الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة حماة
كلية الصيدلة

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
Hama University
Faculty of Pharmacy

الأشكال الصيدلانية السائلة وتشمل:

الشرابات والأكاسير

الغسولات الفموية والغراغر

يمكن تصنيف الأشكال السائلة من عدة زوايا، وأهمها:

1. حسب نظام التشتت (التبعثر) (حجم الجسيمات والتجانس)
2. حسب طريق الإعطاء
3. حسب طبيعة المذيب أو التركيب الكيميائي

أولاً: التصنيف حسب نظام التشتت (التبعثر):

هذا التصنيف يعتمد على طور المادة الفعالة وحجم جسيماتها في الوسط الحامل. وتندرج معها حسب القوام (متجانس او غير متجانس) ومنها:

- محاليل (Solutions) نظام متجانس طور واحد، المادة الفعالة مذابة جزيئيًا في المذيب. < 1 نانومتر شراب بسيط، محلول كلوريد الصوديوم الفموي، قطرات العين.
- معلقات (Suspensions) نظام غير متجانس، جزيئات صلبة غير ذائبة موزعة في وسط سائل. 1 – 50 ميكرومتر معلق مضاد الحموضة، معلق الأموكسيسيلين.
- مستحلبات (Emulsions) نظام غير متجانس، طور سائل مشتت (مبعثر) في طور سائل آخر غير قابل للامتزاج (زيت/ماء, ماء/زيت). 0.1 – 100 ميكرومتر مستحلب زيت الخروع، مستحلبات التغذية الوريدية.

1- المحاليل (Solutions): خصائصها: شفافة، لا تحتاج رج، امتصاص سريع، سهلة الاعطاء. وأنواعها بحسب المذيب:

- مائية: شراب، إكسير (كحول + ماء)، محاليل فموية.
- كحولية: صبغات (Tinctures) تحتوي على 20-90% كحول، مستخلصات سائلة.
- زيتية: محاليل فيتامين د أو هرمونات في زيت.
- تستخدم: للأطفال، المسنين، والحالات التي تتطلب بدء تأثير سريع.

2- المعلقات (Suspensions): خصائصها: غير شفافة، تحتاج رجًا قبل الاستعمال، تُستخدم عندما تكون المادة الفعالة غير ذائبة في المذيبات المناسبة أو غير مستقرة في المحلول.

- أنواعها: جافة: مسحوق يعاد تعليقه قبل الاستعمال (لضمان الثبات).
- جاهزة للاستعمال: تحتوي على عوامل تعليق ومثبتات.
- مشكلاتها: الترسيب، التكتل، صعوبة إعادة التوزيع.
- أمثلة: معلق هيدروكسيد الألومنيوم، معلق الريفامبيسين.

3- المستحلبات (Emulsions): خصائصها: بيضاء حليبية عادة (لأن حجم الجسيمات يشتت الضوء)، تحتاج رجًا، قد تكون من نوع زيت في ماء (O/W)، أو ماء في زيت (W/O).

- أنواعها:

· فموية: مثل مستحلب زيت البارافين (ملين).

· جلدية: كريمات (نصف صلبة) أو مستحلبات سائلة للبشرة.

· حقنية: مستحلبات غذائية للحقن.

· عوامل الاستحلاب: صمغ عربي، توين 80، ليسيثين.

ثانياً: التصنيف حسب طريق الإعطاء

هذا التصنيف يوضح الأشكال السائلة حسب مكان استخدامها في الجسم.

طريق الإعطاء:

- فموي (Oral) شراب، إكسير، معلق فموي، مستحلب فموي، قطرات فموية تعطى عن طريق الفم، قد تحتوي على نكهات لتحسين الطعم.
- موضعي (Topical) غسول(Lotions) ، محاليل جلدية، قطرات أذن، قطرات عين، بخاخات أنفية تؤثر موضعيًا على الجلد أو الأغشية المخاطية.
- حقني (Parenteral) محاليل حقن (مائية أو زيتية)، مستحلبات حقن يجب أن تكون معقمة وخالية من الجسيمات، توضع في أمبولات أو قوارير.
- مستنشقة (Inhalation) محاليل وبخاخات للاستنشاق تعطى بواسطة أجهزة الاستنشاق أو البخاخات.
- مهبلية/مستقيمية حقن شرجية (Enemas) ، محاليل مهبلية (Douches) تعطى في المستقيم أو المهبل لتأثير موضعي أو جهازي.

ثالثاً: التصنيف حسب التركيب الكيميائي أو الصيدلاني التقليدي

هذا تصنيف صيدلاني كلاسيكي يميز الأشكال بناءً على المكونات الرئيسية.

1- الشراب (Syrup):

- محلول مائي مركز بالسكر (غالبًا سكروز 65-85%).
- قد يكون دوائيًا أو عاديًا (قاعدة).
- مميزات: طعم مستساغ، حافظة طبيعية بفعل السكر.

2- الإكسير (Elixir):

- محلول كحولي مائي حلو المذاق.
- يحتوي على كحول بنسبة تتراوح بين 10-40% (أحيانًا أكثر).
- مميزات: يذيب المواد العضوية، مناسب للمواد غير الذائبة في الماء.

3- الصبغة (Tincture):

- محلول كحولي أو مائي كحولي لمادة فعالة، تركيزها عادة 10-20% (وزن/حجم).

- تحضر غالبًا بالترشيح أو الإذابة.
- أمثلة: صبغة اليود، صبغة البنزوين، صبغة الأفيون.

4- المستخلص السائل (Fluid Extract):

- مستخلص كحولي مركز حيث 1 مل يساوي 1 جرام من الدواء الجاف.

5- المحلول الفموي (Oral Solution) والمعلق الفموي (Oral Suspension):

- أشكال حديثة بديلة للشراب، غالبًا خالية من السكر.
- توضع في زجاجات متعددة الجرعات أو أكياس أحادية الجرعة.

6- القطرات (Drops):

- محاليل أو معلقات أو مستحلبات تعطى بكميات صغيرة (قطرة قطرة).
- أنواعها: قطرات فموية (للأطفال)، قطرات أذن، قطرات عين، قطرات أنف.

7- الغسول (Lotion):

- شكل سائل للاستخدام الموضعي على الجلد.
- قد يكون محلولاً أو معلقًا أو مستحلبًا.
- يستخدم لعلاج الحروق، الطفح الجلدي، والقمل.

