية المضاعفة للأجزاء ١١٠

٢-٣-١-٢- تطبيق نظرية ثبات الغروانيات على المستحلبات ١١٢

٢-٣-٢- طبيعة العامل الاستحلابي في سطح الفصل – الحماية الفراغية ١١٥

٢-٣-٢-١- التثبيت باستعمال المواد الفعالة سطحياً عديمة الشحنة ١١٥

٢-٣-٢-٢- التثبيت بواسطة الجزيئات الضخمة ١١٧

٢-٣-٢-٣- التثبيت بواسطة المواد الصلبة الناعمة ١١٨

٢-٣-٣- لزوجة المستحلبات ١٢١

٢-٤- أشكال عدم ثبات المستحلبات ١٢٤

٢-٤-١- انفصال المستحلب أو الانكسار ١٢٤

٢-٤-٢- التجمع ١٢٦

٢-٤-٣- التقشد (أو الترسب) ١٢٦

٢-٤-٤- تغير نمط المستحلب أو انقلاب المستحلب ١٢٨

٢-٥- تحديد تركيب المستحلب ١٣١
٢-٥-١- تحديد التركيب باستعمال العوامل الفعالة سطحياً ١٣١
٢-٥-٢- تحديد التركيب باستعمال العوامل الفعالة سطحياً مع مواد مزيدة للزوجة ١٣٥
٢-٥-٣- طرائق تحضير المستحلبات ١٣٥
٢-٥-٣-١- ترتيب إضافة مكونات المستحلب ١٣٦
٢-٥-٣-٢- درجة حرارة التحضير ١٣٧
٢-٥-٣-٣- التحريك ١٣٧
٢-٥-٣-٤- المجانسة ١٣٨
٢-٥-٣-٥- حفظ المستحلبات ١٤١
٢-٦- مراقبة المستحلبات ١٤٢
٢-٦-١- تحديد نمط المستحلب ١٤٢
٢-٦-١-١- طريقة التمديد ١٤٢
٢-٦-١-٢- طريقة التلوين ١٤٣
٢-٦-١-٣- طريقة نقل التيار الكهربائي ١٤٤
٢-٦-٢- تحديد توزع أبعاد الأجزاء ١٤٤
٢-٦-٢-١- الطريقة المجهرية ١٤٤
٢-٦-٢-٢- الطريقة الضوئية ١٤٥
٢-٦-٢-٣- الطريقة الالكترونية ١٤٦
٢-٦-٣- تحديد الخصائص الانسيابية ١٤٦
٢-٦-٤- الفحوص المسرعة ١٤٦

الفصل الثالث

المعلقات Suspensions

==========

٣-١- تعريف

٣-٢- ميزات المعلق الفموي ١٥٠
٣-٣- الخصائص المطلوبة في المعلق الصيدلاني ١٥١
٣-٤- الثبات الفيزيائي للمعلقات ١٥١
٣-٤-١- التبلل (درجة التبلل) ١٥١
٣-٤-٢- سرعة ترسب الأجزاء في المعلقات ١٥٤
٣-٤-٢-١- الخصائص الفيزيائية للطور المبعثر في المعلقات ١٥٧
٣-٤-٢-٢- وسط التبعثر ١٥٩
٣-٤-٣- تجمع الأجزاء وعدم تجمعها في المعلقات ١٦٠
٣-٤-٤- حجم الترسب ودرجة التجمع ١٦٣
٣-٤-٥- تعدد الأشكال - ازدياد أبعاد البلورات ١٦٥
٣-٥- تحضير المعلقات ١٦٦
٣-٥-١- تحديد التركيب بتجميع الأجزاء ١٦٩
٣-٥-١-١- التجمع باستعمال الكهارل ١٦٩
٣-٥-١-٢- التجمع باستعمال المواد الفعالة سطحياً ١٧٠
٣-٥-١-٣- التجمع باستعمال المكاثير ١٧١
٣-٥-٢- تحديد التركيب بزيادة لزوجة الوسط المستمر ١٧٢
٣-٥-٣- التحضير بالترسيب الآني للمادة الفعالة ١٧٤
٣-٦- تعبئة المعلقات وحفظها ١٧٥
٣-٧- أمثلة على المعلقات الفموية ١٧٦
٣-٧-١- المعلقات الفموية المضادة للحموضة ١٧٦
٣-٧-٢- المعلقات الفموية المضادة للجراثيم ١٧٦

الفصل الرابع

الجسيمات الشحمية Liposomes

==========

٤-١- مقدمة ١٧٩

٤-٢- ميزات الجسيمات الشحمية كشكل صيدلاني ١٧٩
٤-٣- تركيب الجسيمات الشحمية ١٨٠
٤-٣-١- الشحميات الفسفورية ١٨٠
٤-٣-١- مواد مساعدة أخرى ١٨١
٤-٣-١- المواد الدوائية ١٨٢
٤-٤- تصنيف الجسيمات الشحمية ١٨٢
٤-٤-١- أبعاد الجسيمات الشحمية ١٨٢
٤-٤-٢- عدد أجواف الجسيمات الشحمية ١٨٣
٤-٤-٣- طرائق تصنيع الجسيمات الشحمية ١٨٥
٤-٤-٣-١- تحضير جسيمات شحمية متعددة الطبقات ١٨٥
٤-٤-٣-٢- تحضير جسيمات شحمية وحيدة الطبقة ١٨٧
٤-٤-٣-٣- تحضير جسيمات شحمية متعددة الأجواف ١٨٧
٤-٥- محتوى الجسيمات الشحمية ١٨٨
٤-٥-١- حفظ المواد الفعالة في الجسيمات الشحمية ١٨٨
٤-٥-٢-١- فصل الجسيمات الشحمية باستخدام الهلام ١٨٩
٤-٥-٢-٢- فصل الجسيمات الشحمية بفوق الترشيح ١٨٩
٤-٥-٢-٣- فصل الجسمات الشحمية بفوق التنبيذ ١٨٩
٤-٦- مراقبة الجسيمات الشحمية ١٩٠
٤-٦-١- أبعاد الجسيمات الشحمية ١٩٠
٤-٦-٢- بنية الجسيمات الشحمية ١٩٠
٤-٦-٣- ثبات الجسيمات الشحمية ١٩٠
٤-٦-٣-١- ثبات الجسيمات الشحمية في الزجاج ١٩١
٤-٦-٣-٢- تجفيد الجسيمات الشحمية ١٩١
٤-٦-٣-٣- ثبات الجسيمات الشحمية في الأوساط الحيوية ١٩٢

الفصل الخامس

الضبوبات Aérosols

==========

٥-١- مقدمة ١٩٣

٥-٢- أنواع الضبوبات ١٩٤

٥-٣- ميزات الضبوبات كشكل صيدلاني ١٩٥

٥-٤- تحديد تركيب الضبوبات ١٩٦

٥-٤-١- أنماط الجمل ١٩٦

٥-٤-١-١- جملة محلول ١٩٦

٥-٤-١-٢- جملة أساس مائي ١٩٧

٥-٤-١-٣- جملة معلق أو الجمل المبعثرة ١٩٨

٥-٤-١-٤- جمل الرغوة ١٩٩

٥-٤-٢- الغازات الدافعة ٢٠٢

٥-٤-٢-١- الغازات المميعة ٢٠٢

٥-٤-٢-٢- الفحوم الهالوجينية ٢٠٢

٥-٤-٢-٣- الفحوم الهدروجينية ٢٠٥

٥-٤-٢-٤- الغازات المضغوطة ٢٠٧

٥-٥- مبدأ وآلية عمل الضبوبات ٢٠٨

٥-٥-١- ضبوبات ذات غاز دافع منفصل عن الخلاصة المركزة ٢٠٨

٥-٥-٢- ضبوبات ذات نظام غازي مميع ٢١٠

٥-٥-٣- ضبوبات ذات جمل غازية مضغوطة ٢١١

٥-٦- تصنيع الضبوبات ٢١٣

٥-٦-١- الطريقة المعتمدة على زيادة الضغط ٢١٣

٥-٦-٢- الطريقة المعتمدة على خفض درجة الحرارة ٢١٤

٥-٧- المراقبة النوعية للضبوبات ٢١٤

٥-٧-١- الفحوص الكيميائية ٢١٥

٥-٧-٢- الفحوص الفيزيائية والآلية ٢١٥
٥-٧-٣- الفحوص الحيوية ٢١٥

الباب الرابع

القطورات Collyres

==========

الفصل الأول

١-١- تعريف ٢١٩
١-٢- لمحة تاريخية ٢١٩
١-٣- استطبابات القطورات ٢٢٠
١-٤- لمحة موجزة عن تشريح العين ٢٢١
١-٥- نفوذ الأدوية المعطاة عن طريق العين ٢٢٣
١-٥-١- العوامل المؤثرة في نفوذ الأدوية ٢٢٤
١-٥-١-١- عوامل فيزيولوجية ٢٢٤
١-٥-١-٢- عوامل فيزكيمائية ٢٢٥
١-٥-١-٣- تركيز المادة الفعالة ٢٢٧
١-٥-١-٤- اللزوجة ٢٢٨
١-٥-١-٥- خافضات التوتر السطحي ٢٢٨

الفصل الثاني

٢- خصائص القطورات ٢٣٠
٢-١- العقامة ٢٣٠
٢-١-١- التعقيم في جو مشبع ببخار الماء تحت الضغط ٢٣١
٢-١-٢- التعقيم بالترشيح ٢٣١
٢-١-٣- التعقيم بالحرارة بوجود مادة مضادة للجراثيم ٢٣٢
٢-١-٤- تعقيم الأوعية والملحقات ٢٣٣

٢-٢- رواق القطورات أو خلوها من الأجزاء الصلبة ٢٣٥
٢-٣- قيمة باهاء القطورات ٢٣٥
٢-٣-١- قيمة الباهاء والمحاليل الدارئة ٢٣٧
٢-٤- اعتدال الضغط الحلولي ٢٣٩
٢-٤-١- قياس الضغط الحلولي ٢٤١
٢-٤-٢- طرائق تحضير محاليل معادلة للضغط الحلولي ٢٤٢
٢-٤-٢-١- تحديد انخفاض درجة الانجماد (د) ٢٤٢
٢-٤-٢-٢- طريقة الخطوط البيانية ٢٤٥
٢-٤-٢-٣- طريقة الجداول ٢٤٩
٢-٤-٢-٤- الطرائق الحسابية ٢٥١
٢-٤-٣- طرائق تحضير محاليل معادلة للضغط الحلولي باستعمال محاليل دارئة ٢٦٥
٢-٤-٣-١- طريقة التمديد ٢٦٥
٢-٤-٣-٢- طريقة دستور الأدوية التمساوي ٢٦٩
٢-٤-٣-٣- طرائق سريعة ٢٧٢
٢-٥- احتواء القطورات على مواد مضادة للجراثيم ٢٧٢
٢-٦- لزوجة القطورات ٢٧٦

الباب الخامس

المحضرات الزرقية Préparations injectables

الفصل الأول

١- لمحة عامة ٢٨١
١-١- تعريف ٢٨١
١-٢- طرائق إدخال المحضرات الزرقية إلى الجسم ٢٨١
١-٣- ميزات المحضرات الزرقية ٢٨٣

الفصل الثاني

٢- خصائص المحضرات الزرقية ٢٨٥
٢-١- الفعالية ٢٨٥
٢-٢- انعدام السمية و التأثيرات السيئة ٢٨٦
٢-٣- رواق المحضرات الزرقية ٢٨٦
٢-٣-١- التأثيرات الحيوية للأجزاء الغريبة في المحضرات الزرقية ٢٨٦
٢-٣-٢- مصدر الأجزاء الغريبة ٢٨٧
٢-٤- قيمة باهاء المحضرات الزرقية (ب هـ - pH) ٢٨٨
٢-٤-١- قيمة الباهاء و ثبات المحضرات الزرقية ٢٨٩
٢-٤-٢- تحمل العضوية لتغيرات قيمة الباهاء ٢٩٠
٢-٤-٣- تأثير قيمة الباهاء في الفعالية الدوائية ٢٩١
٢-٥- خصائص تعادل الضغط الحلولي وتعادل التوتر في المحضرات الزرقية ٢٩٢
٢-٥-١- تعادل الضغط الحلولي وتعادل التوتر ٢٩٢
٢-٥-٢- أهمية تعادل التوتر في المحضرات الزرقية ٢٩٤
٢-٥-٣- جعل المحضرات الزرقية معادلة للتوتر ٢٩٤
٢-٦- عقامة المحضرات الزرقية ٢٩٦
٢-٧- خلو المحضرات الزرقية من مولدات الحرارة ٢٩٨

الفصل الثالث

٣- المذيبات والمواد المساعدة المستعملة في المحضرات الزرقية ٣٠١
٣-١- المذيبات المستعملة في المحضرات الزرقية ٣٠١
٣-١-١- الماء الخاص بالمحضرات الزرقية ٣٠١
٣-١-٢- المذيبات الأخرى غير الماء ٣٠٢
٣-١-٢-١- المذيبات غير المزوجة مع الماء ٣٠٣
٣-١-٢-٢- المذيبات المزوجة مع الماء ٣٠٤
٣-٢- المواد المساعدة المستعملة في المحضرات الزرقية ٣٠٦
٣-٢-١- المواد المساعدة على الإنحلال ٣٠٦

٣-٢-١-١- المذيبات المشاركة ٣٠٧
٣-٢-١-٢- المواد المنحازة للماء ٣٠٧
٣-٢-١-٣- المواد الفعالة سطحياً ٣٠٨
٣-٢-١-٤- المواد التي تشكل معقدات ٣١٠
٣-٢-٢- مضادات التأكسد ٣١٠
٣-٢-٢-١- آلية التأكسد الذاتي ٣١١
٣-٢-٢-٢- طرائق الوقاية من حدوث التأكسد الذاتي ٣١٢
٣-٢-٢-٣- مضادات التأكسد المستعملة في المحضرات الزرقية ٣١٥
٣-٢-٣- المواد الحافظة ٣١٦
٣-٢-٣-١- الخصائص العامة للمواد الحافظة المستعملة في المحضرات الزرقية ٣١٧
٣-٢-٣-٢- المواد الحافظة المستعملة في المحضرات الزرقية ٣١٨

الفصل الرابع

الأوعية والملحقات المستعملة في تعبئة المحضرات الزرقية

٤- الأوعية المستعملة في تعبئة المحضرات الزرقية ٣٢١
٤-١- الخصائص الواجب توفرها في الأوعية المستعملة في التعبئة ٣٢١
٤-٢- الزجاج والأوعية المصنوعة منه ٣٢٢
٤-٢-١- الأوعية المصنوعة من الزجاج ٣٢٢
٤-٢-٢- الأنماط المختلفة للزجاج ٣٢٣
٤-٢-٢-١- بنية الزجاج وتركيبه ٣٢٣
٤-٢-٢-٢- التغيرات التي تطرأ بتأثير بعض مكونات الزجاج ٣٢٤
٤-٢-٢-٣- أصناف الزجاج المستعمل في تعبئة المحضرات الزرقية ٣٢٦
٤-٣- المواد اللدنة والأوعية والملحقات المصنوعة منها ٣٢٨
٤-٣-١- بنية المواد اللدنة وتركيبها ٣٢٨
٤-٣-١-١- بنية المواد اللدنة ٣٢٩

٤-٣-١-٢- تركيب المواد اللدنة (المواد الإضافية) ٣٣٤
٤-٣-٢- خصائص المواد اللدنة ٣٣٧
٤-٣-٢-١- مقاومة المادة اللدنة لتأثير الحرارة ٣٣٧
٤-٣-٢-٢- نفوذية المادة اللدنة للغازات ولأبخرة الماء والمذيبات ٣٣٨
٤-٣-٢-٣- نفوذية المادة اللدنة للإشعاعات الضوئية ٣٤٠
٤-٣-٢-٤- انتقال بعض مكونات المادة اللدنة إلى محتوى الأوعية ٣٤١
٤-٣-٢-٥- حوادث الامتزاز ٣٤٣
المصطلحات العلمية الواردة في الكتاب ٣٤٧
المراجع العلمية الخاصة بموضوعات الكتاب ٣٩٣

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

المقدمة

نضع بين أيدي طلابنا الطبعة الثالثة من القسم النظري من كتاب الصيدلانيات ٢ للسنة الثالثة من كلية الصيدلة وفق المنهاج المقرر لهذه السنة.

وقد تضمنت هذه الطبعة من الكتاب موضوعات جديدة تطلبها تطور الأشكال الصيدلانية واستخدامها في معالجة بعض الأمراض. كالجسيمات الشحمية. هذا الشكل الصيدلاني الحديث المستخدم في نقل الأدوية إلى أماكن تأثيرها في العضوية. والضبوبات (الحلالات الهوائية) المستخدمة في المعالجات التنفسية والجلدية.

كما تضمنت هذه الطبعة تعديلاً كبيراً لبعض موضوعات الكتاب الاخرى.

كل ما نرجوه أن يحقق الكتاب الفائدة لطالب الصيدلة في أثناء دراسته وفي حياته العملية بعد تخرجه.

المؤلفان

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الباب الأول

==========

الحبوب Pilules

١- تعريف

الحبوب عبارة عن أشكال دوائية ذات قوام صلب وشكل كروي. تبلع بلعاً بدون أن تمضغ أو بدون أن تترك لتذوب في الفم.

يبلغ وزن الحبة عادة ٢٠٠ ملغ. إلا أن هذا الوزن يمكن أن يختلف تبعاً لتركيب الحبوب ولكثافة المواد الدوائية الموصوفة. ومهما يكن من أمر فإن وزن الحبة يتراوح عادة بين ١٠٠ و ٣٠٠ ملغ. ومن المفضل أن تكون الحبة متوسطة الحجم، أي بقطر يتراوح بين ٦ - ٨ ملم.

يطلق اسم البلوعات على الحبوب الضخمة التي يصل وزنها إلى بضع غرامات وأحيانا ٥٠ غ. وهي مخصصة للاستعمال في الطب البيطري.

أما إذا كانت الحبوب صغيرة جدا لا يتجاوز وزنها ٥٠ - ٦٠ ملغ فيطلق عليها اسم الحبيبات.

تعد الحبوب من الأشكال الصيدلانية التي يحضرها الصيدلي بكثرة في الصيدلية، كما تنتج في الوقت نفسه بشكل مستحضرات جاهزة في مجال الصيدلة الصناعية.

٢- ميزات الحبوب كشكل صيدلاني

١- تخفي الحبوب الملبسة الطعم والرائحة غير المقبولين لبعض المواد الدوائية.

٢- إن الأدوية المركزة في حجم صغير تكون أقل عرضة لتأثير العوامل الخارجية (تأكسد، إرجاع)، وبالتالي يمكن حفظها بهذا الشكل لمدة طويلة.

٣- إن حجم الحبة الصغير وشكلها الكروي يجعلان تناولها سهلا من قبل المريض. من ناحية أخرى، فإن الحبوب الملبسة بصورة مناسبة (تلبيسا مقاوما للمعدة) تجعل المواد الدوائية بتماس الأمعاء مباشرة.

٤- من الممكن، باستعمال أجهزة بسيطة نسبياً، تحضير عدد كبير من الحبوب في وقت قصير والحصول على حبوب متجانسة من حيث الوزن وعيار المواد الدوائية.

٥- من الممكن أن يحضر بشكل حبوب أنواع كثيرة من المواد الدوائية كالمساحيق النباتية أو الحيوانية، والخلاصات، والراتينات، والصموغ، ومختلف المواد المعدنية والعضوية.

٣- تحضير الحبوب

قلنا قبل قليل أن من ميزات الحبوب كشكل صيدلاني إمكانية تحضير أنواع كثيرة من المواد الدوائية بشكل حبوب، سواء كانت تلك المواد ذات قوام صلب أم لين أم سائل. تعود هذه الميزة المهمة إلى الطريقة التي تحضر بها الحبوب. إذ تعتمد المرحلة الأساسية في التحضير على صنع عجينة أو كتلة، ذات خصائص مناسبة من حيث القوام والتجانس واللدونة، بنتيجة مزج المواد الدوائية الداخلة في تركيب الحبوب مع بعض المواد المساعدة أو السواغات الملائمة. فإذا كانت تلك المواد الدوائية بقوام صلب، أضيفت لها المادة المساعدة ذات القوام اللين أو السائل. وبخلاف هذا، تضاف المواد المساعدة ذات القوام الصلب في حالة المواد الدوائية ذات القوام اللين أو السائل. بحيث نحصل من مجموع المواد الدوائية والمواد المساعدة على العجينة أو الكتلة الحبيبية التي تعطي، بعد مدها وتقسيمها، الحبوب المطلوبة.

يتضمن تحضير الحبوب ثلاث مراحل أساسية هي:

١- تحضير العجينة أو الكتلة الحبيبية ومَدُّها بشكل اسطوانة منتظمة.

٢- تقسيم الاسطوانة المنتظمة إلى أقسام متساوية.

٣- جعل الأقسام الناتجة بشكل كروي.

٣-١- تحضير العجينة أو الكتلة الحبيبية

تتم هذه العملية باستخدام الهاون. في بادئ الأمر، تحضر المواد الدوائية بالشكل الذي يتلاءم مع طبيعة هذه المواد. فتسحق المواد الصلبة كل على حده، ويحضر مزيج مساحيقها وفق الطريقة العامة في تحضير المساحيق المركبة.

أما الخلاصات النباتية Ext. végétaux فتعالج بالطريقة التي تناسب قوامها: فالخلاصات اللينة Ext. mous تكون عادة سهلة المزج والتجانس مع بقية مكونات الحبوب إذا كانت بقوامها اللين الأساسي. أي إذا لم تفقد قسما من رطوبتها وتتحول إلى خلاصة جامدة يصعب مزجها مع بقية المكونات. في هذه الحالة، يمكن أن تعالج كما تعالج الخلاصات الجامدة Ext. fermes. حيث تلين تلك الخلاصات بإضافة كمية قليلة من مادة مساعدة سائلة، كالماء أو الشراب البسيط مثلا، مما يجعل مزجها وتجانسها مع بقية مكونات الحبوب ممكنا.

في حالة الخلاصات الجافة Ext. secs التي يمكن سحقها، تحول هذه الخلاصات إلى مساحيق يطبق عليها ما يطبق على مساحيق المواد الصلبة.

عندما تكون الخلاصات الداخلة في تركيب الحبوب سيالة Ext. fluides، تبخر الكمية الزائدة من المذيب باستخدام حرارة لطيفة، حتى تتحول الخلاصة السيالة إلى خلاصة قريبة بقوامها من قوام الخلاصة اللينة حيث تعامل معاملة تلك الخلاصة. بالنسبة للمواد الدوائية السائلة كالزيوت والمحاليل الزيتية والعطور والبلاسم، تضاف المادة الماصة المناسبة التي تعمل على امتصاص المواد السائلة، وتسهل تحضير حبوب ذات مواصفات جيدة وحجم مقبول.

بعد تحضير مزيج المواد الدوائية بالشكل المناسب، تضاف الكمية الضرورية من المادة المساعدة الملائمة، التي يمكن أن تكون مادة صلبة أو لينة أو سائلة، بالتدريج مع المزج المستمر للكتلة حتى الحصول على عجينة ذات قوام مناسب للمد والتقسيم.

من المهم أن تكون العجينة الناتجة جيدة التجانس مما يضمن توزع المادة أو مجموع المواد الدوائية بشكل متساو في كامل كتلتها. كما يجب أن تكون تلك العجينة عديمة الالتصاق بالهاون أو بالمحبة في أثناء مدّها، وأن يكون قوامها أقرب إلى الصلابة منه إلى الليونة مع تمتعها بخصائص لدنة كافية، مما يسمح بمدها بدون أن تتفتت أو بدون أن تلتصق بسطح المحبة أو بالمسطرة الخشبية التي تمد بوساطتها.

يتم مد الكتلة الحبيبية وتقسيمها باستخدام جهاز بسيط يسمى محبة Pilulier. يتألف هذا الجهاز من الأقسام الآتية (الشكل ١):

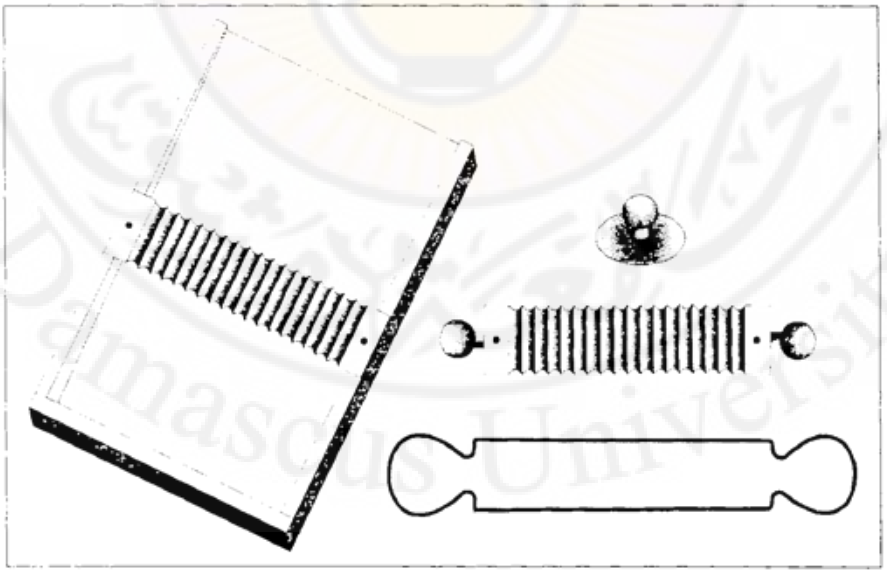
أ- لوح خشبي مجهز في ثلثه السفلي بقطعة معدنية تحوي على وجهيها قنيوات متوازية نصف اسطوانية يفصل بينها وعلى طولها نتوءات قاطعة. تكون قنيوات أحد الوجهين عريضة نسبياً (بقطر ٥,٥ ملم تقريباً) ومخصصة لتحضير الحبوب. وتكون قنيوات الوجه الآخر أضيق (بقطر ٣,٥ ملم تقريباً) وتخصص لتحضير الحبيبات.

ب- قطعة معدنية تنطبق تماماً على القطعة المعدنية المثبتة على اللوح الخشبي. وتحوي في كل وجه من وجهيها قنيوات توافق تماماً قنيوات القطعة المعدنية الموجودة على اللوح.

جـ- قطعة خشبية تسمى المسطرة تستخدم لمد الكتلة الحبيبية على شكل اسطوانة طويلة.

د- قرص خاص يستخدم لإعطاء الحبوب الناتجة شكلها الكروي النهائي.

توخذ الكتلة الحبيبية وتجانس تجانساً جيداً. ثم توضع على اللوح الخشبي المفروش بطبقة رقيقة من مسحوق غير فعال كالتالك أو مسحوق عرق السوس لتسهيل العمل. وتمد بوساطة المسطرة بحيث نحصل على اسطوانة منتظمة المقطع تماماً في كل أقسامها وبطول مناسب يوافق عدد الحبوب المراد تحضيرها. يعرف ذلك بدلالة قنيوات القطعة



الشكل (١)

المعدنية الموجودة على اللوح، لأن كل قنيوة توافق حبة واحدة. فإذا كانت الكتلة مهيأة لتحضير ٢٠ حبة مثلاً، تمد الكتلة بشكل اسطوانة منتظمة القطر وبطول يوافق تماما ٢٠ قنيوة من قنيوات القطعة المعدنية.

٣-٢- تقسيم الكتلة الاسطوانية

بعد الحصول على الكتلة الاسطوانية المحضرة بالطريقة السابقة، توضع فوق قنيوات القطعة المعدنية المثبتة على اللوح الخشبي بحيث ينطبق أحد طرفيها على بداية القنيوة التي تتوافق مع الحبة الأولى، وينطبق طرفها الأخر على نهاية القنيوة التي تمثل الحبة الأخيرة. وذلك حتى نحصل على أقسام متساوية تعطي فيما بعد حبوبا متساوية في وزنها.

تطبق القطعة المعدنية المتحركة فوق القطعة المعدنية المثبتة على اللوح بحيث تنحصر بينهما الاسطوانة المراد تقطيعها. فعند ضغط القطعة المتحركة فوق القطعة المثبتة تتقطع الكتلة الاسطوانية المحصورة بينهما إلى قطع متساوية تبقى في الفراغات المتشكلة من تطابق القطعتين المعدنيتين.

بما أن التقسيمات أو القنيوات الموجودة على وجهي كل قطعة معدنية غير متساوية، يجب الانتباه عند تطبيق القطعتين المعدنيتين إحداهما فوق الأخرى إلى أن تكون التقسيمات المتقابلة التي تحصر الكتلة الاسطوانية، متساوية.

٣-٣- جعل الأقسام الناتجة بشكل كروي

تؤخذ الأقسام المتساوية الناتجة من تقسيم الكتلة الاسطوانية وتجعل بشكل كروي منتظم. وذلك بوضعها فوق اللوح الخشبي بوجود طبقة رقيقة من مسحوق غير فعال كمسحوق عرق السوس أو التالك مثلا. ثم الضغط عليها بلطف بوساطة القرص الخاص المعد لهذا الغرض مع إجراء حركة دائرية حتى تأخذ الأقسام الشكل الكروي المطلوب. في الوقت نفسه تكون الحبوب الناتجة قد اكتست بطبقة رقيقة من المسحوق غير الفعال الموجود على اللوح الخشبي، مما يؤمن عدم التصاق تلك الحبوب.

٣-٤- تلبيس أو تغليف الحبوب

يعد تلبيس أو تغليف الحبوب من العمليات الملحقة التي تجرى على الحبوب بعد الانتهاء من تحضيرها. يكون التغليف على أنواع عديدة، وتختلف طبيعة المواد المستعملة فيه باختلاف نوع التغليف المراد تحقيقه.

تغلف الحبوب بصورة عامة لأحد الأسباب الرئيسية الآتية:

١- منع الحبوب من أن يلتصق بعضها ببعض (التلبيس بمسحوق غير فعال).
٢- حماية المواد الدوائية في الحبوب من تأثير مختلف العوامل الخارجية كالرطوبة والنور والهواء (تلبيس واق).
٣- تأمين تحرر بعض المواد الدوائية في الامعاء إذا كانت هذه المواد الدوائية تخرش المخاطية المعدية أو تتخرب بتأثير عصارة المعدة (تلبيس مقاوم للمعدة).

٣-٤-١- التلبيس بمسحوق غير فعال

كنا أشرنا سابقاً إلى أنّ تلبيس الحبوب بمسحوق غير فعال يجري بصورة طبيعية في المرحلة الأخيرة من تحضير الحبوب. لا يتطلب هذا النوع من التلبيس استعمال مواد لاصقة خاصة. وينفصل المسحوق غير الفعال عن الحبوب بمجرد وصولها إلى المعدة.

نذكر فيما يلي أهم المساحيق المستعملة لهذا الغرض:

- **مسحوق الكبريت النباتي Lycopode**: هو عازل جيد إلا أنه غالي الثمن نسبيا.
- **التالك**: يكسب الحبوب منظراً جميلاً. إلا أنه يجب ألا يستعمل بكميات زائدة لعدم انحلاله في عصارة المعدة.
- **مسحوق عرق السوس الناعم**: وهو أكثر المساحيق المستعملة شيوعا.
- **النشا**: وله محذور التكتل إذا كان الوسط المحيط رطبا.
- **مسحوق القهوة**: ويستعمل لإخفاء رائحة وطعم بعض الحبوب كحبوب الفاليريان والكريوزوت.

من الواضح أن هذا النوع من التلبيس يستعمل فقط لمنع التصاق الحبوب، أو لإخفاء الطعم والرائحة غير المقبولين لبعض الأدوية الحاوية عليها. فهو لا يستعمل إطلاقاً بقصد

حماية الحبوب من تأثيرات العوامل الخارجية بصورة فعالة. في هذه الحالة الأخيرة يلجأ إلى إجراء نوع أخر من التلبيس هو التلبيس الواقي.

٣-٤-٢- التلبيس الواقي

يلجأ إلى تطبيق هذا النوع من التلبيس في حالة احتواء الحبوب على مواد ماصة للرطوبة Hygroscopiques (كالخلاصات النباتية وبعض الأملاح المعدنية)، أو حساسة تجاه الضوء أو أكسجين الهواء (كأملاح الحديد الثنائية مثلا). تجدر الملاحظة أن جميع المواد المستعملة في التلبيس الواقي تنحل أو تتفتت بتأثير العصارة المعدية.

سنأخذ فيما يأتي فكرة عن بعض طرائق التلبيس الواقي البسيطة، التي يمكن تطبيقها في الصيدلية أو المخبر بكل يُسْرٍ وسهولة، وباستخدام مواد متوفرة:

آ- التلبيس ببلسم التولو

وهو يحمي الحبوب من التأكسد والرطوبة لأنه يغطيها بطبقة من الراتينج. لإجراء التلبيس ببلسم التولو، توضع الحبوب المراد تلبيسها في جفنة مناسبة، ثم يضاف إليها بضع قطرات من محلول البلسم في الإتير أو في مزيج الغول والإتير (يحل قسم واحد من البلسم في ٤ أقسام من المذيب). تحرك الجفنة حركة دائرية بصورة تتحرك معها الحبوب بانتظام لكي يتوزع المحلول على سطحها توزعا متجانسا. يستمر في التحريك حتى تبخر المذيب. تعاد العملية مرتين أو ثلاث مرات حتى الحصول على ثخانة معينة للطبقة الواقية.

تجفف الحبوب بعد ذلك في الدرجة العادية من الحرارة لمدة ساعة، ثم يتابع التجفيف في المجم بدرجة ٣٥°م. للحصول على تلبيس ناعم يجب أن تكون الحبوب قاسية وناعمة وكروية الشكل تماما.

ب- التلبيس بالفضة أو التفضيض

تقوم هذه العملية على تغطية الحبوب بطبقة رقيقة من الفضة لحمايتها من العوامل الخارجية. يجري التفضيض في علبة كروية خاصة توضع فيها الحبوب المراد تفضيضها مع قطرة أو قطرتين على الأكثر من الشراب البسيط لكل ٣٠ حبة. لأن كمية زائدة من

الشراب البسيط تسبب التصاق الحبوب وتمنعها من الحركة المنتظمة داخل العلبـــة. ثـم تضاف وريقات رقيقة من الفضة بمعدل ١ ملغ لكل حبة. تغطى العلبة بغطائها ثم تحـرك بحركة دائرية بطيئة ومنتظمة مما يسمح بتوزيع الفضة علـى سـطح الحبـوب توزعـاً متجانساً. يتابع التحريك حتى تصبح الحبوب صقيلة.

لإعطاء الحبوب منظراً لماعاً ترج الحبوب في زجاجة جافة.

لكي تكون عملية التفضيض ناجحة يجب أن تكون الحبوب منتظمة الشكل وألا تكـــون كثيرة الجفاف أو كثيرة الرطوبة. لأن طبقة الفضة المتكونة في حالة الحبوب الرطبة تكون ثخينة ولا يحصل على منظرها اللماع إلا بصعوبة. يتنافر التفضيض مع حبوب الكـبريت والكباريت والزئبق وأملاحه والهالوجينات القلوية.

جـ- التلبيس بالسندركة

يشبه التلبيس بالسندركة التلبيس ببلسم التولو وقد اقترح بعض الدارسين الصيغة الآتية:

سندركة ٥٠ غ + غول ٩٠° م.ك. ١٠٠ غ. ثم يضاف إلى المحلول ١% من التربنتين.

د- التلبيس بالجيلاتين

يستعمل لهذا الغرض محلول ساخن مؤلف من ٣٠ غ من الجيلاتين و ١٠ غ من الماء. من الممكن أن يضاف إلى هذا المحلول قليل من السكر أو الصمغ العربي.

لإجراء التلبيس تثبت الحبة في رأس دبوس ثم تغطس في المحلول السابق مع تحريكها بشكل مناسب. تسحب الحبة فيتصلب الجيلاتين بالبرودة ويشـكل علـى سطح الحبة طبقة رقيقة.

من الممكن أن يتألف المحلول المعد للتلبيس بهذه الطريقة من المواد الآتية:

جيلاتين ١٢ قسماً + سكر ٦ أقسام + صمغ عربي ٨ أقسام + ماء ١٥ قسما.

هـ - التلبيس بالبارافين

يوضع في جفنة مسخنة حتى الدرجة ٨٠°م قليل من البارافين المبشور (بمعـدل ٢ ـ ٣ غ لأجل ١٠٠٠ حبة) ثم تضاف الحبوب. ويعمل على تحاس تـوزع البـارافين علـى سطحها بالرج المناسب.

٣-٤-٣- التلبيس المقاوم للمعدة

يجرى هذا النوع من التلبيس لكي تتمكن الحبوب أو الملبسات الأخرى من اجتياز المعدة دون أن تتفتت أو تنحل ولو جزئيا بتأثير حموضة المعدة أو الخمائر الموجودة فيها. لذلك يجب أن تقاوم المواد المستعملة في التلبيس المقاوم للمعدة خمائر البيبسين وحمض كلور الماء.

من ناحية أخرى يجب أن تنحل أو تتفتت تلك الحبوب الملبسة في الأجزاء العليا من الأمعاء الدقيقة بمجرد وصولها إليها. حتى أنه في العديد من الحالات يجب أن يجرى هذا التفتت في أقسام محددة بدقة من الأمعاء الدقيقة. وذلك للحصول على تأثيرات دوائية معينة أو امتصاص جيد للمواد الدوائية الموصوفة. يمكننا تقسيم المواد المستعملة في التلبيس المقاوم للمعدة إلى ثلاث زمر رئيسة:

أ- استرات الحموض العضوية التي تتفكك بتأثير خمائر الاستراز المعوية أو بارتفاع قيم الباهاء (pH) في مستوى الأمعاء. من هذه المواد نذكر السالول وصمغ اللاك.

ب- مختلف المواد البروتينية (كالدابوق والقرنين) المقاومة لفعل البيبسين والتي تتفكك بتأثير الخمائر المحللة للمواد البروتينية الموجودة في الأمعاء كالتريبسين.

جـ- بعض المركبات المؤلفة من جزيئات ضخمة والحاوية على وظائف حمضية مؤسترة جزئيا مع بقاء بعض الوظائف الحمضية الحرة التي تتفكك بسهولة في وسط خفيف الحموضة أو قريب من الاعتدال (أستوفتالات السلولوز مثلا).

أكثر المواد استعمالا في تلبيس الحبوب في الصيدليات هي دابوق الذرة وأستوفتالات السلولوز.

في حالة دابوق الذرة مثلا، يستعمل محلول يحوي ٣ غ من الدابوق في ١٥ مل من الغول عيار ٥٠°. تحرك الحبوب بوجود هذا المحلول في وعاء مناسب حتى تبخر المذيب. تغطى الحبوب بثلاث طبقات متوضعة بعضها فوق بعض من الدابوق.

لترسيب الدابوق على سطح الحبوب، يضاف في أثناء التجفيف بضع قطرات من الفورمول الممدد. ثم تلبس الحبوب بطبقة رابعة وأخيرة من الدابوق فقط أي دون إضافة الفورمول.

تقاوم الحبوب الملبسة على هذه الصورة فعل عصارة المعدة لمدة تتراوح بين ٤,٣٠ و ٥ ساعات، وتتفتت خلال ٢٥ دقيقة في عصارة البنكرياس القلوية الاصطناعية.

من الممكن أيضاً استعمال السالول بأشكال مختلفة. فإما أن يستعمل بعد صهره أو، وهو الأفضل، بعد حله في الايتر أو في مزيج من الغول والايتر وحده أو مع العفص أو صمغ اللاك كما هو الحال في التركيبين التاليين:

سالول ٢ غ + عفص ٠,٥ غ + اتير ١٠ غ

سالول ٢ غ + صمغ اللاك ٣ غ + اتير ١٠ غ + غول ١٠ غ

٣-٥- حفظ الحبوب

إذا لم تكن الحبوب حاوية على مواد جاذبة للرطوبة أو مواد متنافرة فيما بينها، فإنها تكون بعامة سهلة الحفظ خاصة إذا كانت ملبسة.

يجب حفظ الحبوب في أوعية مغلقة جيداً بوجود مسحوق غير فعال منعاً لالتصاق بعضها ببعض أو بجدران الوعاء. وتتضمن لصاقة الوعاء اسم الحبوب ومقدار المادة الدوائية في كل حبة، بالإضافة إلى طبيعة المسحوق غير الفعال والسواغ المستعملين في تحضيرها.

٤- السواغات الرئيسية المستعملة في تحضير الحبوب

٤-١- السواغات المستعملة في حالة المواد الدوائية الجافة أو الناعمة

نذكر من تلك السواغات:

الشراب البسيط أو العسل

تناسب هذه السواغات بخاصة المساحيق النباتية لأنها تكسب الكتلة الحبيبية نسبة معينة من الرطوبة فتمنعها من الجفاف والتصلب. ويفضل في هذه الحالة استعمال العسل.

من الممكن أن يضاف إلى الشراب البسيط ١٠% من الغليسرين. أو أن يستعمل مزيج مؤلف من قسمين من الشراب البسيط وقسم واحد من شراب الغلوكوز لتحضير حبوب

المساحيق النباتية والخلاصات الجافة. لا يستعمل الغليسرين في تحضير الحبوب المعدة للتلبيس، ويستعاض عنه في هذه الحالة بشراب الغلوكوز. كما أن لاستعمال شراب الغلوكوز ميزات مهمة في تحضير حبوب أملاح الحديد الثنائية لأنه يعمل على تثبيتها بفضل قدرته المرجعة. ومن ميزات استعمال شراب الغلوكوز عدم تبلور الغلوكوز بالسهولة نفسها التي يتبلور بها السكاروز. لذلك فان الحبوب المحضرة باستعمال شراب الغلوكوز كسواغ لا تكون شديدة القساوة.

الصابون الطبي

ويستعمل بخاصة في حالة المواد الراتينية والصموغ الراتينية والكريوزوت لما يتمتع به من قدرة استحلابية جيدة ويتطلب استعماله مهكاً طويلاً في أثناء تحضير الكتلة الحبيبية. من الممكن استعمال الصابون الطبي بشكل محاليل غولية، إلا أن الحبوب الراتينية تصبح في هذه الحالة قاسية جداً بعد تبخر الغول، مما يجعلها صعبة التفتت في الأنبوب الهضمي.

يعد طعم الصابون غير المقبول من محاذير استعماله كسواغ في تحضير الحبوب.

الماء – الماء والغول – الماء والغليسرين – اللعابات الصمغية

إن استعمال الماء بكميات قليلة يسمح باستحلاب الصموغ الراتينية. كذلك الحال في مزيج الماء والغول. إلا أن استعمال الغول، كما سبق وأشرنا إلى ذلك، يعطي حبوباً راتينية قاسية جداً. مع ذلك يمكن استعماله شرط أن تضاف إلى الراتين كمية مساوية من مسحوق غير فعال لتسهيل تفتت الحبوب في الأنبوب الهضمي.

يستعمل مزيج الماء والغليسرين بكثرة لان الغليسرين يزيد من قدرة الماء اللاصقة ويمنع الحبوب من الجفاف.

يستعمل أيضاً مزيج الماء والغليسرين وصمغ الكثيراء بالنسب الآتية:

مسحوق صمغ الكثيراء	٦ أقسام
غليسرين	٣٠ قسماً
ماء	١٠ أقسام

يمهك الغليسرين وصمغ الكثيراء في الهاون، ثم يضاف الماء مع المهك المستمر حتى الحصول على عجينة متجانسة. تستعمل هذه العجينة كسواغ في تحضير حبوب المواد الدوائية البيضاء والمبلورة. يجب الحذر من استعمال كمية زائدة من هذا السواغ لأنه يعطي عندئذ كتلة لينة لا يمكن مدها وتقسيمها إلى حبوب.

من الممكن أيضاً استعمال الصمغ العربي بشكل مسحوق أو بشكل لعابة. إلا أنه يعطي حبوباً قاسية بعد فترة قصيرة من الزمن. لذا يضاف إليه قليل من الغليسرين أو السكر أو مسحوق عرق السوس.

من الضروري تجريد الصمغ العربي من خمائر الأكسيداز في حالة وجود المواد الدوائية التي تتأثر بهذه الخمائر، كالمواد ذات الوظيفة الفينولية مثلاً.

لصمغ الكثيراء محذور الصمغ العربي المتعلق بقساوة الحبوب الناتجة، إلا أنه لا يحوي خمائر الأكسيداز. ويعتبر صمغ الكثيراء من السواغات الجيدة نظراً لما يتمتع به من قدرة لاصقة كبيرة. مما يسمح باستعماله بكميات صغيرة في الحالات التي يراد فيها تحضير حبوب ذات حجم صغير ما أمكن وتحتوي في الوقت نفسه على كميات كبيرة من المواد الدوائية.

الخلاصات اللينة (خلاصات عرق السوس والجانسيان والنجيل اللينة)

تعتبر هذه الخلاصات الجاذبة للرطوبة من السواغات الجيدة في تحضير الحبوب. فهي واسعة الانتشار وتستعمل في الصيدليات بكثرة إما وحدها أو بالمشاركة مع غيرها من المواد كما هو الحال في المزيج الآتي:

خلاصة النجيل اللينة + مسحوق عرق السوس الناعم + غليسرين.

خلاصة خميرة الجعة اللينة

من ميزات استعمال هذه الخلاصة كسواغ في تحضير الحبوب، عدم تصلب الحبوب الناتجة خلال مدة حفظها من جهة، وسرعة تفككها في الأنبوب الهضمي من جهة أخرى. وذلك بسبب احتواء هذه الخلاصة على نسبة عالية من الأملاح المعدنية واتنفاخها بتماس العصارات الهاضمة.

يتلاءم استعمال هذه الخلاصة كسواغ مع عدد كبير من المواد الدوائية.

مركبات عديد اتيلين غليكول P. E. G.

هي عبارة عن مركبات ناتجة من تكوثر أعداد مختلفة من جزيئات أكسيد الاتيليـــن. وهـــي ذات أوزان جزيئية ودرجات انصهار مختلفة تبعاً لعدد جزيئات أكسيد الاتيلين المتكوثرة.

من الممكن استعمال هذه المركبات بدلاً من الصمغ العربي لأنها تعطي نتائج جيدة فـــي تحضير حبوب كبريتات الكينين والكافور وأملاح الحديد الثنائية. لاستعمالها يؤخـــذ ٣٠ - ٤٠ ملغ من هذه المركبات من أجل كل حبة، وتحضر عجينة باســـتعمال مزيـــج أقســـام متساوية من الماء والغليسرين أو باستعمال الشراب البسيط أو باستعمال الدواء نفســـه إذا كان الدواء الموصوف سائلاً. ثم تستخدم العجينة الناتجة كسواغ في تحضير الحبوب.

٤-٢- السواغات المستعملة في حالة المواد الدوائية اللينة أو السائلة

من هذه السواغات نذكر:

مسحوق الختمي

تستعمله بعض دساتير الأدوية، كدستور الأدوية البلجيكي، لأنه يتمتع بقدرة كبيرة علـــى امتصاص السوائل المائية نظراً لغناه بالنشا وبالمواد اللعابية. إلا أن بعض دساتير الأدويـــة الأخرى، كدستور الأدوية السويسري، ترفض استعماله لأنه لا يعطي كتلـــة حبيبيـــة ذات قوام مناسب لتحضير الحبوب من جهة، ولصعوبة تفتت الحبوب الناتجـــة فـــي الأنبوب الهضمي من جهة أخرى. إضافة إلى ذلك فإن الخطمي تعطي الحبوب رائحة غير مرغوب فيها.

مسحوق عرق السوس

تعود القدرة اللاصقة لمسحوق عرق السوس لما يحوي عليه من السكر والغليســـريزين. وبفضل وجود الغليسريزين، الذي يعتبر من العوامل الاستحلابية، يمكن احتواء الحبـــوب المحضرة باستعمال هذا السواغ على مواد دوائية غير منحلة في الماء كالكربوزوت مثلاً.

يعطي مسحوق عرق السوس المستعمل وحده حبوباً تتشقق بسهولة. لذا يفضل اســـتعماله مع بعض المواد الأخرى كالسكر أو النشا أو الأغار أو الالجينات.

يعزى إلى المساحيق النباتية بعامة امتزاز أو تثبيت كميات مختلفة من القلوانيات. فمسحوق عرق السوس الناعم يمتز ما يقارب ٤٣% من أزوتات الستركنين وحوالي ٣٦% من كبريتات الأتروبين. الأمر الذي يدعو إلى عدم استعمال مثل تلك السواغات في تحضير الحبوب الحاوية على القلوانيات.

اللاكتوز

لا يتمتع اللاكتوز بخواص ماصة للماء أو خواص لاصقة، إلا أنه شائع الاستعمال لزيادة كتلة الحبوب في الحالات التي تكون فيها مقادير المواد الدوائية الموصوفة قليلة جداً.

يستعمل مزيج اللاكتوز والصمغ العربي عادة في تحضير الحبيبات.

الكاؤلان

يستعمل لامتصاص السوائل المائية أو المحاليل الزيتية، أو لتسهيل تفكك الحبوب في الأنبوب الهضمي. كما يستعمل كسواغ ممدد في حالة حبوب نترات الفضة أو برمنغنات البوتاسيوم.

المانيزا الخفيفة

وتمتاز بامتصاص كميات كبيرة من الأدوية السائلة والعطور والراتينات الريتية والبلاسم. إلا أن استعمالها بمقادير كبيرة يعطي حبوبا شديدة القساوة وصعبة التفتت. لهذا السبب لا ينصح دستور الأدوية السويسري باستعمالها. في هذه الحالة من الممكن استعمال فحمات المانيزا، التي ليس لها هذا المحذور، بدلاً منها.

الصابون

يستعمل لقدرته على امتصاص الزيوت والراتينات. ويفضل في هذه الحالة استعمال الصابون الحيواني (شحمات الصوديوم) على الصابون النباتي (زيتات الصوديوم). فلتحضير حبوب الكريوزوت مثلاً تمهك مقادير متساوية من الصابون والكريوزوت حتى الحصول على عجينة ذات قوام مناسب. إن إضافة قليل من الماء يساعد على استحلاب المادة الدوائية.

يتنافر الصابون نظراً لقلويته مع الفينول.

فسفات الكلسيوم الثلاثية

تستعمل لقدرتها الكبيرة على امتصاص الزيوت والمحاليل الزيتية كمحاليل فيتامين آ وفيتامين د.

٤-٣- الصفات الواجب توفرها في السواغ

١- يجب أن يكون السواغ قليل الكلفة من الناحية الاقتصادية.
٢- يجب أن يعطي كتلة حبيبية ثابتة لا تتصلب أو تلين مع الزمن. وأن يسمح بتفتت سهل وسريع للحبوب في الأنبوب الهضمي.
٣- يجب ألا يتفاعل مع المواد الدوائية الموصوفة، وألا يكون له خاصة امتزازها.

٥- فحص الحبوب

تعد قابلية الحبوب للتفتت في الأنبوب الهضمي من الخصائص المهمة التي يجب أن تتوفر فيها، لأن الفعالية الدوائية للمواد الموجودة فيها مرتبطة بتفتتها أو انحلالها. فالحبوب التي لا تتفتت أو التي لا تنحل لا تتحرر منها المادة أو المواد الدوائية لتعطي التأثير الدوائي المرغوب فيه. لذلك يجب التأكد من أن الحبوب المحضرة ستتفتت في الأنبوب الهضمي، ولهذا يجرى عليها فحص يسمى فحص التفتت.

وبما أن الحبوب من الأشكال الصيدلانية التي تؤخذ بشكل وحدات أخذ مستقلة تحوي كل واحدة منها، أي كل حبة، على مقدار محدد من المادة أو المواد الدوائية، يجب أن تكون الحبوب متساوية في وزنها وبالتالي حاوية على المقدار نفسه من المادة الدوائية. للتأكد من توفر هذه الخاصة في تحضير الحبوب يجري عليها فحص آخر هو فحص تجانس الوزن.

٥-١- فحص التفتت

يخصص هذا الفحص لمعرفة قابلية الحبوب للتفتت خلال مدة محددة في وسط ذي درجة حرارة قريبة من ٣٧°م. تختلف هذه المدة، كما تختلف طبيعة الوسط السائل، باختلاف نوع الحبوب المفحوصة.

فدستور الأدوية الفرنسي مثلاً، يشير إلى أن الحبوب غير الملبسة يجب أن تتفتت في الماء خلال مدة لا تتجاوز ١٥ دقيقة. وأن الحبوب الملبسة يجب أن تتفتت في الماء أو في وسط حمضي خلال مدة لا تتجاوز ٦٠ دقيقة. أما الحبوب الملبسة تلبيساً مقاوماً للمعدة فيجب أن تقاوم الوسط الحمضي (محلول حمض كلور الماء ٠,١ ن)، دون أن تبدي أي إشارات تدل على تفتتها، لمدة ثلاث ساعات، وأن تتفتت تلك الحبوب في وسط بقيمة باهاء ٦,٨ (دارئة فسفاتية بقيمة باهاء ٦,٨) خلال ٦٠ دقيقة، وذلك في الشروط التي يطبقها هذا الدستور في إجراء فحص التفتت.

لأخذ فكرة عن نمط الأجهزة المستخدمة لإجراء فحص التفتت، نذكر فيما يأتي الجهاز الذي يصفه دستور الأدوية الفرنسي التاسع والشروط التي يحددها هذا الدستور لإجراء ذلك الفحص (الشكل ٢).

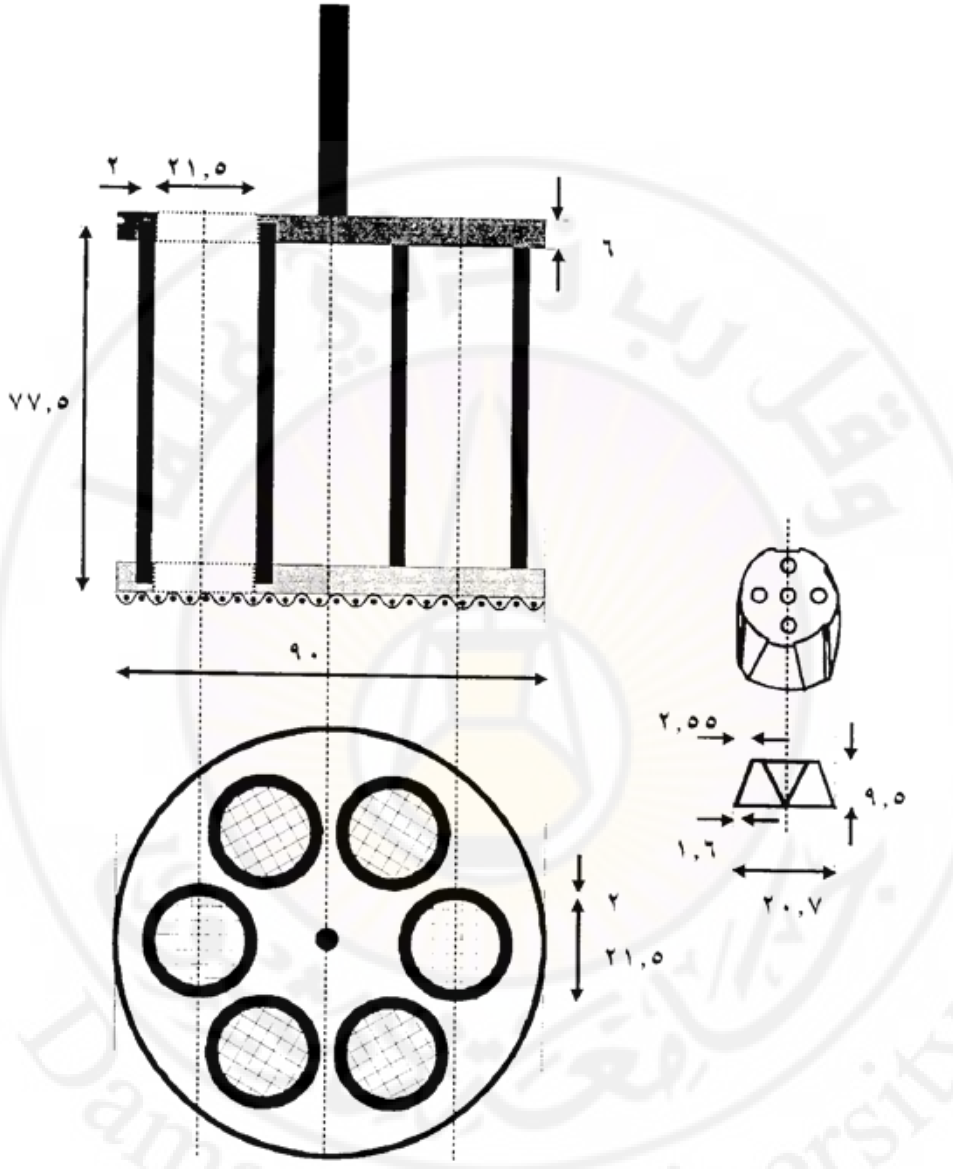
يتألف القسم الرئيسي من الجهاز من حامل صلب يحمل ٦ أنابيب اسطوانية من الزجاج. طول كل أنبوب ٧٧,٥ مم وقطره الداخلي ٢١,٥ مم وثخانة جدرانه ٢ مم تقريباً.

كل أنبوب من هذه الأنابيب مزود بقرص اسطواني (بقطر ٢٠,٧ مم وثخانة ٩,٥ مم) من مادة لدنة شفافة تتراوح كثافتها بين ١,١٨ و ١,٢٠ . في كل قرص خمسة ثقوب بقطر ٢ مم: ثقب في مركز القرص، وأربعة ثقوب أخرى موزعة على محيط دائرة نصف قطرها ٦ مم وبمسافات متساوية فيما بينها. يوجد على الوجه الجانبي لكل قرص، وعلى مسافات متساوية، أربعة أثلام. كل ثلم بعرض ٩,٥ مم وعمق ٢,٥٥ مم في القسم العلوي من القرص، وبعرض ١,٦ مم وعمق ١,٦ مم في القسم السفلي.

تجعل الأنابيب بوضع عمودي باستخدام صفيحتين منفصلتين من مادة لدنة شفافة، بقطر ٩٠ مم وثخانة ٦ مم. تحوي كل صفيحة ستة ثقوب ذات قطر يوافق قطر الأنابيب. تكون هذه الثقوب متساوية البعد عن مركز الصفيحة كما أنها متساوية الأبعاد فيما بينها.

يوجد تحت الصفيحة السفلية نسيج أو شبك معدني مكون من أسلاك من الفولاذ غير قابل للصدأ ذات قطر ٠,٦٣٥ مم، وتكون أبعاد فتحات هذا النسيج أو الشبك ٢ مم.

تكون الصفيحة العلوية مغطاة بقرص من الفولاذ غير قابل للصدأ مثقوب بستة ثقوب بقطر ٢٢ مم، ويوجد كل ثقب فوق أنبوب من الأنابيب الزجاجية الستة. وهكذا يثبت القرص الفولاذي هذه الأنابيب بين صفيحتي المادة اللدنة. تكون هاتان الصفيحتان متوضعتين في مكانهما، بحيث يفصل بينهما مسافة ٧٧,٥ مم، بوساطة قضبان معدنية



الأبعاد بالملمتر

الشكل (٢)

موجودة على المحيط. كما تحمل الصفيحة العلوية أيضاً قضيباً معدنياً، مثبتاً في مركزها، يسمح بوصل مجمل الجهاز بمحرك آلي لتأمين حركة شاقولية متناوبة ومنتظمة. بحيث يكون مدى هذه الحركة محصوراً بين ٥٠ و ٦٠ مم، وبحيث يكون عدد الحركات الكاملة، صعوداً وهبوطاً، محصوراً بين ٢٨ و ٣٢ حركة في الدقيقة.

يفضل أن يوضع الجهاز في وعاء ترسيب بسعة لتر واحد، ومن الممكن أن يوضع في أي وعاء مناسب آخر، أما حجم السائل الذي يصب في الوعاء، فيكون بالمقدار الذي يسمح ببقاء المنخل (الشبك السفلي) تحت السائل بمسافة لا تقل عن ٢٥ مم عندما يكون المنخل في وضعه العلوي، وعلى مسافة لا تقل عن ٢٥ مم من قعر الوعاء عندما يكون المنخل في وضعة السفلي.

يستخدم الجهاز المناسب الذي يسمح بحفظ درجة حرارة المجموعة بين ٣٦°م و ٣٨°م.

٥-٢- فحص تجانس الوزن

يجرى فحص تجانس الوزن على الحبوب غير الملبسة فقط ولا ينطبق هذا الفحص على الحبوب الملبسة.

يجرى هذا الفحص على عينة مؤلفة من عشرين حبة مأخوذة، لا على التعيين، من مجموع الحبوب المحضرة. توزن كل حبة على حده، ويحسب الوزن الوسطي للحبوب المفحوصة. ثم يحسب الفرق بين وزن كل حبة والوزن الوسطي. بعد ذلك تحسب النسب المئوية لهذه الفروق منسوبة إلى الوزن الوسطي. بمقارنة النسب المئوية الناتجة مع النسب المئوية المسوح بها، والمذكورة في الجدول الآتي، نستطيع أن نحكم على الحبوب فيما إذا كانت مقبولة من حيث تجانس الوزن أو غير مقبولة.

تكون الحبوب مقبولة عندما لا تعطي أكثر من حبتين، من الحبوب العشرين المفحوصة، فرقاً بين وزنها الإفرادي والوزن الوسطي أكبر من الفرق المسموح به مقدراً بالنسبة المئوية، وعندما لا تعطي أي حبة فرقاً يزيد على ضعف الفرق المسموح به.

جدول يبين حدود الفروق المسوح بها بالنسبة للحبوب غير الملبسة
(دستور الأدوية الفرنسي التاسع)

وزن الحبة الوسطي	النسبة المئوية للفروق منسوبة إلى الوزن الوسطي
٨٠ ملغ أو أقل	١٠
أكثر من ٨٠ ملغ وأقل من ٢٥٠ ملغ	٧,٥
٢٥٠ ملغ أو أكثر	٥

٦- الحبوب الدستورية والحبوب الوصفية

٦-١- الحبوب الدستورية

سنذكر فيما يأتي بعض الحبوب الدستورية.

١- حبوب البنج والفالريان المركبة

"دستور الأدوية الفرنسي السابع"

وتسمى حبوب ميغلان

خلاصة البنج الأسود ٠,٥٠ غ
خلاصة الفالريان ٠,٥٠ غ
أكسيد التوتياء ٠,٥٠ غ

تقسم الكتلة الحبيبية الناتجة من مزج المواد السابقة إلى ١٠ حبوب.

٢- حبوب التربين والكودئين

"دستور الأدوية الفرنسي الثامن"

تربين ٠,٥٠ غ
كودئين ٠,١٠ غ
تربنتين الصنوبر المنقى ٠,٣٠ غ

تقسم الكتلة الحبيبية الناتجة من مزج المواد السابقة إلى ١٠ حبوب.
تصنف الحبوب السابقة في **جدول** آ.

٦-٢- الحبوب الوصفية

وهي كثيرة التحضير في الصيدليات. يترك اختيار السواغ في أغلب الأحيان إلى الصيدلي الذي يجب ألا يراعى في هذا الاختيار الحالة الفيزيائية للأدوية الموصوفة فحسب (أي أدوية صلبة أو لينة أو خلاصات سيالة أو سوائل) وإنما أيضاً تركيبها الكيميائي وذلك لتجنب مختلف التنافرات التي يمكن حدوثها.
سنستعرض فيما يأتي أهم التنافرات التي يمكن مصادفتها.

١- التنافرات الصيدلانية

في بعض الأحيان تكون كمية المادة الدوائية الموصوفة كبيرة نسبياً بحيث يستدعي وضعها بشكل حبوب استعمال كمية كبيرة من السواغ، مما يؤدي إلى الحصول على حبوب كبيرة قد يصل وزنها إلى ١ غ أو أكثر، يصعب بلعها من قبل المريض.
يعالج هذا النوع من التنافر البسيط بمضاعفة عدد الحبوب الموصوفة، أو تحضير ثلاثة أمثال العدد الموصوف، على أن تؤخذ بدل الحبة حبتان أو ثلاث حبوب بحسب الحالة.
من الممكن أيضاً وضع المواد الدوائية الموصوفة في شكل صيدلاني آخر، كأن يحضر مثلاً بدل الحبوب شراب أو جروع.
أحياناً يكون الحجم الظاهري لبعض الأدوية كبيراً مع بقاء وزنه في الحدود الطبيعية. فحبوب كبريتات الكينين مثلاً التي تزن ٢٠٠ ملغ ذات حجم كبير نسبياً. لإنقاص هذا الحجم يكفي أن يضاف إلى الكتلة الحبيبية بضع قطرات من حمض اللبن لجعل الحبوب الناتجة بالحجم الطبيعي.

٢- التنافرات الفيزيائية

تتأثر بعض المواد الدوائية أحياناً بالنور فيفسدها أو بالسواغ نفسه إذا لم يكن معتدلاً. ففي مثل هذه الحالات يجب أن يكون السواغ معتدلاً وغير فعال كيميائياً من جهة، وأن تلبس الحبوب تلبيساً واقياً من جهة أخرى.

٣- التنافرات الكيميائية

قد يكون نتيجة عدم اختيار السواغ المناسب في تحضير الحبوب حصول التفاعلات الكيميائية التي تؤدي إلى فساد الحبوب الناتجة.

فاستعمال المانيزا (MgO) كسواغ في تحضير حبوب الراتينات أو المركبات الفينولية يعطي حبوباً قاسية جداً لا تنحل أو تتفتت في الجهاز الهضمي بسبب قلوية السواغ المستعمل.

كما أن تحضير حبوب الخلاصات النباتية بوجود ثاني فحمات الصوديوم يؤدي إلى انطلاق CO_2 وبالآتي إلى تشقق الحبوب الناتجة وانتفاخها. لأن الخلاصات النباتية ذات تفاعل حامض غالباً:

$$NaHCO_3 + \text{خلاصات نباتية (تفاعل حامض)} \rightarrow CO_2$$

من الممكن معالجة مثل هذا التنافر بتعديل حموضة الخلاصة النباتية قبل مزجها مع بقية مكونات الوصفة. كأن تستعمل مثلاً كميات مناسبة من سواغ قلوي التفاعل كالمانيزا.

من الممكن في بعض الأحيان تحضير كتلتين حبيبيتين منفصلتين تحوي كل منهما بعض مكونات الوصفة، وذلك لتلافي مزج المواد المتنافرة بشكل مباشر ووثيق. ثم تمزج الكتلتان وتقسم إلى حبوب. بالطبع يراعى في أن يكون السواغ المنتخب مناسباً للمواد الموصوفة لتخفيف ما أمكن من إمكانية حدوث تفاعلات تفسد الحبوب المحضرة.

٧- الحبيبات

الحبيبات عبارة عن حبوب صغيرة لا يتجاوز وزنها ٥٠ - ٦٠ ملغ وهي تحوي عادة مواد دوائية شديدة الفعالية وسامة كالقلوانيات والسكريدات غير المتجانسة والمشتقات الزرنيخية.

يشبه تحضير الحبيبات تحضير الحبوب. ويتألف المسحوق غير الفعال المستعمل عادة في تحضيرها من ٤ أقسام من اللاكتوز وقسم واحد من الصمغ العربي. أما السائل المستعمل للحصول على العجينة المناسبة فهو الشراب البسيط (طريقة دستور الأدوية الفرنسي)، أو مزيج يتألف من ٩ أقسام من الشراب البسيط وقسم واحد من الغلسرين (طريقة دستور الأدوية البلجيكي PBV).

يضاف المسحوق غير الفعال إلى مسحوق المادة الدوائية بكل عناية وحذر وفق القواعد المتبعة في تحضير المساحيق المركبة. ويفضل أن يمزج مسحوق المادة الدوائية بمقدار مساو له من المسحوق غير الفعال مزجاً جيداً ومتجانساً. عند تحضير حبيبات ملونة تضاف إلى المزيج السابق كمية زهيدة من مسحوق المادة الملونة المطلوبة ويمزج جيداً. ثم يتابع المزج بعناية مع إضافة بقية المسحوق غير الفعال شيئاً فشيئاً حتى الحصول على مسحوق متجانس تماماً. تضاف إلى هذا المسحوق كمية كافية من الشراب البسيط أو مزيج الشراب البسيط والغليسرين لتحضير الكتلة الحبيبية المناسبة.

تحوي الحبيبات كما قلنا، مواد شديدة الفعالية وبحميات زهيدة. فمن الحبيبات ما تحوي الواحدة منها ٠,١ ملغ من المادة الفعالة كما هو الحال في حبيبات الديجتالين مثلاً. تكون مثل هذه الحبيبات بلون وردي وتحضر اعتباراً من المسحوق المئوي للمادة الدوائية وليس من مسحوق المادة الدوائية مباشرة (لتجنب محاذير وزن مقادير زهيدة من المادة الدوائية).

ومن الحبيبات ما تحوي الواحدة منها ١ ملغ من المادة الدوائية كحبيبات كبريتات الأتروبين مثلاً. تكون هذه الحبيبات بيضاء اللون أي أنها تحضر دون إضافة مادة ملونة.

وهنالك حبيبات تحوي الواحدة منها ٠,٥ ملغ وتكون خضراء وحبيبات تحوي الواحدة منها ٠,٢٥ ملغ وتكون صفراء (طريقة دستور الأدوية الفرنسي في تلوين الحبيبات).

فحص الحبيبات

تنطبق على الحبيبات الفحوص نفسها المطبقة على الحبوب. أي فحص تجانس الوزن وفحص التفتت.

الحبيبات الدستورية

نذكر فيما يأتي بعض الحبيبات المذكورة في دستور الأدوية الفرنسي:

١- حبيبات الديجيتالين

مسحوق الديجيتالين المئوي ١ غ
مسحوق اللاكتوز ٣ غ

مسحوق الصمغ العربي ١ غ
شراب بسيط م. ك.

يمهك في هاون مسحوق الديجيتالين المئوي مع مسحوق اللاكتوز بعناية تامة حتى الحصول على مزيج متجانس. يعرف ذلك من تجانس لون المزيج الناتج (لأن مسحوق الديجيتالين المئوي يكون وردي اللون). يضاف بعد ذلك مسحوق الصمغ العربي ويمهك من جديد حتى الحصول على مزيج متجانس.

يضاف إلى المزيج الناتج الكمية الكافية من الشراب البسيط للحصول على عجينة بقوام مناسب.

تقسم العجينة الناتجة إلى ١٠٠ حبيبة تحوي الواحدة منها ٠,١ ملغ من الديجيتالين.

٢- حبيبات كبريتات الستركنين

كبريتات الستركنين ٠,١ غ
مسحوق اللاكتوز ٤ غ
مسحوق الصمغ العربي ١ غ
شراب بسيط م. ك.

يوضع مسحوق كبريتات الستركنين في هاون مناسب، ثم يضاف مسحوق اللاكتوز شيئاً فشيئاً وبكميات قليلة في كل مرة مع المهك المستمر حتى الحصول على مزيج متجانس. يضاف مسحوق الصمغ العربي مع استمرار المهك حتى الحصول على مزيج متجانس تماما. ثم تحضر العجينة ذات القوام المناسب بإضافة الكمية اللازمة من الشراب البسيط. وتقسم إلى ١٠٠ حبيبة تحوي الواحدة منها ١ ملغ من كبريتات الستركنين.

تصنف الحبيبات السابقة في جدول آ.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الباب الثاني

الحثيرات Granulés

==========

١- تعريف

الحثيرات عبارة عن محضرات دوائية صلبة بشكل قطع صغيرة لا تأخذ شكلاً هندسياً محدداً، مما يميزها عن المحضرات الدوائية الصلبة الأخرى كالحبوب التي تكون بشكل كروي، والمضغوطات أو الأقراص التي تكون بأشكال هندسية محددة. فهي تكون بشكل قطع صغيرة غير منتظمة قريبة من الشكل الكروي، أو بشكل عصيات أو اسطوانات تمتاز ببنيتها الهشة والمسامية. تتكون هذه القطع من تجمع غير متناظر لعدد من أجزاء مساحيق بلورية أو لا بلورية، معدنية أو عضوية أو نباتية.

يميز في الصيدلة نوعان من الحثيرات: الحثيرات التي تستعمل كمحضرات دوائية كما هي أو الموزعة بشكل رزم أو بشكل محافظ جيلاتينية قاسية، والحثيرات المعدة لصنع المضغوطات. أي أن الحثيرات من النوع الثاني لا تؤخذ كما هي كمحضرات دوائية، وإنما عبارة عن شكل تمهيدي يستخدم لتحضير شكل صيدلاني اخر هو المضغوطات.

بعامة، لا تخصص الحثيرات التي تؤخذ عن طريق الفم، والتي لا توزع بشكل رزم فردية أو بشكل محافظ، لاحتواء المواد الدوائية السامة أو شديدة التأثير. لأنه من غير الممكن تحديد المقدار الدوائي الذي يؤخذ منها، والذي يقدر بالملعقة، بدقة كافية.

٢- تحضير الحثيرات

تعتمد الطريقة العامة في تحضير الحثيرات على تجميع مزيج المساحيق المعدة للتحثير بشكل كتلة متماسكة، ثم تجزئة هذه الكتلة إلى قطع صغيرة هي الحثيرات.

هذه الكتلة إما أن تكون رطبة، وتحضر في هذه الحالة بتحويل مزيج المساحيق إلى عجينة متماسكة باستعمال السائل المرطب الملائم. وإما أن تكون جافة حيث يتم تحضيرها بتجميع مزيج المساحيق على شكل كتلة صلبة بوساطة الضغط. أما تجزئة الكتلة المتشكلة،

فإما أن تتم بتمريرها من خلال ثقوب مناسبة (أقراص مثقبة أو مناخل) **في حالة العجينة الرطبة**. وإما أن تتم بتكسيرها بوساطة أجهزة خاصة في حالة الكتل المضغوطة الجافة.

نلاحظ مما سبق أن تحضير الحشيرات يتم باتباع إحدى الطريقتين التاليتين: **طريقة التحشير الرطب وطريقة التحشير الجاف.**

قبل دراسة هاتين الطريقتين في التحشير لا بد من الإشارة إلى بعض الأعمال التمهيدية التي تسبق عملية التحشير، خاصة فيما يتعلق بتهيئة مزيج المساحيق المعدة للتحشير. فمزيج المساحيق يجب أن يكون متجانساً. أي أن يحوي كل قسم منه على كل المكونات الداخلة في تركيبه وبالنسبة نفسها.

يرتبط تجانس مزيج المساحيق بعوامل عديدة، منها ما له علاقة بخصائص المساحيق نفسها، ومنها ما له علاقة بنمط الأجهزة المستخدمة في عملية المزج. ومن المناسب أخذ فكرة موجزة عن أهم هذه العوامل.

يمكن القول بعامة أن تجانس مزيج المساحيق يكون أسهل تحقيقاً كلما كانت المساحيق بخصائص متقاربة من حيث الشكل والنعومة والكثافة.

- فشكل أجزاء المسحوق، الذي يؤثر بصورة رئيسة في الخصائص الانسيابية لهذا المسحوق، له تأثير كبير في الحصول على تجانس جيد لمزيج المساحيق. فعندما تكون أجزاء المسحوق بشكل صفيحي أو متطاول فإن تجانسه مع مساحيق أخرى يتطلب وقتاً أطول بكثير مما لو كانت أجزاء المسحوق بشكل مكعب أو قريب من الكروي. من جهة أخرى، فإن السطح الأملس لأجزاء المسحوق يسهل إلى حد كبير من تحقيق عملية التجانس.
- إن لدرجة نعومة المساحيق أهمية كبيرة في الحصول على مزيج جيد التجانس لهذه المساحيق. فكلما كانت درجة نعومة المساحيق متقاربة كان تجانس المزيج أسرع تحقيقاً. لهذا من الضروري سحق كل مكون من مكونات المزيج على حده، وتحديد درجة نعومته قبل تحضير مزيج المساحيق.
- أما تأثير اختلاف كثافة المساحيق في التجانس فهو أقل أهمية من تأثير درجة النعومة. مع ذلك فإن اختلاف كثافة مكونات مزيج المساحيق يمكن أن يؤدي إلى انفصال الأجزاء المختلفة في كثافتها عند استخدام أنماط معينة من أجهزة المزج.

• **إضافة إلى هذه العوامل المتعلقة بخصائص المساحيق، يوجد عامل آخر يؤثر في تجانس المساحيق هو النسب التي توجد فيها مختلف المكونات في المزيج.** فكلما كانت مكونات المزيج بنسب متقاربة كان تحقيق مزيج متجانس لهذه المكونات أكثر سهولة. عندما تكون كمية أحد مكونات المزيج ضئيلة بالنسبة إلى المكونات الأخرى، يكون الحصول على مزيج جيد التجانس أكثر صعوبة. في هذه الحالة، من المهم جداً أن تتوزع تلك الكمية القليلة توزعاً متجانسا في كتلة المزيج كلها.

عند تحضير مزيج مساحيق يحتوي على مكونات بنسب مختلفة، يجب البدء بمزج المواد التي تكون بنسب قليلة، ثم تضاف المواد الأخرى بالتدريج حسب كميتها بحيث تضاف المواد الموجودة بكميات كبيرة في النهاية وعلى دفعات متعددة.

إلا أنه لا بد من الإشارة إلى ناحية مهمة تتعلق بكمية مزيج المساحيق بالنسبة إلى حجم الجهاز أو الأداة المستخدمة في المزج. فيجب ألا يقل الجهاز أو الأداة (كالهاون مثلاً عند استخدامه لتحضير مزيج المساحيق) بكميات كبيرة من المزيج. مما يسمح لأجزاء مزيج المساحيق بالانزلاق بعضها على بعض بسهولة، الأمر الذي يساعد في تحقيق تجانس جيد وبسرعة أكبر.

تستخدم في الصناعة الدوائية أنماط مختلفة من أجهزة المزج، نذكر منها:

الخلاط الإسطواني (الشكل ١، ٢)، والخلاط متوازي السطوح أو المكعبي (الشكل ٣)، والخلاط بشكل حرف Y أو V (الشكل ٤).

٢-١- طريقة التحثير الرطب

إن طريقة التحثير الرطب في تحضير الحثيرات هي الطريقة الأكثر اتباعا في الصيدلة. تقوم هذه الطريقة على تحويل مزيج المساحيق إلى عجينة متماسكة ذات قوام مناسب بإضافة الكمية الضرورية من السائل المرطب الملائم. ثم تجزأ العجينة إلى قطع صغيرة بتمريرها من خلال ثقوب ذات أبعاد محددة. تجفف الحثيرات الرطبة الناتجة ثم تجعل بأبعاد متقاربة ما أمكن.

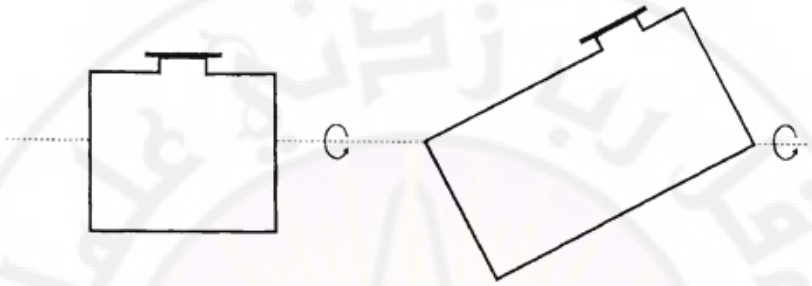
أي أن طريقة التحثير الرطب تتضمن أربع مراحل رئيسة هي:

١- ترطيب مزيج المساحيق.

٢- تحثير الكتلة الرطبة.

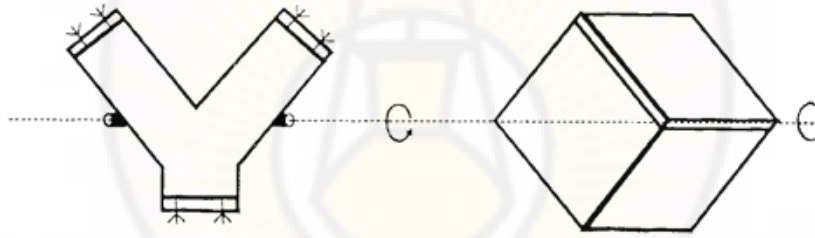
٣- تجفيف الحثيرات الناتجة.

٤- مجانسة أبعاد الحثيرات وجعلها متساوية ما أمكن.



الشكل (١)

الشكل (٢)



الشكل (٣)

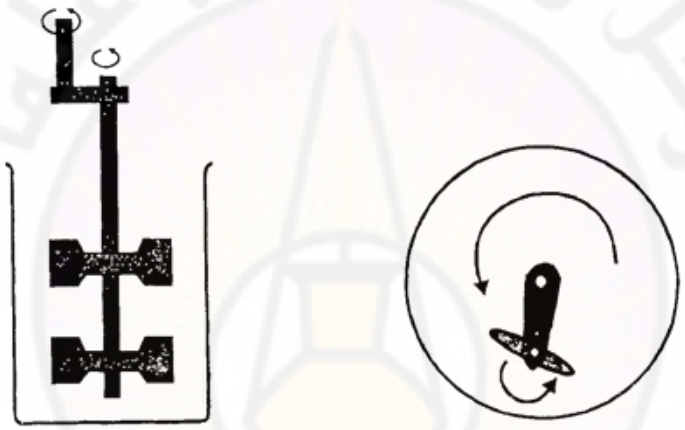
الشكل (٤)

٢-١-١- ترطيب مزيج المساحيق

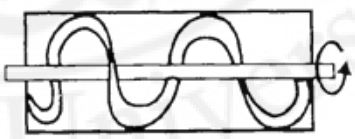
تعد هذه المرحلة في تحضير الحثيرات من أدق وأصعب مراحل التحثير الرطب. إذ إن تحويل مزيج المساحيق إلى عجينة قابلة للتحثير يتطلب انتخاباً ملائماً لنوعية السائل المرطب، واستعماله بالكمية المحددة التي تعطي كتلة متماسكة ليست باللينة التي تلصق بالأدوات أو الأجهزة التي تحضر فيها أو التي ستحثر من خلالها، ولا بالجافة الهشة التي تتفتت بسهولة وتتحول إلى مساحيق بعد تحثيرها وتجفيفها.

يتم ترطيب مزيج المساحيق في المجال الصناعي في خلاطات أو مازجات خاصة ذات أنماط مختلفة الأشكال فهنالك:

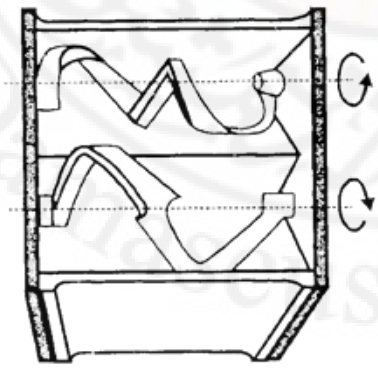
- الخلاط أو المازج الكوكبي أو المحلقي (الشكل ٥).
- المازج اللولبي أو الحلزوني (الشكل ٦).
- المازج بشكل حرف Z (الشكل ٧).
- المازج الزوبعة (الشكل ٨).
- المازج الحلزوني المحلقي (الشكل ٩).



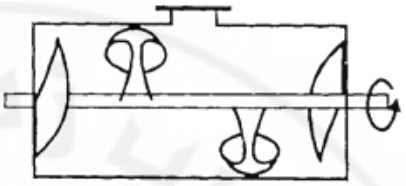
الشكل ٥: مقطع طولي (على اليسار) ومقطع عرضي (على اليمين) لمازج كوكبي أو محلقي



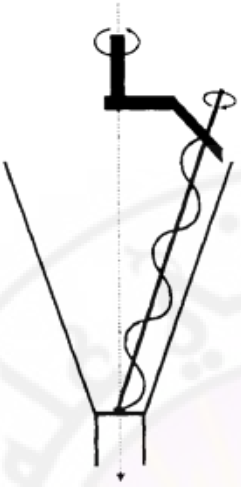
الشكل ٦



الشكل ٧



الشكل ٨



الشكل ٩

أما بالنسبة لكميات صغيرة وفي مجال المخبر فيمكن استعمال الهاون.

ينتخب السائل المستعمل لتحويل مزيج المساحيق إلى كتلة رطبة بحيث يتلاءم مع طبيعة المواد الداخلة في تركيب المزيج، وبحيث تتوفر في الحثيرات الناتجة فيما بعد الخصائص المرغوب فيها.

فإما أن يكون السائل المستعمل مذيبا مناسباً أو حلالة لاصقة:

أ - من المذيبات يمكن استعمال الماء، أو الشراب البسيط، أو الغول بدرجات غولية مختلفة.

من المهم جداً عند استعمال المذيبات في ترطيب مزيج المساحيق، أن ينتخب المذيب أو مزيج المذيبات الذي يتمتع بقدرة حل محددة تجاه مزيج المساحيق، بحيث لا تكون هذه القدرة الحالة كبيرة جداً أو قليلة جداً.

فعندما تكون قدرة حل المذيب لمزيج المساحيق كبيرة تصبح الكتلة كثيرة اللزوجة والرطوبة، ولا يمكن تحثيرها نظراً لالتصاقها على أجهزة التحثير أو على المنخل من جهة، ولتجمع الحثيرات الناتجة بعضها مع بعض بشكل كتلة متراصة من جهة أخرى.

وعندما تكون قدرة حل المذيب لمزيج المساحيق قليلة جدا فان ترطيب المزيج بصورة كافية يتطلب مقداراً كبيراً من المذيب في الوقت الذي لا تكون فيه الكتلة الناتجة رغم

ذلك متماسكة بالدرجة الكافية التي تساعد على تحثيرها. بل تكون هشة سهلة التفتت والتحول إلى مسحوق من جديد.

أما إذا كانت القدرة الحالة للمذيب تجاه مكونات مزيج المساحيق مناسبة، فإن مقدار ما ينحل من المزيج في المذيب يتصلب أو يتبلور بشكل قشرة صلبة على سطح الأجزاء المجاورة غير المنحلة، مما يؤمن التحامها أو ارتباطها ويعطي حثيرات جيدة.

ب- في أغلب الأحيان يكون السائل المستعمل لترطيب مزيج المساحيق عبارة عن حلالة لاصقة أو رابطة.

فالمواد اللاصقة هي مواد تتكون جزيئاتها من سلاسل طويلة تعمل على ربط أجزاء المسحوق بطبقة ذات مقاومة وقدرة التصاق كبيرتين. لتأمين تشكل هذه الطبقة الرابطة تستعمل المواد اللاصقة بشكل حلالات يرطب بها مزيج المساحيق. فبعد تبخر المذيب تبقى الطبقة التي تربط الأجزاء بعضها مع بعض مما يضفي على الحثيرات قساوة ومقاومة كافيتين.

علاوة على ذلك، من الممكن استعمال الحلالات اللاصقة في ترطيب مزيج المساحيق حتى ولو كان عديم الانحلال. فالقدرة الحالة المناسبة التي يجب أن يتمتع بها المذيب تجاه مزيج المساحيق يمكن أن تعوض، في حالة استعمال الحلالات اللاصقة، بالخصائص اللاصقة التي تحققها هذه الحلالات. على هذا يمكن استعمال الحلالات اللاصقة في ترطيب مساحيق المواد النفورة من الماء والتي تتطلب عادة، في حالة عدم استعمال حلالة لاصقة، استعمال مذيبات عضوية غالية الثمن.

لتحضير السوائل اللاصقة أو الرابطة المستعملة في ترطيب المساحيق، يمكن استعمال الجيلاتين، أو هلامة النشا، أو الصمغ العربي أو صمغ الكثيراء، أو البكتين، أو المثيل سلولوز، أو الالجينات، أو عديد فينيل بيرليدون PVP أو غيرها من المواد ضخمة الجزيئات.

من المفيد في بعض الأحيان زيادة فعالية تبلل المساحيق بالسائل المرطب سواء كان ذلك السائل مذيباً أو حلالة لاصقة. لهذا الغرض من الممكن استعمال الاتير، حيث تضاف بضع مللترات منه إلى الكتلة الرطبة ويمزج بكل عناية. من المعروف أن الايتر

لا يمتزج مع الماء أو مع المحاليل المائية للمواد اللاصقة المستعملة في ترطيب المساحيق، كما أنه سريع التبخر. إلا أن ضغط بخار الاثير هو الذي يساعد الماء أو الحلالة اللاصقة على التغلل بين أجزاء المسحوق كلها مهما كانت المسام بينها صغيرة.

أما الكمية الواجب استعمالها من السائل المرطب فيجب أن تكون في الحدود التي تعطي كتلة ذات قوام مناسب للتحثير وتكسب الحثيرات الناتجة الخصائص المرغوب فيها من حيث القساوة والمقاومة. يمكن تحديد هذه الكمية بإجراء تجارب عدة مبدئية أو توجيهية. حيث ترطب كميات محددة متساوية من مزيج المساحيق بمقادير متفاوتة من السائل المرطب المستعمل. تحثر الكتل الرطبة ثم تفحص الحثيرات الناتجة. فكمية السائل التي تعطي أفضل الحثيرات هي التي تؤخذ كمقياس في ترطيب كامل كمية المزيج.

جـ- من الممكن تحويل مزيج المساحيق إلى كتلة رطبة باتباع طريقة التفتيت Frittage. وذلك عندما يحوي أحد مكونات المزيج نسبة معينة من ماء التبلور. فعند تعريض المزيج إلى درجة من الحرارة تتراوح بين ٩٠° - ١٠٥°، ينطلق ماء التبلور ويعمل على ترطيب كتلة مزيج المساحيق وتماسك أجزائه بعضها مع بعض مما يساعد على تحثير الكتلة الرطبة الناتجة.

فحمض الليمون مثلاً يحتوي عل جزيئة واحدة من ماء التبلور. فإذا كان موجوداً ضمن مكونات مزيج المساحيق المراد تحثيره، يكفي أن يُعرَّض هذا المزيج إلى درجة الحرارة المشار إليها قبل قليل حتى ينطلق ماء التبلور من حمض الليمون ويقوم مقام المذيب الذي يجمع بين سطوح أجزاء المسحوق المختلفة ويعمل على تكتلها.

٢-١-٢- تحثير الكتلة الرطبة

بعد الحصول على الكتلة الرطبة التي تتصف بالخصائص السابق ذكرها، تُجزأ هذه الكتلة، أو تحثر، بوساطة أجهزة خاصة ذات أنماط مختلفة تسمى محثرات.

تخضع الكتلة الرطبة في هذه الأجهزة إلى قوة ضاغطة تجبرها على المرور من خلال ثقوب ذات أبعاد محددة.

بالنسبة لتحثير كميات قليلة في مجال المخبر، تستخدم مناخل معدنية ذات فتحات مناسبة تمرر من خلالها الكتلة الرطبة المراد تحثيرها. كما يمكن استخدام بعض الأجهزة المنزلية البسيطة ذات الأقراص المثقبة من نمط عصارة الخضار.

يوجد في الصناعة نمطان رئيسان من المحثرات: المحثرات الدوارة والمحثرات الهزازة.

آ- المحثرات الدوارة Granulateurs rotatifs

هي عبارة عن أجهزة تحتوي على لولب يعمل على دفع الكتلة الرطبة ويجبرها على المرور من خلال صفيحة مثقبة عمودية عل محور اللولب (الشكل ١٠).

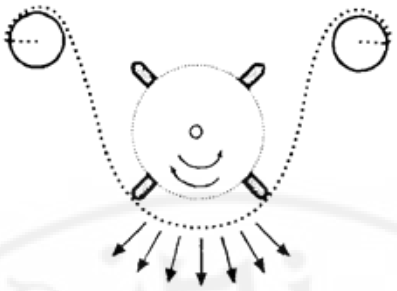


الشكل ١٠

ب- المحثرات الهزازة Granulateurs oscillants

وهي عبارة عن أجهزة تجبر الكتلة الرطبة فيها على المرور من خلال شبك نصف اسطواني ذي ثقوب محددة، بوساطة حواجز متوازية مزودة بحركة اهتزازية ذهاباً إياباً (الشكل ١١).

تمتاز المحثرات الهزازة بأنها تعطي حثيرات أقصر وذات مسامية أكبر من تلك التي تعطيها المحثرات الدوارة.



الشكل ١١

من جهة أخرى، فإن لأبعاد فتحات الصفيحة المثقبة أو المنخل علاقة بقوام الكتلة الرطبة المراد تحثيرها حتى يمكن الحصول على حثيرات جيدة. فالكتلة كثيرة الرطوبة، والتي حُضِّرت باستعمال كميات كبيرة نسبياً من السائل المرطب، يحتاج تحثيرها إلى صفائح أو مناخل ذات ثقوب واسعة نسبياً.

أما إذا كانت الكتلة قليلة الرطوبة فتستخدم في تحثيرها صفائح أو مناخل ذات ثقوب ضيقة نسبياً.

السبب في ذلك هو أن الكتلة الرطبة جداً تسد الفتحات أو الثقوب الصغيرة، بينما يمكن امرارها من خلال فتحات أكبر والحصول على حثيرات جيدة. أما الكتلة قليلة الرطوبة فإنها تسقط من خلال الفتحات الواسعة بشكل فتيتات صغيرة بدون أن تأخذ شكل الحثيرات المرغوب فيها، بينما يمكن الحصول من الكتلة نفسها على حثيرات محددة الشكل باستخدام مناخل أو صفائح ذات ثقوب أصغر.

٢-١-٣- تجفيف الحثيرات

تخضع الحثيرات الناتجة من تحثير الكتلة الرطبة إلى عملية تجفيف باتباع إحدى طرائق التجفيف المناسبة. من أكثر هذه الطرائق ملاءمة لتجفيف الحثيرات وأسرعها طريقة التجفيف فوق سرير من الهواء الحار Séchoires à lits fluidisé. حيث يخترق تيار من الهواء الحار الحثيرات، الموجودة في وعاء ذي قعر مثقب أو مسامي، من الأسفل إلى الأعلى. فيعمل على تحريكها ويكون بتماس مع كامل سطوحها مما يزيد من سرعة

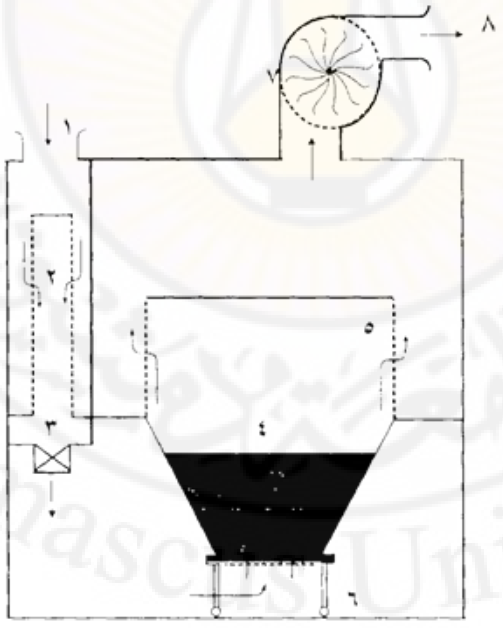
تجفيفها. إلا أن هذه الطريقة في التجفيف قد تؤدي إلى تشكل نسبة كبيرة من المساحيق إذا لم تنظم جيداً، ويوضح الشكل ١٢ هذا النوع من أجهزة التجفيف.

وهنالك الاسطوانة الحلزونية لتجفيف الحثيرات الرطبة، والتي تعمل باستمرار بدون توقف، حيث تدخل الحثيرات من طرف وتخرج من طرف أخر للأسطوانة. مستخدمة الهواء في عملية التجفيف (الشكل ١٣).

من الممكن أيضاً استخدام المحمات المهواة ذات الرفوف في تجفيف الحثيرات، حيث تفرش الحثيرات بشكل طبقات وتوزع على رفوف المحم الذي يسخن إلى درجات حرارة منخفضة نسبياً (أقل من ٦٠°) والشكل ١٤ يوضح هذا النوع من المجففات.

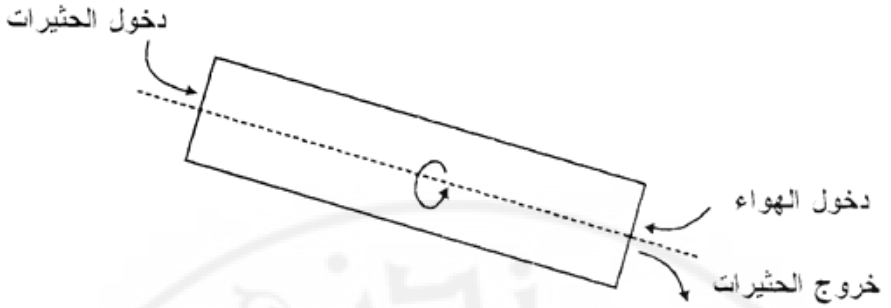
ومن الممكن استخدام الأشعة تحت الحمراء في عمليات التجفيف، حيث تمر الحثيرات تحت مصادر الأشعة تحت الحمراء وباستمرار على بساط متحرك (الشكل ١٥).

مهما كانت الطريقة المتبعة في تجفيف الحثيرات، من الضروري أن تراقب هذه العملية بعناية، وأن يصل التجفيف إلى درجة معينة بحيث تبقى نسبة محددة بدقة من الرطوبة في الحثيرات المجففة.

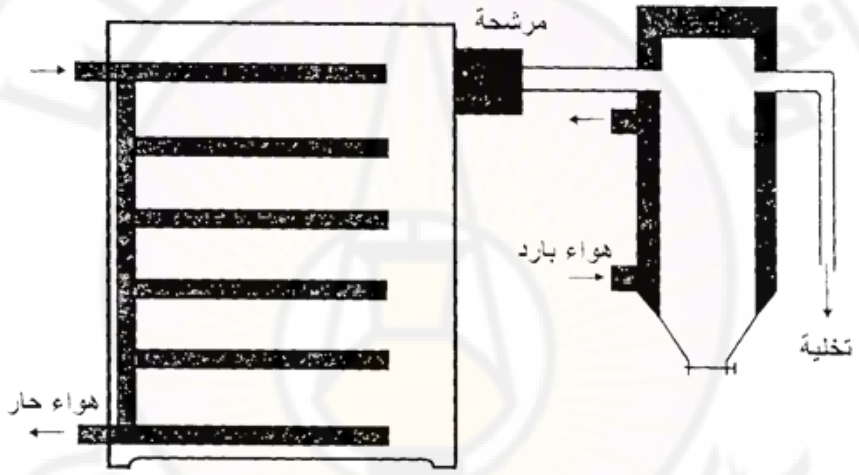


١- دخول الهواء
٢- مرشحة هواء
٣- مسخن هواء
٤- وعاء تجفيف
٥- نسيج راشح
٦- جهاز التحريك
٧- جهاز تهوية
٨- خروج الهواء

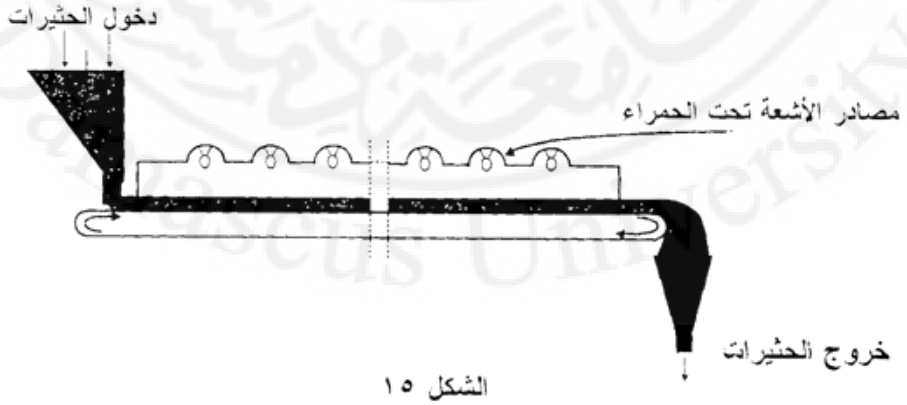
الشكل ١٢



الشكل ١٣



الشكل ١٤



الشكل ١٥

٢-١-٤- مجانسة أبعاد الحثيرات

الهدف من هذه المرحلة الأخيرة من تحضير الحثيرات فصل الحثيرات المتجمعة نتيجة عملية التجفيف من جهة، وجعلها بأبعاد محددة ومتقاربة ما أمكن من جهة أخرى. تتم هذه العملية بتمرير الحثيرات من خلال مناخل ذات فتحات توافق أبعاد الحثيرات المطلوب تحضيرها.

من الممكن أن تجرى عملية مجانسة أبعاد الحثيرات في الوقت نفسه الذي يتم فيه تحثير الكتلة الرطبة، إذا كان الجهاز المستخدم في تحثير هذه الكتلة من نمط المحثرات الهزازة التي مر ذكرها قبل قليل.

بعد تحقيق مجانسة أبعاد الحثيرات تُزال منها الأجزاء الناعمة أو المساحيق التي ترافقها، وذلك باستخدام مناخل ذات فتحات تسمح فقط بمرور الأجزاء التي يرغب في إزالتها.