8- البخاخات (Sprays):

- محاليل أو معلقات تعطى على شكل رذاذ دقيق.
- أنواعها: بخاخات أنفية، بخاخات فموية (تحت اللسان)، بخاخات جلدية.

9- الحقن الشرجية (Enemas):

- محاليل أو معلقات تعطى عبر المستقيم.
- استخدامات: مليانات (حقن شرجية زيتية)، أدوية لالتهاب القولون، عوامل تباين بالأشعة.

رابعاً: تصنيف خاص – حسب الحجم الجزيئي والنظام الغرواني

في بعض الحالات تُصنف الأشكال السائلة إلى:

- محاليل حقيقية جزيئات ذائبة أصغر من 1 نانومتر، لا ترى بالمجهر الإلكتروني. محلول جلوكوز 5%
- محاليل غروانية جزيئات كبيرة (1-500 نانومتر) لا ترسب بسهولة. محلول الجيلاتين، بعض المحاليل البروتينية

- معلقات خشنة جزيئات أكبر من 1 ميكرومتر، ترسب بسرعة. معلق مضاد حيوي
- مستحلبات قطرات سائلة في طور آخر، حجمها فوق الغرواني. مستحلب زيت السمك

خامساً: معايير اختيار الشكل السائل المناسب:

عند تطوير شكل صيدلاني سائل، تؤخذ في الاعتبار:

1. خصائص المادة الفعالة: ذوبانها، ثباتها في الماء، حساسيتها للضوء أو الحرارة.
2. الاستخدام العلاجي: هل التأثير موضعي أم جهازي؟ هل يحتاج بدء تأثير سريع؟
3. الفئة المستهدفة: الأطفال (تفضل الشرابات والمعلقات بنكهات)، كبار السن (سهولة البلع)، البالغين (قد يفضلون الأقراص).
4. مدة الصلاحية: المعلقات الجافة (المسحوق) أكثر ثباتًا من الجاهزة.
5. التكلفة وسهولة التصنيع.

-

المحاضرة الأولى

الشرابات والأكاسير

الشرابات: في اللغة الصيدلانية، الشراب هو محلول مائي مركز يحتوي على تركيز عالٍ من السكر (عادة سكروز) قد يصل إلى 85% وزن/حجم، وقد يحتوي أو لا يحتوي على مادة دوائية فعالة والسواغات. والشرابات قادرة على اخفاء طعم المواد الدوائية غير المرغوبة بفضل: اللزوجة العالية، المحليات والمنكهات. وتعتبر مقاومة لنمو الجرثومي بسبب عدم توفر الماء الضروري لنموها.

❖ **المكونات الأساسية للشراب**

يتكون الشراب من عدة مكونات تعمل معًا لضمان ثباتيته وفعاليته:

- المادة الدوائية (Active Ingredient): العنصر النشط المسؤول عن التأثير العلاجي.
- المذيب (Solvent): عادةً ما تكون الماء النقي هو المذيب الرئيسي.
- المُحلي (Sweetener): ومنها، السكروز (سكر الارتباطب): هو الأكثر شيوعًا، تركيزه العالي يمنح الشراب خاصية التناضح العالي التي تمنع نمو معظم البكتيريا والفطريات.
- بدائل السكر: في الشرابات الخالية من السكر (مناسبة لمرضى السكري)، تُستخدم مواد مثل السوربيتول، الجلسرين، أو المحليات الصناعية مثل السكارين والأسبارتام.
- مواد حافظة (Preservatives) رغم أن تركيز السكر العالي يعمل كمادة حافظة، إلا أنه في الشرابات منخفضة السكر أو عند تخفيفها، يجب إضافة مواد حافظة مثل: بنزوات الصوديوم، بروبيل بارابين وميثيل بارابين.
- المُذيبات المساعدة (Co-solvents) لزيادة إذابة بعض المواد الدوائية قليلة الذوبان في الماء، مثل: الجلسرين، البروبيلين غليكول (Propylene Glycol) والكحول الإيثيلي (Ethanol) بتركيزات منخفضة (غالبًا أقل من 20%).
- المنكهات (Flavors) لإخفاء الطعم المر أو غير المستساغ للدواء. تتنوع بين الفواكه (البرتقال، الكرز، الموز) والنعناع.
- الملونات (Colors) لإعطاء مظهر جذاب أو لتسهيل التعرف على المنتج.
- منظمات الحموضة -الوقاءات- (Buffers) للحفاظ على درجة حموضة (pH) مثالية تمنع تحلل الدواء أو تبلور السكر.
- مضادات الأكسدة: لتعزيز ثباتية المركب الدوائي، التي من الممكن ان تشارك مع المواد المخلبة مثل: اتيلن دي امين تترا استين اسيد، بيسلفيت وميتا بيسولفيت الصوديوم، بربيوئيك اسيد، الفاتوكوميزول، اسكوربيك اسيد وبوتاسيوم ميتابيسولفيت.

- معدلات اللزوجة: بوليميرات الهيدروفيلية، مشتقات سيللوزية، الحمض الالجيني والبولي فينيل بيريللين.

- **المحليات:** الاشهر هو السكر من 60 – 85% الذي يمكن ان يتم استبداله بـ: سوربيتول، غليسيرين، بروبيلين غليكول هذه جميعها مولدة للغلوكوز التي من الممكن استبدالها بمواد محلية غير مولدة للغلوكوز ومنها: متيل سيلليوز، هيدروكسي اتيل سيلليوز والسوربيتول. حيث ان متيل سيلليوز وهيدروكسي اتيل سيلليوز يمكن اعطائها لمرضى السكري.
- **المواد الحافظة:** تضاف لضبط المحتوى الجرثومي وحماية الشراب من نموها وذلك باختلاف كمية الماء المتوفر لنموها وحسب طبيعة وفعالية بعض المكونات المضادة للبكتريا وتعتبر الشرابات المشبعة بالسكروز ذاتية الحافظة.

تتمتع المواد الحافظة بـــ:

- طيف واسع من افعالية المضادة للجراثيم ولاايجابية والسلبية والفطور
- ثابتة فيزيائيا وكيميائيا خلال فترة الخزن على الرف
- ذات سمية منخفظة

منها: حمض البنزوئيك واملاحه: 0.1 – 0.3%، حمض السوربيك واملاحه 0.05 – 0.2% وسترات الالكيل لباراهيدروكسي حمض البنزوئيك 0.001 – 0.2%. اما مشاركة البنزيل بارابين وبروبين بارابين بنسبة 9:1 يعزز من الطيف ضد البكتريا.

- **مضادات الأكسدة:** تضاف من أجل تعزيز ثباتية المواد الفعالة وحمايتها من التعرض للتخريب الكيميائي بالاكسدة، وهي مواد مرجعة تبدي قابلية للاكسدة اعلى من المواد الفعالة حيث أنها تثبت الجذور الحرة المسببة لتخريب الدواء.

ومنها: مضادات الاكسدة المنحلة في الماء:

- سلفيت الصوديوم
- متيل سلفيت الصوديوم
- سلفوكسيلات فورم الدهيد الصوديوم
- الحمض الاسكوربي

اما مضادات الاكسدة الغير منحلة في الماء:

- بوتيل هيدروكسي تولوين
- بوتيل هيدروكسي الاتيزول
- بروبيلين غالات حيث تستخدم بتراكيز منخفضة اق ل من 0.2%.

ومن المخلبات: فوماريك اسيد، طرطريك اسيد، ماليك اسيد، ستريك اسيد مونوهيدرات والايتيدات احادي وثنائي وثلاثي الصوديوم.

- **المواد الرافعة للزوجة:** لزوجة الصيغة الصيدلانية مهمة ويجب ان تكون مدروسة ومضبوطة لضمان قياس الحجم المعطى للجرعة وتعطي قابلية التقبل للمريض مع تخفيف الاحساس بالطعم.

منها: البوليميرات الغير متشاردة: المشتقات السيللوزية (متيل سيللوز، هيدروكسي اتيل او بروبيل سيللوزو بولي فينيل بيريليدون). اما المتشاردة: كاربوكسي متيل سيللوز الصوديوم.

- **الوقاءات:** تستخدم لضبط درجة الحموضة ودرجة الـpH من اجل الحفاظ على انحلالية المادة الفعالة باعتبار الكثير من المواد تعتمد على الـpH وتعزيز ثباتية المستحضرات التي تعتمد على الثباتية الكيميائية.

ومنها: الخلات – حمض الخل، خلات الصوديوم – الليمونات- حمض الليمون، ليمونات الصوديوم – الفوسفات- فوسفات الصوديوم وفوسفات صوديوم ثنائية.

- **عوامل محلية:** تعطي الطعم الحلو للشراب ومنها الاكثر شيوعا السوربيتول تقريبا 64%، ويمكن استخدام مزيج من السوربيتول والغليسيرين التي يمكن ان تضاف الى الشراب التقليدي الحاوي على سكر منخفض التركيز.

تم صياغة مستحضرات بشكل شرابات خالية من السكر (بسبب خاصية توليد الغلوكوز وغير مناسبة لمرضى السكري ومنخرة للاسنان عند الاطفال).

من الضروري بدائل السكر ان تؤمن درجة حلاوة ولزوجة مناسبة مثل السكارين الصودومي والاسبارتام.

- **المنكهات:** تضاف لتقنيع الطعم الغير مرغوب للمواد الدوائية.

الطعوم الرئيسية: - المالح: لتقنيع طعمها بنكهة المشمش ، الدراق، الفانيليا زنعناع شاي كندا.

- المر: لتقنيع طعمها بنكهة الكرز، الفانيليا واليانسون
- الحلو: لتقنيع طعمها بنكهة الفانيليا، الفواكه والتوت
- الحامض: لتقنيع طعمها بنكهة الليمون والفريز. ومن الممكن استخدام اكثر من مطعم تجريبيا مناسبا.

- **الملونات:** وذلك لتحسين من مظهر الشراب ويستخدم حسب النكهة، ويجب ان يكون ذواب في الماء، غير متفاعلة مع اي مكون للشراب، ويكون اللون ثابت عند تغير درجة الباهاء والتعرض للضوء.

❖ **اختيار اساس الشراب المناسب:**

يتم اختيار اساس الشراب (الشارب الحامل للمادة الدوائية) اعتمادا على الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمادة الفعالة، لانه من الممكن ان تنخفض الفعالية الكيمائية الحساسة للحمض فمثلا:

- شراب الكرز: اساس الشراب سكروز مع عصير الكرز بنسبة 47% ح، مناسب للمواد الدوائية الثابتة في الاوساط الحمضية.
- شراب الكاكو: اساس الشراب سكروز والغلوكوز والغليسيرين، مناسب للمواد الفعالة بطعم مر.
- شراب البرتقال: اساس الشراب سكروز مناسب للموادج الفعالة الثابت في وسط حمضي.
- شراب التوت: اساس الشراب سكروز نسبة 48% ح ومناسب للمواد الفعالة ذات الطعم الحامض.
- شراب :AccA: Professional Compounding Centre of Americaوهو مركز التراكيب المهنية الامريكية واساس الشراب السوربيتول مناسب لمرضى السكري.

الشراب البسيط حسب الدستور الفرنسي:

1800 غ من السكروز + 1000 مل ماء بارد

1650 غ من السكروز + 1000 ماء ساخن

نحصل على 2000 مل شراب بسيط.

الشراب البسيط حسب الدستور البريطاني:

667 غ سكروز لتحضير 1000 مل شراب بسيط و/و.

66.7 غ سكروز لتحضير 100 مل و/و: حيث ان الماء المستخدم: 100-66.7=33.3 مل

الشراب البسيط حسب الدستور الأمريكي:

850 غ سكروز لتحضير 1000 مل شراب بسيط و/ح

85 غ سكروز لتحضير 100 مل و/ح، حيث ان الليتر من الشراب يزيد 1313 غ عندها تكون كمية الماء المستخدم = 1313-850=463 مل، علما ان الوزن النوعي وSpecific Gravity = 1.313

فمثلا نريد تحضير 250 غ سكروز:	نريد تحضير 147 مل من الماء والمطلوب كمية السكر:
850 غ سكروز في 463 مل ماء	463 مل ماء كافية لـ 850 غ سكروز
250 غ سكروز في X مل ماء، وعندها: X = 136 ml	147 ماء كافية لـ X غ سكروز، وعندها: X = 269.8 g

ملحوظة: اذا لم يذكر نوع الدستور فالمقصود دائما الدستور الامريكي.