تجدر الإشارة إلى أنه يوجد في الصناعة الصيدلية في الوقت الحاضر أجهزة تحثير خاصة تتتابع فيها مراحل التحثير السابق ذكرها جميعها، من مزج المساحيق حتى الحصول على حثيرات جافة ذات أبعاد محددة ومتجانسة، في الوعاء نفسه وبسرعة كبيرة.

يمكن تسمية هذه الطريقة بالتحثير ضمن تيار من الهواء Granulation par fluidisation. يشبه الجهاز المستخدم في هذه الطريقة إلى حد كبير جهاز التجفيف فوق سرير من الهواء الذي مر ذكره ووصفه قبل قليل. إلا أن الوعاء ذا القعر المثقب الذي يحتوي على مزيج المساحيق المراد تحثيره مزود في أعلاه بجهاز إرذاذ ملائم يعمل على رذ الكمية الضرورية من السائل المستعمل في ترطيب مزيج المساحيق.

تبدأ العملية بتمرير تيار من الهواء البارد من خلال مزيج المساحيق لتأمين تجانس جيد لهذا المزيج. ثم ترذ كمية محددة بدقة من السائل المستعمل في الترطيب مع استمرار تيار الهواء الذي يعمل على تعليق أجزاء المسحوق ضمن الوعاء. فتتجمع أجزاء المسحوق بعضها مع بعض بشكل حثيرات ذات أبعاد محددة ومتجانسة حيث تجفف بتمرير تيار من الهواء الساخن.

تمتاز هذه العملية بسرعتها الكبيرة، كما تسمح بالحصول على حثيرات ذات أبعاد محددة بدقة شرط أن تنظم شروط العمل تنظيماً دقيقاً، كشدة تيار الهواء الذي يتخلل الأجزاء،

وكمية السائل المرطب، ودرجة الحرارة.

٢-٢- طريقة التحثير الجاف

تقوم طريقة التحثير الجاف في تحضير الحثيرات على تحويل مزيج المساحيق إلى كتل صلبة جافة بوساطة الضغط، ثم تكسير هذه الكتل وتحويلها إلى حثيرات بالوسيلة المناسبة. أي أن تجميع مزيج المساحيق لا يحتاج في هذه الطريقة إلى استعمال سائل مرطب. نتيجة لذلك فان الحثيرات الحاصلة من تكسير الكتل الصلبة تكون جافة، وبالتالي لا تحتاج إلى تجفيف بعد تحضيرها.

فالطريقة الرطبة في التحثير لا يمكن اتباعها في تحثير مزيج المساحيق الذي يحتوي على مواد حساسة تجاه الرطوبة أو تجاه حرارة التجفيف، بينما يمكن تحويل مثل ذلك المزيج إلى حثيرات باتباع الطريقة الجافة التي لا تسبب تخرب المواد الحساسة تجاه الرطوبة أو تجاه الحرارة.

من ناحية أخرى، إن طريقة التحثير الجاف تكون عادة أسرع من طريقة التحثير الرطب، وأقل كلفة من الناحية الاقتصادية وذلك بسبب اختصار بعض مراحل العمل.

تُتَّبَعُ هذه الطريقة بصورة خاصة في تحضير الحثيرات المعدة لصنع المضغوطات، وتتضمن مرحلتين رئيسيتين هما: مرحلة تجميع مزيج المساحيق على شكل كتل، ومرحلة تكسير الكتل وتحويلها إلى حثيرات.

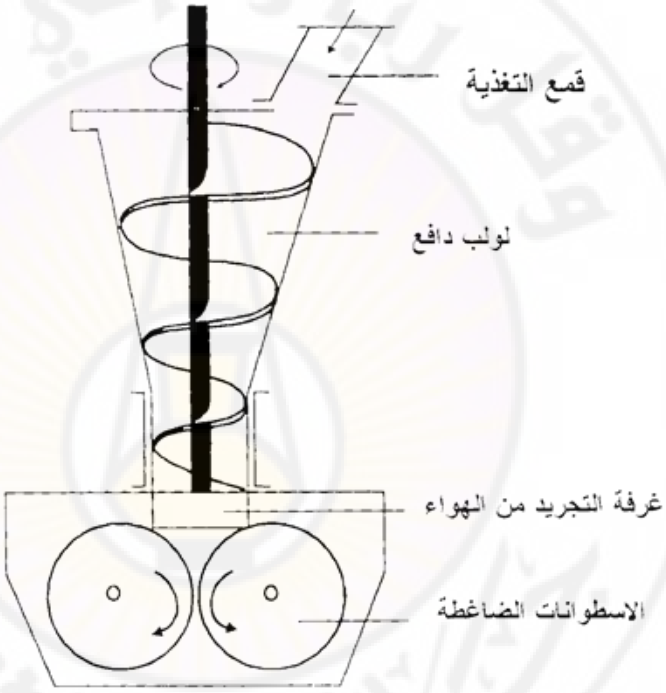
٢-٢-١- تجميع مزيج المساحيق

يتم تجميع مزيج المساحيق على شكل كتل صلبة بوساطة الضغط. ولكي تكون الكتل الناتجة ذات قساوة كافية، من الضروري بعامة إضافة مواد مساعدة رابطة أو لاصقة إلى مزيج المساحيق المراد تحثيره لتساعد على التصاق أجزائه جيداً. تضاف هذه المواد المساعدة بالحالة الجافة طبعاً كما سنرى فيما بعد (انظر ب-٥-٢-٢).

من الممكن أن تستخدم آلة صنع المضغوطات نفسها لتحويل مزيج المساحيق إلى تلك الكتل الصلبة. في هذه الحالة من الضروري استخدام آلات ضاغطة قوية جداً قادرة على إعطاء مضغوطات كبيرة قاسية.

إلا أن الصناعة الصيدلية تستخدم لهذه الغاية آلات ضاغطة خاصة ذات إنتاج كبير هي الضاغطات ذات الاسطوانات.

يحوي هذا النوع من الآلات الضاغطة على اسطوانتين افقيتين ومتوازيتين من الفولاذ تدوران باتجاهين متعاكسين. يجبر مزيج المساحيق على المرور بين هاتين الاسطوانتين بوساطة لولب دافع، فيتحول إلى قطع قاسية جداً. والشكل ١٦ يمثل هذا النوع من الآلات الضاغطة.

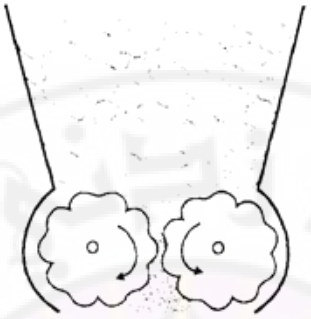


الشكل ١٦

٢-٢-٢- تكسير الكتل

تحول المضغوطات الكبيرة أو الكتل الناتجة في المرحلة السابقة إلى حشيرات وذلك بتكسيرها بوساطة أجهزة خاصة. أكثر الأجهزة استخداما لهذا الغرض هي الطواحين ذات الاسطوانات Broyeurs à cylindres. فالكتل الصلبة تتكسر وتتحول إلى قطع صغيرة في أثناء مرورها بين اسطوانتي الجهاز اللتين تدوران باتجاهين متعاكسين.

من الممكن تحديد أبعاد الحشيرات الناتجة بتنظيم المسافة التي تفصل بين هاتين الاسطوانتين. والشكل ١٧ يوضح مثل هذا النوع من الطواحين.



الشكل ١٧

٣- فحص الحشيرات

من الفحوص المهمة التي تجرى على الحشيرات فحص مقاومة الحشيرات وفحص تفتتها.

فالحشيرات يجب أن تكون ذات مقاومة كافية تجاه مختلف المؤثرات الميكانيكية التي تتعرض لها في أثناء نقلها وتعبئتها وتغليفها، وذلك لكي لا تتحول، بنتيجة تلك المؤثرات، إلى المساحيق التي تتكون منها.

يمكن تحديد مقاومة الحشيرات للمؤثرات الميكانيكية بإخضاع مقدار معين من هذه الحشيرات إلى الرج في جوف محصور خلال مدة محددة. ثم تفصل المساحيق الناتجة عن الحشيرات بوساطة النخل، وتحدد نسبة الحشيرات التي قاومت عملية الرج. فكلما كانت هذه النسبة كبيرة كانت مقاومة الحشيرات للمؤثرات الميكانيكية كبيرة. أو بعبارة أخرى، كلما كانت نسبة المساحيق الناتجة من عملية الرج كبيرة كانت هشاشة الحشيرات المفحوصة كبيرة.

من الخصائص المهمة التي يجب أن تتوفر في الحشيرات خاصة تفتتها في الأنبوب الهضمي، وذلك لكي تتحرر منها المادة أو المواد الدوائية التي تحتويها. لهذا يجرى على الحشيرات فحص التفتت للتأكد من توفر هذه الخاصة فيها.

أما إذا كانت مكونات الحثيرات غير منحلة في الماء فان تفتتها يكون صعباً جداً. في هذه الحالة من الضروري تحضير حثيرات صغيرة ما أمكن وحاوية على نسبة لا تقل عن ٦٠% من السكاروز وذلك لتسهيل تفتتها.

من الممكن أيضاً، لتسهيل تفتت حثيرات المواد غير المنحلة في الماء، إضافة بعض العوامل المبللة كالتوين ٢٠ مثلاً.

يتبع دستور الأدوية البلجيكي الخامس (PB V) الطريقة التالية لإجراء فحص تفتت الحثيرات.

يوضع في وعاء زجاجي مناسب ١ غ من الحثيرات المراد فحصها و ٥٠ مل من الماء بدرجة ٣٧°. يحرك الوعاء بلطف من وقت إلى آخر.

يجب أن تنحل الحثيرات أو تتحول إلى مسحوق ناعم خلال مدة ٣٠ دقيقة.

٤- الحثيرات الدستورية

فيما يلي بعض الحثيرات الدستورية:

١- **حثيرات الفحم** (دستور الأدوية الفرنسي)

مسحوق الفحم النباتي	**١٠٠ غ**
سكر ناعم	**٧٤٠ غ**
شراب بسيط	**م. ك.**

يمزج في هاون مسحوق الفحم والسكر، يضاف الشراب البسيط شيئا فشيئا مع المسهك حتى الحصول على عجينة مناسبة تمرر من خلال منخل مناسب. تجفف الحثيرات الناتجة بدرجة حرارة ٥٠ – ٦٠° في تيار من الهواء أو في المحم. تزن الحثيرات الناتجة ١٠٠٠ غ تقريبا بعد التجفيف.

كل ١٠ غ من هذه الحثيرات تحوي ١ غ من مسحوق الفحم النباتي.

٢-**حثيرات غليسروفسفات الكلسيوم** (دستور الأدوية الفرنسي)

غليسروفسفات الكلسيوم	**١٠٠ غ**

سكر ناعم	٧٥٠ غ
شراب بسيط	م. ك.

تحضر هذه الحثيرات بالطريقة السابقة نفسها.

٥- الحثيرات المعدة لصنع المضغوطات

٥-١- لمحة عامة

إن عملية تحضير المضغوطات تتطلب، في أغلب الأحيان، جعل المسحوق أو مزيج المساحيق المراد ضغطه بشكل حثيرات ذات حجم مناسب وصفات معينة. وإن كان بالإمكان ضغط بعض المساحيق مباشرة مع الحصول على نتائج جيدة، وذلك لما تتمتع به هذه المساحيق من خصائص معينة وشكل بلوري مناسب. من هذه المساحيق نذكر: حمض البور، بورات الصوديوم، اوروتروبين، بروم البوتاسيوم، يود البوتاسيوم، برمنغنات البوتاسيوم، كلور الصوديوم، ألخ ..... .

إن جعل المسحوق أو مزيج المساحيق بشكل حثيرات معدة للضغط يتطلب إضافة بعض المواد المساعدة لتسهيل مختلف مراحل عملية الضغط. تأخذ هذه المواد المساعدة المضافة أسماء مختلفة بحسب الغرض أو الهدف الذي تضاف من أجله:

فهناك **الممددات** التي تضاف بقصد الحصول على وزن وحجم مناسبين للمضغوطات الناتجة، و**المواد اللاصقة أو الرابطة** التي تربط بين مختلف أجزاء الكتلة المضغوطة وتسهل عملية ضغطها، و**المواد المفتتة** التي تساعد على تفتت المضغوطات في العصوية وبالتالي على تحرر المادة الفعالة منها، و**المواد المزلقة** التي تسهل انزلاق المواد المعدة للضغط في مختلف أجزاء الآلة الضاغطة من جهة، وتمنع التصاق تلك المواد بالمكابس أو في جوف القوالب من جهة أخرى، وهناك أيضا **المواد الملونة والمواد الماصة**.

٥-٢- المواد المساعدة المستعملة في تحضير الحثيرات المعدة للضغط

يجب أن يتوفر في هذه المواد المساعدة بعض الخصائص المتعلقة بعدم السمية، وعدم التأثير الفيزيولوجي الخاص، وعدم التنافر مع المواد الفعالة الموصوفة، وألا تشكل معها

معقدات دوائية. كما يجب أن يحقق استعمالها أفضل الشروط المتعلقة بتحضير المضغوطات وبخصائصها من قساوة وتفتت وهشاشة....

كما يراعى في انتقاء المادة المساعدة الحفاظ على كامل الفعالية الدوائية للمواد الفعالة الموصوفة.

سنشير فيما يأتي بإيجاز إلى أهم المواد المساعدة المستعملة:

٥-٢-١- الممددات

تضاف هذه المواد غير الفعالة عادة للحصول على مضغوطات ذات وزن وحجم مناسبين بصورة يمكن معها ضغط المواد الدوائية الموصوفة بمقادير ضئيلة بوساطة الآلات الضاغطة.

نظراً للخواص الماصة التي تتميز بها بعض الممددات، فإنها تستعمل أيضاً لامتصاص ماء بعض مكونات الحثيرات المعدة للضغط كالخلاصات أو بعض المواد الفعالة العطرية. أما في حالة الحلالات الزيتية كحلالات الفيتامينات والهرمونات مثلاً، فتستعمل بعض المواد الماصة الأخرى كالكاؤلان والبانتونيت وفسفات الكلسيوم الثلاثية.

من المواد الممددة المستعملة نذكر:

النشا: وخاصة نشا الاراروت Orrow-Root والذرة والرز والبطاطا والقمح. نظرا لقدرة هذه المواد الكبيرة على امتصاص الماء، فإنها تسهل أيضاً تفتت المضغوطات.

كلور الصوديوم: يستعمل بصورة خاصة عندما يراد الحصول على مضغوطات منحلة. وهو يسهل في الوقت نفسه التصاق مزيج المساحيق المعدة للضغط. إلا أنه يسبب صدأ مكابس وقوالب الآلات الضاغطة.

اللاكتوز: يعتبر من المواد الممددة شائعة الاستعمال جدا. إلا أن مساحيقه الناعمة لا تتلاءم مع صنع المضغوطات بطريقة الضغط المضاعف بسبب صعوبة انزلاقها ضمن الآلة الضاغطة. يفضل عليه في هذه الحالة بعض أنواع اللاكتوز ذات التبلور الدقيق التي تتمتع بقدرة انزلاق أكبر.

من ناحية أخرى، قد يكون وجود الوظيفة الالدهيدية في اللاكتوز سبباً لعدة تنافرات، كإرجاع المركبات الزرنيخية إلى زرنيخ معدني أسود وتفاعلات الإضافة مع الأمينات.

السكاروز: هو أكثر حساسية تجاه الرطوبة من اللاكتوز ولا يستعمل إلا نادراً.

من الممكن أيضاً استعمال **المانيتول** أو **السوربيتول** عوضاً عن اللاكتوز لتجنب التنافرات التي قد يسببها.

٥-٢-٢- المواد اللاصقة أو الرابطة

وهي مواد قادرة على تسهيل التصاق أجزاء المسحوق التي لا يمكنها الالتصاق بعضها مع بعض مهما كان مقدار الضغط المطبق عليها كما هو الحال في مسحوق الفحم أو الفيناستين مثلاً.

من جهة أخرى، يخفف استعمال هذه المواد من الضغط الواجب تطبيقه للحصول على مضغوطات ذات قساوة معينة، وبالتالي فإنه يقلل من قدرة الآلة الضاغطة المستعملة.

إلا أن انتقاء هذه المواد يتطلب دراسة خاصة ودقيقة. إذ إنها تعطي، بحسب طبيعتها أو بحسب تركيزها في المزيج، مضغوطات ذات خصائص مختلفة جداً، وتؤثر بخاصة في سرعة تفتت المضغوطة، وبالتالي في سرعة تحرر وامتصاص المواد الفعالة الداخلة في تركيبها.

يمكننا تصنيف المواد اللاصقة إلى **مواد لاصقة رطبة** (إذا كانت تستعمل بشكل محاليل في أثناء التحبير الرطب لمزيج المساحيق المعدة للضغط)، وإلى **مواد لاصقة جافة** (إذا كانت تستعمل تلك المواد كما هي، أي بشكل مساحيق جافة تضاف إلى بقية المساحيق عند اتباع طريقة التحبير الجاف).

من **المواد اللاصقة المستعملة بالحالة الرطبة** نذكر:

- **النشاء:** يعتبر من المواد شائعة الاستعمال. ويستعمل عادة بشكل هلامة ذات تراكيز تتراوح بين ٢ و ١٥%.

- **الصمغ العربي:** يستعمل عادة بشكل لعابات بتراكيز تتراوح بين ١٠ و ٣٥ %، أو بتركيز كاف للحصول على نسبة من الصمغ الجاف تبلغ ٢ – ٥% من المزيج المحثر.
- **صمغ الكثيراء:** هو أقل استعمالاً. يستخدم بخاصة في تحضير المضغوطات القاسية جداً كمضغوطات المص مثلاً.

لا بد من الإشارة إلى أن استعمال كميات زائدة من الصمغ يعطي مضغوطات قاسية جداً صعبة التفتت من جهة، وقد تعيق حركة الأمعاء من جهة أخرى.

- **الجيلاتين:** هو كثير الاستعمال أيضاً نظراً لقدرته اللاصقة الجيدة. يستعمل بشكل لعابات بتراكيز تتراوح بين ٤ – ١٠ %.

يمكننا تمييز نوعين من الجيلاتين: **الجيلاتين آ** أو الحامض و**الجيلاتين ب** أو القلوي.

تكون **محاليل الجيلاتين** آ ذات تفاعل حامض وهي تتنافر في وسط حامض مع عدد من المواد ذات الشحنة السالبة كالصمغ العربي والالجينات والبكتين والبانتونيت. كما أنه يمكن أن يشكل مع عدد من المواد الفعالة ذات الشحنة السالبة مركبات قليلة الانحلال مما يجعل امتصاصها صعباً من قبل المعدة أو الأقسام العليا من الأمعاء.

أما **محاليل الجيلاتين ب** فهي على العكس تتنافر مع المواد ذات الشحنة الموجبة كالأسس الآزوتية العضوية وأملاح الأمونيوم الرباعية وأملاح المعادن ثلاثية القيمة الاتحادية.

من المواد اللاصقة المستعملة أيضاً نذكر عدداً من **مشتقات السلولوز** المنحلة مثل: متيل سلولوز، وهيدروكسي اتيل سلولوز، وهيدروكسي بروبيل سلولوز، والملح الصودي لكاربوكسي متيل سلولوز.

تنتمي **أهم المواد اللاصقة المستعملة بالحالة الجافة** إلى زمرتين كبيرتين:

- **الزمرة الأولى:** تحوي المواد اللاصقة التي تشكل بين مختلف أجزاء المسحوق المعد للضغط نوعاً من الاتصال أو الارتباط وذلك بفضل ما تتمتع به من بنية ليفية أو صفيحية، أو بفضل شكلها غير المنتظم.

تضم هذه الزمرة عدداً من المركبات ذات الوزن الجزيئي المرتفع كمشتقات السلولوز التي مر ذكرها قبل قليل. إلا أن أهم ما يستعمل في هذا المجال هو المواد عديمة الانحلال في الماء كطحين السلولوز ذي التبلور الدقيق (Avicel R).

إذ إن هذه المواد تتمتع، إلى جانب قدرتها اللاصقة الكبيرة، بقدرة كبيرة على امتصاص الماء مما يسهل تفتت المضغوطة الناتجة. تحوي هذه الزمرة أيضاً بعض المكاثير الأخرى كعديد فنيل بيروليدون مثلاً .P.V.P.

- **الزمرة الثانية:** تحوي مواد لاصقة ذات درجات انصهار منخفضة نسبياً. حيث تنصهر جزئيا تحت تأثير الضغط المطبق عليها، وتشكل بعد التبريد جسوراً من المادة الصلبة تجمع بين مختلف أجزاء المسحوق المضغوط.

ينتمي إلى هذه الزمرة بعض الحموض الدسمة (كحمض الشحم)، والمواد الدسمة (كزبدة الكاكاو)، واسترات اصطناعية لحموض دسمة (بريسيزول Precirol)، وعديد اتيلين غليكول ٤٠٠٠.

٥-٢-٣- المواد المفتتة

تضاف هذه المواد لتسهيل انحلال المضغوطات أو تفتتها في الأنبوب الهضمي. فإما أن تنتفخ هذه المواد بتماس الماء مما يسمح للسائل أن يتخلل بسرعة إلى داخل المضغوطة وبالتالي إلى تباعد أجزائها. كما هو الحال عند استعمال النشا (نشاء البطاطا أو نشا الارارووت بتراكيز تتراوح بين ٥ و ١٥%)، وبعض مشتقات السلولوز كالسلولوز ذي التبلور الدقيق.

وإما أن تتفاعل هذه المواد مع حمض كلور الماء الموجود في المعدة مطلقة غاز ثنائي ماء الفحم. كما هو الحال عند استعمال ثاني فحمات الصوديوم وفحمات المانيزيا مثلاً.

يجب أن تضاف المواد المفتتة بالحالة الجافة وفي المرحلة الأخيرة من مراحل تحضير الحثيرات، أي أنها تضاف إلى الحثيرات الجافة في شكلها النهائي قبل ضغطها.

٥-٢-٤- المواد المزلقة

تستعمل هذه المواد لتسهيل مختلف مراحل عملية الضغط، خاصة فيما يتعلق بالأمور الثلاثة الرئيسة التالية:

آ- **تأثير مضاد للاحتكاك:** وذلك لتخفيف فعل الاحتكاك بين المضغوطة وجدران جوف القالب عند قذف هذه المضغوطة من الآلة الضاغطة.

ب- **تأثير مانع للالتصاق:** وذلك لمنع التصاق المواد المضغوطة بمكابس الآلة الضاغطة، وللحصول بالتالي على مضغوطات ملساء غير مشوهة.

جـ- **تأثير منظم لانزلاق المواد المعدة للضغط ضمن الآلة الضاغطة:** وذلك لتأمين تعبئة منتظمة لجوف القوالب، والحصول بالتالي على مضغوطات ذات وزن منتظم وثابت طوال مدة التصنيع.

كما هو الحال في المواد المفتتة، فإن المواد المزلقة تضاف إلى المزيج المعد للضغط في المرحلة الأخيرة، أي إلى الحثيرات الجافة قبل ضغطها مباشرة، بشكل مسحوق ناعم جداً وبتراكيز قليلة.

بما أن تلك المواد ذات خصائص نفورة من الماء فهي تنقص من نفوذية السوائل إلى داخل المضغوطة وبالتالي فهي تؤخر من تفتت المضغوطات. لهذا فهي تستعمل بتراكيز قليلة. إذ إن زيادة المواد المزلقة يزيد من زمن التفتت من جهة، وينقص من قساوة المضغوطات الناتجة من جهة أخرى.

- من **المزلقات ذات التأثير المضاد للاحتكاك** نذكر:

البارافين: يستعمل بتراكيز تتراوح بين ٠,١ و ٢ %. ويعتبر من المواد شديدة الفعالية، إلا أنه يؤخر من تفتت المضغوطات بصورة واضحة.

شحمات المانيزا: تستعمل بتراكيز تتراوح بين ٠,٥ و ٢ %. وهي من المواد المزلقة الجيدة، إلا أنه يجب ملاحظة تنافرها مع بعض المواد الدوائية كالأسبرين وذلك بسبب تفاعلها القلوي.

- يدخل في عداد المواد ذات **التأثير المانع للالتصاق** كثير من المواد الدسمة (كالزيوت النباتية وزبدة الكاكاو). إلا أن توزع هذه المواد توزعاً جيداً على سطح الحثيرات المعدة للضغط صعب التحقيق. لذلك يفضل عليها استعمال التالك أو سيلكات المانيزا الثلاثية (٢ - ٥ %).

- من **المواد المنظمة لانزلاق** المزيج المعد للضغط داخل الآلة الضاغطة نذكر: النشا والتالك ومختلف مشتقات السيليس بشكلها الناعم جداً مثل الايروزيل.

٥-٢-٥- المواد الملونة

تستعمل الملونات لإعطاء المضغوطات ألواناً خاصة ولإكسابها منظراً جميلاً، أو للتمييز بين الأشكال المتشابهة والحاوية على مواد دوائية مختلفة، أو الحاوية على مقادير مختلفة جداً من المادة الفعالة نفسها لتجنب أي التباس عند استعمالها.

إن استعمال المواد الملونة في الأشكال الصيدلانية عامة يخضع إلى أنظمة قاسية. وتهتم مختلف دساتير الأدوية بذكر قوائم بالمواد الملونة التي تسمح باستعمالها ويمكن العودة إليها عند استخدامها.

٥-٢-٦- المواد الماصة

تضاف هذه المواد لامتصاص المواد السائلة التي تدخل في تركيب المضغوطات كالخلاصات والعطور وبعض الحلالات الزيتية.

من المواد المستعملة في هذا المجال نذكر: المانيزا أو فحمات المانيزا (٥ - ١٠% من وزن الخلاصة) مع ملاحظة ما قد ينتج من استعمال مثل تلك الماصات من تنافرات ويستعمل الايروزيل في حالة الخلاصات النباتية. والكاؤلان وفسفات الكلسيوم الثلاثية والبانتونيت في حالة الحلالات الزيتية.

٥-٣- تحضير الحثيرات المعدة للضغط

يتم تحضير الحثيرات المعدة للضغط بإحدى الطريقتين العامتين المتبعتين في تحضير الحثيرات، أي بطريقة التحثير الرطب أو بطريقة التحثير الجاف.

لا تزال طريقة التحثير الرطب كثيرة الاستعمال في الصناعة على الرغم من محاذيرها العديدة: كتعدد مراحل التحضير (٨ مراحل على الأقل كما هو موضح بالشكلين ١٨-أ و ١٨- ب) وبالتالي تعدد الأجهزة المستخدمة والحاجة إلى أيدٍ عاملة كثيرة، وطول مدة التحضير خاصة فيما يتعلق بالتجفيف. ثم احتمال تخرب المواد الفعالة خاصة تلك التي تتأثر بالرطوبة والحرارة. وأيضاً احتمال التلوث الجرثومي لأن التجفيف في درجات منخفضة من الحرارة يسهل نمو الجراثيم التي قد توجد عرضاً في بعض المواد المساعدة المستعملة.

لهذا يستعاض عن هذه الطريقة غالباً بطريقة التحثير الجاف أو طريقة الضغط المضاعف الأقل كلفة من الناحية الاقتصادية، خاصة في حالة وجود مواد فعالة حساسة

تجاه الرطوبة أو الحرارة كالفيتامين ج أو الأسبرين مثلاً. والشكلان (١٨- أ و ١٨- ب) يلخصان تتابع عمليات تحضير المضغوطات بطريقة التحثير الرطب أو الجاف أو بطريقة الضغط المباشر للمساحيق.

٥-٣- خصائص الحثيرات المعدة للضغط

يجب أن يتوفر في الحثيرات المعدة للضغط بعض الصفات الضرورية لتسهيل ضغطها وللحصول على مضغوطات جيدة. تتأثر هذه الصفات إلى حد كبير بتركيب السائل المحثر من جهة، وبطريقة التحثير المتبعة من جهة أخرى.

نوجز فيما يلي أهم الصفات التي يجب أن تتوفر في الحثيرات المعدة للضغط:

١-يجب أن يكون شكل الحثيرات منتظماً وقريباً ما أمكن من الشكل الكروي. وأن يكون سطحها أملس بقدر الإمكان. وذلك لتسهيل انزلاقها من جهة، ولتأمين تعبئة منتظمة لقوالب الآلة الضاغطة من جهة أخرى.

٢-يجب أن تنحصر أبعاد الحثيرات ضمن حدود معينة (حوالي عشر قطر المكبس المستعمل). كما يجب أن تكون أبعاد الحثيرات متجانسة ما أمكن. أي يجب أن يكون منحنى التوزيع الممثل لأبعاد الحثيرات ضيقاً ما أمكن.

٣-يجب ألا تكون الحثيرات قاسية جداً أو هشة جداً. وذلك لئلا نحصل في النهاية على مضغوطات ذات منظر غير مناسب، أو على نسبة كبيرة من المساحيق الناعمة مما يغير من التوزع المتجانس لأبعاد الحثيرات.

٤- يجب أن تكون الحثيرات ذات كثافة كافية، وأن تكون مساميتها مناسبة لتسهيل تفتتها.

يجب أن نميز في الحثيرات بين الكثافة الحقيقية والكثافة الظاهرية.

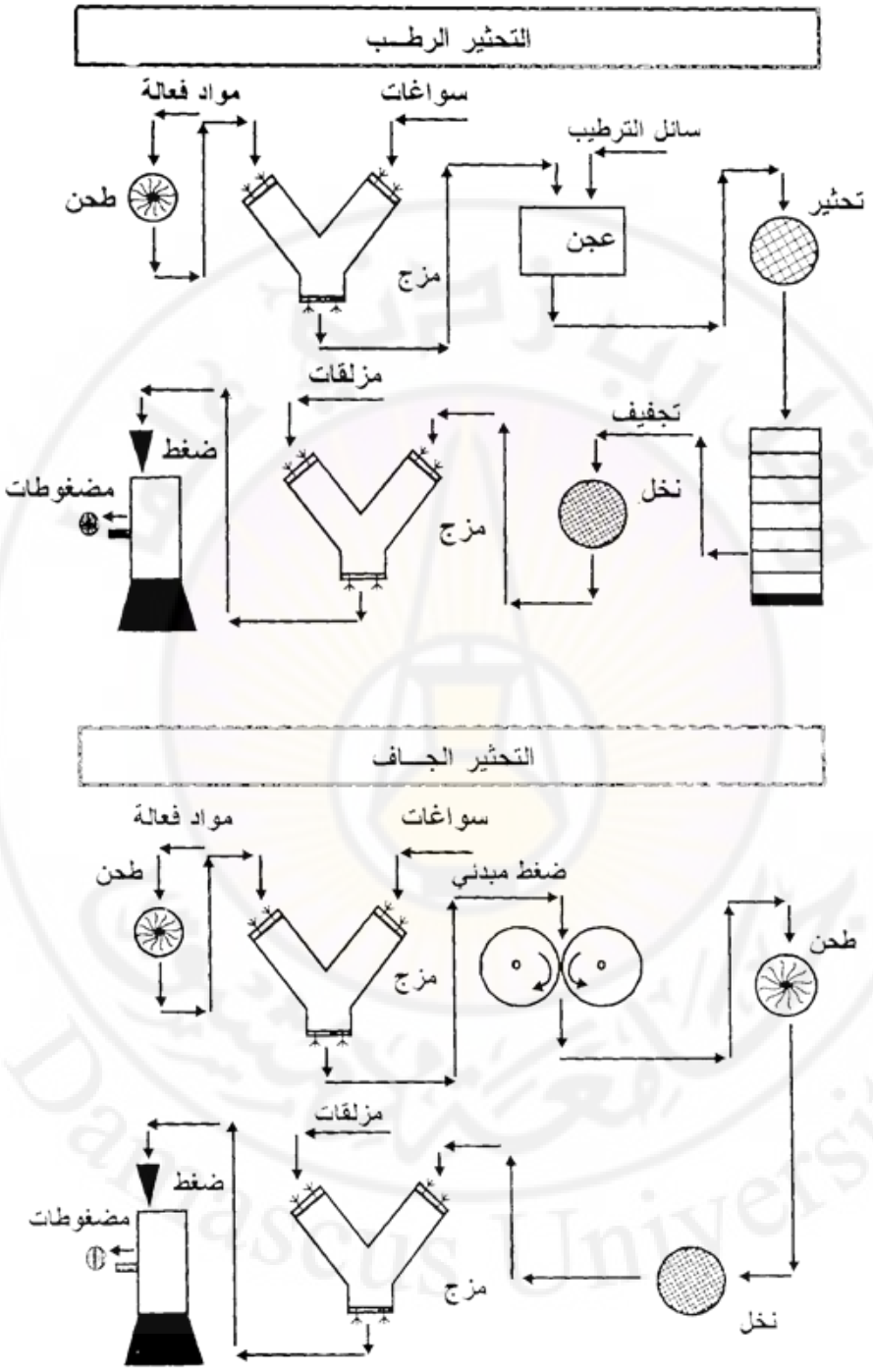
حيث أن:

الكثافة الحقيقية للحثيرات = وزن الحثيرات / (الحجم الظاهري للحثيرات - حجم المسام الموجودة بين الحثيرات وفي الحثيرات)

أما:

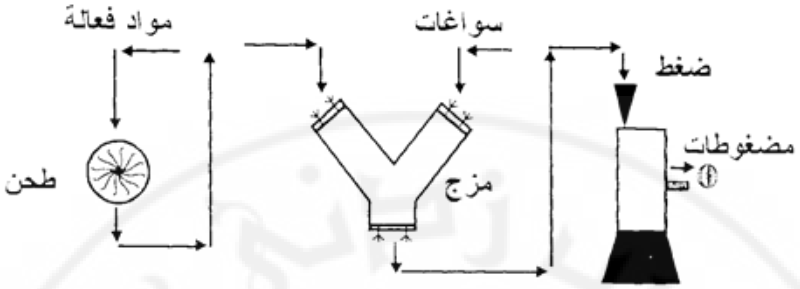
الكثافة الظاهرية للحثيرات = وزن الحثيرات / الحجم الظاهري للحثيرات

ويمكن تعريف المسامية بأنها النسبة المئوية للفراغات الموجودة بين الحثيرات وفي الحثيرات الشكل ١٩.


التحثير الرطب
مواد فعالة
سواغات
سائل الترطيب
طحن
عجن
تحثير
مزج
مزلقات
تجفيف
ضغط
مضغوطات
نخل
مزج
التحثير الجاف
مواد فعالة
سواغات
طحن
ضغط مبدئي
طحن
مزج
مزلقات
ضغط
مضغوطات
مزج
نخل

الشكل ١٨ – أ

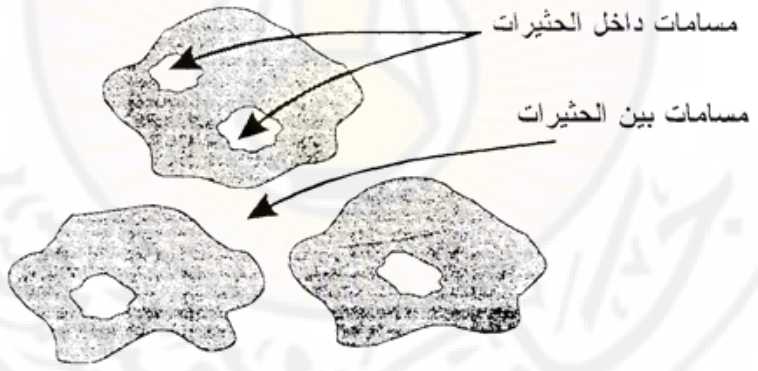
الضغط المباشر



الشكل ١٨ – ب

ويمكن التعبير عن المسامية بالعلاقة التالية:

المسامية = حجم المسام x ١٠٠ / الحجم الظاهري



الشكل ١٩

بما أن حجم المسام هو عبارة عن الفرق بين الحجم الظاهري للحشيرات وحجمها الحقيقي، يمكن كتابة العلاقة السابقة على الشكل التالي:

المسامية = (الحجم الظاهري – الحجم الحقيقي) x ١٠٠ / الحجم الظاهري

أو:

المسامية = ١- (الحجم الحقيقي / الحجم الظاهري) x ١٠٠

من الممكن أيضاً حساب المسامية بدلالة الكثافة الحقيقية والكثافة الظاهرية للحشيرات وذلك وفق العلاقة التالية:

المسامية = ١- (الكثافة الظاهرية / الكثافة الحقيقة) x ١٠٠

٥- أخيراً يجب ألا تتعرض المواد الفعالة إلى أي تخرب خلال مختلف مراحل تحضير الحشيرات، سواء كان ذلك بتأثير الرطوبة أو الحرارة، أم بسبب بعض التنافرات التي قد تحدث نتيجة استعمال مواد مساعدة معينة.

الباب الثالث

الجمل المبعثرة الصيدلانية

Systèmes dispersés

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

يتضمن هذا الفصل الأنماط الرئيسية من المستحضرات الصيدلانية السائلة المعدة للاستخدام عن طريق الفم، أو لأهداف دوائية أخرى، والحاوية على مواد فعالة غير منحلة موزعة في السواغ المناسب.

يطلق على المادة الموزعة اسم الطور المبعثَر Phase dispersée، أو الطور الداخلي Phase interne، أو الطور غير المستمر Phase discontinue. ويطلق على السواغ الحامل اسم الطور المبعثر Phase dispersante، أو الطور الخارجي Phase externe، أو الطور المستمر Phase continue.

ويكون وسط التبعثر مائيا بالنسبة لمعظم المستحضرات الفموية من هذا النمط.

تتكون أجزاء الطور المبعثر في المعلقات من مادة صلبة غير منحلة في وسط التبعثر. أما في حالة المستحلبات فيكون الطور المبعثر مادة سائلة غير مزوجة مع الطور المستمر السائل، وتنجم عملية الاستحلاب من توزع الطور المبعثَر السائل بشكل قطيرات صغيرة في الطور المستمر.

تختلف أبعاد أجزاء الطور المبعثر اختلافاً كبيراً، فهي تتراوح بين ١ ميلي مكرومتر (mμ) و ٠,١ مكرومتر (μ) في حالة المبعثرات الغروانية Dispersions colloidales، وتكون أكبر من ٠,١ مكرومتر، وقد تصل إلى عشرات المكرومترات. في حالة المبعثرات الخشنة Grosses dispersions.

تتضمن المبعثرات الخشنة أشكالاً صيدلانية كثيرة كالمستحلبات Émulsions، والمعلقات Suspensions والضبوبات Aérosols، والكريمات Crèmes، والغسولات Lotions، والمراهم الاستحلابية Pommades émulsionnées.

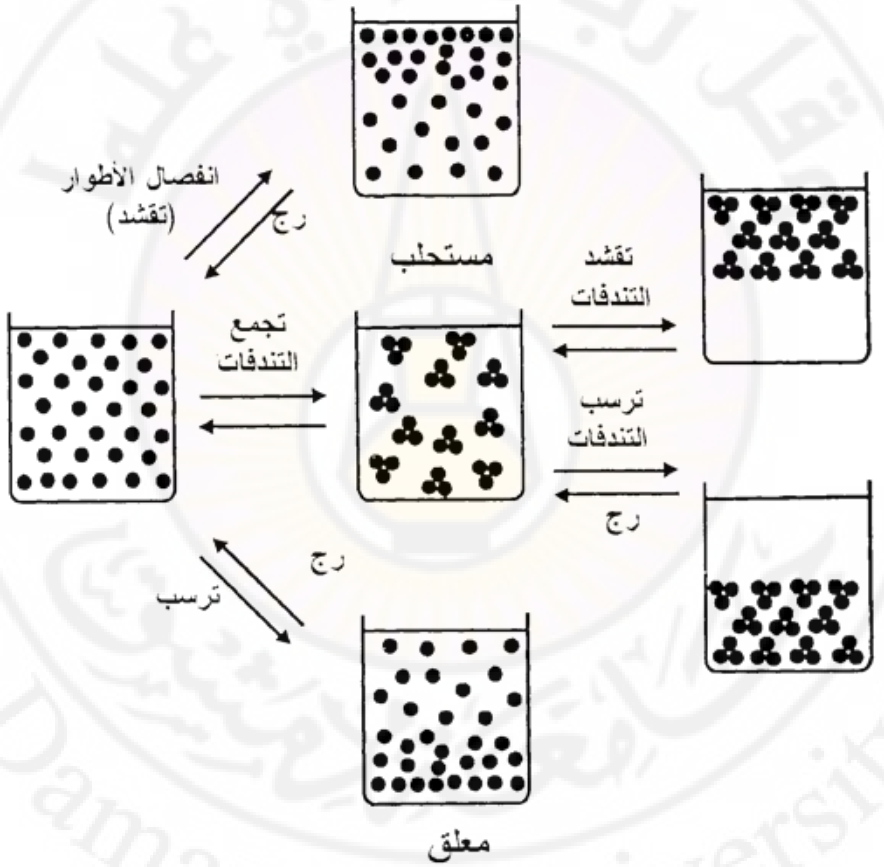
تعد المبعثرات الخشنة بعامة جملاً غير ثابتة Systèmes instabes، حيث تميل الأجزاء المبعثرة إلى الانفصال والتجمع بسرعة تختلف باختلاف أبعادها.

ففي حالة المعلقات، حيث تكون كثافة الأجزاء الصلبة المبعثرة غالباً أكبر من كثافة الوسط المائي المستمر، تترسب تلك الأجزاء في أسفل الوعاء.

أما في حالة المستحلبات، حيث تكون كثافة الأجزاء السائلة المبعثرة غالباً أقل من كثافة الوسط المائي المستمر، فتتجه الأجزاء المبعثرة نحو الأعلى وتتجمع على سطح المحصر (حادثة التقشد Crémage) (الشكل ١).

يتطلب تناول المحضر الصيدلاني الذي يكون بشكل مبعثر إعادة التوزع المتجانس والتام للطور المبعثر، وذلك لتامين أخذ جرعات متجانسة من الدواء الذي يحويه المحضر.

سنحاول فيما يأتي دراسة المستحلبات والمعلقات والصبوبات (الحلالات الهوائية) لأنها الأشكال الصيدلانية التي تُكَوِّنُ معظمَ الجمل المبعثرة الصيدلانية، وتدخل في كثير من المحضرات التجميلية، وذلك بعد التعريف ببعض المبادئ الأساسية في انسيابية السوائل.



الشكل (١)

الجمل المبعثرة الصيدلانية
Systèmes dispersés

الفصل الأول

الانسيابية Rhéologie

قبل البدء بدراسة الجمل المبعثرة لا بد من التذكير ببعض المبادئ الأساسية لانسيابية السوائل، وذلك لتوضيح بعض الطرائق المتبعة في تحضير هذه المستحضرات ومراقبتها.

١-١- نماذج الانسياب

يمكن أن تصنف السوائل حسب نموذج انسيابها في مجموعتين كبيرتين:

- السوائل النيوتونية أو السوائل ذات اللزوجة المثالية.
- السوائل اللانيوتونية أو السوائل ذات الانسياب غير المنتظم.

١-١-١- السوائل النيوتونية

لأخذ فكرة عن نماذج انسياب السوائل نورد المثال الآتي: لنفترض حجماً من السائل محصوراً بين مستويين متوازيين (آ، ب) تفصلهما مسافة قدرها (م). عند تطبيق قوة مماسية (ق) على المستوي (آ)، يتحرك المستوي بسرعة (سر) ساحباً معه كل طبقات السائل الموازية التي تقع تحته. إلا أن كل طبقة من السائل، بين المستويين (ا، ب)، تتحرك متأخرة قليلا عن الطبقة التي فوقها. بحيث تجتاز الطبقة الأكثر قرباً من المستوي (آ) مسافة أكبر من المسافة التي تجتازها الطبقات التي دونها، بينما لا تتحرك الطبقة الأكثر قرباً من المستوي (ب) بصورة عملية إذا بقي هذا المستوي ثابتاً (الشكل ٢).

عندما تتحرك النقطة (جـ) إلى النقطة (هـ) فان المستقيم (هـ د) يحدد المسافة التي تجتازها طبقات السائل المحصورة بين المستويين (آ، ب). فالسرعة التي تتحرك بها كل

طبقة تنقص بالنسبة لسرعة المستوي (آ) بحيث يكون تناقص السرعة (س) بين المستويين (آ، ب) مساوياً لـــ:

$$س = سر / م$$

بالنسبة للسوائل ذات اللزوجة المثالية أو السوائل النيوتونية، فان تناقص الســـرعة (س) والذي يسمى أيضاً سرعة التغير أو سرعة الضغط، يتناسب طرداً مع القوة المماسية فـــي وحدة السطح (ض)، والتي يشار إليها عادة باسم قوة الضغط. أي أن:

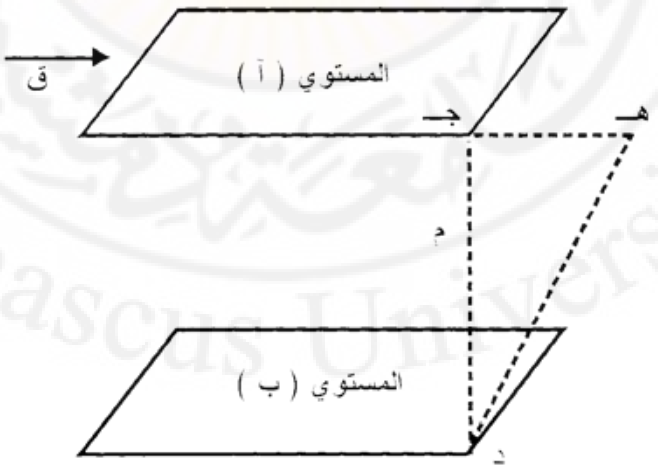
$$ض = لز \times س$$

وهو **قانون نيوتن**.

ويمثل معامل التناسب (لز) اللزوجة حيث:

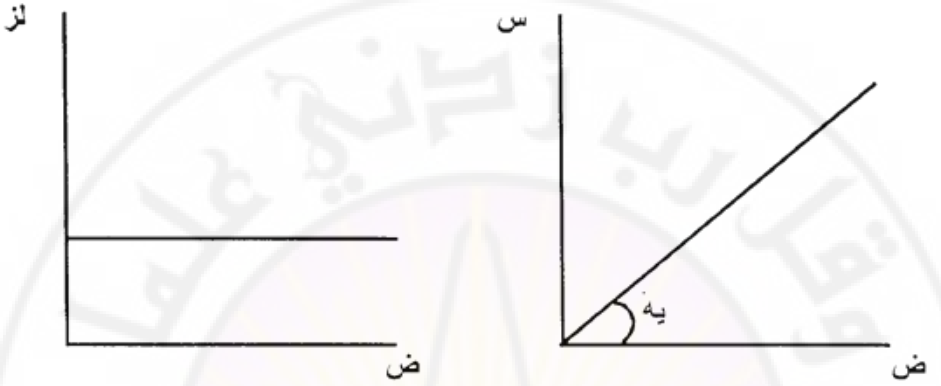
$$لز = ض / س$$

عندما تمثل بيانياً تحولات قوى الضغط (ض)، نحصل في حالة الســـوائل النيوتونيـــة، كالشراب البسيط والغليسرين والزيوت المعدنية، على مستقيم يمر من الصفر. حيث تكون للزوجة أو معامل التناسب (لز)، مساوية لتمام ظل الزاوية (يه).



الشكل (٢)

هذا التمثيل البياني (الشكل ٣) يسمى منحني انسياب السائل حيث أن السوائل النيوتونية تحافظ على اللزوجة نفسها مهما كانت قوة الضغط التي تخضع لها. أي أنها تتمتع باللزوجة نفسها في حالة السكون وفي حالة الرج مهما كانت شدته (الشكل ٤).



الشكل (٣) الشكل (٤)

١-١-٢- السوائل اللانيوتونية

إن منحني الانسياب بالنسبة لمواد عديدة لا يكون بشكل خط مستقيم. أي أن العلاقة بين تناقص السرعة أو سرعة التغير (الانسياب) وقوة الضغط (ض) لا تكون علاقة خطية. وبعبارة أخرى، لا تكون لزوجة السائل ثابتة، وإنما تتعلق أساساً بالشروط التي يخضع لها السائل (حالة السكون، الانسياب، الرج). في هذه الحالة يتعلق مخطط الانسياب بالخصائص الفيزكيميائية للمادة، وبالشكل الفراغي لجزيئاتها، وباحتمال تشكل المذيلات.....

تسمى السوائل التي تعطي منحنيات انسياب غير خطية بالسوائل اللانيوتونية أو السوائل ذات الانسياب غير المنتظم.

توجد نماذج عدة من منحنيات الانسياب بالنسبة لهذا النوع من السوائل وفيما يأتي أهمها:

١-١-٢-١- النموذج شبه البلاستيكي

يبدي السائل عدم انتظام في انسيابه عندما يكون مكوناً من سلاسل جزيئات ضخمة. هذه

الجزيئات لا تكون بصورة عامة صلبة، وتكون بشكل متشابك. عندما يتعرض مثل هذا السائل إلى ضغط ما تتوجه جزيئاته باتجاه الانسياب وتتفكك تشابكاتها. مما يؤدي إلى انعدام التناسب بين قوة الضغط وسرعة التغير (الانسياب).

بما أن توجه الجزيئات وانفراج تشابكاتها بشكل كامل لا يتحقق إلا بتطبيق قيمة عالية جداً من الضغط، فان منحنيات الانسياب بالنسبة لهذه السوائل لا تكون خطية (الشكل ٥). تسمى السوائل التي تتميز بمثل هذه المنحنيات بالسوائل شبه البلاستيكية. بما أن سرعة التغير (س) تزداد بسرعة اكبر من قوة الضغط (ض)، فإنّ لزوجة هذا النوع من السوائل لا تبقى ثابتة، وإنما تنقص كلما كانت قوة الضغط كبيرة (الشكل ٦).



الشكل (٥)

الشكل (٦)

للسوائل شبه البلاستيكية، كلعابات الصوغ الطبيعية ومبعثرات مشتقات السلولوز والجينات الصوديوم....، ميزة كبيرة بالنسبة للسوائل النيوتونية عند تحضير المحضرات التي يرتبط ثباتها بازدياد اللزوجة. حيث تكون لزوجتها، عند انسيابها من الأوعية أقل من لزوجتها في حالة السكون.

بما أن السائل يعود إلى لزوجته البدئية (اللزوجة في حالة السكون) فور توقف الضغط المطبق عليه، من الممكن أن تسبب هذه الخاصة صعوبة في بداية انسياب المحضر من الوعاء إذا كانت الكميات المستعملة من المادة المزيدة للزوجة كبيرة.

١-١-٢-٢- النموذج المتمدد

تمتاز السوائل المتمددة بخاصة معاكسة لخاصة السوائل شبه البلاستيكية، إذ إن لزوجتها تزداد عندما تزداد قوة الضغط المطبقة عليها. في هذه الحالة، يكون السائل مكونا من جزيئات أو من أجزاء متنافرة في حالة السكون مما يؤدي إلى تباعد بعضها عن بعض وعند تعرض هذه الأجزاء لتأثير قوة ما، يقترب بعضها من بعض وتشكل شبكة أكثر ارتصاصا، وتبدي مقاومة أكبر للانسياب مما ينتج عنه ازدياد في اللزوجة (الشكل ٧)، تحدث هذه الظاهرة بخاصة في المعلقات ذات التركيز العالي من الأجزاء المبعثرة. وهي ظاهرة غير مرغوب فيها في الجمل المبعثرة.

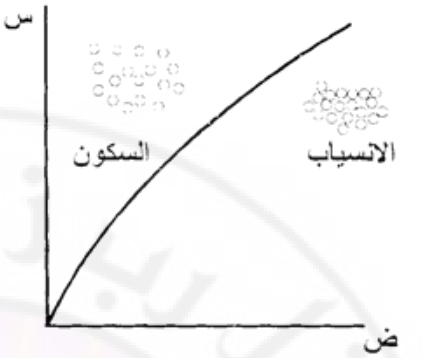
١-١-٢-٣- النموذج البلاستيكي

عندما تكون المواد ذات الجزيئات الضخمة بتركيز مرتفع نسبياً في مذيب ما، فان السائل الناتج يتميز بخاصة حجز المذيب في شبكة الجزيئات الضخمة. إنّ انسياب مثل هذا النموذج من السوائل لا يتم (أو لا يبدأ) إلا بعد التغلب على قوى الارتباط بين الجزيئات. أي انه من الضروري تطبيق قوة ضغط محددة كافية للتغلب على قوى الارتباط بين الجزيئات حتى يبدأ السائل بالانسياب. تسمى قوة الضغط هذه بحد الانسياب أو عتبة الانسياب Limite d`écoulment. فكل قوة ضغط أعلى من حد الانسياب تعمل على توجيه الجزيئات باتجاه الانسياب وبالتالي على إنقاص اللزوجة، على هذا، من الممكن اعتبار السوائل التي تتميز بوجود حد انسياب أجساما صلبة عندما تكون خاضعة لقوى ضغط أقل من حد انسيابها، وسوائل عندما تتعرض لقوى أعلى من هذا الحد.

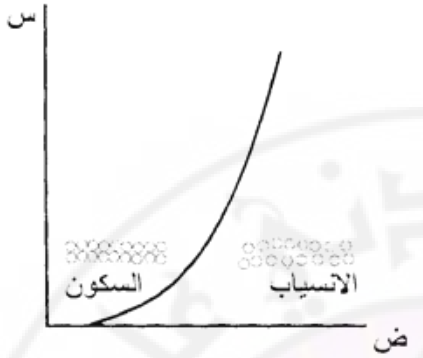
في بعض الحالات، وعندما يتم توجه كل الجزيئات، يتصرف السائل كتصرف السوائل النيوتونية. يعتبر مثل هذا السائل كسائل بلاستيكي مثالي (الشكل ٨) غير أن توجه الجزيئات كلها لا يتم إلا نادرا. وبالتالي فإن منحنى الانسياب الناتج بعد حد الانسياب، يشبه المنحنى شبه البلاستيكي.

إن الاختلاف بين سائل شبه بلاستيكي وسائل بلاستيكي ذي منحنى شبه بلاستيكي يعود غالباً إلى تركيز المادة المبعثرة. فإذا كان مبعثر مائي بتركيز ٠,٥ % من الكاربوكسي ميتيل سلولوز الصودي يتصف بخصائص شبه بلاستيكية، فان هلامة بتركيز ٥ % من

المادة نفسها تتصف بخصائص بلاستيكية.



الشكل (٧)



الشكل (٨)

١-٢-٤- تغير القوام بالرج Thixotropie

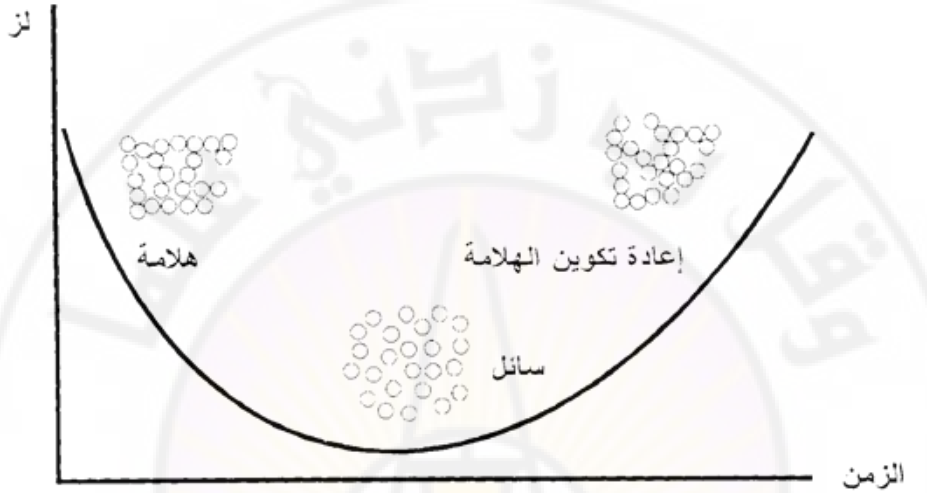
تتصف بعض السوائل بخاصة التحول من حالة الهلامة، عندما تكون ساكنة، إلى حالة السيولة بعد الرج. هذه الظاهرة التي يمكن تسميتها تغير القوام بالرج قلوبة وترتبط بعامل إضافي هو الزمن. على هذا، فان تخرب حالة الهلامة لا يرتبط فقط بشدة الرج المطبق (القوى الضاغطة المطبقة)، وإنما أيضا بالمدة التي يطبق خلالها الرج. بعبارة أخرى، تتناقص لزوجة السائل الذي يتصف بهذه الخاصة باستمرار مع الزمن بالنسبة لقوة الضغط المطبقة نفسها حتى الوصول إلى حالة التوازن التي توافق حالة تخرب البنية التي يمكن تحقيقها بتطبيق قوة الضغط المستخدمة.

كذلك الحال، فإنّ عودة السائل إلى حالة الهلامة ولزوجته البدئية، بعد توقف القوة الضاغطة المطبقة، تتطلب أيضا بعض الوقت (الشكل ٩).

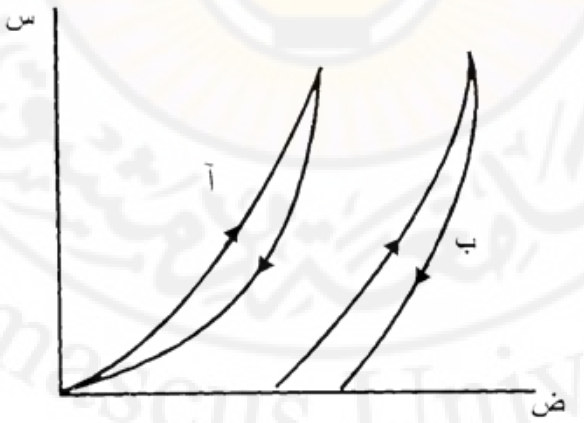
نتيجة لارتباط هذه الظاهرة مع الزمن، فإن منحنيات انسياب المواد التي تتصف بهذه الخاصة تختلف عن منحنيات انسياب النماذج السابقة. فمخطط الانسياب يتألف من قسمين: قسم صاعد وقسم هابط. يمثل المنحني الصاعد تحولات سرعة التغير أو سرعة الانسياب بدلالة القوى الضاغطة عندما تطبق على المادة قوى ضاغطة متزايدة، على أن تطبق كل قوة ضغط خلال فترة محددة. ويمثل المنحني الهابط تغيرات سرعة التغير بدلالة القوى

الضاغطة عندما تتناقص هذه القوى بالاتجاه المعاكس لتزايدها (الشكل ١٠).

إن عدم تطابق المنحنيين (الصاعد والهابط) يدل على أن بنية السائل لا تعود إلى وضعها السابق فور الانتقال من حالة رج شديد إلى حالة رج أقل شدة أو حالة السكون.



الشكل (٩)



الشكل (١٠)

آ- مادة تتصف بخاصة تغير القوام بالرج دون حد انسياب.

ب- مادة تتصف بخاصة تغير القوام بالرج مع وجود حد انسياب.

تسمى الحلقة المحدودة بالمنحنيين الصاعد والهابط لمخطط الانسياب بالحلقة التخلفية. إن تحديد سطح هذه الحلقة يمكن أن يعتبر قياساً لخاصة تغير القوام بالرج.

١-٢- معاملات اللزوجة

للزوجة معاملات مختلفة يمكن استخدامها للتعرف على بعض الخصائص الانسيابية للجمل المبعثرة. قبل التعرض باختصار لأهم هذه المعاملات، لا بد من ذكر علاقة انشتاين EINSTEIN التي توضح العلاقة الكائنة بين لزوجة الجمل الغروانية الممددة، التي ينعدم فيها التآثر بين الأجزاء، والنسبة الحجمية التي تشغلها الأجزاء المبعثرة:

$$\text{لز} = \text{لز}_{.} (١ + \text{ثا ن}) \quad .... (١)$$

حيث: لز = لزوجة الجملة المبعثرة

لز. = لزوجة الطور المستمر

ن = النسبة الحجمية التي تشغلها الأجزاء المبعثرة

ثا = ثابتة تتراوح بين ٢,٥ و ٤,٥

في حالة الأجزاء المبعثرة ذات الشكل الكروي وغير القابلة لتغيير شكلها، فإن الثابتة في علاقة انشتاين تساوي ٢,٥ . على هذا، يمكن كتابة العلاقة السابقة على الشكل الآتي:

$$\text{لز} = \text{لز}_{.} (١ + ٢,٥ \text{ ن}) \quad .... (٢)$$

١-٢-١- اللزوجة النسبية

تعرف اللزوجة النسبية (لز_) بأنها النسبة بين لزوجة الجملة المبعثرة ولزوجة الطور المستمر.

أي أن اللزوجة النسبية = لزوجة الجملة المبعثرة / لزوجة الطور المستمر

$$\text{لز}_{\text{ـ}} = \frac{\text{لز}}{\text{لز}_{\text{.}}}$$

باستخدام علاقة انشتاين (العلاقة ٢) يكون لدينا:

$$\text{لز}_{\text{ـ}} = \frac{\text{لز}}{\text{لز}_{\text{.}}} = ١ + ٢,٥ \text{ ن} \quad .... \ (٣)$$

١-٢-٢- اللزوجة النوعية

تعرف اللزوجة النوعية (لز$_{\text{نو}}$) بأنها زيادة لزوجة الجملة المبعثرة بالنسبة للزوجة الطور المستمر. أي أن:

$$\text{لز}_{\text{نو}} = \frac{\text{لز} - \text{لز}_{\text{.}}}{\text{لز}_{\text{.}}} = \frac{\text{لز}}{\text{لز}_{\text{.}}} - ١ = ١ + ٢,٥ \text{ ن} - ١ \quad .... \ (٤)$$

ومنه: $\text{لز}_{\text{نو}} = ٢,٥ \text{ ن}$ .....(٥)

بما أن النسبة الحجمية للأجزاء المبعثرة (ن) تتناسب طردا مع تركيز هذه الأجزاء (ت)، يمكن كتابة العلاقة رقم (٥) على الشكل التالي:

$$\text{لز}_{\text{نو}} = ٢,٥ \text{ ت} \quad ..... \ (٦)$$

حيث ت = تركيز الأجزاء المبعثرة.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الجمل المبعثرة الصيدلانية
Systèmes dispersés

==========

الفصل الثاني

المستحلبات Émulsions

==========

٢-١- تعاريف

يمكن تعريف المستحلبات بأنها جملة غير متجانسة مكونة من سائلين غير ممتزجين، يتبعثر أحدهما ضمن الآخر بشكل قطيرات يتجاوز قطرها بعامة ٠,١ مكرومتر.

تكون مثل هذه الجملة قليلة الثبات. ويمكن زيادة ثباتها بإضافة مواد مساعدة تسمى العوامل الاستحلابية كالمواد الخافضة للتوتر السطحي مثلا. يشكل السائل المبعثر الطور المبعثر أو الطور الداخلي للمستحلب، بينما يشكل الطور السائل الذي تتبعثر فيه القطيرات الطور المستمر أو الخارجي.

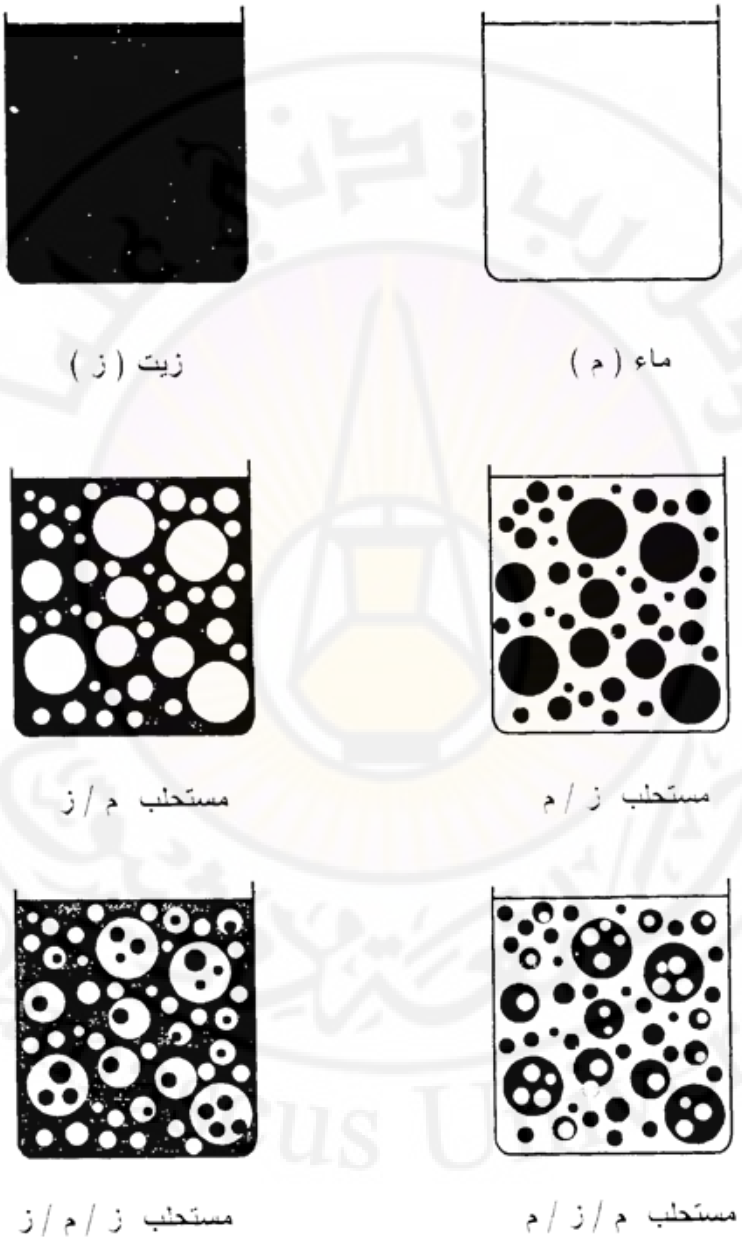
يتراوح قطر الأجزاء المبعثرة في المستحلبات بعامة بين ٠,٢ و ١٠ مكرومتر. إلا أنه من الممكن أن يصل قطر الأجزاء إلى ٠,٠١ مكرومتر في المستحلبات الدقيقة Microémulsions وإلى ٥٠ مكرومتر في المستحلبات الخشنة.

يتكون أحد طوري المستحلب عادة من الماء، أو من محلول مائي يحوي مختلف المواد المنحلة في الماء (أغوال، غليكولات، سكريات، أملاح معدنية وعضوية، ...). ويتكون الطور الآخر من مادة عضوية، تكون بعامة زيتا، تحوي مختلف المواد المنحلة في الزيت (حموض دسمة، أغوال دسمة، شموع، مواد فعالة منحلة في الزيت، ...).

عندما يكون الطور الزيتي مبعثراً ضمن الطور المائي يكون المستحلب الناتج من نمط زيت / ماء (ز / م ، O / W ، E, H).

وعندما يكون الطور المائي المبعثر ضمن الطور الزيتي يكون المستحلب الناتج من نمط ماء / زيت (م / ز ، W / O ، H, E).

إضافة إلى ذلك، قد يكون الطور الداخلي نفسه مؤلفاً من طورين بحيث يكـــون كـــامل المستحلب من نمط زيت / ماء / زيت، أو ماء / زيت / ماء (الشكل ١).



الشكل ١

٢-٢- نظريات الإستحلاب

تم تقديم العديد من النظريات في محاولة لإيضاح كيف يمكن للعوامل الاستحلابية أن تعمل على تعزيز الاستحلاب وتحافظ على ثبات المستحلب الناتج. على الرغم من أن بعضاً من هذه النظريات ينطبق بشكل نوعي إلى حد ما على أنماط محدودة من العوامل الاستحلابية وفي شروط محددة (مثل باداء pH أطوار الجملة، والخصائص الانسيابية، وطبيعة الأطوار الداخلية والخارجية)، فإنه يمكن دراستها بأسلوب عام لوصف الطريقة الممكنة في إنتاجها لتلك المستحلبات وتثبيتها. ومن بين النظريات الأكثر شيوعاً نظرية التوتر السطحي، وتوجه جزيئات العامل الاستحلابي في سطح الفصل ونظرية الفيلم اللذن أو الواقع بين سطحين.

٢-٢-١- سطح الفصل – التوتر في سطح الفصل

إذا وضعنا في أنبوب تجربة سطح مقطعه ١ سم٢، ١ مل من الماء و ١ مل من الزيت، يكون سطح التماس بين الماء والزيت، والذي يسمى سطح الفصل، مساويا ١ سم٢.

لنفرض أننا بعثرنا، بنتيجة رج شديد، الزيت ضمن الماء على شكل قطيرات ذات قطر ١ مكرومتر. في هذه الحالة يكون عدد قطيرات الطور المبعثر بحدود ١٩٠٨X١٠ ^{٩} قطيرة. ويصبح سطح الفصل بين الزيت والماء في الجملة المبعثرة الناتجة مساويا لـ ٦ X ١٠ ^{٤} سم٢ تقريباً. هذه الزيادة الهائلة في قيمة سطح الفصل بين السائلين في أثناء عملية الاستحلاب هي السبب في عدم ثبات المستحلب الناتج. إذ يوجد في سطح الفصل بين سائلين قوة تسمى التوتر في سطح الفصل. وذلك لعدم توازن جزيئات كل من السائلين في سطح الفصل. تماما كما هو الحال بالنسبة للتوتر السطحي الذي يتكون في سطح السائل الحر (أو في سطح الفصل بين السائل والهواء) نتيجة لعدم توازن جزيئات السائل الموجودة سطحياً.

فالتوتر في سطح الفصل يعمل على إنقاص سطح التماس بين السائلين، وبالتالي على عدم ثبات الجملة المبعثرة. يساوي التوتر في سطح الفصل بين سائلين، أحدهما مشبع بالآخر، حسب **قاعدة انتونوف Antonoff**، الفرق بين التوترين السطحيين للسائلين المتماسين. أي أن:

$$\text{تو}_{\text{آ/ب}} = \text{تو}_{\text{آ}} - \text{تو}_{\text{ب}}$$

حيث: $\text{تو}_{\text{آ/ب}}$ = التوتر في سطح الفصل بين السائلين آ و ب.

$\text{تو}_{\text{آ}}$ = التوتر السطحي للسائل آ.

$\text{تو}_{\text{ب}}$ = التوتر السطحي للسائل ب.

كما هو الحال في التوتر السطحي، يحدد التوتر في سطح الفصل بالعلاقة:

$$\text{تو}_{\text{آ/ب}} = \text{ع} / \Delta \text{ س}$$

حيث: ع = العمل أو القدرة الضرورية لزيادة السطح بمقدار Δ س.

Δ س = زيادة السطح.

ومنه : $\text{ع} = \text{تو}_{\text{آ/ب}} \times \Delta \text{ س}$

أي أن العمل الضروري للاستحلاب يتناسب طردا مع جداء التوتر في سطح الفصل في زيادة سطح التماس بين السائلين. بعبارة أخرى، كلما كان التوتر في سطح الفصل كبيرا كانت القدرة الضرورية للوصول إلى حالة تبعثر محدودة كبيرة.

تختزن القدرة المقدمة في أثناء عملية الاستحلاب في الجملة المبعثرة الناتجة، التي تصبح ذات قدرة كبيرة، وتسمى بالقدرة السطحية الحرة (**قد**) حيث:

$$\text{قد} = \text{تو}_{\text{آ/ب}} \times \Delta \text{ س}$$

كما هو واضح من العلاقة السابقة، فإن هذه القدرة تكون كبيرة كلما كان التوتر في سطح الفصل بين السائلين كبيراً.

بما أن كل جملة ذات قدرة كبيرة تكون غير ثابتة من الناحية الترموديناميكية وتعمل تلقائياً على إيصال هذه القدرة إلى حدودها الدنيا، فإن جملة مبعثرة متميزة بتوتر مرتفع

في سطح الفصل تعمل على إيصال القدرة السطحية الحرة إلى حالتها البدئيـــة بسـرعة. وذلك بإنقاص سطح الفصل عن طريق اندماج القطيرات المبعثرة، وتشكل قطرات أكـبر إلى أن ينفصل طورا المستحلب انفصالا كاملا (الحد الادنى للقدرة).

لكي تتمتع الجملة المبعثرة بثبات كاف، يجب إنقاص قيمة التوتر في سطح الفصل بيـن طوري المستحلب. من الناحية العملية:

- يكون الاستحلاب صعباً إذا كانت قيمة التوتر في سطح الفصل بين طوري المستحلب أكبر من ١٠ دينة / سم.
- يتشكل المستحلب بسهولة عندما تكون قيمة التوتر في سطح الفصل محصورة بيـن ٥ و ١٠ دينة / سم.
- بينما يتشكل المستحلب تلقائياً إذا كانت قيمة التوتر في سطح الفصل بحدود ١ دينة / سم.

تعتمد الوسيلة المتبعة في إنقاص قيمة التوتر في سطح الفصل بين سـائلين علـى تغيير طبيعة سطح الفصل بين هذين السائلين، وذلك بإضافة مـادة مناسـبة تسـمى العامل الاستحلابي.

٢-٢-٢- العوامل الفعالة سطحياً

العوامل الفعالة سطحياً هي مواد تخفض من قيمة التوتر السطحي للسوائل التي تضـاف إليها بنتيجة امتزاز جزيئاتها الإيجابي على سطح السائل.

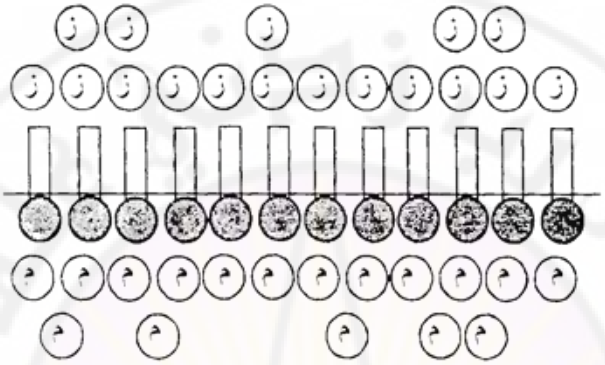
لهذه العوامل تطبيقات كثيرة. فهي تستعمل كعوامل استحلابية، وكمنظفات، وكعوامـل مبللة أو مبعثرة، ....

وتعتبر كعوامل استحلابية عندما تخفض من قيمة التوتر في سطح الفصل بين سـائلين غير ممتزجين بفضل امتزاز جزيئاتها الإيجابي على سطح الفصل بين هذين السائلين.

٢-٢-٢-١- امتزاز العوامل الفعالة سطحياً - علاقة جيبس

رأينا أن القدرة السطحية الحرة لمستحلب ما تتناسب طرداً مع كل من التوتر في سـطح الفصل وزيادة سطح الفصل بين طوري المستحلب. فكل زيادة في سطح الفصل تنتج منها زيادة في القدرة السطحية الحرة للجملة المبعثرة.

إذا أضفنا إلى مثل هذه الجملة مادة تنتقل جزيئاتها بشكل أفضلي إلى سطح الفصل، فإن قيمة التوتر في سطح الفصل، وبالتالي القدرة السطحية الحرة، تنخفض تلقائياً لأن جزيئات طوري المستحلب لا تعود بتماس مباشر (الشكل ٢).



الشكل ٢

يمكن توضيح عملية امتزاز الجزيئات على سطح الفصل لجملة ثنائية الطور كمياً بعلاقة **جيبس** الآتية:

$$\text{م} = - (\text{ف} / \text{ثا ح}) \times (\Delta \text{تو} / \Delta \text{ف})$$

حيث: م = الامتزاز، أي زيادة كمية المادة في وحدة السطح بالنسبة لكمية المادة المنحلة ضمن كتلة المحلول.

ف = فعالية المادة المنحلة (جزيئة / ل).

تو = التوتر في سطح الفصل.

ثا = ثابتة الغازات الكاملة.

ح = درجة الحرارة المطلقة.

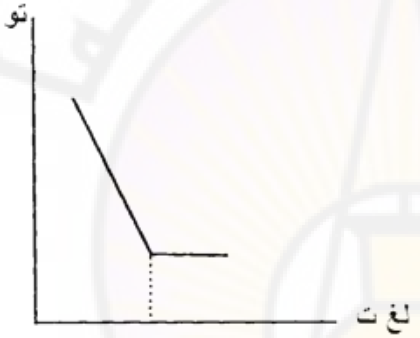
تكون قيمة الامتزاز (م)، بالنسبة للمواد الفعالة سطحياً، عملياً مساوية لعدد جزيئات المادة الفعالة سطحياً الممتزة على ١ سم^2 من سطح الفصل.

بالنسبة للجمل الممددة، تكون الفعالية (ف) عملياً مساوية لتركيز المادة الفعالة سطحياً في المحلول (ت). وبالتالي فإن علاقة جيبس تصبح على الشكل الآتي:

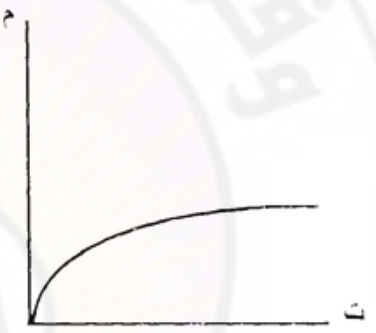
$$م = - (ت / ثا ح) \times (\Delta تو / \Delta ت)$$

حيث: ت = تركيز المادة الفعالة سطحياً..

يمكن تحديد كمية المادة الفعالة سطحياً الممتزة على وحدة سطح الفصل بيانياً إذا مثلت تغيرات قيم التوتر في سطح الفصل بين سائلين (أو التوتر السطحي في حالة سطح الفصل بين السائل والهواء) بدلالة لوغاريتم تركيز المادة الفعالة سطحياً في المحلول (الشكل ٣).



الشكل ٣



الشكل ٤

يبدي المنحنى قيمة ثابتة للتوتر في سطح الفصل لا تتغير مع ازدياد تركيز المادة في المحلول.

يعود ذلك إلى تشكل مذيلات **Micelles** من جزيئات المادة الفعالة سطحيا اعتبارا من تركيز محدد يسمى التركيز المذيلي الحرج (ت. م. ح.). فاعتبارا من هذا التركيز لا تتغير فعالية المادة الفعالة سطحياً عندما يزداد تركيزها.

إن التمثيل البياني لتغيرات قيم الامتزاز بدلالة تركيز المادة الفعالة سطحيا يعطي منحنى الامتزاز الذي يوضح انجذاب جزيئات المادة الفعالة سطحياً إلى مواقع الامتزاز (الشكل ٤).

يصل الامتزاز إلى حده الأعظمي، على الرغم من ازدياد تركيز المادة الفعالة سطحياً، عندما تتشغل كل مواقع الامتزاز بجزيئات المادة الفعالة سطحيا، أو عندما تصبح الفعالية ثابتة نتيجة تشكل المذيلات اعتبارا من التركيز المذيلي الحرج.

على هذا، فالتركيز المذيلي الحرج ثابتة مهمة بالنسبة للمادة الفعالة سطحياً. إذا كانت قيمة هذا التركيز منخفضة، تجتمع جزيئات المادة لتشكيل المذيلات بدلاً من توضعها في مواقع الامتزاز ويضيع بذلك قسم من الفعالية السطحية للمادة.

عندما يكون الحد الأعظمي لمنحنى الامتزاز موافقاً لإشباع مواقع الامتزاز، تعتبر جزيئات المادة الفعالة سطحياً متوضعة بصورة متوازية فيما بينها وبشكل متراص، لتشكيل طبقة وحيدة الجزيئات في سطح الفصل بين السائلين (الشكل ٢).

أخيراً، لا بد من الإشارة إلى أن امتزاز جزيئات المادة الفعالة سطحياً يرتبط بعوامل عديدة:

- طبيعة جزيئات المادة.
- قيمة باهاء الوسط.
- طبيعة الكهارل الموجودة في الوسط وتركيزها.
- طبيعة الطورين المشكلين لسطح الفصل.
- درجة الحرارة. .....

٢-٢-٢-٢- بنية العوامل الفعالة سطحياً - نمط المستحلب

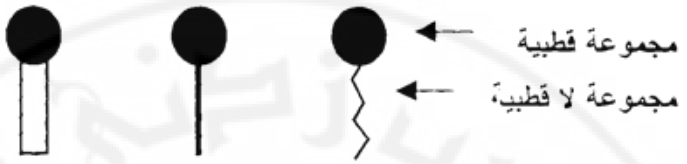
تتميز العوامل الفعالة سطحياً ببنية ثنائية الميل Amphiphile. أي أن جزيئاتها تتمتع، في الوقت نفسه، بميل نحو السوائل القطبية والسوائل اللاقطبية. إذ تتألف جزيئات المادة الفعالة سطحياً من مجموعتين أو من نوعين من المجموعات:

- مجموعة قطبية أو محبة للماء.
- مجموعة لا قطبية أو نفورة من الماء.

بعامة، يمثل القسم المحب للماء من الجزيئة بدائرة، ويمثل القسم المحب للزيت بمستطيل أو بخط مستقيم أو أيضا بخط متعرج يمثل وضع مجموعات CH_2 للسلسلة الفحمية في الفراغ (الشكل ٥).

تكون المادة ثنائية الميل أكثر ميلا للماء أو أكثر ميلا للزيت، وذلك حسب تغلب المجموعات القطبية أو المجموعات اللاقطبية في الجزيئة. ومن الضروري أن يكون هناك توازن مناسب بين هذين الميلين بحيث تمتز (أو تتوضع) جزيئة المادة الفعالة

سطحياً في سطح الفصل بين طوري المستحلب، لا أن تنجذب كـــاملاً إلـــى الطـــور المائي أو إلى الطور الزيتي.



الشكل ٥

عندما تتوضع جزيئة المادة الفعالة سطحياً في سطح الفصل، فإنها تتوجه بحيـث يتجـه القسم القطبي منها نحو الطور المائي، والقسم اللاقطبي نحو الطور الزيتي (الشكل ٢)

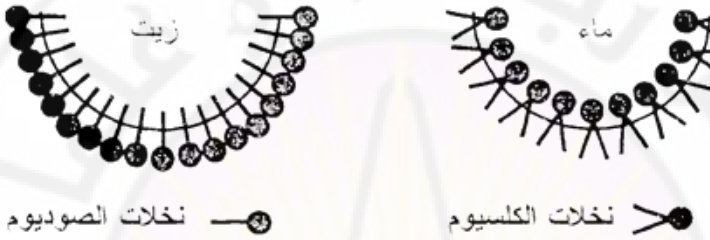
عندما تكون جزيئات العامل الاستحلابي أكثر حباً للماء (تغلّب المجموعة القطبيـــة)، يكون المستحلب الناتج عادة من نمط زيت / مـــاء (ز / م). علـــى العكـــس، فـــإن المستحلب يكون عادة من نمط ماء / زيت (م / ز) عندما تكـــون جزيئـــات العـــامل الاستحلابي أكثر حباً للزيت (تغلّب المجموعة اللاقطبية). في الحالة الأولى، تكون قوى جذب جزيئات الماء للمجموعة المحبة للماء في جزيئات العامل الاستحلابي أكبر مـــن قوى جذب جزيئات الزيت للمجموعات المحبة للزيت في جزيئات هذا العامل. نتيجـــة لذلك، ينحني سطح الفصل بحيث يكون التحدب من الطرف المائي ويكون التقعر مـــن الطرف الزيتي (مستحلب من نمط ز / م).

أما في الحالة الثانية، فإن قوى جذب جزيئات الزيت للمجموعات المحبة للزيت هي التي تكون أكبر من قوى جذب جزيئات الماء للمجموعات المحبة للماء في جزيئـــات العـــامل الاستحلابي. وبالتالي فإن المستحلب يكون من نمط م / ز .

في حالة نخلات الصوديوم مثلاً، تكون المجموعة القطبية المحبـــة للمـــاء أقـــوى مـــن المجموعة اللاقطبية، وبالتالي فهي تعطي مستحلبات من نمط ز / م.

أما في حالة نخلات الكلسيوم، فإن المجموعة اللاقطبية المحبة للزيت هي التـــي تكـــون أقوى من المجموعة القطبية. لذلك فهي تعطي مستحلبات من نمط م / ز (الشكل ٦).

في الحالة التي يعتبر فيها العامل الاستحلابي طوراً ثالثاً مستقلاً في المستحلب، من الممكن تفسير تشكل المستحلب وفق نمط معين بوجود توتر في سطح الفصل بين العامل الاستحلابي والزيت (تو ع/ز) وتوتر في سطح الفصل بين العامل الاستحلابي والماء (تو ع/م).



الشكل ٦

عندما يكون تو ع/ز > تو ع/م فإن سطح الفصل بين طبقة العامل الاستحلابي والزيت ينكمش بصورة أشد من انكماش سطح الفصل بين العامل الاستحلابي والماء. أي أن الزيت يصبح طوراً داخلياً، وبالتالي فإن المستحلب يكون من نمط ز / م.

يحدث خلاف هذا عندما يكون تو ع/م > تو ع/ز والمستحلب الناتج يكون من نمط م / ز.

٢-٢-٢-٣- تصنيف العوامل الفعالة سطحياً

تصنف العوامل الفعالة سطحياً بعامة في أربع زمر كبيرة:

١- العوامل الصاعدية أو ذات الشحنة السالبة Anioniques.

٢- العوامل الهابطية أو ذات الشحنة الموجبة Cationiques.

٣- العوامل المذبذبة أو ثنائية الشحنة Amphotères.

٤- العوامل غير المتشردة أو عديمة الشحنة Non ioniques.

٢-٢-٢-٣-١- العوامل الفعالة سطحيا الصاعدية

تتضمن زمرة العوامل الفعالة سطحيا الصاعدية عوامل يختلف بعضها عن بعض بطبيعة المجموعة الكيميائية التي تحمل الشحنة السالبة، وبالرابط الذي يربط هذه المجموعة بالقسم المحب للزيت من جزيئة العامل.

نورد فيما يأتي أهم المجموعات الكيميائية التي تتضمنها هذه الزمرة:

آ - **مجموعة الكاربوكسيل R-COOM** ومثالها:

١- الصوابين القلوية، هي أملاح لحموض دسمة (مؤلفة من ١٢ - ١٨ فحماً) مشبعة أو غير مشبعة لهوابط (شوارد موجبة) أحادية التكافؤ مثل الصوديوم أو البوتاسيوم أو الأمونيوم وتعطي مستحلبات من نمط ز / م.

كشحمات الصوديوم $C_{17}H_{35}$ -COONa

و زيتات الصوديوم أو البوتاسيوم $C_{17}H_{33}$ –COONa, K

و ريسينوليات الصوديوم $C_{17}H_{33}$ (OH) -COONa

٢- الصوابين المعدنية، هي أملاح لحموض دسمة (مؤلفة من ١٢ - ١٨ فحماً) مشبعة أو غير مشبعة لهوابط ثنائية أو ثلاثية التكافؤ مثل Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, Al^{3+} وتعطي مستحلبات من نمط م / ز.

كزيتات الكلسيوم أو المغنزيوم

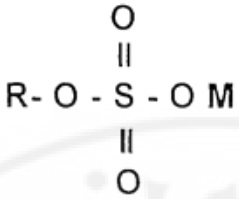
$$\left.\begin{matrix} C_{17}H_{33} - COONa \\ C_{17}H_{33} - COONa \end{matrix}\right\rangle Ca\ ,\ Mg$$

٣- الصوابين العضوية، تعطي مستحلبات من نمط ز / م

كشحمات التري ايتانولامين

$$C_{17}H_{35} - COO - HN - \begin{matrix} CH_2 - CH_2\ OH \\ CH_2 - CH_2\ OH \end{matrix}$$

ب – مجموعة السلفات



ومثالها: لوريل سلفات الصوديوم

$$CH_3 - (CH_2)_{10} - CH_2 - OSO_3\,Na$$

وستيل سلفات الصوديوم

$$CH_3 - (CH_2)_{14} - CH_2 - OSO_3\,Na$$

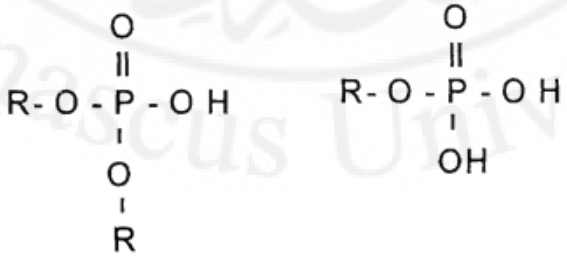
جـ – مجموعة السلفونات



ومثالها: دي اوكتيل سلفوسوكسينات الصوديوم

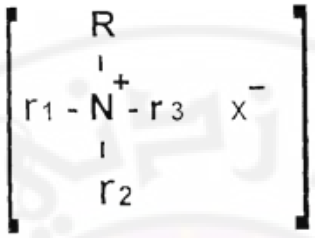
$$Na\,O_3\,S - CH(CH_2 - COO\,C_8H_{17}) - COO\,C_8H_{17}$$

د – مجموعة الفسفات



ومثالها: فسفات الدي ديسيل (استرات فوسفورية مع أغوال دسمة).

تعتبر أملاح الأمونيوم الرباعية من أكثر العوامل الفعالة سطحيا الهابطية استعمالا:



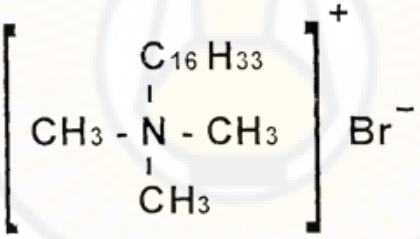
حيث: R = سلسلة فحمية يتراوح عدد ذرات الفحم فيها بين ١٠ و ١٨ ذرة.

r_1, r_2, r_3 = جذور متشابهة أو مختلفة: CH_3, C_2H_5, $C_6H_5–CH_2$.....

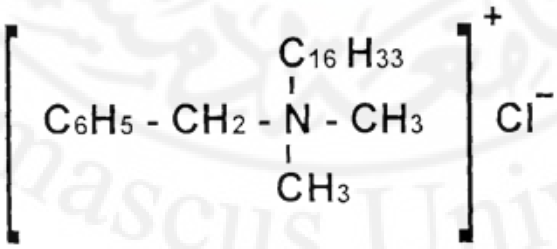
X = شاردة بروم أو كلور أو يود.

من أمثلة هذه المركبات نذكر:

- السيتريميد Cétrimide أو السيتافلون Cétavlon (بروم ستيل ثلاثي متيل أمونيوم):



- وكلور البنزلكونيوم (كلور ستيل ثنائي متيل بنزيل أمونيوم):

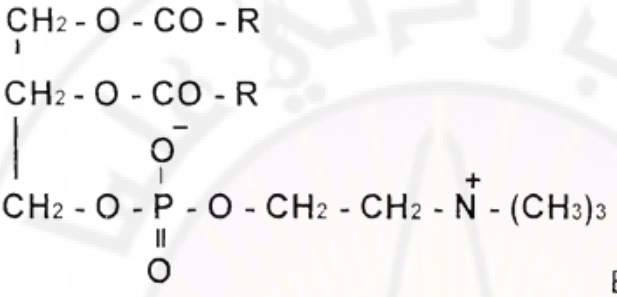


٢-٢-٢-٣-٣- العوامل الفعالة سطحياً المذبذبة

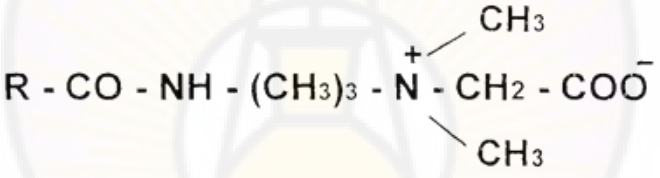
تحوي جزيئات العوامل الفعالة سطحياً المذبذبة مجموعات حمضيـــة ومجموعـــات قلوية. لهذا فهي تتصرف كعوامل هابطية أو صاعدية، وذلك حسب قيمة باهاء الوسط الذي توجد فيه.

من هذه العوامل نذكر:

- الفسفوليبيدات



- البيتائينات Bétaïnes



حيث: R = جذر حمض دسم مشبع أو غير مشبع (مؤلف من ١٢ – ١٨ فحما)

١-٢-٢-٣-٤- العوامل الفعالة سطحياً عديمة الشحنة

تعتبر العوامل عديمة الشحنة من أهم العوامل الفعالة سطحيا. وهي تمتاز بعدم تأثرهـــا عملياً بقيمة باهاء الوسط.

كما أنها لا تتنافر مع العوامل الأخرى الصاعدية أو الهابطية أو المذبذبة.

تصنف تلك العوامل بعامة حسب طبيعة الرابط الذي يجمع بين القســـم المحـــب للمـــاء والقسم المحب للزيت في جزيئة العامل الفعال سطحيا.

نذكر فيما يأتي أهم زمر تلك العوامل:

آ) استرات الغليكول مع الحموض الدسمة

ومثالها: شحمات الاتيلين غليكول أو البروبيلين غليكول أو ثنائي اتيلين غليكول:

$$C_{17}H_{35} - COO - CH_2 - CH_2\,OH$$

$$C_{17}H_{35} - COO - CH_2 - CHOH - CH_3$$

$$C_{17}H_{35} - COO - CH_2 - CH_2 - O - CH_2 - CH_2\,OH$$

ب) استرات الغليسرول مع الحموض الدسمة

ومثالها: وحيدة شحمات الغليسرول

$$C_{17}H_{35} - COO - CH_2 - CHOH - CH_2\,OH$$

جـ) مشتقات عديد أكسي اتيلين

يمكن تصنيفها في زمر عدة:

١- استرات عديد أكسي اتيلين مع الحموض الدسمة:

(تسمى تجاريا ميرج Myrj)

$$R - COO - (CH_2 - O - CH_2)_n - H$$

حيث: R = جذر حمض دسم مشبع أو غير مشبع (مؤلف من ١٢ – ١٨ فحما)

٢- اتيرات عديد أكسي اتيلين مع الأغوال الدسمة: (تسمى تجاريا بريج Brij)

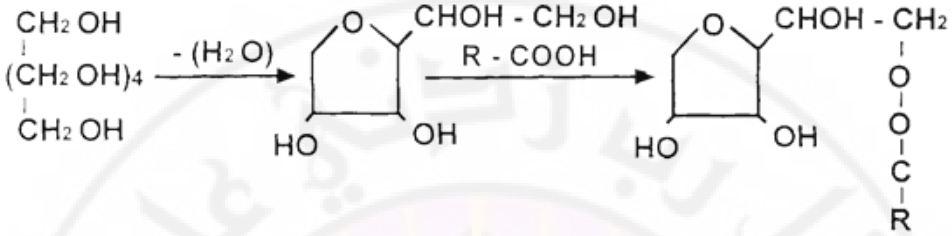
$$R - O - (CH_2 - O - CH_2)_n - H$$

حيث: R = جذر غول دسم (مؤلف من ١٢ – ١٨ فحما)

٣- استرات السوربيتان مع الحموض الدسمة

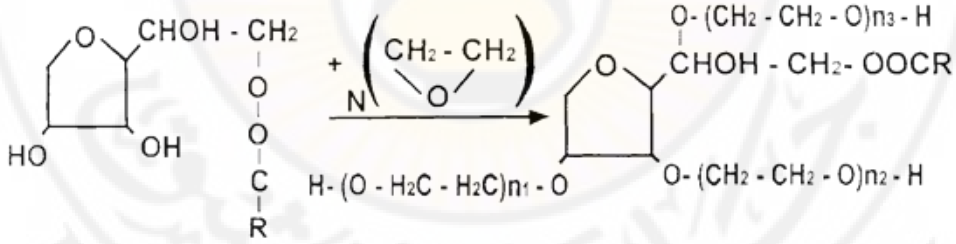
وهي المركبات الأكثر استعمالا في الصيدلة. تنتج هذه المركبات من أسترة السوربيتان (بلا ماء السوربيتول) مع حمض دسم.

تسمى هذه المركبات تجارياً **سبان Span** أو **أرلاسيل Arlacel** ويختلف بعضها عن بعض باختلاف الحمض الدسم المتأستر. وهي تعطي مستحلبات من نمط م / ز.



سوربيتول ١، ٤ بلا ماء السوربيتول ١، ٤ سوربيتان سبان أو أرلاسيل

عند تثبيت مجموعات أكسيد الاتيلين مكان الوظائف الغولية في المركبات السابقة نحصل على مركبات محبة للماء تسمى **عديد سوربات Polysorbates** أو **التوين Tween**:



حيث: $N = n1 + n2 + n3$

تختلف مركبات التوين فيما بينها باختلاف الحمض الدسم المتأستر من جهة، وباختلاف عدد مجموعات أكسيد الاتيلين من جهة أخرى، وهي تعطي مستحلبات من نمط ز / م.

يشار إلى مركبات السبان والتوين بأرقام تدل على طبيعة الحمض الدسم المتأستر مع السوربيتان، وذلك وفق الجدول الآتي (الجدول ١).

الجدول (١)

الرقم	الحمض الدسم المتأستر
٢٠	حمض الغار (١٢ فحماً)
٤٠	حمض النخل (١٦ فحماً)
٦٠	حمض الشحم (١٨ فحماً)
٨٠	حمض الزيت (١٨ فحماً مع رابط مضاعف)
٦٥	ثلاثي شحمات
٨٥	ثلاثي زيتات
٨٣	زيتات ونصف (نواتا سوربيتان لكل ثلاث سلاسل دسمة)

٢-٢-٢-٤- التوازن المائي الزيتي(ت م ز) في العوامل الفعالة سطحيا

يمكن تصنيف العوامل الفعالة سطحيا حسب قيمة التوازن المائي الزيتي (ت. م. ز.) لجزيئاتها. تتبع هذه الطريقة في التصنيف بخاصة في حالة العوامل غير المتشردة أو عديمة الشحنة.

تتناسب قيمة ت. م. ز. للمادة الفعالة سطحيا طردا مع قوة المجموعة المحبة للماء في الجزيئة. فتكون تلك القيمة مرتفعة عندما يكون القسم المحب للماء هو الغالب. وتكون منخفضة عندما تكون الجزيئة أكثر حبا للزيت.

تشير القيمة ٧ في هذا التصنيف إلى أن لجزيئة المادة الفعالة سطحيا الميل نفسه للطور المائي وللطور الزيتي. أي أن الخصائص المحبة للماء والخصائص المحبة للزيت في هذه الجزيئة متعادلة. تكون المواد الفعالة سطحيا التي تتميز بقيمة ت. م. ز. أقل من ٧ أكثر حبا للزيت. تزداد الخاصة المحبة للزيت فيها كلما نقصت قيمة ت. م. ز. ، هذا النوع من المواد غير منحل في الماء ويعطى مستحلبا من نمط م / ز.

على العكس، تكون المواد التي تتميز بقيم ت. م. ز. أعلى من ٧ أكثر حبا للماء. وتزداد الخاصة المحبة للماء فيها مع ازدياد قيمة ت. م. ز. هذه المواد تكون منحلة في الماء، وتعطي مستحلبات م نمط ز / م.

إن قيم ت. م. ز. لأمزجة مواد فعالة سطحياً هي قيم مضافة. أي عندما يحضر مزيج مؤلف من مادتين فعالتين سطحياً أو أكثر، فإن قيمة ت. م. ز. للمزيج الناتج تساوي مجموع قيم ت. م. ز. للمواد الداخلة في المزيج، على أن تؤخذ بالاعتبار النسبة التي تدخل فيها كل مادة في هذا المزيج. تطبق هذه القاعدة بخاصة عندما يكون المزيج مؤلفاً من مواد فعالة سطحياً ذات طبيعة كيميائية واحدة.

يمكن تحديد قيم ت. م. ز. للمواد الفعالة سطحياً باستخدام علاقات أو طرائق مختلفة، وذلك حسب طبيعة هذه المواد.

بالنسبة لأسترات الحموض الدسمة مع كثيرات الغول سهلة التصبن، يمكن حساب قيمة ت. م. ز. اعتماداً على قيمتي قرينة التصبن وقرينة الحمض وذلك وفق علاقة غريفن الآتية:

$$\text{ت. م. ز.} = ٢٠ \ (١ - \text{ت} / \text{ح})$$

حيث: ت = قرينة تصبن الاستر. ح = قرينة الحمض للحمض الدسم المتحرر.

بالنسبة للأسترات صعبة التصبن كالشموع ومشتقات اللانولين مع أكسيد الاتيلين، تستخدم العلاقة الآتية في حساب قيمة ت. م. ز. :

$$\text{ت. م. ز.} = (\text{ن} + \text{و}) / ٥$$

حيث: ن = النسبة المئوية لوزن مجموعات أكسيد الاتيلين في الجزيئة.

و = النسبة المئوية لوزن كثير الغول.

عندما تكون جزيئة المادة الفعالة سطحيا متكونة عمليا من مجموعات أكسيد الاتيلين، فإن العلاقة السابقة تصبح على الشكل الآتي:

$$\text{ت. م. ز.} = \text{ن} / ٥$$

أما بالنسبة للمواد الفعالة سطحيا المتشردة، فإن قيمة التوازن المائي الزيتي لا تتبع قاعدة وزنية. إذ تتميز جزيئات تلك المواد بعامة باحتوائها على قسم محب للماء ذي وزن جزيئي منخفض يزيد، عند التشرد، من الخاصة المحبة للماء.