❖ **أنواع الشرابات الصيدلانية:**

تصنف الشرابات بناءً على المحتوى والاستخدام:

- **من حيث التركيب:**

- الشراب البسيط (Simple Syrup): هو الخليط الأساسي الذي يحتوي فقط على السكر والماء (وغالبًا مادة حافظة)، لا يحتوي على مادة دوائية فعالة ويُستخدم كقاعدة لتحضير الشرابات الدوائية الأخرى أو كمحسن للطعم.
- الشراب الدوائي (Medicated Syrup): يحتوي على مادة فعالة (مضاد حيوي، مسكن، طارد للبلغم، إلخ)، وهو الشكل الأكثر شيوعًا في الصيدليات.
- من حيث الاستخدام والتركيز:

1. شرابات مركزة عالية السكر (High Sugar): تعتمد على السكروز كمادة حافظة رئيسية.

2. شرابات خالية من السكر (Sugar-Free): تحتوي على بدائل السكر، وهي ضرورية لمرضى السكري أو الذين يتبعون حميات غذائية معينة.

3. شرابات تحتوي على كحول (Alcoholic Syrups) مثل الإكسير (Elixir) الذي يختلف عن الشراب التقليدي باحتوائه على نسبة أعلى من الكحول والماء، ويكون غالبًا أقل لزوجة.

❖ **طرق التحضير:**

هناك أربع طرق رئيسية لتحضير الشرابات في المصانع أو الصيدليات (التركيب الصيدلاني):

1- الإذابة بالحرارة (Solution with Heat):

- إذابة السكر والمكونات في الماء الساخن،ومن المميزات: سريعة، تقتل الميكروبات.
- العيوب: الحرارة العالية قد تسبب تحلل بعض المواد الدوائية أو "انقلاب" السكر (Caramelization) مما يؤدي إلى تغير اللون. غلوكوز الى دكستروز، فركتوز الى ليفولوز والسكروز الى غلوكوز وفركتوز. كما يجب الانتباه عند اضافة مواد تحوي وظائف امينية نكليوفيلية من حجوث تفاعل ميلارد لانها تتحول للون البني وانتاج مركبات ميلانوئين السامة. كان ان التحضير على البارد اكثر ثبات.

2- الإذابة بدون حرارة (Solution without Heat): التقليب الميكانيكي لفترات طويلة حتى الذوبان ومن المميزات: مناسبة للمواد الحساسة للحرارة.

3- الإضافة بالتقليب (Agitation): تُضاف المواد الدوائية السائلة أو الذائبة إلى الشراب البسيط مع التقليب.

4- الترشيح (Dialysis/Filtration): تُستخدم للحصول على شرابات نقية خالية من الشوائب والمواد غير الذائبة

❖ **التعبئة والحفظ:**

· العبوات: تُعبأ في زجاجات (بنية اللون عادةً لحماية المواد الحساسة للضوء).

· التخزين: في مكان بارد وجاف. مع ملاحظة أن درجة الحرارة المنخفضة جدًا قد تسبب تبلور السكر (Crystallization)، بينما الحرارة المرتفعة قد تسبب نمو الفطريات أو تحلل الدواء.

· مدة الاستخدام بعد الفتح: تختلف حسب التركيبة، لكن معظم الشرابات الجاهزة للاستخدام تكون صالحة لمدة 14 يومًا إلى 30 يومًا بعد فتح العبوة إذا تم حفظها في الثلاجة، لأنها بيئة خصبة لنمو الجراثيم بمجرد تلوثها.

❖ **المزايا والعيوب:**

المزايا: - سهولة البلع: مناسبة للأطفال وكبار السن ومرضى صعوبات البلع (.(Dysphagia

- بدء تأثير سريع: المادة الفعالة تكون في صورة مذابة بالفعل، لذا امتصاصها أسرع من الأشكال الصلبة (أقراص/كبسولات).
- توحيد الجرعة: سهولة قياس الجرعة بواسطة الملعقة أو الكأس المعايرة.
- استساغة الطعم: إخفاء الطعم المر للأدوية بسهولة.

العيوب: - عرضة للتلوث الميكروبي: إذا لم تُحفظ بشكل جيد أو إذا تم إدخال أدوات ملوثة فيها (إصبع، ملعقة غير نظيفة).

- مشاكل الثباتية: قد تترسب المادة الفعالة، أو يتبلور السكر، أو تنمو الفطريات مع مرور الوقت.
- غير مناسبة لمرضى السكر: إلا في حالة الأنواع الخالية من السكر.
- الحجم الكبير: وزنها ومساحتها كبيران مقارنة بالأقراص، مما يجعل نقلها وتخزينها أقل عملية.
- تسوس الأسنان: الاستخدام المزمن للشرابات السكرية خصوصًا عند الأطفال قد يؤدي إلى تسوس الأسنان.

❖ **فحوصات الجودة (Quality Control):**

لضمان جودة الشراب، يتم إجراء اختبارات دورية تشمل:

- الوصف (Description) اللون، الرائحة، الطعم، الشفافية.
- الرقم الهيدروجيني (pH) لضمان ثباتية الدواء ومنع التبلور.
- اللزوجة (Viscosity) تؤثر على سهولة الصب والجرعة.
- الكثافة النوعية (Specific Gravity)
- نسبة الكحول (إذا وجد).
- الفحص الميكروبي: للتأكد من خلوه من البكتيريا والفطريات الضارة.
- المعادلة (Assay) قياس تركيز المادة الفعالة.

❖ **الماء المستخدم في تحضير الشرابات:**

الماء النقي المستخدم كسواغ لانتاج المستحضرات الغير حقنية يجب ان يحقق المتطلبات من ناحية النقاوة من المواد العضوية الكيميائية والشوارد وان يحمي من التلوث الجرثومي. يتم تنقية الماء باستخدام وحدات معالجة تتضمن نزع شوارد، تقطير، مبادلة شوارد، تناضح عكسي والفلترة.

ويجب ان يكون ماء صالح للشرب ومطابق للمواصفات، لا يحوي اي اضافات وتم تحضيره بعملية مناسبة ولاتتجاوز الناقلية 1.3 ميلي سيمنس/سم عند درجة حرارة عادية وذلك لضمان حد اصغري من الشوارد (Ca^{+2}, Mg^{+2}, Na^{+} & Cl^{-})، و00.1 ميلي سيمنس/سم حسب الـpH (SO_4^{-2}, Fe^{+3}). كذلك لا يتجاوز محتوى الكربون 500 جزء من البليون، وهذا النوع من الماء يعتبر جزء من الـBulk Water.

❖ **تحذيرات صيدلانية مهمة:**

- عدم الخلط مع المشروبات الساخنة: لا يجب صب الشراب في شاي أو ماء ساخن لأن الحرارة قد تؤدي إلى تحلل المادة الفعالة أو تبلور السكر.
- استخدام المعايرة الدقيقة: يجب استخدام الكأس أو المحقن المعاير المرفق مع الدواء، وليس ملعقة الطعام المنزلية.
- التبريد: معظم الشرابات يجب حفظها في الثلاجة بعد الفتح للحفاظ على فعالية المواد الحافظة

❖ **تحليل صيغة صيدلانية (مثال توضيحي):** لدينا صيغة تحضير شراب:

المكونات	التراكيز
ديكسترومیتورفان	2 غ
غوايفيزين	10 غ
كلورفينيرامين ماليسات	0.2 غ
فينيل افرين	1 غ
بنزوات الصوديوم	1 غ
سكارين الصوديوم	1.9 غ
كحول	50 مل
محلول سوربات (سوربيتول)	324 غ
شراب	132 غ
غلوكوز سائل	44 مل
غليسيرين	50 مل
ملون، وطعم	كمية مناسبة
ماء نقي	حتى 1000 مل

تحليل الصيغة:

ديكستروميتورفان، غوايفيزين، كلوفينيرامين وفينيل افرين: مواد فعالة (سعال جاف، مقشع، مضاد حساسية ومضاد احتقان).

بنزوات الصوديوم: مادة حافظة، سكارين الصوديوم: محلي مساعد، كحول: محل مساعد، شراب: شراب بسيط (حامل)، سوربيتول: محلي صنعي، غلوكوز: محلي، غليسيرين: محلى ومحل مساعد، اللون: حسب النكهة والنكهة هنا نعناع فاللون المناسب الاخضر. (بمكانك ان تطبق ما درست عليها وعلى اي صيغة).

الأكاسير

الأكاسير: هو شكل صيدلاني سائل، شفاف، ذو طعم حلو، مخصص للإعطاء عن طريق الفم (فموي)، يتميز بكونه محلولاً يتكون بشكل أساسي من خليط من الكحول (الإيثانول) و الماء كمذيبين رئيسيين، بالإضافة إلى مواد محلية وأحيانًا مواد عطرية لتحسين الطعم والرائحة. وهي في الأصل تركيبات تحتوي على مواد فعالة قوية، ولكنها الآن تستخدم غالبًا كوسيلة لإذابة الأدوية غير القابلة للذوبان في الماء بسهولة، أو لتحضير محاليل ثابتة للأدوية الحساسة للرطوبة أو الأكسدة.

- **أنواع الأكاسير:** تصنف الأكاسير بناءً على تركيبها واستخدامها إلى نوعين رئيسيين:

1- الأكاسير غير الدوائية (Non-medicated Elixirs):

تستخدم فقط كقواعد مذيبة أو عوامل ناقلة (Vehicles) لإذابة أو تخفيف الأدوية الأخرى قبل صرفها للمريض وأشهرها:

- إكسير البسيط (Simple Elixir) يتكون فقط من كحول، ماء، سكر، ومواد منكهة.
- إكسير البروميد (Elixir of Bromides) كان يستخدم كقاعدة.

تنقسم الى 3 اقسام: الاكاسير الاروماتية، مركبات البنزالدهيد، وايزو-الكحول.

- Aromatic Elixir: يعتبر الاكثر استخداما حيث يتم تحضيره بكميات كبيرة ويتكون غالبا من زيت روح البرتقال، شراب كحول وماء. كذلك التالك الغير نحل في الكحول والماء حيث يتم ترشيحه وبالتالي يخسر من 10-20% من حجمه، لذلك من الافضل حل المواد قبل اضافتها لمنع عدم روقان. نسبة السكر فيه 30% او نصف كمية الشراب ونسبة الكحول مابين 20-23%، وهو الالكسير الوحيد الذي يحتوي على التالك.
- Compound Benzaldehyde: تحضير بسيط للحصول على طعم اللوز المر.
- Iso-Alcohol: يتالف من قسمين: - اكاسير بكحولية عالية 73-78%، واكاسير بكحولية منخفضة 8-10%، والافضل المزج بين النسبتين.

2- الأكاسير الدوائية (Medicated Elixirs):

تحتوي على مادة دوائية فعالة بتركيز محدد، يتم تحضيرها مسبقًا في المصانع وتكون جاهزة للاستخدام المباشر، أمثلة:

- إكسير الديفينهايدرامين (Diphenhydramine Elixir) مضاد للهستامين.
- إكسير الديجوكسين (Digoxin Elixir) لعلاج قصور القلب (يجب الحذر الشديد في جرعته).
- إكسير الباربيتورات (Barbiturates Elixir) كانت تستخدم كمهدئات (نادرة الآن).

❖ **الفرق بين الإكسير والشراب (Syrup):**

غالبًا ما يتم الخلط بينهما، ولكن الفروق جوهرية:

الخاصية	الإلكسير	الشراب
المذيب	كحول + ماء تصل لنسبة 40%	غالبا الماء
المحلي	سكر أو بدائل السكر بنسب اقل (تقربا النصف)	سكر او بدائل نسبة تصل 85%
القوام	سائل غير لزج	سائل عالي اللزوجة
الحفظ	الكحول يعمل كمادة حافظة (غالبا ذاتي الحفظ)	التركيز العالي للسكر يعمل كمادة حافظة ومع ذلك يحتاج لمادة حافظة ومضاد بكتريا
المنكهات	غالبا ما يحتوي على زيوت عطرية كحولية	غالبا ما يحتوي على منكهات مائية
الاستخدام	مناسب لمرضى السكري اذا كان خاليا من السكر	مفضل للاطفال بسبب طعمه اللطيف

❖ **مكونات الألكسير:**

يحتوي على الكحول والماء نبسبة عالية، المحلات والمحلات المساعدة، المحليات الطبيعية والصنعية لكن بنسب قليلة، ملونات، مطعمات، زيوت طيارة وبما ان اكحول نسبته عالية فغالبا يكون ذاتي الحفظ.

❖ **مزايا وعيوب الأكاسير:** ومن المزايا:

1. مذيبات ممتازة: قدرة الكحول على إذابة العديد من المواد الفعالة العضوية والزيوت العطرية التي لا تذوب في الماء.

2. الثبات: التركيبة الكحولية المائية تمنع نمو البكتيريا والفطريات، مما يعطي مدة صلاحية أطول مقارنة بالمحاليل المائية فقط.

3. سهولة الجرعات: مناسبة للمرضى الذين يجدون صعوبة في بلع الأقراص (الأطفال، كبار السن).

4. امتصاص سريع: وجود الكحول قد يساعد في زيادة سرعة امتصاص بعض الأدوية من الجهاز الهضمي.