في هذه الحالة، من الممكن حساب قيمة ت. م. ز. للمادة الفعالة سطحيا وفق علاقة دافيس Davies. حيث حدّد لكل مجموعة أو وظيفة كيميائية موجودة في جزيئة المادة

رقمٌ يُعبّرُ عن حب هذه المجموعة أو الوظيفة للماء أو للزيت. (وذلك حسب الحجم الذي تشغله المجموعات في الفراغ والتأثيرات المتبادلة بينها).

على أن تكون الأرقام التي تعبر عن المجموعات المحبة للماء موجبة، والأرقام التي تعبر عن المجموعات المحبة للزيت سالبة (الجدول ٢).

الجدول ٢: الأرقام الدالة على المجموعات المحبة للماء والمجموعات المحبة للزيت

المجموعات المحبة للماء	المجموعات المحبة للزيت	الرقم
SO_4Na		٣٨,٧
COOK		٢١,١
COONa		١٩,١
أمين ثلاثي		٩,٤
استر (نواة سوربيتان)		٦,٨
أستر		٢,٤
COOH		٢,١
هيدروكسيل		١,٩
- O -		١,٣
هيدروكسيل (نواة سوربيتان)		٠,٥
$(CH_2 - CH_2 - O)$-		٠,٣٣
	- CH -, - CH_2 -, CH_3 -, = CH -	-٠,٤٧٥
	- $(CH_2 - CH_2 - CH_2 - O)$-	-٠,١٥

لحساب قيمة ت. م. ز. لجزيئة مادة فعالة سطحيا وفق هذه الطريقة، تجمع الأرقام التي تميز المجموعات المحبة للماء (أرقام موجبة)، وتجمع الأرقام التي تميز المجموعات المحبة للزيت (أرقام سالبة)، ثم يضاف ناتج الجمع الجبري لهذين النوعين من الأرقام إلى الرقم ٧ للحصول على قيمة ت. م. ز. للمادة.

مثال: لحساب قيمة ت. م. ز. لمادة لوريل سلفات الصوديوم

إن عدد المجموعة المحبة للماء في هذه المادة (سلفات الصوديوم)= ٣٨,٧

وعدد المجموعة المحبة للزيت (جذر الغار)= -٠,٤٧٥ × ١٢ = - ٥,٧

والمجموع الجبري لعددي المجموعتين = ٣٨,٧ – ٥,٧ = ٣٣

نضيف ناتج الجمع الجبري إلى الرقم ٧ فتكون قيمة ت. م. ز. للمادة المذكورة:

٣٣ + ٧ = ٤٠

نورد فيما يأتي جدولاً يتضمن قيم ت. م. ز. لمختلف العوامل الفعالة سطحياً الأكثر استعمالاً (الجدول ٣).

الجدول (٣)

التسمية الكيميائية	التسمية التجارية	ت. م. ز.
١- استرات الغليكول		
وحيدة شحمات الغليسرول	كوتينا	٣,٨
وحيدة شحمات البروبيلين غليكول		٣,٤
وحيدة غارات البروبيلن غليكول		٤,٥
وحيدة شحمات الدي اتيلين غليكول		٤,٧
٢- استرات السوربيتان (السبان والتوين)		
ثلاثي زيتات السوربيتان	سبان ٨٥	١,٨
ثلاثي شحمات السوربيتان	سبان ٦٥	٢,١
زيتات ونصف السوربيتان	سبان ٨٣	٣,٧
وحيدة زيتات السوربيتان	سبان ٨٠	٤,٣
وحيدة شحمات السوربيتان	سبان ٦٠	٤,٧
وحيدة نخلات السوربيتان	سبان ٤٠	٦,٧
وحيدة غارات السوربيتان	سبان ٢٠	٨,٦
ثلاثي شحمات السوربيتان ع. أ. غ. (٢٠)	توين ٦٥	١٠,٥
ثلاثي زيتات السوربيتان ع. أ. غ. (٢٠)	توين ٨٥	١١

وحيدة شحمات السوربيتان ع. أ. غ. (٢٠)	توين ٦٠	١٤,٩
وحيدة زيتات السوربيتان ع. أ. غ. (٢٠)	توين ٨٠	١٥
وحيدة نخلات السوربيتان ع. أ. غ. (٢٠)	توين ٤٠	١٥,٦
وحيدة غارات السوربيتان ع. أ. غ. (٢٠)	توين ٢٠	١٦,٧
٣- استرات الحموض الدسمة مع ع. أ. غ.		
شحمات السوربيتان ع. أ. غ. (٨)	ميرج ٤٥	١١,١
شحمات السوربيتان ع. أ. غ. (٤٠)	ميرج ٥٢	١٦,٩
شحمات السوربيتان ع. أ. غ. (٥٠)	ميرج ٥٣	١٧,٩
٤- اتيرات الأغوال الدسمة مع ع. أ. غ.		
غول الشحم مع ع. أ. غ. (٢)	بريج ٧٢	٤,٩
غول الزيت مع ع. أ. غ. (٢)	بريج ٩٢	٤,٩
غول النخل مع ع. أ. غ. (٢)	بريج ٥٢	٥,٣
غول الغار مع ع. أ. غ. (٤)	بريج ٣٠	٩,٧
غول الشحم مع ع. أ. غ. (١٠)	بريج ٧٦	١٢,٤
غول الزيت مع ع. أ. غ. (١٠)	بريج ٩٦	١٢,٤
غول النخل مع ع. أ. غ. (١٠)	بريج ٥٦	١٢,٩
غول الشحم مع ع. أ. غ. (٢٠)	بريج ٧٨	١٥,٣
غول الزيت مع ع. أ. غ. (٢٠)	بريج ٩٨	١٥,٣
غول النخل مع ع. أ. غ. (٢٠)	بريج ٥٨	١٥,٧
غول الغار مع ع. أ. غ. (٢٣)	بريج ٣٥	١٦,٩
غولا الشحم والغار مع ع. أ. غ. (٢٠)	ايمولجين ب ٢	١٦,١
٥- عوامل فعالة سطحياً متشردة		
زيتات التري ايتانولامين		١٢
زيتات الصوديوم		١٨
زيتات البوتاسيوم		٢٠
لوريل سلفات الصوديوم		٤٠

٦- عوامل استحلابية طبيعية		
الصمغ العربي		٨
جيلاتين		٩,٨
صمغ الكثيراء		١٣,٢

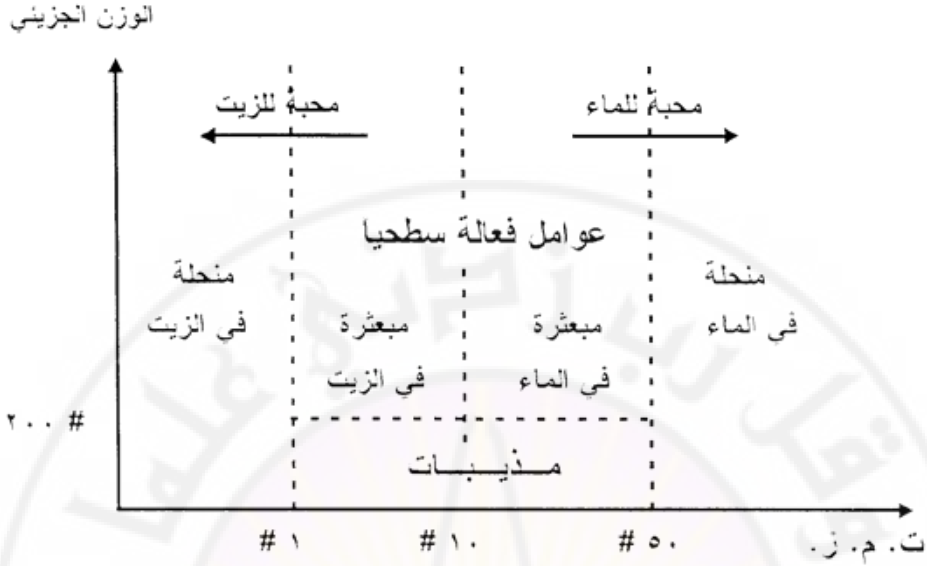
من الممكن الاعتماد على قيم التوازن المائي الزيتي للمواد الفعالة سطحيا في تحديد التطبيقات العملية المختلفة لهذه المواد. إذ تختلف مجالات تطبيق المواد الفعالة سطحيا باختلاف قيم ت. م. ز. لها.

يعطي الجدول الآتي فكرة عن المجالات المختلفة التي تستعمل فيها المواد الفعالة سطحياً بدلالة قيم ت. م. ز. (الجدول ٤)

الجدول ٤

مجال التطبيق	ت. م. ز.
مواد مضادة للرغوة	١,٥ – ٣
عوامل استحلابية م / ز	٣ – ٦
عوامل مبللة	٧ – ٩
عوامل استحلابية ز / م	٨ – ١٨
منظفات	١٣ – ١٥
عوامل مساعدة على الانحلال	١٥ - ١٨

ويوضح الشكل ٧ المجال الذي تشغله العوامل الفعالة سطحيا مقارنة مع غيرها من المواد الكيميائية، بدلالة الوزن الجزيئي وقيمة التوازن المائي الزيتي:



الشكل ٧

٢-٣- نظرية ثبات المستحلبات

لا يشكل انخفاض التوتر في سطح الفصل، الذي ينتج من إضافة العامل الاستحلابي، العامل الوحيد في ثبات المستحلبات. فمستحلبان متميزان بالقيمة نفسها من التوتر في سطح الفصل لا يبديان بالضرورة الثبات نفسه. إذ إن هنالك عوامل أخرى تتدخل في ثبات المستحلب أهمها:

- التأثير المتبادل (التآثر) الذي يوجد بين الأجزاء المبعثرة.
- شكل أو طبيعة الطبقة الرقيقة (الفلم) التي تتشكل في سطح الفصل.
- لزوجة الطور المستمر للمستحلب.

٢-٣-١- التأثير المتبادل (التآثر) بين الأجزاء

تكون الأجزاء المبعثرة في وسط سائل خاضعة لنوعين من القوى:

أ - قوى التنافر الكهربائي التي توجد بين الطبقات الكهربائية المحاطة للأجزاء.

ب – قوى تجاذب لوندن – فان درفال London-Van der Waals التي تتعلق بطبيعة مكونات الأجزاء.

٢-٣-١-١- الطبقة الكهربائية المضاعفة للأجزاء

تحمل الأجزاء المبعثرة في وسط سائل، سواء كانت سائلة أو صلبة، شحنة كهربائية على سطحها. هذه الشحنة الكهربائية يمكن أن تكون ذات مصادر مختلفة:

- من التشرد الحادث على سطح المواد المبعثرة عندما توجد هذه المواد في وسط مائي.
- من الامتزاز الأفضلي على سطح الأجزاء المبعثرة لشوارد تأتي من الوسط المستمر (كامتزاز جزيئات المواد الفعالة سطحياً المتشردة على سطح قطيرات الزيت المبعثرة، مما يكسب هذه القطيرات المبعثرة في الوسط المائي شحنة سالبة أو موجبة).
- من الاحتكاك الذي يوجد بين الأجزاء المبعثرة والوسط المستمر والذي يكون سبب ظهور شحنة كهربائية. في هذه الحالة، تكتسب الأجزاء المتميزة بثابتة عزل كهربائي منخفضة والمبعثرة في وسط ذي ثابتة عزل كهربائي مرتفعة شحنة سالبة (حالة قطيرات الزيت المبعثرة في وسط مائي: مستحلب من نمط ز / م)، بينما تكون الأجزاء المتميزة بثابتة العزل الكهربائي المرتفعة والمبعثرة في وسط ذي ثابتة عزل كهربائي منخفضة ذات شحنة موجبة (حالة مستحلب من نمط م / ز).

يمكن تمثيل المنطقة التي تحيط بالأجزاء المبعثرة في وسط سائل، مهما كان مصدر الشحنة الكهربائية، بالشكل ٨ آخذين الأجزاء المشحونة بشحنة سالبة والمبعثرة في وسط مائي كمثال.

تمثل الطبقة آ أ طبقة الشوارد الأساسية التي تكون مسؤولة عن شحنة الأجزاء.

عندما لا تكون هناك حركة حرورية (حركة برونية)، فإن الشوارد ذات الإشارة المعاكسة، والموجودة في المحلول، تعدل مباشرة شحنة الأجزاء بالتصاقها على سطحها. إلا أنه بسبب وجود الحركة البراونية، فإن قسماً من شحنة الأجزاء تعدل مباشرة عن طريق امتزاز الشوارد ذات الإشارة المعاكسة والمسماة بالشوارد المعاكسة. تتبع هذه الشوارد حركة الأجزاء لأنها تكون شديدة الارتباط بسطحها. يسمى المستوى ب ب

بمستوى حركة الأجزاء لأنه يحدد طبقة الشوارد المعاكسة المرتبطة بالأجزاء والتي تتحرك معها. يمكن تسمية هذه الطبقة بالطبقة الصلبة.

في الطبقة المحددة بالمستويين ب ب و جـ جـ ، توجد زيادة من الشوارد ذات الإشارة المعاكسة لإشارة الشوارد الأساسية الموجودة على سطح الأجزاء، كما توجد أيضا شوارد من نفس إشارة الشوارد الأساسية. توجد هذه الشوارد في تلك الطبقة بفضل القدرة الحركية الناتجة عن الحركة البروانية والتي تكون أكبر من قوى التنافر التي توجد في تلك المنطقة بين شوارد من الإشارة نفسها. تسمى هذه الطبقة بطبقة انتشار الأجزاء.

بعد المستوى جـ جـ ، تتوزع الشوارد المختلفة بصورة متعادلة. إذا لا يوجد هناك أثر للشحنة الكهربائية (اعتدال).

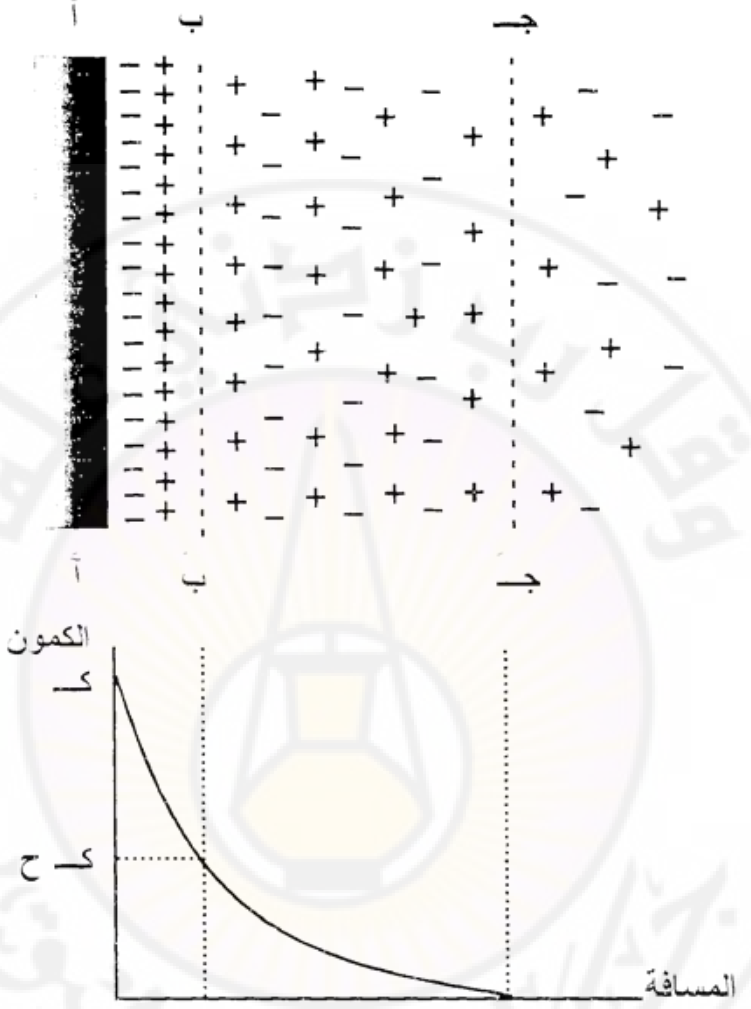
تشكل الطبقة الصلبة والطبقة المنتشرة مجموعة تسمى الطبقة المنتشرة المضاعفة.

عند تمثيل تغيرات الكمون الكهربائي للأجزاء المبعثرة بدلالة المسافة (القسم السفلي من الشكل ٨) يلاحظ:

- فرق كمون بين سطح الأجزاء ونقطة الاعتدال. يمثل هذا الكمون، والذي يسمى الكمون الكلي، الشحنة الكلية للأجزاء.
- هبوط سريع في الكمون في الطبقة الصلبة نتيجة للتعديل الجزئي لشحنة الأجزاء من قبل الشوارد المعاكسة.
- نقص تدريجي في الكمون في الطبقة المنتشرة حتى نقطة الاعتدال.

يسمى فرق الكمون الذي يوجد بين مستوى الحركة ونقطة الاعتدال بالكمون الكهرحركي (كـ ح) للأجزاء.

قيمة هذا الكمون هي التي تؤخذ بالاعتبار عند تقدير قوة التنافر بين الأجزاء. لأنه من الممكن تحديد هذه القيمة بقياس حركية الأجزاء بوساطة الرحلان الكهربائي Electrophorèse ، ومن غير الممكن عمليا قياس الكمون الكلي عند سطح الأجزاء. لأن الأجزاء لا تتحرك وحدها وإنما مع الطبقة التي تحيط بها (الطبقة الصلبة) كما أشرنا إلى ذلك قبل قليل.



الشكل ٨

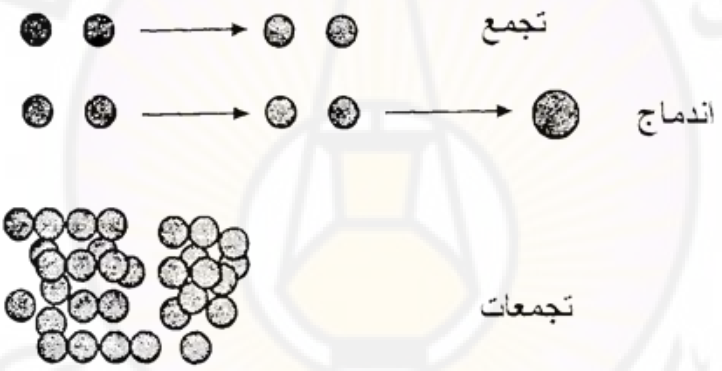
٢-٣-١-٢- تطبيق نظرية ثبات الغروانيات على المستحلبات

من الممكن تطبيق نظرية ثبات الغروانيات غير المحبة للوسط Colloides lyophobes لتفسير ثبات المستحلبات والمعلقات. حسب هذه النظرية، تكون الأجزاء المبعثرة، التي يمكن أن يلتقي بعضها مع بعض بتأثير الحركة البروانية، خاضعة لتوعين

من القوى التي تؤثر من مسافة بعيدة نسبياً عن سطح الأجزاء: قوى التنافر الكهربائي وقوى تجاذب لوندن – فان درفال.

ينتج من ذلك أن التأثير المتبادل بين الأجزاء يرتبط بشكل وثيق بالقيمة النسبية لهذين النوعين من القوى المتعاكسة: عندما تكون قوى التنافر أكبر من قوى التجاذب يتشكل حاجز فعال يعترض تلاقي الأجزاء. إذا كانت قوة هذا الحاجز مساوية للقدرة الحركية التي تسبب حركة الأجزاء (القدرة الحرورية)، فإنه لا يمنع من تجمع الأجزاء وإنما يؤخره فقط. أما إذا كانت قوة الحاجز أكبر من القدرة الحرورية، فإن ذلك يؤدي إلى عدم تجمع الأجزاء.

على العكس، عندما تكون قوى التجاذب أكبر من قوى التنافر تجتمع الأجزاء بعضها مع بعض لتشكيل تجمعات (الشكل ٩).



الشكل (٩)

تمثل هذه الظاهرة، والتي تسمى بالتجمع أو التراكم، الحد الأقصى للتقارب بين الأجزاء. ويمكن أن تؤدي هذه الحالة إلى اندماج قطيرات المستحلب بعضها مع بعض إذا لم تكن طبقة العامل الاستحلابي في سطح الفصل بين طوري المستحلب ذات مقاومة ميكانيكية كافية.

لا بد من الإشارة إلى أن حالة التجمع، وإن كانت تعتبر مرحلة ضرورية لحدوث اندماج القطيرات، قد لا تكون كافية لحدوث هذا الاندماج. إذ من الممكن أن يبقى المستحلب ذو الأجزاء المتجمعة ثابتا لمدة طويلة بدون أن يحدث اندماج للقطيرات المتجمعة.

تتغير قيمتا قوى التنافر وقوى التجاذب بتغير المسافة بين الأجزاء. فهما تنقصان كلما كانت المسافة بين الأجزاء كبيرة.

من الممكن تمثيل تغيرات هذه القوى، وكذلك تغيرات محصلتها التي تخضع لها الأجزاء، بدلالة المسافة بخط بياني آخذين فيه المسافة بين الأجزاء على محور الفواصل، والقوى التي تخضع لها الأجزاء على محور التراتيب. على أن تكون قوى التنافر بالقيمة الموجبة (فوق نقطة الصفر) وقوى التجاذب بالقيمة السالبة (تحت نقطة الصفر) (الشكل ١٠).

من دراسة منحنى محصلة القوى (منحنى التأثر) بدلالة المسافة، نلاحظ أن هذه المحصلة تكون صفرا عندما تكون المسافة بين الأجزاء كبيرة. أي أنه لا يوجد تأثير متبادل بين الأجزاء عندما تكون المسافة التي تفصل بينها كبيرة (النقطة أ).

عندما تنقص تلك المسافة تصبح قوى التجاذب أكبر بقليل من قوى التنافر، نظرا لهبوط قوى التنافر بصورة أسرع بدلالة المسافة، وتخضع الأجزاء لقوى جذب ضعيفة (النقطة ب).

تسمى هذه المنطقة بالحد الأدنى الثانوي لمنحنى التأثر.

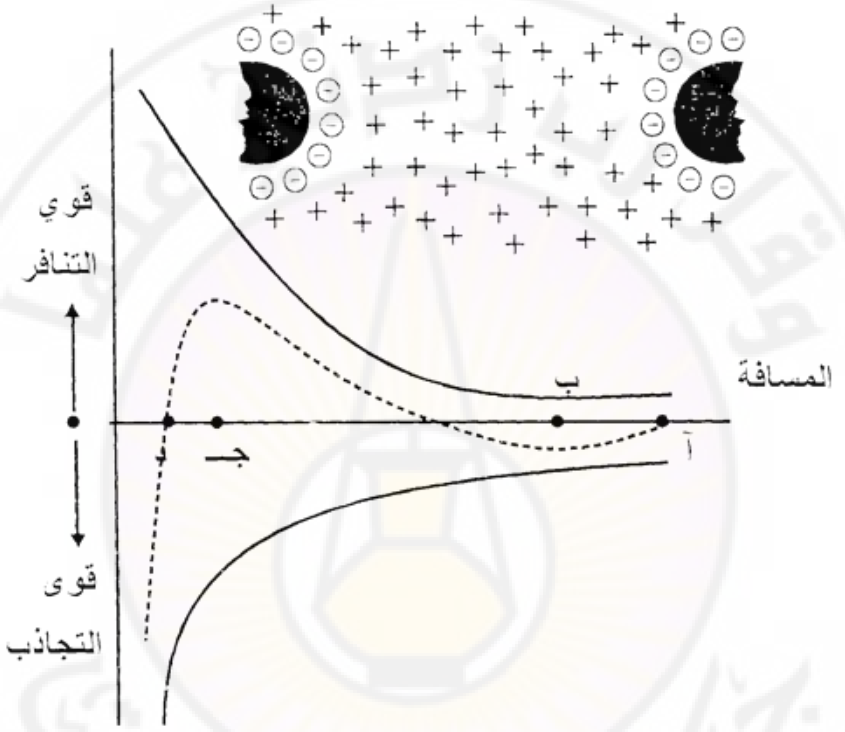
تسبب قوى الجذب الضعيفة التي تخضع لها الأجزاء في تلك المنطقة تشكُّل تجمعات هشة تتضمن عددا من الأجزاء التي يفصل بينها سائل الطور المستمر.

تمثل هذه التجمعات ذات البنية الثغرية حالة التجمع المثالية المرغوب فيها عند تحضير المعلقات (تجمع في منطقة الحد الأدنى الثانوي). إذ إن تلك التجمعات تتفكك بسهولة عند تطبيق قوة ميكانيكية ضعيفة (الرج مثلا)، وتعود الأجزاء لتتبعثر من جديد بشكل متجانس في المعلق المحضر وفق هذه الحالة.

عندما تكون المسافة التي تفصل بين الأجزاء أقل من ذلك (النقطة جـ)، تصبح قوى التنافر هي الأكبر. الأمر الذي يمنع تلاقي الأجزاء، ويشكل حاجزا يحمي القطيرات المبعثرة من حدوث ظاهرة الاندماج. إن تجاوز هذا الحاجز لا يمكن أن يتم إلا إذا كانت الأجزاء ذات قدرة حركية أعلى من قوى التنافر في تلك المنطقة.

إذا كان الأمر كذلك، تقترب الأجزاء بعضها من بعض إلى مسافة أقل وتصبح في المنطقة التي تكون فيها قوى التجاذب كبيرة (النقطة د). تسمى هذه المنطقة بالحد الأدنى الأولي لمنحنى التأثر.

ينتج من ذلك حدوث تجمعات متراصة من الأجزاء التي تكون مرتبطة بعضها مع بعض بشدة دون أن يفصل بينها سائل الطور المستمر. تسهل هذه الحالة حدوث ظاهرة الاندماج بين القطيرات.



الشكل ١٠

٢-٣-٢- طبيعة العامل الاستحلابي في سطح الفصل – الحماية الفراغية

٢-٣-٢-١- التثبيت باستعمال المواد الفعالة سطحيا عديمة الشحنة

بعامة، تكون المستحلبات المثبتة باستعمال المواد الفعالة سطحيا عديمة الشحنة في حالة التجمع إذا كان تركيز الطور المبعثر كافيا لإحداث تقارب الأجزاء المبعثرة.

على الرغم من ذلك، لا تلاحظ ظاهرة اندماج القطيرات بوضوح في أثناء تخزين المستحلب إذا كانت المادة الفعالة سطحياً المستعملة مناسبة.

من الصعب تفسير ثبات مثل هذه المستحلبات وفق نظرية ثبات الغروانيات السابق ذكرها. فقد لوحظ أن ازدياد طول سلسلة مجموعات أكسيد الاتيلين في جزيئاتها، يؤدي إلى انخفاض قيمة الكمون الكهرحركي للقطيرات المشحونة سلبياً في مستحلبات من نمط ز / م ، ويزيد مع ذلك من ثبات المستحلبات.

في هذه الحالة، لا تشكل شحنة الأجزاء الكهربائية إلا عاملاً ثانوياً في الثبات، بينما يكون للتثبيت الفراغي Stabilisation stérique الدور الرئيسي في ثبات المستحلب.

لا يكون للتثبيت الفراغي تأثير في ثبات المستحلب إلا عندما تكون الأجزاء المبعثرة قريبة جداً بعضها من بعض، وعندما تكون الطبقات الممتزة من المادة الفعالة سطحياً متلامسة عملياً. هذا التقارب الشديد يحدث تنافراً بسبب تأثير الحجم الضيق الذي تشغله سلاسل أكسيد الاتيلين.

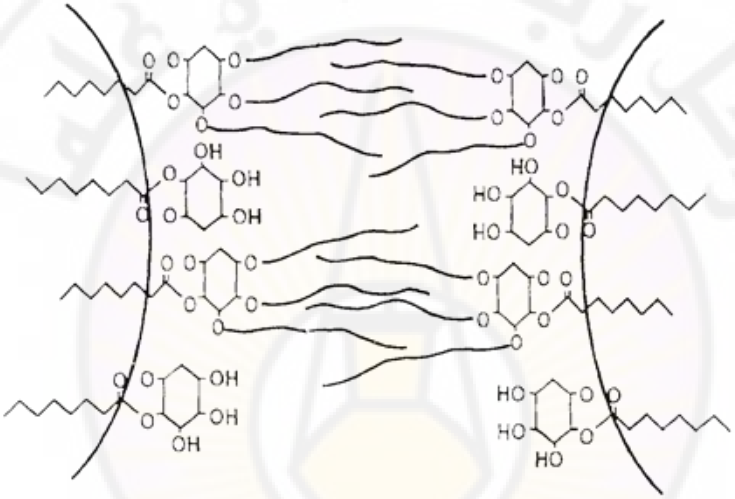
إضافة إلى ذلك، كلما تقاربت الأجزاء، وكلما تداخلت الطبقات الممتزة على سطح الفصل، ازداد التركيز الموضعي لسلاسل أكسيد الاتيلين. مما يؤدي إلى زيادة في الضغط الحلولي الموضعي وحدوث تنافر حلولي.

على هذا، يكون لخصائص سلاسل أكسيد الاتيلين (درجة التكوثر، حالة التميه والتوسع) وكذلك للعوامل التي يمكن أن تؤثر فيها (تركيز الكهارل وطبيعتها، درجة الحرارة) تأثير كبير في ثبات المستحلبات المحضرة باستعمال مواد فعالة سطحياً غير متشردة. إذ إن البنية المتماسكة التي تشكلها جزيئات تلك العوامل الاستحلابية حول القطيرات المبعثرة هي السبب الرئيسي في ثبات المستحلب. يتأثر ذلك بشكل كبير بالطبيعة الكيميائية لهذه العوامل.

تزداد فعالية تلك العوامل في ثبات المستحلب عند استعمال مزيج عوامل استحلابية. يتكون هذا المزيج بعامة من عاملين. أحدهما أكثر حباً للماء والآخر أكثر حباً للزيت.

يمثل الشكل ١١ تداخل الطبقات الممتزة لمزيج عاملين استحلابيين أحدهما محب للماء (توين) والآخر محب للزيت (السبان)، في حالة مستحلب من نمط ز / م.

من ملاحظة هذا الشكل يتبين بوضوح إمكانية انشغال سطح الفصل بشكل أفضل بجزيئات العاملين الاستحلابيين، وتكون بنية متماسكة بين سلاسل أكسيد الاثيلين. ويتم ذلك بشكل أكبر كلما ثبتت تلك السلاسل جزيئات من الماء بوساطة روابط هيدروجينية. الأمر الذي يسهم أيضاً في تدعيم بنية الطبقة التي تشكلها جزيئات العامل الاستحلابي في سطح الفصل.



الشكل ١١

٢-٣-٢-٢- التثبيت بوساطة الجزيئات الضخمة

أوضحت دراسات عديدة أنه يتشكل في سطح الفصل بين الزيت والماء في مستحلب من نمط ز / م، مثبتة باستعمال الغرويات المائية كالصمغ العربي، الجيلاتين والمثيل سلولوز (مواد ذات جزيئات ضخمة)، غلاف مصلب متعدد الطبقات ذو خصائص لزجة ومرنة. بما أن هذه المواد محبة للماء فهي تعطي فقط مستحلبات من نمط ز / م.

يكون امتزاز أو تثبيت الجزيئات الضخمة في سطح الفصل بطيئاً نسبياً وغير قلوب من الناحية العملية. فقد تبين أن الطبقة الأولى من الصمغ العربي التي تتوضع في سطح الفصل تتثبت بشكل غير قلوب، بينما يمكن إزالة الطبقات التي تتوضع فوقها بإجراء

عمليات غسل متكررة. وقد قدرت ثخانة الغلاف المتشكل من الصمغ العربي في سطح الفصل بين البارافين السائل والماء بحوالي ٠,١٥ مكرومتر.

يتوقف ثبات المستحلبات، المثبتة باستعمال المواد ذات الجزيئات الضخمة، بصورة أساسية على تماسك الغلاف المتشكل في سطح الفصل وصلابته ومرونته.

من الجدير بالذكر أن الغروانيات المائية تسهم في تثبيت المستحلبات بآليات أخرى غير آلية تشكل طبقات من جزيئاتها في سطح الفصل. فهي تزيد من لزوجة الطور المائي المستمر مما يحفف من ظاهرة التفشد (انظر: ٢-٤-٣)، وتعمل على تشكيل تجمعات من الأجزاء عن طريق امتزاز الجزيئة الضخمة على سطح الأجزاء المجاورة كما سنرى فيما بعد (انظر: ٣-٣-١-٣).

٢-٣-٢-٣- التثبيت بوساطة المواد الصلبة الناعمة

يمكن استعمال بعض المواد الصلبة كعوامل مثبتة للمستحلبات شرط أن تكون تلك المواد ناعمة جداً وغير منحلة في طوري المستحلب، وأن تتمتع بالخصائص التي تجعلها متوضعة في سطح الفصل بين طوري المستحلب.

يتدخل في توضع أجزاء المادة الصلبة في سطح الفصل ثلاث قيم للتوتر في سطح الفصل: التوتر في سطح الفصل بين الأجزاء الصلبة والماء (تو ص/م)، والتوتر في سطح الفصل بين الأجزاء الصلبة والزيت (تو ص/ز)، والتوتر في سطح الفصل بين الزيت والماء (تو ز/م).

عند استعمال المادة الصلبة في تحضير المستحلبات، يحتمل وجود إحدى الحالات الثلاثة الآتية:

١- إذا كانت المادة الصلبة تتبلل بالماء فقط دون أن تتبلل بالزيت، تكون قدرتها السطحية بالنسبة للزيت كبيرة جداً. وتتوضع نتيجة لذلك ضمن الطور المائي. في هذه الحالة تكون لدينا العلاقة:

$$\text{تو ص/ز} > \text{تو ز/م} + \text{تو ص/م} \quad \ldots\ldots (١)$$

٢- على العكس، إذا كانت المادة الصلبة تتبلل بالزيت فقط دون أن تتبلل بالماء، تتوضع الأجزاء الصلبة ضمن الطور الزيتي. وتكون لدينا العلاقة:

$$\text{تو ص/م} > \text{تو ز/م} + \text{تو ص/ز} \quad \ldots\ldots (٢)$$

٣- أما إذا كانت أجزاء المادة الصلبة تتبلل بكل من طوري المستحلب، تتوضع تلك الأجزاء في سطح الفصل بين الماء والزيت. وتكون لدينا العلاقة:

$$\text{تو ز/م} > \text{تو ص/م} + \text{تو ص/ز} \quad \ldots\ldots (٣)$$

في هذه الحالة فقط، أي عند التوضع في سطح الفصل، تساعد المادة الصلبة على تشكيل المستحلبات.

إن توضع أجزاء المادة الصلبة في سطح الفصل بين سائلين يترافق بانخفاض في القدرة السطحية الحرة. إذ يحل محل القدرة في سطح الفصل بين السائلين مجموع القدرتين في سطح الفصل بين المادة الصلبة والماء وبين المادة الصلبة والزيت. وكما نلاحظ في العلاقة رقم (٣)، فإن مجموع هاتين القدرتين أقل من القدرة في سطح الفصل بين السائلين. الأمر الذي يساعد على تشكل المستحلب.

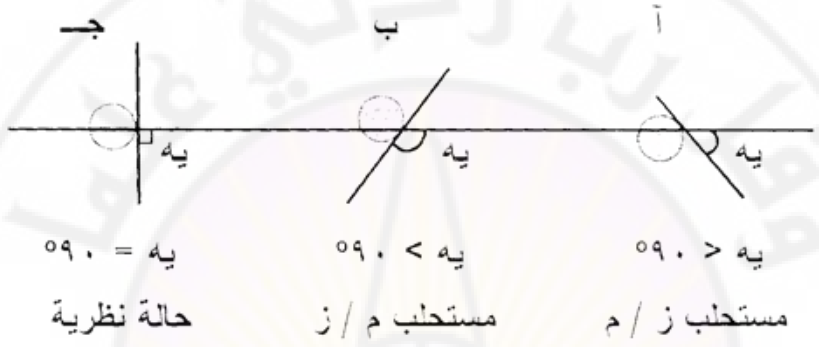
يتعلق نمط المستحلب الناتج بدرجة تبلل أجزاء المادة الصلبة بكل من طوري المستحلب. فهي إما أن تكون ميالة إلى الطور المائي فتعطي مستحلبات من نمط ز/م (كالبانتونيت والسيليس وهيدروكسيدات المعادن الثقيلة Ca, Al, Mg). وإما أن تكون ميالة إلى الطور الزيتي فتعطي مستحلبات من نمط م/ز (كالفحم الحيواني والغرافيت).

توضح العلاقة التالية كيفية توضع الأجزاء الصلبة في سطح الفصل لإعطاء مستحلبات من نمط ز/م أو م/ز :

$$\text{تو ص/ز} - \text{تو ص/م} = \text{تو ز/م} \times \text{تجب يه} \quad \ldots\ldots (٤)$$

حيث: يه = الزاوية التي يشكلها مماس أجزاء المادة الصلبة مع سطح الفصل بين الماء والزيت (الشكل ١٢).

آ) عندما يكون التوتر في سطح الفصل بين المادة الصلبة والماء (تو ص/م) أصغر من التوتر في سطح الفصل بين المادة الصلبة والزيت (تو ص/ز)، يكون تجب يه في العلاقة السابقة (العلاقة رقم ٤) موجبا. وبالتالي تكون الزاوية يه أقل من ٩٠°. في هذه الحالة تكون المادة الصلبة أكثر تبللا بالماء والمستحلب الناتج يكون من نمط ز / م (الحالة آ من الشكل ١٢).



الشكل ١٢

ب) في الحالة التي يكون فيها تو ص/م > تو ص/ز ، يكون تجب يه سالبا وتكون الزاوية يه > ٩٠°. ويكون المستحلب من نمط م / ز (الحالة ب من الشكل ١٢).

جـ) في الحالة التي يكون فيها تو ص/م = تو ص/ز ، تكون الزاوية يه = ٩٠° أي تكون درجة تبلل الأجزاء الصلبة بكل من طوري المستحلب متساوية تماما. وهي حالة نظرية لا يمكن مصادفتها عمليا (الحالة جـ من الشكل ١٢).

ترتبط فعالية المواد الصلبة في إعطاء مستحلبات ثابتة بحالتها الفيزيائية وعلى الأخص بقيمة سطحها النوعي. فكلما كانت المادة الصلبة المستعملة في تثبيت المستحلب أكثر نعومة كان المستحلب الناتج أكثر ثباتا. لهذا تكون هيدروكسيدات المعادن الثقيلة المرسبة حديثا (بشكل ناعم جدا) أكثر فعالية بكثير مما لو كانت بشكل مسحوق مجفف.

٢-٣-٣- لزوجة المستحلبات

تشكل لزوجة المستحلبات أحد العوامل المهمة التي تؤثر في ثبات المستحلبات من جهة، وفي إمكانية استعمالها من جهة أخرى. فسواء كانت المستحلبات مخصصة للاستعمال الداخلي أو للاستعمال الخارجي، فإن سهولة تناولها أو استعمالها مرتبط إلى حد كبير بلزوجتها (سهولة إعطائها عن طريق الحقن، إمكانية تناول مقادير دوائية متساوية، سهولة وانتظام تعبئتها وإخراجها من أوعيتها، سهولة مدها على الجلد، ....).

تعتبر المستحلبات بعامة، من حيث خصائصها الانسيابية من السوائل اللانيوتونية، ويغلب عليها النموذج شبه البلاستيكي (انظر: ١-١-٢).

تتدخل في لزوجة المستحلبات عوامل كثيرة منها ما يتعلق بالطور الداخلي، ومنها ما يتعلق بالطور المستمر، ومنها ما يتعلق بالعامل الاستحلابي. ومن الممكن إيجاز تلك العوامل فيما يأتي:

١-الطور الداخلي

أ- نسبة الطور المبعثر.

ب- التأثير المتبادل بين الأجزاء وتشكيل تجمعات.

ج- أبعاد الأجزاء المبعثرة وتجانس هذه الأبعاد.

د- اللزوجة الخاصة بالطور الداخلي والتي تتعلق بطبيعته الكيميائية.

٢-الطور المستمر

أ- لزوجة الطور المستمر ووجود مواد مزيدة للزوجة.

ب- التركيب الكيميائي للطور المستمر، وقطبيته، وقيمة باهاته.

ج- تركيز الكهارل إذا كان الوسط قطبيا.

٣- العامل الاستحلابي

أ- الطبيعة الكيميائية للعامل الاستحلابي.

ب- تركيز العامل الاستحلابي ودرجة انحلاله في كل من الطور الداخلي والطور الخارجي، ونمط المستحلب.

ج- ثخانة طبقة العامل الاستحلابي المتشكلة في سطح الفصل وخصائصها الانسيابية.

من العوامل المهمة التي تؤثر في لزوجة المستحلبات نشير بخاصة إلى النسبة الحجمية للطور المبعثر، وإلى أبعاد الأجزاء المبعثرة وتجانس هذه الأبعاد.

يمكن القول بعامة أن لزوجة المستحلبات تزداد كلما ازدادت النسبة الحجمية للطور المبعثر. ويمكن أن يعبر عن العلاقة الكائنة بين لزوجة المستحلب ونسبة الطور المبعثر فيه **بعلاقة انشتاين** (انظر ١-٢):

$$\text{لز} = \text{لز}_{\cdot} (١ + \text{ثا ن}) = \text{لز}_{\cdot} (١ + ٢,٥ \text{ ن})$$

حيث: لز = لزوجة الجملة المبعثرة أو المستحلب.

لز. = لزوجة الطور المستمر.

ن = النسبة الحجمية للطور المبعثر.

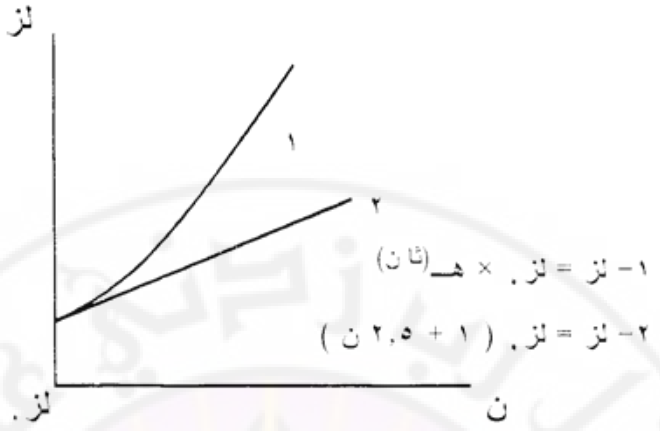
إلا أن هذه العلاقة لا تنطبق بدقة إلا بالنسبة للجمل الممددة جدا (ن< ٠,٠٢)، والتي تكون أجزاؤها المبعثرة كروية الشكل، ومتماثلة في أبعادها، وغير قابلة لتغيير شكلها، ودون تأثيرات متبادلة فيما بينها.

لذلك، اقترحت علاقات عديدة لتكون أكثر انطباقا على المستحلبات الصيدلانية، وأكثر انسجاما مع النتائج التجريبية. من هذه العلاقات نذكر بخاصة **علاقة ريتشاردسون Richardson** التي تشير إلى وجود علاقة أسية بين لزوجة المستحلب والنسبة الحجمية للطور المبعثر:

$$\text{لز} = \text{لز}_{\cdot} \times \text{هـ}^{(\text{ثا ن})} \quad \text{أو} \quad \text{لغ} (\text{لز} / \text{لز}_{\cdot}) = \text{ثا} \times \text{ن}$$

حيث: هـ = أساس اللوغاريتمات الطبيعية.

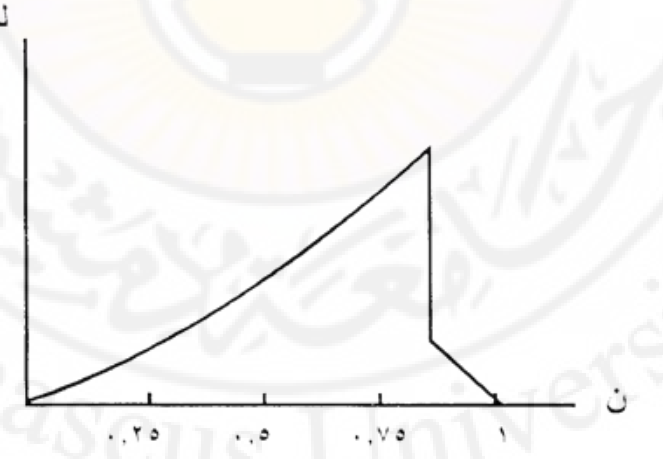
يمكن تمثيل تغيرات لزوجة المستحلب بدلالة النسبة الحجمية للطور المبعثر وفق علاقة انشتاين ووفق علاقة رتشاردسون بالشكل التالي (الشكل ١٣).



الشكل ١٣

إلا أن لزوجة المستحلب لا تزداد بشكل مطلق مع ازدياد نسبة الطور المبعثر. إذ تنخفض هذه اللزوجة فجأة عند حدوث ظاهرة انقلاب المستحلب بنتيجة ازدياد نسبة الطور المبعثر إلى الحد الذي يسبب حدوث تلك الظاهرة (انظر: ٢- ٤- ٤).

يحدث هذا الانخفاض الكبير في اللزوجة بسبب تغير طبيعة الطور المبعثر. وما يرافق ذلك من نقص شديد في نسبته الحجمية (الشكل ١٤).



الشكل ١٤

من العوامل المهمة التي تؤثر في لزوجة المستحلب أيضاً، أبعاد الأجزاء المبعثرة وتجانس هذه الأبعاد.

فكلما كانت الأجزاء المبعثرة في مستحلب ما صغيرة، ازدادت لزوجة ذلك المستحلب. وذلك بسبب ازدياد سطح الفصل وبالتالي ازدياد قوى الاحتكاك والتأثير المتبادل بين الأجزاء مما يؤدي إلى ازدياد اللزوجة.

لا ترتبط لزوجة المستحلب بأبعاد الأجزاء المبعثرة فيه فقط، وإنما بتجانس هذه الأبعاد. فالمستحلب الذي يتميز بمنحنى توزع ضيق لأبعاد أجزائه المبعثرة يكون أكثر لزوجة من المستحلب الذي يكون منحنى توزع أبعاد أجزائه واسعاً، وإن كان البعد الوسطي للأجزاء في الحالتين متماثلاً.

٢-٤- أشكال عدم ثبات المستحلبات

تبدي المستحلبات في أثناء التخزين أو في أثناء تحضيرها أشكالاً مختلفة من عدم الثبات الفيزيائي كانفصال طوري المستحلب أو الانكسار، والتجمع، والتقشد، وتغير نمط المستحلب أو انقلاب المستحلب.

٢-٤-١- انفصال المستحلب أو الانكسار

يتجلى انكسار المستحلب بنقص سريع في سطح الفصل الذي يصبح في حدوده الدنيا عندما ينفصل طورا المستحلب انفصالا كاملاً. فانكسار المستحلب إذن ظاهرة غير قلوبة، لأن إعادة تشكيل المستحلب تتطلب إجراء عملية استحلاب جديدة.

يعد اندماج القطيرات الحادثة الرئيسة التي تؤدي إلى انكسار المستحلب. وتعد العوامل التي تسهل هذه الحادثة عوامل أساسية في حدوث انكسار المستحلب.

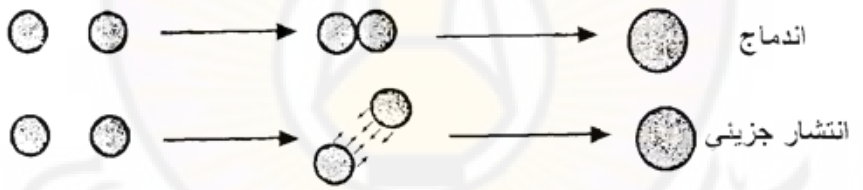
يتم الاندماج بعامة وفق مرحلتين متميزتين. إذ إن دراسة تحول عدد القطيرات المبعثرة في وحدة الحجم من المستحلب بدلالة الزمن تظهر وجود حالتين: حالة اندماج بدئي سريع تتلوها حالة اندماج بطيء.

يرتبط النقص البدئي السريع في عدد القطيرات مباشرة بصيغة أو بتركيب المستحلب. لأن هذه الحالة تتعلق بصورة أساسية بحدود التوازن في سطح الفصل.

أما مرحلة الاندماج البطيء فتعبر عن تخرب المستحلب فيما بعد. وتتعلق بدرجة النعومة (أبعاد الأجزاء) التي تميز المستحلب عند حدوث التوازن في سطح الفصل. فكلما كانت الأجزاء صغيرة في تلك المرحلة، كان المستحلب أكثر ثباتاً خلال مدة تخزينه.

من الممكن أن يحدث تخرب المستحلب بسبب ما يسمى بالإنتشار الجزيئي Diffusion moléculaire. والذي هو عبارة عن تشكل قطيرات كبيرة على حساب القطيرات الصغيرة دون أن يكون هناك تماس مباشر بينها.

تعتمد هذه النظرية على أن القطيرات الصغيرة جدا تتصف بخصائص فيزيائية مختلفة عن خصائص القطيرات الأكبر حجماً، وتتميز بخاصه بدرجة انحلال أكبر. لهذا السبب، تصبح الأجزاء الصغيرة جداً (٠,٠٥ - ٠,٥ مكرومتر) غير ثابتة من الناحية الترموديناميكية مقارنة مع الأجزاء الأكبر، وتميل إلى الانحلال في الوسط المستمر بينما يزداد حجم الأجزاء الأكبر على حسابها. أي أن حادثة الانتشار الجزيئي لا تتطلب تماساً مباشراً بين الأجزاء خلافاً لحادثة الاندماج (الشكل ١٥).



الشكل ١٥

لقد لوحظ أنه كلما ازدادت قطبية الطور الزيتي المبعثر (أي درجة الانحلال في الماء) نقص ثبات المستحلبات المحضرة من نمط ز/م. كما أن ثبات المستحلبات المحضرة باستعمال الفحوم الهيدروجينية المشبعة يزداد بازدياد عدد ذرات الفحم في تلك المواد التي تشكل الطور المبعثر.

تجدر الإشارة إلى أنه من الممكن معالجة عدم الثبات الناتج من حادثة الانتشار الجزيئي بإضافة كمية قليلة من مادة قليلة الانحلال جدا في الماء (فحوم هيدروجينية ذات سلسلة

طويلة) إلى الطور الزيتي المتصف ببعض الخصائص القطبية (فحوم هيدروجينية ذات **سلسلة قصيرة**، زيوت حيوانية أو نباتية).

٢-٤-٢- التجمع

كنا أشرنا إلى حادثة تجمع القطيرات في موضوعات عدة (انظر: ٢-٣-١-٢ و ٢-٣-٢-١). كما ألمحنا إلى أن هذه الحادثة، التي تشكل المرحلة النهائية في عدم ثبات المبعثرات الغروانية، لا تعرض المستحلبات بالضرورة للتخرب. أما بالنسبة للمعلقات، فإن تجمع الأجزاء المبعثرة وفق شروط محددة يعد حادثة مرغوب فيها كما سنرى فيما بعد (انظر: ٣-٣-١).

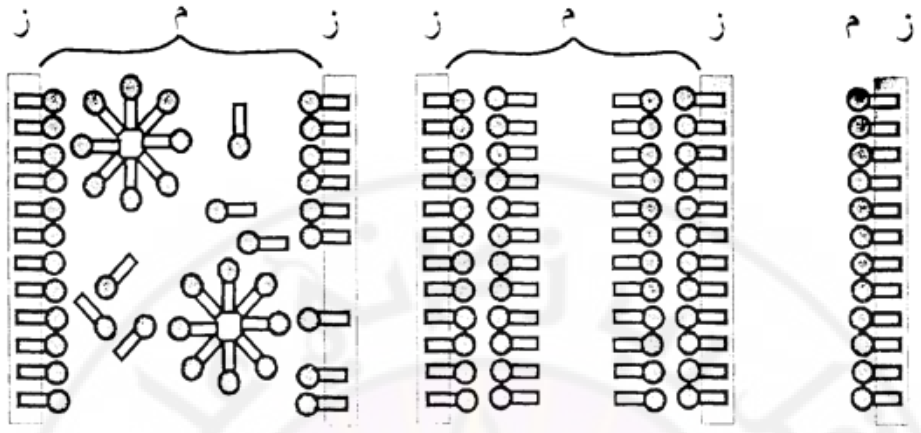
تكون أسباب حدوث تجمع الأجزاء واحدة في المستحلبات وفي المعلقات. ويفسر التجمع بعامة وفق نظرية ثبات الغروانيات التي مر ذكرها (انظر: ٢-٣-١-٢).

إلا أن تجمع القطيرات في المستحلبات، في بعض الحالات الخاصة لا يمكن تفسيره بتلك النظرية، وإنما يفسر بتشكل روابط بين المجموعات المحبة للزيت تعمل على تجمع الأجزاء. تتشكل، حسب هذه النظرية، في سطح الفصل بين الزيت والماء طبقة ثنائية الجزيئات من العامل الاستحلابي إذا كان تركيزه أعلى بقليل من التركيز المذيلي الحرج. فيصبح سطح القطيرات في هذه الحالة محبا للزيت، ويحدث التجمع بتشكل روابط محبة للزيت بين القطيرات (الحالة ب من الشكل ١٦). عندما يزداد تركيز العامل الاستحلابي في الوسط، تنتظم جزيئاته على شكل مذيلات مما يؤدي إلى زوال الروابط المحبة للزيت، وبالتالي إلى تبعثر تجمعات القطيرات التي يعود سطحها ليصبح محبا للماء (الحالة جـ من الشكل ١٦).

يتوقف حدوث هذا النوع من التجمع بصورة أساسية على تركيز العامل الاستحلابي في الوسط، ويصل حده الأقصى عند تركيز معين من العامل الاستحلابي.

٢-٤-٣- التقشد (أو الترسب)

التقشد (أو الترسب) هو عبارة عن نزوح الأجزاء المبعثرة في المستحلب نحو الأعلى (أو نحو الأسفل) حيث تشكل في تلك المنطقة مستحلبا مركزا نتيجة لنقص المسافة بين الأجزاء. تتميز المستحلبات التي يحدث فيها هذا النوع من عدم الثبات بظهور طبقة رائقة



آ ب جـ

ت ≤ ت. م. ح. ت > ت. م. ح. ت >> ت. م. ح.

الشكل ١٦

من الطور المستمر في أسفلها (أو في أعلاها).

تسمى هذه الحادثة بالتقشد عندما يكون الطور المبعثر أقل كثافة من الطور المستمر (مستحلبات من نمط ز/م)، وتسمى بالترسب عندما يكون الطور المبعثر هو الأكثر كثافة (مستحلبات من نمط م/ز).

تقدر سرعة التقشد أو الترسب بعامة وفق علاقة ستوكس الآتية:

$$\text{سر} = \frac{٢ \text{ ر}^{٢} \times (\text{ك}_{١} - \text{ك}_{٢}) \times \text{ث}}{٩ \text{ نز.}}$$

حيث: سر = سرعة التقشد أو الترسب

ر = نصف قطر الأجزاء

ك١ ، ك٢ = كثافة طوري الجملة المبعثرة

ث = تسارع الثقالة

نز. = لزوجة الطور المستمر

على الرغم من أن هذه العلاقة لا تنطبق بدقة على الجمل المبعثرة المركزة، كما هو الحال في المحضرات الصيدلانية، فإنها تتضمن مختلف العوامل المهمة التي تؤثر في ثبات الجمل المبعثرة.

يعد التقشد (أو الترسب)، من الناحية النظرية، حادثة قلوبة، لأنه من الممكن، من حيث المبدأ، إعادة بعثرة الأجزاء بشكل متجانس بإجراء عملية رج بسيطة.

مع ذلك، من الممكن أن تسهل هذه الحادثة ظاهرة اندماج القطيرات نظرا لأنها تؤدي إلى نقص كبير في المسافة التي تفصل بين الأجزاء.

في حالة المستحلبات (أو المعلقات) ذات الأجزاء المتجمعة، لا تتصرف الأجزاء بشكل منفرد وإنما بشكل تجمعات ذات أبعاد أكبر من الأجزاء المكونة لها. وينتج من ذلك زيادة كبيرة في سرعة التقشد (أو الترسب). لأن السرعة في هذه الحالة تتناسب طردا مع مربع نصف قطر تجمعات الأجزاء.

يمكن أن تحدث أشكال عدم ثبات المستحلبات السابق ذكرها، التقشد (أو الترسب) والتجمع والاندماج، في الوقت نفسه. كما يمكن أن يؤثر بعضها في البعض الآخر كما يوضح ذلك الشكل الآتي (الشكل ١٧).

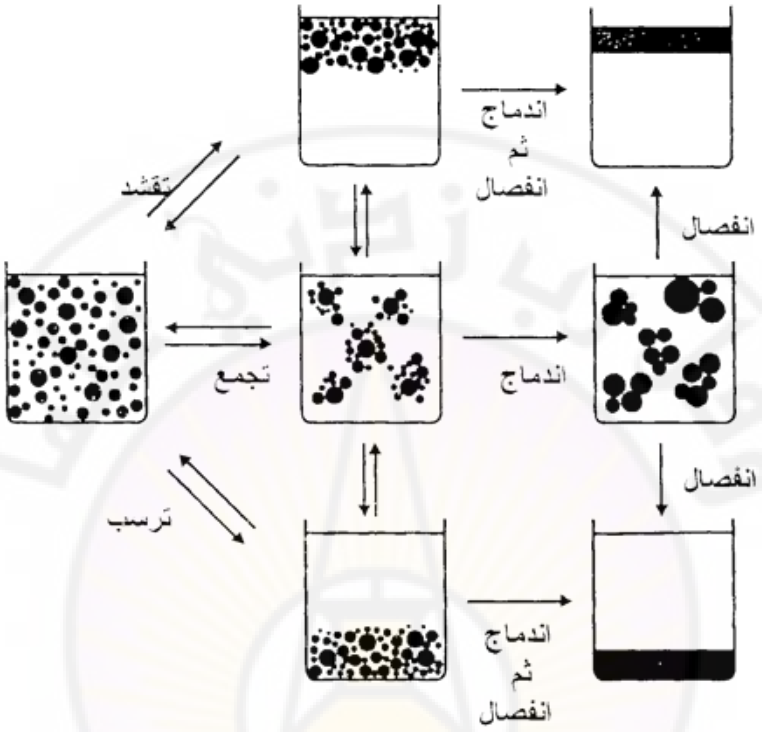
إلا أنه لا بد من الإشارة إلى أن تأخير التقشد (أو الترسب) يمكن أن يتم بصورة أساسية عن طريق التحكم في الخصائص الانسيابية للمحضر(نظرا لأن سرعة التقشد تتناسب عكسا مع لزوجة الطور المستمر)، وأنه من الممكن حماية القطيرات من الاندماج بفضل تشكل حاجز مناسب من جزيئات العامل الاستحلابي في سطح الفصل.

٢-٤-٤- تغير نمط المستحلب أو انقلاب المستحلب

شكل اخر من أشكال عدم الثبات هو تغير نمط المستحلب أو انقلاب المستحلب. يؤدي ذلك في أغلب الأحيان إلى انفصال المستحلب أو انكساره.

يحدث هذا الانقلاب أحيانا بسبب البنية الكيميائية للعامل الفعال سطحيا الذي يصبح ذا خصائص توجه المستحلب إلى النمط المعاكس للنمط الذي كان يتصف به.

تحدث هذه الظاهرة بخاصة في المستحلبات من نمط ز / م، المحضرة باستعمال صابون قلوي كعامل استحلابي، عندما يضاف إليها شوارد Ca^{++} أو Mg^{++} أو Zn^{++}.



الشكل ١٧

إذ يتشكل في هذه الحالة صابون معدني أكثر حباً للزيت، نظراً لوجود جذرين محبين للزيت في جزيئاته، وهو لهذا السبب يوجه المستحلب، الذي كان من نمط ز / م، إلى النمط المعاكس (م / ز).

من الممكن إعادة تشكيل المستحلب الأساسي بعد استعمال كمية إضافية من العامل الاستحلابي المستعمل في البداية.

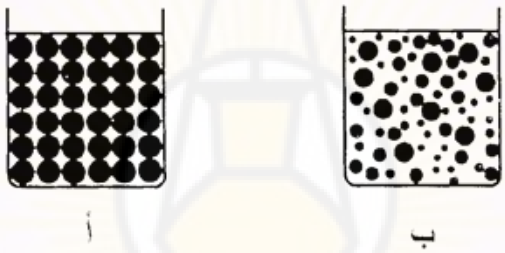
يتغير نمط المستحلب أيضاً عندما يستعمل الطور المبعثر بتركيز أعلى من الحد الأقصى الذي يستطيع المستحلب استيعابه.

من الناحية النظرية، وفي الحالة التي تكون فيها جميع القطيرات المبعثرة في المستحلب بحجم واحد وغير قابلة للانضغاط، يصل التركيز الاعظمي من الطور المبعثر الذي يمكن

استعماله إلى ٧٤ % تقريبا، بينما تشكل النسبة الباقية (٢٦ %) الفراغات بين القطيرات التي يشغلها الطور المستمر (الحالة أ من الشكل ١٨).

إلا أنه من الممكن عمليا أن يتجاوز الطور المبعثر التركيز ٧٤ %. في حالة مستحلبات من نمط ز / م، وذلك بسبب عدم تجانس أبعاد القطيرات في المستحلب من جهة، وقابلية انضغاط القطيرات السائلة من جهة أخرى (الحالة ب من الشكل ١٨). في هذه الحالة يزداد احتمال تعرض المستحلب لتغيير نمطه بشكل كبير.

أما بالنسبة لمستحلبات من نمط م / ز ، من الصعب أن يتجاوز تركيز الطور المبعثر ٤٠% دون أن يحدث تبدل في نمط المستحلب. فالحدود العملية لتركيز الطور المبعثر في هذا النمط من المستحلبات أدنى بكثير من الحد النظري (٧٤ %) على الرغم من استعمال عوامل فعالة سطحيا ذات طبيعة محبة للزيت.



الشكل ١٨

يعود ذلك إلى صعوبة تثبيت المستحلبات من نمط م / ز . ليس فقط لعدم وجود التنافر الذي تسببه الشحنات الكهربائية بين الأجزاء، وإنما أيضا لأن الجذور المحبة للزيت للعامل الاستحلابي لا تؤمن للقطيرات المبعثرة حماية فراغية كافية كالتي تؤمنها سلاسل أكسيد الاتيلين في حالة مستحلبات من نمط ز / م (انظر: ٢-٣-٢-١).

لدرجة الحرارة تأثير كبير في حادثة انقلاب المستحلب، لأن ارتفاع درجة الحرارة يغير من الخصائص المحبة للماء والمحبة للزيت لجزيئات العامل الاستحلابي في سطح الفصل. إذ ينقص تميه المجموعات المحبة للماء في جزيئات العامل الفعال سطحيا عديم الشحنة كلما ارتفعت درجة الحرارة، ويصبح العامل أكثر حباً للزيت.

يستمر نقص التميه مع ارتفاع درجة الحرارة إلى أن تصبح الخصائص المحبة للماء والمحبة للزيت متعادلة في جزيئات العامل الاستحلابي المتوضعة في سطح الفصل، مما يؤدي إلى انقلاب المستحلب من نمط ز / م إلى نمط م / ز .

تسمى درجة الحرارة التي تحدث عندها هذه الظاهرة بدرجة حرارة انقلاب الطور أو درجة حرارة تغير الطور.

٢-٥- تحديد تركيب المستحلب

٢-٥-١- تحديد التركيب باستعمال العوامل الفعالة سطحيا

يحتاج كل زيت إلى قيمة محددة من التوازن المائي الزيتي تسمى قيمة ت. م. ز. الحرجة أو الفضلى. لتحضير أفضل مستحلب لزيت ما، ينتخب العامل، أو مزيج العوامل الفعالة سطحيا، الذي يحقق قيمة التوازن المائي الزيتي الفضلى لهذا الزيت. إذ يتصف المستحلب الناتج في هذه الحالة بأفضل شروط الثبات.

إذا كانت قيمة ت. م. ز. للعامل، أو مزيج العوامل، المستعمل مختلفة عن القيمة الفضلى الخاصة بالزيت تتغير خصائص المستحلب الناتج، ويصبح أقل ثباتا. فعندما تكون قيمة ت. م. ز. أعلى من القيمة الفضلى، يبدي المستحلب الناتج تقشدا كبيرا عند إخضاعه للتثفيل. وعندما تكون هذه القيمة أقل من القيمة الفضلى، يكون المستحلب الناتج نزحا جدا وتندمج قطيراته بسرعة عند تعرضه للحرارة.

إلا أن قيمة ت. م. ز. لزيت ما تتعلق بالطبيعة الكيميائية للعوامل الاستحلابية المستعملة وبتراكيزها. كما تتعلق بتراكيز الطور المبعثر للمستحلب وبشروط التحضير (درجة الحرارة، مدة التحريك، سرعة التبريد). مما يجعل مفهوم قيم ت. م. ز. أكثر تعقيدا وأقل شمولا.

من الناحية العملية، من الممكن اتباع الخطوات الآتية عند تحديد تركيب المستحلب باستعمال العوامل الفعالة سطحيا:

آ- انتخاب العوامل الاستحلابية

يستعمل عادة مزيج عاملين استحلابيين بدلاً من عامل واحد، لأن الطبقة المتشكلة من جزيئات العاملين الاستحلابيين في سطح الفصل تكون أكثر فعالية في حماية القطيرات المبعثرة من الاندماج (انظر: ٢-٣-٢-١).

ينصح باستعمال مزيج من السبان ٦٠ والتوين ٦٠ لتحضير مستحلبات سائلة من نمط ز / م نظراً لثبات الطبقة المتشكلة في سطح الفصل. أما إذا أريد تحضير مستحلبات سائلة من نمط م / ز، فيفضل استعمال مزيج من السبان ٨٠ والتوين ٨٠.

عند تحضير مستحلبات نصف صلبة (كريمات) مخصصة للاستعمال الخارجي، يستعمل بعامة عامل استحلابي واحد (لوريل سلفات الصوديوم، سيتريميد، غول دسم مع ع. أ. غ. ....) مع مادة مزيدة للقوام، مكونة غالباً من غول دسم أو مزيج أغوال دسمة، تسهم أيضاً في تشكيل الغلاف في سطح الفصل.

ب- تحديد قيمة التوازن المائي الزيتي

بعد معرفة قيمة ت. م. ز. الفضلى للمادة الدسمة المراد استحلابها (الجدول ٥ التالي)، وقيمة ت. م. ز. للعاملين الاستحلابيين المستعملين (الجدول ٣)، تحدد النسبة التي يجب استعمالها من كل عامل استحلابي بحيث تكون قيمة ت. م. ز. لمزيج العاملين الاستحلابيين مطابقة لقيمة ت. م. ز. الفضلى للمادة الدسمة الموجودة في المستحلب. من الممكن تحديد هذه النسبة وفق العلاقة الآتية:

$$\text{ت. م. ز. الفضلى} = \frac{\text{و}_{\text{أ}} \times \text{ت. م. ز.}_{\text{أ}} + \text{و}_{\text{ب}} \times \text{ت. م. ز.ب}}{(\text{و}_{\text{أ}} + \text{و}_{\text{ب}})}$$

حيث: $\text{و}_{\text{أ}}$ = وزن العامل الاستحلابي ا

ت. م. ز.$_{\text{أ}}$ = قيمة ت. م. ز. للعامل الاستحلابي ا

$\text{و}_{\text{ب}}$ = وزن العامل الاستحلابي ب

ت. م. ز.ب = قيمة ت. م. ز. للعامل الاستحلابي ب

باعتبار $و_{أ} + و_{ب} = ١$، من الممكن بسهولة حساب نسبة كل من العاملين في المزيج، كما هو موضح في المثال الآتي:

مثال:

لنحضر مستحلباً من نمط ز / م باستعمال زيت البارافين ومزيج مكون من السبان ٦٠ والتوين ٦٠.

إن قيمة ت. م. ز. الفضلى لزيت البارافين = ١٠.٥ (عند استعمال السبان ٦٠ والتوين ٦٠)

وقيمة ت. م. ز. للسبان ٦٠ (العامل الاستحلابي أ) = ٤.٧

وقيمة ت. م. ز. للتوين ٦٠ (العامل الاستحلابي ب) = ١٤.٩

بتطبيق العلاقة السابقة يكون لدينا:

$$١٠,٥ = (و_{أ} \times ٤,٧ + و_{ب} \times ١٤,٩) / ١$$

$$١٠,٥ = ٤,٧ و_{أ} + ١٤,٩ (١ - و_{أ})$$

$$١٠,٥ = ٤,٧ و_{أ} + ١٤,٩ - ١٤,٩ و_{أ}$$

$$١٠,٢ و_{أ} = ٤.٤$$

$$و_{أ} = ٤.٤ / ١٠.٢ = ٠,٤٣١$$

$$و_{ب} = ١ - ٠,٤٣١ = ٠,٥٦٩$$

أي أن مزيج العاملين الاستحلابيين المكون من ٤٣,١% من السبان ٦٠ و ٥٦,٩% من التوين ٦٠ يحقق في المستحلب قيمة ت. م. ز. مساوية لـ ١٠,٥ .

الجدول ٥: قيم ت. م. ز. الفضلى لبعض المواد المستخدمة في تحضير المستحلبات

المادة	ت. م. ز. (ز / م)	ت. م. ز. (م / ز)
حمض الشحم	١٧	
غول الشحم	١٣	
لانولين	١٥	٨
شمع العسل	١٠ – ١٦	٥
زيت الفول السوداني	٩,٥	
زيت القطن	٧,٥	
زيوت نباتية	٧ – ١٢	
زيوت معدنية ثقيلة	١٠ – ١٠,٥	٤
زيوت معدنية خفيفة	١٠ – ١٢	٤
بارافين	١٠	٤

جـ– كمية العامل الاستحلابي

إن حساب نسبة كل من العاملين الاستحلابيين في المزيج لا يكون كافيا. إذ يجب معرفة الكمية التي يجب استعمالها من مزيج هذين العاملين لتحضير المستحلب.

تتعلق هذه الكمية بتركيز الطور المبعثر في المستحلب، وبنعومة الأجزاء الناتجة في أثناء تحضير المستحلب. وذلك لكي تكون الكمية المستعملة كافية لتغطية كامل سطح الفصل بين طوري المستحلب.

من الناحية العملية، تستعمل كمية من مزيج العوامل الاستحلابية تعادل ١٠% تقريبا من كمية الطور الزيتي لتحضير مستحلبات سائلة من نمط ز / م.

لنعد إلى مثالنا السابق ولنفرض أن المستحلب يحتوي على ٤٠ غ من زيت البارافين وكمية كافية من الماء للحصول على ١٠٠ مل من المستحلب.

في هذه الحالة، يستعمل ٤ غ من مزيج السبان ٦٠ والتوين ٦٠ بحيث تكون كمية السبان ٦٠ = ١,٧٢٤ غ (٤٣,١ %)، وكمية التوين ٦٠ = ٢,٢٧٦ غ (٥٦,٩ %).

في حالة تحضير مستحلبات من نمط م / ز، من الضروري استعمال كميات من العوامل الاستحلابية أكبر من الكميات المستعملة في حالة مستحلبات من نمط ز / م . وذلك بسبب الحماية الفراغية الضعيفة التي تؤمنها الجذور المحبة للزيت لجزيئات العامل الاستحلابي في سطح الفصل.

٢-٥-٢- تحديد التركيب باستعمال العوامل الفعالة سطحياً مع مواد مزيدة للزوجة

من الصعب جداً تحضير مستحلبات ثابتة باستعمال العوامل الفعالة سطحياً وحدها إذا كانت نسبة الطور المبعثر في المستحلب قليلة (أقل من ١٥ – ٢٠ %). لأن مثل هذه المستحلبات تكون قليلة اللزوجة نسبياً مما يجعل من السهل تقشد (أو ترسب)الأجزاء المبعثرة. بينما تكون المستحلبات المركزة قليلة التقشد بسبب لزوجتها الناتجة من التأثيرات المتبادلة الموجودة بين الأجزاء (انظر: ٢-٣-٣).

من الضروري إذن، في حالة المستحلبات ذات النسبة القليلة من الطور المبعثر، مشاركة العوامل الفعالة سطحيا بعامل يزيد من لزوجة الطور المستمر للمستحلب مما يؤخر أو يمنع التقشد (أو الترسب) وينقص من احتمال اندماج القطيرات.

في هذه الحالة، من الممكن إنقاص كمية مزيج العوامل الفعالة سطحياً التي تدخل في تركيب المستحلب بحيث تصبح بحدود ٢ – ٣ % تقريبا من كمية الطور المبعثر.

لا تقتصر إضافة العوامل المزيدة للزوجة على المستحلبات الممددة، وإنما تضاف أيضاً إلى المستحلبات ذات النسبة العالية من الطور المبعثر لزيادة ثباتها. إلا أن كميتها في هذه الحالة تكون بالطبع أقل من الكمية المستعملة في حالة المستحلبات ذات النسبة القليلة من الطور المبعثر.

سنأخذ فكرة عن العوامل المزيدة للزوجة وطرائق استعمالها في بحث المعلقات (انظر: ٣-٣-٢).

٢-٥-٣- طرائق تحضير المستحلبات

يمكن تحضير المستحلبات بطرائق عدة، اعتمادا على طبيعة مكونات المستحلب وعلى الأجهزة المتوفرة. فعلى نطاق صغير وفي الصيدلية أو المخبر يمكن استعمال الهاون

والمدقة لتحضير كميات صغيرة من المستحلبات. أما على نطاق واسع، فلا بد من استخدام أجهزة مزج خاصة، سنذكر مبادئ عملها فيما بعد.

٢-٥-٣-١- ترتيب إضافة مكونات المستحلب

من الممكن أن تتم إضافة مكونات المستحلب وفق طريقتين أساسيتين:

الطريقة الأولى:

تعتمد هذه الطريقة على إضافة الطور المبعثر الحاوي على العامل الاستحلابي الذي ينحل فيه، شيئاً فشيئاً ومع التحريك المستمر، إلى الطور الخارجي الذي يحوي العامل الاستحلابي الآخر الذي ينحل فيه. (مثلاً، العوامل الاستحلابية من زمرة السبان تنحل في الزيت، والعوامل الاستحلابية من زمرة التوين تنحل في الماء).

تُتبع هذه الطريقة دائما في الحالة التي يتشكل فيها العامل الاستحلابي في المستحلب في أثناء التحضير. كتشكل الصوابين وتوزعها في سطح الفصل عند إضافة الطور الزيتي، الحاوي على الحموض الدسمة (حمض الزيت، حمض الشحم، ...)، إلى الطور المائي الحاوي على المادة القلوية (صود، بوتاس، ثلاثي ايتانولامين).

كما ينصح باتباع هذه الطريقة عند تحضير مستحلبات من نمط م / ز ، وذلك تجنبا لحادثة انقلاب نمط المستحلب في أثناء التحضير . في هذه الحالة، يجب أن تتم إضافة الطور المائي المبعثر ببطء وبانتظام. وتتم الإضافة قطرة فقطرة في حالة المستحلبات المركزة التي تكون نسبة الطور المائي المبعثر فيها أكثر من ٢٥% (ن> ٠,٢٥).

الطريقة الثانية:

تخصص هذه الطريقة بعامة لتحضير مستحلبات من نمط ز / م. وتعتمد على وضع مزيج العوامل الاستحلابية (السبان والتوين مثلاً) في الطور الزيتي الذي يضاف إليه الطور المائي مع التحريك. تعطي هذه الطريقة، والتي تسمى بطريقة انقلاب الطور، نتائج أفضل من الطريقة الأولى في حالة تحضير هذا النمط من المستحلبات لأن كمية العوامل الاستحلابية كلها تكون موجودة في الطور المبعثر طوال مدة إضافة الطور المائي.

عندما يتضمن تركيب المستحلب عاملا مزيدا للزوجة، يفضل أن يضاف ذلك العامل إلى المستحلب فور انتهاء تحضيره بشكل مبعثر مركز باستعمال كمية قليلة من الطور المستمر. وذلك لكي تبقى لزوجة الجملة في حدودها الدنيا في أثناء عملية الاستحلاب. لأن تبعثر السوائل يكون أسهل كلما كانت لزوجتها قليلة.

لا ينطبق ذلك في حالة المواد المضافة التي لا تزيد بشكل ملحوظ من لزوجة الجملة في درجة الحرارة التي يتم فيها الاستحلاب (حالة الشموع والأغوال الدسمة المستعملة في تحضير الكريمات مثلا).

٢-٥-٣-٢- درجة حرارة التحضير

يؤدي ارتفاع درجة الحرارة إلى انخفاض التوتر السطحي للسوائل، وبالتالي إلى التوتر في سطح الفصل بين طوري المستحلب. الأمر الذي يسهل عملية الاستحلاب.

إلا أن القدرة الحركية للقطيرات المتشكلة في أثناء الاستحلاب تزداد كلما كانت درجة الحرارة مرتفعة. مما يزيد من احتمال التصادم فيما بينها وبالتالي احتمال اندماجها.

لذلك تنتخب درجة الحرارة التي يتم فيها تحضير المستحلب في ضوء سهولة انحلال العوامل الاستحلابية في طوري المستحلب، ودرجة انصهار المواد الدسمة الصلبة التي تدخل في تركيب المستحلب (٦٠° - ٧٠°م). ويجب ألا تبقى درجة الحرارة بهذه القيمة إلا خلال الزمن الضروري للاستحلاب. ويتم تبريد المحضر بعد ذلك بالتدريج.

٢-٥-٣-٣- التحريك

لا بد، في أثناء تكون المستحلب، من إجراء تحريك شديد يعمل على تجزئة الطور الداخلي. إلا أن هذا التحريك يجب ألا يستمر بعد ذلك. فقد لوحظ أن الاستمرار في التحريك بعد مدة محددة (المدة الفضلى) لا يؤدي إلى إنقاص أبعاد الأجزاء المبعثرة.

عندما يتم تحضير المستحلب في أجهزة مزجة ذات سكاكين أو فراشات يزداد السطح النوعي للمستحلب كلما ازدادت سرعة الدوران وازداد قطر الخلاط ونقص قطر الوعاء.

وعندما تكون شروط التحضير كلها متشابهة، فإن السطح النوعي للمستحلب يزداد كلما كان الفرق بين كثافتي طوري المستحلب كبيراً. إذ كلما اختلفت كثافتا السائلين كانت سرعتهما، المكتسبة في أثناء التحريك، مختلفة. مما يسهل تجزئة القطيرات.

توجد أنواع عديدة جداً من الأجهزة المازجة تختلف استطاعتها باختلاف الحجم المراد تحضيره. ويجب أن يكون حجم المستحلب مناسباً لسعة المازج المستعمل.

من الصعب تحضير كميات قليلة من المستحلب (أقل من ١٥٠ – ٢٠٠ مل) باستخدام الأجهزة المازجة المعروفة. في هذه الحالة، يلجأ إلى استخدام الهاون، أو استخدام مخلط مناسب يغمر في المحضر ويسمح بتحضير كميات صغيرة.

من المهم جداً ألا يسبب التحريك إدخال كميات كبيرة من الهواء إلى المستحلب في أثناء التحضير. لأن كميات الهواء التي تدخل في كتلة السائل تشكل طوراً مبعثراً خاصاً بها يستهلك قسماً من العامل الاستحلابي الذي تتوزع جزيئاته في سطح الفصل بين السائل وفقاعات الهواء المتكونة. إضافة إلى ذلك، من الممكن أن تتشكل رغوة غزيرة ثابتة تعيق عملية تعبئة المحضر.

إذا أدى جهاز التحريك المستخدم إلى ظهور دوامة على سطح السائل فإنه يسبب إدخال كميات كبيرة من الهواء، سواء كان المازج من نمط المروحة أم من نمط العلفة (الحالتان آ و ب من الشكل ١٩).

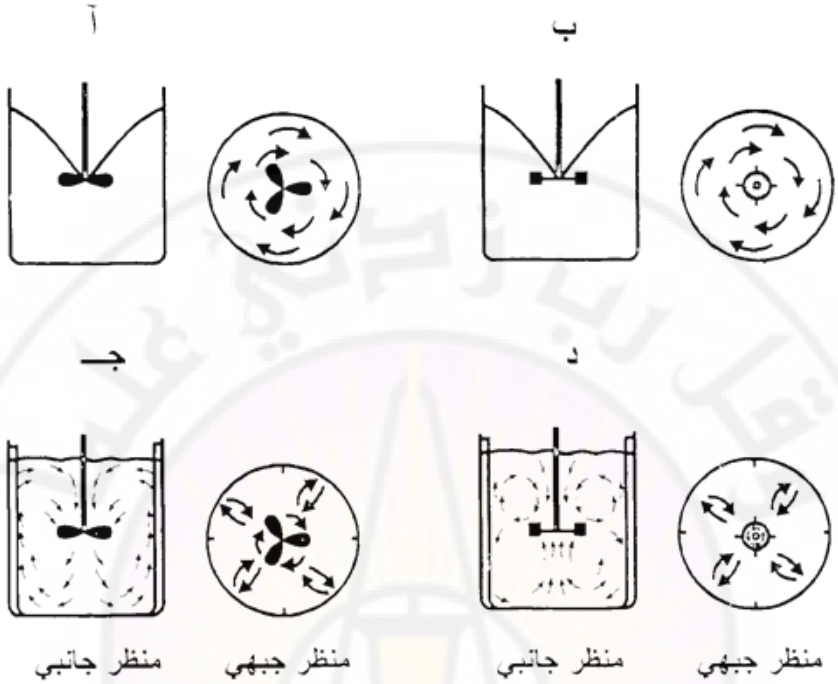
لتجنب هذه الظاهرة، يستخدم حوض أو وعاء مزود بحواجز على محيطه الداخلي مما يغير جذرياً من حركة السائل في الوعاء في أثناء التحريك (الحالتان جـ و د من الشكل ١٩).

٢-٥-٣-٤- المجانسة

تعتمد المجانسة على إجبار مزيج سائلين على المرور خلال ثقوب ذات أبعاد صغيرة بتأثير قوة ضغط كبيرة. تطبق هذه العملية عندما يرغب في الحصول على مستحلبات ناعمة تكون أبعاد أغلب قطيراتها أقل من مكرومتر.

يوجد نوعان من المجانسات:

- المجانسات ذات الصمامات (الشكل ٢٠).



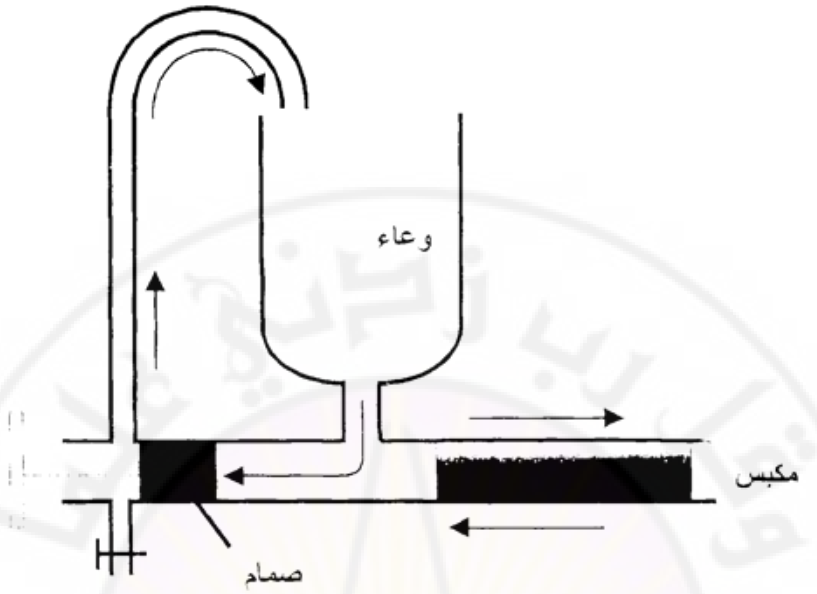
الشكل ١٩

• المجانسات الدوارة (الشكل ٢١).

تتألف المجانسات ذات الصمامات من وعاء لوضع المستحلب المراد مجانسته، ومن اسطوانة يتحرك فيها مكبس، ومن صمام يحتوي على مسام أو ثقوب دقيقة (الشكل ٢٠).

يعمل المكبس في أثناء حركته على سحب كمية من المستحلب إلى الاسطوانة ثم يعمل على دفع هذه الكمية بقوة كبيرة باتجاه الصمام ، فيجبر المستحلب على المرور عبر المسام الموجودة بين الصمام وجدران الاسطوانة مما يعمل على تجزئة القطيرات المبعثرة الكبيرة.

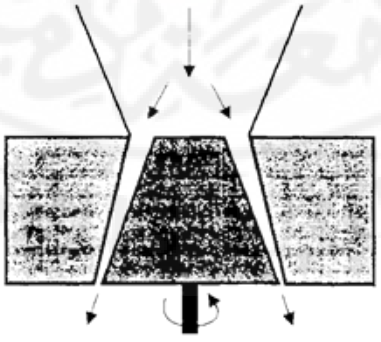
تتم المجانسة في المجانسات الدوارة، والتي تسمى بالطواحين الغروانية، في حيّز ضيق يوجد بين قرص دوار يدور بسرعة كبيرة وقسم ثابت. تسبب سرعة الدوران الكبيرة وضيق الحيّز الذي يفصل بين القرص الدوار والقسم الثابت تجزئة القطيرات المبعثرة بشكل فعال. يكون القرص الدوار والقسم الثابت بعامة محززا مما يزيد من فعالية التجزئة (الشكل ٢١).



الشكل ٢٠

إلى جانب هذه الأجهزة توجد أجهزة أخرى تستخدم لتحضير المستحلبات وغيرها من الجمل المبعثرة تسمى بغرف التحريك. حيث تغمر تلك الأجهزة في المحضرات المراد بعثرتها، وتسبب تأثيرات الاصطدام والتحريك بتواترات مرتفعة تجزئة الطور المبعثر.

كما تجدر الإشارة إلى إمكانية استخدام الأمواج فوق الصوتية بتواترات تتراوح بين ٢٠٠٠٠ و ٥٠٠٠٠ اهتزازة / ثا لتحضير مستحلبات ناعمة جدا وكثيرة الثبات.



الشكل ٢١

٢-٥-٣-٥- حفظ المستحلبات

تعد المستحلبات وسطاً ملائماً لنمو العضويات الدقيقة وذلك بسبب طبيعة المكونات التي تدخل في تركيبها. لحماية تلك المحضرات من النمو الجرثومي، لا بد قبل كل شيء من اتخاذ الاحتياطات الضرورية لمنع تلوثها بالعضويات الدقيقة. يعتمد ذلك أساسا على استعمال مواد أولية قليلة التلوث ما أمكن. فمن المهم جدا أن تراعى الخصائص الجرثومية للماء المستعمل في التحضير، وكذلك لمختلف المكونات خاصة تلك التي تشكل وسطاً مناسبا لنمو العضويات الدقيقة كالغرواني ات المائية مثلا. كما يجب أن تراعى النظافة التامة بالنسبة للأدوات والأجهزة والأوعية والمعدات .... المستخدمة في مختلف مراحل التحضير والتعبئة.

إضافة إلى ذلك، من الضروري إضافة العوامل الحافظة المناسبة التي تضمن حماية المحضر من العضويات الدقيقة في أثناء تخزينها بعد التحضير.

سنأخذ فكرة عن العوامل الحافظة وعن فعاليتها وتراكيزها وشروط استعمالها في بحثي المحضرات العينية والمحضرات الزرقية.

إلا أنه لا بد من الإشارة هنا إلى بعض العوامل التي تؤثر في فعالية المواد الحافظة المستعملة في المستحلبات، تلك الجمل المبعثرة الحاوية على طور مائي وطور زيتي وعوامل فعالة سطحيا وجزيئات ضخمة تضاف كمواد مزيدة للزوجة.

يجب أن يكون تركيز المادة الحافظة في الطور المائي من المستحلب كافيا لكي تكون تلك المادة فعالة في حماية ذلك المستحلب من نمو العضويات الدقيقة.

من جهة أخرى، يجب أن تكون المادة الحافظة في الطور المائي حرة، أي غير مرتبطة بالجزيئات الضخمة، أو بمذيلات العامل الفعال سطحيا، بشكل معقدات تفقدها فعاليتها لعدم نفوذ تلك المعقدات خلال الغشاء الجرثومي.

لهذا، فإن التركيز الفعال من المادة الحافظة في المستحلب يكون مرتبطا بمعامل توزع تلك المادة بين الطور المائي والطور الزيتي من جهة، وبقدرتها على تشكيل معقدات، غير فعالة تجاه العضويات الدقيقة، مع بعض المكونات الموجودة في المستحلب من جهة أخرى.

كلما كانت قدرة المادة الحافظة على تشكيل معقدات مع بعض المكونات الموجودة في المحضر كبيرة، ازداد التركيز الذي يجب استعماله منها للحصول على فعالية كافية مضادة للعضويات الدقيقة.

وكلما كان معامل توزع المادة الحافظة بين الزيت والماء كبيراً لصالح الزيت، وازداد المقدار الذي يجب إضافته من تلك المادة بحيث يبقى في الطور المائي التركيز الفعال المضاد للعضويات الدقيقة.

في هذه الحالة، تتدخل عوامل أخرى في معامل التوزع كطبيعة الطور الزيتي ونسبته في المستحلب، وطبيعة الطور المائي كاحتوائه على بعض المكونات التي تنقص من معامل توزع المادة الحافظة بين الزيت والماء مثل الغليسرول والبروبيلين غليكول.

في الأحوال كلها، يجب ألا يكون تركيز المادة الحافظة في المستحلب بالمقدار الذي تسبب معه تلك المادة تأثيرات سيئة أو سامة في العضوية (بالنسبة للمحضرات التي توخذ داخلاً). أو تأثيرات تحسسية أو تخريش (بالنسبة للمحضرات ذات الاستعمال الخارجي).

بما أن المواد الدسمة المستعملة في تحضير المستحلبات يمكن أن تتعرض لحوادث التأكسد الذاتي وما ينتج عنه من تفاعلات تغير من خصائص المادة الدسمة وتكسبها طعما ورائحة غير مرغوب فيهما (زنخ المادة الدسمة)، يفضل استعمال المادة المضادة للتأكسد المناسبة لحماية المادة الدسمة من التأكسد.

سنأخذ فكرة عن المواد المضادة للتأكسد وشروط استعمالها في بحث المحضرات الزرقية.

٢-٦- مراقبة المستحلبات

٢-٦-١- تحديد نمط المستحلب

٢-٦-١-١- طريقة التمديد

تعتمد هذه الطريقة على أن المستحلب من نمط ز / م يتصرف كما لو كان مؤلفاً من الماء، أي أنه يمتزج مباشرة مع الماء. فإضافة بضع قطرات من هذا المستحلب إلى الماء يشكل معه مزيجاً متجانساً. أما إذا أضيفت بضع قطرات من هذا المستحلب إلى سائل لا

يمتزج مع الماء كالزيت مثلاً، فإنها لا تمتزج معه وتبقى منفصلة مما يدل على أن الطور الخارجي لهذا المستحلب هو الطور المائي.

وبخلاف هذا فإن المستحلب من نمط م / ز يتصرف كما لو كان مؤلفاً من الزيت، فعند إضافة بضع قطرات من هذا المستحلب إلى الماء تبقى هذه القطرات طافية على سطح الماء دون أن تمتزج معه، بينما تمتزج بضع قطرات من هذا المستحلب مع الزيت مشكلة مزيجاً متجانساً مما يدل على أن الطور الخارجي للمستحلب هو الطور الزيتي.

٢-٦-١-٢- طريقة التلوين

من الممكن أيضا تحديد نمط المستحلب بإضافة بضع قطرات من محلول مادة ملونة منحلة في أحد طوري المستحلب وغير منحلة في الطور الآخر. فأحمر السودان الثالث مثلاً ينحل في الزيت ولا ينحل في الماء. فإذا أضيف محلول هذه المادة الملونة في الزيت إلى مستحلب ما موجود في أنبوب تجربة صغير ورُجّ الأنبوب فإن المستحلب يتلون بلون أحمر متجانس فيما لو كان من نمط م / ز أي إذا كان طوره الخارجي هو الطور الزيتي. أما إذا كان المستحلب من نمط ز / م فلا يبدو تلون واضح نتيجة إضافة هذا الملون.

على العكس، إذا أضيف محلول أزرق المثيلين في الماء مثلاً (أزرق المثيلين مادة ملونة تنحل في الماء ولا تنحل في الزيت)، إلى مستحلب من نمط م / ز لا يبدو تلون أزرق واضح أو متجانس بينما يتلون المستحلب بلون أزرق متجانس إذا كان المستحلب من نمط ز / م .

تبدو هذه الفحوص واضحة جدا بالفحص المجهري للمستحلب الملون. لهذا الغرض، توضع على صفيحة مجهرية قطرة صغيرة من المستحلب المراد معرفة نمطه وتمزج بقطرة صغيرة من محلول المادة الملونة المستعملة، يمتز المزيج بسترة ويفحص تحت المجهر. ففي حالة استعمال أحمر السودان الثالث يبدو المستحلب تحت المجهر بشكل قطرات حمراء مبعثرة في وسط غير ملون إذا كان المستحلب من نمط ز / م، أو بشكل قطرات غير ملونة مبعثرة في وسط ملون بالأحمر إذا كان المستحلب من نمط م / ز.

في حالة استعمال أزرق المتيلين، يبدو المستحلب تحت المجهر بشكل قطرات زرقاء مبعثرة في وسط غير ملون إذا كان المستحلب من نمط م / ز، أو بشكل قطرات غير ملونة مبعثرة في وسط ملون بالأزرق إذا كان المستحلب من نمط ز / م.

٢-٦-١-٣- طريقة نقل التيار الكهربائي

لا يمكن تطبيق الطريقة السابقة في حالة المستحلبات الملونة. لتحديد نمط المستحلب في هذه الحالة يلجأ إلى الطريقة الكيربائية.

فمن المعروف أن الماء، بعكس الزيت، ناقل للتيار الكهربائي. على هذا الأساس، إذا كان الطور المائي للمستحلب هو الطور الخارجي، أي إذا كان المستحلب من نمط ز / م، ينقل هذا المستحلب التيار الكهربائي. على العكس، فإن المستحلب من نمط م / ز أي الذي يكون فيه الزيت هو الطور الخارجي لا ينقل التيار الكهربائي.

٢-٦-٢- تحديد توزع أبعاد الأجزاء

تعطي دراسة أبعاد الأجزاء المبعثرة، أو درجة التبعثر في المستحلب، فكرة واضحة عن ثبات المستحلب في أثناء مدة تخزينه. كما تدل على مدى فعالية الطريقة المتبعة في التحضير، وتسمح بإجراء مقارنة بين مختلف المستحلبات المحضرة بطرائق مختلفة وباستعمال عوامل متنوعة.

من الممكن قياس درجة تبعثر المستحلبات باتباع طرائق عديدة غير أن هذه الطرائق لا تنطبق على المحضرات غير الممددة. لذلك من الضروري تحضير نموذج ممدد من المستحلب المراد فحصه. وبما أن تمديد المستحلب قد يؤثر في بعض الأحيان في ثباته وبالتالي في درجة تبعثره، لا بد من التأكد قبل كل شيء من ثبات المستحلب وعدم تغيره عند تحضير النموذج وتمديده.

نوجز فيما يأتي أهم الطرائق المتبعة في القياس:

٢-٦-٢-١- الطريقة المجهرية

تسمح هذه الطريقة بقياس الأجزاء المبعثرة وتصنيفها بملاحظة نموذج من المستحلب

الممدد تحت المجهر مباشرة. غير أنها طريقة بطيئة ومتعبة. ويسهل استخدام التصوير المجهري هذه العملية لأنه يسمح بتكبير الأجزاء المبعثرة وقياسها وتصنيفها باستخدام أجهزة نصف أوتوماتيكية.

إن قياس وتصنيف ٥٠٠ قطيرة تقريبا يكفي لإنشاء منحنى توزع كامل لقطيرات المستحلب المفحوص.

عندما تكون أبعاد الأجزاء قريبة من قيمة طول موجة الضوء الوارد، تظهر هالات حول القطيرات مما يجعل من الصعب تقدير أقطارها بدقة. لذلك لا يكون قياس الأجزاء الصغيرة (أقل من ٢ مكرومتر) دقيقا بصورة كافية باتباع الطريقة المجهرية.

٢-٦-٢-٢- الطريقة الضوئية

من الممكن قياس أبعاد الأجزاء المبعثرة أيضا بوساطة طرائق ضوئية تعتمد إما على تحديد نقص شدة الضوء فور نفوذه عبر المبعثر الممدد، وإما على تحديد تغيرات تواتر الضوء الذي تحرفه الأجزاء المبعثرة بصورة عمودية على الشعاع الوارد.

تقتصر هذه الطرائق على قياس البعد الوسطي للأجزاء المبعثرة دون أن تسمح بتقدير توزع أبعاد هذه الأجزاء.

من الأجهزة الحديثة في هذا المجال نذكر الجهاز المسمى (Nano-Siser®) (جهاز قياس الأبعاد من رتبة النانومتر) الذي يسمح بقياس البعد الوسطي للأجزاء، في نموذج ممدد من المستحلب أو المعلق التي تتراوح أبعادها بين ٠,٠٤ و ٣ مكرومتر.

تعتمد طريقة القياس في هذا الجهاز على الحركة البراونية للأجزاء المبعثرة، وعلى تغيرات تواتر الشعاع الذي تحرفه هذه الأجزاء بزاوية قدرها ٩٠°.

فالأجزاء التي تحرف الشعاع الوارد تكون في حالة حركة اهتزازية متواصلة وغير منتظمة بسبب الحركة البراونية. ومن المعروف أن تواتر هذه الاهتزازات يزداد كلما صغرت أبعاد الأجزاء.

أي أن تواتر الشعاع المنحرف يتغير تبعا لذلك باستمرار وبدلالة حركة الأجزاء أي أبعادها.

يقيس الجهاز تواترات الشعاع المنحرف بزاوية ٩٠°، ويحسب البعد الوسطي الموافق للأجزاء المبعثرة.

إضافة إلى ذلك، يعطى الجهاز فكرة عن درجة تبعثر المستحلب أو المعلق المفحوص وإن كان لا يسمح بتحديد دقيق لتوزع أبعاد الأجزاء في المحضر.

٢-٦-٢-٣- الطريقة الإلكترونية

من الممكن تحديد توزع الأجزاء المبعثرة في المستحلبات باستخدام الأجهزة الإلكترونية لقياس أبعاد الأجزاء كعداد كولتر مثلا. تصل حدود هذا الجهاز إلى قياس أجزاء بأبعاد تقارب ٠,٧ مكرومتر.

٢-٦-٣- تحديد الخصائص الانسيابية

من المهم جدا مراقبة الخصائص الانسيابية للمستحلب. لأن تغير هذه الخصائص، في أثناء عمليات التحضير أو التخزين، يمكن أن يجعل المستحلب غير مناسب للاستعمال المخصص له (سهولة إعطاء المستحلب عن الطريق الحشوي، إمكانية تناول مقادير دوائية متساوية، سهولة وانتظام تعبئة الأوعية، سهولة الامتداد على الجلد، ....).

إضافة إلى ذلك، تعتبر مراقبة الخصائص الانسيابية من الوسائل الحساسة التي تعطي فكرة واضحة عن كل تغير يطرأ على المحضر بسبب تغير الخصائص الفيزيائية الأساسية كأبعاد الأجزاء وظاهرة تجمعها.

توجد طرائق عديدة لتحديد الخصائص الانسيابية، يمكن الرجوع إليها في بحوث الكيمياء الفيزيائية، كمقياس اللزوجة الشعري، ومقياس اللزوجة ذي الكرات، ومقياس اللزوجة الدوار .... .

٢-٦-٤- الفحوص المسرعة

يلجأ بعض الدارسين إلى إجراء فحوص مسرعة على المستحلبات بقصد التنبؤ عما سيطرأ عليها من تغيرات بعد مدة طويلة من التخزين في الشروط الطبيعية.

من هذه الفحوص المسرعة تعريض المستحلبات إلى درجات حرارة مرتفعة نسبيا (٤٠° - ٦٠°)، واستخدام فوق التنبيذ. ففي ضوء نتائج هذه الفحوص تقدر المدة التي يبقى فيها المحضر ثابتا عندما يكون في شروط تخزين طبيعية.

غير أنه من الصعب تكوين فكرة صحيحة عن ثبات المستحلب باتباع مثل هذه الفحوص. إذ تبين أن فوق التنبيذ يمكن أن يؤدي إلى نتائج خاطئة. بينما يمكن أن يسمح التنبيذ المعتدل بأخذ فكرة عن ثبات المستحلب المفحوص بدلالة التفكك الناتج.

كما أن تعريض المستحلبات إلى درجات حرارة مرتفعة، يمكن أن يؤدي إلى تغيرات فيزيائية وإلى تخرب كيميائي لطبقة العامل الاستحلابي المتوضعة في سطح الفصل مما يسبب انكسار المستحلب. بينما لا يحدث ذلك عندما يكون المحضر في شروط التخزين الطبيعية.

أما فحوص الثبات التي تجرى في درجات منخفضة من الحرارة فهي أكثر أهمية، خاصة إذا كانت المحضرات مخصصة لأن تحفظ في الثلاجة أو أن تنقل في شروط تعرضها للبرودة.

عندما يتعرض مستحلب من نمط ز / م للتجمد، تتشكل بلورات من الجليد في الطور المستمر تدفع الأجزاء المبعثرة في قنيوات، تضيق شيئاً فشيئاً، من السائل غير المتجمد الذي يزداد فيه تركيز الكهارل وغيرها من الأملاح المنحلة. يسبب ازدياد بلورات الجليد اندماج القطيرات أو تجمعها وذلك حسب درجة مقاومة طبقة العامل الاستحلابي في سطح الفصل.

كما يمكن أخذ فكرة عن ثبات المستحلب من عدد المرات التي يخضع فيها المستحلب إلى عمليتي التجمد وإزالة التجمد قبل أن يتعرض للتخرب.

إلى جانب هذه الفحوص، لا بد من دراسة ثبات المستحلب في شروط التخزين الطبيعية لتكوين فكرة صحيحة عن المدة التي يبقى فيها المستحلب صالحاً للاستعمال.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الجمل المبعثرة الصيدلانية
Systèmes dispersés

الفصل الثالث

المعلقات Suspensions

٣-١- تعريف

يمكن تعريف المعلقات الدوائية بأنها محضرات تكون فيها المادة الفعالة بشكل أجزاء دقيقة مبعثرة بشكل متجانس في السواغ السائل (الطور المستمر) الذي تبدي فيه المادة الفعالة درجة دنيا من الانحلال.

إما أن يكون المعلق الدوائي جاهزا مباشرة للاستعمال، حيث تكون المادة الفعالة مبعثرة في السواغ بوجود أو بدون وجود مواد مساعدة إضافية.

وإما أن يكون بشكل مسحوق، أو مزيج مساحيق، جاف يضاف إليه السواغ السائل عند الاستعمال. ويكون هذا النمط من المستحضرات بعامة عبارة عن مزيج مساحيق يتضمن المادة الفعالة والمواد المساعدة الإضافية كالعوامل المعلقة والمبعثرة والحافظة ...، يضاف إليه، قبل الاستعمال مباشرة، الكمية المحددة من السواغ السائل (الماء المقطر عادة) مما يعطي، بعد الرج للتجانس، المعلق الدوائي الملائم للاستعمال. يلجأ إلى هذا النمط من المستحضرات في حالة المواد الفعالة غير الثابتة لفترة طويلة في وسط مائي، كمستحضرات مضادات الحيوية مثلاً.

فالمعلقات كما هو الحال في المستحلبات عبارة عن جمل غير متجانسة مكونة من طورين. إلا أن الطور المبعثر في المعلق يتألف من أجزاء صلبة صغيرة مبعثرة ضمن الطور السائل المستمر.

تختلف المعلقات عن المستحلبات بالنقاط الرئيسية الآتية:

آ- يكون الطور الداخلي في المعلق مؤلفاً من مادة صلبة مبعثرة بشكل أجزاء دقيقة ضمن الطور الخارجي السائل الذي يمكن أن يكون مائياً أو زيتيا. غير أنّ معظم المعلقات الصيدلانية هي معلقات مائية.

ب- في اغلب الحالات، يكون الطور الداخلي مجزأ قبل البدء بعملية تحضير المعلق. مما يوجب معرفة درجة نعومة مسحوق المادة الصلبة المراد بعثرتها.

ج- لا تتغير أبعاد الأجزاء الصلبة المبعثرة في أثناء تخزين المعلق. لان مثل هذه الأجزاء لا تتعرض لحادثة الاندماج التي تتعرض لها القطيرات المبعثرة في حالة المستحلبات. وان كانت تلاحظ في بعض الأحيان ظاهرة ازدياد حجم الأجزاء المبعثرة في أثناء التخزين كما سنرى فيما بعد.

٣-٢- ميزات المعلق الفموي

للمعلقات الدوائية ميزات عديدة منها:

- أن بعض الأدوية لا تكون ثابتة كيميائيا عندما تكون بحالة محلول، إنما تكون ثابتة بحالة معلق. وفي هذه الحالة، يؤمن المعلق الفعالية الدوائية المنوطة بالمادة الفعالة والثبات الكيميائي لهذه المادة في المعلق.
- يكون الدواء السائل أسهل تناولا من الدواء الصلب. وقد يكون تناول الدواء الصلب متعذراً بالنسبة لبعض المرضى (رضع، أطفال، كبار السن).
- إمكانية إخفاء الطعم غير المقبول للمادة الفعالة عندما تكون بشكل أجزاء معلقة غير منحلة. وقد تم في هذا المجال تطوير نوعي لجعل بعض المواد الدوائية سيئة الطعم بطعم مقبول. وذلك بتحضير الشكل غير المنحل من هذه المواد وتعليقه في السواغ السائل لإعطاء معلق دوائي طيب المذاق. وخير مثال على ذلك، التغلب على الطعم غير المقبول لمادة الكلورامفينيكول بتحضير فحلات الكلورامفينيكول غير المنحلة وجعلها في معلق دوائي مستساغ الطعم.

إضافة إلى ذلك، من الممكن استخدام المنكهات المناسبة لإعطاء المعلقات الدوائية الطعم المفضل.

٣-٣- الخصائص المطلوبة في المعلق الصيدلاني

هناك العديد من الاعتبارات في تطوير وتحضير المعلق الصيدلاني الممتاز. فبالإضافة إلى الفعالية العلاجية، والثبات الكيميائي لمكونات الصيغة، والرونق الجمالي للمستحضر (الخصائص المطلوبة في جميع المستحضرات الصيدلانية) فإن عددا من الخصائص الأخرى يجب أن يتصف بها المعلق الصيدلاني:

١- سهولة البعثرة بعد خض الوعاء بلطف حتى يسمح بتناول مقادير دوائية متساوية في كل مرة.
٢- أن تكون خصائص المعلق بحالة تجمع الأجزاء (الحالة التي يبقى فيها المعلق ثابتا خلال فترة طويلة)، معادلة لخصائصه عند تحضيره أو بعد بعثرته.
٣- أن ينساب المعلق من عبوته بسهولة وانتظام.

وسيتم بشكل مختصر بحث هذه الخصائص الرئيسية للمعلق، والتي تعتمد على طبيعة الطور المبعثر، ووسط التبعثر، والمواد الصيدلانية المضافة.

٣-٤- الثبات الفيزيائي للمعلقات

إن العوامل التي تؤثر في الثبات الفيزيائي للمعلقات هي، بصورة أساسية، العوامل نفسها التي سبق ذكرها عند دراسة ثبات المستحلبات. غير أن الطرائق المتبعة في تحضير معلقات ثابتة لا تكون متشابهة دائما مع الطرائق المتبعة في تحضير المستحلبات.

٣-٤-١- التبلل (درجة التبلل)

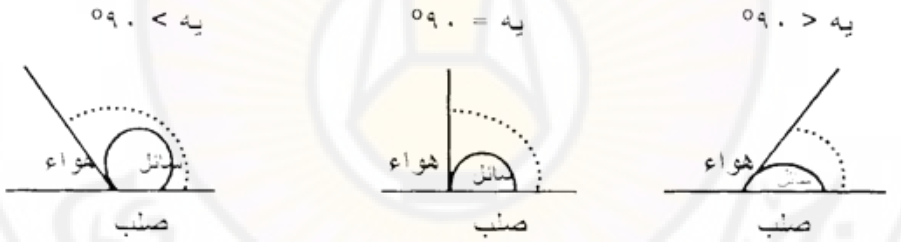
يمكن أن تظهر أول علامة من علامات عدم التجانس، عند إضافة الأجزاء الصلبة إلى الطور السائل، عندما تكون تلك الأجزاء قليلة التبلل بالطور السائل. إذ يمكن أن يؤدي نقص تبلل الأجزاء بالسائل المستمر إلى طفو هذه الأجزاء على سطح السائل عندما يكون التوتر في سطح الفصل بين المادة الصلبة والسائل (تو ص/س)، أكبر من التوتر في سطح الفصل بين المادة الصلبة والهواء (تو ص/هـ).

في هذه الحالة، لا يستطيع السائل إزاحة الهواء الملتصق بسطح الأجزاء الصلبة مما يجعل الأجزاء بكثافة ظاهرية أقل من كثافة السائل.

تحدث هذه الظاهرة بخاصة عند إضافة مواد نفورة من الماء إلى وسط مائي (نخلات الكلورامفينيكول، السلفاميدات، الكبريت.....)، أو عند إضافة مواد محبة للماء إلى وسط زيتي (أكسيد التوتياء، فحمات الكلسيوم.....).

ولا تحدث تلك الظاهرة بعامة عند تحضير معلقات مائية لمواد محبة للماء (تحت ازوتات البزموت، تحت فحمات البزموت، أكسيد أو هيدروكسيد أو فحمات المغنيزيوم، فحمات الكلسيوم، أكسيد أو هيدروكسيد الألمنيوم، أكسيد التوتياء، الكالامين.....)، أو عند تحضير معلقات زيتية لمواد نفورة من الماء.

يمكن تقدير درجة التبلل بتحديد مقدار الزاوية التي يشكلها مماس قطرة السائل مع سطح المادة الصلبة. إذ إن درجة تبلل الأجزاء الصلبة بالطور السائل تكون قليلة كلما كانت زاوية التماس (يه) كبيرة (الشكل ١).

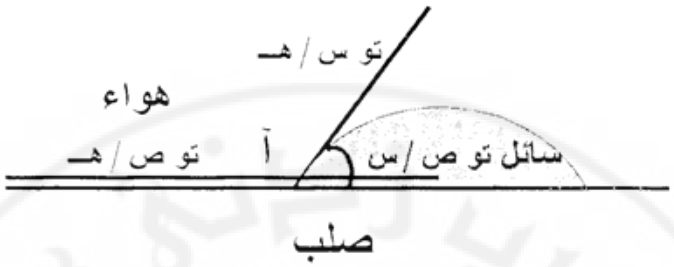


الشكل ١

يتبين من الشكل (١) أن درجة تبلل الأجزاء الصلبة بالطور السائل تكون قليلة كلما كانت زاوية التماس (يه) الحاصلة بين سطح المادة الصلبة ومماس قطرة السائل، كبيرة. في جملة ثلاثية (غاز – صلب – سائل) كتلك الجملة الممثلة بالشكل (٢) تكون النقطة ا خاضعة لتأثير ثلاث قيم للتوتر في سطح الفصل:

- التوتر في سطح الفصل بين السائل والهواء (تو ـ ر / هـ).
- التوتر في سطح الفصل بين المادة الصلبة والسائل (تو صـ / ر).

- التوتر في سطح الفصل بين المادة الصلبة والهواء (تو ص / هـ).



الشكل ٢

عند حدوث التوازن تكون النقطة آ ساكنة، أي أن:

$$\text{تو}_{ص/هـ} = \text{تو}_{ص/س} + \text{تو}_{س/هـ} \cdot \text{تجب يه} \quad \ldots\ldots \quad (١)$$

من جهة أخرى، تحدد قوة التصاق السائل بالمادة الصلبة (ق ص / س) وفق العلاقة الآتية:

$$\text{ق}_{ص/س} = \text{تو}_{ص/هـ} + \text{تو}_{س/هـ} - \text{تو}_{ص/س} \quad \ldots\ldots \quad (٢)$$

حيث: ق ص / س - قوة الالتصاق بين المادة الصلبة والسائل، أي القوة الضرورية لفصل ١ سم^٢ من سطح الفصل بين المادة الصلبة والسائل وتشكيل سطحي فصل:

صلب - هواء و سائل - هواء

بتعويض تو ص / هـ في العلاقة (٢) بقيمتها من العلاقة (١) ينتج:

$$\text{ق}_{ص/س} = \text{تو}_{س/هـ} + \text{تو}_{س/هـ} \times \text{تجب يه} \quad \ldots\ldots \quad (٣)$$

و منه:

$$ق_{ص/س} = تو_{س/هـ} (١ + تجب يه) ..... (٤)$$

من العلاقة الأخيرة نلاحظ الحالات الآتية:

- عندما يكون $ق_{ص/س} = تو_{س/هـ}$ يكون تجب يه = الصفر أي أن يه = ٩٠°.
- عندما يكون $ق_{ص/س} < تو_{س/هـ}$ يكون تجب يه سالبا أي أن يه > ٩٠°.
- عندما يكون $ق_{ص/س} > تو_{س/هـ}$ يكون تجب يه موجبا أي أن يه < ٩٠°.

يستنتج من ذلك أن إضافة مادة تخفض قيمة التوتر في سطح الفصل بين السائل والهواء ($تو_{س/هـ}$)، أي التوتر السطحي للسائل، تنقص من قيمة زاوية التماس وتسهل بالتالي تبلل المادة الصلبة. من الممكن مثلا إضافة التوين ٨٠ عندما يكون الطور السائل مائيا، أو السبان ٨٠ عندما يكون الطور السائل زيتيا.

لا يحدث تبلل كامل للأجزاء الصلبة إلا عندما يصبح التوتر في سطح الفصل بين المادة الصلبة والسائل ($تو_{ص/س}$) أصغر من التوتر في سطح الفصل بين المادة الصلبة والهواء ($تو_{ص/هـ}$) على كامل سطح الفصل بين المادة الصلبة والسائل.

تتحقق هذه الحالة عندما تتكون طبقة وحيدة الجزيئات من المادة الفعالة سطحيا في كامل سطح الفصل بين الطورين.

تتعلق الكمية الضرورية من العامل الفعال سطحيا لتحقيق هذه الغاية إذا بقيمة السطح النوعي للمادة المبعثرة. فكلما كان السطح النوعي كبيرا ازدادت الكمية التي يجب إضافتها من العامل الفعال سطحيا. غير أن الكمية المستعملة من العامل الفعال سطحيا يجب أن تكون مدروسة بدقة لأنها تؤثر بشدة في الثبات الفيزيائي للمعلق.

٣-٤-٢- سرعة ترسب الأجزاء في المعلقات

إذا كانت ظاهرة طفو الأجزاء لا تحدث في كل الحالات، فإن حوادث الترسب تعتبر ظاهرة عامة في المعلقات. فالأجزاء الصلبة المبعثرة في وسط سائل، والتي تكون بصورة عامة ذات كثافة أعلى من كثافة السائل ، تميل إلى الترسب بتأثير الثقالة.

إن العوامل المتعددة التي تتدخل في معدل سرعة ترسب الأجزاء من المعلق تتجسد في علاقة ستوكس Stokes:

$$\text{سر} = \frac{\text{ق}^{2} \times (\text{ك}_{1} - \text{ك}_{2}) \times \text{ث}}{١٨ \text{ لز}_{.}}$$

حيث: سر = سرعة الترسب

ث = ثابتة الجاذبية الأرضية

ق = قطر الأجزاء

ك١ = كثافة الأجزاء

ك٢ = كثافة السائل

لز. = لزوجة وسط التبعثر

تمثل علاقة ستوكس حالة مثالية تكون فيها الأجزاء كروية تماما ومتجانسة في المعلق الممدد ودون أي تأثير قد يسبب اضطراب ترسبها، أو أن تتعارض هذه الأجزاء مع الأجزاء شبه المعلقة، ودون جذب فيزيائي أو كيميائي أو ألفة لها مع الوسط المبعثر. ومن الواضح، أن علاقة ستوكس لا تنطبق تماما على المعلقات الصيدلانية العادية التي تكون فيها الأجسام شبه المعلقة غير منتظمة الشكل، وبأقطار مختلفة، وغير كروية الشكل، والتي ينجم عن سقوطها اضطراب وتعارض في التوازن، وتكون مسؤولة أيضا عن مقدار ألفة الأجزاء مع وسط التعليق. ومهما يكن، فإن المفاهيم الأساسية للعلاقة هي لإعطاء المؤشر للعوامل التي تكون مهمة لتعليق الأجزاء ولإعطاء معلومات موثوقة عن الضوابط الممكنة التي يمكن بوساطتها جعل صيغة المعلق ضمن الحدود الدنيا لمعدل ترسب الأجزاء.

ويظهر من المعادلة أن سرعة ترسب الأجزاء المعلقة تكون أكبر في حالة الأجزاء الكبيرة منها في حالة الأجزاء الأصغر، مع بقاء جميع العوامل الأخرى ثابتة. فبإنقاص أبعاد الأجزاء في الطور المعلق تصبح سرعة ترسب الأجزاء أقل.

إن زيادة كثافة الأجزاء المبعثرة في السواغ تزيد من سرعة ترسبها. وبعامة، تكون

كثافة الأجزاء المبعثرة في المعلقات الصيدلانية الفموية، باعتبارها معلقات مائية، أكبر من كثافة السواغ، وهو المظهر المرغوب فيه. لأنه لو كانت الأجزاء أقل كثافة من السواغ فسوف تطفو على السطح، وسيكون من الصعب إعادة توزع الأجزاء الطافية في السواغ بشكل متجانس.

كما تنقص سرعة ترسب الأجزاء بشكل ملحوظ بزيادة لزوجة وسط التبعثر. ويمكن تحقيق ذلك ضمن الحدود العملية. إذ إن المستحضر عالي اللزوجة غير مرغوب فيه بعامة لأنه ينسكب بصعوبة ويعاد تعليقه بصعوبة مماثلة. وبناء عليه فإن الزيادة في لزوجة المعلق يجب أن تكون محدودة تجنبا لمثل هذه الصعوبات.

ويمكن أن تتبدل خصائص لزوجة المعلق ليس فقط باستخدام السواغ، وإنما أيضا بمحتواه من الأجزاء المبعثرة، حيث تزداد اللزوجة كلما زاد محتوى المعلق من الأجزاء المبعثرة.

لذلك يلجأ البعض إلى تطبيق **علاقة كوزني Kozeny** بالنسبة للمعلقات المركزة، معتبراً ظاهرة الترسب ناجمة عن حركة الطور الخارجي السائل عبر مسامية الطور الداخلي الصلب. تحسب سرعة الترسب وفق هذه العلاقة على الشكل الآتي (باعتبار كل الأجزاء المبعثرة في المعلق كروية ومتشابهة):

$$\text{سر} = \frac{\text{ف} \times \text{ث} \times \text{ر}^2}{\text{٩ لز. ثا}} \times \frac{\text{م}^3}{\text{١ - م}}$$

حيث

سر	=	سرعة الترسب
ف	=	الفرق بين كثافتي الطورين
ث	=	الثقالة
ر	=	نصف قطر الأجزاء المبعثرة
لز	=	لزوجة الطور المستمر
ثا	=	ثابتة كوزني وتساوي ٥ تقريبا
م	=	معامل مسامية الطبقة الصلبة
١- م	=	حجم الطور الداخلي

إذا كانت علاقتا ستوكس وكوزني مختلفتين في التفسير الفيزيائي لظاهرة الترسب، فانهما تعطيان مع ذلك نقاطاً متشابهة يمكن الاعتماد عليها وهي:

الفرق بين كثافتي الطورين، وأبعاد الأجزاء المبعثرة، ولزوجة الطور المستمر

لا يكون لعامل الفرق بين كثافتي طوري المعلق تأثيراً كبيراً عندما تكون الأجزاء المبعثرة ذات كثافة منخفضة نسبياً (١.١٠-١,٣٠). وبعامة ، كلما كان الفرق بين كثافتي الطورين صغيراً نقصت سرعة الترسب. وعندما يصل هذا الفرق إلى الصفر (ف = ٠) ينعدم الترسب (سر= ٠). غير أن هذه الحالة لا تتحقق إلا بالنسبة لدرجة حرارة محددة. لأن السوائل تتميز بمعامل تمدد حروري أعلى من المعامل الحروري للمواد الصلبة. وبالتالي فان الفرق بين كثافتي الطورين لا يبقى صفراً عندما يتعرض المعلق لتغيرات في درجة الحرارة في أثناء تخزينه مما يؤدي إلى حدوث الترسب.

بما أن تأثير أبعاد الأجزاء المبعثرة في سرعة الترسب يكون كبيراً، يبدو من المنطقي أن تجعل هذه الأجزاء بأصغر حجم ممكن قبل أو في أثناء تحضير المعلق.

غير أن زيادة سطح الفصل التي تنتج من ذلك تؤدي إلى زيادة القدرة السطحية الحرة للجملة المبعثرة، وبالتالي إلى زيادة التأثيرات المتبادلة بين الأجزاء أو الوسط المستمر. من جهة أخرى، يؤدي إنقاص أبعاد الأجزاء (المادة الفعالة في المعلق) إلى زيادة درجة انحلالها وبالتالي إلى زيادة امتصاصها. الأمر الذي قد لا يتفق مع الغاية العلاجية التي يحضر المعلق من اجلها. لهذا من الضروري، عند تحضير معلق ما، إيجاد توافق مناسب بين الثبات الفيزيائي والتأثير الدوائي وشروط الاستعمال.

يتضح من العلاقتين السابق ذكرهما أن سرعة ترسب الأجزاء تتناسب عكسا مع لزوجة الطور المستمر. فكلما ازدادت لزوجة الطور المستمر نقصت سرعة الترسب.

٣-٤-٢-١- الخصائص الفيزيائية للطور المبعثر في المعلقات

من الممكن أن يكون الاعتبار الأكثر أهمية في بحث المعلقات هو أبعاد أجزاء المواد الصلبة. ففي معظم المعلقات الصيدلانية الجيدة، يكون قطر الأجزاء بين ١ و ٥٠ مكرومتر. وبعامة يتم إنقاص أبعاد الأجزاء بوساطة الطحن الجاف قبل إضافة الطور

المبعثر إلى وسط التبعثر. وإحدى اكثر الطرائق سرعة، وملاءمة، وأقل كلفة في الحصول على مساحيق دوائية ناعمة بأبعاد تتراوح بين ١٠ و ٥٠ مكرومتر هي طريقة السحق المكرومترية، وآلات السحق المكرومترية هي مطاحن الصدم بالاحتكاك عالية السرعة والتي تكون فعالة في تصغير المساحيق إلى الأبعاد المقبولة للمعلقات الفموية والموضعية. وتكون عملية الطحن بالطاقة السائلة، وتدعى أحيانا بالطحن بضغط الماء أو بالطحن المكرومتري وهي فعالة جداً في هذا المجال. ويتم بهذه العملية قص الأجزاء بأبخرة الهواء المضغوط بسرعة عالية في فراغ ملائم معطيا الأجزاء المكرومترية أو فائقة النعومة. وتدفع الأجزاء التي تم تصغيرها ضمن اضطراب شديد بوساطة السرعة الصوتية أو فوق الصوتية لتدفقات الهواء. حيث تثار الأجزاء بسرعات عالية فيتصادم بعضها مع بعض، مما ينجم عنه تكسير هذه الأجزاء وتصغير أبعادها. وقد تستخدم هذه الطريقة في الحالات التي تكون فيها الأجزاء معدة للمعلقات العينية أو الزرقية.

ويمكن أن تنجم الأجزاء التي تكون بمعظمها صغيرة الأبعاد بوساطة طريقة التجفيف بالرذ.

والمجفف الرذاذ عبارة عن قطعة مخروطية الشكل يتم في داخلها رذ محلول الدواء وتجفيفه بسرعة بوساطة تيار من الهواء الجاف الدافئ المار في المخروط. ومن ثم يجمع المسحوق الجاف الناتج. ومن غير الممكن جعل الأجزاء بالأبعاد نفسها بوساطة مجموعة أجهزة بسيطة مثل الهون والمدقة.

وكما يلاحظ من علاقة ستوكس، فإن إنقاص أبعاد الأجزاء المعلقة مفيد من اجل ثبات المعلق حيث أن سرعة الأجزاء الصلبة تتناقص بتناقص أبعادها. وينجم عن نقصان أبعاد الأجزاء معدلات ترسب أبطأ وأكثر تجانسا. غير أنه يجب تجنب إنقاص أبعاد الاجزاء إلى درجة كبيرة، لان الأجزاء الناعمة جدا لديها ميل لتشكيل كتلة متجمعة متراصة على سطح الراسب أو في اسفل الوعاء. ويمكن أن تكون أبعادها أكبر وتكون أقل قابلية للتعليق من حالة المعلق الأصلي. ويمكن أن يكون لشكل الأجزاء المعلقة تأثير في ثبات المستحضر. فقد تبيّن أن الأجزاء الأسطوانية المتماثلة من كربونات الكلسيوم تعطي المعلقات ثباتا أكثر من الأجزاء أبرية الشكل غير المتماثلة من العامل نفسه، حيث أن الأجزاء الابرية تشكل كتلة مترسبة متراصة متماسكة لا يمكن إعادة تعليقها. في حين لا ترتص الأجزاء أسطوانية الشكل في وضعية الاستقرار، لتجنب تشكل الكتلة المتراصة.

ينبغي اتخاذ مقاييس تمنع تكون الأجزاء بشكل بلورات ضخمة أو بشكل كتل. وإحدى الطرائق الشائعة لمنع تماسك الأجزاء الصلبة الصغيرة في المعلق تتم من خلال تشكيل تكدسات قليلة الصلابة أو مهلهلة للأجزاء الصلبة والتي نطلق عليها اسم الكتل المتلبدة أو التندف باعتماد قوى ارتباط بين الأجزاء ضعيفة التماسك نسبيا. ويتشكل بوساطة هذه الأجزاء المتندفة نمط من البنية الشبكية التي تكون مقاومة للترسب التام على الرغم من أن الندف ترسب بسرعة أكبر من الأجزاء الفردية الناعمة. ولهذا تكون أقل ميلا للانضاج من الأجزاء غير التندفية. وتشكل أجزاء الراسب التندفي أبعاد راسب أكبر من الأجزاء غير التندفية، وتسمح تلك البنية المخلخلة للتكدسات بسهولة تحضمها وبسرعة تبعثرها بأقل كمية من الخض.

ويمكن تحضير المعلقات الفموية للدواء ، باستخدام مواد عضارية مثل عجينة البنتونايت الممددة كعامل تندف. فبنية عجينة البنتونايت والمواد العضارية الأخرى المستخدمة لهذا الغرض تساعد أيضاً على التعليق بمساعدتها على دعد الشكل التندفي. وعندما تكون المواد العضارية غير مناسبة كعوامل، كما في معلقات الحقن ، كثيرا ما يتم الحصول على تندف الطور المبعثر بتبديل بهاء المستحضر (عموما إلى الحد الأدنى من انحلالية الدواء). ويمكن للكهارل أيضا أن تفعل كعوامل تندفية، ويتجلى هذا بوضوح بتخفيض التوازن الكهربي بين الأجزاء في الحالة المعلقة وبتشكيل الروابط فيما بينها. وإن الاستخدام الدقيق لتركيز العوامل الفعالة سطحيا المتشردة وغير المتشردة يمكن أن يحرض أيضا تندف الأجزاء في المعلقات ويزيد أبعاد الترسب كما سنرى فيما بعد.

٣-٤-٢-٢- وسط التبعثر

في أحوال كثيرة، كلما كانت المعلقات عالية التندف فإن الأجزاء في المعلقات تترسب بسرعة أيضا لتسهم فيما يمكن أن يطلق عليه المستحضر الصيدلاني الممتاز. ويعيق الترسب السريع المقايسة الدقيقة للجرعات الدوائية. ومن الناحية الجمالية تعطي المستحضرات مظهرا غير مرغوب فيه عند وجود طبقة ضافية على السطح. وفي العديد من المعلقات، تضاف عوامل التعليق إلى وسط التبعثر لتكسبها عليها البنية المساعدة على تعليق الطور المبعثر. ويعد الميتيل سلولوز، والكاربوكسي ميتيل سلولوز، وصمغ

الكزانتان، والبنتونايت من العوامل المستخدمة لجعل وسط التبعثر ثخينا ولمساعدة المستحضر في إبقائه بحالة شبه معلقة، وينبغي القيام ببعض الاختبارات الملائمة عند استخدام مكاثير وغروانيات محبة للماء كعوامل تعليق، وذلك لملاحظة فيما إذا كان لتلك المواد أو لارتباطاتها مع المواد الفعالة أي تأثير آخر غير الذي للمادة الفعالة. ولقد وجد في بعض الأحيان أن ارتباط هذه العوامل مع المواد الفعالة، يقلل من قيمة التوافر الحيوي للدواء أو أنه يصبح بطيئا. أيضا، ينبغي ألا تكون كمية العامل المعلق كبيرة بحيث تجعل المعلق لزجا جدا يتعذر خضه أو سكبه.

يمكن أن يختلف المحتوى الصلب للمعلق المعد للتقديم عن طريق الفم إلى درجة لا بأس بها اعتمادا على جرعة الدواء المنصوح باستخدامها، وعلى حجم المستحضر المرغوب في تقديمه. وأيضا على قابلية وسط التبعثر لحمل تركيز دوائي محدد بحيث يبقى على المظاهر المرغوب فيها من اللزوجة والجريان. وغالبا ما تصمم المعلقات الفموية للبالغين، بحيث تعطى جرعة دواء مفردة بمعيار ٥ مل أو ملعقة شاي صغيرة. وتوضع صيغة معلقات الأطفال بحيث تزودنا بجرعات ملائمة من الدواء تحدد بعدد من القطرات، على أن يرفق المعلق بقطارة عيارية مدرجة، يمكن من خلالها إعطاء القطرات مباشرة في فم الرضيع أو أن تمزج مع جزء قليل من الطعام. ونظرا لكون العديد من المعلقات أدوية صادات حيوية مخصصة للاستخدام لدى الأطفال فهي تحضر بمنكهات، وبمحليات، وبأسس ملونة، لذلك يفضل عادة أن تكون بشكل شرابات، بالرغم من أنها في الواقع معلقات.

٣-٤-٣- تجمع الأجزاء وعدم تجمعها في المعلقات

يعتبر طفو الأجزاء على سطح المعلق ظاهرة مرئية وسريعة للتأثيرات المتبادلة التي تحدث بين الأجزاء المبعثرة في وسط سائل.

عندما تتبعثر أجزاء مادة فعالة نفورة من الماء في وسط مائي أو أجزاء مادة فعالة محبة للماء في وسط لا قطبي، يحدث تجمع شديد لهذه الأجزاء. وذلك بسبب القدرة السطحية الحرة الكبيرة التي تنتج من هذا التبعثر.

يلاحظ من العلاقة العامة التي تعطي القدرة السطحية الحرة بدلالة التوتر في سطح الفصل:

$$\text{قد} = \text{تو}_{\text{س/س}} \times \Delta \text{س}$$

والتي يمثل فيها تو $_{س/س}$ التوتر في سطح الفصل بين المادة الصلبة والسائل، أن القدرة السطحية الحرة لمعلق ما تكون كبيرة كلما كان تو $_{س/س}$ مرتفعاً.

بما أن الأجزاء النفورة من الماء تتميز بقيمة مرتفعة لـ تو $_{س/س}$ عندما تضاف إلى وسط مائي، تكون الجملة المبعثرة الناتجة من ذلك ذات قدرة سطحية كبيرة، وبالتالي غير ثابتة من الناحية الترموديناميكية (كذلك الحال بالنسبة لمعلق أجزاء محبة للماء في وسط زيتي). لكي تكون مثل هذه الجملة ثابتة فإنها تعمل على إنقاص قدرتها السطحية عن طريق إنقاص سطح الفصل بين طوريها. يتمثل نقص سطح الفصل في حالة المعلقات، حيث لا يحدث اندماج بين الأجزاء، بتشكل تجمعات متراصة تعطي للراسب الناتج منظرا حبيبيا (تجمع متراص أو تكتل).

إن خفض قيمة تو $_{س/س}$ ، بإضافة مادة فعالة سطحيا مثلا، ينقص من القدرة السطحية الحرة وتصبح الجملة المبعثرة أقل ميلاً إلى تشكيل تجمعات لإنقاص سطح الفصل.

عندما تغطي جزيئات المادة الفعالة سطحيا كامل سطح الأجزاء المبعثرة، تصبح هذه الأجزاء بشكل منفرد تماماً وتختفي التجمعات كلها. ويكون المعلق الناتج في هذه الحالة معلقاً غير متجمع.

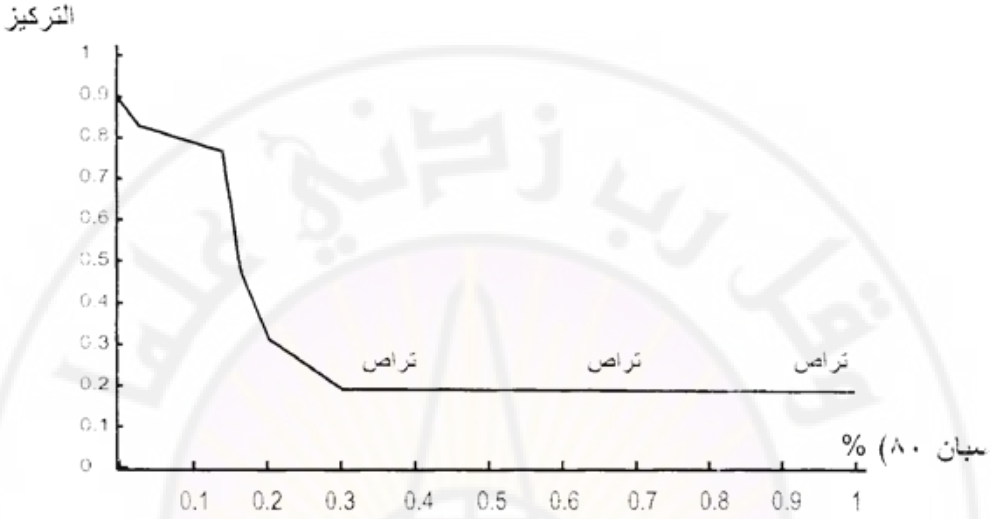
غير أن الأجزاء المنفردة في معلق غير متجمع تترسب بعد مدة، تختلف باختلاف أبعادها، ويؤدي ترسبها إلى تشكل راسب متراص ذي حجم أقل من حجم الراسب الذي تعطيه تجمعات الأجزاء.

يوضح الخط البياني الآتي (الشكل ٣) تأثير تركيز المادة الفعالة سطحيا (السبان ٨٠) في حجم الراسب لمعلق يحتوي على ١٠% من أكسيد التوتياء في زيت البارافين بعد شهر من التخزين:

يلاحظ انه اعتبارا من التركيز ٠,٣% من السبان ٨٠ يصل حجم الراسب إلى حد أدنى يوافق تكون معلق غير متجمع. يتميز هذا المعلق بتشكل راسب صلب تصعب جدا إعادة بعثرته عند الرج الشديد للمحضر.

من الضروري إذا ألا يصل تركيز المادة الفعالة سطحيا إلى الحد الذي يجعل الأجزاء بشكل منفرد. وأن يكون بالمقدار الذي يسمح للأجزاء بتكوين تجمعات شبكية تعطي راسبا هشا ذا حجم كبير من السهل جدا إعادة بعثرته بالرج (معلقات متجمعة). يتعلق التركيز

الذي يجب استعماله من المادة الفعالة سطحياً لإحداث حالة تجمع مناسبة بأبعاد الأجـــزاء المبعثرة. أي باتساع سطح الفصل الذي تتوزع عليه جزيئات المادة الفعالة سطحياً.



الشكل ٣

من الممكن عيانياً التمييز بين معلق غير متجمع ومعلق متجمع. فالأجزاء الصلبـــة في المعلقات غير المتجمعة تكون بشكل منفرد، وتتعلق سرعة ترســـبها بعـــدد مـــن العوامل المذكورة في علاقة ستوكس. إذ تترسب الأجزاء الكبيرة بسرعة أكـــبر مـــن سرعة ترسب الأجزاء الأصغر منها. وتشكل الأجزاء الصغيرة جداً، والتـــي تبقـــى معلقة في القسم العلوي من المحضر لمدة طويلة، طبقة عكرة فوق الراسب المتكـــون. ويتميز الراسب المتكون في هذه الحالة بحجم صغير ويكون من الصعب جداً إعـــادة بعثرته حتى عند الرج الشديد. تحدث هذه الظاهرة، والتي يمكن تسميتها بـــالتراص أو بالتكتل، بسبب ترسب الأجزاء بشكل منفرد. حيث يتوضع بعضها فوق بعض بتـــأثير الثقالة مع إبعاد السائل المستمر. ويُسهّل التماس المباشر الوثيق الناتج بين الأجـــزاء حدوث روابط فيزيائية أو كيميائية مما يؤدي إلى تشكل راسب صلب.

تكون الأجزاء المبعثرة في المعلق في حالة عدم التجمع أيضا بسبب الشحنة الكهربائية الموجودة على سطحها. يتوقف ذلك على قيمة الكمون الكهرحركي للأجزاء. فعندما تكون محصلة القوى التي تخضع لها الأجزاء لصالح قوى التنافر، من اجل قيمة معينة من الكمون الكهرحركي، تصبح هذه الأجزاء في حالة عدم التجمع حيث يؤدي ترسبها فيما بعد إلى تشكيل راسب متراص.

أما في المعلقات المتجمعة فإن الأجزاء المبعثرة لا تكون بشكل منفرد، وإنما بشكل تجمعات تختلف سرعة ترسبها باختلاف أبعادها ومساميتها.

تشترك في تشكيل هذه التجمعات الأجزاء كلها الكبيرة والصغيرة. وبالتالي تكون طبقة السائل التي تعلو الراسب المتكون رائقة لعدم احتوائها على أجزاء منفردة صغيرة جداً يستغرق ترسبها وقتاً طويلاً.

تتضمن تلك التجمعات عدداً من الأجزاء التي يفصل بينها قسم من السائل المستمر، وتشغل حجماً كبيراً نسبياً. ويؤدي ترسبها إلى تشكيل راسب مسامي ذي حجم كبير من السهل إعادة بعثرته بالرج البسيط لعدم حدوث ظاهرة تراص الأجزاء فيه. توافق تلك الحالة تجمع الأجزاء في منطقة الحد الأدنى الثانوي لمنحنى التأثر (الشكل ١٠).

٣-٤-٤- حجم الترسب ودرجة التجمع

يعتبر تحديد حجم الراسب المتكون في أثناء تخزين المعلق عاملاً مهماً في تقويم المعلقات المتجمعة، لأنه يسمح بمعرفة درجة التجمع.

يمكن تعريف حجم الترسب (ت) لمعلق ما بأنه النسبة بين الحجم النهائي ($ح_ن$) للراسب المتكون بعد مدة معينة والحجم الكلي للمعلق ($ح_م$). أي أن:

$$\text{حجم الترسب} = \frac{\text{الحجم النهائي للراسب}}{\text{الحجم الكلي للمعلق}}$$

أي

$$ت = \frac{ح_ن}{ح_م}$$

أما درجة التجمع (د) فهي النسبة بين حجم الترسب لمعلق متجمع (ت) وحجم الترسب للمعلق نفسه عندما يكون غير متجمع (ت) أي أن:

درجة التجمع = حجم الترسب للمعلق المتجمع / حجم الترسب للمعلق غير المتجمع

$$د = \frac{ت}{ت}$$

لتحديد درجة تجمع معلق ما، يحدد حجم الترسب للمعلق المتجمع وفق العلاقة:

$$ت = \frac{ح_{ن}}{ح_{م}}$$

وحجم الترسب للمعلق نفسه عندما يكون في حالة عدم التجمع وفق العلاقة:

$$ت = \frac{ح_{ن}}{ح_{م}}$$

حيث تمثل $ح_{ن}$ حجم الراسب النهائي للمعلق غير المتجمع.

$$\text{فدرجة التجمع} \quad د = \frac{ت}{ت} = \frac{\frac{ح_{ن}}{ح_{م}}}{\frac{ح_{ن}}{ح_{م}}} = \frac{ح_{ن}}{ح_{ن}}$$

لأن $ح_{م}$ هي نفسها في الحالتين.

أي أن درجة التجمع هي عبارة عن نسبة زيادة حجم الراسب في المعلق المتجمع مقارنة مع المعلق غير المتجمع.

نميز ثلاثة نماذج من الترسبات المتجمعة وذلك حسب قيمة حجم الترسب (ت):

- أولاً ت = ١ عندما يكون $ح_{ن} = ح_{م}$ أي أنه لا يحدث في هذا النموذج أي ترسب.
- ثانياً ت < ١ عندما يكون $ح_{ن} < ح_{م}$ وهو النموذج الاعتيادي أو المألوف.
- ثالثاً ت > ١ عندما يكون $ح_{ن} > ح_{م}$ أي عندما يشغل الراسب المتشكل بعد تمديد المعلق باستعمال السائل المستمر، حجما أكبر من الحجم الأصلي للمعلق قبل التمديد.

إن تحديد حجم الترسب في المعلقات المتجمعة يعطي فكرة عن بنية الراسب المتشكل. فعندما يكون الترسب قليلاً، تكون الترسبات الناتجة ذات تجمعات متماسكة نتيجة وجود ارتباطات كثيرة بين الأجزاء. ويقال في هذه الحالة أن عدد الارتباط كبير. وعندما يكون حجم الترسب كبيرا، تكون الترسبات ذات تجمعات هشة وتتضمن فراغات شبكية مكونة من السائل المستمر. في هذه الحالة يكون عدد الارتباط قليلاً.

لهذا فإن تحديد بنية الراسب تحديدا صحيحا يتطلب معرفة التوزع الدقيق لعدد الارتباط في الجملة المبعثرة وهو أمر غير ممكن. غير أن معرفة قيمة درجة التجمع (د) يمكن أن تعبر عن عدد الارتباط. فالقيمة القليلة لدرجة التجمع تدل على أن عدد الارتباط كبير. بينما تشير القيمة المتوسطة لدرجة التجمع إلى وجود توزع واسع نسبيا لعدد الارتباط. أما القيمة المرتفعة لدرجة التجمع فتدل على الحالة التي يكون فيها عدد الارتباط قليلاً.

هذه الحالة الأخيرة هي التي يجب أن يحصل عليها بقدر الإمكان عند دراسة تركيب المعلق.

٣-٤-٥- تعدد الأشكال - ازدياد أبعاد البلورات

تتعلق فعالية المواد الفعالة الموصوفة بشكل معلقات بأبعاد أجزائها وبتعدد أشكالها. لذلك، لابد إلى جانب مراعاة الثبات الفيزيائي للمعلق، من مراعاة الخصائص الدوائية للمحضر وإبقاء هذه الخصائص في حدودها الفضلى في أثناء مدة تخزين المعلق.

من الممكن أن تفقد المادة الدوائية فعاليتها عندما تتحول أجزاؤها من أجزاء لا شكل لها إلى أجزاء ذات شكل بلوري (النوفوبيوسين مثلاً). كما أن الشكل اللامائي الفعال يمكن أن يصبح أقل فعالية عندما يتحول إلى شكل مائي اقل انحلالاً.

إن ازدياد حجم الأجزاء الذي يؤدي إلى تغير توزع الأبعاد، يمكن أن يغير من الخصائص الدوائية للمادة الفعالة من جهة، وان يؤثر بشكل كبير في الخصائص الفيزيائية للمعلق من جهة أخرى.

لا يحدث ازدياد في حجم البلورات إلا إذا كان تركيز المادة في المحلول الذي يكون بتماس مباشر معها أعلى من درجة انحلالها (حالة فوق الإشباع).

يمكن أن تحدث مثل هذه الحالة من فوق الإشباع إما بحل شكل أكثر فعالية من الشكل البلوري للمادة، وإما بتبريد المحلول المشبع. أي أن ازدياد حجم البلورات في المعلق

المحفوظ في درجة حرارة ثابتة، لا يحدث إلا إذا كان قسم على الأقل من المادة الفعالة موجوداً بشكل غير ثابت. بما أن هذا الشكل هو الأكثر انحلالاً من الشكل الثابت، يكون المحلول المحيط ببلورات الشكل الثابت في حالة فوق الإشباع. يمكن أن يكون لوجود الشكل غير الثابت في جملة معينة عدة مصادر. فبعض المواد الفعالة يكون بأشكال متعددة. في هذه الحالة يكون الشكل المتميز بدرجة انحلال اقل وبدرجة انصهار أعلى هو الشكل الأكثر ثباتاً للمادة.

كما أن بلورات الأشكال الثابتة يمكن أن تصبح غير ثابتة في أثناء العمليات الميكانيكية التي تسبب ازدياد القدرة الحرة. إذ تؤدي عمليات السحق إلى تشكل أجزاء ذات جوانب تتمتع بدرجات انحلال مختلفة. حتى أن البلورات الكاملة قد يكون لها أيضاً درجات انحلال مختلفة إذا كانت بأبعاد مختلفة.

إن ميل الأجزاء ذات الأبعاد الصغيرة جدا (أقل من مكرومتر) إلى الانحلال بسرعة أكبر يسمح بازدياد أبعاد الأجزاء الأكبر منها على حسابها اعتباراً من المحلول فوق المشبع.

يقل ازدياد أبعاد الأجزاء أو يتوقف بإضافة العوامل الفعالة سطحيا أو الجزيئات الضخمة إلى المحضر. إذ تمتز جزيئات هذه العوامل بشكل أفضلي على سطح الأجزاء مما يمنع الترسب التدريجي للمادة الفعالة على سطح هذه الأجزاء عندما يصبح المحلول الذي يحيط بها فوق مشبع.

كما أن زيادة لزوجة الوسط الناتجة من إضافة الجزيئات الضخمة يسهم أيضا في إنقاص سرعة ازدياد حجم البلورات. لان هذه السرعة تتناسب عكسا مع لزوجة الوسط.

٣-٥- تحضير المعلقات

في تحضير المعلق، ينبغي أن يكون الصيدلي ملما بخصائص كل من الطور المبعثر المطلوب ووسط التبعثر. ففي بعض الحالات يكون للطور المبعثر ألفة للسواغ المستخدم ويتبلل به مباشرة عند إضافته. وهناك مواد فعالة أخرى لا تتبعثر بسهولة في السواغ ولديها ميل للتكتل أو للطفو على السطح. وفي الحالة الأخيرة، ينبغي أن يبلل المسحوق أولاً بما يدعى (عامل التبلل) لجعل المسحوق أكثر قابلية للتبعثر. وكثيرا ما يستخدم

الغول، أو الغليسرين، أو السوائل المرطبة الأخرى كعوامل ترطيب عندما تكون السواغات المائية مستخدمة كطور تبعثر. وهي تؤدي وظيفتها بإزاحة الهواء من ثنايا ومسامات الأجزاء الصلبة، وتسمح بالتالي بنفوذ وسط التبعثر داخل المسحوق. وفي تحضير المعلقات على نطاق واسع تمزج العوامل المبللة مع الأجزاء الصلبة بوساطة أجهزة مثل المطاحن الغروانية، وفي الصيدلية وعلى نطاق صغير، تمزج بوساطة الهاون والمدقة. وعندما يتبلل المسحوق، يضاف وسط التبعثر (والذي يمكن أن يشمل المواد المساعدة مثل الملونات، والمنكهات، والمواد الحافظة)، ويخلط المزيج تماما قبل الإضافات التالية من السواغ. ويستخدم جزء من السواغ لغسل أجهزة المزج لجعلها خالية من المواد العالقة بها، ولإتمام الحجم النهائي للمعلق. يجانس المستحضر النهائي بوساطة مطحنة غروانية أو بأجهزة مازجة أخرى وذلك للوصول إلى التجانس التام للمستحضر الصيدلاني.

وفيما يأتي مثال لصيغة معلق فموي، المادة الفعالة فيه هي، هيدركسيد الألمنيوم المضاد للحموضة، أما الميتيل بارابين والبروبيل بارابين فهي مواد حافظة، ويؤمن الشراب البسيط ومحلول السوربيتول اللزوجة المطلوبة بالإضافة إلى الطعم الحلو.

هلامة هيدركسيد الألمنيوم	٣٦٢,٨٠	غ
محلول السوربيتول USP	٢٨٢,٠٠	مل
شراب بسيط NF	٩٣,٠٠	مل
غليسرين USP	٢٥,٠٠	مل
ميتيل بارابين NF	٠,٩٠	غ
بروبيل بارابين NF	٠,٣٠	غ
منكه	مقدار كافي	
ماء مقطر USP حتى	١٠٠٠	مل

لتحضير صيغة كهذه، تحل الأجزاء في مزيج مسخن من محلول السوربيتول، والغليسرين، والشراب البسيط، وجزء من الماء. ثم يبرد المزيج ويضاف هيدركسيد

الألمنيوم مع التحريك. ويضاف المنكه وكمية كافية من الماء لتكملة الحجم، ثم يجانس المعلق، باستخدام المجانس اليدوي، أو الخلاط، أو المطحنة الغروانية.

لسوء الحظ، ليست جميع المواد الفعالة قابلة للتوافر بشكل جرعات سائلة ملائمة وسهلة الأخذ من قبل المريض. ونتيجة لذلك، فإن المرضى غير القادرين على بلع المستحضرات الصلبة (الرضع والكهول) يمثلون حالة خاصة.

ولهذا، يمكن أن يستخدم الصيدلي الجرعات الدوائية الصلبة، مثل المضغوطات والمحافظ لتشكيل وبشكل ارتجالي المستحضر السائل. مع الأخذ بالاعتبار أن الأدوية بالشكل السائل لديها توافر حيوي أسرع مما لو كانت بشكلها الصلب، وبعضها يتأثر بقيمة باهاء الوسط.

عندما توضع صيغة معلق ارتجالي، يمكن تفريغ المحافظ داخل الهاون أو سحق مضغوطات الدواء في هاون بوساطة مدقة. ومن ثم يضاف السواغ المنتقى ببطء ويمزج مع المسحوق لتشكيل العجينة الأولية ثم يمدد إلى الحجم المطلوب. ولهذا الغرض، يمكن أن يكون السواغ المنتقى متوفرا تجاريا، مثل ممدد الزوكسان (منكه) للاستخدام الفموي، أو أن يكون متحدا مع السائل الذي يعطي خاصيات التعليق، مثل الكولوجيل والسائل الذي يعطي الطعم المرغوب فيه للمستحضر، مثل شراب الكرز. وبما أن هناك سواغات في المضغوطات أو المحافظ غير منحلة في الماء عادة، فإن المستحضر النهائي يكون معلقا. أما إذا كان الجزء الفعال ذوابا في الماء وكان المحلول هو المرغوب فيه، فيضاف الماء المقطر لإذابة الدواء ومن ثم يرشح المزيج لإزالة السواغات غير المنحلة، ويعتمد حجم المستحضر في النهاية على المريض المعني بتناول الدواء. فمثلا، المعلقات السائلة المعدة للوليدين ينبغي ألا تحتوي على المواد الحافظة، والملونات، والمنكهات والغول، إذ كل منها يمكن أن يؤدي إلى تأثيرات غير ملائمة تظهر مباشرة أو على الأمد البعيد.

وإذا أعطي المستحضر السائل للوليدين خلال أنبوب التغذية من الفم إلى المعدة، وتطوا لان الإحساس بالطعم لديهم يكون غير متطور عادة، فانه من غير المطلوب إضافة العامل المنكه، وقد يبدل الغول لديهم وظيفة الكبد، ويسبب تهيجا معديا، واكتئابا عصبيا، ولذلك، وما لم تكن هنالك ضرورة مطلقة، ينبغي حذف الغول من الصيغ المرتجلة. وينبغي أن يكون الصيدلاني على حذر بسبب احتواء بعض السواغات مثل الإكسير العطري USP على كمية لا بأس بها من الغول، أي، ٢١ إلى ٢٣%. ولا يكون مفضلا استخدامه لهذا

النمط من المرضى. وستواجه المشكلة نفسها بالنسبة للصيغ السائلة المعدة للكهول أو لأي مريض يحتمل أن يتلقى تلك الأدوية المثبطة للجملة العصبية المركزية.

كذلك فإن للمواد الحافظة بعض التأثيرات غير الملائمة في الرضع وقد تودي بحياتهم. لذلك ينبغي حذف الغول البنزيلي من صيغ الوليدين لأن هذا العامل يسبب المتلازمة الغازية المتصفة بتردي مجموعات أعضاء متعددة والموت في نهاية الأمر. كما أن إضافة البروبيلين غليكول قد تسبب مشاكل. ولهذا، فانه ينبغي أن تبقى صيغ الوليدين بسيطة، وأن تحضر لتسد الحاجة الطبية لبضعة أيام فقط.

لتقليل مشاكل ثبات المستحضر المحضر ارتجالاً، ينبغي أن يوضع في أوعية مقاومة للضوء، محكمة الإغلاق، وأن تحفظ بالبراد من قبل المريض. ولأنه معلق، ينبغي أن يرشد المريض بحض الدواء جيدا قبل استخدامه وأن يراقبه يوميا فيما إذا حدث أي تبدل في اللون أو في القوام والذي يمكن أن يدل على مشكلة في ثبات الصيغة.

٣-٥-١- تحديد التركيب بتجميع الأجزاء

يعتمد تحضير المعلقات بهذه الطريقة على تحقيق حالة تجمع للأجزاء تتميز بتشكل تجمعات ذات بنية شبكية هشة، مما يؤدي إلى تكوين رواسب ذات حجم كبير سهلة التبعثر من جديد.

تحضر المعلقات المتجمعة باستعمال مواد تسبب تجمع الأجزاء يمكن تسميتها بالعوامل المجمعة كالكهارل، والمواد الفعالة سطحيا، والمكاثير.

٣-٥-١-١- التجمع باستعمال الكهارل

تؤدي إضافة الكهارل ذات الشحنة المعاكسة لشحنة الأجزاء المبعثرة إلى إنقاص الكمون الكهرحركي لهذه الأجزاء، وبالتالي إلى إنقاص قوة التنافر بين الأجزاء. فعندما تكون الكمية المضافة من الكهرل بالمقدار الذي يجعل الكمون الكهرحركي بالقيمة الموافقة لإحداث تجمع الأجزاء في منطقة الحد الأدنى الثانوي، تتشكل التجمعات الهشة المرغوب فيها.

لمعرفة حالة التجمع الفضلى للأجزاء المبعثرة في معلق مـــا، تحـــدد قيمـــة الكمـــون الكهرحركي للأجزاء وتغيرات هذا الكمون بدلالة إضافة كميات متزايدة من الكهرل، كمـــا تحدد في الوقت نفسه حجوم الترسب الموافقة للتراكيز المضافة من الكهرل.

تحدد قيمة الكمون الكهرحركي للأجزاء المبعثرة اعتماداً على قياس سرعة نزوح هـــذه الأجزاء بوساطة الرحلان الكهربائي في شروط محددة.

من محاذير إحداث التجمع بالكهارل تشكل تجمعات متماسكة تتضمن عدداً كبـــيراً مـــن الأجزاء. أي أن عدد الارتباط في التجمعات الناتجة يكون كبيراً.

من الممكن تجنب حدوث مثل هذا التجمع الشديد باستعمال المكاثير المحبة للماء التـــي تتثبت على سطح الأجزاء قبل إضافة العامل المجمع.

٣-٥-١-٢- التجمع باستعمال المواد الفعالة سطحياً

تعمل المواد الفعالة سطحيا المتشردة على تجميع الأجزاء بالآلية نفسها التي تعمل بـــها الكهارل أي بتغيير قيمة الكمون الكهرحركي للأجزاء المبعثرة. إذ إن إضافة المادة الفعالة سطحياً ذات الشحنة المعاكسة لشحنة الأجزاء المبعثرة تنقص من قيمة الكمون الكهرحركي وتؤدي إلى حدوث التجمع.

عند إضافة كميات أخرى من المادة الفعالة سطحياً تستمر قيمة الكمـــون الكـــهرحركي بالانخفاض إلى أن تصل إلى الصفر. يؤدي استمرار إضافة المادة إلى ظهور شـــحنة ذات إشارة معاكسة لشحنة الأجزاء الأصلية، وتزداد قيمة الكمون الكهرحركي من جديد ممـــا يسبب تنافر الأجزاء وتفكك تجمعاتها إذا كان الكمون الكهرحركي بالقيمة الكافية.

تسبب المواد الفعالة سطحياً غير المتشردة تجمع الأجزاء بآلية أخرى تشبه الية عمـــل المكاثير ذات الجزيئات الضخمة كما سنرى بعد قليل.

من الجدير بالذكر أن الكمية المستعملة من المادة الفعالة سطحياً يجب أن تكون محـــددة بدقة. إذ إن إضافة كمية زائدة منها يمكن أن يؤدي إلى حالة عدم التجمع.

من الممكن أيضا إحداث تجمع محدد باستعمال المادة الفعالة سطحيا. وذلك بأن تضـــاف الكمية الكافية التي تؤدي إلى الحصول على معلق غير متجمع. ثم يعمل بعد ذلـــك علـــى

إلغاء تأثير المادة الفعالة سطحيا جزئيا، بإضافة كمية محددة من مادة تشكل معها معقداً غير منحل، للوصول إلى حالة التجمع المرغوب فيها.

٣-٥-١-٣- التجمع باستعمال المكاثير

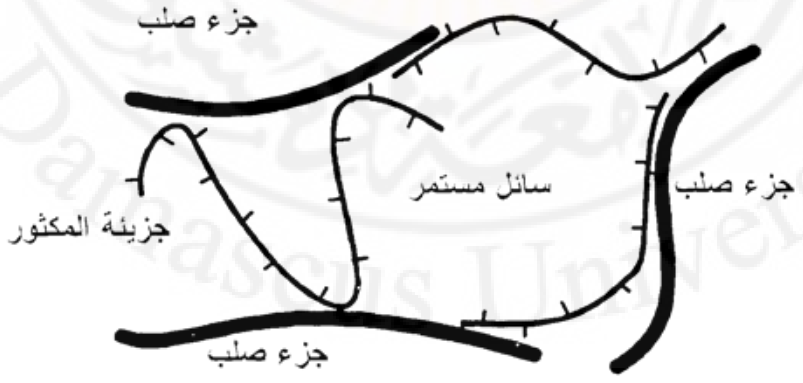
إن تجمع الأجزاء بإضافة كمية محددة من مادة فعالة سطحيا يمكن أن يتم بشكل أفضل، في حالة المعلقات المائية، عند مشاركتها بالمكاثير المحبة للماء والمستعملة عادة لزيادة اللزوجة.

تتمتع تلك المكاثير ببنية جزيئية متميزة بوجود مجموعات وظيفية متكررة ذات فعالية مختلفة عن فعالية بقية الجزيئة. يمكن لهذه المجموعات أن تتثبت على سطح الأجزاء الصلبة وأن تشكل نقاط تثبيت متعددة ذات قوة كافية.

إن تكرر المجموعات الوظيفية على طول سلسلة جزيئة المكثور اللينة يسمح بتثبيت الجزيئة نفسها على سطح عدة أجزاء متجاورة. مما يؤدي إلى ارتباط هذه الأجزاء بوساطة جزيئة المكثور (الشكل ٤).

يكون عدد الارتباط في هذا النوع من التجمع قليلاً، لأن امتزاز سلاسل جزيئات المكثور على سطح الأجزاء الصلبة يحمي تلك الأجزاء من إنشاء روابط كثيرة.

أي أن المكاثير تقوم بدورين متعاكسين. فهي تعمل على إحداث تجمع الأجزاء من جهة، وتحمي الأجزاء من تكوين تجمعات متماسكة ذات عدد ارتباط كبير من جهة أخرى.



الشكل ٤

مما يؤدى إلى حدوث حالة تجمع مثالية. على هذا، فان القدرة المثبتة للمكاثير المحبة للماء لا تعود فقط إلى زيادة لزوجة الطور المستمر للمعلق، وإنما أيضا إلى التأثير المجمع الذي تقوم به.

٣-٥-٢- تحديد التركيب بزيادة لزوجة الوسط المستمر

عندما تكون أبعاد أجزاء المادة الفعالة في المعلق بحدود ١٥ - ٥٠ مكرومتر، يكون الراسب المتشكل بحجم صغير نسبيا حتى ولو كانت شروط تحضيره ملائمة لإحداث تجمع جيد.

وذلك بسبب تغلب تأثير الثقالة الذي يمنع توضع الأجزاء بشكل تجمعات هشة. في هذه الحالة، يبدو أن الحل الأفضل يعتمد على زيادة لزوجة الطور المستمر بالشكل الذي يعيق ترسب الأجزاء.

يجب ألا تصل لزوجة الوسط المستمر لمعلق ما إلى الحد الذي يمنع إخراج المعلق من الزجاجة عند تناول المقدار الدوائي الضروري، أو يعيق استعماله إذا كان مخصصا للحقن أو للتطبيق الموضعي مثلا.

إن تامين شروط لزوجة مثالية يتطلب استعمال سواغ يتميز بلزوجة مرتفعة في حالة السكون، أي في أوقات عدم استعمال المحضر، وبلزوجة اقل عند الاستعمال مما يسمح بتناول المحضر بسهولة.

توافق هذه الحالة خصائص السوائل التي يتغير قوامها بالرج والتي تستعمل كسواغات مزيدة للزوجة في تحضير المعلقات.

عندما تستعمل هذه السوائل في تحضير الجمل المبعثرة، تحدد تراكيزها بالمقدار الذي يسمح بالحصول على حد انسياب كاف لمنع حركة الأجزاء في حالة السكون (تشكل هلامة في حالة السكون). عند استعمال المحضر، يكفي رجه بنطف للتغلب على حد الانسياب وتناول المقدار الدوائي المرغوب فيه بكل سهولة. لان تشكل الهلامة من جديد، في مثل هذه السوائل، يتطلب بعض الوقت من السكون. بعد تناول المقدار المرغوب فيه وإعادة المحضر إلى وضع السكون، تتكون البنية الهلامية التي تحجز الأجزاء وتمنع حركتها.

إن تمتع السوائل التي يتغير قوامها بالرج بهذه الصفات الخاصة يكسبها ميزات عملية مهمة مقارنة مع السوائل شبه البلاستيكية والسوائل البلاستيكية. إذ تبدي السوائل شبه البلاستيكية محذورين مهمين:

الأول: أن كل ضغط، ولو كان ضئيلاً، يسبب نقص اللزوجة في مكان حدوثه. ففي جملة مبعثرة، حتى ولو كانت في حالة السكون، يحدث عدد كبير من الضغوط الصغيرة على السائل بتأثير ثقل الأجزاء. فتتكون حول كل جزء منطقة ذات لزوجة اقل مما يسهل الترسب.

الثاني: أن اللزوجة تعود إلى قيمتها البدئية في حالة السكون فور توقف التأثير الذي سبب انخفاضها. أي أن لزوجة المحضر تعود إلى قيمتها البدئية، من الناحية العملية، فور توقف رج الزجاجة الحاوية عليه. مما يجعل من الصعب إخراج المحضر من الزجاجة لتناول المقدار الدوائي المطلوب.

كذلك الحال بالنسبة للسوائل البلاستيكية. حيث تشكل عودة اللزوجة إلى قيمتها في حالة السكون، فور توقف الرج، محذوراً مهماً.

من الممكن تلافي هذين المحذورين بانتخاب المكثور المناسب، واستعماله بالتركيز الذي يسمح بالحصول على حد انسياب مرتفع بصورة كافية دون أن يؤدي ذلك، بالطبع، إلى ازدياد اللزوجة إلى الحد الذي يعيق استعمال المحضر.

٣-٥-٢-١- المواد المزيدة للزوجة

من الناحية العملية، يمكن زيادة لزوجة المعلقات بإضافة مواد تزيد من لزوجة الوسط المستمر. وبما أن معظم المعلقات الصيدلانية هي معلقات مائية، فان زيادة لزوجة هذه المعلقات يتم بإضافة مواد تزيد لزوحة الماء. يطلق على هذه المواد اسم العوامل المعلقة، والتي هي عبارة عن مواد ذات جزيئات ضخمة Macromolécules تزيد من لزوجة الماء بارتباطها أو بحجزها لجزيئات الماء بين سلاسل جزيئاتها الضخمة. ويمكن تصنيف هذه العوامل ضمن مجموعتين كبيرتين:

- الغروانيات المائية الطبيعية: كالصموغ على اختلاف أنواعها (الصمغ العربي، صمغ الكثيراء، صمغ الكاريا، صمغ الغوار) والكازاغين والألجينات.

انغروانيات المائية الاصطناعية: كمشتقات السللوز، البانتونيت، الفيكوم، الكاربوبول.

وقد أوردنا في القسم العملي من كتاب الصيدلانيات موضوعاً، تحت عنوان العوامل المعلقة، يتضمن فكرة موجزة عن مختلف المواد المزيدة للزوجة من حيث خصائصها وشروط استعمالها، وحفظها، يمكن الرجوع إليه.

٣-٥-٣- التحضير بالترسيب الآني للمادة الفعالة

تتبع هذه الطريقة بعامة للحصول على مادة فعالة باشكال متعددة، وبتوزع محدد لأبعاد أجزائها. من الممكن أيضا الحصول على معقدات للمادة الفعالة مع الجزيئات الضخمة تتصف بتأثير دوائي مديد.

تميز ثلاث طرائق لترسيب المادة الفعالة:

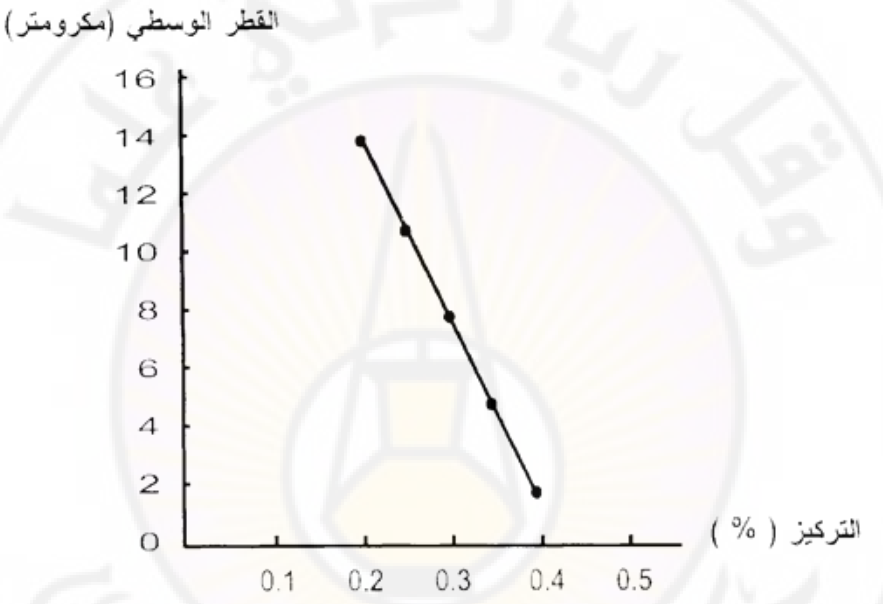
١- ترسيب المادة الفعالة من محلولها في مذيب عضوي بإضافة الماء (تحضير معلق نخلات الكلورامفنيكول للحصول على شكل غير ثابت جيد الامتصاص).
٢- ترسيب المادة الفعالة من محلولها المائي بتغيير قيمة الباهاء (ترسيب السلفاميدات من أملاحها الصودية).
٣- الترسيب بالتفكك المضاعف (ترسيب هلامة هيدركسيد الألمنيوم بإضافة ماءات النشادر إلى محلول من كبريتات الألمنيوم حتى قيمة الباهاء ٧).

من المهم الإشارة إلى أن ترسيب المادة الفعالة من محلولها العضوي، بتغيير قيمة الباهاء يؤدي إلى حدوث حالة فوق إشباع شديدة في الوسط مما يساعد على ازدياد حجم الأجزاء.

بما أن درجة فوق الإشباع تتغير في أثناء عملية الترسيب، فان حركية ازدياد حجم الأجزاء لا تكون ثابتة. وبالتالي لا يكون توزع أبعاد الأجزاء متشابهاً، في المحضرات الناتجة من دفعات صنع مختلفة، إلا إذا كانت شروط الترسيب موحدة تماماً (تركيز المحلول الأساسي، درجة الحرارة، سرعة التحريك، تركيب وسرعة إضافة المحلول المرسب).

كلما كان تركيز المادة الفعالة في المحلول الأساسي كبيراً، كانت حالة فوق الإشباع في بداية عملية الترسيب كبيرة، وكانت الأجزاء المتشابكة ذات حجم أكبر.

للحصول على ترسب متميز بتوزع جيد لأبعاد الأجزاء، من المناسب عدم استعمال محاليل ذات تراكيز مرتفعة من المادة الفعالة. كما أن وجود عامل فعال سطحياً في الوسط يؤثر في توزع أبعاد أجزاء المادة الفعالة المرسبة من محلولها العضوي. وذلك بسبب امتزاز جزيئاته على سطح الأجزاء المرسبة، مما يحول دون ازدياد حجمها نتيجة حدوث حالة فوق الإشباع. يتبين ذلك بوضوح في الشكل (٥) الذي يشير إلى تغيرات القطر



الشكل ٥

الوسطي للأجزاء المرسبة (نخلات الكلورامفينيكول) بدلالة تركيز المادة الفعالة سطحيا (التوين ٨٠) الموجودة في الوسط.

٣-٦- تعبئة المعلقات وحفظها

ينبغي أن تعبأ جميع المعلقات في أوعية واسعة الفتحة مع ترك فراغ هوائي مناسب فوق السائل ليسمح بخض ملائم وسهولة السكب. وينبغي أن تحفظ معظم المعلقات في أوعية محكمة السد بعيدا عن التجميد، والحرارة الزائدة، والضوء، ومن المهم أن تخض المعلقات قبل كل استعمال للتأكد من توزع متجانس للمادة الصلبة في السواغ وبالتالي للتأكد من تجانس الجرعات.

٣-٧- أمثلة على المعلقات الفموية

فيما يأتي أمثلة على المعلقات الفموية الدستورية والتجارية، وسوف نخص بالذكر وباختصار المعلقات المضادة للجراثيم والمعلقات المضادة للحموضة.

٣-٧-١- المعلقات الفموية المضادة للحموضة

تؤثر معظم مستحضرات مضادات الحموضة ضمن المنطقة المعدية المعوية وذلك لتعديل الحموضة الزائدة أو لتخفيف ألم المنطقة المعدية المعوية الملتهبة أو المتهيجة. ولهذا يستخدم العديد من المواد مثل ثاني كربونات الصوديوم، وهدركسيد الألمنيوم، وفسفات الألمنيوم، وأمينو اسيتات ثاني هدركسيد الألمنيوم، وكربونات الكلسيوم، وفسفات الكلسيوم، وكربونات المغنيزيوم، وأكسيد المغنيزيوم، وهدركسيد المغنيزيوم، وتختلف فعالية كل منها في تعديل الحموضة المعدية، فمثلا ثاني كربونات الصوديوم وكربونات الكلسيوم وهدركسيد المغنيزيوم تعدل الحموضة بفعالية أكبر من هدركسيد الألمنيوم وسيليكات المغنيزيوم الثلاثية.

عند انتقاء مضاد الحموضة يجب الأخذ بالاعتبار التأثيرات الجانبية التي قد يبديها مضاد الحموضة. فمثلا، لثاني كربونات الصوديوم القدرة على رفع شوارد الصوديوم في الدم وهذا سيشكل مصدرا خطرا للمرضى الخاضعين لحمية محددة من الصوديوم، أما مستحضرات المغنيزيوم فيمكن أن تؤدي إلى إسهال، وهي خطرة بالنسبة للمرضى الذين يعانون من قصور في الوظيفة الكلوية، بسبب عدم قدرتهم على إفراغ جميع شوارد المغنيزيوم الذي يكون قد امتص (يحول الحمض المعدي هدركسيد المغنيزيوم غير الذواب إلى كلوريد المغنيزيوم الذواب في الماء والممتص جزئيا). ولكربونات الكلسيوم القدرة على تحريض فرط كلسيوم الدم وتحريض الإفراز المعدي وإنتاج الحمض، ويعرف التأثير الأخير بارتداد الحمض. وقد يؤدي الاستخدام الزائد لهدركسيد الألمنيوم إلى الإمساك ونقاذ الفسفات مع ضعف عضلي تالي، وارتشاف العظم، وفرط بيلة كلسية.

إذا يجب أن تراعى اعتبارات عدة عند انتقاء مضادات الحموضة السائلة أو الصلبة وزمن إعطائها وإمكانية مشاركتها مع أدوية أخرى.

٣-٧-٢- المعلقات الفموية المضادة للجراثيم

تتضمن مستحضرات المعلقات الفموية المضادة للجراثيم مضادات الحيوية (بالميتات الكلورامفينيكول، التتراسيكلين ومشتقاته)، أو السلفاميدات (السلفاميتوكسازول، اسيتل

سلفوكسازول) أو أدوية أخرى (مانديلات فيتامين والنتروفورانتوئين) أو مشاركة بعض هذه الأدوية معاً (السلفاميتوكسازول والتري ميتوبريم).

لا يكون العديد من مضادات الحيوية ثابتاً بحالة محلول مائي لفترة طويلة. ولذلك، ومن وجهة نظر الثبات، لابد من تقديمها جافة حيث يضاف إليها الماء المقطر أي الطور المستمر عند استعمالها من قبل المريض، وعادة يضاف لمثل هذه المستحضرات المنكهات والمحليات مثل السكاروز أو سكارينات الصوديوم والملونات والعوامل المثبتة مثل حمض الليمون وليمونات الصوديوم والعوامل المعلقة مثل صمغ الغوار، وصمغ الكزانتان، والميتيل سلولوز والعوامل الحافظة مثل الميتيل بارابين وبنزوات الصوديوم من قبل المصنع عند وضع الصيغة التركيبية لهذا المستحضر. ومن الصيغ الدستورية نذكر: المعلق الفموي للمواد: اموكسيسلين USP، امبيسيلين USP، باكامبيسيلين USP، سيفاكلور USP، سيفادروكسيل USP، سيفادرين USP، سيفالكسين USP، سيكلاسيلين USP، دكلوكساسيلين الصوديوم USP، دوكسيسيلين USP، اريتروميسين اتيل سكسينات USP، هيتاسيلين USP، بنيسيلين V USP. وهناك العديد من المشاركات الدستورية مثل مشاركة الاريتروميسين اتيل سكسينات وحبيبات استيل سلفيسوكسازول في معلق فموي ينصح به لمعالجة التهاب الأذن الوسطى الحاد ومشاركة البروبنسيد مع الامبيسيللين في التصدي للنيسيريا البنية لدى البالغين.

ومن بين الأدوية الدستورية من غير مضادات الحيوية والمحضرة على شكل معلقات فموية نجد ايبوديت الكلسيوم المستخدم في تصوير المرارة، والكوليسترامين المستخدم في حالة ارتفاع الكولستيرول. وسلفات الباريوم المستخدم فموياً أو عن طريق المستقيم كوسط تباين في فحص الأنبوب الهضمي بأشعة اكس وهذه المادة غير ذوابة عملياً في الماء وينبغي أن يكون الصيدلي حذراً بعدم خلط سلفات الباريوم مع أشكال أخرى من الباريوم كالسلفيد Sulfide والسلفيت Sulfite والتي هي أملاح ذوابة وسامة.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الجمل المبعثرة الصيدلانية
Systèmes dispersés

الفصل الرابع

الجسيمات الشحمية Liposomes

٤-١- مقدمة

الجسيمات الشحمية عبارة عن حويصلات أو كرات صغيرة جدا تتراوح أبعادها بين عشرات النانومتر وعدة مكرومترات، يتألف جدارها أساسا من شحميات فسفورية phospholipides، يمكن أن تحوي بداخلها مختلف المواد الدوائية المنحلة المحبة أو الكارهة للماء. وتعد الجسيمات الشحمية نظاما جديدا لإيصال الأدوية إلى الجسم، يعتمد عملها أساسا على قدرة هذه الحويصلات على حمل جرعات دوائية صغيرة نسبياً وموجهة توجيها دقيقا إلى النسج المريضة وبالتالي إلى الخلية الحية، وذلك من خلال جملة عمليات حيوية.

وقد قام العالم بنغهام Bangham في عام ١٩٦١، بإنتاج أولى هذه الحويصلات والتعرف عليها، وذلك عند دراسته تأثير الشحميات الفسفورية في تخثر الدم، حيث وجد أن إضافة الماء إلى ذورق يحوي طبقة رقيقة من هذه الشحميات ينجم عنه حويصلات ذات أغشية شحمية فسفورية ثنائية الطبقة.

٤-٢- ميزات الجسيمات الشحمية كشكل صيدلاني

تتمتع الجسيمات الشحمية الصيدلانية بالميزات الآتية:

١- يمكن أن تحمل المواد الدوائية المحبة أو الكارهة للماء.

٢- يمكن أن تقوم بالتأثير الدوائي من خلال جرعات دوائية صغيرة بعيدة عن المستوى السمي.

٣- يمكن أن تستعمل بأكثر من طريق للمعالجة (طريق وعائي، أو خارج وعائي).
٤- يمكن توجيها بشكل نوعي إلى الخلايا المستهدفة دون سواها.
٥- يمكن بوساطتها نقل المركبات الحيوية التي تقوم بتنشيط البلاعم Macrophage، وبذلك يمكن زيادة إمكانية دفاع العضوية ضد الطفيليات والأورام السرطانية.

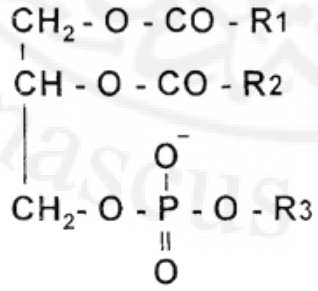
٤-٣- تركيب الجسيمات الشحمية

تتألف الجسيمات الشحمية أساسا من شحميات فسفورية، وستيرول، ومواد إضافية تحمل شحنات كهربائية موجبة أو سالبة.

٤-٣-١- الشحميات الفسفورية

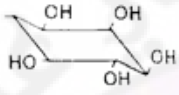
تملك الشحميات الفسفورية خاصتين متعارضتين، فهي من جهة لديها طرف محب للماء hydrophilique، وهو عبارة عن حمض الفسفور المرتبط بأحد الجزيئات الذوابة في الماء مثل الكولين أو السيرين، وطرف ثاني كاره للماء phydrophobique، عبارة عن سلسلتين من الحموض الشحمية تحوي كل منها عدداً يراوح بين ١٢ و ٢٤ من ذرات الكربون، ومن أكثر الشحميات الفسفورية استخداماً: ثنائي نخلات الفسفاتيديل كولين، ثنائي غارات الفسفاتيديل ايتانولامين، ثنائي مرستات الفسفاتيديل كولين، ثنائي نخلات فسفاتيديل غليسرول، ثنائي نخلات الفسفاتيديل كولين، ليزوفسفاتيديل كولين، وغير ذلك من المركبات الناتجة عن تبديل الجذرين R1 و R2 كما هو موضح بالشكل ١.

أ – الشحميات الفسفورية الغليسرية Glycerophospholipides



الشكل ١

R1، R2 عبارة عن سلاسل أليفاتية
R3، جذر الكولين، الايتانولامين، السيرين، الغليسرول، الأينوزيتول.

اسم المركب		الجذر المرتبط
فسفاتيديل كولين	PC	$- CH_2 - CH_2 - N^+ - (CH_3)_3$
فسفاتيديل ايتانولامين	PE	$- CH_2 - CH_2 - N^+ H_3$
فسفاتيديل سيرين	PS	$- CH_2 - CH (COO^-) - N^+ H_3$
فسفاتيديل غلسيرول	PG	$- CH_2 - CH (OH) - CH_2 - OH$
حمض الفسفاتيديل	PA	$- H$
فسفاتيديل اينوزيتول	PI	

أكثر الشحميات الفسفورية استخداماً هي الفسفاتيديل كولين الطبيعي والمستخرج من فول الصويا أو من صفار البيض.

ب – الشحميات السفنغولية Sphingolipides

ومثالها: السفنغوميلين Sphingomyléline (SM)

$$CH_3 (CH_2)_{12} - CH = CH - CH - OH$$
$$\quad\quad\quad

الفعالة داخل الحويصلات أو حمل هذه المواد على جدار الحويصلات أو ربط هذه الجسيمات الشحمية مع مراكز التأثير الخلوي، فمثلاً يمكن إضافة مواد تحمل شحنات كهربائية موجبة مثل الستياريلامين Stéaryiamine (SA)، أو مواد تحمل شحنات كهربائية سالبة مثل ثنائي سيتيل فسفات Dicéthylphosphate (DCP)، والسلفاتيد Sulfatide (Sul.)، والكولستيرول سلفات Cholestérol Sulfate (Chol. Sul.).

٤-٣-٣- المواد الدوائية

المواد الفعالة المستخدمة حتى الآن كثيرة ومتنوعة، وما يهم الباحثين هو تلك المواد التي تتمتع بخواص كيميائية وحيوية معينة، والتي يمكن أن تكون ضعيفة الثبات في الأوساط الحيوية أو يكون مستوى تأثيرها السمي قريبا جدا من المستوى العلاجي. وبالإضافة إلى ذلك فإن الأهم هو التأثير المديد والمركز لهذه الجسيمات الشحمية في العضوية الحية.

يمكن أن تحفظ في الجسيمات الشحمية المواد الدوائية المحبة أو الكارهة للماء على السواء، والتي تكون أوزانها الجزيئية متنوعة، فعلى سبيل المثال لا الحصر، تم حفظ المواد الآتية ضمن الجسيمات الشحمية: أكتينوميسين actinomycine، ادرياميسين adriamycine، انجيوتنسين II angiotesine، فلوكسوريدين Floxuridine، جينتاميسين gentamicine، الهيبارين Heparine، نخلات هيدروكورتيزون Hydrocortisone palmitate، الأنسولين Insuline، ليزوزيم Lysozyme، إستراديول estradiol، ميتوتريكسات Methotrexate، الأدنوزين ثلاثي الفسفات ATP.

٤-٤- تصنيف الجسيمات الشحمية

يمكن تصنيف الجسيمات الشحمية حسب أبعادها أو عدد الحجر المؤلفة لها أو طريقة تصنيعها الشكل (٢).

٤-٤-١- أبعاد الجسيمات الشحمية

تتراوح أبعاد الجسيمات الشحمية المستخدمة في المعالجة بين ٢٥ نانومتر وبعض المكرومترات (١٠ مكرومتر)، ويعتمد انتقاء الأبعاد على نوع المعالجة والهدف

الدوائي المطلوب. ولاختلاف أبعاد الجسيمات الشحمية أهمية كبيرة في عملية حفظ المواد الدوائية المختلفة ذات الأوزان الجزيئية المتنوعة، وكذلك في عمليتي طرح وتصفية هذه الجسيمات من الدوران العام. وبعامة، من أجل بعثرة غير متجانسة لهذه الجسيمات يمكن أن نلاحظ طورين في عملية طرح هذه الجسيمات، الطور الأول سريع يتضمن الجسيمات الشحمية الكبيرة، والطور الثاني بطيء وطويل يتضمن الجسيمات الشحمية الصغيرة، وقد تبين أيضاً أن لآلية طرح هذه الجسيمات الشحمية أهمية في عملية التصفية من الدوران العام.



	LUV - REV	SUV	MLV
الأبعاد بالنانومتر	200 - 1000	20 - 50	400 - 3500
المحتوى (مكرونتر / مغ)	13.7	0.5	4.1
% لفعالية الحفظ	35 - 65	0.5 - 1	5 - 15

الشكل ٢

يمكن أن نجد جسيمات شحمية صغيرة أبعادها محصورة بين ٢٥ – ٥٠ نانومتر وحويصلات كبيرة تتراوح أبعادها بين ٥٠٠ و ٥٠٠٠ نانومتر وهذالك جسيمات شحمية عملاقة تصل أبعادها إلى ٥٠ مكرومتر، وذلك حسب طريقة التصنيع المتبعة في تحضير هذه الجسيمات الشحمية.

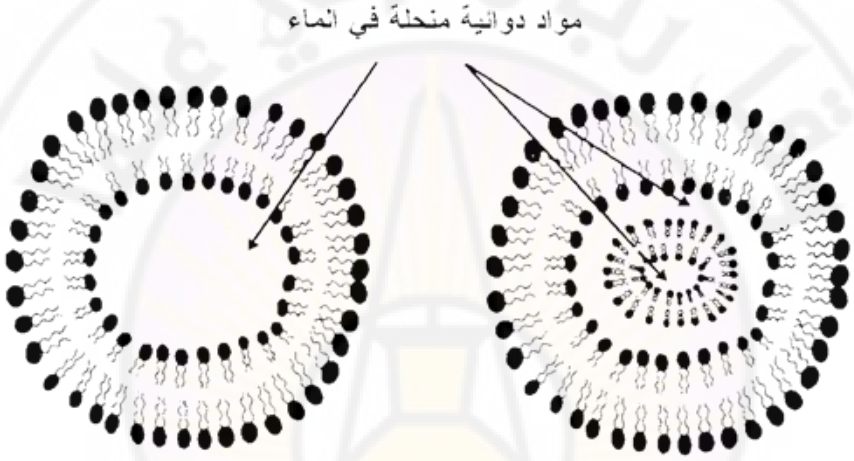
٤-٤-٢- عدد حجر الجسيمات الشحمية

يمكن أن يلاحظ أشكال عدة للجسيمات الشحمية، الشكل ٣:

- جسيمات شحمية على شكل حويصلات ذات غشاء شحمي فسفوري وحيد Unilamellar، يتألف بدوره من طبقة مضاعفة من المكونات الشحمية الفسفورية

والمواد الإضافية سابقة الذكر، وتتراوح ثخانة هذا الغشاء بين ٤,٨ و ٦,٩ نانومتر. وهو يحيط تماماً بقسم مركزي سائل.

الحويصلات أحادية الغشاء قد تكون صغيرة الحجم فتسمى SUV (Small Unilamellar Vesicles)، أو كبيرة الحجم فتسمى LUV (Large Unilamellar Vesicles).



الشكل ٣

- جسيمات شحمية على شكل حويصلات متعددة الأغشية MLV (Multilamellar Vesicles)، يفصل بين الأغشية فراغ صغير يعادل ١,٨٥ نانومتر، وتحتوي فجوة مائية مركزية واحدة.
- جسيمات شحمية متعددة الفجوات يحيط بها غشاء شحمي فسفوري ثخين. تفصل فجواته أغشية أحادية أو ثنائية الطبقة من الشحميات الفسفورية.

أما أبعاد الفجوة المائية المركزية فتختلف تبعاً لعوامل عديدة منها: طبيعة مكونات الغشاء الشحمي الفسفوري، والمواد الدوائية المستعملة، المنحلة أو غير المنحلة في الماء، وأيضاً حسب طريقة التحضير المستخدمة.

٤-٤-٣- طرائق تحضير الجسيمات الشحمية

أُقترح العديد من الطرائق لتحضير الجسيمات الشحمية وتهدف كل منها إلى تشكيل حويصلات أحادية الغشاء صغيرة الحجم أو كبيرة، أو حويصلات متعددة الأغشية، أو إلى تحسين نسبة حفظ المواد الدوائية أو تحضير حويصلات أكثر ثباتاً، أو الابتعاد قدر الإمكان عن المذيبات أو خافضات التوتر السطحي وغير ذلك. من هذه الطرائق ما يعتمد على المجانسة الآلية للشحميات الفسفورية والمواد المنحلة في الماء حيث تنتج حويصلات شحمية كبيرة متعددة الأغشية (MLV)، يمكن أن تتحول إلى جسيمات شحمية صغيرة وحيدة الغشاء (SUV) حين إخضاعها للأمواج فوق الصوتية، أو عن طريق ضغطها بمساعدة ضاغط فرنش FRENCH. وهناك آليات أخرى، كالتبخير في الطور المنقلب أو الحقن في الماء لمحلول شحمي فسفوري ايتري والتي تقود إلى تشكيل جسيمات شحمية كبيرة وحيدة الغشاء (LUV). كذلك حقن محلول غولي، أو نزع العوامل الخافضة للتوتر السطحي والموجودة بشكل مذيلات عن طريق التحال، أو التنبيذ على طبقة من الهلام.

تسمح هذه الآليات بالحصول على جسيمات شحمية بمواصفات مختلفة من حيث الأبعاد وعدد طبقات الشحميات الفسفورية المشكلة لجدار هذه الجسيمات وثبات متغاير في الزجاج أو في العضوية الحية.

وسنعرض أهم الطرائق المستخدمة في تحضير الجسيمات الشحمية.

٤-٤-٣-١- تحضير جسيمات شحمية متعددة الطبقات

أ- الطريقة التقليدية (طريقة بنغهام Bangham)

وهي الطريقة الأكثر شيوعا وتتضمن:

١- حل الشحميات الفسفورية والمكونات المشكلة لجدار الجسيمات الشحمية في مذيب عضوي كالكلوروفورم.

٢- تبخير المذيب العضوي في جهاز تبخير دوار باستخدام درجة حرارة تناسب الشحميات الفسفورية، وتحت ضغط منخفض أو تحت تيار من غاز الآزوت للحصول على طبقة رقيقة من الشحميات الفسفورية على الجدار الداخلي لبالون جهاز التبخير.

٣- إضافة الوسط المائي (الذي هو عبارة عن دارئة) فوق الطبقة الرقيقة للشحميات الفسفورية، ومع التحريك المستمر وضمن الشروط السابقة، نحصل على جسيمات شحمية من نوع الـ MLV.

يمكن إضافة المادة الدوائية حسب انحلاليتها إما في الطور المائي أو في الطور الشحمي.

ب- طريقة التجفيد

تمزج في هذه الطريقة الشحميات الفسفورية مع دارئة تريس Tris لتشكيل معلق مائي بوساطة الأمواج فوق الصوتية، ثم يُضاف إليه محلول المادة الدوائية مع المانيتول ثم يجفد المزيج بالدرجة -٤٠°م لمدة ١٨ ساعة، تحل الجُفادة الناتجة بالماء المقطر وباستخدام مازج كهربائي. فنحصل بهذه الطريقة على جسيمات شحمية بقطر ١٠٠ - ١٠٠٠ نانومتر. وترتفع فعالية الحفظ مع ارتفاع كمية الشحميات الفسفورية وذلك حسب الجدول الآتي:

كمية الشحميات الفسفورية	فعالية الحفظ
% ٢,٥	% ٣١,٤
% ٥	% ٥٠,٨

وباستخدام الكمية نفسها من الشحميات الفسفورية، تكون فعالية الحفظ بهذه الطريقة أفضل من تلك التي تقدمها طريقة بنغهام. أي ٥٠,٨ % بهذه الطريقة مقابل ٦ % بطريقة بنغهام.

ج- طريقة تبخير قطيرات المحاليل

يمكن بهذه الطريقة تحضير جسيمات شحمية من نوع MLV بأقطار محددة، وهذا ما لا يتوفر في طريقة التجفيد أو بطريقة بنغهام. وتعتمد خطة التحضير على:

إذابة الشحميات الفسفورية في مزيج مذيبات عضوية (كلوروفورم/ ايتر)، ثم بعثرة الناتج في محلول من الغلوكوز ٥%، ويمزج المحلولان بالمازج الكهربائي لمدة ٥ - ٧٥ ثانية لتشكيل مستحلب من قطيرات الكلوروفورم والايتر في محلول الغلوكوز، ثم يُضاف للمستحلب الناتج وبمساعدة ممص باستور مزيج مائي من الغلوكوز والملح، يبخر المذيب بمساعدة جهاز تبخير دوار، وخلال هذه المرحلة

تترسب الشحميات الفسفورية بشكل طبقات أحادية أو ثنائية الغشاء، اعتماداً على كمية الماء المخزونة في قطيرات المحل العضوي قبل تبخره.

تتعلق أبعاد الجسيمات الشحمية الناجمة عن هذه الطريقة بتركيب الشحميات الفسفورية المستخدمة وكميتها، وأيضاً بسرعة المازج الكهربائي المستخدم.

٤-٤-٣-٢- تحضير جسيمات شحمية وحيدة الطبقة LUV

أ- طريقة الطور المنقلب

تسمى أيضا طريقة (Reverse phase Evaporation Vesicles) (REV)، حيث تحل الشحميات الفسفورية في مذيب عضوي كالايتر الغولي والايتر الايزوبروبيلي أو مزيج من الايتر الايزوبروبيلي والكلوروفورم بنسبة (١:١)، ثم يُضاف المحلول المائي مباشرة إلى مزيج المذيب العضوي والشحميات الفسفورية، بحيث تكون نسبة الطور المائي إلى الطور العضوي ١ : ٣ من أجل الايتر و١ : ٦ من أجل مزيج الايتر الايزوبروبيلي والكلوروفورم. بعد تعريض المزيج للأمواج فوق الصوتية لمدة خمس دقائق وتحت تيار من الآزوت، يتشكل مستحلب ماء / زيت، ينزع المذيب العضوي تحت ضغط منخفض باستخدام جهاز تبخير دوار. في أثناء ذلك يمر المزيج بطور وسط لزج (طور هلامي)، يُستمر بالتبخير إلى أن ينقلب المستحلب ويتشكل وسط جديد هو عبارة عن جسيمات شحمية في وسط مائي.

الجسيمات الشحمية الناتجة عبارة عن حويصلات وحيدة أو متعددة الطبقات، تعتمد أبعاد أقطارها على تركيب الشحميات الفسفورية ونسبتها والتي تتراوح بين ٢٠٠ و ١٠٠٠ نانومتر، أما كمية الحفظ فهي مرتفعة ويمكن أن تتجاوز ٥٠ % من المواد المراد حفظها.

تقارب نسبة حفظ المواد الدوائية ١٤ مكرولتر / ملغ لـ REV. في حين أنه يقارب ٤ مكرولتر / ملغ في الـ MLV، و ٠,٥ مكرولتر / ملغ في الـ SUV .

٤-٤-٣-٣- تحضير جسيمات شحمية متعددة الأجواف

يتضمن تحضير الجسيمات الشحمية متعددة الأجواف ثلاثة أطوار:

١- تحضير مستحلب ماء / محلول الشحميات الفسفورية في الكلوروفورم والايتر.

٢- تحضير مستحلب ثان يكون فيه المستحلب السابق طوراً داخلياً، في حين يكون الطور الثاني عبارة عن محلول سكري (مستحلب م / ز / م).

٣- تبخير الكلوروفورم والايتر وتشكل جسيمات شحمية متعددة الأجواف.

تكون الجسيمات الشحمية الناتجة كروية الشكل، تختلف أبعادها بشدة باختلاف زمن المزج عند تحضير المستحلبات، وهي حوالي ٦٠٠٠ نانومتر. تتألف الطبقة الخارجية من غشاء مضاعف شحمي فسفوري، وتنفصل الفجوات الداخلية بعضها عن بعض بأغشية شحمية فسفورية أحادية أو ثنائية الطبقة.

إن كمية حفظ المواد الدوائية في هذه الجسيمات الشحمية مرتفعة جدا، تتراوح بين ٥٦ و ٨٧ % وذلك بحسب تركيب الشحميات الفسفورية والكمية المستخدمة.

٤-٥- محتوى الجسيمات الشحمية

٤-٥-١- حفظ المواد الفعالة في الجسيمات الشحمية

من الضروري فصل المواد الدوائية التي تدخل الجسيمات الشحمية عن المواد الدوائية التي تبقى خارجها، وذلك لمعرفة كمية المادة الدوائية التي يمكن أن تقدم للمعالجة. ولهذا يمكن أن تستخدم عدة تقانات للقيام بهذه العملية.

يمكن أن يعبر عن محتوى الجسيمات الشحمية من المواد الفعالة وفق معايير مختلفة فنجد:

فعالية الحفظ: تعني عدد جزيئات المادة الفعالة المحفوظة في جزيء واحد من الشحميات.

النسبة المئوية للحفظ: تعني النسبة المئوية لكمية المادة الفعالة المحفوظة داخل الجسيمات الشحمية بعد التحضير مباشرة.

نسبة الحفظ: تعني:

- نسبة الكتلة الكلية للطور المائي المحفوظ داخل الجسيمات الشحمية إلى الكتلة الكلية للطور الشحمي.
- نسبة الحجم الكلي للطور المائي المحفوظ داخل الجسيمات الشحمية إلى العدد الكلي لجزيئات الطور الشحمي، أي (µL / µmol).

٤-٥-٢-١- فصل الجسيمات الشحمية باستخدام هلام

تعتمد قدرة الهلام على تفريق المواد على عوامل عدة ، والتي منها استخدام الأوزان الجزيئية للمواد المراد فصلها.

يتم فصل المواد الفعالة المحفوظة داخل الجسيمات الشحمية عن المواد الفعالة التي تبقى خارجها اعتمادا على هذه التقانة، وباستعمال عامود التفريق بوجود هلام السيفادكس مثلا Sephadex، حيث توضع كمية من معلق الجسيمات الشحمية على السطح العلوي من الهلام، ثم يمرر الطور المتحرك الذي هو عبارة عن الدارئة الحاملة للجسيمات الشحمية. يمكن التقاط الجسيمات الشحمية والمواد الفعالة المحفوظة بداخلها من الجهة الأخرى للهلام أولا، ثم وبعد فترة من الزمن نحصل على المادة الدوائية غير المحفوظة في هذه الجسيمات الشحمية، علما بأنه يمكن الكشف عن الجسيمات الشحمية بوساطة مقياس الطيف الضوئي.

٤-٥-٢-٢- فصل الجسيمات الشحمية بفوق الترشيح

يمكن استخدام مراشح من عديد الكربونات أبعاد مساماتها أقل من حجوم الجسيمات الشحمية، بمساعدة القوة الضاغطة لغاز الآزوت، ولفصل الجسيمات الشحمية الحاوية على المواد الفعالة عن المواد الفعالة التي تبقى خارجها، تغسل الجسيمات الشحمية المتبقية على سطح طبقة التنبيذ مرات عدة بمحلول الدارئة المستخدم لتحضير الجسيمات الشحمية.

يمكن استخدام هذه الطريقة في الحصول على جسيمات شحمية عقيمة ابعادها أقل من ٢٢٠ نانومتر وذلك باستخدام مراشح عقيمة أبعاد مساماتها تعادل ٢٢٠ نانومتر.

٤-٥-٢-٣- فصل الجسيمات الشحمية بفوق التنبيذ

يعتمد فوق التنبيذ أساسا على ترسيب الجسيمات الشحمية من معلقها خلال القوة النافذة التي تدفع بها نحو المحيط اعتمادا على تباين الأوزان الجزيئية الكبيرة نسبيا للجسيمات الشحمية مقارنة بالمواد الدوائية المنحلة في الماء، ويكفي استخدام قوة ٧٠٠ ×ج لمدة ١٠ دقائق لترسيب جسيمات شحمية من نوع الـMLV، في حين يلزم ١٥٠٠٠٠×ج لمدة ٤ ساعات لترسيب الجسيمات الشحمية الصغيرة جدا من نوع SUV. وقد نحتاج

أحياناً ٢٢٠٠٠٠×ج لمدة ٤ ساعات لترسيب بعض أنواع من الجسيمات الشحمية وبدرجة حرارة +٤°م، تُغسل الرسابة مرتين بمحلول التحضير، وذلك لضمان فصل المواد الموجودة في المحلول عن تلك الموجودة داخل الجسيمات الشحمية.

٤-٦- مراقبة الجسيمات الشحمية

إضافة لتحديد نسبة حفظ الجسيمات الشحمية من المواد الفعالة يمكن إجراء العديد من الفحوصات التي تتضمن دراسة أبعاد الجسيمات الشحمية وشكلها، وكذلك لزوجة الطور الحامل لهذه الحويصلات، وثبات هذه الحويصلات في الزجاج وفي الأوساط الحيوية.

٤-٦-١- أبعاد الجسيمات الشحمية

تحدد أبعاد الجسيمات الشحمية بقياس انتشار أشعة ليزر على سطح الجسيمات الشحمية، باستخدام مقياس الأبعاد من رتبة النانومتر (Nano-Siser®) (الفقرة ٢-٦-٢-٢) وهو يسمح بقياس الأبعاد الوسطية للجسيمات الشحمية، وكذلك تحديد درجة تبعثرها و توزع أبعادها.

٤-٦-٢- بنية الجسيمات الشحمية

يسمح فحص الجسيمات الشحمية بالمجهر الإلكتروني بالتعرف على بنية هذه الحويصلات وكذلك تجانس أبعادها، بعد تلوين جدار هذه الحويصلات باستخدام ملون لا يسمح للأشعة بالمرور من خلاله. يمكن استخدام فسفوتنغستات الصوديوم عند العمل على المجهر الطبقي الإلكتروني.

٤-٦-٣- ثبات الجسيمات الشحمية

تعد مشكلة ثبات الجسيمات الشحمية بعد تحضيرها من المشاكل الكبيرة التي تواجه هذا الشكل الصيدلاني، وهي تتضمن:

١- الثبات الكيميائي للشحميات.

٢- تغير أبعاد الجسيمات الشحمية.

٣- تغير بنية الحويصلات.
٤- التباين في نسبة حفظ المواد الدوائية بمرور الزمن.
٥- تأثير السوائل الحيوية في ثبات الجسيمات الشحمية.