العيوب:

1- احتواؤه على الكحول بنسب عالية:

- غير مناسب للأطفال بشكل عام (خاصة الرضع).
- غير مناسب لمرضى الكبد أو مدمني الكحول.
- غير مناسب لمرضى الصرع (قد يتعارض مع الأدوية).
- قد يسبب تفاعلات دوائية خطيرة مع بعض الأدوية (مثل الميتورنيدازول، السيفالوسبورينات) حيث يسبب تفاعل يشبه "الأنتابوس".

2- تطاير الكحول: يجب حفظه في عبوات محكمة الغلق لمنع تبخر الكحول، لأن فقدان الكحول قد يؤدي إلى ترسب المادة الفعالة (فقدان التجانس) أو نقص الفعالية الحافظة.

3- الطعم: طعم الكحول قد يكون غير مرغوب فيه لدى بعض المرضى رغم التحلية.

4- شروط التخزين والتداول

- العبوة: تحفظ في زجاجات داكنة اللون (أمبر) لمنع تأثير الضوء على المواد الفعالة الحساسة للضوء.
- الغلق: يجب أن تكون محكمة الغلق ((Tight containerلمنع تبخر الكحول.
- الحرارة: تحفظ في درجة حرارة الغرفة (بعيدًا عن الحرارة العالية التي تسبب تطاير الكحول).

❖ **نصائح صيدلانية عند صرف الإكسير:**

استخدم القطارة أو كوب المعايرة المرفق بدقة، لأن جرعة الدواء في الإكسير قد تكون حساسة جدًا (مثل الديجوكسين)، وسؤال المريض عن تاريخه المرضي: تأكد من أن المريض لا يعاني من إدمان كحول، أو مرض كبد، أو يتناول أدوية تتعارض مع الكحول، كذلك المرضى الذين يتبعون نظام الكيتو أو لديهم حساسية من السكر: تأكد من نوع الإكسير (خالٍ من السكر أم لا) إذا كان المريض مصابًا بالسكري.

❖ **تحليل صيغة اليكسير صيدلانية:** لدينا الصيغة التالية:

التركيب	**الكميات**
فينوباربيتال	0.4 و/ح
زيت البرتقال	0.025 ح/ح
بروبيلين غليكول	10 ح/ح
كحول	30 ح/ح
سوربيتول	40 ح/ح
غليسيرين	20 مل
لون وطعم	حسن المطلوب
ماء نقي	حتى 100%

تحليل الصيغة: فينوباربيتال مادة فعالة كمضاد للصرع (مثبط للجهاز العصبي المركزي) ومهدئ قصير الامد، زيت البرتقال منكه (ممكن الافادة كمادة فعالة تنشيط)، بروبيلين غليكول محل مساعد، كحول محل اساسي وبما ان نسبته عالية فالشكل الصيدلاني هو الالكسير، سوربيتول محلى صنعي، غليسيرين محل مساعد ويعمل كمانع ترسيب المادة الفعالة هنا، والوصفة هنا صفاتها حامضية بسبب نكهة البرتقال.

خاتمة: الإكسير هو شكل صيدلاني سائل يجمع بين قوة إذابة الكحول وفعالية الماء، وهو مثالي للأدوية غير القابلة للذوبان في الماء. ومع ذلك، يجب استخدامه بحذر شديد في الفئات الحساسة (الأطفال، مرضى الكبد) بسبب محتواه الكحولي.

الغسولات الفموية والغراغر

الغسولات الفموية والغرغرة: هي محاليل سائلة تستخدم داخل الفم والحلق لأغراض علاجية أو وقائية أو تجميلية،والفرق بينهما يكمن غالبًا في طريقة الاستخدام والهدف.

- الغسول الفموي (Mouthwash) يركز على الأسنان واللثة والأنسجة الداخلية للفم ويُستخدم للمضمضة.
- الغرغرة (Gargle) تركز على الجزء الخلفي من الفم والحلق (البلعوم) وتتطلب إمالة الرأس للخلف وإصدار صوت غرغرة لضمان وصول المحلول إلى الحلق.

الغسولات الفموية: محاليل مائية تحوي نسبة عالية من الكحول والحامل فيها الماء، قد تكون دوائية او غير دوائية حسب تواجد المادة الدوائية فيها وقد تحوي على مواد دوائية لمعالجة الافات الفموية. تطبيقها موضعي ضمن جوف الفم ولالاسنان لتعزيز الصحة الفموية، انتعاش الفم وازالة الروائح الغير مستحبة. غير معدة للبلع بسبب نسبة الكحول العالية التي قد تصل الى %، مهم في حالات عدم ملائمة التفريش، وتقسم حسب المادة الفعالة والهدف من الاستخدام إلى:

1- الغسولات التجميلية (Cosmetic Mouthwashes):

· الهدف: إعطاء رائحة منعشة للفم بشكل مؤقت، وتقليل البكتيريا العابرة.

· المكونات: تحتوي على مواد عطرية، كحول، ومحليات.

· مثال: معظم الغسولات المتوفرة في الأسواق والتي لا تستلزم وصفة طبية.

· فعاليتها: لا تعالج أمراض اللثة أو تمنع التسوس بشكل فعال، تأثيرها سطحي ومؤقت.

2- الغسولات العلاجية (Therapeutic Mouthwashes):

تصرف بوصفة طبية أو تُنصح بها من قبل طبيب الأسنان، ولها دور فعال في علاج أو الوقاية من أمراض محددة، منها:

- **الغسولات المضادة للبكتيريا والمطهرة (Antiseptic):**

· الكلورهيكسيدين (Chlorhexidine)" المعيار الذهبي" في طب الأسنان، حيث يشكل قشرة مكتسبة تثبط التصاق الجراثيم على سطح السن مما يؤدي الى تفيير جدار الخلية.

· الاستخدام: علاج التهاب اللثة، ما بعد جراحات الفم والأسنان، للوقاية من التسوس عند المرضى ذوي الخطورة العالية. انخفضت اللويحات اللثوية بنسبة 60% وسطيا مما يجعله فعال وقوي.

· المميزات: فعال جدًا ضد البكتيريا إيجابية وسالبة الغرام، وله تأثير طويل الأمد (يبقى في الفم لساعات).

· العيوب: تغير في التذوق (طعم مر)، تلون الأسنان واللسان بلون بني، وزيادة تكون الجير إذا استخدم لفترات طويلة، انتباج عرضي في الغدة النكفية.