٤-٦-٣-١- ثبات الجسيمات الشحمية في الزجاج

تُواجِهُ العاملين في حقل الجسيمات الشحمية مشاكلُ عدة، منها خروج المواد الفعالة المحفوظة داخل هذه الحويصلات إلى الوسط المحيط، الذي هو عبارة عن دارئة خاصة بكل مادة فعالة. ومن العوامل التي تتدخل في هذه المشكلة الوزن الجزيئي للمواد الفعالة، وانحلالية هذه المواد في الماء أو الزيت.

وبعامة تنخفض نسبة خروج المواد الفعالة خلال جدار الجسيمات الشحمية كلما ارتفع وزنها الجزيئي. وكلما ارتفعت انحلاليتها في الأوساط الشحمية. يجب الانتباه أيضاً إلى ثبات المواد المحفوظة في الماء، لأن بعض المواد الدوائية تتخرب بالأوساط المائية بمرور الزمن.

من جهة أخرى ينبغي الانتباه إلى ضرورة معرفة تركيب جدار الجسيمات الشحمية ومعرفة السلاسل الأليفاتية المرتبطة مع الشحوم الفسفورية وهل تحمل روابط مضاعفة.

كذلك فإن لوجود الكولستيرول والمواد البروتينية والمواد التي تحمل شحنات كهربائية في تركيب جدار الجسيمات الشحمية، أهمية بالغة في تغاير نفوذية الجدار للمواد الدوائية.

٤-٦-٣-٢- تجفيد الجسيمات الشحمية

إن المحافظة على الجسيمات الشحمية بوسط مائي لفترة طويلة من الزمن (سنوات عدة) دون أن تتبدل محتوياتها تعد مسألة صعبة. فلم تنجح درجات الحرارة المنخفضة، أي تجميد معلق الجسيمات الشحمية، في الحفاظ على محتواها من المواد الفعالة، أو الحفاظ على بنية جدارها.

إلا أن عملية التجفيد كانت بديلاً جيداً للمحافظة على جدار الجسيمات الشحمية وكذلك على محتواها من المواد الفعالة، وذلك من خلال استخدام عوامل داعمة للجدار منها المالتوز، أو المانيتول، أو الترهالوز Tréhalose.

٤-٦-٣-٣- ثبات الجسيمات الشحمية في الأوساط الحيوية

إن استخدام الجسيمات الشحمية في العضوية الحية كعوامل ناقلة للمواد الفعالة سواء بكامل بنيتها أم بمحتواها، يواجه مشاكل مختلفة سواء استخدم وعائيا أم خارج وعائي، عن طريق الحقن العضلي أو الجلد أو التنفس أو الهضم، أو طريق العين وغير ذلك من الطرائق التي يمكن أن تستخدم لإيصال الدواء إلى العضوية الحية أو إلى الخلايا المريضة أو السرطانية. ولقد أظهرت الدراسات أهمية الجسيمات الشحمية في الوصول إلى نتائج جيدة أو ممتازة لمعالجة العديد من المشاكل الحيوية. وإن قدرة هذه الجسيمات على عبور الأغشية الحيوية، تعد من المزايا الكبيرة التي يتمتع بها هذا الشكل الصيدلاني دون سواه، غير أن تعرض هذه الجسيمات لتأثير عناصر مختلفة من العضوية قد يمنعها من تأدية دورها بالشكل المطلوب ومن هذه العناصر:

١- وجود إنزيمات الفسفوليباز في العضوية الحية التي تعمل على تخريب جدار الجسيمات الشحمية بسرعة.
٢- الفعالية الأستقلابية التي تعمل على تخريب الشحميات الفسفورية والكولستيرول.
٣- تعمل البروتينات الشحمية، وخاصة البروتين الشحمي رفيع الكثافة (HDL)، على نقل الشحميات الفسفورية وتشكيل معقدات معها، ومن ثم الدخول في تفاعلات صميم البروتين الشحمي A1، التي تخرب هذه الشحميات الفسفورية.
٤- تداخل الجسيمات الشحمية مع بروتينات البلازما (ألبومين، الغلوبلينات المناعية).
٥- احتياز الجسيمات الشحمية للعديد من الأغشية الخلوية قد يقودها إلى تحرير المواد الفعالة بعيداً عن هدفها المطلوب.

الجمل المبعثرة الصيدلانية
Systèmes dispersés

الفصل الخامس

الضبوبات Aérosols

٥-١- مقدمة

الضبوبات (الحلالات الهوائية) عبارة عن مبعثرات لمواد فعالة منحلة أو مستحلبة في سواغ أو مزيج من المذيبات في وسط غازي. ويعرف دستور الأدوية الفرنسي الثامن الضبوبات الطبية، كمعلقات في الهواء لقطيرات سائلة دقيقة جدا حيث يكون قطرها الوسطي أصغر من ٥ ميكرومتر، أو قريبة من هذه القيمة، وتكون مخصصة لإدخال الأدوية إلى الأسناخ الرئوية دون أن تحتجز في الطرائق التنفسية العليا. وحسب بعض المؤلفين، فإننا نميز مجموعتين من المحضرات التي يطلق عليها بشكل مشترك ضبوبات:

١- ضبوبات طبية.
٢- ضبوبات صيدلانية.

فالضبوبات الطبية تحوي على مادة فعالة بمقدار علاجي، مخصصة لأن تحدث بوساطة الجهاز التنفسي أو المسالك الأنفية تأثيرا موضعيا في الحنرتين الأنفيتين، او البلعوم، و الرئتين، كما تحدث أيضا تأثيرا عاما يكون سريعا بعد الامتصاص في مستوى الأسناخ الرئوية.

أما الضبوبات الصيدلانية فهي المخصصة للمعالجات الموضعية أو الاستخدام في تجاويف البدن كالأذن والمستقيم والمهبل والتطبيقات الموضعية الأخرى وكذلك للاستعمالات الأخرى (ضبوبات مبيدة للحشرات أو الضبوبات التحديثية ... الخ).

٥-٢- أنواع الضبوبات

يمكن تقسيم الضبوبات حسب استعمالها ونمط تأثيرها إلى ثلاث زمر.

١- ضبوبات ذات تأثير عام.

٢- ضبوبات ذات تأثير موضعي.

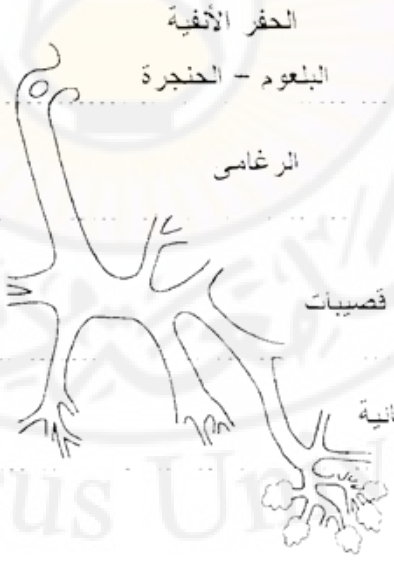
٣- ضبوبات غير صيدلانية.

فالضبوبات المخصصة للاستنشاق بالطرائق التنفسية أو طريق المسالك الأنفية يمكن أن تحدث نمطين من التأثير مرتبطين بشكل دقيق بأبعاد أجزاء الجملة المبعثرة، فهناك:

- تأثير موضعي يظهر في مستوى المخاطيات الأنفية، الجيوب، البلعوم، الحنجرة.

- تأثير عام يظهر عندما تصل الأدوية المتناولة بهذا الشكل إلى الأسناخ الرئوية حيث تمتص إلى الدوران العام.

وكما هو موضح في الشكل ١ فإن لأبعاد الأجزاء المبعثرة دورا كبيرا في إعطاء الفعالية الدوائية للضبوبات.



الشكل ١

حيث أظهرت التجربة أن الأجزاء ذات الأبعاد الأكبر من ٣٠ مكرومتر تتركز في مستوى الحفر الأنفية، أما الأجزاء ذات الأبعاد المحصورة بين ٢٠ و ٣٠ مكرومتر فكانت تتوضع بخاصة في الرغامى، والأجزاء ذات الأبعاد المحصورة بين ١٠ و ٢٠ مكرومتر كانت تتوضع في القصبات. أما الأجزاء المحصورة ما بين ٣ و ١٠ مكرومتر فكانت تتركز في القصيبات النهائية، في حين أن الأجزاء الأقل من ٣ مكرومتر فإنها تتوضع بسهولة في الأسناخ الرئوية.

ويمكن لهذه التوضعات أن تخضع لتأثيرات أخرى منها:

١- قوة تيار التنفس الذي يسعى لسحب الأجزاء الدقيقة المبعثرة إلى خارج الرئة.
٢- قوة التيار الغازي الدافع المستخدم في الضبوبات .
٣- الرطوبة الجوية ودرجة الحرارة المحيطة.
٤- طبيعة الجهاز التنفسي وفيزيولوجيته.

إن استخدام الضبوبات في المعالجة شائع جداً في الوقت الحاضر، وقد استخدم العديد من المواد الفعالة في الضبوبات ، نذكر منها:

بنسلين G، الأمبيسلين، السيفالوتين، الجنتاميسين، الكاناميسين، السلفاميرازين الصودي، الفينيل بوتازون، اسيتات الهيدروكورتيزون، الايزوبرينالين، السالبتامول، التيربوتالين، التيوفيللين، سلفات وميتيل نسترات الأتروبين، الابينفرين، البنزيدرين، الديجيتالين، التيوبرمين، الباربيتوريات وغيرها.

وهكذا فإننا نجد مواد لمعالجة الجهاز التنفسي ومواد للمعالجات العامة (الجهازية).

٥-٣- ميزات الضبوبات كشكل صيدلاني

١- سهولة تطبيق وتناول مختلف المواد أو المحضرات.
٢- سرعة التأثير الدوائي، ويلاحظ ذلك بالمقارنة مع تناول المستحضرات عن طريق الفم، حيث يكون التأثير أسرع ومعادلاً لتأثير الطريق الوريدي.
٣- تجنب تخرب الأدوية المتناولة عبر الطريق المعدي المعوي (عقبة الكبد).
٤- إلغاء أخطار التلوث نتيجة الاستعمال المتكرر والتخرب.

٥- إمكانية تحديد المقدار المعطى بشكل دقيق عند استخدام صمامات معايرة.
٦- إمكانية إدخال الكثير من المواد الفعالة خاصة المواد سريعة التفكك، مثل الابينفرين (الادرينالين)، والمخدرات الموضعية، والمطهرات، ومضادات الجراثيم.

٥-٤- تحديد تركيب الضبوبات

تتكون الضبوبات من مكونين أساسيين هما: مواد المستحضر والغاز الدافع، أما مواد المستحضر فهي تتألف من مادة أو مزيج من المواد الفعالة وعوامل أخرى ضرورية كالمحلات ومضادات الأكسدة والعوامل الفعالة سطحيا، أما الغاز الدافع فيمكن أن يكون مركبا واحدا أو مزيجا من المركبات المتنوعة، ويمكن استخدام مزيج من المحلات لتحقيق الخواص الانحلالية المرغوب فيها واستخدام مزيج من العوامل الفعالة سطحيا لإعطاء قيمة توازن مائي زيتي مناسبة لجملة استحلابية ما، ويتم اختيار الغاز الدافع بحيث يعطي ضغط البخار والانحلالية وحجم الأجزاء المرغوب فيها. لذا يتوجب على المصنّع معرفة الغاز الدافع معرفة جيدة، وكذلك معرفة التأثيرات التي يؤثر بها في المنتج النهائي. فالغاز الدافع يمكن أن يتحد مع المواد الفعالة بطرائق مختلفة ومتعددة مؤديا لإعطاء مركبات لها ميزات خاصة، ويمكن بالاعتماد على نمط العبوة المستخدمة أن تصرف الضبوبات بشكل رذاذ رطب أو رغوة سريعة الزوال أو رغوة ثابتة، صلبة أو نصف صلبة.

٥-٤-١- أنماط الجمل

يمكن ملاحظة عدد كبير ومختلف من الجمل الداخلة في تركيب الضبوبات.

٥-٤-١-١- جملة محلول

وتسمى أيضاً جملة ثنائية الطور وتتألف من طور بخار وطور سائل، وعندما تكون المادة الفعالة منحلة في الغاز الدافع لا يكون هنالك ثمة حاجة لمحلات أخرى، وهذه المستحضرات تفيد في التطبيق الموضعي لأنها تميل إلى تغطية المنطقة المستهدفة بطبقة رقيقة من المواد الفعالة.

تتراوح كمية الغاز الدافع المستخدم بين ٨ – ٩٨ % من الصيغة الكاملة، ويمكن استعمال غاز دافع وحيد أو مزيج من الغازات الدافعة مثل استخدام الفريون ١٢ / ١١ بنسبة ٣٠ / ٧٠ % أو الفريون ١٢ / ١١٤ بنسبة ٤٥ / ٥٥ % أو العكس، أو مزيج ثلاثة غازات دافعة مثل الفريون ١١ / ١٢ / ١١٤ بنسبة ٢٣ / ٥٤ / ٢٣ %، علما أنه كلما زادت كمية الفريون ١٢ ازداد الضغط.

والأمثلة على هذا النوع من الجمل:

آ – الضبوبات المعدة للاستنشاق أو للتأثير الموضعي في الجهاز التنفسي وذلك لمعالجة الربو:

Isoproterenol hydrochloride	% ٠,٢٥	ايزوبروتيرينول هيدروكلورايد
Ascorbic acid	% ٠,١٠	حمض الأسكوربيك
Ethanol	% ٣٥,٧٥	غول ايتيلي
Propellenl 12	% ٦٣,٩٠	غاز دافع (فريون ١٢)

ب- حلالة اوكتيل نتريت وتحوي مزيج غازات دافعة كما يأتي:

Octyl nitrite	% ٠,١	اوكتيل نيتريت
Ethanol	% ٢٠	غول ايتيلي
Propellenl 114	% ٤٩,٢	غاز دافع (فريون ١١٤)
Propellenl 12	% ٣٠,٧	غاز دافع (فريون ١٢)

٥-٤-١-٢- جملة أساس مائي

وفيها يستخدم الماء بنسب كبيرة بدلا من المحلات غير المائية، وتعطى هذه النماذج حسب صياغتها إرذاذا أو رغوة، ولكي نحصل على رذاذ ناعم من الواجب إضافة محلات أخرى للمادة الفعالة، وهذه جميعها مبعثرة في جملة مستحلب يكون فيه الغاز الدافع في الطور الخارجي، وبهذه الطريقة يتبخر الغاز الدافع عند صرف المنتج بسرعة تاركا وراءه رذاذاً ناعماً، وبما أن الغاز الدافع لا يمتزج مع الماء فستتشكل ضبابة بثلاثة

أطوار، طور الغاز الدافع، وطور البخار وطور الماء. وقد استخدم الايتانول كمحل مساعد ليحل القليل من الغاز الدافع في الماء، كما أن الايتانول يساعد أيضاً على إنتاج أجزاء بحجم صغير وذلك من خلال خاصيته في خفض التوتر السطحي. ويمكن استخدام عوامل فعالة سطحيا وذلك لإعطاء توزع متجانس وذلك من خلال خاصيه هذه العوامل في الانحلال الضعيف في الماء والانحلال الكبير في المحلات غير القطبية. ومثال ذلك: استرات الغليكول والغليسرول والسوربيتول مع حمض الزيت وحمض الشمع وحمض النخل وحمض الغار ومثالها السبان ٢٠ ، ٤٠ ، ٨٠. ويستعمل عادة ٠,٥ – ٢ % من العامل الفعال سطحيا و ٢٥ – ٦٠ % من الغاز الدافع ومثال هذه الجمل:

Chlorhexidine digluconate	% ١٢٥	كلورهيكزيدين دي غلوكونات
Alcool benzylique		غول بنزيلي
Ethanol à 95 %		غول ايتيلي ٩٥%
Eau purifiée		ماء منقى
Azote		غاز دافع (الأزوت)

٥-٤-١-٣- جملة معلق أو الجمل المبعثرة

وتتضمن هذه الجمل مواد فعالة مبعثرة في الغاز الدافع أو مزيج من الغازات الدافعة وقد تم إضافة عوامل فعالة سطحيا أو عوامل معلقة متعددة وذلك لإنقاص سرعة انضلاو الأجزاء المبعثرة وفيما يأتي بعض الأمثلة عن هذه الجمل:

آ-

Isoproterenol sulfate	% ٣٣,٣	سلفات الايزوبروتيرينول
Oleyl Alcohol	% ٣٣,٣	غول زيتي
Myristyl Alcohol	% ٣٣,٤	غول ميريستيلي
Propellenl 114	١٠ غ	غاز دافع (فريون ١١٤)
Propellenl 12	٧ غ	غاز دافع (فريون ١٢)

تبقى سلفات الايزوبروتيرينول في طور الغاز الدافع لفترة كافية من الزمن بحيث تسمح بصرف المقدار المناسب، ويمكن زيادة ثبات الجملة المبعثرة للضبوبات وذلك من خلال التحكم بمحتوى الرطوبة وباستخدام مشتقات المواد الفعالة ذات الانحلالية الضعيفة في جملة الغاز الدافع، وأيضاً بإنقاص أبعاد الأجزاء المبعثرة إلى أقل من ٥ مكرومتر. وأخيراً ضبط كثافة الغاز الدافع أو المواد المعلقة أوكليهما بحيث تكون متقاربة مع استخدام عوامل مبعثرة.

ب-

Ipratropium bromure	٤ ملغ / ١٠ مل	بروم إيبراتروبيوم
Lecithine de soja		ليسيتين الصويا
Freon 11, Freon 12, Freon 114		فريون ١١، فريون ١٢، فريون ١١٤
Epinephrine bitartrate	% ٠,٥	ثنائي طرطرات الابينفرين
Sorbitan trioleate (span 85)	% ٠,٥	غول زيتي
Propellenl 114	% ٤٩,٥	غاز دافع (فريون ١١٤)
Propellenl 12	% ٤٩,٥	غاز دافع (فريون ١٢)

يعتمد الثبات الفيزيائي للجملة المبعثرة على سرعة تكتل المواد المعلقة، الأمر الذي يتعلق بأبعاد أجزاء هذه المواد التي تتراوح عادة بين ١- ٥ مكرومتر، إن ثنائي طرطرات الابينفرين ضعيف الانحلال في جملة الغاز الدافع لكنه ينحل بشكل كاف في مفرزات الرئة ليظهر فعله العلاجي. بينما يفضل استخدام هدروكلورايد أو سلفات الابينفرين عندما نرغب في إدخال الابينفرين بشكل محلول في طور الغاز الدافع لأنهما ينحلان في الغول المائي القابل للامتزاج مع هذا الطور.

تستخدم العوامل الخافضة للتوتر السطحي وغير المنشردة بتراكيز من ٠,٠١ % إلى ١٠ % وذلك تبعاً لتركيز المواد المعلقة وللغاية المرجوة من استخدام المنتج.

٥-٤-١-٤- جمل الرغوة

تتألف الضبوبات التي تشكل مستحلباً أو رغوة من مواد فعالة ومن طور محب للماء أو نفور منه، ومن عامل فعال سطحياً ومن غاز دافع أو مزيج غازات دافعة. وتتبعثر هذه

المكونات في مكان التطبيق بشكل رغوة ثابتة أو سريعة التلاشي وذلك تبعاً لطبيعة المواد الفعالة وللصيغة. وبهذا يمكن أن نجد :

أ – الرغوات الثابتة المائية.

ب– الرغوات الثابتة غير المائية.

الرغوات سريعة التلاشي.

د– الرغوات الدافئة.

٥-٤-١-٤-١- الرغوات الثابتة المائية

وتتألف من مواد فعالة وشمع أو زيوت وعوامل فعالة سطحياً ز / م ونسبة من الماء تتراوح بين ٧٥ – ٩٥ % ومن غاز دافع ٥ – ٢٥ % والمثال الآتي يبين ذلك:

مواد فعالة	٢ %
أساس مستحلب	٩٠ %
غاز دافع (فريون ١٢)	٣,٢ %
غاز دافع (فريون ١١٤)	٤,٨ %

وهنا يمكن إدخال الكثير من المواد الفعالة مثل السيليكونيدات أو المضادات الحيوية.

أما الأساس المستحلب فيمكن أن يكون بالشكل الآتي:

حمض الشحم	٥,٣٣ %
حمض الميريستي	١,٣٣ %
الغول السيتيلي	٠,٥٠ %
لانولين	٠,٢٠ %
ميريستات الايزوبروبيل	١,٣٣ %
ثلاثي ايتانول أمين	٣,٣٤ %
غليسرين	٤,٧ %
عديد فينيل بيرولينيدون	٠,٣٤ %
ماء نقي	٨٢,٩٣ %

تبدي العوامل الفعالة سطحياً بعض الانحلالية في الغازات الدافعة وهي الأكثر فعالية في هذا الشكل من الضبوبات.

٥-٤-١-٤-٢- الرغوات الثابتة غير المائية

وتستخدم فيها عوامل استحلابية تنتمي إلى زمرة استرات الغليكول مثل وحيدة شحمات البروبيلين غليكول، كما في الصيغة الآتية:

غليكول	٨٦ %
عامل استحلابي	٤ %
غاز دافع (فريون ١٢)	٤ %
غاز دافع (فريون ١١٤)	٦ %

٥-٤-١-٤-٣- الرغوات سريعة التلاشي

وفيها يشكل الغاز الدافع الطور الخارجي، وينتج رغوة لا تلبث أن تتحول إلى سائل مما يجعله مناسباً للمداواة الموضعية المطبقة على أماكن كبيرة أو محددة، إذ إن المواد الفعالة الداخلة في تركيبه تتبعثر دون الحاجة إلى بذل أي جهد. وحسب نسبة المواد الفعالة الداخلة في تركيب هذا النموذج نحصل على رغوات متفاوتة في درجة ثباتها. ويمكن أن يكون العامل الفعال سطحيا ذا شحنة سالبة أو موجبة أو معتدل الشحنة، ونورد الصيغة الآتية كمثال على هذا النموذج

غول ايتيلي	٤٦ - ٦٦ %
عامل فعال سطحياً	٠,٥ - ٥ %
ماء منقى	٢٨ - ٤٢ %
غازات دافعة (فريون ١٢/ ١١٤)	٣ - ١٥ %

٥-٤-١-٤-٤- الرغوات الثابتة الدافئة

استخدم العديد من الأدوات والطرائق للحصول على رغوات دافئة مثل استخدام سلك كهربائي مولد للقدرة الحرارية أو المضخة المولدة للضبوبات في الماء الساخن أو إجراء

تفاعل كيميائي مولد للحرارة ضمن المضخة نفسها. والآن نجد طريقة تفاعل الأكسدة والإرجاع المطلق للحرارة، في هذا النموذج وهو المستخدم الآن عن طريق حفظ كل من طرفي التفاعل في مكان منفصل عن الآخر. يستخدم الماء الأكسجيني كعامل مؤكسد، أما العامل المرجع فهناك الكثير مثل كبريتيت الصوديوم وكبريتيت البوتاسيوم، أو تيوسلفات الصوديوم وغيرها. ونجد أنه نتيجة تفاعل الماء الأكسجيني مع كبريتيت الصوديوم نحصل على حرارة تعادل ٥٤٨ حريرة / غ، وهذا متغير مع كميتي الماء الأكسجيني وكبريتيت الصوديوم الداخلة في التفاعل. وكما قلنا فإن مبدأ الرغوة الدافئة ناتج من تفاعل الأكسدة والإرجاع بين مادتين كيميائيتين توجدان في العبوة نفسها ولكنهما تنفصلان عن بعضهما البعض بغشاء غير نفوذ وتمتزجان في الصمام عند استخدام الحلالة الهوائية لإنتاج الرغوة المطلوبة.

٥-٤-٢- الغازات الدافعة

تصنف الغازات الدافعة المستعملة في تحضير الضبوبات في أربع زمر:

١- الغازات المميعة

٢- الفحوم الهالوجينية

٣- الفحوم الهدروجينية

٤- الغازات المضغوطة

٥-٤-٢-١- الغازات المميعة

وهي الأكثر انتشاراً وهي فعالة تماماً في بعثرة المواد الفعالة إلى سحابة ذات أجزاء ناعمة أو إلى رغوة، بالإضافة إلى أنها خاملة نسبياً وغير سامة ومن محاسنها الأخرى بقاء الضغط ضمن العبوة ثابتاً.

٥-٤-٢-٢- الفحوم الهالوجينية

وتستخدم بخاصة في الضبوبات التي تؤخذ عن طريق الفم بالإضافة إلى الضبوبات التي تعطي رغوة في منطقة المهبل لمنع الحمل مثلاً، هذه الغازات مؤلفة أساساً من الميتان، الايتان، سيكلوبوتان. وهي غير خطرة من ناحية قابليتها للاشتعال، وتقسم بدورها إلى

أربع مجموعات وهي:

١- مجموعة الفحوم الهيدروجينية البارافينية (بوتان نظامي، بروبان).

٢- مجموعة مشتقات الكلور (كلور المتيلين، كلور الفينيل ...).

٣- مجموعة مشتقات الفلور (دي فلور ايتان، اوكتافلوروسيكلوبوتان).

٤- مشتقات كلورية فلورية.

تحمل مجموعات الفحوم الهيدروجينية الفلورية أسماء تجارية مثل فريون Freon أو فوران Forane، أو فلوجين Flugene، أو بروبيلانت Propellant ... الخ.

وهي تحمل أرقاما مختلفة مثل فريون ١١ أو ١٢ أو ١١٤ أو A١٥٢ وغيرها، حيث يشير الرقم الأول من اليمين إلى عدد ذرات الفلور في الجزيئ والرقم الثاني أي العشرات إلى عدد ذرات الهيدروجين مضافا له واحد والرقم الثالث أي المئات إلى عدد ذرات الكربون ناقصاً منها واحد ، وباقي الذرات في الجزيئ يكون عدد ذرات الكلور. وفي حالة المتماكبات يضاف إلى العدد الأحرف a, b, c, ... وعندما يكون المركب حلقيا، يضاف الحرف (C) قبل العدد، يبين الشكل ٢ صيغ بعض الغازات المستخدمة في الضبوبات مع أسمائها التجارية وأرقامها.

يستخدم غالباً أمزجة من العوامل الدافعة وذلك بغية الحصول على ضغط محدد في الأوعية المستخدمة للضبوبات. ويمكن التوصل إلى هذه الضغوط بوساطة قانون راؤول في الغازات والذي ينص على أن ضغط بخار مزيج كامل يتعلق بضغط بخار كل من مكوناته: أي

$$P = Pa + Pb \quad \ldots\ldots\ldots (1)$$

حيث: P = ضغط البخار الكلي لمزيج الغازات.

Pa = ضغط البخار الجزئي للغاز الدافع A.

Pb = ضغط البخار الجزئي للغاز الدافع B.

ولحساب الضغط الجزئي للغاز الدافع A و B نطبق العلاقات الآتية:

$$Pa = \frac{Na}{Na + Nb} \times Pa\,O \quad \ldots\ldots\ldots (2)$$

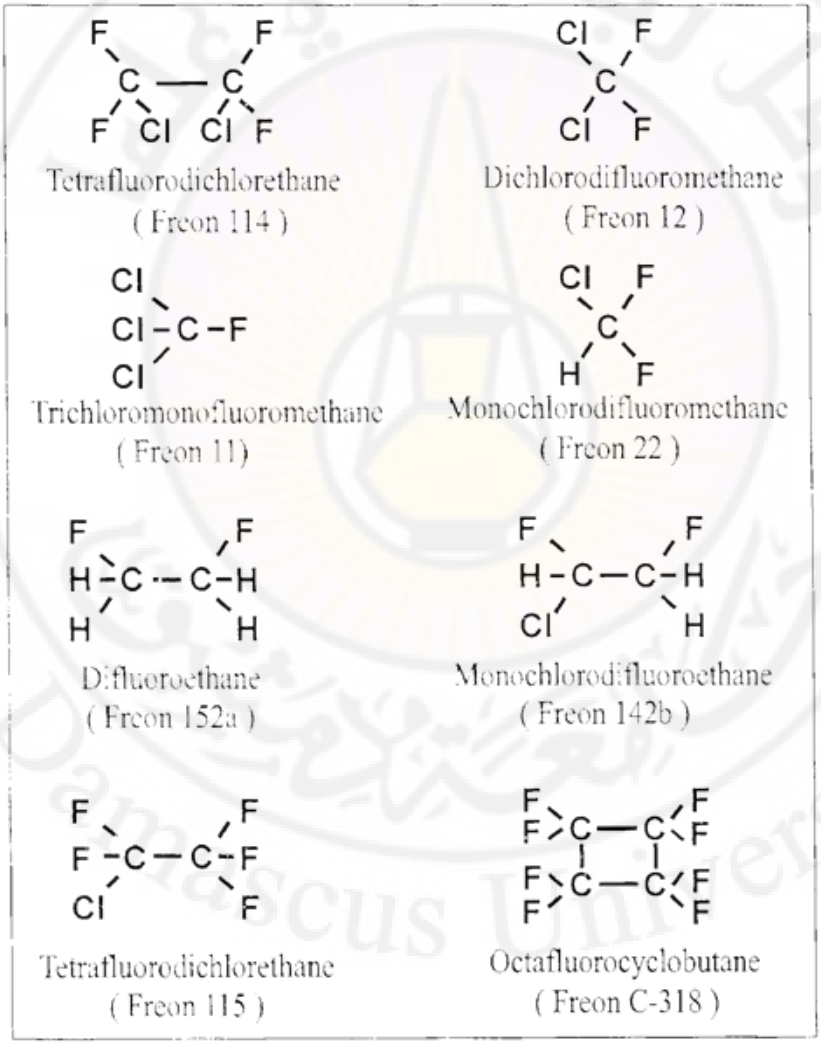
$$Pb = \frac{Nb}{Nb + Na} \times Pb\,O \quad \ldots\ldots\ldots (3)$$

حيث: Na = عدد جزيئات الغاز الدافع A

Nb = عدد جزيئات الغاز الدافع B

Pa O = ضغط البخار للغاز الدافع A النقي

Pb O = ضغط البخار للغاز الدافع B النقي



الشكل ٢: الصيغ الكيميائية لبعض الغازات الدافعة من زمرة الفحوم الهدروجينية الفلورية

مثال: أحسب ضغط البخار في الدرجة ٢٠°م لمزيج من الغازات الدافعة والمؤلف من ٣٠ و ٧٠ % من الفريون ١٢ والفريون ١١ على التوالي:

عدد جزيئات الفريون ١١ = وزن الفريون ١١ / الوزن الجزيئي =

٠,٥٠٩٥ = ١٣٧,٣٨ / ٧٠

عدد جزيئات الفريون ١٢ = وزن الفريون ١٢ / الوزن الجزيئي =

٠,٢٤٨١ = ١٢٠,٩٣ / ٣٠

ومن الجدول رقم ١ وبالعودة للعلاقات (٢، ٣) سابقة الذكر نجد:

$$P11 = \frac{N11}{N11 + N12} \times Pa\,O = \frac{0.5095}{0.5095 + 0.2481} \times 0.9 = 0.6053$$

$$P12 = \frac{N12}{N12 + N11} \times Pa\,O = \frac{0.2481}{0.2481 + 0.5095} \times 5.78 = 1.8928$$

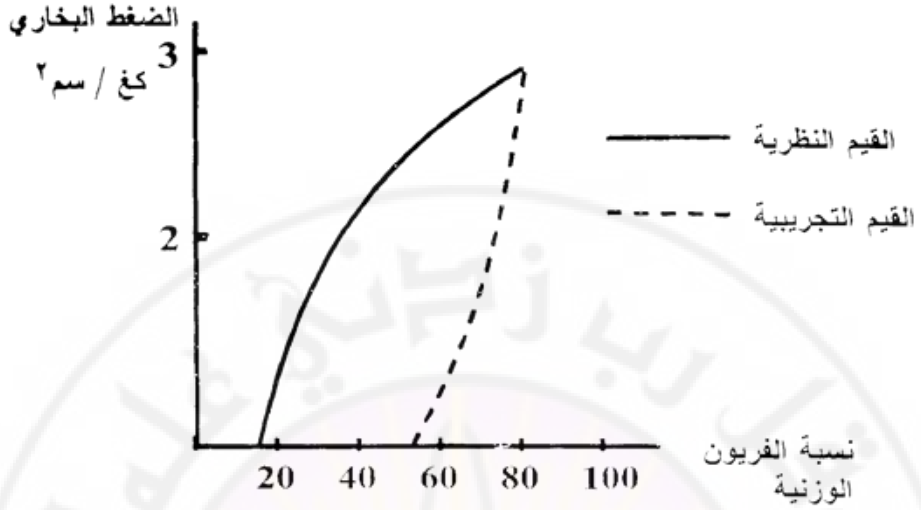
ومنه يكون ضغط بخار مزيج الغازات الدافعة السابقة الذكر :

P = ٠,٦٠٥٣ + ١,٨٩٢٨ = ٢,٤٩٨١ كغ / سم٢

بمقارنة النتائج المحسوبة مما سبق والنتائج المدونة في الجدول (١) نجد أن هنالك اختلافاً في النتائج المحسوبة والنتائج التجريبية، وهذا ما يسمى بالانحراف عن القيمة النظرية. والخطوط البيانية المتوفرة حول ذلك توضح العلاقة بين ضغط البخار ودرجة الحرارة (الشكل ٤)، ويمكن استخدام هذه الخطوط لتحديد ضغط البخار في درجة الحرارة المناسبة.

٥-٤-٢-٣- الفحوم الهدروجينية

حلت الغازات الدافعة المؤلفة من فحوم هدروجينية محل الفحوم الهالوجينية في الضبوبات المستخدمة لأغراض صيدلانية وإن سميتها المنخفضة جعلتها مناسبة للاستخدام، إلا أن كونها تسبب الالتهاب قد حد من هذا الاستخدام، ولكن مع تطور الأنواع الجديدة من الصمامات الموزعة فإن خطر إحداثها الالتهاب قد انخفض انخفاضا ملحوظا. وإن الفائدة من



الشكل ٤: انحراف القيمة التجريبية لضغط بخار مزيج غـــاز الفريـــون ١٢ / ١١ (٣٥ / ٦٥) ممزوجاً مع الايزوبروبانول، عن القيمة النظرية المحسوبة من قانون راؤول.

الجدول ١: ضغط وكثافة أمزجة بعض الغازات الدافعة المستخدمة في الضبوبات.

تركيب المزيج الغازي	النسبة المئوية	الضغط البخاري كغ / سم٢، ٢٠°م	الكثافة غ / مل
فريون ١٢ / ١١	٣٥ / ٦٥	٢,٨٢	١,٤٣٥
فريون ١٢ / ١١	٥٠ / ٥٠	٣,٥٢	١,٤١٢
فريون ١٢ / ١١	٧٠ / ٣٠	٢,٥٨	١,٤٤٤
فريون ١٢ / ١١	٤٠ / ٦٠	٣,٩٨	١,٣٩٦
فريون ١٢ / ١١	٣٠ / ٧٠	٤,٧٩	١,٣٦٨
فريون ١٢ / ١١	٧٥ / ٢٥	٣,٠٥	١,٤٣٤
فريون ١٢ / ١١	٩٠ / ١٠	٢,٣٦	١,٤٥٥
فريون ١٢ / ١١	٨٠ / ٢٠	٢,٨٣	١,٤٤١
فريون ١٢ / ١١	٦٠ / ٤٠	٣,٦٨	١,٤١٢
فريون ١٢ / ١١	٤٥ / ٥٥	٣,٨٩	١,٤٠٥
فريون ١٢ / ١١	٥٥ / ٤٥	٤,٢٧	١,٣٩٠

الفحوم الهدروجينية تكمن في قابليتها الواسعة للانحلال ورخص ثمنها بالإضافة إلى أن كثافتها (أقل من ١) وعدم امتزاجها بالماء يجعلانها مفيدة في الضبوبات ذات الطور الثلاثي. ولكونها أخف من الماء فإنها تبقى على سطح الطبقة المائية وتساعدها في دفع المحتويات خارج الوعاء. ولكن تبقى الفحوم الهدروجينية قابلة للاشتعال وتشكل أمزجة متفجرة بتراكيز معينة في الهواء ولذا يجب أخذ الاحتياطات في أثناء عملية التصنيع والتعبئة.

٥-٤-٢-٤- الغازات المضغوطة

مثل الآزوت، ثاني أكسيد الآزوت، ثاني أكسيد الكربون وهي غير قابلة للاشتعال ويمكن أن نتعامل معها بأمان وهي تعطي رذاذاً ناعماً أو ضباباً أو شكلاً نصف صلب وهي تستخدم في بعض الضبوبات مثل الكريمات السنية، مستحضرات الشعر، المراهم، المطهرات المائية ومبيدات الحشرات.

ويبيّن الجدول ٢ أهم خصائص الغازات الدافعة الأكثر استخداما:

الجدول ٢: أهم خصائص الغازات الدافعة الأكثر استعمالاً في الضبوبات.

الغازات الدافعة	الرمز	ضغط البخار كغ / سم^{2} ٢٠°م	نقطة الغليان في ٧٦٠ ملم زئبق	كثافة الغاز السائل غ / مل
بوتان نظامي	-	٢	- ٠,٥	-
بروبان	-	١٠	٤٣	
ثلاثي كلور أحادي فلور الميتان	11	٠,٩	٢٣,٧	١,٤٨٥
ثنائي كلور ثنائي فلور الميتان	12	٥,٧٨	٢٩,٨	١,٣٢٥
ثنائي كلور رباعي فلور الايتان	114	١,٨٧	٣,٦	١,٤٦٨
أحادي كلور ثنائي فلور الايتان	142 b	٢,٩٦	٩,٤	١,١١٩
ثنائي فلور الايتان	152 a	٥,١٦	- ٢٤	٠,٩١١
ثماني فلور سيكلوبوتان	c-318	٢,٨	- ٦,١	١,٥١٣
أحادي كلور خماسي فلور الايتان	115	٧,٩٤	٣٨,٧	١,٢٩٠

٥-٥- مبدأ وآلية عمل الضبوبات

لفهم مبدأ وآلية عمل الضبوبات، يجب تحديد الأنظمة التي يمكن أن تؤمن بعثرة المواد في الهواء.

يمكن تصنيف الضبوبات وفق معايير مختلفة، فيمكن أن تصنف الضبوبات حسب طبيعة المنتج أو أن تعتمد على طبيعة الغاز الدافع، وبهذا يمكن أن تصنف كما يلي:

١- ضبوبات ذات غاز دافع منفصل عن الخلاصة المركزة، وأنواعها:

أ - نموذج البخاخ باستعمال تجهيزات سريرية.

ب - نموذج مكبسي.

ج _ نموذج الكيس المرن.

د - نموذج ميكانيكي.

٢- ضبوبات ذات نظام غازي مميع وأنواعها:

أ - ضبوبات ثنائية الطور.

ب - ضبوبات ثلاثية الأطوار.

٣- ضبوبات ذات جمل غازية مضغوطة وأنواعها:

أ - ضبوبات ذات دفق متماسك.

ب - ضبوبات تعطى بعثرة بشكل رغوة.

ج - ضبوبات تعطى بعثرة بشكل رذاذ.

٥-٥-١- ضبوبات ذات غاز دافع منفصل عن الخلاصة المركزة

يخصص إنتاج الضبوبات باستخدام أجهزة سريرية لمعالجة اصابات الطرائق التنفسية، وكذلك مختلف المعالجات عن بعد بوساطة الدوران الرئوي.

وكما هو مبين في الشكل (٥) فإن الأجهزة المستعملة لإنتاج الضبوبات تحتوي على ثلاثة عناصر رئيسية هي:

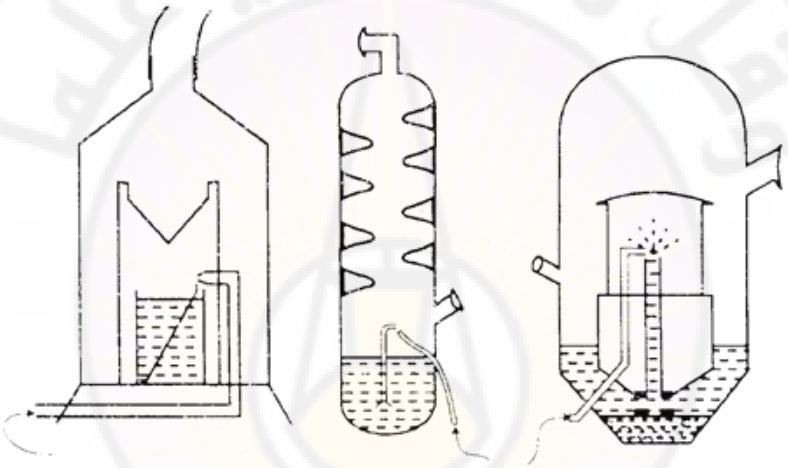
١- منبع للغاز المضغوط.

٢- مولد الضبوب وملحقاته.

٣- مسخن وقناع ونهايات خاصة.

يكون مصدر الهواء المضغوط إما من اسطوانة تحوي هواء مضغوط أو من ضواغط تسمح بالحصول على صبيب غازي يحدود ١٥ – ٢٠ لتر / دقيقة، وبضغط يتراوح بين ٦٠٠ – ٨٠٠ غ / سم٢.

وأما مولد الضبوبات فيحتوي على جهاز إرذاذ وجهاز حجز. ويعتمد جهاز الإرذاذ المستخدم في أغلب الأجهزة على بعثرة كمية من السائل في كمية كبيرة من الهواء والتي تؤدي إلى انخفاض في الضغط وهذا يسمح للسائل بالصعود من الأنبوبة المغموس طرفها الأخر في السائل.



الشكل ٥: رسم تخطيطي للأجهزة السريرية المستخدمة لإنتاج الضبوبات.

يتبعثر السائل عند وصوله إلى مستوى الفتحة في تيار من الهواء الذي يمثل المطور المستمر للضبابة.

أما الغرض من جهاز الحجز فهو إزالة القطيرات الكبيرة التي يمكن أن تترسب على جدران الفم والبلعوم بسبب أبعادها. وتمنع القطيرات الصغيرة من الوصول إلى الأنسجة الرئوية.

ويفضل أن يضاف إلى الأجهزة السريرية مسخن يقوم برفع درجة حرارة الضبابة الناتجة إلى درجات قريبة من درجة حرارة الجسد. وفي النهاية تزود هذه الأجهزة بأقنعة مطاطية أو لدنة وذلك لتطبق على الفم في حالة معالجة إصابات الطرائق

التنفسية، طريق الرئة أو تزود بنهايات ذات أشكال مختلفة لتدخل في الجيوب أو ضبوبات نسانية.

٥-٥-٢- ضبوبات ذات نظام غازي مميع

في الضبوبات ذات النظام الغازي المميع، يكون الطور السائل مؤلفا من مزيج المواد الفعالة والغاز المميع.

يمكن أن تتميع الغازات بسهولة بخفض درجة حرارتها أو بزيادة الضغط المطبق عليها. نختار عادة المركبات الغازية التي لها نقطة غليان تحت درجة حرارة ٧٠ فهرنهايت أي حوالي ٢١°م وضغط بخاري بين ٠,٩٤ – ٥,٩٨ كغ / سم٢.

عندما يوضع الغاز الدافع بشكل غاز مميع في عبوة محكمة الإغلاق، ينفصل مباشرة إلى طور سائل وطور بخار، ولدى دخول أجزاء الطور الغازي فإن الضغط سيرتفع تدريجيا مع ازدياد عدد الأجزاء الداخلة إلى طور الغاز إلى أن يصل بعد فترة وجيزة إلى حالة توازن في عدد الأجزاء المتحولة من سائل إلى بخار، ومن غاز إلى سائل.

إن الضغط في هذه النقطة يشير لضغط البخار وهو خاص بكل غاز دافع في درجة حرارة معطاة.

تقسم الضبوبات ذات النظام الغازي المميع إلى:

١- ضبوبات ثنائية الطور

وهي أبسط أنواع الضبوبات وتتألف من محلول أو معلق لمواد فعالة في الغاز الدافع السائل أو مزيج الغاز الدافع والسائل والمحل.

فالضبوبات من نوع رذاذات الفراغ Spraye d`éspace تحتوي بعامة على ٢ – ٢٠ % من المواد الفعالة و ٨٠ – ٩٨ % غاز دافع، ويتراوح الضغط في هذه الأشكال بين ٣,١٤ – ٣,٨٥ كغ / سم٢، وبالتالي فإن أبعاد الرذاذات الناتجة يتراوح بين ٠,١ – ٠,٥ مكرومتر، ومثالها المبيدات الحشرية ومزيلات الروائح.

أما تركيز الضبوبات من نوع رذاذات السطح Sprayes surface فيتراوح ما بين ٢٠ – ٧٥ % من العناصر الفعالة والمحلات وهي تعطي أجزاء بأبعاد محصورة بين

٥ – ٢٠ مكرومتر ومثالها بخاخات الشعر والعطورات والطلاءات الحافظة والضبوبات ذات الاستخدام الموضعي.

٢- ضبوبات ثلاثية الأطوار

يكون طور المواد الفعالة المنحلة في الماء غير ممزوج مع الغاز لدافع المميع، وبهذا فالأطوار الثلاثة هي عبارة عن:

١- طور الغازات الدافعة السائلة

٢- طور الغازات بحالة بخار

٣- طور المحاليل المائية للعناصر الفعالة.

لا يوجد في هذه النماذج من الضبوبات امتزاج بين طور الغازات الدافعة السائلة وطور المحاليل المائية وبهذا فإنه يلاحظ وجود طبقتين غير ممتزجتين. تعمل هذه الجمل تحت ضغط يحدود ٢ – ٢,٥ كغ / سم^{٢} وتستهلك عادة حوالي ٥ – ١٠ % من الغاز الدافع وتكون أبعاد الرذاذات الناتجة أقل من ١٥ مكرومتر. ومن المستحضرات التي يتم تحضيرها بهذا النظام من الحلالات، كريمات الحلاقة، الشامبو، المركبات الصيدلانية ذات الاستخدام الموضعي.

٥-٥-٣- ضبوبات ذات جمل غازية مضغوطة

أما في الضبوبات ذات الجمل الغازية المضغوطة، فستخدم غازات معظمها خاملة مثل الآزوت، ثاني أكسيد الآزوت، وثاني أكسيد الكربون، حيث تضغط داخل العبوة وهي تحض اندفاع وطرد محتويات العبوة من المواد الفعالة ومذيباتها أو من المواد الصلبة أو من مستحلبات المواد الفعالة.

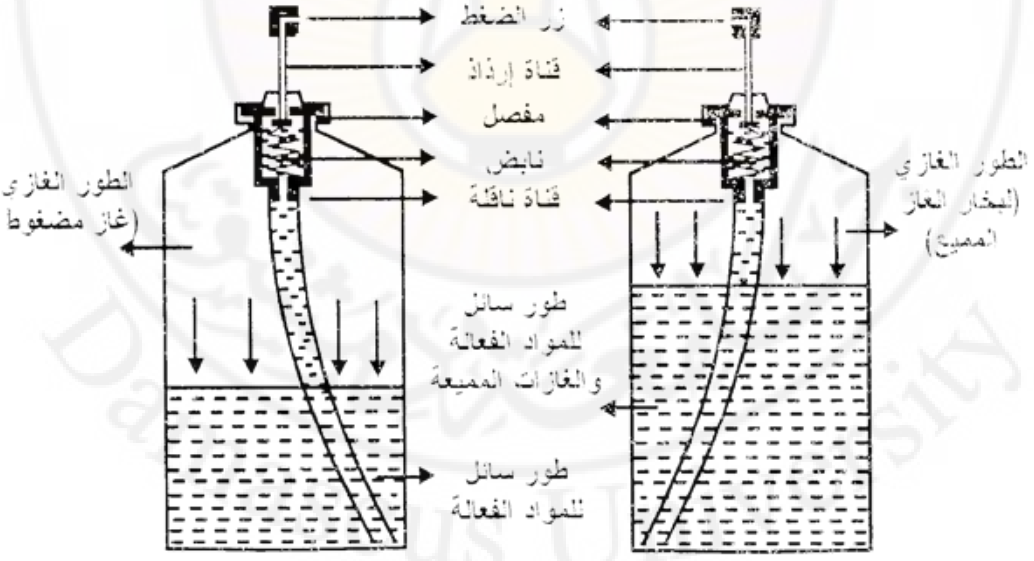
يكون ضغط الغاز الدافع في مثل هذا النمط بين ٧,٣٦ – ٨,٠٦ كغ / سم^{٢} في درجة حرارة ٢١°م وهذا ضروري لضمان ضغط مناسب للتعثر أكبر كمية ممكنة من محتويات عبوة الضبوبات.

هذا النظام ملائم لتوزيع معاجين الأسنان، وبخاخات الشعر، والمزاهم، والكريمات التجميلية والغذائية وغيرها. والشكل رقم ٦ يقارن بين نظام الغاز المميع والغاز المضغوط.

أما المبدأ الذي تعمل به عبوات الضبوبات فهو بسيط نسبياً. ويعتمد كما ذكرنا على ضغط السوائل على جدران الأوعية التي توضع فيها. فعندما يوضع الغاز المميع في العبوة ويتم ختمها فإن جزءاً من المواد يتبخر وجزءاً منها يبقى في حالته السائلة حتى يصلا لحالة توازن. يرتفع طور البخار إلى الأعلى وينخفض الطور السائل إلى الأسفل بحيث تنحل أو تتبعثر المادة المركزة في الطبقة السائلة.

يضغط الطور الغازي ليس فقط باتجاه جدران العبوة ولكن أيضاً على السائل دافعاً إياه خلال الأنبوب المعدني، يرتفع لمنطقة اقتراح الصمام لذلك عندما يحرر الصمام بالضغط على زر التحريض فإن الطور السائل يندفع متمرداً باتجاه الفتحة ويستمر مندفعاً باتجاهها دائماً بقيت فتحة الصمام مفتوحة وبقيت كمية كافية من الغاز المندفع داخل الوعاء لتقوم بعملية التبخر.

إن المحتوى الذي يندفع من فتحة الصمام يشكل سائل يتكون من الغاز الدافع والخلاصة المركزة. وهذا الغاز يملك درجة غليان منخفضة نسبياً عن درجة حرارة الغرفة، ويتبخر



الشكل ٦: مقارنة بسيطة ما بين نظام الغاز المميع والغاز المضغوط في الضبوبات.

بسرعة قبل أن يلمس الجسم أو مباشرة في أثناء لمسه تاركا خلفه العناصر الفعالة بشكل رذاذ.

في حالات أخرى وخاصة مع محاليل ذات لزوجة عالية فإن استخدام الغازات الدافعة ضروري وأن يبدي هذا الغاز درجة غليان منباعدة بشكل واسع بحيث يمكن أن يبقى فترة قد تطول أو تقصر بعد إرذاذ المحضر على الجلد أو الشعر.

يطبق المبدأ نفسه على الضبوبات ذات الرغوة ومع استخدام مستحلبات أكثر منها محاليل، هذه المحاليل ليست ثابتة ولهذا يبقى الخض البسيط للوعاء ضروريا قبل الاستخدام. إن تحول المستحلب إلى رغوة يحدث في الصمام حيث يحتجز المستحلب بصورة مؤقتة وخلال احتجازه تتمدد أجزاء الغاز مسببة تشكل العديد من الفقاعات الصغيرة معطية رغوة.

أما الضبوبات التي تعطي مساحيق فيجب أن يحل المسحوق في الغاز الدافع وعند خروج الغاز الدافع من العبوة والحامل للمسحوق فإن الغاز سرعان ما يتطاير تاركا المسحوق على سطح الجلد أو على الشعر.

٥-٦- تصنيع الضبوبات

تستعمل عادة طريقتان رئيسيتان لتجهيز الضبوبات ذات الغازات الدافعة وهما ترتكزان على المبدئين الرئيسيين لتمييع الغازات الدافعة وهما على التوالي.

١- زيادة الضغط إلى قيم أعلى من قيمة توتر بخار الغازات في درجة الحرارة العادية.

٢- خفض درجة الحرارة إلى درجة أقل من درجة تمييع الغازات.

٥-٦-١- الطريقة المعتمدة على زيادة الضغط

تطبق هذه الطريقة على أكثر أنماط الضبوبات حيث توضع المادة المركزة (مواد مسحوقة، محاليل، معلقات، مستحلبات) في الأوعية في درجة الحرارة العادية، وذلك بعد تحضير الوعاء المستخدم إن كان معدنيا أو زجاجيا. ومن ثم يطرد الهواء الموجود داخل الأوعية بوساطة مضخة تفريغ ويوضع بعدها الصمام في مكانه ويرص بالطرائق الخاصة به، وأخيرا يدخل الغاز الدافع تحت الضغط في الاتجاه

المعاكس لعمل الصمام الطبيعي، حتى تمام توزع الكميات الضرورية. وفي النهاية يتم وضع الغطاء الواقي للصمام.

٥-٦-٢- الطريقة المعتمدة على خفض درجة الحرارة

تدخل في هذه الطريقة المواد المركزة الفعالة وتوزع في الأوعية. يبرد محلول المواد الفعالة والغاز الدافع المميع كل على حده بدرجة حرارة أقل من درجة غليان المركب الأكثر تطايرا. فمثلا في حال استخدام الفريون ١٢ يتم التبريد لدرجة حرارة تتراوح بين - ٣٥ إلى - ٤٠°م. يوجه الغاز الدافع المميع المأخوذ من مصدره بواسطة جهاز تبريد ذي أنابيب حلزونية إلى الأوعية حيث يدخل فيها بكميات معينة وبعد ذلك يوضع الصمام في مكانه ويرص.

لا تناسب هذه الطريقة المواد الحساسة للبرودة مثل المحاليل المائية والمراهم المستحلبة (يمكن أن يحدث تكتل أو تبلور المحتوى أو انكسار المستحلب).

٥-٧- المراقبة النوعية للضبوبات

إن الفحوص والاختبارات المختلفة المطبقة في أثناء تحضير الضبوبات كثيرة جدا وهي تطبق تارة على الأوعية والصمامات وتارة على العوامل الغازية الدافعة والمواد الفعالة وغالبا ما تتعرض إلى هذه العناصر الثلاثة مجتمعة وذلك بالنسبة للمنتجات الجاهزة. هنالك أيضا فحوص الثبات والتي تعتمد على دراسة تغير المحتوى من المادة الفعالة مع الزمن وعلى تآكل الأوعية وأجزاء الصمامات من قبل المحتوى، وعلى المحافظة على الضغط الداخلي. كما تجرى عادة دراسة خصائص الرذاذ الناتج. وتطبق هذه الفحوص غالبا بعد ٢ إلى ٣ أشهر على الأوعية المحفوظة بدرجة حرارة حوالي ٦٠°م وبعد ٦ أشهر إلى سنة على الأوعية المحفوظة في درجة الحرارة العادية. وبعامة فإن الفحوص التي تخضع لها الضبوبات يمكن أن تقسم إلى:

١- فحوص كيميائية.

٢- فحوص فيزيائية وآلية.

٣- فحوص حيوية.

٥-٧-١- الفحوص الكيميائية

أ- **اختبار قابلية الاشتعال:** وفيها يجب تحديد فيما إذا كان الغاز الدافع المستعمل قابلا للاشتعال وتحديد نقطة التوهج وامتداد طول الشعلة. وأيضا تحدد فيما إذا كان الغاز الدافع قابلا للانفجار.

ب- **تعيين هوية ونسبة تركيز الغاز الدافع:** يتم بوساطة التفريق اللوني الغازي، وهذا مهم لتعيين هوية الغاز الدافع سواء أكان غازا واحدا أو مزيجا.

ج- **تحديد نسبة الرطوبة والهالوجين والبقية غير الطيارة:** وهذا الفحص يبين لنا نقاوة ومدى قبول الغاز الدافع.

٥-٧-٢- الفحوص الفيزيائية والآلية

تتضمن الفحوص الفيزيائية والآلية ما يأتي:

أ- **تحديد ضغط البخار:** ومقارنته مع جدول المواصفات.

ب- **فحوص الكثافة:** هي تعتمد على خواص تمدد الغازات الدافعة بدرجات حرارة مرتفعة (٥٠°م).

ج- **سرعة الارذاذ من الصمام، وقرينة الانكسار، واللزوجة والوزن الكلي للعبوة.**

د- **فحص أبعاد الأجزاء:** الذي يتعلق بتوتر الغاز الدافع أو بمزيج الغاز الدافع والمادة الفعالة، فكلما كان توتر الأبخرة مرتفعا يكون انتشار أجزاء المادة الفعالة أكبر عند الرذ، وأيضا كلما كان انحلال الغاز الدافع في محلول المكونات الفعالة ضعيفاً تكون نعومة الرذ أكبر، نظرا لأن الغاز الدافع يكون أسهل تطايرا ويمارس ضغطاً أكبر. وأخيرا يتدخل الصمام في إعطاء أبعاد مختلفة من الأجزاء.

هـ- **فحص التسرب:** يتم على صمام العبوات السليمة وعلى الأوعية نفسها.

٥-٧-٣- الفحوص الحيوية

هي ضرورية للتأكد من صحة إنتاج الضبوطات وتتضمن هذه الفحوص:

أ- **تقدير الجرعات في الصمام المعاير:** بهذا يجب معرفة مقدار الجرعة الناتجة عن كل مرة يضغط فيها الصمام، ويتم هذا إما **بطريقة كيميائية** حيث يرذ مقدار جرعة

واحدة أو اثنتين في مذيب أو على مادة ماصة للعناصر الفعالة، ثم يفحص المحلول الناتج وتقدر كمية المادة الفعالة. أو **بطريقة وزنية** حيث يوزن الوعاء الحاوي على الضبابة بدقة ثم تصرف منه جرعات عدة محددة، يعاد وزن الوعاء من جديد، فالاختلاف الحاصل في الوزن مقسوما على عدد الجرعات المصروفة يساوي الجرعة الوسطية.

وأيضا يجب معرفة مقدار الجرعة الكلية في العبوة أي تحديد كمية العناصر الفعالة في العبوة ويتم كما سبق.

ب- **تحديد ثبات الرغوة:** الذي يتراوح من عدة ثوان بالنسبة للرغوات سريعة التلاشي إلى ساعة أو أكثر بالنسبة للرغوات الأخرى وذلك حسب الصيغة .

ج- **تحديد حجم الأجزاء:** هذا ضروري لمعرفة المسافة التي يمكن أن تصلها الرذاذات في الجهاز التنفسي. فمثلا يكون الحجم المتوسط لأجزاء ابروزيل الابينفرين ما بين ٢,٧ – ٣,٥ مكرومتر، في حين أن ٧٠ – ٨٠ % من الأجزاء لها حجم أقل من ٥ مكرومتر، وأن ٨٨ – ٩٣ % أقل من ٧ مكرومتر، و ٩٨ – ١٠٠ % أقل من ١٠ مكرومتر.

د- **تحديد الفعالية العلاجية والسمية:** يتم بتطبيق الضبابة على الغشاء المخاطي وتحديد النتائج المرجوة، بالنسبة للضبوبات المأخوذة استنشاقا أو المطبقة على الجلد موضعيا، وتحديد نسبة امتصاص العناصر الفعالة، وأيضا تحديد نسبة السمية إن وجدت أو نسبة تهيج الجلد أو حس البرودة وأيضا تحديد إن كان هنالك أي تداخل غير مرغوب فيه ما بين مكونات الضبابة.

الباب الرابع

القطورات Collyres

==========

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الباب الرابع

القطورات Collyres

الفصل الأول

١-١- تعريف

المحضرات العينية عبارة عن محضرات عقيمة تخصص لمعالجة الإصابات العينية. وهي إما أن تكون محاليل، مائية أو زيتية، أو معلقات أو مراهم.

من الممكن أن تكون المحضرات العينية مساحيق ناعمة جدا، كمساحيق بعض مركبات السلفا وبعض مضادات الحيوية، تذر في العين بالحالة الجافة. كما يمكن أن تستعمل أبخرة بعض المواد الطيارة، كالنشادر وبلسم فيورافانتي مثلا، كمحضرات عينية غازية. إلا أن النوعين الأخيرين من المحضرات العينية، الجافة والغازية، قليلا الاستعمال جدا.

سيقتصر موضوع دراستنا على المحاليل العينية التي تسمى بالقطورات أو القطرات العينية، والتي تكون في معظمها محاليل مائية. من الضروري أن نميز بين هذه القطورات، التي تستعمل بمقدار بضع قطرات في كل مرة، والمحاليل العينية المسماة بالحمامات أو الغسولات العينية، التي هي محضرات مخصصة لغمر كامل الغشاء الخارجي للعين.

فالغسولات العينية، التي أصبحت قليلة الاستعمال في أيامنا، لا تزال توصف في بعض الحالات كغسول ثاني فحمات الصوديوم وغسول كلور الصوديوم المعادل للتوتر.

تجدر الإشارة إلى أن المحضرات العينية بكل أنواعها يجب أن تكون عقيمة كما ذكرنا في بداية تعريف هذه المحضرات.

١-٢- لمحة تاريخية

كانت القطورات معروفة منذ القديم. فقد كان قدماء المصريين يشيرون تحت هذا الاسم

إلى كل المحضرات المخصصة للاستعمال العيني. ولم يكن "الكحل" في البداية إلا وسيلة من وسائل تزيين الأهداب والأجفان. ثم أضيف إليه فيما بعد مختلف المواد الدوائية وأصبح يستعمل بغرض مداواة مختلف الأمراض العينية.

وقد اهتم العرب بطب العيون وبتركيب مختلف المحضرات العينية التي تستعمل في معالجة العين. فقد كانوا يحضرون الاكحال (المحضرات العينية الجافة)، والشياف (المحضرات العينية اللينة أو المراهم العينية)، والقطورات المائية والزيتية.

لقد تبسط تركيب القطورات بالتدريج بعد أن كان محاطا بشيء من التعقيد والسحر، وأصبح استعمالها مستندا إلى أسس علمية ومعرفة أكيدة بطبيعة الأدوية الداخلة في تركيبها، بعد أن كان ذلك الاستعمال مستندا إلى التجربة وحدها. فاستعمال القلوانيات (اتروبين، أيزيرين، بيلوكاربين)، والمخدرات الموضعية، والسلفاميدات، ومضادات الحيوية، وغيرها في مجال القطورات أعطى لهذه المحضرات الصيدلانية تلك الأهمية الكبيرة التي تتمتع بها اليوم.

فالقطورات بمختلف أنواعها تعتمد الآن على مختلف العلوم، كالفيزيولوجيا والكيمياء الفيزيائية وعلم الجراثيم، التي ساهمت في التحويل العلمي الذي طرأ على تلك المحضرات العينية. مما جعلها في مصاف أهم المحضرات الصيدلانية الأخرى.

١-٣-استطبابات القطورات

تستعمل القطورات والمراهم العينية لمعالجة إصابات العين ومختلف التهابات الأجفان والملتحمة والتهابات القرنية. تؤخذ القطورات بشكل قطرات، وبما أنها تزال بسرعة مع السائل الدمعي فإن تأثيرها لا يدوم طويلا مما يوجب استعمالها بصورة متكررة.

كانت المواد الدوائية المستعملة في المعالجات العينية مقتصرة على مضادات العفونة والمخدرات الموضعية ومقبضات الحدقة وموسعات الحدقة، إلا أن قائمة الأدوية المستعملة في هذا المجال اتسعت بصورة كبيرة خلال السنوات الأخيرة بإدخال مضادات الحيوية وغيرها من المواد المستعملة في مختلف الإصابات العينية.

نذكر فيما يأتي بعض الأدوية الرئيسية المستعملة في المعالجات العينية:

١- **مضادات الجراثيم:** نذكر منها:

- الأملاح المعدنية: كأملاح الفضة والنحاس والتوتياء والزئبق.....

- الملونات المطهرة: كأزرق المتيلين.
- السلفاميدات: كالبارا أمينوبنزين سلفاميد والسلفاسيتاميد وغيرها.
- مضادات الحيوية: كالبنسيللين والستربتوميسين والأوريوميسين والكلورامفنيكول والتتراسيكلين والنيوميسين....
- أملاح الأمونيوم الرباعية: كالبنزالكونيوم والسترل بيريدنيوم.

٢- **المخدرات الموضعية:** نذكر منها: الكوكائين والبروكائين والتتراكائين والكسيلوكائين.

٣- **مقبضات الحدقة:** نذكر منها: البيلوكاربين والفنزوستيغمين.

٤- **موسعات الحدقة:** نذكر منها: الأتروبين والهوماتروبين....

٥- **مقبضات الأوعية:** نذكر منها: الأدرينالين والسنغرين....

٦- **الهرمونات:** نذكر منها: الكورتيزون والهيدروكورتيزون والدلتا كورتيزون....

٧- **الفيتامينات:** نذكر منها: الفيتامينات أ، د، ب١، ب٢، ج....

٨- **الخمائر:** نذكر منها: الهيالورونيداز والستربتوكيناز.

٩- **أدوية وعائية:** نذكر منها: الروتين Rutine والهيبارين.

١-٤- لمحة موجزة عن تشريح العين

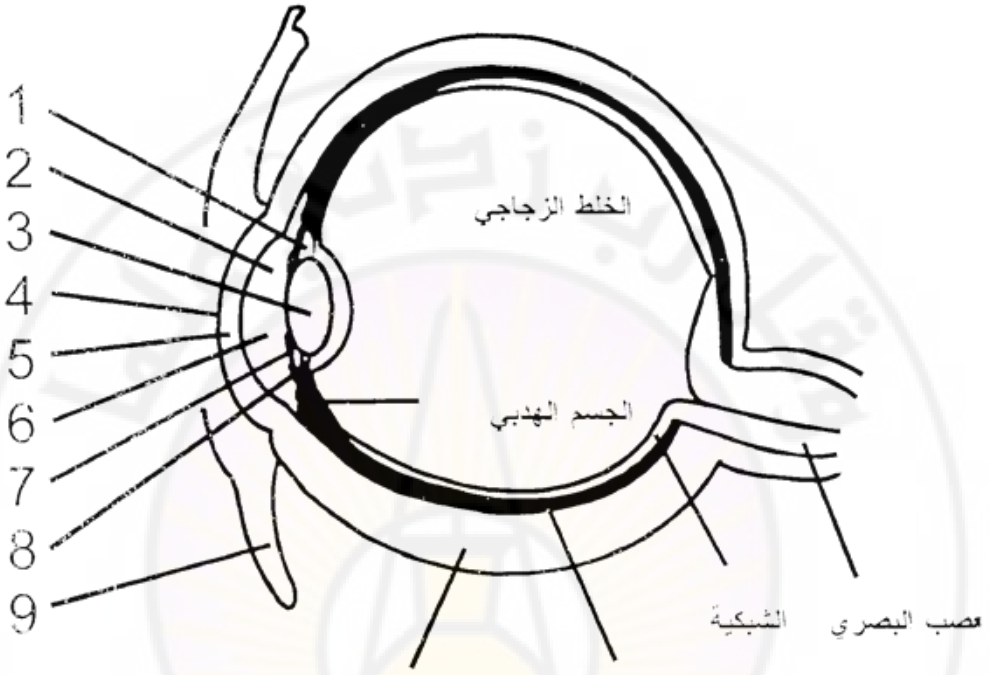
تتكون العين من ثلاث طبقات متوضعة بعضها فوق بعض وهي من الخارج نحو الداخل: الطبقة الصلبة أو الليفية، والطبقة المشيمية أو الوعائية، والطبقة الشبكية أو العصبية المولدة من تفرعات العصب البصري (الشكل ١).

تحوي الطبقة الصلبة من الخلف فتحة يمر منها العصب البصري. أما من الأمام فإنها ترق و تصبح شفافة و تسمى القرنية. لا تحتوي القرنية على أوعية دموية إلا أنها غنية بنهايات الأعصاب الهدبية (المنعكس القرني). وتتألف بدورها من ثلاث طبقات: ظهارة خارجية، ونسيج صمام، وظهارة داخلية.

فالظهارة الخارجية، ذات الطبيعة المحبة للدسم، تتألف من طبقات عدة من الخلايا وتتميز بقدرة كبيرة على التجدد عند تعرضها لإصابة ما.

والنسيج الصمام، ذو الطبيعة المحبة للماء، يتكون من صفيحات من الغراء متوضعة بشكل متواز ويمثل حوالي ٩٠% من ثخانة القرنية.

أما الظهارة الداخلية فهي عبارة عن طبقة وحيدة الخلايا ذات طبيعة محبة للدسم كما هو الحال في الظهارة الخارجية (الشكل ٢).



١- الحجرة الخلفية
٢- الحجرة الأمامية } الخلط المائي
٣- الجسم البلوري
٤- ظهارة القزحية
٥- القزحية
٦- الحدقة
٧ القزحية
٨- أربطة معلقة
٩- الملتحمة

الشكل (١)



الشكل (٢)

يغطي القرنية، وكذلك السطح الداخلي للجفنين، غشاء مخاطي يسمى الملتحمة. وهي غنية جدا بالأوعية الدموية واللمفاوية. وتشكل كامل المنطقة التي تغطيها الملتحمة ما يسمى بالكيس الملتحمي، وهي المنطقة التي تطبق فيها المحضرات العينية بعامة.

إن القرنية والملتحمة هما اللتان تهمنا بخاصة لكونهما الطريقين الرئيستين لنفوذ الأدوية المعطاة عن طريق العين، أما بقية أجزاء العين فيمكن ملاحظتها في الشكل ١.

مع ذلك لابد من الإشارة إلى الغدة الدمعية التي توجد في الزاوية الخارجية العلوية من العين والتي تفرز السائل الدمعي الذي يرطب سطح القرنية باستمرار قبل أن ينساب في القناة الدمعية.

١-٥- نفوذ الأدوية المعطاة عن طريق العين

تمتص الأدوية المقطرة في العين، والمخصصة لأن تنفذ إلى داخلها، عن طريقي القرنية والملتحمة. فالملتحمة، الغنية بالأوعية الدموية، تعتبر طريقاً مهمة لامتصاص الأدوية كما أن الكثير من المواد الدوائية التي تنتمي لمختلف الزمر الدوائية المستعملة في المعالجات

العينية (مضادات حيوية، مخدرات موضعية، مضادات التهاب،....) يستطيع أن ينفذ من خلال القرنية.

إلا أن الأهمية النسبية لنفوذ الأدوية عن هاتين الطريقين، الملتحمة والقرنية، تتعلق بعوامل عديدة. فالأدوية المقبضة للأوعية تعيق الامتصاص عن طريق الملتحمة. وإطالة فترة تماس الأدوية مع القرنية يسهل مرورها خلال هذه الطريق.

إن أهمية وسرعة مرور المواد الدوائيه خلال القرنية تتعلقان بصورة رئيسية بدرجة تشردها وبعامل توزعها بين الدسم والماء. فبما أن الظهارة الخارجية للقرنية ذات طبيعة دسمة، فإن النفوذ من خلالها يكون أسهل كلما كانت درجة الانحلال في الدسم مرتفعة وكلما كان التشرد ضعيفاً.

بالمقابل، فإن المرور خلال النسيج الضام للقرنية، المحب للماء، يكون أسرع بالنسبة للمواد المنحلة في الماء.

وهكذا تبرز أهمية المواد الدوائية ذات الجزيئات ثنائية الميل Amphiphile في حادثة الامتصاص هذه. فالقلوانيات مثلاً تمر من خلال الظهارة الخارجية والظهارة الداخلية للقرنية بشكل أساس حر منحل في الدسم. على العكس، فإن أملاح هذه القلوانيات هي التي تنفذ من خلال النسيج الضام كما يوضح ذلك الشكل (٣). مع ذلك، فإن الظهارة الخارجية للقرنية هي التي تحدد بشكل رئيسي مرور الأدوية خلال القرنية.

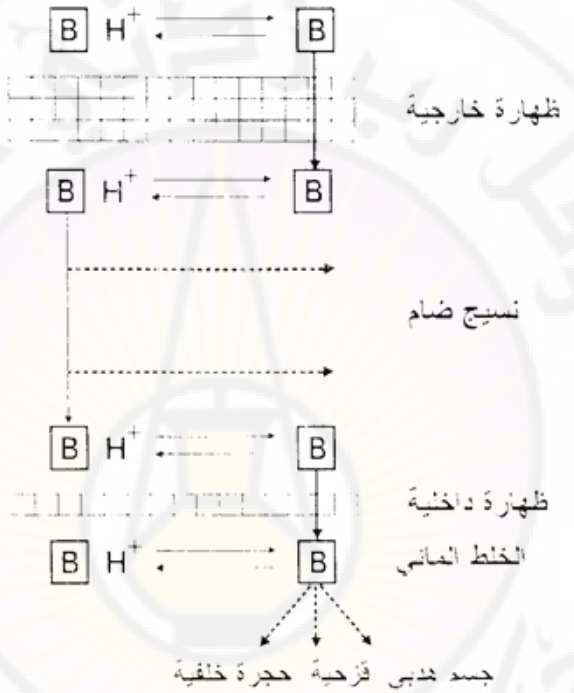
١-٥-١- العوامل المؤثرة في نفوذ الأدوية

١-٥-١-١- عوامل فيزيولوجية

تؤثر الحالة الفيزيولوجية للقرنية والملتحمة تأثيراً أساسياً في امتصاص الأدوية الموصوفة في المعالجات العينية. فالإصابات التي يتعرض لها النسيج الظهاري يمكن أن تزيد بشكل كبير نفوذية هذا النسيج تجاه المواد التي توحد بتماسه.

من العوامل التي يمكن أن تسبب إصابة النسيج الظهاري في القرنية وفي الملتحمة نذكر: تغيرات قيمة الباهاء pH، ووجود مواد حافضة للتوتر السطحي أو الاستعمال المتكرر لهذه المواد، وطبيعة بعض السوائغات أو المواد الفعالة الموجودة في تركيب المحضر.

لقد تبين أيضاً أن ارتباط بعض الأدوية مع بروتينات السائل الدمعي والقرنية والخلط المائي يمكن أن يؤدي إلى ضياع قسم من فعالية هذه الأدوية مما دعا إلى اقتراح إضافة مثبطات تنافسية للارتباط مع البروتينات كخافضات التوتر السطحي (كلورالستيل بيريديتيوم مثلاً).



الشكل (٣)

١-٥-١-٢- عوامل فيزكيميائية

يمكن أن تؤثر الخصائص الفيزكيميائية للمحضرات العينية في مدى الاستفادة من المواد الدوائية الموجودة فيها. فهذه الخصائص يمكن أن تؤثر في درجة تحلل العين تجاه المحضرات المطبقة عليها. مما يؤدي الى زيادة الافراز الدمعي أو نفوذية ظهارة الملتحمة والقرنية.

من هذه العوامل يمكن أن نذكر:

٤-٥-١-٢-١- الضغط الحلولي

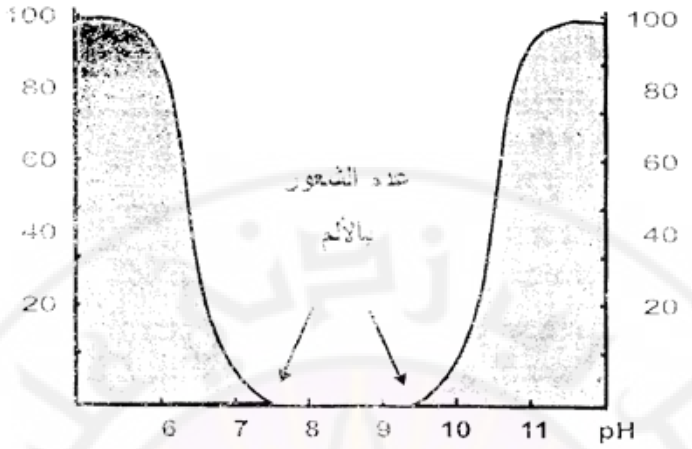
من المعروف أن الضغط الحلولي للسائل الدمعي يعادل الضغط الحلولي لمحلول من كلوريد الصوديوم بتركيز ٠,٩%. ويمكن للعين أن تتحمل بسهولة، دون حدوث ألم أو تهريش، محاليل من كلوريد الصوديوم تتراوح تراكيزها بين ٠,٧ و ١,٤%. وقد تبين أن العين تتحمل المحاليل مرتفعة التوتر بشكل أفضل من المحاليل منخفضة التوتر. على سبيل المثال، فإن تقوذية القرنية تزداد بوجود المحاليل منخفضة التوتر، بينما لا يكون للمحاليل مرتفعة التوتر تأثير يذكر في التقوذية.

٤-٥-١-٢-٢- قيمة الباهاء (pH)

إن قيمة باهاء السائل الدمعي الفيزيولوجية تقارب ٧,٤ . فمن وجهة النظر الفيزيولوجية ودرجة تحمل العين، يجب أن تكون قيمة الباهاء المثالية للمحضرات العينية بحدود ٧,٤. إلا أن هذه القيمة لا تؤمن في أغلب الأحيان الشروط المناسبة لثبات وحفظ المواد الفعالة أو انحلالها. كما سنرى فيما بعد. لذلك لابد من تحقيق قيمة الباهاء التي تؤمن ثبات وفعالية المادة أو مجموع المواد الدوائية الموجودة في المحضر العيني دون أن يؤثر ذلك بشكل محسوس في حسن تحمل العين.

فيما يتعلق بتحمل العين لمحاليل ذات قيم باهاء تختلف عن القيمة الفيزيولوجية، فقد تبين أن المحاليل الدارئة الفسفاتية المعدلة للتوتر لا تكون مهرشة للعين أو مؤلمة إذا كانت قيمة باهائها محصورة بين ٧,٤ و ٩,٦ (الشكل ٤). من الجدير بالملاحظة أن التأثير المهرش أو المؤلم للعين لا يكون فقط بسبب قيمة باهاء المحلول العيني وإنما قد يكون ذلك أيضا بسبب المواد الدوائية نفسها.

من جهة أخرى، يستطيع السائل الدمعي، لما يتمتع به من قدرة دارئة، أن يجعل وبسرعة قيمة باهاء المحاليل المقطرة في العين بالقيمة التي يمكن تحملها علما تكون قيمة باهاء هذه المحاليل محصورة بين ٤,٥ و ١١,٥. وعندما تكون قدرتها الدارئة ضعيفة. على هذا، يجب ألا تكون المحاليل العينية ذات قدرة دارئة إذا كانت قيم باهائها خارج حدود القيم التي لا تسبب التهريش أو الشعور بالألم، إلا في حالات استثنائية تفرضها مشكلة ثبات المادة الدوائية أو يوجبها الاستعمال الخاص للمحلول العيني.



الشكل (٤)

١-٥-١-٣- تركيز المادة الفعالة

تتعلق سرعة مرور المادة الدوائية خلال الأغشية العينية بتركيز هذه المادة في المحلول العيني. ومن الممكن أن توضح علاقة سرعة نفوذ المادة بتركيزها في المحلول بعلاقة فيك Fick في النفوذية:

$$\text{سر} = \text{ن} (\text{تر}_1 - \text{تر}_2)$$

حيث: سر = السرعة ن = عامل النفوذية

تر١، تر٢ = تركيز المادة في طرفي الغشاء.

إن تقصير المحلول في العين يخفف من تركيز المادة الفعالة فيه وذلك بسبب التمدد الذي يتعرض له المحلول نتيجة امتزاجه مع السائل الدمعي. إلا أن هذا التمدد لا يكون كبيرا إلا في الحالة التي يسيل فيها المحلول العيني تخريشا يؤدي إلى زيادة إفراز السائل الدمعي. (في الحالة الطبيعية تتمدد القطرة الوامدة من المحلول العيني، والتي يقدر حجمها بـ ٠,٠٥ - ٠,٠٧٥ مل، بمقدار ٠,٠١ مل تقريبا من السائل الدمعي الذي يوجد على سطح العين).

لقد تبيّن، بالتجربة على عين الأرنب، أن فعالية البيلوكاربين تنخفض من ١٠٠ % إلى ٢٧,٧ % إذا زاد الحجم المقطر في العين من ٥ إلى ٧٥ مكرولتر (٠,٠٠٥ - ٠,٠٧٥ مل) بالنسبة لكميات متساوية من القلوانى.

١-٥-١-٤- اللزوجة

إن زيادة لزوجة المحلول العينى، بإضافة مادة مزيدة للزوجة، تزيد من مدة تماس المحلول مع القرنية، وبالتالي فهى تطيل من مدة تأثير المادة الدوائية. لهذا الغرض، يمكن استعمال بعض مشتقات السلولوز، كالمثيل سلولوز والهيدروكسي بروبيل مثيل سلولوز، وعديد غول الفينيل الذي يساعد على تجدد الطهارة الخارجية للقرنية إضافة إلى دوره في زيادة اللزوجة، وعديد فينيل بيروليدون.

تجدر الإشارة إلى أن زيادة لزوجة المحاليل العينية يجب أن تكون ضمن حدود معينة لتجنب انسداد القناة الدمعية بحيث لا تتعدى لزوجة المحلول ٥٠ سنتيواز تقريبا.

من جهة أخرى، من الممكن أن تبطئ الجزيئات الضخمة المحبة للماء، كالمثيل سلولوز، حوادث النفوذ خلال الأغشية الحيوية. لذلك من الضروري التأكد، عند استعمال مزيدات اللزوجة، من أن الفائدة الناتجة من زيادة مدة تماس المحلول مع الأغشية العينية أكبر من التأثير المبطئ، وأن المحصلة النهائية لهذين التأثيرين إيجابية.

١-٥-١-٥- خافضات التوتر السطحي

يكون لخافضات التوتر السطحي المضافة للمحضرات العينية تأثيرات عديدة إضافة إلى الفعالية المضادة للجراثيم التي تتمتع بها خافضات التوتر السطحي موجبة الشحنة (كلور البنزالكونيوم).

فلانخفاض التوتر السطحي دور مهم في زيادة التأثير الدوائي. فهو يساعد على امتزاج المحلول العيني مع الطبقة الرقيقة من السائل الذي يغطي العين، وعلى انتشاره على سطح ظهارة القرنية، وعلى تماسه الوثيق مع القرنية والملتحمة. مما يزيد من نفوذ المواد الدوائية في المحاول.

إضافة إلى ذلك، فإن لخافضات التوتر السطحي تأثيراً مباشراً في ظهارة القرنية حيث تصبح أقل مقاومة لمرور المواد الدوائية.

يجب أن تكون خافضات التوتر السطحي، بتراكيزها المستعملة في المحضرات العينية، خالية من التأثير المخرش أو الضار، كما يجب ألا تؤدي إلى زيادة إفراز السائل الدمعي. إن خافضات التوتر السطحي موجبة الشحنة وغير المتشردة هي المستعملة عادة في المحضرات العينية، وإن كانت المشتقات غير المتشردة هي الأفضل تحملاً من قبل العين.

من أكثر العوامل الخافضة للتوتر السطحي استعمالاً في المحضرات العينية، نذكر بخاصة كلور البنزالكونيوم (من المشتقات موجبة الشحنة)، التوين ٢٠ والتوين ٨٠ (من المشتقات غير المتشردة).

يجب التأكد، قبل إضافة المادة الخافضة للتوتر السطحي إلى المحضر العيني، من عدم تشكل معقدات أو حدوث تأثيرات متبادلة من أي نوع كان مع المادة الدوائية. كما يجب تحديد التركيز المناسب الواجب استعماله من المادة الخافضة للتوتر السطحي مع الأخذ بالاعتبار التركيز المذيلي الحرج (ت م ح). إذ إن القسم الحر من الدواء هو الذي ينفذ من خلال الغشاء الظهاري.

الفصل الثاني

٢ – خصائص القطورات

يجب أن تتوفر في القطورات مجموعة من الخصائص التي تضمن سلامة العين التي ستكون بتماس معها. فالقطورات يجب أن تكون عقيمة، رائقة أو خالية من الأجزاء الصلبة الغريبة، ذات قيمة پاهاء (pH) مناسبة، معادلة للتوتر السائل الدمعي، حاوية على مادة مضادة للجراثيم، وذات لزوجة ملائمة بالإضافة إلى احتفاظ المواد الدوائية الموجودة فيها بثباتها وبفعاليتها.

٢ – ١ – العقامة

يجب أن تكون القطورات، أو المحضرات العينية بعامة، عقيمة. والعقامة صفة أساسية يجب أن تتوفر في تلك المحضرات التي ستكون بتماس مع العين. فاستعمال قطورات غير عقيمة في معالجة العين يمكن أن يؤدي إلى إصابة العين بمختلف العضويات الدقيقة التي قد تلوث المحضر العيني كعصيات القيح الأزرق = Bacille pyocyanique Pseud areugi والمكورات العنقودية الذهبية Staphylocoque aureus، والمتقلبات الاعتيادية Proteus vulgaris.

وقد تكون إصابة العين ببعض هذه العضويات الدقيقة، خاصة إذا كان المحضر ملوثا بعصيات القيح الأزرق كثيرة الانتشار، خطيرة جدا لدرجة أنها قد تسبب فقدان بصر العين المعالجة.

تستطيع العين السليمة أن تقاوم العضويات الدقيقة. فالطبقة الخارجية للقرنية تشكل حاجزا ضد الجراثيم، و السائل الدمعي يتمتع بقدرة قاتلة للجراثيم بما يحتوي عليه من خمائر حالة. إلا أن الجراثيم يمكن أن تنتقل، في حالة العين المصابة، إلى النسيج الضام للقرنية و أن تنمو فيه، تكوينه وسطا مناسبا لنمو الجراثيم. مسببة قرحة القرنية و فقدان البصر. من هنا تبدو الأهمية الكبيرة لعقامة المحضرات المخصصة لمعالجة مختلف الإصابات العينية.

يتم تعقيم القطورات بإتباع إحدى طرائق التعقيم المعروفة. إلا أن طريقة التعقيم المتبعة يجب أن تلائم الخصائص الفيزيائية والكيميائية لمختلف المكونات التي يتركب منها القطور. كما يجب أن تكون ملائمة لطبيعة الأوعية والملحقات المستخدمة في التعبئة.

سنعطي فيما يلي فكرة عن أهم الطرائق المتبعة في تعقيم القطورات.

٢-١-١-التعقيم في جو مشبع ببخار الماء تحت الضغط

يتم التعقيم بهذه الطريقة في الصاد الموصد بدرجة الحرارة ١٢١°م ولمدة لا تقل عن ١٥ دقيقة. وهي من أكثر طرائق التعقيم فعالية. إلا أنها لا تطبق إلا إذا كانت مكونات المحضر مقاومة لتأثير الحرارة التي تخضع لها في أثناء التعقيم. فهي لا تصلح لتعقيم المحضرات الحاوية على مواد سريعة التخرب بتأثير الحرارة، كبعض القلوانيات التي تتحلمه بسهولة، والفيتامينات التي تتأكسد، والخمائر والهرمونات والمضادات الحيوية التي تفقد فعاليتها. كما أن الأوعية المصنوعة من المواد اللدنة لا تقاوم بعامة هذه الطريقة في التعقيم.

إضافة إلى ذلك، إن التسخين تحت الضغط يسهل تفاعلات المبادلة بين مكونات القطور وشوارد الزجاج، خاصة إذا كانت المقاومة المائية للزجاج قليلة، مما قد يؤدي إلى حدوث بعض التنافرات (ترسبات) بسبب القلوية الناتجة أو بسبب الشوارد الكلسية.

من الممكن تطبيق هذه الطريقة على نطاق ضيق، وبالنسبة لعدد محدود من العبوات، باستخدام أجهزة تعقيم صغيرة تسخن كهربائيا تتسع لعدد يتراوح بين ٤ و ١٥ عبوة.

٢-١-٢- التعقيم بالترشيح

تتبع هذه الطريقة لتعقيم المحاليل الحاوية على مواد فعالة حساسة لتأثير الحرارة. و تتم بترشيح المحاليل المراد تعقيمها باستخدام مراشح ذات مسام لا تسمح بمرور العضويات الدقيقة.

يوجد بين طريقة التعقيم بالترشيح وطريقة التعقيم السابقة فرق مهم جداً. و هو أن التعقيم بالطريقة السابقة يتم على المحضر بعد تعبئته في وعائه النهائي وإغلاقه بشكل يمنع اتصاله مع الوسط الخارجي، بحيث لا تكون هناك ضرورة لاتخاذ أي احتياطات

خاصة بعد إجراء التعقيم بقصد حماية المحضر من التلوث الجرثومي. أما في حالة التعقيم بالترشيح فان المحلول الذي يجتاز المرشحة يجب أن يوزع في أوعيته النهائية بصورة عقيمة. أي باتخاذ كل الاحتياطات التي تضمن عدم تلوث المحلول بعد خروجه من المرشحة وحتى تعبئته في وعائه النهائي. وإغلاق الوعاء بالشكل الذي يمنع اتصاله مع الوسط الخارجي. أي أن التعقيم بالترشيح يتطلب التعقيم المسبق، وبالطريقة المناسبة، لمختلف المواد والأدوات والملحقات والأوعية المستخدمة في الترشيح والتعبئة. كما يفضل تعقيم كل مكون من مكونات المحلول بشكل منفصل وبالطريقة الملائمة، وتحضير المحلول بصورة عقيمة، وإضافة مادة مضادة للجراثيم كضمان إضافي لتأمين عدم التلوث.

تكون المراشح المستخدمة لتطبيق التعقيم بالترشيح ذات طبيعة مختلفة: فهناك شمعات شامبرلان وشمعات برکفيلد، ومراشح الزجاج المفتت Verre fritté، ومراشح الاميانت أو مزيج الاميانت والسلولوز. وتعد الأغشية الراشحة المكونة من استرات السلولوز (نترات وخلات) من اكثر المراشح استعمالا في ترشيح المحاليل العينية. فالقطر الوسطي لمسام الأغشية الراشحة المستعملة في هذا المجال يكون بحدود ٠,٢ مكرومتر. مما يؤمن حجز اصغر العضويات الدقيقة التي يمكن أن تلوث القطورات، وبخاصة تلك التي تكون اكثر خطورة على العين كعصيات القيح الأزرق، التي تتراوح أبعادها بين ٠,٣ و ٠,٧ مكرومتر، والمكورات العنقودية والمكورات العقدية التي تتراوح أبعادها بين ٠,٦ و ١ مكرومتر.

توجد الأغشية الراشحة بشكل أقراص رقيقة ذات أقطار مختلفة بحسب نمط جهاز الترشيح المستعمل. و تستعمل الأقراص ذات القطر الصغير (١٣ أو ٢٥ ملم) الموجودة ضمن جهاز أو أداة بسيطة لترشيح كميات محدودة من المحاليل العينية بقصد تعقيمها في مجال المخبر أو الصيدلية.

٢-١-٣- التعقيم بالحرارة بوجود مادة مضادة للجراثيم

حيث يخضع المحلول العيني الحاوي على مادة مضادة للجراثيم، والموجود في أوعيته النهائية، لتأثير درجة من الحرارة تتراوح بين ٩٨° و ١٠٠° لمدة ٣٠ دقيقة. أي أن

الحرارة المطبقة في هذه الطريقة لا تتجاوز ١٠٠°، إلا أن وجود المادة المضادة للجراثيم في المحلول يزيد من فعالية الحرارة في التعقيم. يتطلب اتباع هذه الطريقة التعقيم المسبق، وبالطريقة المناسبة، للأوعية والملحقات المستعملة في التعبئة.

تجدر الإشارة إلى أن هذه الطريقة لا تطبق لتعقيم المحاليل العينية التي تستعمل لمرة واحدة فقط أو وحيدة المقدار. إذ إن هذا النوع من المحاليل العينية يجب ألا يحتوي على مادة مضادة للجراثيم كما سنرى فيما بعد.

٢-١-٤-تعقيم الأوعية والملحقات

تتطلب بعض طرائق التعقيم أن تكون الأوعية والملحقات المستعملة في التعبئة معقمة مسبقا، كما هي الحال في طريقة التعقيم بالترشيح مثلا. يتم تعقيم الأوعية بعامة بإحدى الطريقتين الآتيتين وذلك بحسب طبيعتها:

آ- تعقم الأوعية الزجاجية بتأثير الحرارة الجافة لمدة لا تقل عن ساعة ونصف في درجات حرارة تتراوح بين ١٦٠° و ١٨٠°. ويمكن أن تعقم بهذه الطريقة أيضا مختلف الأدوات الزجاجية والمعدنية والبورسلين. ويتم التعقيم في فرن أو في محم مناسبين.

ب- تعقم الأوعية و الملحقات المصنوعة من مواد لدنة Plastiques بعامة بتأثير الغازات القاتلة للجراثيم. إذ إن المواد اللدنة التي تصنع منها الأوعية والملحقات المستعملة في التعبئة عادة {عديد الاتيلين، عديد كلور الفينيل (PVC)، بعض المواد المطاطية} لا تتحمل درجة حرارة التعقيم في الصاد الموصد أو التعقيم بالحرارة الجافة. لذلك يلجأ لتعقيم هذه الأدوات إلى استعمال الغازات القاتلة للجراثيم.

إن الغاز الأكثر استعمالا في هذا المجال هو أكسيد الاتيلين الذي يستعمل بحالة أمزجة، بتراكيز تتراوح بين ١٠ و ٢٠ %، مع غاز بلا ماء الفحم أو مع الفحوم الهيدروجينية الهالوجينية (ثلاثي كلور أحادي فلور الميتان = فريون ١١، ثنائي كلور ثنائي فلور الميتان = فريون ١٢) وذلك للتخفيف من أخطار انفجاره وسميته.

تتأثر فعالية أكسيد الاتيلين في التعقيم بعوامل عدة منها ما يتعلق بعدد الجراثيم ونوعها، ومنها ما يتعلق بالشروط المطبقة في التعقيم كتركيز الغاز، ودرجة الحرارة، ومدة التعقيم، ودرجة الرطوبة، ومنها ما يتعلق بطبيعة الأوعية المراد تعقيمها. فالفعالية تزداد

بازدياد درجة الحرارة، وتتم عملية التعقيم عادة في درجات حرارة تتراوح بين ٣٥° و٥٥°. كما تزداد الفعالية بازدياد تركيز الغاز. و يستعمل أكسيد الاتيلين بعامة بتراكيز تتراوح بين ٠,٥ و ١ غ / ل. أما ازدياد الرطوبة النسبية فانه ينقص من فعالية أكسيد الاتيلين. إلا أن الجراثيم تكون أقل مقاومة في الوسط الرطب. لذلك تجري عملية التعقيم في رطوبة نسبية تتراوح بين ٢٥ و ٥٠%.

أما مدة التعقيم، التي تتعلق بتركيز الغاز ودرجة الحرارة ونوع المادة المراد تعقيمها، فتكون بحدود عدة ساعات.

يتم التعقيم بأكسيد الاتيلين في أجهزة خاصة ذات أنماط مختلفة. منها ما يستخدم في الصناعة لتعقيم كميات كبيرة، و منها ما يستخدم على نطاق ضيق لتعقيم كميات محدودة في مجال الصيدلية أو المخبر.

تغلف الأدوات المراد تعقيمها بأغلفة نفوذة لأكسيد الاتيلين. ويجب أن تكون الأغلفة بالشكل الذي يضمن بقاء الأدوات عقيمة حتى لحظة استعمالها، ويسمح بأخذ الأدوات منها بصورة عقيمة.

يتم التعقيم في جوف محكم الإغلاق. ويحتوي الجهاز إضافة إلى الجوف الذي يتم فيه التعقيم على:

- جهاز لتسخين الغاز بعد خروجه من الاسطوانة التي يحفظ فيها.
- مستودع تمدد أو انتشار.
- جهاز لتحقيق فراغ في الجوف قبل إدخال أكسيد الاتيلين ولتفريغ الجوف من هذا الغاز بعد انتهاء التعقيم.
- جهاز لتسخين محتوى الجوف بدرجة الحرارة المرغوب فيها.
- فتحة لإدخال الهواء (أو غاز خامل) العقيم لملء الفراغ بعد إزالة أكسيد الاتيلين، ولإجراء عمليات غسل متكررة (بالهواء أو بالغاز الخامل) في نهاية عملية التعقيم بقصد إزالة أكبر مقدار ممكن من أكسيد الاتيلين.

تتعلق سهولة إزالة أكسيد الاتيلين بطبيعة الأدوات المعقمة وشكلها وثخانتها. فإزالته من الأدوات المصنوعة من عديد الاتيلين تكون أسرع من إزالته من الأدوات المصنوعة من عديد كلور الفينيل أو السيليكون أو المواد المطاطية. ومن الممكن الاستعانة في بعض الحالات بالحرارة والفراغ لإزالة أكسيد الاتيلين المتبقي.

أخيرا، لابد من الإشارة إلى أن لأكسيد الاتيلين، إضافة إلى أخطار الانفجار، محاذير خطيرة و تأثيرا مخرشا للأغشية. فالأدوات التي تستعمل مباشرة بعد تعقيمها بأكسيد الاتيلين يمكن أن تسبب التهاب الجلد. ويمكن لأكسيد الاتيلين أن يتفاعل مع بعض مكونات الأدوات في أثناء تعقيمها معطيا مركبات سامة. فشوارد الكلور بخاصة تعطي مع أكسيد الاتيلين كلوريدرين الاتيلين (حالة عديد كلور الفينيل PVC). كما أن الآثار الزهيدة المتبقية من أكسيد الاتيلين في الأدوات التي تستعمل بملامسة الأنسجة تكون شديدة الخطورة. لذلك تجري على الأدوات الطبية الجراحية (محاقن، مسابر، قثاطير) المعقمة بأكسيد الاتيلين، علاوة على الفحوص المتعلقة بالعقامة، معايرة لأكسيد الاتيلين المتبقي فيها. فيجب ألا تتجاوز نسبته ٢ بالمليون.

٢-٢- رواق القطورات أو خلوها من الأجزاء الصلبة

يجب أن تكون القطورات خالية من الشوائب أو الأجزاء الصلبة الغريبة، و ذلك لكي لا تسبب أي أذى أو تخريش لدى تقطيرها في العين.

يؤمن رواق القطورات بترشيح المحاليل بعد تحضيرها باستخدام مراشح لا تعطي أي اثر من الأجزاء الغريبة، كالألياف التي تعطيها بعض أنواع المراشح، كأن تستخدم مراشح زجاجية ذات مسامية مناسبة.

يتعلق رواق القطورات بعوامل عدة منها: نوعية المواد المستعملة في تحضيرها، ونوعية السواغات خصوصا الماء المقطر، ونوعية المواد المساعدة على اختلاف أنواعها (المواد المساعدة المستعملة لمعادلة التوتر، المواد الدارئة، المواد المزيدة للزوجة..). ونوعية الأوعية الزجاجية المستخدمة في مختلف مراحل التحضير، وكذلك الشروط المتوفرة في أماكن التحضير. فالمواد الأولية المستعملة في تحضير القطورات يجب أن تنتقى بعناية كبيرة، وأن تكون من نوعية جيدة، وأن تكون الأدوات والأوعية المستخدمة في التحضير نظيفة تماما وخالية من الشوائب وأن يعتنى بنظافتها دائما.

٢-٣- قيمة باهاء القطورات

تعد قيمة الباهاء من الأمور الأساسية التي يجب أن نراعي عند تحضير القطورات، إذ

ترتبط بها خصائص رئيسية عديدة في المحاليل العينية. فهي تؤثر في درجة تحمل العين لهذه المحاليل، وفي الفعالية الدوائية للمواد الموصوفة فيها، وفي ثبات هذه المواد، وفي درجة انحلالها.

فالقطورات تكون أفضل تحملاً من قبل العين كلما كانت قيمة باهائها قريبة من قيمة باهاء السائل الدمعي (حوالي ٧,٤) إلا أن العين يمكن أن تتحمل دون حدوث ألم أو تخريش واضحين، تقطير محاليل ذات قيم باهاء بعيدة نسبياً عن القيمة الفيزيولوجية، كما رأينا سابقاً، وذلك بفضل ما يتمتع به السائل الدمعي من قدرة دارئة قادرة على جعل قيمة باهاء المحاليل المقطرة في العين بالقيمة التي يمكن تحملها بسهولة، شرط أن تكون قيمة باهاء هذه المحاليل محصورة بين ٤,٥ و ١١,٥ وأن تكون قدرتها الدارئة ضعيفة.

من جهة أخرى، إن الفعالية الدوائية للمواد الموصوفة يمكن أن تختلف باختلاف قيمة الباهاء. فمن المعروف مثلاً أن القدرة المخدرة لكلوريدرات الكوكائين تزداد بازدياد القلوية. كذلك الحال بالنسبة لأملاح البيلوكاربين. فالمحاليل القلوية لتلك المواد تكون شديدة الفعالية وإن وجود قدرة دارئة تؤخر من الفعل الذي يقوم به السائل الدمعي، يعطي المخدر فرصة التأثير بفعالية كبيرة. يعود ذلك إلى أن ازدياد قيمة الباهاء يزيد من الشكل غير المتشرد من المادة الدوائية (ملح أساس ضعيف)، أي الشكل المنحل في الدسم الذي يمتص من قبل الأغشية العينية (انظر المثال المعطى في القسم العملي من الكتاب: VI -٢-٣-٢). مع ذلك، فإن هذه القيمة من الباهاء لا توافق ثبات المادة الدوائية وحفظها. إذ إن حفظ هذا النمط من المواد وثباته يتطلبان قيم باهاء منخفضة نسبياً.

بما أن العين تستطيع تحمل محاليل ذات قيم باهاء بعيدة نسبياً عن القيمة الفيزيولوجية، وبما أن السائل الدمعي يستطيع، بفضل قدرته الدارئة، إيصال هذه القيمة من الباهاء إلى الحد الذي يزيد من الفعالية الدوائية، تحضر المحاليل العينية لهذه المواد بقيم الباهاء التي تؤمن الثبات و الحفظ الجيدين، وعند وجود هذه المحاليل بتماس العين تتغير قيمة باهائها لصالح التأثير الدوائي المرغوب فيه.

إضافة إلى ذلك، يمكن أن تكون قيمة الباهاء الفيزيولوجية سبباً في حدوث تفاعلات وتنافرات عديدة منها:

أ- ترسب القلوانيات من أملاحها.

ب- ترسب الأكاسيد المعدنية.

ج - تفاعلات الحلمهة وبالتالي نقص الفعالية الدوائية.

د- ظهور تلونات مختلفة كما هو الحال في الادرينالين و الفيزوستيغمين مثلاً.

فعند تحضير المحلول العيني يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار قيمة الباهاء التي تساعد على ثبات المادة دون أن يؤدي ذلك، بالطبع، إلى عدم تحمل العين لهذه المحاليل.

وهكذا يمكن أن يكون لكل محلول عيني عدة قيم فضلى للباهاء تتعلق بالأمور الآتية:

- قيمة فضلى توافق الحفظ والثبات الكيميائي للمادة الدوائية.
- قيمة فضلى توافق الفعالية الدوائية.
- قيمة فضلى توافق التحمل الجيد من قبل العين.

في ضوء تلك القيم الفضلى الثلاث للباهاء يتوجب اختيار قيمة محددة تضمن للمادة الدوائية وبالتالي للمقطور الناتج توفر افضل الشروط. اكثر ما يؤخذ بالاعتبار عادة القيمة التي تؤمن للمادة الدوائية حفظاً جيداً وفعالية دوائية عظمى، لان المخاطية العينية تبدي، كما رأينا، تحملاً جيداً لقيم باهاء ذات تفاوت كبير نسبياً. فهي تتحمل، دون حدوث أذى، تقطير محاليل ذات قيم باهاء تتراوح بين و ٧,٤ و ٩,٣، إضافة إلى قدرة السائل الدمعي في إيصال قيم باهاء المحاليل العينية إلى الحد الذي لا تسبب معه تلك المحاليل تأثيرات مزعجة عند تقطيرها في العين.

٢-٣-١- قيمة الباهاء والمحاليل الدارئة

رأينا أن لقيمة الباهاء أهمية كبيرة في تحضير المحاليل العينية من حيث ثبات المواد الدوائية وفعاليتها، ومن حيث تحمل العين لهذه المحاليل. إلا أن تحقيق قيمة باهاء مناسبة للمحلول العيني قد لا يكون كافياً لتأمين ثبات المواد الدوائية في المحلول خلال فترة حفظه، وذلك نظراً لاحتمال تعرض المحلول لتغير قيمة باهائه حتى في شروط حفظ طبيعية. مما قد يؤدي إلى تخرب المادة الدوائية أو ترسبها. لذلك تحقق قيمة الباهاء المطلوبة باستعمال محاليل دارئة مناسبة تقي المحلول العيني من التغيرات المتزايدة لقيمة الباهاء، وتؤمن ثبات المادة الدوائية فيما لو تغيرت شروط حفظها.

يجب أن تكون مكونات المحاليل الدارئة ملائمة لطبيعة المواد الدوائية الداخلة في تركيب المحلول العيني. كما يجب أن تكون قدرتها الدارئة في الحدود التي تساعد على ثبات المادة الدوائية دون أن تعيق عمل السائل الدمعي في تعديل قيمة باهاء المحلول العيني لدى تقطيره في العين.

إن المحاليل الدارئة المستعملة في القطورات متعددة جداً. فهناك محلول حمض البور بتركيز ١,٩ % (محلول معادل للضغط الحلولي) الذي يتمتع بقيمة باهاء قريبة من ٥، والذي يستعمله دستور الأدوية الأمريكي التاسع عشر (USP XIX) لتحضير قطورات بعض المواد الدوائية كالبروكائين والكوكائين والفيناكائين والفيزوستيغمين والأبينفرين.

وهناك المحاليل الدارئة المكونة من أمزجة حمض البور والبورات (بورات الصوديوم) بنسب معينة للحصول على قيم باهاء مختلفة كالمحاليل الدارئة المسماة بمحاليل بالتزش Palitzsch. تنتج هذه المحاليل من مزج حجوم مختلفة من محلولي حمض البور (بتركيز ١,٢٣٧ غ %) وبورات الصوديوم (بتركيز ١,٩٠٧ غ %) للحصول على قيم باهاء تتراوح بين ٦,٧٧ و ٩,١١، كما هو مبيّن في الجدول التالي (الجدول ١). تجعل هذه المحاليل معادلة للضغط الحلولي بإضافة الكمية اللازمة من كلور الصوديوم. وتستعمل المحاليل ذات قيم الباهاء المرتفعة (< ٨,٢) خاصة في حالة الأملاح الصودية للسلفاميدات كقطورات السلفاسيتاميد الصودي أو السلفادايزين الصودي مثلاً.

وهناك محاليل هند وعويان Hind et Goyan الدارئة التي تتكون من مزيج حجوم مختلفة من محلولي حمض البور وفحمات الصوديوم اللامائية للحصول على قيم باهاء تتراوح بين ٤,٦٥ و ٨,٤٧ .

وهناك محاليل سورنسن Sorensen الفسفاتية الدارئة المكونة من محلولين يحوي احدهما ٨,٠٠ غ / ل من فسفات وحيدة الصوديوم اللامائية، ويحوي الآخر ٩,٤٧ غ/ل من فسفات ثانية الصوديوم اللامائية. بمزج حجوم مختلفة من هذين المحلولين نحصل على محاليل دارئة ذات قيم باهاء تتراوح بين ٥,٩ و ٨ . يجعل محلول الدارئة الناتج معادلاً للضغط الحلولي بإضافة الكمية الضرورية من كلور الصوديوم. ويستعمل المحلول ذو القيمة ٦,٨ في قطور البنسيللين مثلاً (يوجد في القسم العملي من الكتاب جدول بتركيب هذه المحاليل ص ١٦٩).

٢-٤- اعتدال الضغط الحلولي

نقول عن محلولين بأنهما متعادلا الضغط الحلولي إذا كان لهما الضغط الحلولي نفسه، وعندما نقول عن محضر صيدلاني بأنه معادل للتوتر فمعنى ذلك أنه معادل لتوتر السائل الذي سيكون بتماس معه كالسائل الدمعي أو المصل الدموي مثلاً، فتعادل التوتر يجب أن

الجدول (١): محاليل باليتش الدارنة

قيمة الباهاء	محلول حمض البور (١٢,٣٧ غ / ل)	محلول بورات الصوديوم (١٩,٠٧ غ / ل)
٦,٧٧	٩٧ مل	٣ مل
٧,٠٩	٩٤	٦
٧,٣٦	٩٠	١٠
٧,٦٠	٨٥	١٥
٧,٧٨	٨٠	٢٠
٧,٩٤	٧٥	٢٥
٨,٠٨	٧٠	٣٠
٨,٢٠	٦٥	٣٥
٨,٤١	٥٥	٤٥
٨,٦٠	٤٥	٥٥
٨,٦٩	٤٠	٦٠
٨,٨٤	٣٠	٧٠
٨,٩٨	٢٠	٨٠
٩,١١	١٠	٩٠

يتوفر في بعض الأشكال الصيدلانية كالقطورات والحلالات الزرقية والقطرات الأنفية. فالمخاطيات العينية ليست حساسة فقط تجاه تغيرات قيمة الباهاء، وإنما أيضاً تجاه تغيرات الضغط الحلولي كما هو الحال تماماً في الحلالات الزرقية. إذ من المعروف أن

حقن تلك الحلالات يكون مؤلما كثيرا أو قليلا، بقدر ما يكون الضغط الحلولي لتلك الحلالات بعيدا أو قريبا من الضغط الحلولي للمصل الدموي.

كان يعتقد سابقا بأن الضغط الحلولي للسائل الدمعي يختلف عن الضغط الحلولي للمصل الدموي، فقد كان يعتبر محلول من كلور الصوديوم بتركيز ٠,٩ % معادلا لتوتر المصل الدموي، ومحلول من كلور الصوديوم بتركيز ١,٤ % معادلا لتوتر السائل الدمعي، يعود ذلك إلى الطريقة غير الصحيحة التي حددت بموجبها القيمة الأخيرة. لقد استند هذه القيمة استنادا إلى التجارب التي كانت تدل على أن تقطير محلول بتركيز ١,٤ % تقريبا من كلور الصوديوم في العين لا يحدث شعورا بالألم، الأمر الذي دعى إلى الاستنتاج بأن هذا المحلول يعادل توتر السائل الدمعي.

إلا أن هذه القيمة نوقشت فيما بعد استنادا إلى قياسات فيزيائية دقيقة، وتبين أن ضغط بخار السائل الدمعي يعادل ضغط بخار محلول من كلور الصوديوم بتركيز ٠,٩ %. كذلك الحال بالنسبة لدرجة الانجماد، إذ إن درجة انجماد كل من السائل الدمعي والمصل الدموي ومحلول من كلور الصوديوم بالتركيز السابق تساوي (-٠,٥٢°).

على هذا يكون توتر كل من المصل الدموي والسائل الدمعي معادلا لتوتر محلول من كلور الصوديوم بتركيز ٠,٩%.

يسمى المحلول مفرط التوتر أو مرتفع التوتر Hypertonique إذا كان يعادل بتوتره محلولا من كلور الصوديوم بتركيز اعلى من ٠,٩%، ويسمى المحلول ناقص التوتر أو منخفض التوتر Hypotonique إذا كان يعادل بتوتره محلولا من كلور الصوديوم بتركيز أقل من ٠,٩%.

إن تغيرات بسيطة في الضغط الحلولي للمحاليل تعتبر غير كافية للحد من قابلية العين السليمة لهذه المحاليل. فالعين السليمة يمكن أن تتحمل، دون حدوث ألم أو تخريش أو زيادة واضحة في الإفراز الدمعي، محاليل من كلور الصوديوم بتراوح تراكيزها بين ٠,٥ و ١,٥ %. إلا إن الأمر يختلف بالنسبة للعين المريضة أو المصابة، فهي أكثر حساسية تجاه تغيرات الضغط الحلولي، لذا يوجب جعل الضغط الحلولي للمحاليل العينية قريبا ما أمكن من الضغط الحلولي للسائل الدمعي.

٢-٤-١- قياس الضغط الحلولي

إن الضغط الحلولي والانخفاض درجة الانجماد ثابتتان فيزيائيان ترتبط إحداهما بالأخرى، ذلك لأن كل منهما يتناسب مع عدد الجزيئات أو الشوارد في المحلول، وبما أن قياس انخفاض درجة الانجماد أسهل وأدق من قياس الضغط الحلولي فهو الذي يستخدم عادة لمعرفة الضغط الحلولي لمختلف السوائل.

تشير علاقة رافول Raoult إلى أن انخفاض درجة الانجماد (د) لمحلول مائي يتناسب طرداً مع عدد الجزيئات المنحلة مهما كانت طبيعة هذه الجزيئات (بالنسبة للمواد غير المتشاردة)، أي أن:

$$د = \frac{ثا \cdot ت}{ج \cdot و}$$

حيث: د = انخفاض درجة انجماد المحلول.

ت = وزن المادة المنحلة.

ج = الوزن الجزيئي للمادة المنحلة.

و = الوزن الكلي للمحلول.

ثا = ثابتة تتعلق بنوع المذيب (ثابت رافول (١٨٦٠) بالنسبة للماء).

إذا كان المحلول يحتوي على أكثر من مادة فإن كلاً منها تسهم في خفض درجة الانجماد، بحيث تكون الدرجة المقاسة مساوية لمجموع درجات الانخفاض لخفض كل مادة أي أن:

$$د = د_١ + د_٢ + د_٣ + ...$$

بعد معرفة انخفاض درجة انجماد المحلول يصبح من السهل جداً معرفة فيما إذا كان هذا المحلول معادلاً للتوتر أم لا. فالمحلول يكون مرتفع التوتر إذا كان انخفاض درجة انجماده أعلى من ٠,٥٢°.

في هذه الحالة لا يمكن جعله معادلاً للتوتر إلا بالتخفيف إلى الثلث. إلا أنه في الوقت نفسه لكون قد غيرنا من تركيز المواد الفعالة في المحضر. الأمر الذي يدعو لإعادة النظر في تركيز المواد الداخلة الموصوفة.

يكون المحلول محتفظ التوتر إذا كان انخفاض درجة تجمده أقل من ٠,٥٢°. لجعله معادلا لتوتر السائل الدمعي يجب أن نضيف إليه مقدارا معلوما من مادة عديمة التأثير كيميائياً و دوائيا. كما أن اختيار تلك المادة يتعلق بطبيعة المواد الموصوفة.

يستعمل كلور الصوديوم عادة لجعل المحاليل معادلة للتوتر، إلا أن تلك المادة لا تتفق مع قطورات نقرات القصة أو أزرق المثيلين (لان كلور الصوديوم يرسبها) أو أكسي سيانور الزئبق التي تصبح محاليله عديمة الفعالية بوجود كلور الصوديوم نتيجة للتفاعل الآتي:

$$HgO.\ Hg(CN)_2 + 2NaCl + H_2O \rightarrow HgCl_2 + Hg(CN)_2 + 2NaOH$$

في مثل هذه الحالات يستعاض عن كلور الصوديوم بازوتات الصوديوم أو ازوتات البوتاسيوم أو مواد عضوية كالاكتوز أو الغلوكوز. كما يمكن أيضا استعمال المواد المكونة للمحاليل المنظمة لمعادلة الضغط الحلولي ولتحقيق قيمة الباهاء المرغوبة.

٢-٤-٢-٢- طرائق تحضير محاليل معادلة للضغط الحلولي

يمكن تحضير محاليل معادلة للضغط الحلولي بطرائق عديدة نوضح فيما يأتي أهمها:

٢-٤-٢-٢-١- تحديد انخفاض درجة الانجماد (د) وإضافة مادة لمعادلة الضغط الحلولي

يمكن حساب كمية المادة التي يجب اضافتها لمعادلة الضغط الحلولي بتطبيق علاقة نومبير وشفروتنبيه التالية:

$$ك\% = \frac{د - د_1}{د_2}$$

حيث: ك: الوزن اللازم إضافته مقدرا بالغرام من المادة المستعملة لمعادلة الضغط الحلولي، إلى ١٠٠ مل من السائل المراد معادلة ضغطه الحلولي.

د: انخفاض درجة الجماد الوسط الفيزيولوجي (السائل الدمعي أو المصل الدموي).

$د_1$: انخفاض درجة انجماد السائل المراد معادلة ضغطه الحلولي.

د٢ = انخفاض درجة انجماد محلول بتركيز ١ % من المادة المستعملة لمعادلة الضغط المحلولي.

بما أن انخفاض درجة انجماد السائل الدمعي أو المصل الدموي تساوي ٠,٥٢°، يمكننا أن نستبدل تلك القيمة بـ (د) في العلاقة السابقة. على هذا تصبح العلاقة كما يأتي:

$$\text{ك\%} = \frac{١د - ٠,٥٢}{د٢}$$

يمكن إيجاد قيمة (د١)، أي انخفاض درجة انجماد المحلول المراد معادلة ضغطه الحلولي، في جداول خاصة أو بالحساب وفق علاقة راؤول المار ذكرها (على أن تؤخذ درجة التشرد بالاعتبار)، كذلك الحال فيما يتعلق بقيمة (د٢) أي انخفاض درجة انجماد محلول بتركيز ١% من المادة المستعملة لمعادلة الضغط الحلولي.

يوجد في القسم العملي من الكتاب (الصفحات من ١٧٩ إلى ١٩٦) جدول عام بعطي، من بين ما يعطيه، انخفاض درجة الانجماد لمحاليل عدد كبير من المواد بتراكيز ٠,٥% و ١%، يمكن الرجوع إليه لمعرفة قيم د١ و د٢. أما بالنسبة للتراكيز الأخرى من الممكن، في حالات كثيرة، حساب انخفاض درجة الانجماد بصورة تقريبية اعتمادا على قيمة انخفاض درجة الانجماد بتركيز ٠,٥ % أو ١% . إذ يوجد، بالنسبة لأغلب الحالات، تناسب طردي بين تركيز المحلول وانخفاض درجة انجماده.

فإذا أردنا معرفة قيمة انخفاض درجة انجماد محلول بتركيز ٢% من كلوريدرات الفنيل ايفرين مثلا، نفتش في الجدول المشار إليه أعلاه عن قيمة انخفاض درجة الانجماد لمحلول من هذه المادة بتركيز ١% فنجد أنها ٠,١٨°. نضرب هذه القيمة بـ ٢ فنحصل على قيمة انخفاض درجة الانجماد لمحلول من هذه المادة بتركيز ٢%، أي ٠,٣٦°.

مثال على تطبيق علاقة لوميير وشفروتيبه

لنفرض أننا نريد تحضير ١٠٠ مل من محلول بتركيز ١% من كلوريدرات الفنيل ايفرين، وأننا نريد جعل هذا المحلول معادلا لتوتر السائل الدمعي بإضافة الكمية اللازمة من كلور الصوديوم.

إن قيمة انخفاض درجة انجماد محلول بتركيز ١% من كلوريـــدرات الفنيـل ايفريـن تساوي ٠,١٨°، كما أن قيمة انخفاض درجة انجماد محلـــول بتركـيز ١% مـــن كلـــور الصوديوم (المادة المستعملة لمعادلة الضغط الحلولي) تساوي ٠,٥٨°.

بما أن قيمة انخفاض درجة انجماد السائل الدمعي تساوي ٠,٥٢°. تكون كميـــة كلـــور الصوديوم اللازمة لجعل المحلول السابق معادلاً لتوتر السائل الدمعي مساوية لـــ:

$$\text{ك\%} = \frac{\text{د}_1 - \text{د}_2}{\text{د}_2} = \frac{٠,١٨ - ٠,٥٢}{٠,٥٨} = ٠,٥٨ \text{ غ \%}$$

أي إنه يجب إضافة ٠,٥٨ غ من كلور الصوديوم لجعل ١٠٠ مل من المحلـــول الســـابق معادلاً لتوتر السائل الدمعي.

إذا كان المحلول المراد معادلة ضغطه الحلولي حاوياً على مواد دوائية عدة، نحدد قيمـــة انخفاض درجة الانجماد العائدة لكل مادة من المواد الموصوفة. فإذا كان مجموع القيم أقل من ٠,٥٢°، أي إذا كان المحلول منخفض التوتر، نحسب الكمية التي يجب إضافتها مـــن المادة المستعملة لمعادلة الضغط الحلولي بتطبيق العلاقة السابقة.

مثال: ليكن لدينا المحلول العيني التالي:

كبريتات التوتياء	٠,٢٥ غ
طرطرات الايبينفرين الحامضة	٠,١ غ
ميتابيسلفيت الصوديوم	٠,٠٥ غ
ماء مقطر ومعقم م. ك. حتى	١٠٠ مل

في جدول الكتاب العلمي المشار إليه أعلاه نجد أن قيمة انخفاض درجة انجماد:

* محلول من كبريتات التوتياء بتركيز ٠,٥ % تساوي ٠,٠٤٥°م.
* محلول من طرطرات الايبينفرين الحامضة بتركيز ٠,٥ % تساوي ٠,٠٥°م.
* محلول من ميتابيسلفيت الصوديوم بتركيز ٠,٥ % تساوي ٠,٢٠°م.

أي أن قيمة انخفاض درجة إنجماد:

- محلول من كبريتات التوتياء بتركيز ٠,٢٥ % = ٠,٠٤٥ / ٢ = ٠,٠٢٢°م.

- محلول من طرطرات الانتيمون والبوتاسيوم بتركيز ٠,١ % = ٠,١٥ / ٥ = ٥٠,٠١ م.

- محلول من ميتابيسلفيت الصوديوم بتركيز ٠,٠٥ % = ٠,٢٠ / ١٠ = ٥٠,٠٢ م.

وهكذا يكون مجموع القيم العائدة للمواد الثلاث مساويا لـ:

٠,٠٢٢ + ٠,٠١ + ٠,٠٢ = ٠,٠٥٢ ٥٠ م.

بتطبيق العلاقة نجد أن كمية كلور الصوديوم اللازمة لجعل المحلول معادلا لتوتر السائل الدمعي تساوي:

ك% = (د - د١) / د٢ = (٠,٥٢ - ٠,٠٥٢) / ٠,٥٨ = ٠,٨٠ غ / ١٠٠ مل من المحلول

٢-٤-٢-٢- طريقة الخطوط البيانية

تسهل الخطوط البيانية حساب انخفاض درجة الانجماد لمحلول مادة ما من جهة، وحساب الكمية التي يجب إضافتها إلى المحلول من المادة المستعملة لمعادلة التوتر لجعله معادلا للضغط الحلولي من جهة أخرى. وقد أنشئت تلك الخطوط البيانية بطريقة تجريبية دقيقة وذلك بقياس انخفاض درجة انجماد محاليل ذات تراكيز مختلفة من المادة.

إذا أخذنا على محور الترتيب التراكيز المختلفة للمحلول (غ مادة / كغ محلول)، وعلى محور الفواصل قيم انخفاض درجة الانجماد الموافقة لكل تركيز، نحصل على خط بياني، غالبا ما يكون مستقيما، يمثل كل قيم انخفاض درجة الانجماد لمحاليل تلك المادة.

فأمثال تلك الخطوط البيانية تسمح مباشرة بإيجاد قيمة انخفاض درجة الانجماد لأي تركيز كان. وقد وضع دستور الأدوية الدانمركي خطوطا بيانية لنحو الي ١٠٠ مادة من المواد المستعملة عادة في تحضير القطورات والحلالات الزرقية. زيادة على ذلك فإن تلك الخطوط البيانية نفسها تسمح أيضا وبسرعة حساب الكمية التي يجب إضافتها من المادة المستعملة لمعادلة التوتر إلى المحلول لجعله معادلا لتوتر السائل الدمعي.

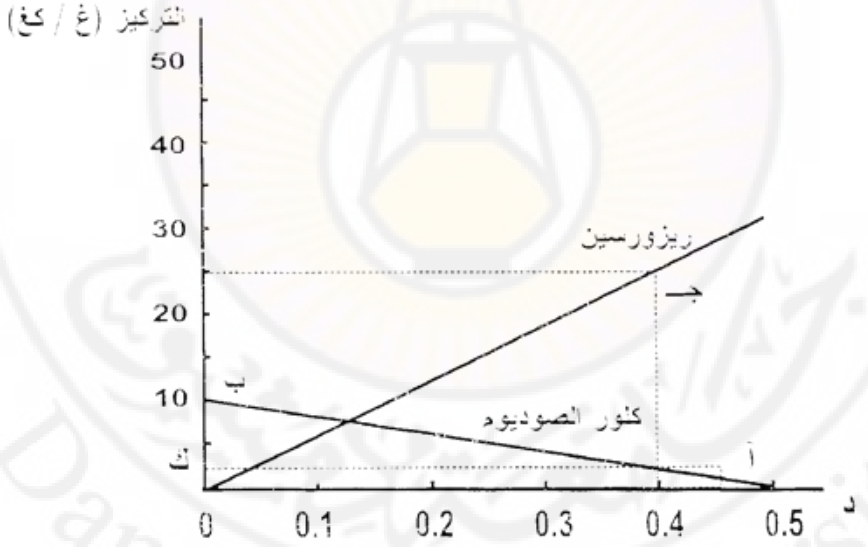
مثال:

لنفرض أن لدينا محلولا من الريزورسين بنسبة ٢,٥ % (٢٥ غ / كغ) ونريد جعله معادلا لتوتر السائل الدمعي بإضافة الكمية اللازمة من كلور الصوديوم.

يشير الخط البياني الممثل لمحاليل من مادة الريزورسين بتراكيز مختلفة (الشكل ٥) إلى أن انخفاض درجة الانجماد الموافقة لمحلول من تلك المادة بتركيز ٢,٥ % (٢٥ غ/كغ) يساوي ٠,٤٠°.

إضافة إلى خط الريزورسين نجد خطا بيانيا معكوسا (أ ب) يمثل انخفاض درجة الانجماد لمحاليل من كلور الصوديوم بتراكيز مختلفة (الخط البياني المعكوس للمادة المستعملة لمعادلة الضغط الحلولي).

لمعرفة كمية كلور الصوديوم اللازم إضافتها لجعل محلول الريزورسين السابق معادلا لتوتر السائل الدمعي، ننزل من النقطة (جـ) الموافقة للتركيز ٢,٥ % من محلول الريزورسين، والموجودة على الخط البياني الممثل لمحاليل هذه المادة، عمودا موازيا لمحور التراتيب. فمن نقطة تقاطعه مع المستقيم (أ ب)، الممثل لمحاليل كلور الصوديوم، نرسم خطا موازيا لمحور الفواصل. يقطع هذا الخط محور التراتيب في النقطة (ك) التي



الشكل (٥)

تعطينا كمية كلور الصوديوم التي يجب إضافتها إلى محلول الريزورسين لجعله معادلا لتوتر السائل الدمعي. هذه الكمية تساوي في مثالنا ٢,٢٥ غ / كغ تقريبا.

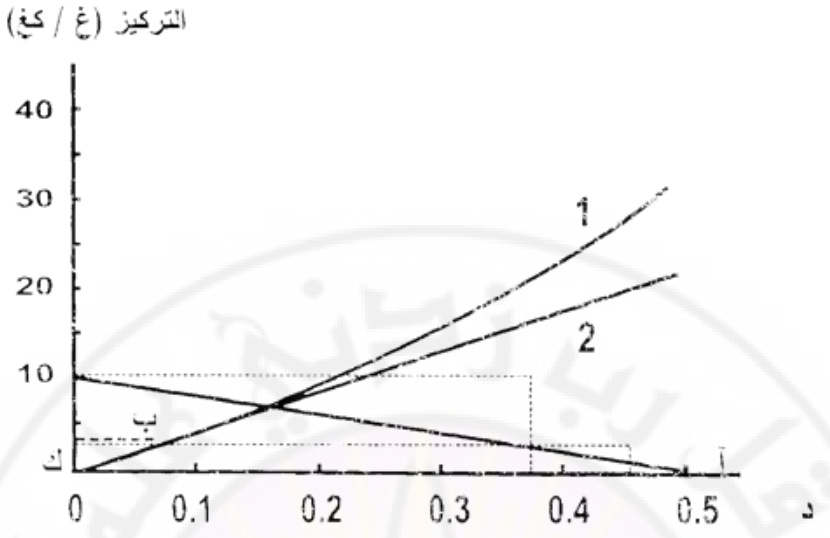
إذا كان المحلول يحوي عدة مواد دوائية، نفتش عن انخفاض درجة الانجماد العائدة لكل مادة، فإذا كان المجموع أقل من ٠,٥٢°م. نعمل على جعل المحلول معادلاً للضغط الحلولي بإيجاد الكمية التي يجب إضافتها من المادة المستعملة لمعادلة التوتر باتباع الطريقة السابقة نفسها.

مثال: ليكن لدينا المحلول التالي:

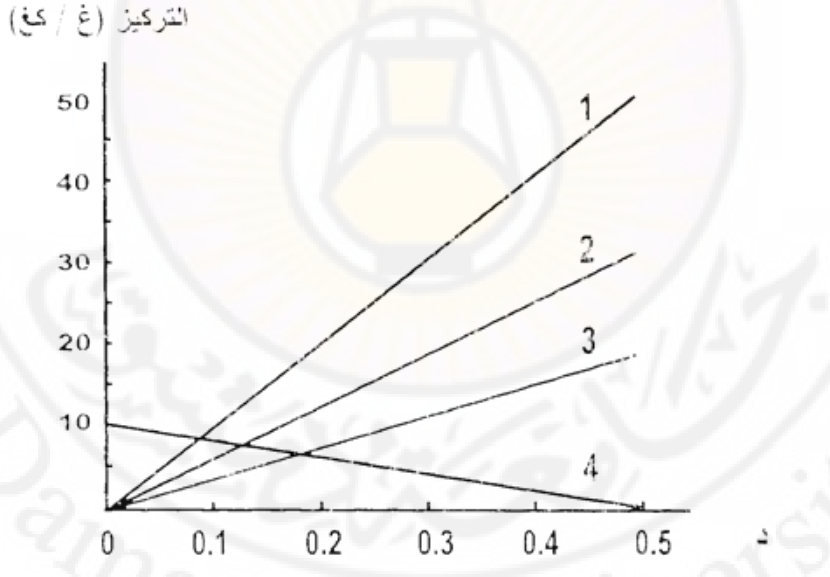
بوراكس	٠,٠٣ غ
حمض البور	٠,١٠ غ
ماء مقطر م. ك. حتى	١٠ مل

إن الخط البياني الممثل لمحاليل من البوراكس (الخط رقم ١ من الشكل ٦) يشير إلى أن انخفاض درجة انجماد محلول من هذه المادة بتركيز ٠,٣ % (٣ غ / كغ) يساوي ٠,٠٩°م. ويشير الخط البياني الممثل لمحاليل من حمض البور (الخط رقم ٢) إلى أن انخفاض درجة انجماد محلول بتركيز ١ % (١٠ غ / كغ) من هذه المادة يساوي ٠,٢٨°م. أي أن انخفاض درجة انجماد محلول بالتركيب السابق يساوي ٠,٠٩ + ٠,٢٨ = ٠,٣٧°م. من النقطة الموافقة لهذه القيمة من محور الفواصل، نرفع عمودا يقطع الخط المعكوس الممثل لمحاليل كلور الصوديوم (الخط أ ب) في نقطة توافق التركيز ٢,٥ غ / كغ أو ٠,٢٥ % من كلور الصوديوم أو ٠,٠٢٥ غ من أجل ١٠ مل وهي الكمية التي يجب إضافتها لجعل المحلول السابق معادلاً لتوتر السائل الدمعي.

إذا كان كلور الصوديوم المستعمل لمعادلة التوتر يتنافر مع المواد الدوائية الموصوفة، يستعاض عنه بمادة أخرى كنترات البوتاسيوم أو الصوديوم أو كبريتات الصوديوم أو الغلوكوز. على أن يرسم الخط البياني المعكوس الممثل لمحاليل المادة المستعملة بدلاً من الخط المعكوس لمحاليل كلور الصوديوم (الشكل ٧).



الشكل (٦)



الشكل (٧)

الخطوط البيانية الممثلة لـ:

١- محاليل الأرجيرول.
٢- محاليل نترات الفضة.
٣- محاليل نترات البوتاسيوم.
٤- الخط المعكوس لمحاليل نترات البوتاسيوم.

٢-٤-٢-٣- طريقة الجداول

تشابه هذه الطريقة طريقة الخطوط البيانية السابقة، إلا أنها تعتمد على الجداول الحاوية على القيم التجريبية لانخفاض درجة الانجماد بالنسبة لكثير من المواد المستعملة في تحضير القطرات أو الحلالات الزرقية بتراكيز مختلفة. من معرفة انخفاض درجة انجماد المحلول المراد معادلة ضغطه الحلولي (د١) من جهة (بالاستعانة بجداول خاصة كالجدول الموجود في المكتب العملي)، وانخفاض درجة انجماد السائل الدمعي (د) أي ٠,٥٢° من جهة أخرى، يمكننا تحديد الفرق بينهما والحصول على قيمة انخفاض درجة الانجماد (د٢) والتي يمكن الحصول عليها بإضافة الكمية اللازمة من المادة المستعملة لمعادلة التوتر، أي:

د٢ = د - د١ ومنه: د٢ = ٠,٥٢ - د١

حيث: د١ = انخفاض درجة انجماد المحلول المطلوب معادلة ضغطه الحلولي.

د٢ = انخفاض درجة الانجماد التي يحصل عليها بإضافة الكمية المحددة من المادة المستعملة لمعادلة التوتر.

من الممكن معرفة هذه الكمية من جداول خاصة بعد معرفة قيمة (د٢). يتّبع هذه الطريقة دستور الأدوية النمساوي لتحضير محاليل معادلة للضغط الحلولي. ويعطي لتطبيقها جدولين:

يتضمن الأول قيم انخفاض درجة الانجماد لمحاليل عند كثير من المواد المستعملة في مجال القطورات و الحلالات الزرقية وبتراكيز مختلفة (د١) ويتضمن الجدول الثاني انخفاض درجة الانجماد (د٢) لمحاليل من كلور الصوديوم ذات تراكيز تمتد من ٠,٠١ إلى ٠,٩٠ %.

إذا كان استعمال كلور الصوديوم كمادة معادلة للتوتر لا يتلاءم مع أحد مكونات المحلول المراد معادلة ضغطه الحلولي نستعمل بدلاً منه نترات البوتاسيوم. وفي هذه الحالة تضرب قيم كلور الصوديوم المعطاة في الجدول الثاني بـ ١,٨ لمعرفة قيم نترات البوتاسيوم التي تعطي الانخفاض نفسه في درجة الإنجماد.

من الممكن الاستعانة بالجدول الموجود في الكتاب العملي بدلاً من جدول دستور الأدوية التمساوي، لمعرفة انخفاض درجة انجماد المحلول المراد معادلة ضغطه الحلولي (قيمة د١). أما المقدار اللازم إضافته من كلور الصوديوم، أو نترات البوتاسيوم عند الضرورة، لجعل المحلول معادلاً للضغط الحلولي فيمكن معرفته من الجدول التالي (جدول دستور الأدوية التمساوي). (الجدول ٢).

مثال: لنعد إلى المحلول العيني الوارد كمثال في طريقة الخطوط البيانية والمركب من:

بوراكس	٠,٣ غ
حمض البور	١ غ
ماء مقطر ومعقم. ك. حتى	١٠٠ مل

ولنجعله معادلاً للدم السائل الدمعي باتباع طريقة الجداول.

من الجدول المذكور في الكتاب العملي نستنتج أن قيمة انخفاض درجة انجماد محلول من البوراكس (بورات الصوديوم) بتركيز ٠,٣ % تساوي تقريباً ٠,٠٩°م (إذ إن تركيز ٠,٥ % يقابل ٠,١٤°م).

كما نلاحظ أن قيمة انخفاض درجة انجماد محلول بتركيز ١ % من حمض البور تساوي ٠,٢٨°م. فانخفاض درجة انجماد المحلول المراد معادلة ضغطه الحلولي:

$$١٥ - ٠,٠٩ + ٠,٢٨ - ٠,٣٧°م$$

والفرق بين هذه القيمة وقيمة انخفاض درجة انجماد السائل الدمعي يكون:

$$٢٥ = ٠,٥٢ - ١٥ = ٠,٣٧ - ٠,٥٢°م$$

أي أنه يجب أن نضيف من كلور الصوديوم، أو نترات البوتاسيوم، الكمية التي تحقق انخفاضاً في درجة الانجماد يساوي هذا الفرق أي ٠,١٥°م.

من الجدول التالي (الجدول ٢) نلاحظ أن هذه الكمية تساوي ٠,٢٥ غ % من كلور الصوديوم، وهي الكمية نفسها التي وجدناها في طريقة الخطوط البيانية. أو:

٠,٢٥ X ١,٨ = ٠,٤٥ غ % من نترات البوتاسيوم.

ملاحظة:

عندما يتنافر كلور الصوديوم مع أحد مكونات القطور، نستعمل بدلاً منه نترات البوتاسيوم. في هذه الحالة، تضرب قيم كلور الصوديوم المعطاة أعلاه بـ (١,٨) لمعرفة قيم نترات البوتاسيوم التي تعطي الانخفاض نفسه في درجة الانجماد.

٢-٤-٢-٤- الطرائق الحسابية

في حال عدم توفر الجداول أو الخطوط البيانية، من الممكن تحضير محاليل معادلة للضغط الحلولي باتباع طرائق حسابية تعتمد على معطيات وعلاقات مختلفة.

٢-٤-٢-٤-١- طريقة التركيز الجزيئي

تعتمد هذه الطريقة على التناسب الطردي الموجود بين الضغط الحلولي وعدد الجزيئات المنحلة في المحلول. فإذا كان منحلاً في ١٠٠ غ من المحلول جزيء غرامي واحد من مادة غير متشردة، كان المحلول الناتج ذا تركيز جزيئي يساوي ١ %.

الجدول ٢: انخفاض درجة الانجماد ($د_ر$) لمحاليل بتراكيز مختلفة من كلور الصوديوم (دستور الأدوية النمساوي التاسع)

تركيز كلور الصوديوم غ / ١٠٠ غ	$د_ر$	تركيز كلور الصوديوم غ / ١٠٠ غ	$د_ر$
٠,٠١	٠,٠٠٦	٠,١١	٠,٠٦٨
٠,٠٢	٠,٠١٢	٠,١٢	٠,٠٧٤
٠,٠٣	٠,٠١٩	٠,١٣	٠,٠٧٩
٠,٠٤	٠,٠٢٥	٠,١٤	٠,٠٨٥
٠,٠٥	٠,٠٣١	٠,١٥	٠,٠٩١
٠,٠٦	٠,٠٣٧	٠,١٦	٠,٠٩٧
٠,٠٧	٠,٠٤٣	٠,١٧	٠,١٠٣
٠,٠٨	٠,٠٥٠	٠,١٨	٠,١٠٩
٠,٠٩	٠,٠٥٦	٠,١٩	٠,١١٥
٠,١٠	٠,٠٦٢	٠,٢٠	٠,١٢١

٠,٢١	٠,١٢٧	٠,٤٧	٠,٢٧٧
٠,٢٢	٠,١٣٣	٠,٤٨	٠,٢٨٢
٠,٢٣	٠,١٣٨	٠,٤٩	٠,٢٨٨
٠,٢٤	٠,١٤٤	٠,٥٠	٠,٢٩٤
٠,٢٥	٠,١٥٠	٠,٥١	٠,٣٠٠
٠,٢٦	٠,١٥٦	٠,٥٢	٠,٣٠٥
٠,٢٧	٠,١٦٢	٠,٥٣	٠,٣١١
٠,٢٨	٠,١٦٧	٠,٥٤	٠,٣١٦
٠,٢٩	٠,١٧٣	٠,٥٥	٠,٣٢٢
٠,٣٠	٠,١٧٩	٠,٥٦	٠,٣٢٨
٠,٣١	٠,١٨٥	٠,٥٧	٠,٣٣٤
٠,٣٢	٠,١٩١	٠,٥٨	٠,٣٣٩
٠,٣٣	٠,١٩٦	٠,٥٩	٠,٣٤٥
٠,٣٤	٠,٢٠٢	٠,٦٠	٠,٣٥١
٠,٣٥	٠,٢٠٨	٠,٦١	٠,٣٥٧
٠,٣٦	٠,٢١٤	٠,٦٢	٠,٣٦٢
٠,٣٧	٠,٢٢٠	٠,٦٣	٠,٣٦٨
٠,٣٨	٠,٢٢٥	٠,٦٤	٠,٣٧٣
٠,٣٩	٠,٢٣١	٠,٦٥	٠,٣٧٩
٠,٤٠	٠,٢٣٧	٠,٦٦	٠,٣٨٥
٠,٤١	٠,٢٤٣	٠,٦٧	٠,٣٩٠
٠,٤٢	٠,٢٤٨	٠,٦٨	٠,٣٩٦
٠,٤٣	٠,٢٥٤	٠,٦٩	٠,٤٠١
٠,٤٤	٠,٢٥٩	٠,٧٠	٠,٤٠٧
٠,٤٥	٠,٢٦٥	٠,٧١	٠,٤١٣
٠,٤٦	٠,٢٧١	٠,٧٢	٠,٤١٩

تركيز كلور الصوديوم غ / ١٠٠ غ	د٢	تركيز كلور الصوديوم غ / ١٠٠ غ	د٢
٠,٧٣	٠,٤٢٤	٠,٨٢	٠,٤٧٥
٠,٧٤	٠,٤٣٠	٠,٨٣	٠,٤٨١
٠,٧٥	٠,٤٣٦	٠,٨٤	٠,٤٨٦
٠,٧٦	٠,٤٤٢	٠,٨٥	٠,٤٩٢
٠,٧٧	٠,٤٤٧	٠,٨٦	٠,٤٩٨
٠,٧٨	٠,٤٥٣	٠,٨٧	٠,٥٠٣
٠,٧٩	٠,٤٥٨	٠,٨٨	٠,٥٠٩
٠,٨٠	٠,٤٦٤	٠,٨٩	٠,٥١٤
٠,٨١	٠,٤٧٠	٠,٩٠	٠,٥٢٠

بتطبيق علاقة راؤول نجد أن انخفاض درجة انجماد كل محلول مائي ذي تركيز جزيئي ١ % يساوي ١٨,٦°م (لأن قيمة الثابتة في العلاقة تساوي ١٨٦٠ في حالة الماء):

$$د = \frac{ثا \times ك}{ج \times و} = \frac{١٨٦٠ \times ج}{١٠٠ \times ج} = ١٨,٦°م$$

بما أن السائل المعني يتمتع بانخفاض درجة انجماد يساوي ٠,٥٢°م. من الممكن حساب تركيزه الجزيئي كما يلي:

- إن انخفاض درجة الانجماد بمقدار ١٨,٦°م يوافق تركيزاً جزيئياً يساوي ١ %.
- فانخفاض درجة واحدة يوافق تركيزاً جزيئياً يساوي ١ / ١٨,٦°م.
- على هذا فإن انخفاضاً في درجة الانجماد بمقدار ٠,٥٢°م يوافق تركيزاً جزيئياً مساوياً لـ:

$$\frac{١ \times ٠,٥٢}{١٨,٦} = ٠,٠٢٧٩ \%$$

وبالتالي يكون كل محلول معادلاً للسائل الدمعي إذا كان تركيزه الجزيئي مساوياً ٠,٠٢٧٩%. لحساب تلك القيمة بالجزيء الغرامي يضرب التركيز الجزيئي للمادة بوزنها الجزيئي (ج).

على هذا الأساس من الممكن مباشرة إيجاد كمية المادة (ك) اللازمة لتحضير ١٠٠ مل من محلول معادل لتوتر السائل الدمعي بتطبيق العلاقة:

$$\text{ك \%} = \text{ج} \times ٠,٠٢٧٩$$

بالنسبة للمواد غير المتشردة.

أما بالنسبة للمواد المتشردة فتصبح العلاقة كما يأتي:

$$\text{ك \%} = \frac{\text{ج} \times ٠,٠٢٧٩}{\text{ن}}$$

حيث ن = عدد الشوارد

ج = الوزن الجزيئي

أمثلة:

أ- ما هو التركيز المعادل للضغط الحلولي من الغلوكوز مع العلم أن الوزن الجزيئي لهذه المادة يساوي ١٨٠,١٦ .

$$\text{ك\%} = \text{ج} \times ٠,٠٢٧٩ = ١٨٠,١٦ \times ٠,٠٢٧٩ = ٥,٠٣ \text{ غ \%}$$

والقيمة التجريبية الموجودة بقياس درجة الانجماد تساوي ٥,٠٥ غ %.

ب- ما هو التركيز المعادل للضغط الحلولي من كلور الصوديوم مع علم أن الوزن الجزيئي لهذه المادة يساوي ٥٨,٤٥ .

بما أن كلور الصوديوم مادة متشردة وتعطي شاردتين نطبق العلاقة:

$$\text{ك \%} = \frac{\text{ج} \times ٠,٠٢٧٩}{\text{ن}} = \frac{٥٨,٤٥ \times ٠,٠٢٧٩}{٢} = ٠,٨١ \text{ غ \%}$$

والقيمة التجريبية تساوي ٠,٩ غ %

إن إدخال عدد الشوارد في الحساب عند تطبيق العلاقة السابقة في مثال كلور الصوديوم يفترض أن كل شاردة من شوارد الملح تقوم مقام جزيئة، أي أن الشوارد الناتجة تحتفظ بكامل فعاليتها. إلا أن فعالية الشوارد في المحلول لا تكون كاملة بسبب التجاذب الذي يحصل بين الشوارد ذات الشحنات المتعاكسة (في حالة الكهارل القوية). وبالتالي فإن كمية الملح التي يجب إضافتها للحصول على انخفاض محدد في درجة الانجماد تكون أكبر من الكمية الناتجة بالحساب استناداً إلى عدد الشوارد. حتى نحصل على نتائج أكثر دقة يجب أن نأخذ الفعالية الشاردية بالاعتبار، وان ندخل في الحساب، فيما يتعلق بانخفاض درجة الإنجماد، ما يسمى بمعامل الضغط الحلولي Coefficient d`osmose الذي يساوي ٠,٩٢ تقريبا بالنسبة لمحلول من كلور الصوديوم بتركيز جزيئي ٠,٢ .

مثال على تطبيق طريقة التركيز الجزيئي في تحضير محاليل معادلة للضغط الحلولي:

لنفرض أن لدينا محلولا من الريزورسين بتركيز ٢%، ونريد جعله معادلاً لتوتر السائل الدمعي بإضافة الكمية اللازمة من الغلوكوز (الوزن الجزيئي للريزورسين = ١١٠,١١، والوزن الجزيئي للغلوكوز = ١٨٠,١٦) .

يجب أولاً معرفة التركيز الجزيئي المئوي للمحلول المراد معادلة ضغطه الحلولي. فإن كانت قيمته اقل من ٠,٠٢٧٩ % نحسب الكمية التي يجب إضافتها من المادة المستعملة لمعادلة التوتر والتي توافق الفرق بين قيمتي التركيز الجزيئي المئوي.

إن التركيز الجزيئي المئوي لمحلول بتركيز ٢% من الريزورسين =

$$\frac{٢}{١١٠,١١} = ٠,٠١٨١ \%$$

أي أنه أقل من ٠,٠٢٧٩ %، فالمحلول منخفض التوتر. حتى نجعله معادلاً لتوتر السائل الدمعي يجب أن نضيف كمية من الغلوكوز تحقق تركيزاً جزيئياً مئوياً يعادل الفرق بين التركيز الجزيئي للمحلول والتركيز الجزيئي المعادل للضغط الحلولي أي:

٠,٠٢٧٩ - ٠,٠١٨١ = ٠,٠٠٩٨ %

تحسب هذه الكمية بتطبيق علاقة التركيز الجزيئي:

ك % = ٠,٠٠٩٨ × ١٨٠,١٦ = ١,٧٦ غ % من الغلوكوز

أي يجب إضافة ١,٧٦ غ من الغلوكوز لكل ١٠٠ مل من المحلول السابق لجعله معادلا للضغط الحلولي.

عندما يكون المحلول مؤلفاً من مواد ذوائية عدة، يحسب التركيز الجزيئي المئوي لكل مادة على حده. فإذا كان مجموع هذه التراكيز أقل من ٠,٠٢٧٩ % يكون المحلول منخفض الضغط الحلولي ويجعل معادلا لتوتر السائل الدمعي بإضافة الكمية اللازمة من المادة المستعملة لمعادلة التوتر. لحساب تلك الكمية نستبدل بالقيمة ٠,٠٢٧٩ في العلاقة:

$$\text{ك \%} = \frac{٠,٠٢٧٩ \times \text{ج}}{\text{ن}}$$

الفرق بين تلك القيمة ومجموع التراكيز الجزيئية المئوية لمكونات المحلول المراد معادلة ضغطه الحلولي.

٢-٤-٢-٤-٢- تطبيق علاقة راؤول

تستخدم علاقة راؤول السابق ذكرها (أنظر: ٢ ٤ ١) بصورة خاصة لحساب انخفاض درجة انجماد محاليل المواد غير المتشردة.

$$\text{د} = \frac{\text{ثا} \times \text{ث}}{\text{ج} \times \text{و}}$$

مثلاً:

بتطبيق هذه العلاقة نجد أن انخفاض درجة انجماد محلول من الغلوكوز بتركيز ٥,٠ د %، أي التركيز المعادل للضغط الحلولي، يساوي:

$$\text{د} = \frac{\text{ثا} \times \text{ث}}{\text{ج} \times \text{و}} = \frac{١٨٦٠ \times ٥,٠٥}{١٠٠ \times ١٨٠,١٦} = ٠,٥٢١^{\circ}\text{م}$$

وهي تقريبا القيمة التجريبية بالنسبة للغلوكوز.

باستخراج قيمة التركيز (ت) من هذه العلاقة، من الممكن أيضاً معرفة التركيز المعادل للضغط الحلولي لمادة غير متشردة باعتبار أن انخفاض درجة انجماد المحلول المعادل للضغط الحلولي يساوي ٠,٥٢°م.

$$\text{ت} = \frac{\text{د} \times \text{ج} \times \text{و}}{\text{ثا}}$$

فالتركيز المعادل للضغط الحلولي من الغلوكوز ذي الوزن الجزيئي ١٨٠,١٦ يساوي:

$$\text{د} = \frac{\text{د} \times \text{ج} \times \text{و}}{\text{ثا}} = \frac{١٠٠ \times ١٨٠,١٦ \times ٠,٥٢}{١٨٦٠} = ٥,٠٣\ \%$$

مثال على تطبيق علاقة راوول في تحضير محاليل معادلة للضغط الحلولي:

لنفرض أن لدينا محلولاً من الاورتان بتركيز ١%، ونريد جعله معادلاً لتوتر السائل الدمعي بإضافة الكمية اللازمة من الغلوكوز (الوزن الجزيئي للاورتان = ٨٩,٠٩).

بتطبيق علاقة راوول نستطيع معرفة انخفاض درجة انجماد المحلول المراد معادلة ضغطه الحلولي:

$$\text{د} = \frac{\text{ت} \times \text{ثا}}{\text{ج} \times \text{و}} = \frac{١ \times ١٨٦٠}{١٠٠ \times ٨٩,٠٩} = ٠,٢٠°\text{م}$$

أي أن المحلول منخفض التوتر لأن انخفاض درجة انجماده أقل من ٠,٥٢°م. لجعل هذا المحلول معادلاً للضغط الحلولي يجب أن نضيف إليه كمية من المادة المستعملة لمعادلة التوتر (الغلوكوز في مثالنا) تحقق انخفاضاً في درجة الانجماد يساوي الفرق بين انخفاض درجة انجماد المحلول المراد معادلة ضغطه الحلولي وانخفاض درجة انجماد المحلول المعادل للضغط الحلولي أي: ٠,٥٢ - ٠,٢٠ = ٠,٣٢°م.

يمكن حساب هذه الكمية بتعويض (د) بالقيمة ٠,٣٢°م في العلاقة:

$$\text{ت} = \frac{\text{د} \times \text{ج} \times \text{و}}{\text{ثا}} = \frac{١٠٠ \times ١٨٠,١٦ \times ٠,٣٢}{١٨٦٠} = ٣,١\ \text{غ} / ١٠٠\ \text{مل من الغلوكو}$$

أي يجب إضافة ٣,١ غ من الغلوكوز لكل ١٠٠ مل من المحلول لجعله معادلاً للضغط الحلولي.

في حالة تطبيق هذه الطريقة بالنسبة للمواد المتشردة تدخل عدد الشوارد "ن" في العلاقتين الآتيتين على الشكل الآتي:

$$د = \frac{ن \times ت \times ثا}{ج \times و} \qquad ت = \frac{د \times ج \times و}{ن \times ثا}$$

إلا أن إدخال عدد الشوارد في الحساب، في حالة المواد المتشردة لا يعطي نتائج دقيقة. ومن الضروري أخذ معامل الضغط الحلولي بالاعتبار كما أشرنا إلى ذلك في طريقة التركيز الجزيئي.

٢-٤-٢-٤-٣- طريقة المعادل من كلور الصوديوم

بما أن المحلول الحاوي على ٩ غ من كلور الصوديوم في اللتر يكون معادلاً للضغط الحلولي، من الممكن حساب كمية كلور الصوديوم التي يجب إضافتها لجعل محلول ما معادلاً للضغط الحلولي استنادا إلى العلاقة البسيطة الكائنة بين الأوزان الجزيئية، وذلك بعد إيجاد المعادل الحلولي لهذه المادة من كلور الصوديوم.

فإذا كان الوزن الجزيئي للمادة الفعالة (ج)، وتركيز هذه المادة (ت)، والوزن الجزيئي لكلور الصوديوم (ج) = ٥٨,٤٥ ، و (س) مقدار كلور الصوديوم الذي يعادل التركيز (ت) من المادة الموصوفة، تكون لدينا العلاقة:

$$\frac{ج}{ج} = \frac{ت}{س} \qquad \text{ومنها:}$$

$$س = \frac{ت \times ج}{ج} = \frac{ت \times ٥٨,٤٥}{ج}$$

مثال: لنفرض أن لدينا محلولا من كلوريدرات البروكائين بتركيز ٢ %، ونريد جعله معادلا لتوتر السائل الدمعي بإضافة الكمية اللازمة من كلور الصوديوم (الوزن الجزيئي لكلوريدرات البروكائين = ٢٧٢,٧٧).

يجب أولاً معرفة كمية كلور الصوديوم التي تعادل الكمية الموصوفة من المادة، أي ٢ غ من كلوريدرات البروكائين. من العلاقة السابقة نجد أن هذه الكمية تساوي:

$$\text{س} = \frac{\text{ت} \times ٥٨,٤٥}{\text{ج}} = \frac{٢ \times ٥٨,٤٥}{٢٧٢,٧٧} = ٠,٤٢ \text{ غ من كلور الصوديوم}$$

بما أن المحلول المعادل للضغط الحلولي يحوي ٠,٩ غ % من كلور الصوديوم، فالمحلول السابق منخفض التوتر. لجعله معادلاً للضغط الحلولي يجب أن نضيف إليه كمية من كلور الصوديوم تساوي:

٠,٩ – ٠,٤٢ = ٠,٤٨ غ % من كلور الصوديوم

يمكن تطبيق هذه العلاقة بالشكل السابق إذا كانت المادة المراد معادلة الضغط الحلولي لمحلولها تشبه بتشردها تشرد كلور الصوديوم، أي تعطي شاردتين.

أما بالنسبة للمواد الأخرى فيجب أن تضرب قيمة (س) الناتجة بناتج العلاقة [ن / ن]. حيث تمثل (ن) عدد شوارد المادة المراد معادلة الضغط الحلولي لمحلولها، و (ن) عدد شوارد كلور الصوديوم. بما أن عدد شوارد كلور الصوديوم ن = ٢، تضرب قيمة (س) بناتج العلاقة (ن / ٢) أي بـ ١ / ٢ إذا كانت المادة غير متشردة، وبـ ٣ / ٢ إذا كانت تعطي ثلاث شوارد.... وهكذا

هنا أيضا تكون النتائج الحاصلة مغايرة للنتائج التجريبية. والسبب دائما هو إدخال عدد الشوارد في الحساب.

٢-٤-٢-٤-٣-١- الانخفاض الجزيئي لدرجة الانجماد المعادل للضغط الحلولي (ل$_{معـ}$)

من الممكن الحصول على نتائج أكثر دقة بالاعتماد على ما يسمى: الانخفاض الجزيئي لدرجة الانجماد المعادل للضغط الحلولي (ل$_{معـ}$). وهو عبارة عن العلاقة بين انخفاض درجة الانجماد (د) والتركيز الجزيئي المعادل للضغط الحلولي (تج) أي:

$$\text{ل}_{\text{معـ}} = \frac{\text{د}}{\text{تج}}$$

حيث $ل_{معـ}$ = الانخفاض الجزيئي لدرجة الانجماد المعادل للضغط الحلولي.

د = انخفاض درجة انجماد محلول معادل للضغط الحلولي.

تج = التركيز الجزيئي المعادل للضغط الحلولي.

مثلاً، بالنسبة لمحلول معادل للضغط الحلولي من كلور الصوديوم (أي بتركيز ٠,٩ % أو بتركيز جزيئي = ٩ / ٥٨,٤٥ = ٠,١٥٤) تكون قيمة ($ل_{معـ}$) مساوية لـ:

$$ل_{معـ} = \frac{د}{تج} = \frac{٠,٥٢}{٠,١٥٤} = ٣,٤$$

باعتبار أن انخفاض درجة انجماد محلول معادل للضغط الحلولي يساوي ٠,٥٢°م.

إن التجاذب بين الشوارد في المحاليل غير المركزة جداً يكون نفسه تقريباً بالنسبة للمواد المتشردة التي تعطي شاردتين وحيدتي القيمة الاتحادية، ككلور الصوديوم، مهما كانت الطبيعة الكيميائية للمركب. وتكون قيمة ($ل_{معـ}$) واحدة تقريباً بالنسبة لهذه الزمرة من المواد وتساوي ٣,٤ .

ينطبق ذلك أيضاً على المواد الأخرى المتشابهة في تشردها، كالمواد التي تعطي شاردتين ثنائيتي القيمة الاتحادية... وهكذا يمكن تصنيف المواد في زمر تحوي كل زمرة المواد التي تتشابه في تشردها وتكون قيمة ($ل_{معـ}$) واحدة تقريباً بالنسبة لمواد كل زمرة.

ونجد في الجدول التالي (الجدول ٣) قيم ($ل_{معـ}$) الخاصة بكل زمرة (تصنيف ويلز).

الجدول ٣: تصنيف ويلز لقيم الانخفاض الجزيئي لدرجة الانجماد ($ل_{معـ}$)

نمط المادة	قيمة ($ل_{معـ}$)	أمثلة
- مواد غير متشردة	١,٩	غلوكوز، أنتي بيرين
- مواد ضعيفة التشرد	٢,٠	كوكائين، فينوباربيتال، ايفيدرين
- مواد تعطي شاردتين ثنائيتي القيمة الاتحادية	٢,٠	كبريتات المغنزيوم

- مواد تعطي شاردتين وحيدتي القيمة الاتحادية	٣,٤	كلور الصوديوم، كلوريدات البيلوكاربين
- مواد تعطي ثلاث شوارد، الشاردة السالبة ثنائية القيمة الاتحادية	٤,٣	كبريتات الصوديوم، فحمات الصوديوم
- مواد تعطي ثلاث شوارد، الشاردة الموجبة ثنائية القيمة الاتحادية	٤,٩	كلور المغنزيوم، كلور النوتياء
- مواد تعطي أربع شوارد، الشاردة السالبة ثلاثية القيمة الاتحادية	٥,٢	فيمونات الصوديوم
- مواد تعطي أربع شوارد، الشاردة الموجبة ثلاثية القيمة الاتحادية	٦,٠	كلور الألمنيوم، بود الحديد

٢-٤-٢-٤-٣-٢- استخدام قيمة ($ل_{معـ}$) في حساب المعادل من كلور الصوديوم (م)

المعادل من كلور الصوديوم (م) لمادة ما هو بالتعريف كمية كلور الصوديوم التي تعادل حلوليا ١ غ من المادة.

أي كمية كلور الصوديوم التي تعطي الضغط الحلولي نفسه الذي يعطيه ١ غ من المادة.

من الممكن حساب قيمة المعادل من الصوديوم (م) اعتمادا على قيمة ($ل_{معـ}$) وذلك كما يلي:

يعطى التركيز الجزيئي لمحلول مادة ما يحتوي على ١غ من تلك المادة في ١٠٠٠ مل من المحلول بالعلاقة:

$$\text{التركيز الجزيئي} = \frac{\text{١ غ}}{\text{الوزن الجزيئي}} \quad \text{أي } تج = \frac{١}{ج} \quad \ldots\ldots (١)$$

وبما أن $ل_{معـ} = \frac{د}{تج}$ يكون $د = ل_{معـ} \times تج$

بتبديل قيمة (تج) من العلاقة (١) يكون:

$$د = \text{ل}_{معـ} \times \frac{١}{ج} = \frac{\text{ل}_{معـ}}{ج} \quad .....(٢)$$

وبما أن المعادل من كلور الصوديوم (م) هو كمية كلـــور الصوديـوم التـــي تعطـــي انخفاض درجة الانجماد نفسه الذي يعطيه ١ غ من المادة، يكون انخفاض درجة الانجمـاك الذي يعطيه (م) غ من كلور الصوديوم مساويا لـــ:

$$د = \text{ل}_{معـ} \times \frac{م}{ج} \quad .....(٣)$$

بتبديل $\text{ل}_{معـ}$ و ج بقيمتيهما بالنسبة لكلور الصوديوم تصبح العلاقة (٣):

$$د = ٣.٤ \times \frac{م}{٥٨,٤٥} \quad .....(٤)$$

وبما أن انخفاض درجة الانجماك هو نفسه في العلاقتين (٢) و (٤) يكون:

$$\frac{\text{ل}_{معـ}}{ج} = ٣.٤ \quad \frac{م}{٥٨.٤٥} \quad \text{ومنه:}$$

$$م = \frac{\text{ل}_{معـ}}{ج} \times \frac{٥٨,٤٥}{٣.٤} \quad \text{أو} \quad م = ١٧ \frac{\text{ل}_{معـ}}{ج}$$

حيث $\text{ل}_{معـ}$ = الانخفاض الجزيئي لدرجة الانجماد المعادل للضغط الحلولي بالنسبة للمادة المراد معرفة معادلها الحلولي من كلور الصوديوم.

ج = الوزن الجزيئي لتلك المادة.

مثال ١: ما هو المعادل من كلور الصوديوم لمادة الكلورامفنيكول مع العلـــم أن الـــوزن الجزيئي لهذه المادة = ٣٢٣,١٤ وأن قيمة ($\text{ل}_{معـ}$) = ١,٩ (مادة غير متشردة).

نطبق العلاقة:

$$م = ١٧ \frac{ل_{معـ}}{ج} \quad \text{ومنه:} \quad م = ١٧ \frac{١,٩}{٣٢٣,١٤} = ٠,١$$

أي أن كل ١ غ من الكلورامفنيول يعادل حلوليا ٠,١ غ من كلور الصوديوم.

مثال ٢: ما هو المعادل من كلور الصوديوم لكلوريدرات البروكائين مع العلم أن الوزن الجزيئي لهذه المادة = ٢٧٢,٧٧ وأن قيمة ($ل_{معـ}$) = ٣,٤ (مادة تعطي شاردتين وحيدتي القيمة الاتحادية).

بتطبيق العلاقة:

$$م = ١٧ \frac{ل_{معـ}}{ج} \quad \text{نجد أن:} \quad م = ١٧ \frac{٣,٤}{٢٧٢,٧٧} = ٠,٢١$$

أي أن كل ١ غ من كلوريدرات البروكائين يعادل حلوليا ٠,٢١ غ من كلور الصوديوم.

{توجد قيم المعادل من كلور الصوديوم (م) بالنسبة لمختلف المواد في جداول خاصة. كما يتضمن الجدول العام الموجود في الكتاب العملي، والذي أشرنا إليه سابقا، قيم (م) أو E بالنسبة لكل المواد الواردة فيه}.

مثال على تطبيق طريقة المعادل من كلور الصوديوم (م) في تحضير محاليل معادلة للضغط الحلولي:

لنفرض أن لدينا محلولاً بالتركيب الآتي:

كلوريدات الكوكائين	٠,٥ غ
حمض البور	٠,٣ غ
ماء مقطر ومعقم م. ك. حتى	٥٠ مل

ونريد جعله معادلاً لتوتر السائل الدمعي بإضافة الكمية اللازمة من كلور الصوديوم. علماً أن الوزن الجزيئي لكلوريدرات الكوكائين = ٣٣٩,٨١، ولحمض البور = ٦١,٨٤ .

من الممكن معرفة قيمة (م) لكل من المواد الداخلة في تركيب المحلول من الجداول، أو حسابها اعتماداً على قيمة (ل معـ):

من جدول الكتاب العملي المشار إليه أعـلاه نلاحـظ أن قيمـة (م) = ٠,١٦ بالنسـبة لكلوريدرات الكوكائين وتساوي ٠,٥ بالنسبة لحمض البور.

من الممكن أيضاً حساب هاتين القيمتين اعتمادا على قيمة (ل معـ) التي تساوي ٣,٢ فـي حالة كلوريدرات الكوكائين، و ١,٨ في حالة حمض البور. أي أن:

م١ = ١٧ ل معـ / ج = ١٧ × ٣,٢ / ٣٣٩,٨١ = ٠,١٦ بالنسبة لكلوريدرات الكوكائين.

م٢ = ١٧ ل معـ / ج = ١٧ × ١,٨ / ٦١,٨٤ = ٠,٥ بالنسبة لحمض البور.

من المعلوم أن (م) هي كمية كلور الصوديوم المعادلة حلولياً لـ ١ غ من المادة. فكميـة كلور الصوديوم المعادلة للكمية الموصوفة من كل مادة تكون:

بالنسبة لكلوريدات الكوكائين: م١ × ٠,٥ = ٠,١٦ × ٠,٥ = ٠,٠٨ غ

وبالنسبة لحمض البور م٢ × ٠,٣ = ٠,٥ × ٠,٣ = ٠,١٥ غ

أي أن كمية كلور الصوديوم المعادلة حلولياً لكميتي المادتين الموصوفتين تساوي:

٠,٠٨ + ٠,١٥ = ٠,٢٣ غ.

من جهة أخرى، بما أن المحلول المعادل للضغط الحلولي يحوي ٠,٩ غ مـن كلـور الصوديوم / ١٠٠ مل من المحلول، فإن ٥٠ مل (حجم المحلول المراد معادلـة ضغطـه الحلولي) من المحلول المعادل للضغط الحلولي يحوي:

٥٠ × ٠,٩ / ١٠٠ = ٠,٤٥ غ من كلور الصوديوم

وبما أن كميات المواد الموصوفة في المحلول المراد معادلة ضغطه الحلولي تعادل ٠,٢٣ غ من كلور الصوديوم، فهو منخفض التوتر (٠,٢٣ < ٠,٤٥). لجعله معادلاً للتوتر السائل الدمعي يجب أن نضيف إليه كمية من كلور الصوديوم تساوي الفرق بين كميتي كلور الصوديوم: المعادلة للضغط الحلولي (٠,٤٥) والمعادلة للكميات الموصوفة من المواد (٠,٢٣ غ) أي:

٠,٤٥ - ٠,٢٣ = ٠,٢٢ غ من كلور الصوديوم / ٥٠ مل من المحلول

٢-٤-٣- طرائق تحضير محاليل معادلة للضغط الحلولي باستعمال محاليل دارئة

لا يقتصر تطبيق هذه الطرائق على تحضير محاليل معادلة للضغط الحلولي باستعمال محاليل دارئة فحسب، وإنما يمكن إتباعها أيضاً في تحضير محاليل معادلة للضغط الحلولي بعامة، بحيث يمكن اعتبارها استمراراً للطرائق السابقة المتبعة في تحضير هذه المحاليل.

٢-٤-٣-١- طريقة التمديد

يتم تحضير المحلول باتباع هذه الطريقة على مرحلتين: في المرحلة الأولى، يحضر محلول معادل للضغط الحلولي بإضافة المقدار اللازم من الماء المقطر إلى الكمية أو الكميات الموصوفة من المادة أو مجموع المواد الدوائية. وفي المرحلة الثانية يمدد المحلول الناتج إلى الحجم النهائي المطلوب باستعمال محلول الدارئة المناسب المعادل للضغط الحلولي، أو باستعمال محلول كلور الصوديوم المعادل للضغط الحلولي.

يمكن تحقيق المرحلة الأولى، أي معرفة حجم المحلول المعادل للضغط الحلولي للكميات الموصوفة من المواد الدوائية، بالاستعانة بجداول خاصة تعطي حجم المحلول المعادل للضغط الحلولي لوزن محدد من المادة الدوائية (لـ ١ غ أو لـ ٠,٣ غ). كالجدول الآتي (الجدول ٤) الذي يعطي حجم المحلول المعادل للضغط الحلولي لـ ١ غ من المادة الدوائية (دستور الأدوية الأمريكي التاسع عشر - USP XIX).

الجدول (٤): حجم المحلول المعادل للضغط الحلولي (ح) باستعمال ١ غ من المادة

١ غ من المادة	حجم المحلول (ح) بالمل
ابينفرين (ثاني ضرضرات)	٢٠,٠
ابينفرين (كلوريدرات)	٣٢,٣
اتروبين (كبريتات)	١٤,٣
اوكتروبين (كلوريدرات)	٢٠,٠
ايفيدرين (كبريتات)	٢٥,٧
ايفيدرين (كلوريدرات)	٣٣,٣
بروبازاكائين (كلوريدرات)	١١,٦
بروكائين (كلوريدرات)	٢٣,٣
بنيسيللين بوتاسي	٢٠,٠
بوتاكائين (كبريتات)	٢٢,٣
بور (حمض)	٥٥,٧
بوليميكسين ب (كبريتات)	١٠,٠
بيروكائين (كلوريدرات)	٢٣,٣
بيلوكاربين (نترات)	٢٥,٧
بيتوكسينات (كلوريدرات)	٢٠,٠
تترا سيكلين (كلوريدرات)	١٥,٧
تتراكائين (كلوريدرات)	٢٠,٠
توتياء (كبريتات)	١٦,٧
ديبوكائين (كلوريدرات)	١٤,٣
ستربتوميسين (كبريتات)	٧,١
سلفاتيازول صودي	٢٤,٣
سلفاديازين صودي	٢٦,١
سلفاميتاميد صودي	٢٥,١
سلفاميرازين صودي	٢٥,٧
سكوبولامين (بروميدرات)	١٣,٣

صوديوم (بورات)	٤٦,٧
صوديوم (ثاني فحمات)	٧٢,٣
صوديوم (فسفات ثنائية مع ٧ جزيئات ماء)	٣٢,٣
صوديوم (فسفات وحيدة)	٤٤,٣
فضة نترات	٣٦,٧
فلوريسئين صودي	٣٤,٣
فنيل ايفرين (كلوريدرات)	٣٥,٧
فيزوستيغمين (صفصافات)	١٧,٧
فيزوستيغمين (كبريتات)	١٤,٣
فينكائين (كلوريدرات)	٢٢,٣
كلورامفنيكول صوديوم سوكسينات	١٥,٧
كلور بوتانول	٢٦,٧
كوكائين كلوريدرات	١٧,٧
نيوميسين (كبريتات)	١٢,٣
هوماتروبين (كلوريدرات)	١٩,٠
هوماتروبين (مثيل بروم)	٢١,٠

كما يمكن معرفة هذا الحجم بتطبيق علاقة بسيطة يمكن اشتقاقها من خلال المثال الآتي:

لنفرض أننا نريد جعل المحلول العيني الآتي معادلاً لتوتر السائل الدمعي:

بروموذرات الهوماتروبين ٠,٥ غ

ماء مقطر وسعقم.ك ٥٠ مل

إن المعادل من كلور الصوديوم لـ ١ غ من بروموذرات الهوماتروبين (م) = ٠,١٧ فالمعادل من كلور الصوديوم لـ ٠,٥ غ من تلك المادة (الكمية الموصوفة من المادة) يساوي:

٠,٠٨٥ غ = ٠,١٧ x ٠,٥

من جهة أخرى، بما أن ١٠٠ مل من محلول كلور الصوديوم المعادل للضغط الحلولي تحوي ٠,٩ غ، فان حجم المحلول (ح) المعادل للضغط الحلولي الذي يحوي ٠,٠٨٥ غ من كلور الصوديوم (أي ما يعادل حلوليا ٠,٥ غ من بروموديرات الهوماتروبين) يساوي:

$$\text{ح} = ٠,٠٨٥ \times (٠,٩ / ١٠٠) = ٠,٠٨٥ \times ١١١,١ = ٩,٤٤ \text{ مل}$$

أي إذا حل المقدار الموصوف من المادة الدوائية (٠,٥ غ) في الماء المقطر بحيث نحصل على ٩,٤٤ مل يكون المحلول الناتج معادلا للضغط الحلولي. يكمل هذا المحلول إلى الحجم النهائي المطلوب (٥٠ مل) باستعمال محلول دارئة مناسب معادل للضغط الحلولي أو محلول كلور الصوديوم المعادل للضغط الحلولي.

مما سبق نلاحظ أن المقدار ٠,٠٨٥ هو جداء الكمية الموصوفة من المادة الدوائية (ك = ٠,٥ غ) في المعادل من كلور الصوديوم (م) لـ ١ غ من هذه المادة (٠,١٧). وبما أن القيمة ١٠٠ / ٠,٩ = ١١١,١ ، أمكننا حساب الحجم (ح) بتطبيق العلاقة:

$$\text{ح} = \text{ك} \times \text{م} \times ١١١,١$$

حيث: ح = حجم المحلول المعادل للضغط الحلولي (بالمل) للكمية الموصوفة من المادة الدوائية.

ك = الكمية الموصوفة من المادة الدوائية (بالغرام).

١١١,١ = حجم المحلول المعادل للضغط الحلولي (بالمل) الذي يحضر بحل ١ غ من كلور الصوديوم في الماء المقطر.

مثال على تطبيق طريقة التمديد:

لنفرض أن لدينا المحلول العيني الآتي ونريد جعله معادلا لتوتر السائل الدمعي بوجود محلول دارئة بقيمة الباهاء المناسبة:

كلوريدات الانيفرين	٠,٣ غ
كبريتات التوتياء	٠,٢ غ
ماء مقطر ومعقم م. ك. حتى	٦٠ مل

من المناسب جدا، بالنسبة للمواد الدوائية الموصوفة، استعمال محلول حمض البور بتركيز ١,٩ % (محلول معادل للضغط الحلولي) كمحلول دارئة يحقق قيمة باهاء قريبة من ٥.

في المرحلة الأولى نحسب حجم المحلول المعادل للضغط الحلولي للكميات الموصوفة من المواد الدوائية بتطبيق العلاقة:

$$ح = ك \times م \times ١١١,١$$

بالنسبة لكلوريدات الابينفرين:

$$ح_١ = ٠,٣ \times ٠,٢٩ \times ١١١,١ = ٩,٦٦ \text{ مل (حيث أن م} = ٠,٢٩)$$

وبالنسبة لكبريتات التوتياء:

$$ح_٢ = ٠,٢ \times ٠,١٥ \times ١١١,١ = ٣,٣٣ \text{ مل (حيث أن م} = ٠,١٥)$$

أي أن حجم المحلول المعادل للضغط الحلولي للكميتين الموصوفتين في المحلول العيني يساوي:

$$٩,٦٦ - ٣,٣٣ = ١٢,٩٩ \cong ١٣ \text{ مل}$$

على هذا، نحل الكميتين الموصوفتين (٠,٣ غ من كلوريدرات الابينفرين و ٠,٢ غ من كبريتات التوتياء) في مقدار من الماء المقطر بحيث نحصل على ١٣ مل من المحلول.

ثم نكمل حجم المحلول الناتج إلى ٦٠ مل (وهو الحجم المطلوب) باستعمال محلول حمض البور المعادل للضغط الحلولي فنحصل على محلول معادل للضغط الحلولي وبقيمة الباهاء المناسبة.

٢-٤-٢-٣-٢- طريقة دستور الأدوية النمساوي

تشبه طريقة دستور الأدوية النمساوي المتبعة لتحضير محاليل معادلة للضغط الحلولي باستعمال محاليل دارئة طريقة التمديد السابق ذكرها. إذ تحل المواد الدوائية الموصوفة في كمية محددة من الماء المقطر بحيث نحصل على محلول معادل للضغط الحلولي. ثم

يكمل المحلول الناتج إلى الحجم المطلوب بإضافة محاليل دارئة معادلة للضغط الحلولي ذات قيم باهاء محصورة بين ٥ - ٦,٨٥ وذلك بحسب طبيعة المواد الدوائية الموصوفة.

من الممكن بسهولة حساب كمية الماء المقطر اللازمة لحل المواد الدوائية الموصوفة للحصول على محاليل معادلة للضغط الحلولي، إما بتطبيق العلاقة الواردة في طريقة التمديد، وإما بدلالة قيم التراكيز المعادلة للضغط الحلولي الموجودة في جداول خاصة بالنسبة لعدد كبير من المواد الدوائية (من الممكن الاستعانة بالجدول العام الموجود في القسم العملي من الكتاب). ثم يكمل المحلول بعد ذلك إلى الحجم المطلوب باستعمال محلول الدارئة المناسب.

المهم في هذه الطريقة أن دستور الأدوية النمساوي يعطي تركيب محاليل دارئة معادلة للضغط الحلولي وذات قيم باهاء مختلفة تتراوح بين ٥ و ٦,٨٥. كما يشير إلى استعمال محاليل دارئة محددة بالنسبة لمواد دوائية معينة وذلك بحسب طبيعة هذه المواد. ويعطي لهذا الغرض جدولا يشير فيه، إضافة إلى محلول الدارئة الذي ينصح باستعماله، إلى طبيعة وتركيز العامل الحافظ الذي يؤمن الحفظ الجيد للمحلول العيني المحضر.

يتضمن الجدول ٥ تركيب المحاليل الدارئة المستعملة في دستور الأدوية النمساوي.

كما يشير الجدول ٦ إلى محلول الدارئة الذي ينصح دستور الأدوية النمساوي باستعماله في حالة بعض المواد الدوائية المستعملة في تحضير القطورات، إضافة إلى المادة الحافظة التي ينصح هذا الدستور باستعمالها لضمان الحفظ الجيد للقطورات المحضرة.

١ - محلول حمض البور بنسبة ٣ % في الماء الخاص بالحلالات الزرقية والمجرد من CO_2.

٢- محلول يحوي ١,٧٥ غ من حمض البور و ٠,٢٥ غ من بورات الصوديوم وكمية كافية من الماء الخاص بالحلالات الزرقية والمجرد من CO_2 للحصول على ١٠٠ غ.

٣- محلول يحوي ٤,٠ % من فسفات وحيدة الصوديوم ($NaH_2PO_4 . 2H_2O$) في الماء الخاص بالحلالات الزرقية والمجرد من CO_2.

٤- محلول يحوي ٤,٠ % من فسفات ثنائية الصوديوم ($Na_2HPO_4 . 2H_2O$) في الماء الخاص بالحلالات الزرقية والمجرد من CO_2.

الجدول ٥: المحاليل الدارئة المستعملة في دستور الأدوية النمساوي

محلول الدارئة	قيمة الباهاء	رمز الدارئة	تركيب المحلول المستعمل (بالغرام)				كمية الماء الخاص بالحلالات الزرقية (غ)
			١	٢	٣	٤	
حمض البور	٥	B 5	٦٢,٦	–	–	–	٣٧,٤
بورات	٦,٣	B 6.3	٥٣,٧	١٦,٠	–	–	٣٠,٣
بورات	٦,٨	B 6.8	٢٩,٧	٥٤,٤	–	–	١٥,٩
فسفات	٥,٣	P 5.3	–	–	٦٢,٢	٦,٠	٣١,٨
فسفات	٦,٠٥	P 6.05	–	–	٥١,٤	٢٣,٥	٢٥,١
فسفات	٦,٤٥	P 6.45	–	–	٣٩,١	٤٧,٧	١٣,٢
فسفات	٦,٨٥	P 6.85	–	–	٢٦,٤	٧٢,٥	١,١

الجدول ٦: المحاليل الدارئة والمواد الحافظة المستعملة بوجود مواد معينة (دستور الأدوية النمساوي)

المادة الدوائية	رمز الدارئة	المادة الحافظة
اتروبين (كبريتات)	P 6.45	بنزالكونيوم ٠,٠٢ %
اتيل مورفين (كلوريدرات)	P 5.3	بنزالكونيوم ٠,٠٢ %
ادرنالين (ثاني طرطرات)	B 5	فنيل الزئبق ٠,٠٠٢ %
ايفيدرين (كلوريدرات)	P 6.05	بنزالكونيوم ٠,٠٢ %
بروكائين (كلوريدرات)	P 6.05	بنزالكونيوم ٠,٠٢ %
بنزيل ايميدازولين (كلوريدرات)	P 6.85	نيباجين + نيبازول ٠,١ %
بوتاسيوم (يود)	P 6.85	نيباجين + نيبازول ٠,١ %
بيلوكاربين (كلوريدرات)	P 6.85	بنزالكونيوم ٠,٠٢ %
تتراكائين (كلوريدرات)	P 5.3	بنزالكونيوم ٠,٠٢ %
توتياء (كبريتات)	B 6.3	فنيل الزئبق ٠,٠٠٢ %
ريزوسين	P 6.05	بنزالكونيوم ٠,٠٢ %

سكوبولامين (بروميدرات)	P 6.45	بنزالكونيوم ٠,٠٢ %
سنكوكائين (كلوريدرات)	P 6.05	بنزالكونيوم ٠,٠٢ %
صوديوم (صفصافات)	B 6.8	فنيل الزئبق ٠,٠٠٢ %
صوديوم (يود)	P 6.85	نيباجين + نيبازول ٠,١ %
فضة (بروتينات)	B 6.8	فنيل الزئبق ٠,٠٠٢ %
فيزوستيغمين (صفصافات)	P 6.05	نيباجين + نيبازول ٠,١ %
كارباميد (بولة)	B 6.8	فنيل الزئبق ٠,٠٠٢ %
كالسيوم (كلور)	B 6.8	فنيل الزئبق ٠,٠٠٢ %
كوكائين (كلوريدرات)	B 6.05	بنزالكونيوم ٠,٠٢ %
نفنيل متيل ايميدازولين (نترات)	P 6.85	نيباجين + نيبازول ٠,١ %
هوماتروبين (بروميدرات)	P 6.45	بنزالكونيوم ٠,٠٢ %

٢-٤-٣-٣- طرائق سريعة

إن التحمل الجيد الذي تبديه العين تجاه تغيرات الضغط الحلولي في المحاليل التي تقطر فيها، دعى البعض إلى إتباع طرائق سريعة في تحضير القطورات تقوم على حل المواد الدوائية الموصوفة مباشرة في محلول دارئة مناسب منخفض الضغط الحلولي بصورة طفيفة.

من الممكن مثلا تحضير محاليل دارئة مناسبة بضغط حلولي يعادل الضغط الحلولي لمحلول من كلور الصوديوم بتركيز ٠,٨ %.

إن مثل هذا التركيز يسمح، في أغلب الحالات، بحل المواد الدوائية الموصوفة في تركيب القطورات مباشرة في محلول الدارئة دون إجراء أي حسابات تتعلق بتعادل الضغط الحلولي، والحصول بالنتيجة على محلول ذي ضغط حلولي غير مخرش للعين.

٢-٥- احتواء القطورات على مواد مضادة للجراثيم

يمكن تقسيم القطورات، بحسب احتوائها على مواد مضادة للجراثيم، إلى قسمين: قطورات لا تحتوي على مواد مضادة للجراثيم وهي القطورات المخصصة لمعالجة العين

المجروحة أو العين الخاضعة لعملية جراحية، وقطورات يجب أن تحتوي على مواد مضادة للجراثيم، وهي القطورات المخصصة لمعالجة العين غير المجروحة.

فالقسم الأول يكون معبأ في أوعية وحيدة المقدار. أي أن محتوى الوعاء يستعمل بمجرد فتح الوعاء لمرة واحدة فقط. فلا حاجة لأن تحتوي مثل هذه المحاليل على مواد مضادة للجراثيم لتأمين حمايتها من التلوث بالعضويات الدقيقة في أثناء الاستعمال.

أما القسم الثاني فيكون موجودا في أوعية متعددة المقادير أي أن محتوى الوعاء يستعمل عدة مرات في اليوم وخلال مدة قد تمتد لأسابيع عدة. في هذه الحالة يتعرض المحلول العيني الذي كان عقيما قبل فتح الوعاء، للتلوث بمختلف أنواع العضويات الدقيقة، مما يستدعي احتواءه على مادة مضادة للجراثيم لحمايته من النمو الجرثومي، أو لقتل الجراثيم، في حال تلوثه في أثناء الاستعمال المتكرر.

يرتبط انتقاء المادة المضادة للجراثيم المناسبة لحماية المحضر العيني من التلوث بعوامل عدة تتعلق بثبات هذه المادة، وبالوسط الذي توجد فيه، وبطبيعة الوعاء الذي يحوي المحضر، وبطبيعة المادة الدوائية أو المواد المساعدة الموجودة في المحضر.

كما يجب أن تتصف المادة المضادة للجراثيم المستعملة في المحاليل العينية بعدد من الخصائص التي تضمن فعاليتها وسلامة استعمالها. من هذه الصفات نذكر بخاصة الصفات الآتية:

- يجب أن تتمتع المادة المضادة للجراثيم المستعملة بطيف تأثير واسع جدا، يجب تكون فعالة تجاه أكبر عدد ممكن من العضويات الدقيقة التي يمكن أن تلوث القطورات كالعفنات، والخمائر، والجراثيم إيجابية وسلبية الغرام. وبخاصة تجاه الجراثيم التي تسبب إصابات عينية خطيرة كعصيات القيح الأزرق والمكورات العنقودية.
- يجب أن تؤثر بمقاديرها القليلة تأثيرا فعالا وسريعا ضد الجراثيم.
- يجب أن تكون فعالة بقيمة باهاء القطور أي أن تكون بشكلها غير المتشرد.
- يجب ألا تكون ضارة بالمحاليات العينية. فيجب ألا تسبب للعين أعراضا تحسسية، وألا تكون مخرشة لأنسجة العين بتراكيزها المستعملة.

- يجب ألا تتنافر مع المواد الدوائية أو المواد المساعدة الداخلة في تركيب القطور، وألا تفقد فعاليتها نتيجة تشكيلها معقدات مع المكاثير المحبة للماء التي يحتمل وجودها كمواد مساعدة في تركيب القطورات.
- يجب أن تكون ثابتة كيميائيا.

من المواد المضادة للجراثيم الأكثر استعمالاً في المحاليل العينية نذكر:

١- أملاح الأمونيوم الرباعية: وبخاصة كلور البنزالكونيوم، إذ تملك تلك المركبات طيف تأثير واسع جدا بتراكيز قليلة. إلا أن فعاليتها تكون قليلة تجاه الجراثيم سلبية الغرام، وبخاصة تجاه عصيات القيح الأزرق. لهذا السبب يشارك كلور البنزالكونيوم مع مادة أخرى مثل كبريتات البوليميكسين، أو أيضا مع أديتات الصوديوم (EDTA) التي يمكن أن تزيد من نفوذية الغشاء الجرثومي تجاه أملاح الأمونيوم الرباعية.

يستعمل كلور البنزالكونيوم كمادة مضادة للجراثيم بتراكيز تتراوح بين ٠,٠١ و٠,٠٢ %. وهو لا يسبب بهذه التراكيز أي تأثير مخرش للعين. مع ذلك ينصح بعض الدارسين بعدم استعماله في حفظ القطورات لأن له خاصة حل الملاط بين خلايا القرنية كأعلى المنظفات. ولكونه من المنظفات أيضا، لا ينصح باستعماله كمادة حافظة في المحاليل العينية الحاوية على مخدرات موضعية.

تستعمل مركبات الأمونيوم الرباعية بخاصة في القطورات ذات التفاعل القلوي. وهي تتنافر مع المركبات سالبة الشحنة كالصفصافات والنترات والفوسفات. ويمكن أن تفقد فعاليتها بوجود بعض الشوارد المعدنية (Fe. Ca. Mg) مما يفسر تأثير مشاركتها مع الاديتات في زيادة فعاليتها.

٢- مشتقات الزئبق العضوية: وهي تحوي نمطين من المواد: مشتقات سالبة الشحنة فعالة في وسط حامض ومثالها التيومرسال (Merculothiolate). ومشتقات موجبة الشحنة فعالة في وسط معتدل وقلوي ومثالها أملاح فنيل الزئبق (خلات، نترات، بورات). تستعمل هذه المشتقات كعوامل حافظة بتراكيز تتراوح بين ٠,٠٠٢ و ٠,٠٠٤ %. وهي جيدة التحمل من قبل العين، على الأقل بالنسبة للتراكيز المستعملة. إلا أن استعمال المحاليل العينية الحاوية عليها لفترات طويلة قد يؤدي إلى ترسب آثار زهيدة من الزئبق

على عدسة العين. لذلك لا تستعمل هذه المشتقات لحفظ القطورات التي توصف لفترات طويلة (قطورات البيلوكاربين مثلاً).

كما أن أملاح فنيل الزئبق تمتز بسهولة من قبل المواد المطاطية والمواد اللدنة التي تصنع منها السدادات ومختلف الملحقات المستعملة في تعبئة القطورات. لذلك يفضل عدم استعمالها عندما تكون المحاليل الحاوية عليها بتماس مع هذه المواد.

تترسب أملاح فينيل الزئبق بوجود الهالوجينات وبخاصة شوارد البروم واليود. كما تترسب بوجود المواد سالبة الشحنة.

٣-<u>الكلوربوتانول:</u> هو من أكثر العوامل الحافظة التي تنتمي إلى زمرة الأغوال استعمالا في حفظ القطورات. ويستعمل عادة بتركيز ٠,٥ %. يتخرب الكلوربوتانول بسهولة بالحرارة وخاصة في وسط قلوي. مما يمنع استعماله في حفظ القطورات التي يتم تعقيمها بالحرارة. كما أن ثباته بالدرجة العادية من الحرارة يتطلب حفظه في وسط حامض. لهذا فهو يستعمل بخاصة لحفظ المحاليل العينية التي تتراوح قيمة باهائها بين ٥ و ٥,٥ .

من الممكن استعمال الكلوربوتانول بالمشاركة مع الغول الفينيل اتيلي (بتركيز ٠,٥ % من كل منهما). من الجدير بالذكر أن دستور الأدوية الفرنسي التاسع يستعمل الكلوربوتانول كعامل حافظ في الحلالات الزرقية فقط.

٤- <u>الكلورهيكسيدين:</u> (ثنائي بارا كلوروفنيل دي غوانيدو هكسان). هو من المواد العضوية الأزوتية المستعملة كعوامل حافظة ويستعمل عادة بتراكيز تتراوح بين ٠,٠١ و ٠,٠٢ %.

يملك هذا العامل تأثيرا فعالا تجاه عصيات القيح الأزرق أقوى بكثير من تأثير كلور البنزالكونيوم. لذلك اقترح بعض الدارسين مشاركته مع البنزالكونيوم (بتركيز ٠,٠٢ % من كل منهما) للحصول على مزيج حافظ ذي طيف تأثير واسع جدا بما في ذلك الجراثيم سلبية الغرام.

٥-<u>حمض باراهيدروكسي بنزوئيك واستراته (متيل، اتيل، بروبيل):</u> والمشتقات الصودية لهذه الاسترات.

تتمتع هذه المركبات بخاصة بقدرة قاتلة للفطور fongicide. مما يجعلها عوامل حافظة جيدة في مختلف الأشكال الصيدلانية التي تؤخذ عن طريق الفم كالأشربة، والمستحلبات، والمعلقات. وبما أن تأثيرها تجاه الجراثيم يكون موقفا لنموها فقط وليس قاتلا لها، فقد أخذ استعمالها في حفظ القطورات يقل شيئا فشيئا. تستعمل تلك المركبات كعوامل حافظة بتراكيز تتراوح بين ٠,١ و ٠,٢ %.

٢-٦- لزوجة القطورات

رأينا في موضوع نفوذ الأدوية المعطاة عن طريق العين أن زيادة لزوجة المحلول العيني يطيل من مدة تأثير المادة الدوائية الموصوفة، وذلك بسبب زيادة مدة تماس المحلول مع القرنية.

من المواد التي تزيد اللزوجة والقادرة على إطالة مدة تأثير الدواء نذكر بخاصة عديد غول الغينين الذي يمكن استعماله بتركيز ١,٤ % لإطالة مدة تأثير مختلف الأدوية مثل كلوريدرات البيلوكاربين وكبريتات الاتروبين وكبريتات التوتياء وكلوريدرات الايفيدين.

من المواد شائعة الاستعمال في هذا المجال نذكر أيضا المثيل سلولوز بتركيز ١% (نمط ٤٠٠٠ سنتيواز) المستعمل بخاصة لإطالة مدة تأثير الهوماتروبين والبيلوكاربين

من الضروري عند استعمال المثيل سلولوز لزيادة لزوجة المحاليل العينية ملاحظة ما قد تحدثه هذه المادة من تنافرات مع مكونات القطورات الموصوفة. مثلا، يمكن أن يمتز المثيل سلولوز بعض الأدوية مثل التتراكائين وكبريتات الديبوتوئين بكميات كافية مما يؤخر نفوذها من خلال الأغشية. كما أنه يشكل معقدات مع بعض المركبات ككلور الستيل بيريدينيوم واسترات حمض باراهيدروكسي بنزوئيك (مثيل بارابين وبروبيل بارابين).

إن تسخين المحاليل العينية الحاوية على المثيل سلولوز، بقصد التعقيم، يؤدي إلى تكتيله وقد يكون من الصعب جدا انحلال هذه الكتل من جديد بعد التبريد.

من جهة أخرى، يؤدي تعقيم محاليل المثيل سلولوز إلى انقاص لزوجتها بحدود ٢٠ %، فيما لو عقمت بدرجة ١٢٠° لمدة ٢٠ دقيقة.

يجب أن يكون المثيل سلولوز المستعمل لزيادة لزوجة المحاليل العينية نقيا جدا وخاليا من السلولوز غير المؤستر الذي يمكن أن يخرش المخاطية العينية.

من مشتقات السلولوز المستعملة أيضا في هذا المجال نذكر الهيدروكسي بروبيل متيل سلولوز الذي يمتاز عن المتيل سلولوز باحتوائه على نسب أقل من السلولوز غير المؤستر، مما يساعد على تحضير محاليل أكثر رواقا. من جهة أخرى، تكون درجة تكتل هذا المركب أعلى من درجة تكتل المتيل سلولوز. كما أن الكتل الناتجة بالحرارة تعود لتنحل بسرعة أكبر عند التبريد مما هو عليه الحال في المتيل سلولوز.

من المواد الأخرى المستعملة لزيادة لزوجة المحاليل العينية نذكر: عديد اتيلين غليكول (ع. أ. غ.) الكاربوبول (مكاثير حمض الاكريلي)، عديد فينيل بيروليدون، والملح الصودي لكاربوكسي متيل سلولوز.

بعامة، يجب أن تتوفر في المواد التي تزيد من لزوجة المحاليل العينية بعض الصفات الفيزيائية والكيميائية والفيزيولوجية والصيدلانية.

- من الناحية الفيزيائية، يجب أن تكون كاملة الانحلال في الماء، شفافة وذات قرينة انكسار مساوية لقرينة انكسار السائل الدمعي (١,٣٣٦).
- من الناحية الكيميائية، يجب ألا تبدي أي تنافر مع أي من المواد الموصوفة.
- من الناحية الفيزيولوجية، يجب أن تكون جيدة التحمل من قبل العين وألا تسبب تأثيرات ثانوية وألا تسد المجاري الدمعية.
- من الناحية الصيدلانية، إمكانية تعقيمها وعدم تغير صفاتها الخاصة خلال مدة حفظها.

أخيرا لا بد من الإشارة إلى أن لزوجة المحاليل العينية المستعملة يجب أن تكون ضمن حدود معينة لتجنب انسداد القناة الدمعية. هذه اللزوجة يجب ألا تتجاوز ٤٠ – ٥٠ سنتيواز.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الباب الخامس

المحضرات الزرقية

Préparations injectables

==========

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الباب الخامس

==========

المحضرات الزرقية
Préparations injectables

الفصل الأول

١- لمحة عامة

١-١- تعريف

المحضرات الزرقية عبارة عن محاليل أو معلقات أو مستحلبات صيدلانية، مائية أو زيتية، عقيمة. محفوظة ضمن أوعية مغلقة تضمن بقاءها عقيمة. تخصص هذه المحضرات عادة لإدخالها إلى الجسم عن الطريق الحشوي.

ذكر هذا الشكل الصيدلاني لأول مرة في دستور الأدوية الفرنسي لعام ١٩٠٨. و قد طرأ عليه الكثير من التطور والتحسين بفضل بعض الاكتشافات الخاصة به. كاكتشاف المحقنة من قبل Pravaz واكتشاف الحبابات من قبل Limousin. وقد أدت اكتشافات باستور Pasteur المتعلقة بالجراثيم إلى تعقيم المحضرات الزرقية وجعلها بالأهمية الكبيرة التي هي عليها اليوم.

١-٢- طرائق إدخال المحضرات الزرقية إلى الجسم

يمكن أن نميز أنواعاً عديدة من الحقن وذلك بحسب المكان الذي يدخل منه المحضر الزرقي إلى الجسم. فهناك بشكل رئيسي:

أ- حقن تحت الجلد Injection sous cutanée (S. C.)

ب- حقن أدمي (في الأدمة) I. Intradermique (I. D.)

ج- حقن عضلي I. Intramusculaire (I. M.)

د- حقن وريدي I. Intraveineuse (I.V.)

هـ - حقن في النخاع الشوكي I. Intrarachidienne (I. Rach.)

و - حقن سحائي I. Epidurale (I. Eqid.)

كما أن هناك أنواعاً أخرى من الحقن، وإن كانت قليلة الاستعمال، كالحقن القطني I. Intralomb.، والحقن القلبي I. Intracard.، والحقن الأنفي I. Intranasale، والحقن الشرياني I. Intraart.، تمتاز طرائق إدخال المحضرات الزرقية بعضها عن بعض بسرعة ظهور التأثيرات الدوائية للأدوية المحقونة، وبمدة بقاء هذه التأثيرات. فإدخال المحضرات عن طريق الوريد يعطي تأثيرا دوائيا مباشرا، وتكون كمية المادة الفعالة في الدم مرتفعة، إذ تكفي مدة ٤ دقائق على الأكثر لكي يكون الدواء المعطى عن هذه الطريق موزعا في الدم بصورة متساوية. من ناحية أخرى، لا يدوم تأثير الأدوية المعطاة عن هذه الطريق إلا لفترة قصيرة. على العكس من ذلك، فإن تأثير الأدوية المعطاة عن طريق العضلات أو تحت الجلد يدوم لفترة أطول. توضح الخطوط البيانية الآتية (الشكل ١) عيار الدم من المادة الدوائية بدلالة الزمن بعد حقن (١٥٠٠٠) وحدة دولية من البنيسيللين G الصودي المعطى بطرائق مختلفة (طريق الوريد، طريق العضلات، طريق تحت الجلد):



الشكل (١)

١-٣- ميزات المحضرات الزرقية

إلى جانب بعض محاذير هذا الشكل الصيدلاني (كضرورة استخدام أدوات خاصة كالمحقنة، و ضرورة إجراء الحقن من قبل أشخاص مؤهلين، وحدوث ألم أو ردود أفعال موضعية، واحتمال التلوث نتيجة لعدم تعقيم الأدوات المستخدمة في الحقن) فإن إعطاء الأدوية بشكل محضرات زرقية العديد من الميزات المهمة، حتى إن بعض الحالات تتطلب إعطاء الدواء بهذا الشكل الصيدلاني:

١- عندما يراد الحصول على تأثير دوائي مباشر في حالة التخدير أو تسكين الألم مثلا (حقن وريدي)، أو الحصول على تأثيرات دوائية محصورة في منطقة محددة من العضوية (حقن في التجاويف الشوكي، التخدير النبي).....

٢- عند تعذر إعطاء الدواء عن طريق الفم كما في الحالات الآتية:

أ- حالة المرضى الذين لا يستطيعون أو الذين لا يريدون بلع الدواء.

ب- حالة المرضى الذين يسبب لهم الدواء اضطرابات مختلفة في الجهاز الهضمي.

جـ- في حالة الأدوية التي تفقد فعاليتها الدوائية نتيجة لتأثرها بفعل العصائر الهاضمة أو بقيمة الباهاء، كالبنسيلين مثلا.

٣- عندما يراد الحصول على عمل دقيق للمادة الدوائية في العقد، والتأكد من أن امتصاص الدواء يكون كاملا.

٤- في الحالة التي تكون فيها مدة تأثير الدواء قصيرة وسرعة تحوله في العضوية كبيرة.

٥- عندما يكون من الضروري إعطاء العضوية، المصابة أو الخاضعة لعملية جراحية، وبسرعة كميات كبيرة نسبيا من السوائل الضرورية، إما لتعويض سوائل النسج الضائعة وإما لإعادة الضغط الحلولي للدم إلى حالته الطبيعية.

إضافة إلى الحالات السابقة التي تتطلب استعمال المحضرات الزرقية فإن لهذا الشكل الصيدلاني ميزات أخرى نذكر منها:

٦- إمكانية حفظ المادة الدوائية لمدة طويلة، سواء كانت بشكل محلول موجود ضمن أوعية مغلقة تحت ضغط منخفض أو بوجود غاز خامل ضمانا لحفظه، أو كانت بشكل مسحوق يحل أو يعلق في المذيب المناسب عند الاستعمال.

٧- سهولة توزيع وحدات متساوية من المادة الدوائية و سهولة مراقبة ذلك.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الثاني

٢- خصائص المحضرات الزرقية

يجب أن يتوفر في المحضرات الزرقية عدد من الخصائص المختلفة التي تضمن سلامة استعمالها وعدم حدوث نتائج سيئة قد تؤدي بحياة المريض من جراء أخذها.

بعامة يجب أن يتمتع المحضر الزرقي بالفعالية الدوائية المنوطة بالمقدار الموصوف من المادة الفعالة، كما يجب أن يكون قليل السمية، عديم الألم عند إعطائه عن طرائق الحقن المختلفة، رائقا (خاليا من الشوائب الصلبة)، معتدلا، معادلا لتوتر المصل الدموي.