· الزيوت الأساسية (Essential Oils) مثل (المنثول، الثيمول، الأوكاليبتوس).

· الاستخدام: تقليل البلاك والجير، وعلاج التهاب اللثة الخفيف إلى المتوسط.

· المميزات: فعالة وتأثيرها جيد، ولا تسبب تلون الأسنان مثل الكلورهيكسيدين.

- **المركبات الفينولية:**

المركب الاساسي فيه هو الليستيرين وهو خليط من ثلاثة زيوت عطرية مشتقة من الفينول: تيمول-منتول-اوكالبيتول مضافا لها متيل ساليسيلات. الذي يؤدي الى تبديل جدار الخلية الجرثومية لكن الطعم المر والحرقان من مساوئه.

- **مركبات اليود:**

قاتل جراثيم ويعد الاستثنائي بسبب تاثيره القاتل للجراثيم سلبية وايجابية وكذلك قاتل فطور والابواغ. ومن مشتقاته: بوفيدون والايودين تغلبت على الكثير من الاثار الجانبية لليود حيث قللت التخريش والحساسية للجلد والاغشية المخاطية.

- **البروكسيد (Peroxide) (بيروكسيد الهيدروجين المخفف):**

· الاستخدام: يستخدم أحيانًا لعلاج التهاب اللثة التقرحي الحاد، وله دور في تبييض الأسنان وتنظيف الجروح، عامل مطهر بشكل جيد ضد العديد من الجراثيم لانه يتمتع بخواص مؤكسدة قوية مثل شاردة فوق الأكاسيد التي يمكنها ان تولد جذور هيدروكسيل شديد السمية للجراثيم ($O^- O => O_2^-$). حيث تخرب الاغشية الخلوية عن طريق اكسدة الشحوم في جدار الخلية وتمزق الكروموسومات الجرثومية وتثبط الانزيمات الجرثومية عن طريق اكسدة زمرة السلفاهيدريل (R-S-H التي لها دور هام في بروتينات الغشاء).

العيوب: تليين اللثة بسبب الطبيعة الحامضية، تشكيل لسان مشعر بسبب اكسدة الحليمات الذوقية كذلك فرط حساسية للجذور المكشوفة وتآكل السطوح السنية وانخسافها بسبب الحمض.

- **غسولات الفلورايد (Fluoride Mouthwashes):**

· الهدف: الوقاية من تسوس الأسنان، ومضاد للبكتريا وتعزى الفعالية الى معدن الارتباطدير، فترة تخزين قليلة نسبيا واحتمالية تصبغ الاسنان.

· الاستخدام: يوصى بها للأشخاص المعرضين للتسوس بكثرة، أو مرتدي التقويم، أو الأطفال في المناطق التي لا تحتوي مياه الشرب فيها على فلورايد كافٍ.

· ملاحظة: يجب عدم البلع، خاصة للأطفال.

- **غسولات مضادة للحساسية:**

· الهدف: تخفيف حساسية الأسنان (ألم الأسنان عند تناول الساخن أو البارد أو الحلو).

· المكونات: تحتوي على نترات البوتاسيوم أو السترونتيوم كلوريد.

· الاستخدام: تساعد في سد الأنابيب العاجية المكشوفة، مما يقلل من نقل المنبهات العصبية.

- **الغسولات المرطبة والمضادة لجفاف الفم (Xerostomia):**

· الهدف: ترطيب الأنسجة المخاطية في حالات جفاف الفم (نقص اللعاب) الناتج عن الأدوية، العلاج الكيميائي، أو متلازمة شوغرن.

· المكونات: خالية من الكحول، تحتوي على مواد مرطبة مثل الزيليتول، والإنزيمات، والمواد اللزجة.

- **الغسولات الفموية العلاجية الدوائية:**

غسولات فموية تحوي على مضادات للالتهاب قشرية ولا قشرية منها:

المسكنات للالم: تحوي على مادة البنزودومين لتخفيف الالم. والبيتاميتازون وهو مضاد للالتهاب قشري في حالات الالتهابية الشديدة

المطهرات: تحوي على كلوريد السيتيل البيريدين وهو غسول فموي 0.05% لرائحة الفم الغير مرغوبة ومضاد للتسوس بدرجة اقل من الكلوهيكسيدين.

❖ **تحليل صيغة غسولات فموية:** لدينا صيغة صيدلانية التالية:

التركيب	التركيز
بوفيدون	100 غ
ناساكتشارين	5 غ
زيت منتول	2 غ
زيت اوكالبتوس	5 غ
PEG 400	160 غ
ايتانول	300 مل
ماء نقي	حتى 1000 مل

تحليل الصيغة: البوفيدون: مادة فعالة مضادة للجراثيم، ناساكتشارين محلي صنعي (سكر)، منتول-اوكالبتوس منكه وزيت فعال، PEG 400 رافع لزوجة ومحلي مساعد، الكحول محل. نلاحظ عدم وجود سكروز لانها وسط ملائم للجراثيم ووجود مشتقات اليود دليل ان الصيغة بشكل صيدلاني غسول فموي

الغراغر

الغراغر: محاليل مائية تحوي في كثير من الاحيان على مطهرات وصادات ومواد مخدرة، تستخدم غالبًا لعلاج التهابات الحلق والبلعوم ومنها:

· الغرغرة بالماء والملح (محلول ملحي): الأكثر أمانًا وفعالية للالتهابات البسيطة. تعمل على تخفيف الألم والتورم وتنظيف الحلق من المخاط والبكتيريا.

· الغرغرة بالكلورهيكسيدين: تستخدم لعلاج التهاب اللوزتين أو الحلق المصاحب لالتهاب الفم.

· الغرغرة بالبنزوكائين أو الليدوكائين: تحتوي على مخدر موضعي، تستخدم لتسكين الآلام الشديدة في الحلق (عادة بوصفة طبية).

لا تحوي على سكروز لانه وسط ملائم لنمو الجراثيم لكن ممكن ان نعوضه بالاسبارتام او السوربيتول وعادة ما تستخدم بعد العمليات الجراحية لالتهاب اسفل البلعوم.

للاستفادة الارتباطوى وتجنب الأضرار:

1. التوقيت: يُفضل استخدام الغسول في وقت مختلف عن تفريش الأسنان (إما بعد التفريش بنصف ساعة على الأقل، أو في منتصف النهار) حتى لا تزيل المواد الفعالة (مثل الفلورايد) من معجون الأسنان.