٢-١- الفعالية

تحدد فعالية المحضرات الزرقية بعيارها من المادة الفعالة، أي بمقدار المادة الفعالة الموجود في الوحدة المعطاة من المحضر. كما تحدد أيضا بثبات المواد الفعالة الموجودة في المحضر الزرقي.

لا يتم تحديد العيار من المادة الفعالة في الوحدة المعطاة من المحضر الزرقي بإجراء وزن دقيق للمادة الفعالة وحلها في حجم مقاس بدقة من المذيب فقط، وإنما أيضا بإجراء توزيع دقيق للمحضر الناتج في الأوعية المخصصة لحفظه.

عند عملية توزيع المحضر الزرقي في الأوعية المناسبة، يجب أن نأخذ بالاعتبار إمكانية أخذ كامل الحجم الموصوف من الوعاء بسهولة عند استعمال المحضر. لهذا الغرض، يوزع في الأوعية حجم يزيد على الحجم الموصوف بمقدار مناسب تختلف كميته باختلاف لزوجة المحضر الزرقي الموزع، وبسعة الأوعية المستعملة. تعطي دساتير الأدوية جداول خاصة تحدد فيها مقدار الحجم الزائد الذي يجب إضافته عند تعبئة المحضرات الزرقية في أوعيتها، من المفيد الإطلاع عليها.

يتأثر ثبات المواد الفعالة، سواء في أثناء صنع المحضر الزرقي أو خلال مدة حفظه، بكثير من العوامل التي سنعالجها في موضوعات لاحقة، كطبيعة السواغ، وقيمة الـ pH، وطبيعة وتركيز المواد المساعدة، ودرجة حرارة التعقيم أو الحفظ، وطبيعة الأوعية المستعملة في التعبئة، الخ...

٢-٢- انعدام السمية و التأثيرات السيئة

يمكن أن تكون المحضرات الزرقية غير سامة أو دون تأثيرات سيئة عندما لا يحدث تخرب للمواد الدوائية بفعل الحلمهة أو الأكسدة أو الإرجاع.... إذ تنتج من هذا التخرب مواد لا تنقص فقط من التأثير الدوائي، وإنما قد تزيد من سمية المحضر الحاوي عليها.

يرتبط حدوث الألم أو أي نتائج سيئة للمحضر الزرقي بخصائص هذا المحضر. فقد يسبب المحضر الزرقي ألما عند حقنه إما لأنه كثير الزوجة، أو لأن المذيب المستعمل مخرش، أو لأن قيمة pH المحضر بعيدة عن الاعتدال، أو لأن المادة الفعالة بحد ذاتها مخرشة.

يجب أن يراعى دائما، عند دراسة صيغة المحضر الزرقي، أن يكون المحضر غير مؤلم عند الحقن، أو أن يعمل على تخفيف الألم الناتج إلى الحد الأدنى بحيث يمكن تحمل الحقن من قبل المريض خاصة في حالة المعالجة التي تتطلب إعطاء هذه المحضرات لمدة طويلة.

من الممكن تخفيف الألم الناتج عند حقن المحضر بإضافة أحد المخدرات الموضعية إلى مكونات المحضر الزرقي عند تحضيره.

٢-٣- رواق المحضرات الزرقية

٢-٣-١- التأثيرات الحيوية للأجزاء الغريبة في المحضرات الزرقية

تختلف التأثيرات الحيوية للأجزاء الغريبة الموجودة في المحضرات الزرقية باختلاف طرائق إعطاء هذه المحضرات. فالأجزاء الغريبة التي توجد عرضا في المحضرات المعطاة عن طريق تحت الجلد أو عن طريق العضلات تتكيس أو غالبا ما تهضم بدون أن يكون لها نتائج سيئة، إلا في الحالة التي تكون فيها هذه الأجزاء الغريبة من المواد المسرطنة Cancérigène.

على العكس من ذلك، فقد تؤدي الأجزاء الغريبة التي قد توجد في المحضرات المعطاة عن طريق الوريد أو طريق النخاع الشوكي إلى حوادث خطرة (حوادث الصدمة، انسداد الأوعية...) ناتجة من انسداد الأوعية الدموية الصغيرة بهذه الأجزاء.

فقد أظهرت الملاحظات السريرية، وكذلك بعض التجارب المجراة على الحيوانات، أن وجود الأجزاء الغريبة في هذا النوع من المحضرات الزرقية يشكل خطرا حقيقيا على آخذها. فحوادث صدمة خطيرة أو حتى مميتة حدثت بعد حقن محضرات لمواد ترسبت بشكل بلورات في الأوعية الدموية الدقيقة.

يخشى وقوع مثل هذه الحوادث بشكل خاص في حالة مشاركة عدة أدوية "كوكتيل دوائي" عند إعطاء محاليل التروية.

٢-٣-٢- مصدر الأجزاء الغريبة

يمكن أن يعزى تلوث المحضرات الزرقية بالأجزاء الغريبة إلى سببين رئيسين:

١- تلوث ناتج من المواد الأولية المستعملة (مواد فعالة، سواغات، مواد مساعدة) ومن الأدوات المستخدمة في صنع المحضر، إذا لم يعمل على إزالة تلك الأجزاء من المحضر بالطريقة المناسبة (ترشيح). تكون الأجزاء الناتجة من هذا التلوث عادة ذات أبعاد صغيرة.

٢- تلوث عرضي ناتج بخاصة من الغبار العالق بالأوعية أو بسطح السدادات قبل تعبئة المحضر الزرقي. أو أن تأتي تلك الأجزاء من الوسط المحيط أو من الأوعية عند إغلاقها أو عند فتحها لحظة استعمال المحضر الزرقي الحاوية عليه.

تكون الأجزاء الغريبة الناتجة من هذا التلوث عادة ذات أبعاد كبيرة، ويمكن كشفها بعامة بالفحص العياني للمحضر.

فيما يأتي فكرة موجزة عن طبيعة الأجزاء الغريبة التي يمكن أن تلوث المحضرات الزرقية وعن مصدر هذه الأجزاء:

- أجزاء زجاجية تنتج من صنع الحبابات أو عند فتحها لحظة استعمال المحضر، أو من التخرب الكيميائي للزجاج (انظر: ٤-٢-٢-٢)
- أجزاء متفحمة، تنتج من إغلاق الحبابات بالصهر أو من التعقيم.
- أجزاء أخرى متنوعة (مطاطية، مواد لدنة، ألياف سلولوز وأميانت، تالك، كاولان...). تنتج من أنابيب الآلات المستخدمة في التعبئة، أو من السدادات أو من المرشح والمواد المساعدة على الترشيح.

- ترسبات ناتجة من التغيرات التي قد تطرأ على المواد الدوائية أو مختلف المواد المساعدة المستعملة.
- اثار شحوم ناتجة من الات صنع الزجاج.

٢-٤- قيمة باهاء المحضرات الزرقية

لقيمة الباهاء دور كبير في صنع المحضرات الزرقية لأنها تؤثر في:
- تحمل العضوية للمحضر الزرقي.
- ثبات المادة الدوائية وبالأتي حفظها.
- فعالية المادة الدوائية.
- انحلال المادة الدوائية.

تتراوح قيمة باهاء الدم والبلغم والسائل النخاعي الشوكي عند الإنسان بين ٧,٣٥ - ٧,٤٠ بعامة، وكما رأينا في بحث القطورات، من المفضل أن تكون المحاليل المعطاة ذات ثوابت فيزيائية وكيميائية قريبة ما أمكن من الثوابت الموجودة في مكان الحقن، وبالأتي من المفروض جعل قيمة باهاء المحضرات الزرقية قريبة ما أمكن من القيمة السابقة. إلا انه لا يمكن تحقيق ذلك دائما من الناحية العلمية، لأن قيمة الباهاء الفيزيولوجية (قريبة من ٧) لا توافق ثبات عدد كبير من المواد الفعالة.

مثلاً: يجب أن تكون الحلالة الزرقية للأدرينالين بقيمة باهاء تتراوح بين ٣,٥ - ٤، وللأنسولين بين ٢,٥ - ٣,٥ وذلك لتامين ثبات تلك المواد الدوائية أثناء حفظها.

من ناحية أخرى، يترسب عدد كبير من القلوانيات الأساسية عندما تجعل قيمة باهاء أملاحها قريبة من الاعتدال. فقيمة الباهاء ٧,٣ تكفي ليس فقط لترسب العديد من القلوانيات (ناركوتين، ستركنين، بابافيرين....)، وإما أيضا لتخرب بعضها (أتروبين، مورفين...)، كما انها تسبب ترسب بعض الأملاح المعدنية والعضوية (Mg, Bi,...) والشكل الحمضي لمختلف الأملاح العضوية القلوية (سلفاميدات، باربيتوريات....).

تختلف درجة تحمل العضوية، و كذلك ثبات المادة الدوائية وفعاليتها، باختلاف قيمة الباهاء. فقيمة باهاء واحدة لا توافق دائما هذه الأمور الثلاثة مجتمعة (تحمل، ثبات، فعالية،). لذلك فإن جعل قيمة باهاء المحضرات الزرقية قريبة من الاعتدال، الأمر الذي

يجعلها جيدة التحمل من قبل العضوية، لا يكون في الكثير من الحالات، إلا على حساب ثبات المادة الدوائية أو فعاليتها. من الضروري إذن إيجاد نوع من التوفيق، و اختيار قيمة باهاء تؤمن ثبات المادة الفعالة بصورة كافية دون أن يكون المحضر الناتج سيء التحمل جدا من قبل العضوية.

٢-٤-١- قيمة الباهاء و ثبات المحضرات الزرقية

من الممكن أن تؤثر قيمة باهاء المحضر الزرقي في ثبات المادة الفعالة فيه بعدة أشكال:

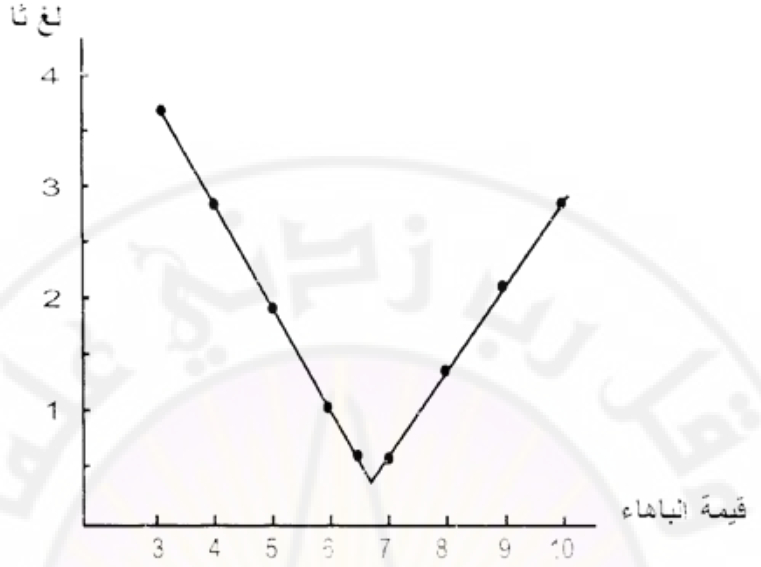
- فإما أن تكون السبب في ترسب مشتق أقل انحلالا من المادة الفعالة.
- وإما أن تكون السبب في تماكب المواد الفعالة ضوئيا والتي يكون لأحد أشكالها الضوئية فقط تأثير دوائي. مثلا: تشكل ١-أدرينالين في قيمة باهاء أقل من ٣.
- وإما بتسهيل الأكسدة الذاتية لبعض المواد القابلة للتأكسد أو الحساسة لفعل الأوكسجين كما هو الحال بالنسبة للأدرينالين وحمض الاسكوربي في قيم باهاء قريبة من الاعتدال.
- وإما أن تسبب حلمهة الوظائف الكيميائية. كتحول الاسترات إلى حموض وأغوال (أتروبين، كوكائين...). وتحول الأميدات إلى حموض وأمينات (كلورامفينيكول)...

تتميز كل مادة بتأثر ثباتها بقيمة باهاء الوسط المنحلة فيه بما يسمى " قيمة باهاء الثبات الفضلى ". أي قيمة الباهاء التي تحقق لتلك المادة أفضل شروط الثبات.

يوضح الخط البياني الآتي (الشكل ٢) تأثير قيمة الباهاء في سرعة حلمهة مادة البنزيل بنيسيللين. حيث مثلت تغيرات ثابتة سرعة الحلمهة (ك) بدلالة تغيرات قيمة الباهاء.

نلاحظ من الشكل (٢) أن الثبات الأعظمي للبنزيل بنيسيللين يكون في قيمة باهاء ٦,٨ تقريبا. هذه القيمة هي قيمة باهاء الثبات الفضلى بالنسبة للبنزيل بنيسيللين.

تختلف قيمة باهاء الثبات الفضلى، والتي يمكن أن نسميها أيضا قيمة باهاء الحفظ الفضلى، من مادة فعالة إلى أخرى وذلك حسب طبيعة هذه المادة. فهي تتراوح بين ٢,٥ و ٤,٥ بالنسبة للفيتامين ب١. وبين ٣,٢٤ و ٤,١٠ بالنسبة لكبريتات الاتروبين أو أملاحه الأخرى، و حوالي ٥,٢ بالنسبة للبروكائين...



الشكل (٢)

٢-٤-٢- تحمل العضوية لتغيرات قيمة الباهاء

يتعلق تحمل العضوية لقيم باهاء المحضرات الزرقية بوجود أو عدم وجود محاليل دارئة في هذه المحضرات.

في حال عدم وجود محاليل دارئة، يكون لنسج العضوية وللدم بخاصة قدرة دارئة كافية لان تتحمل بصورة جيدة نسبيا حقن محضرات تتراوح قيمة باهائها بين ٤ و١٠ قيمة هذين الحدين الأدنى والأعظم من قيمة الباهاء يكون الألم الناتج من الحقن خفيفا وغير مع ذلك فقد لوحظ أن حقن كميات كبيرة من محاليل حامضة، كما هو الحال في بعض محاليل التروية المعطاة عن طريق الوريد، يمكن أن يسبب طهور التهاب الوريد الخثاري.

أما حقن محضرات شديدة الحموضة أو شديدة القلوية فيسبب تغيرا في مسرى الدم الحمر يمكن أن يصل إلى مرحلة تخرب البيضة عليه.

يختلف تحمل العضوية لتغيرات قيم الباهاء في حال محضرات زرقية حاوية على محاليل دارئة. ففي حال محضرات زرقية ذات قيمة باهاء بعيدة عن القيمة الفيزيولوجية

تكون المحضرات الحاوية على محاليل دارئة أصعب تحملاً من قبل العضوية من المحضرات غير الحاوية على هذه المحاليل ولو تساوت قيمة الباهاء. أمكن تأكيد ذلك بالتجربة على الحيوان، وذلك بتحديد عتبة الألم الناتج من محاليل ذات قيم باهاء مختلفة بوجود أو عدم وجود دارئة.

يمكن تفسير ذلك بان النسج، بفضل ما تملك من قدرة دارئة، تستطيع بسهولة جعل قيمة باهاء المحضر المحقون قريبة من "القيمة الفيزيولوجية" إذا كان هذا المحضر لا يحتوي على دارئة.

أما في حال المحضرات الحاوية على دارئة، فإن وجود الدارئة فيها يعيق أو يوخر من عمل القدرة الدارئة للنسج في جعل قيمة باهاء المحضر المحقون قريبة من الاعتدال. وبالآتي فإن الألم الناتج بسبب اختلاف قيمة باهاء المحضر عن القيمة الفيزيولوجية يدوم لفترة أطول كما يزداد احتمال إصابة النسج التي تكون بتماس مع هذا المحضر.

نتيجة لذلك من الأفضل إذن، عند تحقيق قيمة باهاء معينة للمحضر الزرقي، عدم إضافة دارئة ما إلى محاليل المواد الفعالة التي يتطلب ثباتها قيمة باهاء بعيدة عن "القيمة الفيزيولوجية" وأن يخصص استعمال المحاليل الدارئة في الحالات التي تكون فيها قيمة باهاء الثبات الفضلى للمادة الفعالة قريبة ما أمكن من الاعتدال (فيما عدا بعض الإستثناءات).

٢-٤-٣- تأثير قيمة الباهاء في الفعالية الدوائية

لقيمة الباهاء دور هام في الفعالية الدوائية للمحضرات الزرقية، إذ إنها تؤثر في درجة تشرد المركبات العضوية وبالآتي في نسبة الشكل غير المتشرد والشكل المتشرد لهذه المركبات، مما يؤثر في سهولة امتصاصها وبالآتي في فعاليتها.

يكون المحضر الزرقي أكثر فعالية إذا كان بقيمة الباهاء التي تؤدي إلى حدوث نسبة كبيرة من الشكل غير المتشرد من المادة الفعالة الموجودة فيه.

٢-٥- خصائص تعادل الضغط الحلولي وتعادل التوتر في المحضرات الزرقية

٢-٥-١- تعادل الضغط الحلولي وتعادل التوتر

يجب التمييز بالنسبة للمحاليل الزرقية بشكل خاص، بين ما يسمى تعادل الضغط الحلولي iso-osmose وما يسمى تعادل التوتر iso-tonie.

فتعادل الضغط الحلولي يشير، كما مر معنا في بحث القطورات، إلى تساو في الضغط الحلولي، أو إلى تساو في انخفاض درجة الانجماد بين محلولين. وبالآتي تستعمل عبارة الضغط الحلولي للدلالة على المحاليل التي يكون لها الانخفاض نفسه في درجة الانجماد.

أما عبارة تعادل التوتر فتخصص للدلالة على المحلول الذي يكون في حالة توازن مع الوسط الداخلي للكريات الحمر. علما أن المحلول المعادل للتوتر قد لا يكون له بالضرورة انخفاض درجة انجماد المصل الدموي.

على هذا يمكن القول أن المحاليل المعادلة للتوتر هي التي تكون في حالة توازن مع الغشاء الخلوي، وأن المحاليل المعادلة للضغط الحلولي هي التي تكون في حالة توازن مع غشاء نصف نفوذ كامل.

يعود الالتباس الذي حدث في الماضي بين خاصتي تعادل الضغط الحلولي وتعادل التوتر إلى اعتبار جدار الكريات الحمر كغشاء نصف نفوذ كامل، أي نفوذ للماء فقط وليس للمواد المنحلة.

في الحقيقة لا يقوم غشاء الكريات الحمر دائما بدور الغشاء نصف النفوذ الكامل، لأن بعض المواد تستطيع اجتيازه بآليات مختلفة مما يؤدي إلى ازدياد تركيز الوسط الداخلي للكريات الحمر من المواد المنحلة، وبالآتي إلى انتفاخ هذه الكريات وانحلالها كما لو كانت موجودة في محلول منخفض الضغط الحلولي.

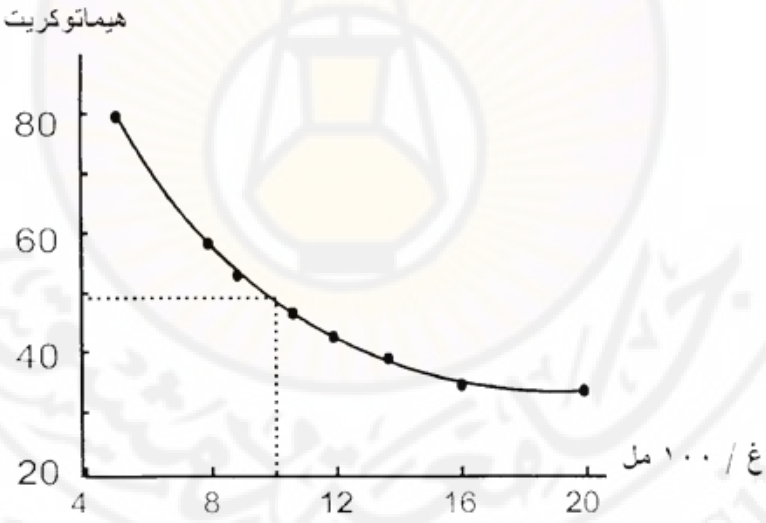
هذه الصفة الخاصة لغشاء الكريات الحمر، وبخاصة نفوذيته تجاه بعض المواد كالبولة والغلوكوز، تفسر لنا كيف أن بعض المحاليل معادلة الضغط الحلولي والتي يكون تركيبها محسوبا على أساس الانخفاض الذي تحدثه مركباتها في درجة الانجماد، لا تكون معادلة للتوتر بالنسبة للكريات الحمر.

هذه هي حالة محاليل الغلوكوز مثلا، حيث أن تركيزها المعادل للضغط الحلولي هو ٥% تقريبا، بينما تركيزها المعادل للتوتر يكون في حدود ١٠%. فلو فحصنا تأثير محاليل

الغلوكوز ذات التراكيز المختلفة في الكريات الحمر بطريقة الهماتوكريت، لرأينا أن التركيز الموافق لقيمة الهماتوكريت الطبيعية (٤٥ – ٤٧ %) أي التركيز الذي يكون في حالة توازن مع الكريات الحمر، يساوي تقريبا ١٠,٥ % من الغلوكوز (الشكل ٣).

في حالة تراكيز من الغلوكوز أقل من ١٠ % خاصة بالنسبة للتركيز ٥ % الموافق للتركيز المعادل للضغط الحلولي من الغلوكوز، يلاحظ انتفاخ واضح في الكريات الحمر (قيمة الهماتوكريت تقارب ٨٠ % بالنسبة للتركيز ٥ %).

تلاحظ الظاهرة نفسها بالنسبة لبعض المواد الأخرى مثل اللفولوز (التركيز الحقيقي المعادل للتوتر بحدود ١٠ %)، ومحاليل السكر المقلب، أي مزيج مقادير متساوية من الغلوكوز واللفولوز (التركيز الحقيقي المعادل للتوتر بحدود ١٠ %، أي ٥ % من الغلوكوز و ٥ % من اللفولوز تقريبا)، وكلور الأمونيوم، وحمض البور، والغليسرين، والغول الإتيلي، واليولة.



الشكل (٣)

تسبب محاليل بعض هذه المواد عندما يكون تركيزها موافقا للتركيز المعادل للضغط الحلولي، إنحلال الكريات الحمر بشكل كلي أو جزئي وذلك حسب طبيعة المادة.

إلا أن التأثير الذي تحدثه محاليل بعض المواد في الكريات الحمر، خاصة فيما يتعلق بانحلالها، لا يرتبط بالضرورة بالخصائص العائدة لتعادل توتر هذه المحاليل، أو على الأقل قد لا يكون ذلك هو السبب الوحيد.

إذ إن انحلال هذه الكريات يمكن أن يعزى إلى التأثير السمي المباشر في الكريات الحمر لبعض المواد المنحلة. في هذه الحالة، يمكن أن يحدث انحلال الكريات بتأثير تراكيز قليلة جدا من المادة، وفي بعض الأحيان بتأثير تراكيز أقل من التراكيز المستعملة عادة من هذه المواد كما هو الحال في بعض العوامل الحافظة.

٢-٥-٢- أهمية تعادل التوتر في المحضرات الزرقية

يجب أن يؤخذ تعادل التوتر بالاعتبار في حالة المحضرات الزرقية التي تعطى بكميات كبيرة وبخاصة بالنسبة للمحضرات التي تعطى عن طريق الوريد، وذلك لتجنب انحلال الدم أو أي عرض من أعراض الصدمة. أما بالنسبة للمحضرات الزرقية التي تعطى عن طريق تحت الجلد أو عن طريق العضلات فقد لا يكون لتعادل التوتر الأهمية نفسها. مع ذلك، من الضروري جعل تركيز الأملاح المنحلة في الحدود التي تتلاءم مع درجة تحمل العضوية (إلا في الحالات التي تتطلب إعطاء محاليل مفرطة التوتر بقصد دوائي معين).

من خلال التجارب المجراة على الإنسان، لدى حقنه عن طريق الأدمة ٠,١ من محاليل ذات تراكيز مختلفة من كلور الصوديوم، تبيّن أنه يتحمل بسهولة حقن محاليل من كلور الصوديوم تتراوح تراكيزها بين ٠,٤٥% (نصف التركيز المعادل للتوتر) و ٢,٧% (ثلاثة أضعاف التركيز المعادل للتوتر).

كما تبين أن أفضل درجة تحمل توافق التركيز ١,٣٥ % من كلور الصوديوم.

٢-٥-٣- جعل المحضرات الزرقية معادلة للتوتر

عالجنا في بحث التطورات مختلف الطرائق المتبعة لتحضير محاليل معادلة للضغط الحلولي، يمكن الرجوع إليها في حالة المحضرات الزرقية أيضا.

وسنورد هنا بعض الأمثلة الخاصة بهذه المحضرات:

مثال ١: المطلوب معرفة كمية كلور الصوديوم التي يجب إضافتها إلى محلول بتركيز ١ % من كلوريدرات المورفين لجعله معادلا لتوتر المصل الدموي.

بتطبيق علاقة لومبير وشفروتيبه (انظر: ٢-٤-٢-١ من بحث القطورات العينية) نجد أن هذه الكمية تساوي ٠,٧٤ غ من كلور الصوديوم:

$$ك\% = \frac{د - د_{١}}{د_{٢}} = \frac{٠,٥٢ - ٠,٠٩}{٠,٥٨} = ٠,٧٤ \text{ غ}$$

من كلور الصوديوم لكل ١٠٠ مل من المحلول.

حيث: د = انخفاض درجة انجماد المصل الدموي = ٠,٥٢°.

$د_{١}$ = انخفاض درجة انجماد محلول بتركيز ١ % من المادة الدوائية (كلوريدات المورفين) = ٠,٠٩°.

$د_{٢}$ = انخفاض درجة انجماد محلول بتركيز ١ % من المادة المستعملة لمعادلة التوتر (كلور الصوديوم) = ٠,٥٨°.

مثال ٢: المطلوب معرفة كمية كلور الصوديوم التي يجب اضافتها إلى محلول بنسبة ٢% من البروكائين (نوفوكائين) لجعله معادلا لتوتر المصل الدموي.

بإتباع طريقة المعادل من كلور الصوديوم (انظر: ٢-٤-٢-٤-٣-٢- من بحث القطورات العينية) نجد أن:

$$م = ١٧ \frac{ل_{معـ}}{ج} = ١٧ \frac{٣,٤}{٢٧٢,١٧} = ٠,٢١$$

$$٠,٢١ \times ٢ = ٠,٤٢$$

وبالآتي فإن الكمية التي يجب إضافتها إلى ١٠٠ مل من المحلول لجعله معادلا لتوتر المصل الدموي تساوي ٠,٤٨ غ من كلور الصوديوم (٠,٩٠ - ٠,٤٢ = ٠,٤٨).

حيث:

م = المعادل من كلور الصوديوم لـ ١ غ من المادة الدوائية (كلوريدات البروكائين) = ٠,٢١

$ل_{معـ}$ = الانخفاض الجزيئي لدرجة الانجماد بالنسبة لكلوريدات البروكائين = ٣,٤

ج = الوزن الجزيئي لكلوريدات البروكائين = ٢٧٢,١٧

٢-٦- عقامة المحضرات الزرقية

العقامة من الخصائص المهمة التي يجب أن تتوفر في المحضرات الزرقية. فهذه المحضرات يجب أن تكون عقيمة بصورة مطلقة، وذلك لتجنب إدخال أي نوع من العضويات الدقيقة إلى الجسم عن إحدى طرائق الحقن المختلفة.

لذلك تخضع المحضرات الزرقية، فور انتهاء تحضيرها أو في أثناء تحضيرها، إلى إحدى طرائق التعقيم المناسبة. كذلك لا بد من تعقيم الأوعية والأدوات المستخدمة في صنع هذه المحضرات بالطريقة الملائمة.

تختلف طرائق التعقيم باختلاف نمط المحضر الزرقي واختلاف المادة الدوائية أو المواد المساعدة التي يحتوي عليها. والمهم أن تضمن طريقة التعقيم المتبعة خلو المحضر من الجراثيم ومن مولدات الحرارة. إضافة إلى ذلك، لا بد من مراقبة عقامة المحضرات الزرقية بالطريقة المناسبة.

نذكر فيما يأتي بإيجاز أهم الطرائق المتبعة في التعقيم:

- **التعقيم بالحرارة الجافة:** لمدة لا تقل عن ساعة ونصف وفي درجات حرارة تتراوح بين ١٦٠° و ١٨٠°م.

تعقم بهذه الطريقة الأوعية الزجاجية المخصصة لاحتواء المحضرات الزرقية المحضرة بطريقة عقيمة، وكذلك مختلف الأدوات الزجاجية والمعدنية والبورسلين.

يمكن تعقيم المواد الدسمة بالحرارة الجافة بدرجة ١٥٠°م لمدة تتراوح بين ساعة وساعتين. كما يمكن تعقيم بعض المواد التي تكون بشكل مساحيق بالحرارة الجافة بدرجة ١٢٠°م لمدة ساعتين.

- **التعقيم في جو مشبع ببخار الماء تحت الضغط:** لمدة ٣٠ دقيقة وبدرجة حرارة ١٢٠°م. وذلك باستخدام الصاد الموصد مع أخذ الاحتياطات الضرورية كطرد الهواء بصورة كاملة من الجهاز، والحفاظ على كمية زائدة من الماء في الجهاز طوال مدة التعقيم.

تعتبر هذه الطريقة من أكثر طرائق التعقيم فعالية، ويفضل اللجوء إليها في أغلب الحالات التي يسمح بها ثبات المواد الموجودة في المحضرات الخاضعة للتعقيم.

- التعقيم بالتسخين في تيار من بخار الماء: بدرجة حرارة ١٠٠°م، أو ضمن حمام مائي بدرجة الغليان، لمدة ساعة واحدة.

يمكن أن تستخدم هذه الطريقة في تعقيم الملحقات المطاطية والأدوات الزجاجية والبورسلين وكذلك محاليل بعض المواد كحمض الأسكوربي وأملاح الكينين (دستور الأدوية البلجيكي P. B. V.).

- التعقيم بالحرارة بوجود مادة قاتلة للجراثيم: حيث يتم حل أو تعليق المادة الدوائية في محلول مادة مناسبة قاتلة للجراثيم في الماء الخاص بالمحضرات الزرقية (محلول بتركيز ٠,٢ % من الكلوروكريزول مثلاً)، ثم يشحن المحضر الناتج بعد توزيعه في أوعيته الخاصة (المعقمة مسبقاً بالطريقة المناسبة) لمدة ٣٠ دقيقة بدرجة حرارة ٩٨°- ١٠٠°. لا يمكن إتباع هذه الطريقة في تعقيم المحضرات المعدة للحقن في الوريد إذا كان المقدار المحقون منها لمرة واحدة يزيد على ١٥ مل. كما لا يمكن إتباعها في تعقيم المحضرات المعدة للحقن في النخاع الشوكي أو السحايا.

- التعقيم بالتسخين المتقطع أو التندلة: ويتم بتسخين المحضر لمدة ساعة واحدة بدرجة حرارة ٨٠°م، حيث تكرر هذه العملية ثلاث مرات خلال ثلاثة أيام متتالية (مرة واحدة في كل يوم).

أو أن يكون التسخين بدرجة حرارة ٦٠°م لمدة ساعة واحدة أيضا شرط أن تتكرر العملية خمس مرات خلال خمسة أيام متتالية (مرة واحدة في كل يوم). تحفظ المحضرات بين فترات التسخين في درجة الحرارة ٣٠°م. من الضروري إجراء تعقيم مسبق للأوعية المخصصة لاحتواء المحضرات التي تعقم بهذه الطريقة. لا تطبق هذه الطريقة على المواد التي لا تساعد على نمو الجراثيم أو العضويات الدقيقة.

على الرغم من قلة فعالية هذه الطريقة في التعقيم فهي تستعمل أحياناً في حالة المواد التي تتأثر بدرجات الحرارة المرتفعة.

- اتباع الطريقة العقيمة في التحضير: في حالة احتواء المحضرات على مواد تتخرب بالحرارة، حيث تتخذ كافة الاحتياطات التي تضمن عدم التلوث عند تحضير محاليل أو معلقات أو مستحلبات هذه المواد وتوزيعها. يوجب إتباع هذه الطريقة تعقيماً مسبقاً

للأدوات المستخدمة والأوعية المخصصة لاحتواء المحضر. وكذلك لمختلف المواد التي يمكن تعقيمها (مذيبات، مواد مساعدة، ..).

- **التعقيم بالترشيح:** حيث يعقم المحلول بإمراره من خلال مرشحة ذات مسام لا تسمح بمرور الجراثيم. ثم يوزع المحلول الناتج بطريقة عقيمة في الأوعية الخاصة المعقمة مسبقا بالطريقة المناسبة. تتبع هذه الطريقة بشكل خاص في حالة المواد الحساسة لتأثير الحرارة.

- **التعقيم بالغازات:** في شروط محددة من حيث درجة الحرارة، والمدة، والرطوبة، والتركيز. يستعمل بخاصة أكسيد الاتيلين في تعقيم الأدوات والملحقات اللدنة التي لا تتحمل التعقيم بالحرارة (انظر: ٢-١-٤ من بحث القطورات العينية).

- **التعقيم بالإشعاعات:** حيث تستخدم أشعة غاما مثلا في تعقيم الأدوات والملحقات اللدنة والمطاطية

٢-٧- خلو المحضرات الزرقية من مولدات الحرارة Pyrogènes

يجب أن تكون المحضرات الزرقية، وعلى الأخص المحضرات التي تعطى بمقادير كبيرة (أكثر من ١٠ مل)، خالية من مولدات الحرارة.

مولدات الحرارة عبارة عن ذيفانات تنتجها أنواع كثيرة من الجراثيم. حيث يسبب وجودها في المحضرات الزرقية، ولو بمقادير ضئيلة جدا، ارتفاعا مفاجئا في درجة الحرارة عند إدخال هذه المحضرات إلى الجسم عن إحدى طرائق الحقن المختلفة.

تقاوم مولدات الحرارة بعامة شروط التعقيم في الصاد الموصد إلا أنها تتخرب بالحرارة الجافة المرتفعة (١٨٠° - ٢٠٠°م). وهي تجتاز أغلب المراشح وتمتز من قبل بعض المواد.

يعود وجود مولدات الحرارة في المحضرات الزرقية إلى ثلاثة مصادر أساسية: الماء، والمواد المنحلة، والأدوات والملحقات المستعملة في التحضير أو التعبئة.

فالماء الخاص بالمحضرات الزرقية يمكن أن يكون غير مولد للحرارة إذا اتخذت الاحتياطات الضرورية في أثناء تحضيره، على أن يستعمل مباشرة بعد تقطيره، أو أن يحفظ في شروط تمنع نمو العضويات الدقيقة وإنتاج مولدات الحرارة.

والمواد المنحلة، وبخاصة المواد ذات المنشأ الحيوي، يجب أن تكون غير مولدة للحرارة. ويجب ألا يستعمل من تلك المواد سواء كانت مواد دوائية أو مواد مساعدة، إلا المواد التي تحضر وتعبأ خصيصا لاستعمالها في المحضرات الزرقية.

أما الأدوات والأوعية المستخدمة في التحضير أو التعبئة، فيجب أن تكون نظيفة. فالزجاجيات تنظف باستعمال محاليل حامضة أو قلوية. كما يمكن أن تسخن لدرجات مرتفعة من الحرارة، كأن تسخن لمدة ساعة في درجة حرارة ١٨٠°م. وكذلك الحال بالنسبة للأدوات المعدنية.

إضافة إلى ذلك، لا بد من اتخاذ كل الاحتياطات الضرورية لمنع تلوث المحضرات الزرقية أثناء تحضيرها أو تعبئتها في أوعيتها. كما يجب أن تعقم تلك المحضرات مباشرة بعد تعبئتها.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الثالث

٣- المذيبات والمواد المساعدة المستعملة في المحضرات الزرقية

٣-١- المذيبات المستعملة في المحضرات الزرقية

٣-١-١- الماء الخاص بالمحضرات الزرقية

يحصل على الماء الخاص بالمحضرات الزرقية اعتبارا من الماء الشـــريب، أو المـــاء المنقى، أو أيضاً الماء المقطر حيث تجرى عليه عملية تقطير في شروط مناسبة تضمـــن خلوه من مولدات الحرارة.

إذا لم يستعمل الماء الناتج مباشرة بعد تقطيره في صنع المحضرات الزرقية، يجـــب أن يحفظ في شروط تضمن بقاءه عقيما وخاليا من مولدات الحرارة. إذ يوجد، على المجـــال الصناعي، طرائق وأجهزة خاصة تحفظ للماء الخاص بـــالمحضرات الزرقيـــة عقامتـــه وخصائصه غير المولدة للحرارة.

في حال عدم توفر مثل هذه الأجهزة، وفي حدود الكميات الصغيرة، يحفظ الماء الخاص بالمحضرات الزرقية في حبابات خاصة مغلقة بالصهر ومعقمة في الصاد الموصد حيـــث تضمن للماء عقامته وخلوه من مولدات الحرارة.

لن نبحث هنا في وصف أجهزة التقطير المستخدمة وفي أنواعها المختلفة، وإنما سنذكر باختصار بعض الشروط التي يجب توفرها في هذه الأجهزة:

١) يجب أن تكون كل أقسام الجهاز المستخدم، والتي تكون بتماس مع البخار أو مـــاء التكاثف، من الزجاج المعتدل أو الكوارتز أو من معدن مناسب (على الأغلـــب مـــن الفولاذ غير القابل للصدأ) بحيث لا يترك للقطارة أي أثر من المواد المنحلة.

٢) يجب أن يتم التقطير في شروط تمنع انجراف قطرات الماء التي يمكن أن تحـــوي أملاحا منحلة أو مواداً مولدة للحرارة. من الممكن تأمين ذلك:

- بإجراء تقطير بطيء.
- بتنظيم الغليان باستخدام قطع من حجر الخفان، أو بإيصال تيار من الغاز (هواء، أو وهو الأفضل، غاز خامل) من أسفل وعاء التقطير.

- باستخدام مرشحة بخار مناسبة في القسم الصاعد من جهاز التقطير لإيقاف قطيرات الماء التي يمكن انجرافها.

٣) من المفضل أن يكون جهاز التقطير المستخدم مهيئا بحيث يمكن رمي الأجزاء الأولى والأخيرة من القطارة.

٤) يجب أن يكون الجهاز مهيئا بحيث تتجمع القطارة الناتجة في أوعية نظيفة تماما خالية من موئدات الحرارة ومحمية من كل تلوث جرثومي.

٣-١-٢- المذيبات الأخرى غير الماء

يعد الماء الخاص بالمحضرات الزرقية أكثر المذيبات استعمالا في تحضير هذا الشكل الصيدلاني. مع ذلك من الممكن اللجوء إلى مذيبات أخرى، خاصة المذيبات اللامائية، إما لحل المواد الفعالة غير المنحلة أو قليلة الانحلال في الماء، وإما لتسهيل حفظ المواد الفعالة غير الثابتة في وسط مائي.

إن المذيبات اللامائية المستعملة في المحضرات الزرقية عديدة وكثيرة التنوع. وتقسم عادة إلى مذيبات غير مزوجة مع الماء (زيوت نباتية، زيتات الاثيل، ...) ومذيبات مزوجة مع الماء (غول، غليسرين، ....).

لا يمكن حقن أغلب هذه المذيبات بالحالة النقية بسبب ما تحدثه من أعراض عدم تحملها من قبل العضوية، وإنما تستعمل على الأغلب بحالة مزيج مع المذيبات الأخرى خاصة الماء في حالة المذيبات التي تمتزج معه. لذلك، لا يمكننا اعتبار أغلب هذه المواد كمذيبات وإنما كمواد مساعدة على الانحلال.

يجب أن يتوفر في هذه المواد، حتى يمكن استعمالها في المحضرات الزرقية، بعض الخصائص التي منها:

١) يجب أن تكون المذيبات والمواد المساعدة المستعملة في المحضرات الزرقية قليلة السمية، وأن تكون التأثيرات الجانبية التي قد تحدثها ضئيلة يمكن إهمالها، كما يجب أن تستعمل في حدود التراكيز المسموح بها.

٢) يجب ألا تتنافر هذه المواد مع المواد الفعالة أو المواد الأخرى الداخلة في تركيب المحضر الزرقي.

٣) كما يجب ألا تحدث أي تنافر مع الأوعية المخصصة لاحتواء المواد الزرقية، وخاصة مع بعض الأوعية اللدنة أو مع السدادات المطاطية.

٤) يجب أن تتصف بعدد من الخصائص الفيزيائية أو الفيزكيميائية المناسبة. في حالة الزيوت مثلاً يجب ألا تكون لزوجتها مرتفعة جدا، كما يجب ألا تترسبب بالبرودة.

٥) يجب أن تكون ثابتة تجاه شروط التعقيم المطبق على المحضر الزرقي.

٦) في الحالة التي يكون لهذه المواد تأثير في شدة أو مدة فعل المواد الدوائية (المحضرات ذات التأثير الدوائي المديد)، يجب أن تكون إضافتها إلى المحضر الزرقي مدروسة بشكل يضمن الحصول على التأثير الدوائي المرغوب فيه.

٣-١-٢-١- المذيبات غير المزوجة مع الماء

لا يمكن استعمال هذه المذيبات في المحضرات الزرقية المعطاة عن طريق الوريد بسبب خطر احتمال الانسداد الذي يمكن أن يحدث نتيجة لذلك.

يخصص هذا النوع من المذيبات بشكل خاص لصنع المحضرات الزرقية للمواد الفعالة المنحلة في الدسم كالهرمونات الستيروئيدية والكالسيقرول والميناديون ....

٣-١-٢-١-١- الزيوت النباتية

تستعمل الزيوت النباتية بكثرة كمذيبات في صنع المحضرات الزرقية للمواد المنحلة في الدسم والمعطاة عن طريق العضلات لأن سميتها خفيفة جدا.

مع ذلك من المناسب الإشارة إلى أن بعض المرضى يبدون تحسساً تجاه أنواع معينة من الزيوت. وينصح بعض الدارسين بذكر اسم الزيت المستعمل على زجاجة المحضر الزرقي لتلافي حدوث هذه التحسسات. كما يمكن أن تكون الحقن الزيتية في بعض الأحيان سبباً في حدوث مختلف أعراض عدم التحمل (تكيس، أورام حبيبية، جروح في مستوى بعض الأعصاب، أورام زيتية).

من الزيوت النباتية نذكر: زيت الذرة، زيت القطن، زيت الفول السوداني، زيت السمسم، زيت الزيتون، زيت اللوز...

والقسم الأعظم منها عبارة عن غليسريدات حموض دسمة غير مشبعة. وتكون عادة سيالة في الدرجة العادية من الحرارة.

يجب أن يكون الزيت المستعمل في المحضرات الزرقية معتدلا ومعقما.

تكون الزيوت عادة سهلة التأكسد. لذلك يجب أن تحفظ في مكان بارد بمعزل عن الضوء ويمكن أن يضاف إليها، لتسهيل حفظها، بعض مضادات الأكسدة كالهيدروكينون والتوكوفيرول وعائلات البروبيل.

٣-١-٢-١-٢- استرات الحموض الدسمة

من استرات الحموض الدسمة نذكر بخاصة زيتات الأتيل وميريستات الإيزوبروبيل.

تتصف زيتات الإتيل بخصائص مشابهة جدا لخصائص الزيوت النباتية وتمتاز عنها بأنها أقل لزوجة وبالأتي أفضل إمتصاصا، مما يسهل امتصاص مختلف المواد الفعالة (بروبيونات وفنيل بروبيونات التستوسترون). من جهة أخرى، إن زيتات الإتيل أكثر سيولة من الزيوت النباتية في درجات منخفضة من الحرارة (٥°م). إلا أنها سهلة التأكسد ويفضل تعقيمها بوجود عاز خامل.

اما ميريستات الإيزوبروبيل، المستعملة أيضا كسواغ في المحضرات الزرقية، فتمتاز عن الزيوت النباتية وزيتات الإتيل بكونها مقاومة للتأكسد. كما أن سميتها خفيفة، وليس لها تأثيرات مخرشة أو مسببة للحساسية.

٣-١-٢-٢- المذيبات المزوجة مع الماء

تنتمي المذيبات أو المواد المساعدة على الانحلال المزوجة مع الماء والتي تستعمل في صنع المحضرات الزرقية، إلى مجموعات كيميائية مختلفة نذكر فيما يأتي أهمها:

٣-١-٢-٢-١- الأغوال وكثيرات الغول

الغول الإتيلي

لا يستعمل في المحضرات الزرقية وحده وإنما بحالة مزيج مع الماء بنسب تتراوح بين

د و ٥٥ %. وهو يستعمل بخاصة كمادة مساعدة على انحلال السكريدات اللامتجانسة المقوية للقلب. فالمحضرات الزرقية للديجيتوكسين تحوي ٤٠ - ٥٠ % من الغول.

الغليسرول

تباينت الآراء حول سمية الغليسرول عندما يعطى عن الطريق الحشوي. يرى البعض أنه يؤدي إلى طرح الهيموغلوبين مع البول (لأنه يتصف بخاصة حل الكريات الحمر) ويسبب انخفاض الضغط واضطرابات في الجملة العصبية المركزية ونقصا في الوزن.

ويرى البعض الآخر بأنه جيد التحمل ولا يسبب أي أعراض سيئة على الأقل إذا استعمل بمقادير قليلة. على العكس. فقد يكون لمقاديره الكبيرة تأثير مباشر في الجملة العصبية المركزية (تشنجات، شلل) ويسبب تخرب الكريات الحمر.

بروبيلين غليكول

يستعمل البروبيلين غليكول بنسب مختلفة كمادة مساعدة على الانحلال في المحضرات الزرقية لبعض المواد الفعالة (باربيتوريات) وهي مادة قليلة السمية.

يشبه تأثير البروبيلين غليكول في الجملة العصبية المركزية تأثير الغول إلا أنه أقل شدة بحدود الثلث تقريبا.

٣-١-٢-٢-٢- مركبات عديد ايتيلين غليكول (ع. أ. غ.)

يتراوح الوزن الجزيئي لما يستعمل من هذه المركبات في المحضرات الزرقية بين ٢٠٠ و ٦٠٠ حيث تكون بقوام سائل. وأكثر ما يستعمل ع. أ. غ. ٣٠٠ و ع. أ. غ. ٤٠٠.

يبدو أن هذه المركبات قليلة السمية وجيدة التحمل من قبل العضوية.

تستعمل مركبات ع. أ. غ. كمذيبات أو كمواد مساعدة على الانحلال بالمشاركة مع الماء بالنسبة للعديد من المواد الفعالة، وبشكل خاص الأملاح الصوديية للباربيتوريات والريزيربين والايريثروميسين.

٣-١-٢-٢-٣- الأميدات

تستعمل بعض الاميدات كمذيبات أو كمواد مساعدة على الانحلال في صنع المحضرات الزرقية، من أهم هذه المركبات نذكر دي متيل اسيتاميد، وهيدروكسي اتيل لاكتاميد.

يمكن استعمال الذي مثيل اسيتاميد بالمشاركة مع الماء في تحضير المحاليل الزرقية لمادة الكلورامفينيكول وكلوريدرات التتراسيكلين والاوكسي تتراسيكلين.

كما يستعمل الهيدروكسي اثيل لاكتاميد أيضا بالمشاركة مع الماء في تحضير المحاليل الزرقية لكلوريدرات الاوكسي تتراسيكلين. تعتبر مادة الهيدروكسي اثيل لاكتاميد جيدة التحمل وقليلة السمية.

٣-٢- المواد المساعدة المستعملة في المحضرات الزرقية

٣-٢-١- المواد المساعدة على الإنحلال

يفضل، في حالة إعطاء المواد الفعالة قليلة الانحلال في الماء عن الطريق الحشوي، أن تكون تلك المواد بشكل محاليل لا بشكل معلقات، لأن تأثيرها يكون أسرع وأفضل بحالة محاليل. كما يفضل استعمال الماء أو أمزجة مذيبات عنية بالماء على استعمال الزيوت أو المذيبات الأخرى، إلا في الحالات التي تكون فيها المواد الفعالة قليلة الثبات في وسط مائي.

إذ إن إعطاء مذيبات لا مائية قد يكون مؤلما (الغول الاثيلي) أو تسبب لزوجتها إطالة مدة التأثير أو صعوبة في الحقن (زيوت نباتية)، كما أنها قد تكون قليلة الثبات (تأكسد زيتات الاثيل).

إن المواد المساعدة على الانحلال هي المواد التي تسهل انحلال المواد الفعالة غير المنحلة أو قليلة الانحلال في الماء. ويمكن تصنيف هذه المواد، حسب نمط تأثيرها في أربع زمر:

- المذيبات المشاركة Cosolvants.
- المواد المنحازة للماء Hydrotropes.
- المواد الفعالة سطحيا Tensio-actifs.
- المواد التي تشكل معقدات Complexants.

يجب أن يتوفر في هذه المواد خصائص معينة مر ذكرها سابقا (انظر ٣-١ ٢).

٣-٢-١-١- المذيبات المشاركة

يمكن زيادة درجة انحلال بعض المواد قليلة الانحلال في الماء بإضافة مذيب آخر مزوج مع الماء تنحل فيه المواد المراد زيادة درجة انحلالها.

يمكن تسمية هذه الطريقة بطريقة الانحلال المشارك، وتسمى مختلف المذيبات المستعملة لزيادة درجة انحلال مادة ما بالمذيبات المشاركة.

يمكن تفسير ذلك جزئيا بنظرية الخصائص الحالة الإضافية التي تفترض أن درجة انحلال مادة ما في مزيج معين من المذيبات تساوي مجموع درجات انحلال تلك المادة في كل مذيب.

لا تكون هذه النظرية صحيحة دائما من الناحية العملية. لأن درجة انحلال مادة ما في مزيج معين من المذيبات تختلف غالبا عن درجة الانحلال النظرية.

مثلاً: تساوي درجة انحلال الفينوباربيتال في الماء ١,٢ غ / ل. وفي الغول الاثيلي ١٣ غ / ل. حسب النظرية السابقة تكون درجة الانحلال في مزيج مؤلف من ٩٠ قسما من الماء و ١٠ أقسام من الغول الاثيلي مساوية لـ ٢,٣٨ غ / ل:

$$١,٢ \times ٠,٩ = ١,٠٨$$

$$١٣ \times ٠,١ = ١,٣٠$$

$$٢,٣٨ \text{ غ / ل}$$

بينما تكون درجة الانحلال من الناحية العملية مساوية ١,٩ غ / ل.

يتدخل في حادثة الانحلال المشارك عدة عوامل خاصة ما يتعلق بقوى الارتباط الموجودة في المادة المراد حلها، و بثابتة العزل الكهربائي للمذيب أو لمزيج المذيبات المستعمل. فلكل مادة درجة انحلال عظمى تتوافق مع قيمة معينة لثابتة العزل الكهربائي للمذيب أو لمزيج المذيبات.

٣-٢-١-٢- المواد المنحازة للماء

تزداد درجة انحلال بعض المواد قليلة الانحلال في الماء بإضافة بعض المركبات الأخرى بتراكيز كبيرة نسبياً. تسمى هذه الطريقة بطريقة الانحياز للماء. إن الآلية الدقيقة لهذه الظاهرة غير معروفة تماماً.

بعامة، يمكن القول أن ظاهرة الانحياز للماء تنتج من التأثر بين المجموعات المحبة للماء والمجموعات المحبة للدسم في جزيئات المركبات الموجودة في المزيج. هذا النوع من التأثر يسمى تأثر ثنائي القطب.

مثلاً: تزداد درجة انحلال حمض الجاوي في الماء بوجود جاوات الصوديوم (المعتبرة كمادة منحازة للماء). هذه الزيادة الملاحظة في درجة الانحلال تنتج من ارتباط جزيئي بين مجموعة الكاربوكسيل والماء بواسطة رابط هيدروجيني من جهة، وبواسطة قوى فاندرفال بين الجذور البنزينية من جهة أخرى.

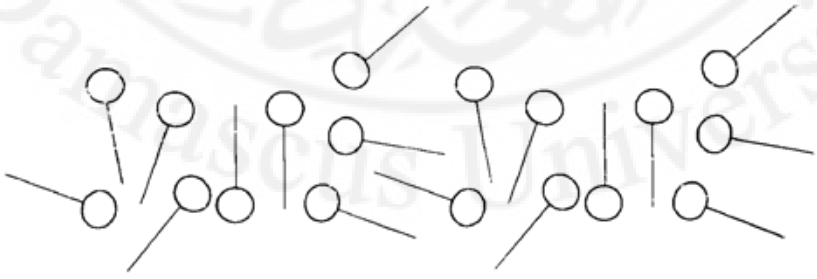
تسمى المواد التي تساعد على الانحلال بمثل هذه الآلية (كجاوات الصوديوم في المثال السابق) بالمواد المنحازة للماء.

من الممكن أن تعزى زيادة درجة الانحلال أيضا إلى تشكل معقدات أكثر انحلالا في الماء من المادة الفعالة كما سنرى بعد قليل.

٣-٢-١-٣- المواد الفعالة سطحيا

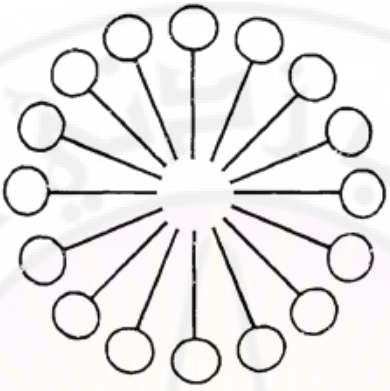
تشترك المواد الفعالة سطحيا بخاصة تشكيل مذيلات في محاليلها المائية عندما تكون بتركيز أعلى من التركيز المذيلي الحرج، حيث يساعد القسم المركزي لهذه المذيلات، ذو الطبيعة المحبة للدسم، على حل بعض المواد غير المنحلة في الماء وإعطاء محاليل رائقة (حل كاذب).

تكون المواد الفعالة سطحيا المساعدة على الانحلال في محاليلها المائية ذات التراكيز القليلة (أقل من التركيز المذيلي الحرج - ت م ح)، بشكل جزيئات مبعثرة منفردة، أي أنها تكون بشكل محاليل حقيقية (الشكل ٤).



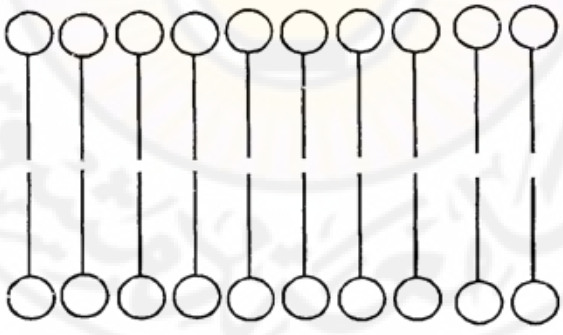
الشكل (٤)

إلا أنه اعتباراً من التركيز المذيلي الحرج تتجمع هذه الجزئيات لتشكل المذيلات. تكون هذه المذيلات في البداية بشكل كروي (بالنسبة للتراكيز القليلة نسبياً) (الشكل ٥).



الشكل (٥)

ثم تصبح بشكل صفيحي عندما يزداد تركيز المواد الفعالة سطحياً (الشكل ٦).



الشكل (٦)

كل مذيلة من المذيلات المتكونة تتألف من عدد يتراوح بين ٥ و ٢٠٠ جزيئة من جزيئات العامل الفعال سطحياً، وتكون مستقلة عن المذيلات المجاورة. كما توجد في حالة توازن مع جزيئات المادة الفعالة سطحياً المنفردة.

تكون المذيلات المتكونة منحلة في الماء بفضل مجموعاتها القطبية الخارجية المحبة للماء. وتساعد، بفضل الخصائص المحبة للدسم لقسمها المركزي، على حل عدد كبير من المواد اللاقطبية أو ذات القطبية الضعيفة قليلة الانحلال في الماء.

نظراً للتأثيرات السامة التي يسببها إعطاء المواد الفعالة سطحيا السالبة أو الموجبة عن الطريق الحشوي، فإن استعمال هذه العوامل في صنع المحضرات الزرقية يقتصر على المواد غير المتشردة. حتى أن المواد غير المتشردة لا تخلو من بعض التأثيرات السامة خاصة فيما يتعلق بخاصة حل الكريات الحمر.

من المواد الفعالة سطحيا غير المتشردة المستعملة في صنع بعض المحضرات الزرقية نذكر:

- مركبات التوين ٢٠، ٤٠، ٦٠، ٨٠، المستعملة خاصة لزيادة درجة انحلال البروجسترون والتستوسترون.
- المركبات المسماة كريموفور Cremophor EL وهي عبارة عن زيت الخروع مع ع. أ. ع.، وتستعمل لزيادة درجة انحلال الفيتامينات المنحلة في الدسم.

٣-٢-١-٤- المواد التي تشكل معقدات

تساعد بعض المركبات على زيادة درجة انحلال بعض المواد الفعالة بتشكيلها معقدات مع هذه المواد الفعالة تكون اكثر انحلالا في الماء من المادة الفعالة نفسها.

من المواد المساعدة التي تشكل معقدات منحلة نذكر:

جزيئات الصوديوم و صفصافات الصوديوم في حالة الكافئين.

- دي مثيل استاميد أو مثيل بيروليدون في حالة الأوكسي تتراسيكلين، والتتراسيكلين.
- عديد اثيلين غليكول في حالة حمض الصفصاف، وحمض خليل الصفصاف، وحمض مينا أو بارا هيدروكسي بنزوئيك، وحمض بارا أمينو سالسيليك، والسلفاثيازول، والكلورامفينيكول، والفينوباربيتال.

٣-٢-٢- مضادات التأكسد

تكون بعض المواد الفعالة المنحلة في الماء والداخلة في تركيب المحضرات الزرقية (كأملاح المورفين، والبابافيرين، والادرينالين، والفيتامين ب١، وحمض الاسكوربي ...)

سهلة التأكسد وتتعرض لحوادث التأكسد الذاتي.

يمكن تعريف التأكسد الذاتي بأنه عبارة عن تأكسد طوعي يحدث بتأثير الأكسجين الحر (الموجود بتماس المادة كالأكسجين المنحل في السوائل المستعملة في المحضرات أو الآتي من الجو المحيط) في الشروط العادية من الحرارة والضغط.

يمكن تأمين ثبات هذه المواد في المحضرات الزرقية باستعمال مضادات التأكسد، وباللجوء إلى بعض طرائق الوقاية الممكنة كما سنرى بعض قليل.

٣-٢-٢-١- آلية التأكسد الذاتي

تحدث تفاعلات التأكسد الذاتي عادة وفق ثلاث مراحل متميزة هي: مرحلة البدء أو مرحلة التحريض، ومرحلة الانتشار أو التفاعلات المتتابعة، ومرحلة الإبطاء أو التوقف.

في المرحلة الأولى (مرحلة البدء) يحدث للمواد العضوية الحساسة، بتأثير مختلف العوامل كالحرارة والتعرض للضوء والإشعاعات ذات الأمواج القصيرة .....، نوع من التنشيط أو التحريض يتميز بإعطاء جذور حرة ($OH^{\bullet}$) و ($H^{\bullet}$):

$$RH \rightarrow R^{\bullet} + H^{\bullet}$$

في المرحلة الثانية (مرحلة الانتشار) تتفاعل الجذور الحرة المتشكلة في المرحلة الأولى مع الأكسجين الموجود بتماس المادة لإعطاء جذور بيروكسيدية ($RO^{\bullet}$)، يمكن أن تتحد مع جزيئات جديدة من المادة العضوية (RH)، حيث يتشكل بيروكسيد (ROOH) وجذر حر جديد ($R^{\bullet}$) يتفاعل بدوره مع جزيئة جديدة من الأكسجين. وهكذا تحدث سلسلة من التفاعلات التي يمكن أن تستمر، من الناحية النظرية على الأقل، ما دام الأكسجين موجودا:

$$R^{\bullet} + O_2 \rightarrow RO_2^{\bullet}$$

$$R\,O_2^{\bullet} + RH \rightarrow ROOH + R^{\bullet}$$

في المرحلة الثالثة (مرحلة الإبطاء أو التوقف) تتحد الجذور الحرة المتشكلة بعضها مع بعض لإعطاء مكاثير (أو مكاثير اكسجينية) تتفكك لإعطاء مواد ذات طبيعة مختلفة كالحموض والالدهيدات:

$$R^{\bullet} + R^{\bullet} \rightarrow R - R$$
$$R^{\bullet} + RO_2^{\bullet} \rightarrow R - O_2 - R$$

٣-٢-٢-٢- طرائق الوقاية من حدوث التأكسد الذاتي

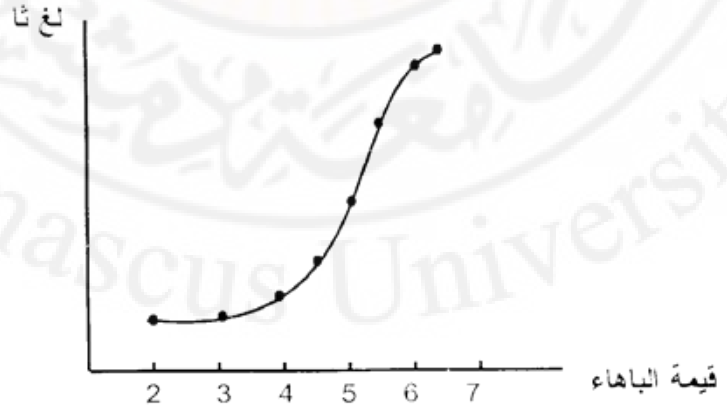
يمكن وقاية المركبات التي تتميز بحدوث تفاعلات التأكسد الذاتي بتأمين بعض الشروط التي تضمن عدم تعرض المواد الفعالة لهذه التفاعلات.

من الشروط التي يمكن تحقيقها في هذا المجال نذكر: ضرورة جعل الباهاء بالقيمة الفضلى التي توافق ثبات المادة الفعالة، ومنع التماس مع الإكسجين، وحماية المواد من المؤثرات التي تنشط التأكسد الذاتي (حرارة، ضوء ....)، وإزالة الآثار الضئيلة من الشوارد المعدنية التي تعمل كحفازات في حدوث التفاعلات، واستعمال عبوات مناسبة لاحتواء المحضرات الناتجة. كل ذلك إضافة إلى استعمال مضادات التأكسد المناسبة.

٣-٢-٢-٢-١- تأثير قيمة الباهاء

تتأثر تفاعلات التأكسد الذاتي تأثرا كبيرا بقيمة باهاء الوسط، لذلك فان جعل الباهاء بالقيمة الموافقة لثبات المادة الفعالة يخفف إلى حد كبير من حوادث التأكسد الذاتي.

في حالة المورفين مثلا، يوضح الخط البياني الآتي (الشكل ٧) أن ثابتة سرعة التأكسد الذاتي (ثا) لهذه المادة تكون قليلة نسبيا في الوسط الحامض (باهاء أقل من ٥ تقريبا)، بينما تزداد بشكل مفاجئ لقيم أعلى من الباهاء.



الشكل (٧)

إن جعل الباهاء بقيمة تتراوح بين ٣ و ٥ يمكن أن يؤمن حماية كافية بالنسبة للعديد من الحالات.

٣-٢-٢-٢-٢- منع التماس مع الأكسجين

من الممكن، في أثناء صنع المحضرات الزرقية، منع التماس مع الأكسجين ليس فقط باستعمال سواغات مجردة من الأكسجين، وإنما أيضا بتعبئة محضرات المواد الفعالة سهلة التأكسد بوجود غاز خامل (أزوت أو غاز بلا ماء الفحم).

٣-٢-٢-٢-٣- تأثير الحرارة والإشعاعات

بما أن الحرارة والتعرض للإشعاعات ذات الأمواج القصيرة (خاصة الإشعاعات التي تكون أطوال موجاتها أقل من ٤٠٠ نم تقريباً)، من أهم العوامل التي تنشط أو تحرض المرحلة الأولى من التأكسد الذاتي (تشكل الجذور الحرة)، كان من الضروري حماية المواد القابلة للتأكسد من التعرض لهذين العاملين. إذ يعمل ما أمكن على تجنب تعريض تلك المواد للحرارة خاصة بقصد تسهيل انحلالها في السواغات المناسبة عند صنع المحضر.

كما يمكن حماية المواد القابلة للتأكسد من الإشعاعات باستخدام أوعية لا تسمح بمرور الإشعاعات الضوئية ذات الأمواج القصيرة. كاستخدام الزجاج ذي اللون البني الذي يمكن أن يمنع مرور مثل هذه الإشعاعات.

٣-٢-٢-٢-٤- إزالة المعادن الحفازة

تؤثر بعض الشوارد المعدنية بمقاديرها الضئيلة كعوامل تحفيز في تنشيط تفاعلات التأكسد الذاتي. تعد شوارد النحاس والحديد من أكثر هذه الشوارد فعالية.

تُصادف الشوارد المعدنية بكثرة في المذيبات المحضرة أو المعبأة في أجهزة أو أوعية معدنية. كما تصادف في بعض السواغات الملوثة بآثار من المعادن التي استخدمت في بعض مراحل صنعها (كما هو الحال في المواد الدسمة المهدرجة بوجود عوامل تحفيز معدنية مثلاً).

يمكن إزالة الشوارد المعدنية من الوسط الحاوي على مواد سهلة التأكسد، بإضافة مواد تشكل معها معقدات غير متشردة، مثل اديتات الصوديوم EDTA.

٣-٢-٢-٢-٥- تأثير طبيعة الأوعية الحاوية في المحضر

سنرى فيما بعد أن بعض المواد اللدنة، المستخدمة في صنع بعض أنواع الأوعية المخصصة لحفظ المحضرات الزرقية، تسمح بنفوذ الغازات، ومنها الأكسجين، بكميات تختلف باختلاف المادة اللدنة، مما يؤدي إلى تنشيط حوادث التأكسد الذاتي بالنسبة للمواد الفعالة سهلة التأكسد.

كما سنرى أن بعض المواد المطاطية، التي تصنع منها سدادات الأوعية الخاصة بالمحضرات الزرقية التي يؤخذ محتواها على عدة دفعات، تمتز العديد من المواد التي تكون بتماس معها، ومنها مضادات التأكسد، مما يغير من تركيز هذه المواد في المحضر وبالآتي من فعاليتها في حماية المواد الفعالة من حدوث التأكسد.

٣-٢-٢-٢-٦- إضافة مضادات التأكسد

يمكن إعاقة تشكل الجذور الحرة، المتكونة من المادة سهلة التأكسد في المرحلة الأولى من مراحل التأكسد الذاتي، بإضافة مادة مضادة للتأكسد، مما يوقف حدوث سلسلة تفاعلات التأكسد الذاتي المشار إليها سابقا.

إن مضادات التأكسد عبارة عن مواد مرجعة تتفاعل مع الجذور الحرة الأولى التي تتشكل من المادة الفعالة سهلة التأكسد ($R^{\bullet}$ أو $RO_2^{\bullet}$)، وتمنع بالآتي حدوث تفاعلات المرحلة الثانية (مرحلة الانتشار) التي تسببها عادة الجذور الحرة.

يمكن توضيح الآلية التي تؤثر بها مضادات التأكسد في حماية المواد الحساسة للتأكسد كما يلي:

$$In\,H + R^{\bullet} \rightarrow RH + In^{\bullet}$$
$$In\,H + RO_2^{\bullet} \rightarrow ROOH + In^{\bullet}$$

تتميز الجذور الحرة الجديدة $In^{\bullet}$ المتشكلة من المادة المضادة للتأكسد (In H) بأنها ذات

قدرة ضعيفة جدا بحيث لا تستطيع إحداث تفاعلات الانتشار (التي تحدثها الجذور الحرة $R^{\bullet}$ و $RO2^{\bullet}$ المتكونة من المادة الفعالة) وإنما يتحد بعضها مع بعض أو مع جذور حرة جديدة مما لا يسمح باستمرار حدوث تفاعلات التأكسد الذاتي.

٣-٢-٢-٣- مضادات التأكسد المستعملة في المحضرات الزرقية

٣-٢-٢-٣-١- مضادات التأكسد المستعملة في المحضرات الزرقية المائية

تسمح أغلب دساتير الأدوية باستعمال مضادات التأكسد لحماية حلالات المواد الفعالة سهلة التأكسد.

يعتبر حمض الاسكوربي، وبلاماء الكبريتي ومختلف المركبات التي تعطيه (كبريتيت، ثاني كبريتيت، ميتابيسلفيت)، من أكثر مضادات التأكسد المنحلة في الماء التي تسمح دساتير الأدوية باستعمالها.

يسمح دستور الأدوية الفرنسي باستعمال حمض الأسكوربي بكل نسبة، أما بالنسبة لبلا ماء الكبريتي ومختلف المركبات التي تعطيه، فيبلغ التركيز الأعظمي الذي يسمح به دستور الأدوية الفرنسي ٠,١ % مقدرا ببلا ماء الكبريتي. والذي يسمح به دستور الأدوية الأمريكي ٠,٢ % دون تحديد للحجم المعطى من الحلالة الحاوية على هذا المركب. ويسمح دستور الأدوية البلجيكي بالتركيز نفسه الذي يسمح به دستور الأدوية الفرنسي (١ ملغ / مل)، إلا أنه يشترط ألا يتجاوز الحجم المحقون دفعة واحدة من الحلالة الحاوية عليه ١٠ مل.

يرتبط انتخاب الملح أو المركب الذي يعطي بلا ماء الكبريتي (كبريتيت، ثاني كبريتيت، ميتابيسلفيت) بقيمة الباهاء وبطبيعة المواد التي تدخل في تركيب المحضر.

تستعمل الميتابيسلفيت في المحاليل ذات قيم الباهاء المنخفضة، بينما تستعمل الكبريتيت في قيم باهاء مرتفعة، أما ثاني الكبريتيت فتستعمل في قيم باهاء متوسطة.

من الممكن أن تزول الخصائص المضادة للتأكسد لثاني الكبريتيت بتأثير مختلف المواد كالمانيتول والالدهيدات والسيتونات (التي تعطي حموض الهيدروكسي سلفونيك).

من الممكن أن تتفاعل ثاني الكبريتيت أيضاً مع الادرنالين والفيتامين ب١ لإعطاء مركبات غير فعالة.

من المواد المضادة للتأكسد التي يمكن استعمالها أيضاً نذكر: السيستئين والمتيونين وحمض التيوغليكوليك والتيوغليسرول والتيوسوربيتول....

يستعمل في بعض الحلالات الزرقية المائية، كحلالة الفيتامين ب١ مثلاً، بعض مضادات التأكسد التي تستعمل عادة لحماية المواد الدسمة. كاسترات حمض الغالي (غالات الاتيل وغالات البروبيل). والهيدروكينون. هذه المركبات التي تنحل نسبياً في الماء.

٣-٢-٢-٣-٢- مضادات التأكسد المستعملة في المحضرات الزرقية الزيتية

من المواد المستعملة في هذا المجال نذكر نخلات الاسكوربيل، وزيتات الاسكوربيل، والتوكوفيرول. التي يسمح دستور الأدوية الفرنسي باستعمالها بكل نسبة ومهما كانت الطريق التي تعطى بها.

من المواد المستعملة أيضا استرات حمض الغالي (غالات البروبيل وغالات الاوكتيل). وبوتيل هيدروكسي تولوين (BHT)، وبوتيل هيدروكسي أنيزول (BHA)، وحمض نوردي هيدروغويارييتيك بتراكيز لاتتجاوز ٠,٠١% وفق دستور الأدوية الفرنسي.

كما يمكن استعمال الهيدروكينون بتراكيز تقارب ٠,١%.

تستعمل مضادات الأكسدة السابقة غالبا بالمشاركة بعضها مع بعض أو مع بعض المواد المؤازرة لإعطاء مزيج أكثر فعالية في حماية المواد سهلة التأكسد. مثلا. يشارك BHA و BHT مع خلات التوكوفيرول للحصول على مادة واقية جيدة لحلالات الفيتامينات المنحلة في الدسم.

٣-٢-٣- المواد الحافظة

تعرّضنا في بحث القطورات إلى دراسة بعض المواد الحافظة وبعض الشروط الواجب توفرها في هذه المواد لتكون فعالة في حفظ الشكل الصيدلاني من جهة، وجيدة التحمل من قبل المريض من جهة أخرى.

سنقتصر هنا على دراسة بعض الأمور التي تتعلق باستعمال المواد الحافظة في المحضرات الزرقية.

٣-٢-٣-١- الخصائص العامة للمواد الحافظة المستعملة في المحضرات الزرقية

يعتبر إعطاء المواد الحافظة عن الطريق الحشوي مشكلة حساسة، إذ يجب أن تتوفر في المواد الحافظة المستعملة في المحضرات الزرقية مجموعة من الخصائص التي تضمن فعاليتها في حفظ المحضرات من كل تلوث جرثومي من جهة، وعدم سميتها أو تحملها الجيد من قبل العضوية من جهة أخرى.

نوضح فيما يلي بعض هذه الخصائص:

- عدم تنافر المادة الحافظة مع أي مادة داخلة في تركيب المحضر (مواد فعالة، سواغات، مواد مساعدة). إذ إن فعالية المادة الحافظة يمكن أن تنقص أو تزول بتأثير المواد الداخلة في تركيب المحضر لصيدلاني وذلك: إما لترسب المادة الحافظة بشكل غير منحل وبالتالي غير فعال. وإما لتشكيل معقدات غير فعالة مع بعض المواد الموجودة في المحضر، خاصة المواد ذات الجزيئات الضخمة كعديد الببتيد عليكول مثلا.
- يجب أن تكون المادة الحافظة المستعملة فعالة في قيمة باهاء المحضر المراد حفظه من التلوث. أي أن تكون في تلك القيمة من الباهاء بشكلها غير المتشرد وهو الشكل الفعال من المادة الحافظة.

لذلك تكون المواد الحافظة المستعملة في الوسط الحامض (قيمة باهاء من ٥ إلى ٣ تقريبا)، من زمرة الحموض والفينولات حيث تكون قليلة التشرد في مثل هذه الشروط من قيمة الباهاء وتكون بالتالي فعالة.

أما في الوسط القريب من الاعتدال أو القلوي الخفيف، فتستعمل المركبات العضوية الزئبقية ذات الشحنة الموجبة (أملاح فنيل الزئبق)، ومشتقات الأمونيوم الرباعية، والمشتقات الأساسية الأخرى كالكلورهيكسيدين مثلا.

- يجب ألا تكون المادة الحافظة ممتزة من قبل المواد التي تكون بتماس معها، خاصة السدادات المطاطية والمواد اللدنة.

تمتاز بعض المواد المطاطية واللدنة، التي تصنع منها بعض الأوعية والملحقات المخصصة لحفظ المحضرات الزرقية، بامتزاز بعض المواد الحاوية عليها ومنها

المواد الحافظة. أو بتثبيت تلك المواد بشكل معقدات كما سنرى في بحث الأوعية الخاصة بالمحضرات الزرقية.

- يجب أن تكون المادة الحافظة ثابتة ليس فقط خلال صنع المحضر، وإنما أيضاً طوال مدة حفظه. كما يجب ألا تتأثر درجة انحلالها بصورة ظاهرة بتغيرات درجة الحرارة.
- يجب ألا تكون سامة أو أن تكون قليلة السمية خاصة فيما يتعلق بخصائصها الحالة للكريات الحمر.
- وبالطبع، يجب أن تتمتع بطيف تأثير واسع تجاه مختلف الجراثيم أو العضويات الدقيقة.

٣-٢-٣-٢- المواد الحافظة المستعملة في المحضرات الزرقية

سنستعرض فيما يأتي بإيجاز أكثر هذه العوامل استعمالاً:

الفينول

يستعمل الفينول بتراكيز تصل إلى ٠,٥ % في حفظ المحضرات الزرقية التي لا يتم تعقيمها بالحرارة. يكون الفينول أكثر فعالية في الوسط الحامض من الوسط القلوي، وتكون قيمة معامل توزع الفينول بين المواد المطاطية والماء بحدود ٢٥ / ٧٥. أي أن امتزازه من قبل المواد المطاطية لا يكون بكميات كبيرة جداً.

الكريزول

يستعمل الكريزول (ميتا كريزول) وخاصة الكلوروكريزول (باراكلوروميتاكريزول) في حفظ المحضرات الزرقية التي لا يتم تعقيمها بالحرارة بتراكيز تصل إلى ٠,٣ %. تمتاز تلك المواد بسهولة من قبل المواد المطاطية والنشاة. إذ إن معامل التوزع بين المواد المطاطية والماء يبلغ ٣٣ / ٦٧ بالنسبة للكريزول، و ٨٥ / ١٥ بالنسبة للكلوروكريزول.

لهذه المواد مساوئ الفينول نفسها المذكورة أعلاه.

الكلوربوتانول

يعتبر الكلوربوتانول من المواد الحافظة الفعالة. ويستعمل بتراكيز تصل إلى ٠,٥ %.

تتميز تلك المادة بأن تنافراتها قليلة، إلا أنها تتخرب بتأثير الحرارة خاصة في وسط معتدل أو قلوي. كما أنها سهلة الامتزاز من قبل المواد المطاطية.

يستعمل الكلوروبوتانول كعامل حافظ وحده أو بالمشاركة مع الغول البـــــنزيلي بتركـــيز ٠,٥ % من كل منهما.

المركبات العضوية الزئبقية

وهي من المواد الحافظة الفعالة جداً، تستعمل بتراكيز تتراوح بين ٠,٠٠٢ و ٠,٠٠٤%. منها ماهو موجب الشحنة (نترات أو بورات فنيل الزئبق)، تكون فعالة في وسط معتدل أو قلوي، ومنها ماهو سالب الشحنة (التيومرسال) تكون فعالة في وسط حامض.

لا تستعمل تلك المواد في حفظ المحضرات التي توصف بصورة متكررة.

استرات حمض باراهيدروكسي بنزونيك

تمتاز هذه المواد بكونها قليلة السمية إلا أن طيف تأثيرها يقتصر على الفطور والعفنات والجراثيم إيجابية الغرام.

تستعمل هذه المركبات بتراكيز تصل إلى ٠,١٥ %.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الرابع

الأوعية والملحقات المستعملة في تعبئة المحضرات الزرقية

٤- الأوعية المستعملة في تعبئة المحضرات الزرقية

من المؤكد أن ثبات المادة الدوائية، وبصورة خاصة المحافظة على كل خصائصها طوال مدة حفظها، مرتبط بصورة وثيقة بطبيعة الأوعية الحاوية عليها، وأن اختيار الأوعية المستعملة في التعبئة يعد من المشاكل الرئيسية خاصة فيما يتعلق بتعبئة المحضرات الزرقية.

لقد تبين في كثير من الحالات أن خصائص المحضرات الزرقية تتأثر بعدد من العوامل المرتبطة بالأوعية المستعملة في التعبئة، وبخصائص المواد التي تدخل في تركيب هذه الأوعية.

مثلاً:

- إن حلمهة أو تماكب بعض المواد الدوائية يمكن أن تحدث بتأثير القلوية التي تتركها بعض أنواع الزجاج إلى المحاليل التي تكون بتماس معها.
- إن تأكسد بعض المواد الفعالة يمكن أن يحدث بتأثير بعض المواد الحفازة (شوارد النحاس أو الحديد ...) التي يتركها الزجاج إلى المحاليل، أو التي تتركها بعض مكونات الملحقات المستعملة في التعبئة (مواد مطاطية)، كما يمكن أن يحدث التأكسد بتأثير الأكسجين الجوي الذي يمكن أن ينفذ من خلال الأوعية المصنوعة من بعض المواد اللدنة.

إن المحضرات الزرقية المائية المعبئة في أوعية مصنوعة من بعض المواد اللدنة النفوذة بخاصة لبخار الماء، يمكن أن تتركز خلال مدة حفظها وقد تصبح خطرة نتيجة لتبخر المذيب من خلال المادة اللدنة.

٤-١- الخصائص الواجب توفرها في الأوعية المستعملة في التعبئة

يمكن تلخيص الخصائص الرئيسية الواجب توفرها في الأوعية الحاوية على

المحضرات الزرقية بما يأتي:

١ - يجب أن تتمتع بمقاومة فيزيائية كافية، خاصة فيما يتعلق بمقاومتها للحرارة (حرارة التعقيم) ومقاومتها للصدمات.

٢- يجب أن تكون غير نفوذة لمكونات المحضرات الحاوية عليها، خاصة بالنسبة للسوائل (الماء مثلاً)، وذلك لتجنب تركيز المادة الفعالة خلال مدة حفظها بصورة تشكل خطراً على آخذها.

٣- يجب أن تحمي المادة الدوائية من العوامل الخارجية التي يمكن أن تؤثر فيها وتخربها خلال مدة حفظها (هواء، رطوبة، إشعاعات ضوئية).

٤- يجب أن تكون غير فعالة تجاه المحضرات التي تحويها، فالتأثير المتبادل (التأثر) بين الأوعية والمحتوى (حل، تفاعلات كيميائية)، يجب أن يكون ضئيلاً ما أمكن. مثلاً: انتقال بعض مكونات الأوعية إلى المحضرات التي تحويها، أو امتزاز بعض مكونات المحضرات من قبل الأوعية أو بعض ملحقاتها.

٥- يجب أن تكون ملائمة لتوزيع المحضرات الزرقية فيها ولأخذ هذه المحضرات منها عند استعمالها.

٦- يجب أن تكون خالية من كل سُمّيّة، كما يجب ألا تترك للمحضرات الحاوية عليها أي مادة سامة.

سندرس فيما يلي بإيجاز المواد الرئيسية المستخدمة عادة في تصنيع الأوعية أو ملحقات الأوعية المستعملة في تعبئة المحضرات الزرقية.

٤-٢- الزجاج والأوعية المصنوعة منه

٤-٢-١- الأوعية المصنوعة من الزجاج

يُستعمل في تعبئة المحضرات الزرقية بصورة عامة نوعان من الأوعية الزجاجية: الحبابات والزجاجات. فالحبابات عبارة عن أوعية مؤلفة بكاملها من الزجاج، ذات جدران رقيقة. يتم إغلاقها، بعد تعبئتها بالمحضر الزرقي، بواسطة صهر الزجاج. تتراوح سعة الحبابات بصورة عامة بين ١ و ٢٠ مل. وتكون بشكل اسطواني ممدود من طرفيه، أو يكون لها قعر مسطح وطرف ممدود واحد. يؤخذ محتوى الحبابة عند استعمال المحضر

الزرقي دفعة واحدة، مما يميزها عن بعض الأوعية التي يؤخذ محتواها على عدة دفعات (زجاجات متعددة المقادير).

أما الزجاجات فهي عبارة عن أوعية ذات جدران سميكة وفتحة واسعة نسبيا. يتم إغلاقها بعد التعبئة، بواسطة سدادات من مادة مطاطية أو لدنة.

يميز عادة نوعان من الزجاجات: الزجاجات الصغيرة التي لا تتجاوز سعتها بصورة عامة ٢٥ مل، وتسمى بالزجاجات متعددة المقادير حيث يمكن أخذ محتواها على عدة دفعات، وتكون مسدودة بسدادة أو بقرص من مادة مطاطية محاطة بغلاف من الألمنيوم.

والزجاجات الكبيرة التي تتراوح سعتها بين ١٠٠ و ١٠٠٠ مل، تخصص لاحتواء الدم ومختلف محاليل التروية، وتكون غالبا مدرجة، ومسدودة بقرص من مادة مطاطية مثبت بوساطة غلاف معدني مناسب.

يجب أن تتمتع المادة المطاطية التي تصنع منها السدادات بخصائص ميكانيكية وفيزيائية وكيميائية معينة، كأن تكون بقوة ومرونة كافيتين حتى تؤمن الإغلاق التام للزجاجة، وتسمح بإدخال إبرة المحقنة من خلالها بسهولة دون أن ينتج من ذلك تفتت المادة المطاطية، أو وجود تلك الأجزاء الصلبة في المحضر الزرقي، وما ينتج من ذلك من محاذير مرّ ذكرها في خصائص المحضرات الزرقية (انظر: ٢-٣-١) كما يجب أن ينمذ مكان دخول الإبرة بعد سحبها تلقائيا أو ذاتيا بحيث لا يسمح بأي اتصال للمحتوى مع الوسط الخارجي.

٤-٢-٢- الأنماط المختلفة للزجاج

٤-٢-٢-١- بنية الزجاج وتركيبه

على الرغم من التقدم الكبير الذي طرأ على صنع المواد اللدنة، يبقى الزجاج المادة الأمثل والأكثر ضمانا في حفظ الأشكال الصيدلانية السائلة وبصورة أخص المحضرات الزرقية.

لن نبحث هنا بالتفصيل في بنية وتركيب الزجاج، وإنما سنذكر بعض الأمور الأساسية التي لها علاقة بحفظ وثبات المحضرات التي تكون بتماس معه.

من الناحية الكيميائية، يمكن القول أن الزجاج عبارة عن سيليكات معقـــدة للصوديـــوم والكلسيوم تتمثل بالصيغة المجملة التالية:

$$(SiO_2)a \ . \ (Na_2O)b \ . \ (CaO)c$$

يضاف إليها مختلف العناصر كحمض البور، والباريت، وأكاسيد الرصاص، والألمنيوم والتوتياء، والمغنزيوم. إن وجود هذه العناصر في الزجاج بنسب مختلفة هو الذي يحـــدد الفروق بين أنواع الزجاج المختلفة.

إن المواد الأولية التي تدخل في صناعة الزجاج هـــي السـيليس (الرمـــل السيليســـي) وفحمات الصوديوم وفحمات الكلسيوم. إلى جانب هذه المواد يمكن إدخال بعـــض المـــواد الأخرى، إما لتسهيل الانصهار، أو لإعطاء أنواع الزجاج المختلفـــة صفاتـــها الخاصـــة، أو بقصد صنع الزجاج الملون.

للزجاج بنية وصفية تتكون بصورة رئيسية من SiO_4 بشكل رباعي الوجوه يكون فيـــه السيليسيوم في المركز، وتنتمي ذرات الأكسجين إلى اثنين من رباعي الوجوه.

يوجد في الشبكة غير المنتظمة التي تؤلف بنية الزجاج ثلاثة أنواع من الشوارد.

- الشوارد التي تشكل الشبكة خاصة الشوارد Si (قد تكون هذه الشوارد أحياناً B و P) التي ترتبط بالأكسجين بروابط ثابتة نسبياً.
- الشوارد التي تغير من صفات الشبكة والتي ترتبط بالأكسجين بروابط شاردية ضعيفة كشوارد: Ba, Ca, Na, K.
- شوارد يمكن أن تقوم بالدورين السابقين كشوارد: Fe, Ti, Al.

٤-٢-٢-٢- التغيرات التي تطرأ بتأثير بعض مكونات الزجاج

لا يمكن اعتبار الزجاج مادة غير فعالة، إذ إن ســـيليكات المعـــادن القلويـــة والقلويـــة الترابية، التي تتركب منها بشكل أساسي أنواع الزجاج الرئيسية، يمكن أن تعطى بتـــأثير المحاليل التي تكون بتماس معها، مجموعة من التفاعلات التي يمكن تصنيفها في زمرتين:

- تفاعلات تبادل الشوارد بين شوارد المحاليل الموجودة بتماس الزجاج وشوارد الزجاج (صودية، كلسية ...) المرتبطة بأكسجين الشبكة البنيوية للزجاج بروابط شاردية قليلة الثبات نسبيا.
- تفاعلات تخرب بنية الزجاج ناتجة من انشطار الروابط التي تجمع بين السيليسيوم وذرات الأكسجين. تزداد شدة هذا النوع من التفاعلات بخاصة بوجود المحاليل القلوية.

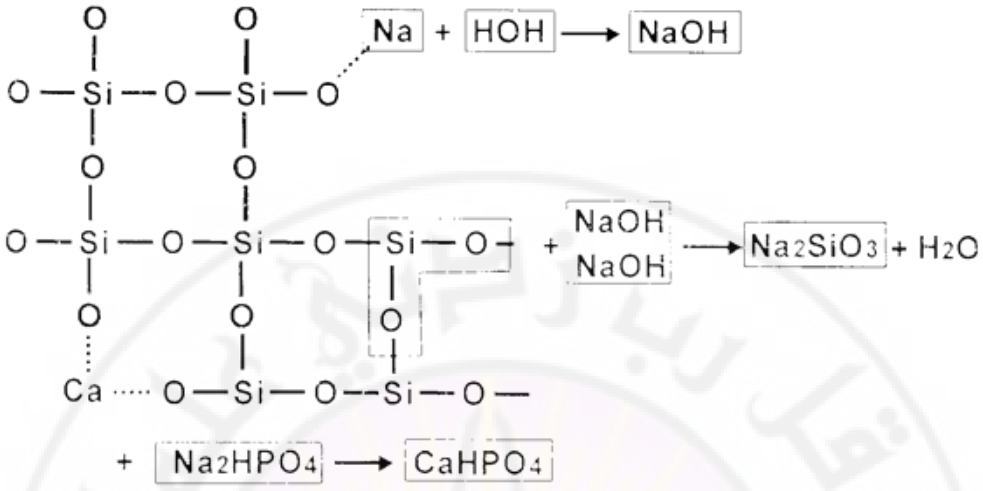
يظهر التأثير الواضح لتفاعلات المبادلة عندما تحتوي المحاليل المائية المعبأة في الأوعية الزجاجية مواد حساسة تجاه القلويات. إذ إن وجود كميات ولو كانت قليلة من القلوي في هذه المحاليل يمكن أن يؤدي إلى:

- ترسب الأسس الضعيفة من أملاحها (كلوريدرات البابافرين، كبريتات الستركنين ..).
- تصبن بعض المواد الفعالة من زمرة الأسترات مع ضياع في الفعالية الدوائية (اتروبين، كوكائين).
- تأكسد مختلف المواد الفعالة ذات الطبيعة الفينولية كالمورفين والادرنالين التي تكون سهلة التأكسد في وسط قلوي.

من جهة أخرى قد تكون تفاعلات المبادلة، في بعض الحالات الخاصة، سببا في جعل بعض المحضرات الزرقية خطرة نتيجة تشكل بعض الأملاح المعدنية غير المنحلة وترسب هذه الأملاح. مثلا، في حالة الحلالات الزرقية الحاوية على فسفات ثنائية الصوديوم المستعملة لإعادة التوازن الحمضي - القلوي للدم، والمعبأة في أوعية من الزجاج الغني بالكلسيوم، يحدث تفاعل المبادلة بين شوارد الكلسيوم في الزجاج و شوارد الصوديوم الموجودة في المحلول مما يؤدي إلى ظهور راسب من فسفات الكلسيوم المتشكلة (انظر الشكل ٨).

يحدث تفاعل مبادلة مشابه للتفاعل السابق مع الحلالة الحاوية على فحمات الصوديوم. إذ يتكون راسب نتيجة تشكل فحمات الكلسيوم غير المنحلة.

وبما أن وجود أجزاء صلبة في المحضرات الزرقية، المعطاة عن طريق الوريد، لا يخلو من الخطر وقد يؤدي إلى ظهور حوادث الصدمة لدى المريض، كان من الضروري الانتباه بخاصة عند تعبئة مثل هذا النوع من الحلالات الزرقية في أوعية زجاجية، وانتخاب زجاج جيد لا يحوي إلا على أقل كمية ممكنة من الكلسيوم.



الشكل (٨)

قد تكون المحاليل القلوية سببا في حدوث تفاعلات أكثر عمقا، تفاعلات تؤثر في بنية الزجاج فتخربها، وذلك بتأثيرها في الروابط بين السيليسيوم والأكسجين. هذا النوع من التفاعلات يترافق عالبا مع ظهور أجزاء دقيقة ذات قطر وسطي يتراوح بين ٢٠ و ٣٠ مكرومتر تتكون بشكل أساسي من السيليس (انظر الشكل ٨).

كما أشرنا أعلاه، فإن تشكل مثل هذه الأجزاء الصلبة غير المنحلة في الحلالات المعطاة عن طريق الوريد قد يكون سببا في ظهور حوادث الصدمة. لذلك كان من الضروري انتخاب زجاج يتمتع بدرجة مقاومة عالية. أو أن يعالج الزجاج مسبقا بالطريقة المناسبة.

تحدث التفاعلات السابق ذكرها، والناتجة بتأثير بعض مكونات الزجاج، بخاصة بوجود المحاليل المائية. تكون هذه التفاعلات أقل شدة بكثير عندما يكون الزجاج بتماس المذيبات العضوية أو المواد الجافة (مساحيق) أو الأشكال نصف الصلبة كالمراهم مثلا.

٤-٢-٢-٣- أصناف الزجاج المستعملة في تعبئة المحضرات الزرقية

رأينا أن للزجاج أنواعا كثيرة بحسب العناصر التي تدخل في تركيبه. إلا أن الأنواع المستعملة في تعبئة الأشكال الصيدلانية وبخاصة المحضرات الزرقية محدودة. فأصناف

الزجاج المستعملة في تعبئة المحضرات الزرقية هي الصنف الأول والصنف الثاني والصنف الثالث.

فالزجاج من الصنف الأول، والمسمى عادة لزجاج المعتدل، عبارة عن زجاج بوريكي - سيليسي يتميز باحتوائه على نسبة قليلة من القلوي (أقل من ١٠ %) وبنسبة مرتفعة نسبياً من بلا ماء حمض البور (٥ - ١٢ %) ومن الألومين (٣ - ٦ %).

والزجاج من الصنف الثاني عبارة عن زجاج سيليسي - صودي قريب جداً من تركيب الزجاج من الصنف الثالث إلا أنه يطبق على سطحه، الذي سيكون يتماس مع المحاليل، بعض المعالجات الخاصة. لذلك يدعى هذا الصنف الزجاج المعالج. وتجرى المعالجات إما:

لتغيير التوتر السطحي لسطح الزجاج، وذلك لتسهيل سيلان المحتوى على جدران الوعاء ومنع التصاق المحاليل على الجدران، وبالتالي لتلافي ضياع قسم من المحضر، خاصة فيما يتعلق بمحضرات المواد عالية الثمن كالمضادات الحيوية مثلاً.

يمكن تحقيق ذلك بطلي سطح الزجاج بالسيليكون باتباع طرائق خاصة.

من الجدير بالملاحظة أن طلي سطح الزجاج بالسيليكون لا يقلل من تفاعلات المبادلة المشار إليها سابقاً (٤-٢-٢-٢).

- أو لزيادة المقاومة الميكانيكية للزجاج خاصة مقاومته للصدمات.

يتم ذلك بوسائل متعددة كإحاطة السطح الخارجي للوعية بطبقة أو بغلاف من مادة لدنة (عديد الاتيلين مثلاً)، أو ارداذ السطح بمحلول أحد أملاح التيتان ثم التسخين لدرجات عالية من الحرارة.

- أو لزيادة المقاومة المائية للزجاج (تقدر تلك المقاومة بمقدار القلوية التي يتركها الزجاج للماء الذي يكون يتماس معه في شروط محددة. إذ كلما كانت القلوية قليلة كانت المقاومة المائية للزجاج عالية).

والزجاج من الصنف الثالث هو عبارة عن زجاج سيليسي - كلسي صودي ذي مقاومة متوسطة.

أما الزجاج الملون فيستعمل في تعبئة المحضرات الحساسة لتأثير الضوء، وبصورة خاصة لتأثير الإشعاعات ذات الأمواج القصيرة.

من الناحية العملية، يستعمل لتعبئة المحضرات الحساسة تجاه الضوء زجاج بلون بني. حيث يكون قليل النفوذ جداً للإشعاعات الضوئية التي تقل أطوال موجاتها عن ٤٥٠ نم. يمكن الحصول على مثل هذا النوع من الزجاج بإدخال بعض العناصر كأكاسيد الحديد أو المنغنيز ...

يستعمل الزجاج من الصنفين الأول والثاني في تعبئة المحضرات الزرقية المائية. إن انتخاب أحد هذين الصنفين يتعلق بطبيعة المواد الفعالة الداخلة في تركيب المحضرات، وبالخصائص الفيزكيميائية لهذه المحضرات.

تخصص الأوعية المصنوعة من الزجاج ذي الصنف الثالث لتعبئة المحضرات الزرقية السائلة التي لا يحتوي سواغها على الماء، ولتعبئة المساحيق التي تحل في السواغ المناسب عند الاستعمال.

لا يمكن إعادة استعمال الأوعية الخاصة بالمحضرات الزرقية مرة ثانية إلا في حالة الزجاجات المصنوعة من الزجاج ذي الصنف الأول.

٤-٣- المواد اللدنة والأوعية والملحقات المصنوعة منها

تصنع من المواد اللدنة (البلاستيكية) مختلف الأوعية المستعملة في تعبئة الأدوية وبخاصة المحضرات الزرقية. فهناك الزجاجات التي تكون بقوام صلب، والأوعية نصف الصلبة أو المرنة المخصصة لتعبئة محاليل التروية أو الدم. كما تصنع من المواد اللدنة مختلف الملحقات كتلك التي يمكن أن تستعمل في إغلاق الأوعية أو المستعملة في صنع الأنابيب الملحقة بالأوعية الحاوية على محاليل التروية.

٤-٣-١- بنية المواد اللدنة وتركيبها

كما هو الحال في الزجاج، فإننا سنأخذ فكرة موجزة عن بنية المواد اللدنة وتركيبها لنستطيع تفسير التفاعلات المتبادلة التي تحدث بين هذه المواد والمحضرات التي تكون بتماس معها.

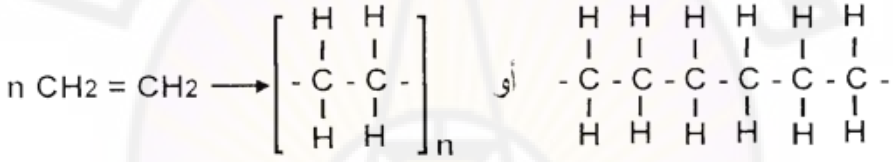
٤-٣-١-١- بنية المواد اللدنة

المواد اللدنة عبارة عن جزيئات ضخمة بوزن جزيئي مرتفع يتراوح، بعامة، بين ٥٠٠٠٠ و ٥٠٠٠٠٠ تقريبا. وتحضر غالبا من تكوثر، أو تكاثف، أو اضافة وحدات أساسية ذات بنية أبسط بكثير من المواد الناتجة منها.

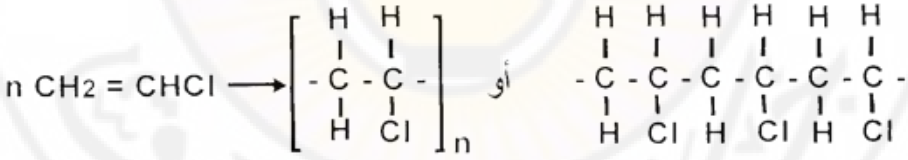
عندما تكون الوحدات الأساسية التي تتألف منها المادة اللدنة متماثلة تكون بصدد ما يسمى بالتكوثر المتجانس.

والجزيئات الضخمة الناتجة تسمى مكاثير متجانسة. من هذه الزمرة نذكر:

عديد الاتيلين:

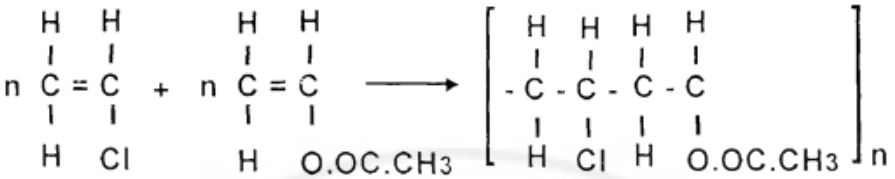


وعديد كلور الفينيل:

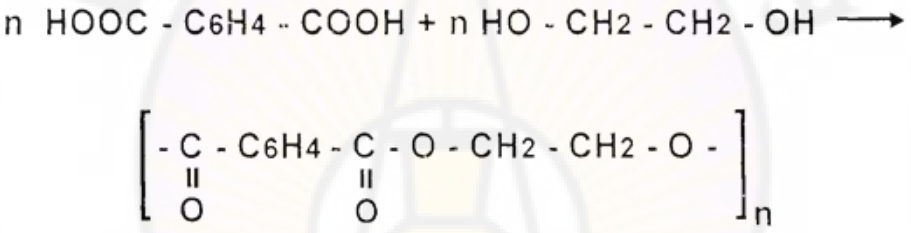


في تفاعلات التكوثر هذه، تنفتح الروابط غير المشبعة الموجودة في الوحدات الأساسية بتأثير بعض العوامل كالحرارة والضغط والإشعاعات المؤينة وبعض العوامل الحفازة التي يمكن أن تبقى كشوائب في المكاثير الناتجة.

عندما تكون الوحدات الأساسية التي تشكل الجزيئات الضخمة مختلفة تكون بصدد ما يسمى بالتكوثر المشارك والمادة الناتجة تسمى مكاثير مشاركة. كما هو الحال في المكاثير المشاركة لكلور وخلات الفينيل:



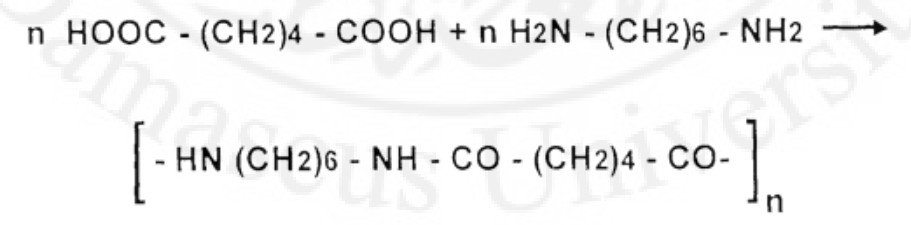
أما التكاثف المتعدد فهو عبارة عن طريقة لاصطناع الجزيئات الضخمة توجب تدخل مختلف التفاعلات الكيميائية التي تحدث بين نوعين من الجزيئات ثنائية الوظيفة أو بين وظيفتين مختلفتين من الجزيء نفسه. كما هو الحال في التفاعل الذي يحدث بين ثنائيات الحمض وثنائيات الغول لتشكيل عديد الاستر:



عديد فتالات الغليكول

يحدث التكاثف المتعدد أيضا من التفاعل بين ثنائيات الحمض وثنائيات الأمين لإعطاء عديد الأميد.

مثلاً، ينتج النيلون أو عديد الأميد ٦: ٦ من تكاثف حمض الأديبي وهكزامثيلين دى أمين:



من الممكن أن يحدث التكاثف أيضاً اعتباراً من جزيء واحد ثنائي الوظيفة. كما هو الحال في الحموض الأمينية.

مثلاً، ينتج الريلسان أو النيلون ١١ من تكاثف الحمض الأميني الحاوي على ١١ ذرة من الفحم:

$$n\ H_2N - (CH_2)_{10} - COOH \longrightarrow$$

$$\left[- HN\ (CH_2)_{10} - CO - NH - (CH_2)_{10} - CO - NH - \right]_n$$

لا تتطلب مثل هذه التفاعلات بصورة عامة استعمال حفازات عضوية كالتي تستعمل في تفاعلات التكوثر. مما يجعل هذه المواد أقل احتواء على الشوائب التي يمكن أن تؤثر في المحضرات المعبأة في الأوعية المصنوعة منها.

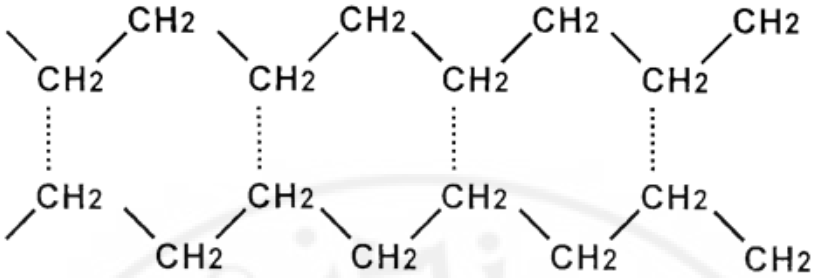
من الجدير بالملاحظة أن الوحدات الأساسية التي تؤلف الجزيئات الضخمة قد تكون ثلاثية الوظيفة، وبالتالي فإن الجزيئات الضخمة التي تتشكل منها تمتد في كل الاتجاهات، أي يكون لها ثلاثة أبعاد كما هو الحال في المواد المسماة فينوبلاست ومثالها الرئيسي الباكليت.

وتنتج تفاعلات الإضافة المتعددة من إضافة الأغوال أو الأمينات أو الحموض إلى أكسيد الاتيلين:

$$(CH_2 - O_2 - CH_2) + HO - R \rightarrow HO - CH_2 - CH_2 - O - R$$

يمكن أن تكون الجزيئات الضخمة التي تؤلف المواد اللدنة بشكل خطي أو صفيحي أو ثلاثية الأبعاد، حيث تختلف صفاتها الخاصة تبعاً لذلك اختلافاً كبيراً.

فالجزيئات الضخمة الخطية، والمسماة أيضاً وحيدة البعد، تتألف بصورة عامة من سلسلة فحمية تشكل ذرات الفحم فيها خطاً متعرجاً منتظماً بزاوية رأسية تساوي ١٠٩°٥. وتكون السلاسل الفحمية متوازية ويرتبط بعضها مع بعض بروابط ضعيفة من نوع قوى فان درفال:



تشكل ذرات الفحم في الجزيئات الضخمة صفيحية الشكل أو ثنائية البعد سطوحاً متوازية في اتجاه واحد من الفراغ يرتبط بعضها مع بعض بقوى من نوع قوى فان درفال. من هذه الزمرة نذكر البروتينات الصفيحية وبشكل خاص الكيراتين والكولاجين ... ولا تعرف مواد من هذا النمط تحضر بالاصطناع.

أما الجزيئات الضخمة ثلاثية الأبعاد أو متعددة الفروع، فهي عبارة عن جزيئات تمتد في اتجاهات الفراغ الثلاثة. ويكون ارتباط ذرات الفحم بعضها مع بعض قوياً (دون أن يكون هناك نوع من الروابط الضعيفة كتلك التي توجد في النوعين المذكورين سابقاً)، مما يكسبها خصائص مختلفة جداً عن خصائص المواد المكونة من جزيئات وحيدة أو ثنائية البعد إذ تكون بصورة عامة ذات قساوة كبيرة وغير قابلة للانصهار.

تنتمي إلى هذه الزمرة من المواد الراتينات التي تتصلب بالحرارة والناتجة من تفاعلات التكاثف المتعدد كالبنكليت.

تصنف المواد اللدنة عادة في زمرتين كبيرتين وذلك بحسب تأثرها بارتفاع درجة الحرارة:

المواد التي تلين بالحرارة والمواد التي تتصلب بالحرارة.

تتألف المواد التي تلين بالحرارة غالباً من جزيئات ضخمة خطية ناتجة، كما رأينا سابقاً، من تفاعلات التكوثر أو التكاثف المتعدد. تمتاز هذه المواد بلدونة كبيرة خاصة بتأثير الحرارة. إذ يمكن لجزيئات هذه المواد أن تنزلق بالنسبة لبعضها البعض وباتجاه مواز لمحورها بسبب ضعف الروابط المعترضة التي تربط بينها (روابط هيدروجين أو روابط من نوع قوى فان درفال). تضعف هذه الروابط بخاصة بتأثير الحرارة. لذلك فإن ارتفاع درجة الحرارة يعمل على تقطيعها بحيث يمكن إعطاء هذه المواد الشكل المرغوب

فيه. عند التبريد تعود الروابط إلى وضعها السابق مع محافظة تلك المواد على الشكل الجديد المعطى لها.

يمكن الاستفادة من هذه الخاصة في المواد اللدنة التي تلين بالحرارة في صنع مختلف الأوعية والأدوات والملحقات المستعملة في التعبئة.

من المواد التي تنتمي إلى هذه الزمرة نذكر:

- عديد الاتيلين، وعديد البروبيلين، وعديد الستيرين.
- مشتقات الفينيل: عديد كلور الفينيل، وعديد غول الفينيل، وعديد خلات الفينيل.
- مكاثير الاكريليك التي تمتاز بشفوفيتها الجيدة بحيث يمكن استعمالها في بعض مواضع استعمال الزجاج.
- عديد الأميد: النيلون ١١ أو الريلسان، والنيلون ٦ أو البيرلون ....
- مكاثير الفلور التي تمتاز بمقاومتها لتأثير العوامل الكيميائية وللحرارة، كما أنها أقل نفوذاً للغازات ولبخار الماء. أشهرها التيفلون والهوستافلون.
- مشتقات السلولوز: وأشهرها السلوفان، واسترات السلولوز خاصة خلات، وبروبيونات السلولوز.
- عديد الاستر ومنها عديد فتالات الغليكول أو ميلار.

تمتاز المواد اللدنة التي تتصلب بالحرارة بقساوتها الكبيرة وبعدم تأثرها بارتفاع درجة الحرارة، وعدم قابليتها للانصهار، مع ملاحظة تفحم بعضها في درجات حرارة أعلى من ٣٠٠°. كما أنها تمتاز بعدم انحلالها في عدد كبير من المذيبات.

تعزى هذه الخصائص إلى أن تفاعلات التكاثف المتعدد التي تعطي هذه الجزيئات الضخمة تنشط بالحرارة لإعطاء جزيئات ضخمة ذات بنية ثلاثية الأبعاد حيث يزداد ارتباطها بارتفاع درجة الحرارة. من المواد التي تنتمي إلى هذه الزمرة نذكر المواد المسماة أمينوبلاست (تكاثف بولة - فورمول)، والمواد المسماة فينوبلاست (تكاثف فينول - فورمول) كالباكليت.

تكون هذه المواد بعامة سهلة العطب. لذلك يضاف إليها بعض المواد التي تزيد من مقاومتها الميكانيكية.

٤-٣-١-٢- تركيب المواد المدنة (المواد الإضافية)

نادراً ما تصنع الأوعية والأدوات من المواد المدنة النقية المؤلفة من المكاثير السابق ذكرها، إنما يضاف إلى تلك المواد عدد من المواد الإضافية بقصد تغيير بعض خصائصها أو إكسابها بعض الخصائص الجديدة، لتصبح أكثر ملاءمة لصنع الأوعية المرغوب فيها، وتملك هذه الأوعية الخصائص الموافقة لحفظ مختلف المحضرات المعبأة فيها.

سنستعرض فيما يأتي بإيجاز أهم المواد الإضافية التي تدخل في تركيب المواد المدنة:

٤-٣-١-٢-١- المواد المهيكلة أو المواد الملدنة

لا تكون بعض المواد المدنة (كمشتقات السلولوز ومشتقات الفينيل خاصة عديد كلور الفينيل)، بالحالة النقية، مدنة بصورة كافية، لذلك يضاف إليها بعض المواد الإضافية التي تسمى بالمواد المهيكلة أو الملدنة حتى يتم صنع الأوعية أو الأدوات في شروط جيدة.

إما أن تكون المواد الملدنة عبارة عن مذيبات ثابتة تعطى مع جزيئات المكاثير نواتج تكون فيها سلاسل الجزيئات بعيدة بعضها عن بعض بشكل يقلص من التجاذب فيما بينها، مما يضفي على المادة بعض الليونة.

وإما أن تكون تلك المواد عبارة عن مواد تتوضع بين سلاسل جزيئات المكثور بحيث تخفف من التأثر بين هذه السلاسل.

يجب أن يتوفر في المواد الملدنة بعض الخصائص التي نذكر منها:

- أن تكون بدرجة غليان مرتفعة، أي أن تكون قليلة التطاير لتجنب أي تبخر أو نزوح.
- عدم انتقالها إلى المحضرات المعبأة في الأوعية التي تدخل في تركيبها.
- أن تكون ثابتة تجاه الحرارة والضوء.
- عدم تنافرها مع المكثور الموجودة فيه.
- عدم قابليتها للاشتعال.
- ألا تكون ضارة أو سامة.

من أكثر المواد المستعملة لهذا الغرض نذكر: استرات حمض الفتالي كفتالات الذي بوتيل، وفتالات الذي اوكتيل، وفتالات الذي أثيل هكزيل.

٤-٣-١-٢-٢- المواد المثبتة

وهي المواد التي تضاف لحماية المكثير من تأثير الحرارة في أثناء تحويلها إلى الأوعية أو الأدوات المطلوب صنعها. وأيضاً لحماية هذه الأوعية أو الأدوات من تأثيرات الحرارة والتأكسد والإشعاعات الضوئية. تلك العوامل التي يمكن أن تسبب تخرب المادة اللدنة وتغير خصائصها.

تستعمل المثبتات بخاصة في حالة مشتقات الفينيل ولاسيما عديد كلور الفينيل: من المثبتات المستعملة لحماية عديد كلور الفينيل نذكر:

- أملاح القونياء وأملاح المعادن القلوية - الترابية كشحمات القونياء وغارات القونياء وشحمات الكلسيوم وشحمات الماغنيزيا ....
- مثبتات عضوية مختلفة تستعمل وحدها أو بالمشاركة بعضها مع بعض.

٤-٣-١-٢-٣- مضادات التأكسد

لا تستطيع المواد المثبتة السابق ذكرها أن تمنع دائما حدوث بعض التفاعلات التي تؤثر في المادة اللدنة وخاصة تفاعلات التأكسد. تحدث هذه التفاعلات بخاصة في مكاثير عديد كلور الفينيل، وعديد البروبيلين، وعديد الاتيلين. وإن كانت المكاثير الأخيرة أكثر ثباتاً من مكاثير عديد كلور الفينيل.

أكثر مضادات التأكسد استعمالاً هي المشتقات الفينولية خاصة بوتيل هيدروكسي تولوين، وبوتيل هيدروكسي أنيزول (BHA ،BHT).

٤-٣-١-٢-٤- المواد المزلقة

تضاف المواد المزلقة لتسهيل تصنيع المواد اللدنة بشكل مسحوق من جهة (مزلقات داخلية)، ولتسهيل نزع الأوعية أو الأدوات المصنوعة من قوالبها من جهة أخرى (مزلقات خارجية). من المزلقات الداخلية نذكر أملاح الحموض الدسمة (شحمات أو غارات الكلسيوم أو القونياء أو الماغنيزيا). ومن المزلقات الخارجية نذكر الحموض الدسمة والزيوت المعدنية أو النباتية والشموع وعديد اتيلين غليكول والسيليكونات السائلة.

٤-٣-١-٢-٥- المواد الماصة للأشعة فوق البنفسجية

تضاف هذه المواد لغرضين رئيسين:

الأول حماية المواد اللدنة من تأثير الإشعاعات ذات الأمواج القصيرة التي تشكل أحد العوامل الحفازة في تنشيط تفاعلات التأكسد. والثاني حماية مكونات محتوى الأوعية إذا كانت تلك المكونات حساسة تجاه الضوء (فيتامينات، مواد سهلة التأكسد).

من المواد الماصة للأشعة فوق البنفسجية والمستعملة في هذا المجال نذكر: مشتقات البنزوفينون وأسترات حمض الصفصاف واسترات الريزورسينول ....

٤-٣-١-٢-٦- المواد المالئة أو الحشوة

وهي عبارة عن مواد صلبة تضاف عادة إلى المواد اللدنة التي تتصلب بالحرارة والتي تتصف بضعف مقاومتها للمؤثرات الميكانيكية. وأحيانا إلى المواد اللدنة التي تلين بالحرارة، لزيادة مقاومتها الميكانيكية من جهة ولإنقاص كلفتها من جهة أخرى.

إن المواد التي تضاف لهذا الغرض عديدة ومتنوعة. نذكر منها:

- طحين الخشب الذي يضاف إلى الفينوبلاست (باكليت).
- السلولوز الذي يضاف غالبا إلى الأمينوبلاست.
- السيليس أو السليسيكات (كاولان، تالك ....).

فحمات الكلسيوم او أكسيد التيتان المستعملان أيضا كمواد صباغية.

- مسحوق الألمنيوم ....

٤-٣-١-٢-٧- الأصبغة والملونات

فالأصبغة، التي تمتاز بعدم انحلالها في المادة اللدنة، عبارة عن مادة معدنية أو عضوية.

من الأصبغة المعدنية المستعملة: أكسيد التيتان، أكسيد الحديد، فحمات الكلسيوم ...

من الأصبغة العضوية: مشتقات الديازونيك ذات الوزن الجزيئي المرتفع، والمشتقات الأنتراكينونية.

أما الملونات فيجب أن تكون، على العكس، منحلة في المادة اللدنة لإعطائها اللون الشفاف. كما يجب أن تكون مقاومة للحرارة ولمختلف العوامل الكيميائية ومن ضمن الملونات المسموح باستعمالها.

هـ-٤-٣-٢- خصائص المواد اللدنة

سنوجز فيما يأتي أهم الخصائص التي لها علاقة مباشرة باستعمال المواد اللدنة في تعبئة المواد الصيدلانية وعلى الأخص المحضرات الزرقية. كالخصائص المتعلقة بمقاومة المادة اللدنة للحرارة، ومدى نفوذيتها للغازات وبخار الماء وبعض المذيبات ، ونفوذيتها للإشعاعات الضوئية وعلى الأخص الإشعاعات ذات الأمواج القصيرة، وامتزازها لبعض المواد الفعالة أو المساعدة الموجودة بتماسها، وتأثر المواد المعبأة ببعض مكونات المادة اللدنة، وتخرب المادة اللدنة بتأثير المواد الموجودة بتماسها خلال مدة حفظها...

٤-٣-٢-١- مقاومة المادة اللدنة لتأثير الحرارة

تبرز أهمية هذه الخاصة في المادة اللدنة عندما تصنع منها الأوعية التي تتعرض للحرارة وبخاصة الأوعية التي ستخضع بصورة إجبارية لعملية التعقيم بالحرارة الرطبة أو الجافة. إذ يجب أن تكون المادة اللدنة التي تصنع منها مثل هذه الأوعية مقاومة لتأثير درجات الحرارة التي يتم فيها التعقيم دون أن تلين أو يتغير شكلها أو تتفجر بتأثير الضغط الذي يسببه محتواها.

من المواد اللدنة المقاومة لتأثير الحرارة مشتقات الفلور (التيفلون و اليوستافلون)، وعديد الأميد (الريلسان) المستعملة في صنع المحاقن، وعديد الاتيلين ذو الكثافة المرتفعة المستعمل في صنع الأوعية الصلبة أو الأوعية المرنة المخصصة لتعبئة محاليل الحقن. أما في مكائير عديد الاتيلين ذي الكثافة المنخفضة، وغيرها من المكائير التي لا تقاوم تأثير الحرارة، فلا يمكن استعمالها لصنع الأوعية التي ستتعرض لدرجات حرارة قريبة أو أعلى من ١٠٠°م.

٤-٣-٢-٢- نفوذية المادة اللدنة للغازات ولأبخرة الماء والمذيبات

من المحاذير الرئيسية لاستعمال المواد اللدنة في تعبئة المحضرات الزرقية نفوذيتها للغازات ولأبخرة الماء في الاتجاهين. أي من داخل الأوعية إلى خارجها ومن الوسط المحيط إلى داخل الأوعية. تلك الخاصة التي يمكن أن تكون سببا في حدوث مختلف التغيرات في المحضرات المعبأة، كتركز الحلالات المائية نتيجة لتبخر الماء من خلال الأوعية، وتخرب المواد سهلة التأكسد نتيجة لنفوذ الأكسجين من الوسط الخارجي إلى المحتوى من خلال الأوعية.

٤-٣-٢-٢-١- نفوذية المادة اللدنة لبخار الماء

تتأثر نفوذية المادة اللدنة لبخار الماء بعدد من العوامل التي نوجز فيما يأتي أهمها:

١- تأثير بنية المادة اللدنة

إذ إن نفوذية المادة اللدنة لبخار الماء ترتبط إلى حد كبير ببنية هذه المادة. فالمادة اللدنة ذات البنية المتناظرة تكون أقل نفوذية. إضافة إلى ذلك تتأثر النفوذية بوجود مجموعات محبة للماء أو محبة للدسم في تركيب المادة اللدنة. فوجود مجموعات (OH) يزيد من نفوذية المكثور لبخار الماء. على العكس فإن إدخال هذه المجموعات القطبية في المادة اللدنة يقلل من نفوذيتها لأبخرة المذيبات اللاقطبية كالعطور مثلا.

٢- تأثير درجة تبلور المادة اللدنة

يقال عن المادة اللدنة أنها بلورية عندما تكون سلاسل جزيئاتها متوازية. وترتبط درجة تبلور المادة اللدنة بنسبة ما يكون في بنيتها من سلاسل متوازية.

تختلف درجة تبلور بعض المواد اللدنة كثيراً وذلك بحسب شروط العمل المطبقة في أثناء تحضير المكثور. وتختلف تبعاً لذلك نفوذية المادة اللدنة.

فعديد الاتيلين ذو الكثافة المرتفعة، الذي يتصف بدرجة تبلور عالية، يكون قليل النفوذية بخلاف عديد الاتيلين ذي الكثافة المنخفضة الذي يتصف بنفوذية أكبر بسبب انخفاض درجة التبلور فيه.

من الجدير بالملاحظة أن درجة تبلور المادة اللدنة، وبالتالي نفوذيتها، قد تختلف عند تعرض هذه المادة للحرارة، مما يوجب أخذ ذلك بالاعتبار عند تعريض المادة اللدنة للحرارة خاصة في أثناء التعقيم.

٣- تأثير ثخانة الأوعية والمسام الدقيقة

من المعروف أن نفوذية المادة اللدنة تزداد كلما نقصت ثخانتها، حتى إنه تظهر فيها عندما تكون بثخانة قليلة، مسامات دقيقة جدا تؤثر بشكل كبير في درجة النفوذية. علاوة على ذلك فإن تلك المسام المجهرية قد تكون سببا في حدوث تلوث جرثومي، كما في حالة الأكياس الرقيقة المخصصة لاحتواء بعض الأدوات المعقمة كالمحاقن المعقمة، أو الأكياس المخصصة لاحتواء محاليل التروية.

٤- تأثير المواد الداخلة في تركيب المادة اللدنة

يمكن القول بعامة أن إضافة المواد المهيكلة أو الملدنة، التي تعمل على إبعاد سلاسل جزيئات المادة اللدنة بعضها عن بعض تجعل المادة اللدنة أكثر نفوذية.

مع ذلك فإن تأثير المواد المضافة في نفوذية المادة اللدنة زيادة أو نقصانا يرتبط بطبيعة هذه المواد المضافة خاصة فيما يتعلق بخصائصها المحبة للماء أو المحبة للدسم.

مثلا، تكون صفائح استوفتالات السلولوز، التي يدخل في تركيبها فتالات الدي اتيل (مادة محبة للدسم) كمادة مهيكلة، ذات نفوذية قليلة لبخار الماء، بينما تكون الصفائح الحاوية على الدي استيل (مادة مهيكلة محبة للماء) أكثر نفوذية بكثير.

أما المواد المالئة فتنقص غالبا من النفوذية. كإنقاص نفوذية عديد كلور الفينيل لبخار الماء عند إضافة التالك .....

٥- تأثير الحرارة

إن ارتفاع درجة الحرارة يزيد من نفوذية الأوعية المصنوعة من المواد اللدنة. وذلك بسبب الضغط الذي تحدثه أبخرة المحاليل المعبأة في هذه الأوعية.

إلا أن شدة تأثير ارتفاع درجة الحرارة في النفوذية يختلف باختلاف طبيعة المادة اللدنة. يعود ذلك إلى أن نفوذية المادة اللدنة لبخار الماء تتعلق بدرجة انحلال بخار الماء في تلك

المادة وبعامل النفوذ أو الانتشار.

٦- تأثير درجة رطوبة الجو

بما أن شدة التبادل الغازي بين طرفي جدران الأوعية المصنوعة من المادة اللدنة (الوسط الداخلي للأوعية والوسط الخارجي)، ترتبط بضغط الأبخرة في كل طرف، من الطبيعي أن يكون للرطوبة النسبية في الوسط المحيط دور مهم في نفوذية الأوعية اللدنة، سواء من داخل هذه الأوعية إلى خارجها أو العكس، وذلك حسب قيمة ضغط الأبخرة المطبق في كل طرف. فالتبخر الكبير نسبياً للمحاليل المعبأة في أوعية لدنة عندما تكون هذه الأوعية موجودة في جو جاف، يتناقص تدريجيا وبشكل ملحوظ كلما زادت رطوبة الهواء النسبية، وأصبح ضغط بخار الماء في الوسط الخارجي متوازناً مع الضغط الموجود في داخل الأوعية.

يمكن الحد من نفوذية الأوعية المصنوعة من مادة لدنة باتباع ما يسمى بالتغليف المضاعف. كما هو الحال في أكياس عديد كلور الفينيل، النفوذة لبخار الماء والمخصصة لحفظ محاليل التروية، المغلفة بمادة عديد الاتيلين.

٤-٣-٢-٢-٢- نفوذية المادة اللدنة للغازات ولأبخرة المذيبات

تشبه العوامل التي تؤثر في نفوذية المادة اللدنة للغازات ولأبخرة المذيبات الطيارة ولمختلف العطور تلك التي تؤثر في نفوذيتها لبخار الماء.

يمكن القول بصورة عامة، أن المواد اللدنة ذات الخصائص القطبية المسيطرة التي تتصف بنفوذيتها لبخار الماء، مثل عديد كلور الفينيل وعديد الأميد، هي التي تكون أقل نفوذية للغازات (أكسجين، أزوت، بلا ماء الفحم). بينما تكون المواد ذات الخصائص اللاقطبية كمركبات عديد الاتيلين شديدة النفوذية نسبيا لهذه الغازات.

تنطبق الحالة نفسها بالنسبة لنفوذية المواد اللدنة للعطور وللمواد الطيارة.

٤-٣-٢-٣- نفوذية المادة اللدنة للإشعاعات الضوئية

رأينا سابقاً أن الإشعاعات الضوئية وبخاصة ذات الأمواج القصيرة، تعد من العوامل

الحفازة التي تنشط تفاعلات التأكسد الذاتي (انظر: ٣-٢-٢-١)، وأنه من الضروري حماية المواد الفعالة الحساسة من التعرض لهذه الإشعاعات (انظر: ٣-٢-٢-٢-٣)، وأن الزجاج الملون يمكن أن يفي بهذا الغرض إلى حد كبير (انظر: ٤-٢-٢-٣). إن نفوذية المواد اللدنة للإشعاعات الضوئية تشبه بعامة نفوذية الزجاج غير الملون (ماعدا بعض أنواع عديد الاتيلين التي تكون نفوذيتها قليلة بسبب درجة تبلورها العالية)، وبالتالي كان من الضروري حماية المواد الفعالة الحساسة تجاه هذه الإشعاعات إذا كانت محفوظة في أوعية من مواد لدنة معينة.

كما هو الحال في الزجاج الملون، فإن تلوين المادة اللدنة أو تعتيمها يكفي بعامة لإكسابها قدرة كافية لحماية محتوياتها من المواد الفعالة الحساسة لتأثير الإشعاعات الضوئية.

لهذا الغرض تضاف إلى المادة اللدنة في أثناء صنعها بعض المواد الصباغية أو الملونات (انظر ٤-٣-١-٢-٧). كأكسيد التيتان الذي يضاف مثلا إلى خلات السلولوز أو عديد كلور الفينيل المستخدمة في صنع الصفائح المخصصة لتعبئة التحاميل.

٤-٣-٢-٤- انتقال بعض مكونات المادة اللدنة إلى محتوى الأوعية

رأينا سابقا (انظر: ٤-٣-١-٢-٢) أنه يضاف إلى الجزيئات التي تتألف منها المادة اللدنة عدد من المواد المساعدة لإكسابها خصائص معينة تجعلها أكثر ملاءمة لصنع الأوعية أو الملحقات المستعملة في تعبئة المحضرات الصيدلانية.

من الممكن أن تنتقل بعض هذه المواد المساعدة إلى المحاليل التي تكون بتماس الأوعية اللدنة الحاوية عليها. من الممكن أيضا انتقال بعض نواتج تخرب المادة اللدنة نفسها إلى المحاليل التي تكون بتماس معها، إذا لم تكن تلك المادة مثبتة بصورة كافية (انظر: ٤-٣-١-٢-٢).

مثلاً يمكن للأكياس المصنوعة من عديد كلور الفينيل، والمخصصة لتعبئة محاليل التروية، أن تترك كميات قليلة أو كثيرة من المواد الداخلة في تركيب عديد كلور الفينيل إلى المحاليل الموجودة بتماسها، وذلك بحسب عديد كلور الفينيل المصنوعة منه تلك

الأكياس (إذ يوجد لعديد كلور الفينيل أنواع عدة يختلف بعضها عن بعض باختلاف طبيعة وتركيز المواد المساعدة والمضافة).

فقد تبيّن أنه من بين المواد التي يمكن انتقالها إلى المحاليل في مثل هذه الحالة:

- حمض كلور الماء الحر الناتج من المادة اللدنة غير المثبتة بصورة كافية.
- بعض المواد المهيكلة أو المدنة التي يمكن أن تعطى مركبات لا تخلو من السمية كحمض وبلا ماء حمض الفثالي، وأغوال ذات وزن جزيئي مرتفع ناتجة من حلمهة بعض استرات حمض الفثالي المستعملة كمواد مهيكلة (انظر: ٤-٣-٢-١).
- بعض المواد المثبتة من نمط المشتقات العضوية للقصدير ذات التأثير السام والحال للدم.

إذاً من المهم جداً، عند اختيار المواد المساعدة التي تضاف إلى المادة اللدنة، أن تكون تلك المواد عديمة أو قليلة السمية ما أمكن، وغير منحلة، لتجنب تفاعلات التأثر بين الأوعية ومحتواها بقدر الإمكان.

يفضل في بعض الحالات استعمال مواد لدنة خالية من المواد المساعدة أو حاوية على مقادير قليلة جداً من هذه المواد، كعديد الاتيلين أو عديد البروبيلين، حيث تكون المركبات المنحلة التي تتركها إلى المحاليل الموجودة بتماسها أقل بكثير من تلك التي تتركها المواد الأخرى الحاوية على كميات أكبر من المواد المساعدة.

لذلك ينصح باستخدامها في تعبئة محاليل التروية، خاصة وأنها جيدة الثبات تجاه الحرارة وتتحمل درجات حرارة أعلى من تلك التي يتحملها عديد كلور الفينيل. إلا أنها قليلة الشفوفية أو عاتمة، مما لا يسمح برؤية الترسبات التي قد تحدث أو الأجزاء الغريبة التي قد توجد في الحلالات الحاوية عليها، الأمر الذي يؤدي إلى العديد من الحوادث بعد حقن تلك الحلالات.

من جهة أخرى، فإن هذه المواد وبخاصة عديد الاتيلين، لا تصلح لتعبئة المحاليل الزيتية، ليس فقط لتأثرها بالزيوت التي يمكن أن تترشح منها مع الزمن، وإنما أيضاً بسبب نفوذيتها الكبيرة نسبياً للأكسجين (انظر: ٤-٣-٢-٢-٢)، مما قد يسبب زنخ الزيوت. لذلك يفضل في حالة المحاليل الزيتية استعمال عديد كلور الفينيل.

٤-٣-٢-٥- حوادث الإمتزاز

تتصف المواد اللدنة بخاصة امتزاز بعض المواد العضوية الموجودة في المحاليل التي تكون بتماس معها. مما قد يؤدي إما إلى نقص واضح في مقدار المادة الفعالة وبالتالي نقص الفعالية الدوائية لهذه المحاليل، وإما إلى نقص تركيز بعض العوامل الحافظة وبالتالي احتمال حدوث تلوث جرثومي عند الاستعمال. تتم حوادث الامتزاز من قبل المواد اللدنة وفق مرحلتين رئيستين:

في المرحلة الأولى: تتثبت جزيئات المادة المنحلة على المجموعات الوظيفية في سطح المادة اللدنة بوساطة روابط مختلفة (روابط هيدروجين، قوى فان درفال،...) تظهر هذه الآلية بوضوح في حالة عديد الأميد (نيلون وريلسان). إذ تتثبت جزيئات حمض السوربي (المستعمل كمادة حافظة ضد الفطور) على المجموعات القطبية لعديد الأميد بواسطة روابط هيدروجين (الشكل ٩).

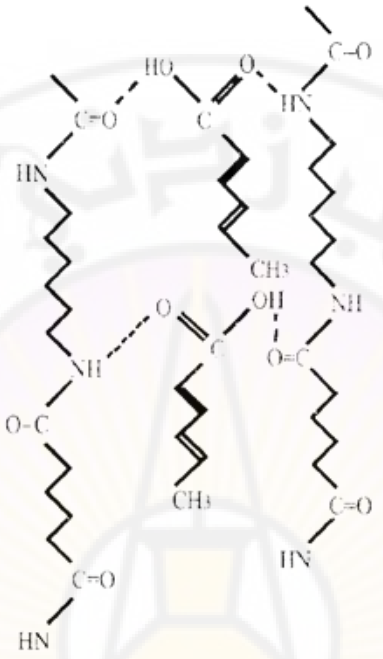
بعد إشباع المجموعات القطبية الموجودة على سطح التماس بين المادة اللدنة والمحلول، تتمثل المرحلة الثانية بنفوذ أو انتشار جزيئات المادة، التي لم تتثبت على السطح، في المناطق غير البلورية من المادة اللدنة، والتي تكون عادة أكثر نفوذية، لتتثبت بعد ذلك على المجموعات القطبية الموجودة في هذه المناطق.

تتأثر حوادث الامتزاز بعدد من العوامل التي تتعلق بطبيعة كل من المادة اللدنة والمادة التي تمتزها، وبتركيب الوسط الذي توجد فيه المادة المنحلة.

١- تأثير طبيعة المادة اللدنة

بعامة، تتصف المواد اللدنة ذات المجموعات القطبية بقدرة امتزاز كبيرة نسبيا. كما هو الحال في عديد الأميد الذي يثبت عددا من المواد ذات الوظيفة الفينولية أو الحمضية والمستعملة كمواد حافظة أو كمواد فعالة. مع ذلك، فإن بعض المواد اللدنة ذات الخصائص المحبة للدسم والتي لا تحوي مجموعات قطبية، كعديد الأثيلين، يمكن أن تثبت بعض المركبات كالسيتروئيدات وبعض السكريدات اللامتجانسة المقوية للقلب.

كذلك فإن عديد كلور الفينيل يمكن أن يثبت بعض مضادات العفونة ككلور البنزالكونيوم ومختلف المشتقات الفينولية.



الشكل (٩)

٢- تأثير بنية المواد الموجودة بتماس المادة اللدنة وخصائصها

تتأثر حوادث الامتزاز بعدد من العوامل المرتبطة ببنية المواد الموجودة بتماس المادة اللدنة وخصائصها، خاصة فيما يتعلق بما يأتي:

- طبيعة المجموعات الوظيفية: إذ إن المواد ذات المجموعات الفينولية تكون أسهل امتزازاً من المواد ذات المجموعات الكاربوكسيلية.
- وجود نوى عطرية أو دورية: إذ إن حوادث الامتزاز تكون أكبر في حالة الحموض الحاوية على نواة فينيل من الحموض غير الدورية.

معامل التوزع للمادة الممتزة بين المادة اللدنة والمحلول الموجود بتماسها.

فمعامل التوزع للترات فنيل الزنيق مثلا (المستعملة كمادة حافظة) بين المادة الذائبة والماء كبير جدا مما يسهل امتزازها من قبل المادة الذائبة. لهذا السبب منعت بعض دساتير الأدوية استعمال هذه المادة في حفظ المحضرات الزرقية وغيرها من الأشكال السائلة المعبأة في أوعية مصنوعة من مادة لدنة، أو أوعية مسدودة بسدادات مطاطية أو لدنة (زجاجات متعددة المقادير مثلا).

٣- تأثير الحرارة والتركيز

ان ارتفاع درجة الحرارة وازدياد تركيز المادة الممتزة في المحلول يزيد، بصورة عامة، من سرعة الامتزاز وكميته.

٤- تأثير تركيب الوسط

من الممكن أن تغير قيمة باهاء الوسط، وكذلك وجود بعض المذيبات المشاركة، من معامل توزع المادة الممتزة بين المادة اللدنة والوسط المنحلة فيه. وبالتالي من الممكن أن تؤثر في حوادث الامتزاز . فقد تبين أن امتزاز حمض الصفصاف من قبل النيلون ينقص بنسبة كبيرة كلما ارتفعت قيمة باهاء الوسط.

أما في حالة امتزاز اساس عضوي من قبل عديد كلور الفينيل فقد تبين أن الامتزاز يبلغ حده الأعظمي في قيم باهاء قريبة من الاعتدال. كذلك الحال بالنسبة لكلور البنزالكونيوم. على هذا فإن تأثير قيمة الباهاء يختلف اختلافا كبيرا بحسب نسبة الشكل غير المتشرد الذي يتكون في تلك القيمة من الباهاء. مما يسمح بالقول أن الامتزاز يبلغ حده الأعظمي عندما تكون المادة الممتزة بشكلها غير المتشرد، ذات خصائص أكثر حبا للدسم.

إن وجود بعض المذيبات المشاركة في الوسط كالبروبيلين غليكول أو عديد الاتيلين غليكول ٤٠٠، ينقص من حادثة الامتزاز بشكل واضح خاصة امتزاز حمض الصفصاف من قبل النيلون وكلور البنزالكونيوم من قبل عديد كلور الفينيل.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

- A -

Abnormal	Anormal	شاذ
Absence	Absence	غياب، خلو
Absolute	Absolu	مُطلق
Absorbent	Absorbant	ماص (مادة ماصة)
Absorption	Absorption	امتصاص
Absorptive bases	Bases absorptifs	أسس امتصاصية
Abstract	Résumé	مُلخّص
Abstraction	Abstraction	تجريد
Abstraction	Extraction	استخلاص
Acacia (arabic gum)	Gomme arabique	صمغ عربي
Accelerate	Accélérer	يسرع
Acceleration	Accélération	تسارع، تعجيل
Accelerator	Accélérateur	مُسرع، مُعجل
Accurate	Exact	دقيق
Acetic	Acétique	خلّي
Acetylation	Acétylation	أسْتلة
Acid	**Acide**	**حمض**
amino a.	a. aminé, aminoacide	حمض اميني
arachidonic a.	a. arachidonique	حمض الاراشيدوني
ascorbic a.	a. ascorbique	حمض الاسكوربي
benzoic a.	a. benzoique	حمض الجاوي
boric a.	a. borique	حمض البوريك
capric a.	a. caprique	حمض الكابري، الكبريك
caproic a.	a. caproique	حمض الكابروئيك

citric a.	a. citrique	حمض الليمون
fatty a.	a. gras	حمض دهني
lauric a.	a. laurique	حمض الغار
oleic a.	a. oléique	حمص الزيت
organic a.	a. organique	حمض عضوي
palmitic a.	a. palmitique	حمض النخل
para-aminobenzoic a.	a. para-aminobenzoique	حمض بارا-اميتوبنزوئيك
stearic a.	a. stéarique	حمض الشحم
tartaric a.	a. tartarique	حمض الطرطر
Acne	Acné	حب الشباب، عُدّ
Action	**Action**	**تأثير، فعل**
emolient action	action hydratante	(تأثير) فعل مرطب
prolonger action	action prolongée	مطول التأثير
systematic action	action systématique	تأثير جهازي
topical action	action local	تأثير موضعي
Active	**Actif**	**فاعل – فعال**
active principle	principe actif	مادة فعالة
Activity	Activité	فعالية – فاعلية
Acute	Aigu	حاد
Addition	Addition	اضافة، ضم
Adherence	Adhérence	لصوق (التصاق، تماسك)
Adherent	Adhérent	ملتصق
Adhesive	Adhésif	لاصق، ملصق
Adhesion forces	forces d`adhérence	قوى الالتصاق
Adipose lobule	lobule adipeux	فصيص شحمي
Adjuvant	Adjuvant	مُساعد
Adsorbent	**Adsorbant**	**ماز**
Adsorption	Adsorption	امتزاز

negative adsorption	adsorption négatif	امتزاز سلبي
positive adsorption	adsorption positif	امتزاز ايجابي
Advantage	intérêt	فائدة، ميزة
Aerosol	Aérosol	ضبوب (حلالة هوائية)
Affinity	Affinité	ألفة
Agar	agar - gélose	أغار - غراء
Age	Age	عمر - سن
Aged person	personne agée	مسن
Agent	**Agent**	**عامل**
Agglutinant	Agglutinant	لاصق، رابط، مادة رابطة
Aggregate	Agrégat	تجمعات، كداسة
Aggregation	Agrégation	تكدس (تجمع، تراكم)
Agitation	Agitation	تحريك
Agitator	Agitateur	خلاط
Alcohol	**Alcool**	**غول**
absolute alcohol	alcool absolu	غول مطلق
superior alcohol	alcool supérieur	غول مرتفع الوزن الجزيئي
Alkaline	Alcalin	قلوي
Alimentation	Alimentation	تغذية
Allopathy	Allopathie	مداواة ضدية
Alteration	Alteration	تخرب، فساد، تغيير، تبديل
Alternating	Alternatif	متناوب
Ampholytic	Amphilytique	كهرلي مذبذب (ثنائي الانحلال)
Amphophilic	Amphiphile	مزدوج الألفة (ثنائي الميل)
Amphoteric	Amphotère	مذبذب (ثنائي الشحنة)
Ampul - Ampoule	Ampoule	حبابة
Anal	Anal	شرجي
Analgesic	Analgésique	مُسكن

Analysis	**Analyse**	**تحليل**
qualitative analysis	analyse qualitative	تحليل كيفي
quantitative analysis	analyse quantitative	تحليل كمي
volumetric analysis	analyse volumétrique	تحليل حجمي
Anesthetic	Anesthésique	مخدر
Angle	**Angle**	**زاوية**
angle of deviation	angle de déviation	زاوية الانحراف
Anhydride	Anhydride	بلا ماء (لا مائي)
Anionic	Anionique	صاعدي، سالب الشحنة (شارسبي)
Antacid	Antiacide	مضاد حموضة
Antiadherant	Antiadhérent	مضاد الالتصاق
Antiallergic	Antiallergique	مضاد التحسس
Antibacterial	Antibactérien	مضاد الجراثيم
Antibiotic	Antibiotique	صادة (مضاد حيوي)
Antibody	Anticorps	ضد (جمع اضداد)
Antigen	Antigène	مستضد (جمع مستضدات)
Antifriction	Anti- friction	مضاد للاحتكاك
Antihistaminc	Antihistaminique	مضاد الهستامين
Anti-inflammatory	Anti-inflammatoire	مضاد الالتهاب
Antimicrobial	Antimicrobien	مضاد الجراثيم
Antioxidant	Antioxydant	مضاد التأكسد
Antiphlogistic	Antiphlogistique	مضاد الالتهاب
Antipruritic	Antiprurigineux	مضاد الحكة
Antipyretic	Antipyrétique	مضاد الحمى
Antirheumatic	Antirhumatismal	مضاد الرثية
Antiseptic	Antiseptique	مُطَهِّر
Antispasmodic	Antispasmodique	مضاد التشنج
Antitussive	Antitussif	مضاد السعال

Apocrine	Apocrine	داخلي الافراز، مفترزة
Appearent	Apparent	ظاهري
Apparatus	Appareil	جهاز
Appreciation	Appréciation	تقويم، تقدير
Application	Application	تطبيق
Aqueous	Aqueux	مائي
Area	Aire	مساحة
Aromatic	Aromatique	عطري
Artery	Artère	شريان
Artificial	Artificiel	صنعي (صناعي، اصطناعي)
Aseptic	Aseptique	مطهر
Aspect	Aspect	مظهر (هيئة)
Association systems	systèmes associés	جمل مشتركة
Asthma	**Asthme**	**ربو**
bronchial asthma	asthme bronchique	ربو قصبي
Asymmetrical	Asymétrique	لا متناظر
Auto-emulsionnable	Auto-emulsionnable	ذاتي الاستحلاب
Autoclave	Autoclave	صماد موصد
Auto lubricant	Auto lubrifiant	تزليق ذاتي
Automatic	Automatique	تلقائي
Auto-obturation	Auto-obturation	انسداد ذاتي
Auto oxidation	Auto oxidation	اكسدة ذاتية (تأكسد ذاتي)
Auto-Radiography	Auto Radiographie	تصوير اشعاعي ذاتي
Advantage	Avantage	ميزة
Avicel	Avicel	افيسيل، سلولوز دقيق التبلور
Avid	Avide	شره

Bacteria	Bactéries	جراثيم
Bactericide	Bactéricide	مبيد الجراثيم
Bacteriostatic	Bactériostatique	كابح الجراثيم
Balsam	Baume	بلسم
Balance	équilibre-balance	توازن، ميزان
Barrier	Barrière	حائل (حاجز)
blood-brain barrier	b. hémato encéphalique	حاجز دموي دماغي
Base	Base	أساس، قاعدة
emulsifying b.	B. émulsionnée	أساس مستحلبي
Basal	Basal	قاعدي، أساسي
Batch	lot	وجبة تحضير
Bed	**lit**	**سرير، فراش**
air fluid bed	lit d'air fluidisé	سرير هوائي
fixed bed	lit fixe	سرير ثابت
Belladone	Belladone	بلادون (اللفاح)
Binder	liant	رابط، لاصق (مادة رابطة)
Bioavailability	Biodisponibilité	توافر حيوي
Bioequivalence	Bioéquivalence	تكافؤ حيوي (توازن حيوي)
Biological	**Biologique**	**حيوي**
Biological half life	demi - vie biologique	نصف العمر الحيوي
Biotransformation	Bio-transformation	تحول حيوي
Biopharmacy	Biopharmacie	صيدلة حيوية
Blood	sang	دم
Boiling point	point d'ébullition	درجة الغليان
Bottle	Bouteille	قارورة
Break	cassure	انكسار (انفصال المستحلب)

Brillantine	Briiliantine	مستحضر زيتي
Briquette	Briquette	مضغوطة كبيرة (حتى ١٠ غ)
Buffer	**tampon**	**دارئة (وقاء)**
Buffer Capacity	capacité du t.	سعة الدارئة (استطاعة الوقاء)
pharmaceutical Buffer	tampon pharmaceutique	دارئة صيدلانية
Buffered	tamponée	موقى
Bulb	Bulbe	بصلة

- C -

Cachet	Cachet	برشانة
Calibration	Calibrage	ضبط
Camphor	Camphre	كافور
Canula	Canule	انبوبة الحقن
Cancirogenic	Cancérigène	مسرطن (مولد للسرطان)
Capillary	Capillaire	شعيرة، شعري
Capsule	Capsule	محفظة
Carbowax	Carbowax	الكاربواكس: عديد اثيلين غليكول
Cardiotonic	Cardiotonique	مقوي القلب
Catalyst	Catalyseur	حفّاز (وسيط تفاعل)
Cataplasm	Cataplasme	كمادة، لبخة
Cationic	Cationique	هابطي، موجب الشحنة (شارجي)
Cell	**Cellule**	**خلية**
fat cells	adipocyte	خلية شحمية
target cell	cellule cible	خلية هدفية، خلية مستهدفة
Central	Central	مركزي
Centre	Centre	مركز

Centrifugation	Centrifugation	تثبيط
Centrifuge	Centrifugeuse	منبذة
Cerate	Cérat	شمعية
Chain	Chaîne	سلسلة
Character	Caractère	خاصة (صفة)
Charcoal	Charbon	فحم
Chemical	Chimique	كيميائي
Cherry	Cerisier	كرز
Chicanery	Chican	مكر، معوج
Chronic	Chronique	مزمن
Clarification	Clarification	ترويق، إيضاح
Class	Classe	صنف، نوع
Clayeies	montmorillonites	غضاريات
Clearance	Clearance	تصفية
Coacervate	Coacervat	قوصرة
Coacervation	Coacervation	تقوصر
Coal tar	goudron de houille	قطران الفحم
Coalescence	Coalescence	تلازق (اندماج)
Coarse	**gros**	**خشن، غليظ**
Coarse dispersion	dispersion gros	توزع خشن
Coating	**enrobage**	**تغليف، تلبيس**
dry coating	enrobage a sec	تلبيس جاف
enteric coating	enrobage entérique	تلبيس معوي
film - coated	enrobage par film	تلبيس بالطبقة الرقيقة
gastric - coating	enrobage gastrique	تلبيس معدي
inert powder coating	enrobage par poudre inerte	التغليف بالمساحيق الخاملة
Cocoa butter	beurre de cocao	زبدة الكاكاو

Codex	Codex	دستور الأدوية
Coefficient	**Coefficient**	**معامل**
partition coefficient	coefficient de partage	معامل التوزع
Cohesion forces	forces de cohesion	قوى التماسك
Collagen	Collagène	مغراء (كلاجين)
Colloid	**Colloïde**	**غرواني**
Colloidal	Colloïdale	غرواني (غروياتي)
Colloidal dispersion	dispersion colloïdale	تبعثر غرواني
Colloidal mill	broyeur colloïdale	مطحنة غروانية
Colloidal solution	solution colloïdale	محلول غرواني
Collyrium	Collyre	قطور (قطرة عينية)
Coloration	Coloration	تلوين
Comedo	Comédons	بثور (الوجه)، زوان
Compaction, lamination	Compactage laminage	تكتل، تجميع، تصفيح
Compact	Compact	متكتل – متجمع – مكتنز
Comparative density	densité comparée	كثافة مقارنة
Compartment	Compartiment	حجيرة
Competitive	Compétitif	تنافسي
Complex	Complexe	معقد – مركب
Compound	Composé	مركب (مادة)
Composition	Composition	تركيب
Compression	**Compression**	**انضغاط (ضغط)**
direct c.	C. direct	انضغاط مباشر (ضغط مباشر)
double c.	double c.	انضغاط مضاعف (الضغط المضاعف)
C. machine	Comprimeuse	آلة الضغط – الة الكبس
alternative c. machine	C. alternative	آلة ضغط متناوبة
rotative c. machine	C. rotative	الة ضغط دوارة

multilayer c. machine	C. a plusieur couches	آلة ضغط متعددة الطبقات
c. machine for dry coating	C. pour enrobage à sec	آلة ضغط للتلبيس الجاف
Concentration	Concentration	تركيز
Conditioning	Conditonnement	تعبئة – تعليب – توضيب
Conductimetric	Conductimétrique	مقياس ناقلية التيار الكهربائي
Cone	Cône	مخروط (تحميلة)
dental cones	Cones dentaire	مخاريط الاسنان، اقراص الاسنان
Congelation	Congélation	انجماد، تجمد
Congestive	Congestif	احتقاني
Conjugated base	base conjuguée	أساس مقترن (أساس مرتبط)
Conjugation	Conjugaison	اقتران (انضمام)
Conservability	Conservabilité	قابلية الحفظ
Conservative	Conservateur	حافظ (مادة حافظة)
Conservation	Conservation	حفظ
Consolidation	Consolidation	التئام، تصلد (تماسك)
Consistence	Consistence	قوام
Constant	Constante	ثابتة
Constitution	Constitution	بنية (تركيب، تكوين)
Contamination	Contamination	تلوث
Contraindications	Contre-indications	موانع الاستعمال
Control	Contrôle	مراقبة، تحكم
Controling card	Carte de contrôle	بطاقة مراقبة
Copolymerization	Copolymérisation	تكوثر مشارك
Corpuscle	Corpuscule	جسيم
Correction	Correction	تصحيح
Cosmetic	Cosmétique	تجميلي
Cosolubility	Cosolubilité	ذوبان مشارك

Cosolvent	Cosolvant	مذيب مشارك
Counter	**Compteur**	**عداد**
Coulter counter	Compteur de coulter	عداد كولتر
Covering	Couvrant	مغطي
Covalent	Covalent	تكافئي
Cracking - cleavage	Craquelure	تصدع (تفلق)
Cream	**crème**	**كريم، قشدة، رهيم**
cold cream	Cold crème	كولد كريم
cosmetic cream	Crème cosmétique	كريم تجميلي
vanishing cream	Crème disparue	كريم مختفي
Cream	Crémage	تقشد
Critical	**Critique**	**حرج**
critical micelle concentration	concentration micellaire critique	تركيز مذيلي حرج (ت. م. ح.)
Cryoscope	Cryoscope	جهاز قياس انخفاض درجة الانجماد
Cutting	Coupage	تقطيع
Cytologic	Cytologique	خلوي

- D -

Datura	Datura	الداتورة (البرش)
Debit	Débit	جريان، صبيب
Decantation	Décantation	إبانة
Defecation	Défécation	تغوط
Deflector	Déflecteur	حارف
Defleculation	Défloculation	عدم تجمع
Deformation	Déformation	تشوه، تغير بالشكل
Deformability	Déformabilité	قابلية التشوه

Degradation	Dégradation	تدرك
Degree	Degré	درجة
Dehydrated	Déshydraté	مجفيف (نزوع الماء)
Deionized water	eau des ionisée	ماء منزوع الشوارد
Demount	Démoulage	النزع من القالب
Demulcent, Emolient	émollient	مطري، مرطب
Densitometry	Densitométrie	قياس الكثافة
Density	Densité	كثافة
Deodorant-deodorizer	Désodorisant	مزيل روائح
Deodorization	Désodorisation	ازالة الروائح
Deplacement	Déplacement	ازاحة
Depolymerizaton	Dépolymérisation	تناثر – تفريد
Derivative	**Dérivatif - Dérivé**	**مشتق**
cellulosic derivative	Dérivé cellulosique	مشتق سلولوزي
Dermis	**Derme**	**ادمة**
Dermatitis	Dermatite	التهاب الجلد
Dermatological	Dermatologique	جلدي
D. dosage forms	formes pharmaceutiques d	أشكال صيدلانية جلدية
D. factors	facteurs d.	عوامل جلدية
subdermis	sous derme	تحت الأدمة
subdermic ointments	pommades sous dermiques	مراهم تحت الادمة
Desiccant	Desséchant	مجفف
Desiccation , drying	séchage	تجفيف
Desquamation	Desquamation	توسف (تقشر)
Dessicator - Dryer	Dessiccateur	مجفف
Detaile	Détaillé	مفصّل

Detergent	Détergent	منظف
Determination	Détermination	تعيين (تحديد)
Diacid	Diacide	ثنائي الحمض
Dialysis	Dialyse	ديال
Diffusion	**Diffusion**	**انتشار**
Diffusion by filtration	Diffusion par filtration	انتشار بالترشيح
facilitated diffusion	Diffusion facilitée	انتشار مسهل
moleculardiffusion	Diffusion moléculaire	انتشار جزيئي
passive diffusion	Diffusion passive	انتشار منفعل
Digestion	Digestion	تهضيم (استخلاص)
Digestive	Digestive	هضمي
Dilution	Dilution	تمديد، تخفيف
Disadvantages	inconvénients	مساوىء
Disease	maladie	داء، مرض
Disinfect	Désinfecter	يطهر
Disinfectant	Désinfectant	مطهر
Disinfection	Désinfection	تطهير
Disintegration	Désintégration	تلاشي (تفتت)
Dispersed systems	systémes dispersés	جمل مبعثرة (جمل موزعة)
Dispersion	**Dispersion**	**تبعثر**
Dispersion medium	milieu de la dispersion	وسط الانتشار، التبعثر
Dispersion phase	phase dispersée	طور مبعثر (طور منتشر)
Displacement	**Déplacement**	**انزياح (ازاحة)**
Displacement factor	facteur du déplacement	عامل الانزياح
Displacement value	valeur du déplacement	قيمة الانزياح
Dissolution	Dissolution	انحلال
Distillation	**Distillation**	**تقطير**
d. fractional	d. fractionnée	تقطير مجزأ

Distelled water	eau distillée	ماء مقطر
Distribution	Distribution	توزيع، توزع
Dissociated	Dissocié	متفارق، متأين
Divalent	Divalent	ثنائي القيمة الإتحادية
Division	Division	انقسام، تقسيم
Dose	**Dose**	**جرعة**
daily d.	d. quotidienne	جرعة يومية
effective d.	d. efficace	جرعة مؤثرة، جرعة فعالة
lethal d.	d. mortelle	جرعة مميتة
maximum d.	d. maximale	جرعة قصوى
minimum d.	d. minimale	جرعة دنيا
therapeutic d.	d. thérapeutique	جرعة علاجية
toxic d.	d. toxique	جرعة سامة
Dot	point	نقطة
Douches	Douches	رشاش، وابل
Dragee	Dragée	ملبسة
Drageification - Coating	Dragéification	تلبيس
Draught	potion	جروع
Dried yeast	levure de bière	خميرة الجعة
Drier	séchoire	مجفف
Drop	goutte	قطرة
Droplet	gouttelette	قطيرة
Drug	médicament	عقار، دواء
Drug stability	stabilité des médicaments	ثبات الادوية
Drying pastes	pates desséchantes	المعاجين المجففة
Duct (of sweat gland)	conduit	قناة (الغدة العرقية)
Durability	Dureté	قساوة (متانة)

Durability control	contrôl de la dureté	مراقبة القساوة
Drug action duration	Durée d'action de médicament	مدة تأثير الدواء
Dusting	poussière	غبار
Dye	colorant	ملون، صباغ

- E -

Eczema	Eczéma	إكزيمة
Eczematid	Eczématide	طفحة إكزيمية
Effect	**Effet, action, influence.**	**تأثير، فعل**
first passage effect	Effet de premier passage	تأثير المرور الأول
Effervescent	Effervescent	فوّار
Effervescence	Effervescence	فوران
Elastic	Élastique	مرن (مطاطي)
Elastomere	Élastomère	مادة مرنة (مادة مطاطية)
Electrokinetic	Électrocinétique	كهرحركي
Electrolyte	Électrolyte	كهرل (متحلل بالكهرباء)
Electro - osmosis	Électro - osmose	تناضح كهربائي (حلول كهربائي)
Electron deficiency	Carence électron.	عوز الكتروني (نقص الكتروني)
Electron repellent	Repulsif électron.	منفر الكتروني
Electron acceptore	Accepteur électron.	متقبل الكتروني
Electron donor	Donneur électron.	معطي الكتروني
Electrophoresis	Électrophorèse	رحلان كهربائي
Elevation	Élévation	ارتفاع (ازدياد)
Elimination	Élimination	اطراح (ازالة، استبعاد)
Elixir	Élixir	الكسير
Emollient	Émollient	مطري (مرطب)
Emollient	mouillant	مبلل (مادة مبللة)

Emptying	vidange	تفريغ
Emulsive	Émulsif	عامل استحلابي، مستحلبة
Emulsification	Émulsification	استحلاب
Emulsion	Émulsion	مستحلب
Emulsion bases	bases émulsionées	اسس مستحلبة
Emulsionnable	Émulsionnable	قابل للاستحلاب
Endogenous	Endogène	داخلي المنشأ
Endothelium	Endothélium	بطانة
Enema	lavement	حقنة، رحضة، غسول
Enterohepatic cycle	cycle entérohépatique	الحلقة المعوية الكبدية
Epidermis	Épiderme	بشرة
Epithelium	Épithelium	ظهارة
Equivalence	Équivalence	تكافؤ
Equivalent	Équivalent	مكافىء (معادل)
Essay - test	titrage	مقايسة (فحص، اختبار)
Essence	**Essence**	**عطر**
piperminth essence	Essence de menthe	عطر النعناع
rose essence	Essence de rose	عطر الورد
Esterase	Estérase	استراز
Estimation	Estimation	تقدير
Eutectic	Eutectique	جسم ملتحم (منصهر)
Evaporation	Évaporation	تبخر
Excipient	Excipient	سواغ
Excretion	Excrétion	اطراح، إفراغ
Exogenous	Exogène	خارجي المنشأ
Expression	Expression	عصر
Exudate	Exsudat	يضح، نضحة
Exudative	Exsudatif	نضحي

Extract	Extrait	خلاصة
Extraction	extraction	استخلاص
Extractive distellation	distillation extractive	تقطير استخلاصي
Extractor	Extracteur	جهاز استخلاص
Eye drop	collyre	قطرة عينية

- F -

Facility	Facilité	سهولة
Factor	Facteur	عامل
Fast	rapide	سريع
Fatty	gras	دسم، دهني
FDA	FDA	ادارة الاغذية والادوية الامريكية
Fiber	**Fibre**	**ليف**
collagen -fiber	Fibre collagène	ليف مغزلي
elastic-fiber	Fibre élastique	ليف مرن
Fibrous	Fibreux	ليفي
Film	Film	طبقة رقيقة، شريط
Filtration	Filtration	ترشيح
Finishing	Finition	الانهاء
First order	premier ordre	الرتبة الاولى
Fissure	Fissure	شق
Fixation	Fixation	تثبيت
Fixative	Fixateur	مثبت
Flocculation	Floculation	تندف، تجمع
Fluid	**Fluide**	**سائل (مائع)**
Fluide extract	extrait fluide	خلاصة سائلة
Fluidity	Fluidité	سيولة / لزوجة

Fluidization	Fluidisation	تمييع
Fluorescent	Fluorescent	متألق
Foam	mousse	رغوة
Follicle	**Follicule**	**جريب**
Follicle pili	Follicule pileux	جريب شعري
Form	Forme	شكل
Formula	Formule	صيغة
Formulation	Formulation	تشكل، صياغة الاشكال الصيدلانية
Fraction	Fraction	جزء، كسر
Fragile	Fragile	هش
Fragility	Fragilité	هشاشة
Freezing	congélation	انجماد، تجميد
Freshening	rafraichissant	منعش
Friability	Friabilité	هشاشة
Frit	Frittage	تفتت
Fungicidal - Fungicid	Fongicide	مبيد الفطور
Fungistatic	Fongistatique	صادة الفطور
Funnel	Entonnoir	قمع
Fusion	Fusion	انصهار، اندماج
Fusion point	point de fusion	نقطة الانصهار

- G -

Galens`s cerate	cérat de Galien	شمعية جالينوس
Gargle	Gargarisme	غرغرة
Gastric	Gastrique	معدي
Gastrointestinal	Gastro-intestinal	معدي معوي
Gel	Gel, gelée	هلامة

Gelatin	Gélatine	هلام
Gelifiant	Gélifiant	عامل مهلم
Gelation	Gélatinisation	تهلم
Gelose	Gélose	غراء (هلام)
General	Général	عام
Generalities	Généralités	افكار عامة (عموميات)
Genetic	Génétique	وراثي
Germ	Germe, microbe	جرثومة
Germicidal	Germicide	مبيد جراثيم
Gland	Glande	عدة
Glidant	agent de glissement	عامل منظم للانزلاق
Gliding-slipping	écoulement	انسياب، انزلاق
Global	Globale	شامل – كلي
Globular	planétaire	محيطي – عالمي
Glomerulae	Glomerule	كبيبة
Gluten	Gluten	دابوق
Granular	Granulaire	حبيبي
Granulation	**Granulation**	**تحبب، تحثير**
humide g.	G. humide	تحثير رطب
progressive g.	G. progressive	تحثير تدريجي
dry g.	G. sèche	تحثير جاف
Granule	Granule	حبيبة، حثيرة
Granulometer	Granulometrie	مقياس ابعاد الحثيرات
Graphic	Graphique	خط بياني
Grating	Grattage	نشر
Grease	Graisse	دهن، شحم
Greaseless ointment	Pommade non grasse	مرهم لا دهني
Grinding	broyage	سحق، تنعيم

Grossissage	Grossissage	تكبير – تضخيم
Group	Groupe	مجموعة – زمرة
Gum	**Gomme**	**صمغ**
Tragacant g.	G. adragante	صمغ الكثيراء
G. arabic	G. arabique	صمغ عربي
Cellulose g.	G. de la cellulose	صمغ السلولوز
Lac g.	G. de laque	صمغ اللاك
Sandrac g	G. sandraque	صمغ السندراك
Marshmallow	Guimauve	خطمي

- H -

Hair	**Poil**	**شعرة، شعر**
Hair follicle	Follicule de poil	جريب الشعر
Hard capsules	capsule dure	محفظة صلبة
Hard paraffin	paraffin dure	برافين صلب، شمع البارافين
Hardness	dureté	قساوة
Half - life	demi - vie	العمر النصفي، عمر النصف
Heart	coeur	قلب
Hemolysis	Hémolyse	حل الدم، انحلال الدم
Hemorrhoid	Hémorroïde	باسور
Henderson - Hasselbalch equation	equation d`Henderson Hasselbalch	معادلة هندرسن هسلبلخ
Heteroside	Hétéroside	سكريد غير متجانس
Hepatic	Hépatique	كبدي
Histologic	Histologique	نسيجي
Homeopathy	Homéopathie	المعالجة المثلية
Homogenizer	Homogénéisateur	مجانس (جهاز تجانس)

	Homogénéiseur	
Homogeneous	Homogène	متجانس
Homogenisation	Homogénisation	مجانسة، تجانس
Homopolymere	Homopolymère	مكثور متجانس
Humectant	Humectant	مرطب – عامل مرطب
Humectation	Humectation	ترطيب
Humidity	**Humidité**	**رطوبة**
absolute h.	h. absolue	رطوبة مطلقة
relative h.	h. relative	رطوبة نسبية
Hydration	Hydration	إماهة
Hydratation	Hydratation	تميه
Hydrogel	Hydrogel	هلامة مائية
Hydrogen	Hydrogéné	مهدرج
Hydrogenation	Hydrogénation	عملية الهدرجة
Hydrocolloide	Hydrocolloïde	غرواني مائي
Hydrolysis	Hydrolyse	حلمهة (إماهة)
Hydrophilic	Hydrophile	محب للماء
Hydrophilic ointment	pommade hydrophilique	مرهم محب للماء
Hydrophile - Lipophile - Balance	Hydrophile- Lipophile- Balance	التوازن المائي الزيتي (ت.م.ز)
Hydrophobic	Hydrophobique	كاره للماء
Hydrotropy	Hydrotropie	انحياز للماء
Hydrosol	Hydrosol	حلالة مائية
Hygrometer	Hygromètre	مقياس الرطوبة
Hygroscopic	Hygroscopique	ماص للرطوبة، جاذب للرطوبة
Hygroscopy	Hygroscopicité	استرطابية
Hyoscyamus	jusquiame	البنج
Hyperacidity	Hyperacidité	فرط الحموضة

Hyperkeratosis	Hyper kératose	فرط التقرن
Hyper parakeratosis	Hyper para kératose	فرط سماكة طبقة مالبيكى
Hypertonic	Hypertonique	مفرط أو عالى التوتر
Hypodermis	Hypoderme	تحت الادمة
Hypotonic	Hypotonique	ناقص أو منخفض توتر
Hypoxia	Hypoxie	نقص التأكسح، عوز الأكسجين

- I -

Ichthyol	Ichthyol	اكثيول
Impermeability	Imperméabilité	عدم نفوذية
Impermeable	Imperméable	كتيم (عديم النفوذ)
Importance	Importance	أهمية
Incompatibility	Incompatibilité	تنافر، لا توافق (عدم تلاؤم)
Incubator	Incubateur	حاضنة، محضنة
Index	**Index , indice**	**منسب (قرينة)**
acid-index	Indice d`acide	قرينة الحمض
peroxyde index	Indice de péroxyde	قرينة البيروكسيد
saponification index	Indice de saponification	قرينة التصبن
Indicator	Indicateur	مشعر
Indicator papers	papiers indicateurs	اوراق مشعرة
Indirect	Indirect	لا مباشر
inert	Inerte	خامل (غير فعال)
Infant	nourisson	رضيع
Inflammation	Inflammation	التهاب
Infra-red	Infra-rouge	تحت الحمراء
Infusion	Infusion	نقع، نقيع، تسريب
Inhalation	Inhalation	استنشاق

Inhalator	Inhalateur	جهاز ارذاذ
Inhibition	Inhibition	تثبيط
Initial	Initial	بدئي، أولي
Injection	**Injection**	**زرق (حقن)**
epidural i.	I. épidurale	زرق سحائي
hypodermic i.	I. hypodermique	زرق تحت الجلد
intracutaneous i.	I. intracutanée	زرق أدمي
intra - arterial i.	I. intra – artérielle	زرق شرياني
intracardiac i.	I. intracardique	زرق قلبي
intradermal i.	I. intradermique	زرق أدمي
intralumbar i.	I. intralombaire	زرق قطني
intramuscular i.	I. intramusculaire	زرق عضلي
intranasal i.	I. intranasale	زرق انفي
intraspinal i.	I. intrarachidienne	زرق في النخاع الشوكي
intravascular i.	I. intravasculaire	زرق وعائي
intravenous i.	I. intraveineuse	زرق وريدي
rectal i.	I. rectale	زرق في المستقيم
subcutaneous i.	I. sous - cutanée	زرق تحت الجلد
Insaponifiable	Insaponifiable	غير متصبن
Insoluble	Insoluble	لا ذوائب (غير ذوائب)
Instability	Instabilité	عدم ثبات
Insufficiency	Insuffisance	قصور
Internal	Interne	داخلي
Interaction	Interaction	تأثر (تأثير متبادل)
Intersterification	Interestérification	تحويل الاسترة
Interface	Interface	سطح فاصل
Interval	Intervalle	فترة (فاصل)
Intestinal	**Intestinal**	**معوي**

small-intestine	Intestin grêle	أمعاء دقيقة
Intestinal peristalsis	péristaltisme intestinale	تمعج معوي
Inversion	Inversion	تغير، انقلاب، تغير نمط المستحلب
In vitro	In vitro	في الزجاج
In vivo	In vivo	في الحي
Ions exchanger	échangeur d`ions	جهاز مبادل شوارد
Ionic	Ionique	شاردي
Irrigation	Irrigation	إرواء (تروية)
Irritation	Irritation	تهييج، تهيج (تحريش)
Iso-electric	Iso-électrique	كهرساوي
Iso-osmosis	Iso-osmos	إسوي التناضح (معادل للضغط الحلولي)
Isotope	Isotope	نظير
radioactive isotope	Isotope radioactif	نظير مشع
Isotonic	Isotonique	إسوي التوتر (معادل للتوتر)

- J -

Jar	pot, récipient	مرطبان، وعاء
Jelly	gelée	هلام

- K -

Keratin	Kératine	قرانين (قرنين)
Keratrolytic	Kératolytique	حال الطبقة القرنية
hyperkeratosis	hyper kératose	فرط التقرن
Keratohyaline	Kérato hyaline	القيرانين الزجاجي
Kidney	rein	كلوة، كلية
Kinetics	**cinétique**	**حركي**

dissolution k.	c. de dissolution	حرائك (حركيات) الذوبان
Kneader	malaxeur	عجان

- L -

Label radioactive	Marqueur radioactif	ميسم مشع
Laboratory	Laboratoire	مختبر (مخبر)
Lamellar	Lemellaire	صفاحي (صفيحي)
Laminar	Laminaire	صفيحي (صفائحي)
Lamination	Laminage	تصفيح
Lanolin	**Lanoline**	**لانولين**
anhydrous lanolin	Lanoline anhydre	لانولين لا مائي
Lard	**axonge**	**شحم الخنزير**
benzoinated lard	axonge benzoïque	شحم الخنزير الجاوي
Latent	Latent	كامن
Latency	Latence	كمون
Lrunus lauro-cerasus	**Laurier - cerise**	**الغار الكرزي**
sodium laureate	Laurate de sodium	غارات الصوديوم
Leukocytopenia	Leucopénie	قلة الكريات البيض
Level	niveau	مستوى
Layer	**couche**	**طبقة (ج : طبقات)**
cornified layer	couche cornée	طبقة متقرنة
Lesion	Lésion	افة
Linkage	Liaison	ارتباط
Liberation	**Libération**	**تحرر**
cotroled liberation	Libération contrôlée	تحرر مراقب
Lichenification	Lichenification	تحزز

Limit	Limite	حد
Limpid , clear	Limpide	شفاف، رائق
Linear	Linéaire	خطي
Liniment	Liniment	مُرْوِخ
Lipophilic	Lipophile	محب للشحم
Lipophobic	Lipophobe	نفور من الشحم
Liposoluble	Liposoluble	ذواب في الشحم
Liposome	Liposome	جسيم شحمي (شحيم)
Liquefaction	Liquéfaction	إماعة
Liquid	**Liquide**	**مائع (سائل)**
lacrimal liquid	Liquide lacrymal	السائل الدمعي
Liquorice	réglisse	عرقسوس
Liver	foie	كبد
Local	Local	موضعي
Loss	perte	ضياع
Lotion	Lotion	دهون (غسول)
Low	Loi	قانون
Lowering	abaissement	انخفاض
Lozenge or troche	Lozenge = trochisque	قرص سكري
Lozanges	pastilles	اقراص مص
Lubricant	Lubrifiant	مزلق
Lung	poumon	رئة
Lycopodium clavatum	Lycopode	الكبريت الذاتي
Lyophilic	Lyophile	متجفد
Lyophilisation	Lyophilisation	تجفيد
Lyophobe	Lyophobe	لامتجفد

Maceration	Macération	تعطن، تعطين
Macromolecule	Macromolécule	جزيء كبري
Macrophage	Macrophage	بلعم
Macroscopy	Macroscopie	الفحص العياني
Magma	Magma	طينة (صهارة)
Malformation	Malformation	شوه
Mannitol	Mannitol	المانيتول
Manifestation, aspect	Manifestation	مظهر (ج. مظاهر)، تظاهرة
Marker	Marqueur	واسم
Marshmallow	guimauve	خطمي
Mass	**Masse**	**كتلة**
granulation mass	Masse pilulaire	كتلة حبيبية
Material	**Matériel**	**مادي، مادة، أداة**
polishing material	Matériel de polissage	ادوات الصقل
plastic material	Matière plastique	مادة لدنة
raw material	Matière première	مادة أولية
Matrix	Matrice	حجرة الضغط، مطرق
Matter	Matière	مادة
Medicinal	Médicinal	دوائي، طبي
Mechanism	Mécanisme	الية
Medicine	Médicament	دواء
Medium	Milieu	وسط
Mel honey	Miel	عسل
Mel rosatum	Miel de rose	عسلية الورد
Melanocyte	Mélanocyte	ملانني (صباغي)
Melting point	point de fusion	درجة الانصهار

Membrane	Membrane	غشاء
cell membrane	Membrane cellulaire	غشاء خلوي
Metabolism	Métabolisme	أيض، استقلاب
Metal	**Métal (Métaux)**	**معدن (ج. معادن)**
heavy metals	Métaux lourds	معادن ثقيلة
Method	Méthode	طريقة
Micelle	Micelle	مذيلة
Micellar solution	solution micellaire	محلول مذيلي
Microcrystalline	Microcristalline	تبلور صغري، صغري التبلور
Microdragee	Microdragée	ملبسات صغرية
Micro-enema	Microlavement	حقنة صغرية
Microorganism	Micro-organismes	حي مجهري
Microphage	Microphage	بُليعم
Microscope	**Microscope**	**مجهر**
electron microscope	Microscope électronique	مجهر الكتروني
Microsome	Microsome	جسيم صغري
Milk	lait	حليب، لبن
Mill	**broyeur, moulin**	**مطحنة، طاحونة**
colloidal-mill	Moulin colloïdal	مطحنة غروانية
cylindrical mill	broyeur a cylindres	مطحنة ذات اسطوانات
Miotic	Myotique	مضيق للحدقة
Miscible	Miscible	مزوج
Mixer-blender	**Malaxeur, mélangeur**	**عجان، مازج، خلاط**
cubic mixer	Mélangeur cubique	خلاط مكعبي
lodige mixer	Mélangeur lodige	خلاط لوديج
Mixture	Mélange	مزيج
Mix	Mélanger	مزج
Molecule	**Molécule**	**جزيء**

Molecular combination	combinaison moléculaire	اتحاد جزيئي
Molecular dispersions	dispersion moléculaire	تبعثر جزيئي
Monomer	Monomère	موحود
Monovalent	Monovalent	أحادي التكافؤ
Montage	Montage	تضخيم وتكبير
Morphological control	contrôle morphologique	مراقبة شكلية
Mortar	Mortier	هاون
Mouth	bouche	فم
Mucilage	Mucilage	لعابية
Mucous	Muqueux	مخاطي
Mydriatic	Mydriatique	موسع للحدقة

- N -

Nasal	**Nasal**	**أنفي**
nasal bougies	bougies nasales	شمعات انفية
nasal ointment	pommade nasale	مرهم أنفي
Natural	Naturel	طبيعي
Newtonic fluids	Newtoniens (fluides)	سوائل ذات لزوجة مثالية
Neutral	Neutre	متعادل، محايد
New born	Nouveau-né	حديث الولادة، وليد
Non-buffered	Non-tamponné	غير موقى
Non-dissociable	Non-dissocié	غير متشرد
Non-ionic	Non-ionique	عديم الشحنة
Non-miscible	Non-miscible	غير مزوج
Non-newtonic	Non-newtoniens (fluides)	سوائل ذات انسياب غير منتظم
Non-polar	Non-Polaire	لا قطبي

Nucleus	Noyau	نواة
Nucleus isolation	isolation du noyau	عزل النواة

- O -

Obstruction	Obstruction	انسداد
Obturator - valve	Obturateur	سدادة (صمام)
Occlusive	Occlusif	مُسدّ، عازل
Ocular	Oculaire	عيني
Oil	**huile**	**زيت**
anise oil	huile d`anis	زيت اليانسون
arachis oil	huile d`arachide	زيت الفول السوداني
castor oil	huile de ricin	زيت الخروع
cod-liver oil	huile de foie de morue	زيت كبد الحوت
cod-liver oil	huile de foie de poisson	زيت كبد السمك
corn oil	huile de maïs	زيت الذرة
cottonseed oil	huile de coton	زيت القطن
eucalyptus oil	huile d`eucalyptus	زيت الأوكاليبتوس
fennel oil	huile de fenouil	زيت الشمرة
lemon oil	huile de citron	زيت الليمون
linseed oil	huile de lin	زيت الكتان
mineral oil	huile minérale	زيت معدني
olive oil	huile d`olive	زيت الزيتون
paraffin oil	huile de paraffine	زيت البارافين
sesame oil	huile de sésame	زيت السمسم
silicon oil	huile de silicone	زيت السيليكون
sunflower oil	huile de tournesole	زيت عباد الشمس
vegetal oil	huile végétale	زيت نباتي

Oily cream	crème huileuse	كريم زيتي
Ointment	**pommade**	**مرهم**
Ointment bases	bases onctueuse	أسس مرهمية
endodermic ointments	pommade endodermiques	مرهم الادمة
epidermic ointments	pommade épidermique	مرهم بشروي
ophthalmic ointment	Pommade ophthalmique	مرهم عيني
Oleine	Oléine	زيتين
Oleaginous	Onctueux	زيتي، دهني
Oleate	Oléate	زيتات
Oleum cacao	beurre de cocao	زبدة الكاكاو
Opaque	Opaque	طليل، معتم
Operation	Opération	عملية
Ophthalmic	Ophtalmique	عيني
Opium	Opium	أفيون
Optimal	Optimal	أمثل، مثلى
Optic	Optique	بصري
Oral	Oral	فموي
Organ	**Organe**	**عضو**
Organic	Organique	عضوي
Organism	Organisme	عضوية
Organogel	Organogel	هلامة عضوية
Organoleptic	Organoleptique	خواص حسية
Organomercurial	Organomercuriel	مركب زئبقي عضوي
Orientation	Orientation	الاهتداء
Origin	Origine	مصدر، منشأ، اصل
Oscillation	Oscillation	تذبذب، ذبذبة
Osmosis	Osmose	تناضح (حلول)
Ovule	Ovule	بييضة

Ovules	Ovules	بيوض (تحاميل مهبلية)
Oxidant	Oxidant	مؤكسد
Oxidase	Oxidase	أكسيداز
Oxidation	Oxidation	أكسدة، تأكسد
Oxypolymer	Oxypolymère	مكثور اكسجيني
Ozing	suintant	نازّ

- P -

Packet	Paquet	رزمة
Pair	Paire	زوج، شفع
Palmitine	**Palmitine**	**نخلين**
sodium palmitate	Palmitate de sodium	نخلات الصوديوم
Pancreas	Pancréas	معثكلة
Papillae	Papille	حليمة
hair papilla	Papille pileux	حليمة شعرية
Parameter	Paramètre	معلم
Particles	Particules	أجزاء، ذريرة، جسيم
Passive	**Passif**	**منفعل**
Passive absorption	absorption passif	امتصاص منفعل
Passive diffusion	diffusion passif	انتشار منفعل
Paste	Pâte	معجون
Pathologic	Pathologique	مرضي
Patient	malade	مريض
Penetration	Pénétration	اختراق
Penetrometer	Pénétromètre	مقياس اختراق (للمراهم)
Pepsin	Pepsine	ببسين، خميرة الببسين
Percolation	Percolation	تزحيل

Percolator	Percolateur	مرحلة
Percutaneous	Percutané	خلال الجلد
Perforation	Perforation	ثقب
Permeable	Perméable	نفوذ
Permeability	Perméabilité	نفوذية
Perspiration	Perspiration	تعرق
Pestle	Pilon	مدقة الهاون
Pessaries	Pessaires	بيوض، تحاميل مهبلية
pH	pH	باهاء (ب.هـ.)
Pharmaceutic	Pharmaceutique	صيدلاني
Pharmacodynamic	Pharmacodynamique	موثر دوائيا
Pharmacokinetics	Pharmacocinétique	حركية الدواء
Pharmacologic	Pharmacologique	دوائي
Pharmacopeia	Pharmacopée	دستور الادوية
Pharmacy	Pharmacie	صيدلة
Phase	**Phase**	**طور، صفحة**
continuous phase	Phase continue	طور مستمر
discontinuous phase	Phase discontinue	طور متقطع
dispersed phase	Phase dispersée	طور مبعثر
external phase	Phase externe	طور خارجي
internal phase	Phase interne	طور داخلي
oil phase	Phase huiluse	طور زيتي
water phase	Phase aquese	طور مائي
Phenomenon	Phénomène	ظاهرة، حادثة
Physiologic	**Physiologique**	**فيزيولوجي، سوي**
physiological control	contrôle physiologique	مراقبة فيزيولوجية
Physical	**Physique**	**فيزيائي**

physical control	contrôle physique	مراقبة فيزيائية
Pigment	Pigment	صباغ
Pigmentary	Pigmentaire	صباغي
Pilose	Pileux	شعري، مُشعّر
Pill	Pilule	حبة، حبيبة
Pinocytosis	Pinocytose	احتساء
Pilular	Pilulier	محبية
Placental	Placentaire	مشيمي
Plasmic	Plasmatique	مصوري (بلازمي)
Plastification	**Plastification**	**تلدين**
internal plastification	Plastification interne	تلدين داخلي
external plastification	Plastification externe	تلدين خارجي
Plastizer	Plastifiant	ملدن (مادة ملدنة)
Plug	bouchon	سدادة
Polar	**Polaire**	**قطبي، مستقطب**
Polar groupe	groupe polaire	مجموعة قطبية
Polarimeter	Polarimètre	مقياس الاستقطاب
Polarimetry	Polarimétrie	قياس الاستقطاب
Polarization	Polarisation	استقطاب
Polarity	Polarité	تقاطب
Polarized	Polarisé	مستقطب
Polishing	Polissage, lustrage	تلميع
Polyaddition	Polyaddition	اضافة متعددة
Polycondensation	Polycondensation	تكاثف متعدد
Polymer	Polymère	مكثور
Polymerization	Polymérisation	تكوثر
Polymorphism	Polymorphe	تعدد الأشكال

Polysaccharide	Polysaccharide	عديد السكريد
Polyvalent	Polyvalent	متعدد التكافؤ
Porosity	Porosité	مسامية
Potion	Potion	جروع
Poultice	cataplasme	لبخة، كمادة
Powder	**Poudre**	**مسحوق**
adsorbent powders	Poudres adsorbantes	مساحيق مازة
charging powder	Poudre de charge	مسحوق التحمل
Power	**Pouvoir**	**قدرة**
binding power	Pouvoir liant	قدرة رابطة
hydrating power	Pouvoir hydratant	قدرة مرطبة
lipophilic power	Pouvoir lipophile	قدرة محبة للشحم
penetrating power	Pouvoir pénétrant	قدرة اختراق
solving power	Pouvoir solvant	قدرة اذابة او حل
Pregnancy	grossesse	حمل
Preparation	Préparation	مستحضر، محضر، تحضير
Preservative	Préservatif	حافظ
Pressure	Pression	ضغط
Primary	Primaire	أولي، رئيسي
Primitive	Primitif	بدائي (أولي)
Process, method	Procédé, processus	طريقة
Prolongation	Prolongation	اطالة
Propeller	hélice	مروحة
Property	Propriété	خاصة، صفة
Protection	Protection	حماية، وقاية
Protector	Protecteur	حامي، واقي، صائن
Proteinic	Protéique	بروتيني
Proteolytic	Protéolytique	حال للبروتين

Pseudo solubilisation	Pseudo solubilisation	انحلال كاذب
Pulmonary	Pulmonaire	رئوي
Pulverization	Pulvérisation	سحق
Pulverized	Pulvérisé	منعم
Purgative	Purgatif	مُسهل
Pustula	Pustule	بثرة (دمل)
Pycnometer	Picnomètre	مقياس الكثافة
Pyrogen	Pyrogène	محمّة (مولد للحرارة)

- Q -

Quantity	**Quantité**	**كمية**
sufficient quantity	Quantité suffisante	كمية كافية (مقدار كافي)
Quarternary ammounium compounds	composés d`ammonium quaternaire	مركبات الأمونيوم الرباعية

- R -

Radiation	**Radiation**	**إشعاع**
Radio sterilization	Radio- stérilisation	التعقيم بالأشعاعات
Radix	Racine	جذر
Ramified	Ramifié	متفرع
Ramollissement	Ramollissement	تليين
Rancidity	Rancissement	زناخة، زنخ
Rate	**vitesse**	**سرعة، معدل**
Rate of absorption	vitesse d`absorption	سرعة الامتصاص
dissolution rate	vitesse de dissolution	سرعة الانحلال

Reabsorption	Réabsorption	عادة امتصاص
Recipient	Receveur	متلقي
Recorder	enregistreur	مسجل
Rectal	Rectal	مستقيمي
Rectum	Rectum	المستقيم
Reductor	Réducteur	مُرجع
Rreference	Référence	مرجع - شاهد
Refining	Raffinage	تكرير (تصفية)
Reflex	Reflex	مُنعكس
Refraction	Réfraction	انكسار
Regulator	Régulateur	منظم
Relative	Relative	نسبي
Renal	**Rénal**	**كلوي**
Renal blockade	blocage rénal	إحصار كلوي
Repose. rest	Repos	سكون، راحة
Research	Recherche	بحث، تحري
Residue	**Résidu**	**ثمالة (بقية)**
dry residue	Résidu sec	ثمالة جافة (بقية جافة)
Resin	Résine	راتين (راتنج)
Resistance	**Résistance**	**مقاومة**
mechanical resistanc	Résistance mécanique	مقاومة ميكانيكية
Resorption	Résorption	ارتشاف (امتصاص)
Resource	source	مصدر، منبع
Resolvent	Resolutif	محلل، مصرف
Retard	Retarde	مديد، طويل الأمد
Reticular	Réticulaire	شبكي
Rheogram	Rhéogramme	مخطط الانسياب
Rheology	Rhéologie	انسيابية

Rotative	Rotatif	دوار
Rose ceratet	cérat de rose	شمعية الورد
Rounding	arrondissement	التدوير
Rubber	caoutchouc	مطاط (مادة مطاطية)
Rupture, breaking	Rupture	تمزق، تخرب (تخرب المستحلبات)

- S -

Saccharin granules	Saccharures granulés	حشرات سكرية
Sandarac	Sandaraque	صمغ السندروس
Saponification	Saponification	تصبن
Sebaceous gland	Sébacé (Glande)	غدة دهنية
Sebum	Sébum	المفرز الدهني
Secretion	Sécrétion	مفرز
Security	Sécurité	أمان، ضمان
Sedimentation	Sédimentation	تثفل
Bilious sals	Sels bilieux	املاح صفراوية
Semipolar	Semipolaire	نصف قطبية
Semi-permeable	Semi-perméable	نصف نفوذ
perfect semi-permeable	Semi-perméable parfaite	نصف نفوذ كامل
Semi synthetic	Semi synthétique	نصف تركيبي، نصف اصطناعي
Sensitive	Sensible	حساس
Sensitvity	Sensibilité	حساسية
Separation	Séparation	فصل
Shining	luisant	لامع
Shock	choc	صدمة
Sifting	tamisage	نخل، غربلة

Silvering	argenture	التغليف بالفضة (تفضيض)
Simple	Simple	بسيط
Site	Site, lieu	موضع، مقر
Slicing	tranchage	تخريط
Smoothing	lissage	تنعيم
Soap	Savon	صابون
Soft, flabby	mou	لين
Soft paraffin	paraffine molle	فازلين، بارافين لين
Softing point	point de liquéfaction	نقطة التميع
Sol	Sol	حلالة
Solid	Solide	جامد، صلب، مصمت
Solidifying agent	épaississant	عامل مزيد للزوجة
Solidification point	Solidification (point de)	نقطة التصلب
Solubilisant	Solubilisant	مساعد على الذوبان
Solubility	**Solubilité**	**ذوبان**
intrinsic Solubility	Solubilité intrinsèque	ذوبان ذاتي
Solute	**Soluté**	**ذائبة، مذاب، (حلالة)**
Solution	Solution	محلول
binding solution	Solution liante	محلول رابط
true solution	Solution vrai	محلول حقيقي
Solvent	Solvant	مُذيب (محل)
Solder	Soudure	لحم، لحام
Spatula	Spatule	ملوق
Specification	Spécification	مواصفة
Spermaceti	blanc de baleine	ابيض البال
Sperm whale	cachalot	العنبر (حوت ضخم الرأس)
Spreading	étalement	الفرش، المد (دهن الكريم)
Stabiliser	Stabilisant	مثبت (مادة مثبتة)

Stability	Stabilité	ثبات، استقرار
State	**état**	**حالة**
amorphic state	état amorphe	حالة عديم الشكل (غير مبلور)
crystalline state	état cristalin	حالة التبلور
Starch	**amidon**	**نشا**
wheat starch	amidon de blé	نشاء القمح
Stable	Stable	ثابت، مستقر
Steam	vapeur	بخار
Stearine	**Stéarine**	**الشحمين**
sodium sterate	Stéarate de sodium	شحمات الصوديوم
Sterile	Stérile	عقيم، معقم
Sterilization	Stérilisation	تعقيم
Sticky	poisseux	لزق
Storage	Stockage	مخزن، مخزون، تخزين
Stomach	estomac	معدة
Stoutness	corpulence	بدانة
Structure	Structure	بنية
Study	étude	دراسة
Subacute	Sub aigu	تحت الحاد
Substance	Substance	مادة
Sudoriparous	Sudoripare (Glande)	مفرز لعرق (غدة عرقية)
Suppositories	**Suppositoires**	**تحاميل (حمولات)**
Suppository bases	bases de suppositoires	أسس التحاميل
Surfactant	**Surfactant, tensioactife**	**عامل فعال سطحيا**
Surface active agent	agent super ficiellement actife	عامل فعال سطحيا
Surface tension	tension superficielle	توتر سطحي
Suspension	Suspension	تعليق، معلق

Sweat gland	glande sudoripare	غدة عرقية
Sweetening agent	edulcorant	عامل محلي (مطعم، منكه، مطيب)
Symetric	Symétrique	متناظر
Synergic	Synergique	موازر
Synthesis	Synthèse	تركيب، اصطناع، تخليق
Syrup	Sirop	شراب

- T -

Table	Table	جدول
Tablet	**comprimé**	**مضغوطة، قرص**
buccal t.	c. à usage bucal	مضغوطة فموية
coated t.	c. enrobé	مضغوطة ملبسة
chewable t.	c. à croquer	مضغوطة للمضغ
chocolate-coated t.	c. enrobé en chocolat	مضغوطة ملبسة بالشوكولا
delayed action t.	c. d'action prolongée	مضغوطة مطولة التأثير
diagnostic t.	c. diagnostique	مضغوطة تشخيصية
effervescent t.	c. effervescent	مضغوطة فوارة
enteric coated t.	c. entero-enrobé	مضغوطة مغلفة معويا
film-coated t.	c. enrobé par film	مضغوطة ملبسة بالطبقة الرقيقة
soluble t.	c. soluble	مضغوطة ذوابة
implantation t.	c. sous cutané	مضغوطة للغرس تحت الجلد
mould t.	c. moule	مضغوطة القالب
multiple compressed t.	c. à plusieur couches	مضغوطة متعددة الطبقات
repeat action t.	c. d'action repeté	مضغوطة ذات تأثير متكرر
sublingual t.	c. sous lingual	مضغوطة تحت اللسان
sugar coated t.	c. enrobé par sucre	مضغوطة مغلفة بالسكر

vaginal t.	c. vaginal	مضغوطة مهبلية
Tactile	Tactile	لمسي (حسي)
Tallow	suif	الشحم الحيواني
Taste	goût	ذوق، طعم
Phase inversion temperature	Température d`inversion de phase	درجة حرارة تغير الطور
Tensio-active	**Tensio - actif**	**فعال سطحياً**
interfacial surface tension	Tension interfacialle	التوتر في سطح الفصل
surface tension	Tension superficielle	توتر سطحي
Test	**Test**	**اختبار (فحص)**
accelerated tests	Tests accélérés	اختبارات مسرعة
Therapeutic	Thérapeutique	علاجي (دوائي)
Thermohardenable	Thermodurcissable	متصلب بالحرارة
Thermoplastic	Thermoplastique	متلين بالحرارة
Thermostat	Thermostat	ناظم الحرارة
Thickness	épaisseur	ثخانة – سماكة
Thin - Layer	couche mince	طبقة رقيقة
Thixotropy	Thixotropie	تغير القوام بالرج
Time	**Temps**	**زمن**
latency time	temps de latence	زمن الكمون
Teflon	Teflon	تفلون
Threshold	**seuil**	**عتبة**
efficacity threshold	seuil d`efficacité	عتبة الفعالية
toxicity threshold	seuil de toxicité	عتبة السمية
Tight	étanche	كتيم
Tincture	Teinture	صبغة
Tissue	Tissu	نسيج

Tissular	Tissulaire	نسيجي
Tolerance	Tolérance	تحمل
Tolu balsam	baume de tolu	بلسم التولو
Toluisation	Toluisation	تغليف ببلسم التولو
Toxic	**Toxique**	سمي، سام
acute toxicity	Toxicité aigue	سمية حادة
Tracer	Traceur	قافف (عنصر استشفاف)
Transformation	Transformation	استحالة، تحول
Translucent	Translucide	شاف، شفيف
Transparency	Transparence	شفوفية
Transport	**Transport**	**نقل**
active transport	Transport actif	نقل فعال
pneumatic transport	Transport pneumatique	نقل هوائي
Traumatism	Traumatisme	رضح
Treatment, therapy	Traitement	معالجة (علاج)
Tube	**Tube**	**انبوب**
digestive tube	Tube digestif	الانبوب الهضمي
Turbine	Turbine	قدر التلبيس
Tyndallization	Tyndallisation	تندلة، التعقيم بالحرارة المتقطعة
Type	Type	نمط

- U -

Ultrafiltration	Ultrafiltration	ترشيح فائق
Ultra violet	Ultra violet (U.V.)	اشعة فوق بنفسجية
Ultrafine	Ultrafine	ناعم جدا
Under coating	sous enrobage	تحت التغليف
Uniformity of weight	Uniformité de poids	تجانس الوزن

Unit	Unité	وحدة
Ureteral	Urétéral	حالبي
Urethral	Urétral	إحليلي
Urinary	Urinaire	بولي

- V -

Vaginal	Vaginal	مهبلي
Valve	Valve	صمام
Variation	Variation	اختلاف (تغير)
Vascular	**Vasculaire**	**وعائي**
nonvascular	avasculaire	لا وعائي
Vascularization	Vascularisation	تشكل الأوعية
Vasoconstrictor	Vaso - constricteur	مضيق للأوعية
Vasodilator	Vasodilateur	موسع وعائي
Vegetable	Végétal	نباتي
Vehicle	Véhicule	سواغ
Vein	**Veine**	**وريد**
hemorrhoidal vein	Veine Hemorroidal	وريد بسوري
iliac vein	Veine iliaque	وريد حرقفي
veina cava	Veine cave	وريد الأجوف
portal vein	Veine porte	وريد بابي
mesenteric vein	Veine Mésentérique	وريد مساريقي
velvety	Velouté (Aspect)	مخملي (ناعم الملمس)
Varnishing, polishing	Vernissage	برنقة، طلي بالورنيش، ورنشة
Via	**Voie**	**طريق**
hepatoportal v.	V. hépatoportale	طريق الكبد البابي
intra-arterial v.	V. intra-artérielle	طريق الزرق الشرياني

intra veinous v.	V. intra-veineuse	طريق الزرق الوريدي
oral v.	V. orale	طريق فموي
parenteral v.	V. parentérale	طريق زرقي
rectal v.	V. rectale	طريق عبر المستقيم
Vial	**flacon**	**زجاجة**
multiple dose vial	flacon à dose multiple	زجاجة متعددة المقادير
Vibration	Vibration	اهتزاز
Vinegar	Vinaigre	خل
accelerated aging	Vieillissement (Accéléré)	تسريع التحرب
Voluntary	Volontaire	إرادي، طوعي، متطوع
Viscosity	**Viscosité**	**لزوجة**
relative v.	V. relative	لزوجة نسبية
specific v.	V. spécifique	لزوجة نوعية
Viscose agent	Viscosifiant	مزيد للزوجة
Viscosimeter	Viscosimètre	مقياس اللزوجة
Volume	Volume	حجم
Vulcanization	Vulcanisation	تركيبة

- W -

Water	**eau**	**ماء**
aromatic w.	e. aromatique	ماء عطري
camphoric w.	e. camphrée	ماء كافوري
distilled w.	e. distillée	ماء مقطر
injectable w.	e. pour injectable	ماء خاص بالمحضرات الزرقية
peppermint w.	e. de menthe	ماء النعناع
rose w.	e. de rose	ماء الورد
sterilized w.	e. stérilisée	ماء معقم

Water bath	bain marie	حمام مائي
Water soluble base	base soluble en eau	أساس منحل في الماء
Wax	**Cire**	**شمع**
bees w.	c. d'abeille	شمع العسل (شمع نحل)
carnauba w.	c. de carnuba	شمع الكرنوبا
emulsifying w.	c. émulsionnable	شمع قابل للاستحلاب
earth w.	c. de terre	شمع الأرض
lanett w.	c. de lanette	شمع لانيت
microcristalline w.	c. microcristalline	شمع دقيق البلور
mineral w.	c. minérale	شمع معدني
white w.	c. blanche	شمع أبيض
yellow w.	c. jaune	شمع أصفر
wax poste	cérat	شمعية
Weight	poids	وزن
Wetness, moistness	mouillabilité	بلل، تبلل

- Z -

Zero order	Zero ordre	رتبة صفر

بعض المراجع العلمية الخاصة بموضوعات الكتاب

1- Ansel H. C. and Popovich N. G.
Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery ASystems.
Lea & Febiger 1990.

2- Brittan H. G.
Physical Characterization of Pharmaceutical Solids.
Marcel Dekker Inc., 1995.

3- Buri P., Puisieux F., Doelker E. and Benoit J.P.
Formes pharmaceutiques Nouvelles.
Technique et Documentation. 1985.

4- Delattre j., Couvreur P., Puisieux F., Philippot J. P. and Schuber F.
Les Liposomes. Aspects Technologiques. Biologiques et Pharmacologiques.
Les éditions INSERM. 1993.

5- Benita S.
Microencapsulation. Methods and Industrial Applications.
Marcel Dekker, Inc., 1996.

6- Denoël A. et Jaminet Fr.
Pharmacie Galéneque tome III (Formes médicamenteuses solides). Presses Universitaires de Liège, 1968.

7- Denoël A. et Jaminet Fr.
Pharmacie Galéneque tome IV (Suppositoires - Ovules - Aérosols - Gouttes nasales - Collyres). Presses Universitaires de Liège, 1969.

8- Denoël A. et Jaminet Fr.
Pharmacie Galéneque tome VI (Préparations Injectables). Presses Universitaires de Liège, 1974.

9- Denoël A., Jaminet Fr. et Moës A.
Pharmacie Galéneque tome II (Formes liquides et systèmes dispersés). Presses Universitaires de Liège, 1981.

10- Dittert L. W.
Sprawls' American Pharmacy.
J. B. Lippincott Co., 1974.

11- Galenica 2, (Biopharmacie).
Technique et Documentation. 2e édition 1982.

12- Galenica 3, (Genie Pharmaceutiqe).

Technique et Documentation, 1982.
13- Galenica 5, (Agents de surface et émulsions).
Technique et Documentation, 1983.
14- Hoover
Dispensing of Medication.
15- Karsa D. R. and Strephenson R. A
Excipients and Delivery Systems for pharmaceutical Formulations.
The Royal Society of Chemistry, 1995
16- Lachman L., Lieberman H. A. and Kanig J. L.
The Theory and Practice of Industrial Pharmacy.
Varghese Publishing House, 1987.
17- Le Hir A.
Abrégé de Pharmacie Galéneque.
Masson, 1983.
18- Legrand G.
Manual du préparateur en pharmacie.
11e édition, Masson, 1990.
19- Lieberman H. A., Rieger M. M. and Banker G. S.
Pharmaceutical Dosage Forms, Disperse Systems.
Marcel Dekker, Inc., 1996.
20- Mangeot A. et Poisson J.
Notions de Pharmacie Galéneque masson, 1968.
21- Martin A. N.
Physical Pharmacie.
Lea & Febiger, Philadelphia, 1973.
22- Rawlins E. A.
Bentley's textbook of Pharmaceutics, Bailliere Tindall, London, 1977.
23- Remington's Pharmaceutical Sciences,
Mack Publishing Co. 1975.
24- Rosseto Yves
Pharmacotechnie Industrielle
I. M. T. éditions, 1998.

المقومون العلميون

أ. د. بديع كعيد

أ. د. جورج لحام

أ. د. عيسى السلوم

المدقق اللغوي

د. يوسف الحاج أحمد

حقوق الطبع والترجمة والنشر محفوظة لمديرية الكتب والمطبوعات