2. الكمية: استخدم الكمية المحددة على العبوة (عادة ما بين 10-20 مل).

3. المدة: تمضمض لمدة 30 ثانية إلى دقيقة واحدة (هذا الوقت ضروري لقتل البكتيريا). للغرغرة، قم بإمالة الرأس للخلف لمدة 30 ثانية.

4. لا تبلع: الغسولات الفموية (خاصة العلاجية) لا تصلح للبلع لأنها قد تسبب أضرارًا للجهاز الهضمي أو تحتوي على مواد كيميائية قوية.

5. لا تشطف بالماء بعد الاستخدام: بعد المضمضة بالغسول العلاجي (خاصة الكلورهيكسيدين أو الفلورايد)، لا تشطف فمك بالماء مباشرة، ولا تأكل أو تشرب لمدة 30 دقيقة على الأقل. هذا يسمح للمادة الفعالة بالبقاء والاستمرار في العمل.

❖ **فوائد الغسولات والغرغرة:**

· تقليل البكتيريا: تقلل من الحمل البكتيري في الفم، مما يقلل من رائحة الفم الكريهة (البخر الفموي).

· الوقاية من أمراض اللثة: تساعد في السيطرة على التهاب اللثة والوقاية من تطوره إلى التهاب دواعم السن (النسيج الداعم للسن).

· الوقاية من التسوس: خاصة غسولات الفلورايد.

· تسكين آلام الحلق: الغرغرة بالمحاليل الملحية أو المخدرة تهدئ التهاب الحلق.

· التسريع من شفاء الجروح: بعد خلع الأسنان أو جراحات الفم، تساعد في الحفاظ على نظافة المنطقة وتقليل الالتهاب.

· مساعدة للمرضى ذوي الاحتياجات الخاصة: لمن لا يستطيعون استخدام الفرشاة والخيط بشكل فعال.

خاتمة: الغسولات الفموية والغرغرة أدوات قوية وفعالة للحفاظ على صحة الفم والحلق إذا استخدمت بشكل صحيح ووفقًا للإرشادات. اختيار النوع المناسب يعتمد على الهدف (نضارة، علاج لثة، وقاية من التسوس، أو ترطيب). الاستخدام الخاطئ أو المفرط قد يؤدي إلى آثار جانبية غير مرغوب فيها. ينصح دائمًا باستشارة طبيب الأسنان أو الطبيب لتحديد النوع الأنسب لحالتك الصحية.

انتهت المحاضرة ..... تحياتي

الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة حماة
كلية الصيدلة

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
Hama University
Faculty of Pharmacy

المحاضرة الثالثة

الأشكال الصيدلانية السائلة العقيمة وتشمل:

المحضرات الزرقية والأوعية والملحقات المستخدمة في تعبئة المحضرات الزرقية

القطورات العينية

المحضرات الزرقية (الحقنية) والأوعية المستخدمة في التعبئة:

المحاليل الحقنية: هي مستحضرات صيدلانية معقمة، خالية من البيروجينات، محفوظة ضمن اوعية مغلقة تضمن هقامتها، تُعطى عن طريق الحقن لتصل مباشرة إلى الأنسجة أو مجرى الدم، متجاوزة الجهاز الهضمي، وكلمة (Parenteral) مشتقة من اليونانية (para) بجانب + (enteron) الأمعاء.

❖ **تصنيف المحاليل الحقنية**

1- حسب الحجم

- المحاليل قليلة الحجم (SVP) أقل من ١٠٠ مل حقن فردية (أمبولات، قوارير).
- المحاليل كبيرة الحجم (LVP) أكبر من ١٠٠ مل (غالبًا 250، 500، 1000 مل) سوائل وريدية (محاليل الإماهة، التغذية).

2- حسب الشكل الفيزيائي

- محاليل حقيقية – شفافة، خالية من الجسيمات (مثل: محلول ملحي، دكستروز، رينجر).
- معلقات – جسيمات صلبة غير قابلة للذوبان معلقة في سائل (مثل: بعض المستحضرات الهرمونية طويلة المفعول).
- مستحلبات – زيوت مستحلبة في الماء (مثل: التغذية الوريدية الكلية، بروبوفول).
- مساحيق مجفدة بالتجميد (Lyophilized) تُحل قبل الاستعمال للمواد غير الثابتة في المحلول (مثل: بعض المضادات الحيوية).

3- حسب موقع الحقن

- وريدي IV داخل الوريد غير محدود LVP أو SVP، تاثير سريع جدا بتوافر حيوي 100% محاليل مائية وزاوية التوصيل 25 درجة. مساوئه: يحتاج معدات خاصة ومتدربين وصعوبة الاسعاف في حالة الحساسية، وتخريش وتصلب الوريد.
- عضلي IM العضلات الكبيرة (الألوية، الدالية) حتى 5 مل، أبطا من الوريدي بامكانية التاثير المديد وزاوية الحقن 90 درجة. مساوئه: الالم يحتاج لمهارة مختص تخريش لبعض الحالات.
- تحت الجلد SC النسيج تحت الجلد حتى 2 مل، ابطا من العضلي للمحاليل والمعلقات.
- داخل الأدمة ID الأدمة (اختبارات الحساسية) 0.1–0.2 مل بزاوية حقن 15 درجة.
- داخل النخاع Intraosseous نخاع العظم (طوارئ) وحالات الولادة كتخدير بدون الم.
- داخل القراب Intrathecal القناة الشوكية جرعات صغيرة جدًا.

وترتيب الحقن حسب سرعة التاثير الاسرع: وريدي ثم عضلي ثم تحت الجلد

❖ **المتطلبات والخصائص الأساسية للمحاليل الحقنية:**

أي محلول حقني يجب أن يلبي معايير صارمة لضمان سلامة المريض:

1- العقامة (Sterility):

خالية تمامًا من أي كائنات حية دقيقة (بكتيريا، فطريات، فيروسات). تُعقم بطرق فيزيائية (أوتوكلاف، ترشيح) أو كيميائية (غاز أكسيد الإيثيلين للأوعية الجافة) حسب ثبات المادة.

أنواع التعقيم، منها بالترشيح: لتعقيم المحاليل الحساسة للحرارة بطرق ازالة فيزيائية للجراثيم على وسط مرشح او بالية النخل باغية مصنوعة من السيللوز، ميزاتها: سرعة الترشيح الكميات الصغيرة وفعاليتها، وتدني تكلفتها ويمكنها التخلص من الجراثيم الحية والميتة.

التعقيم بالغاز: للمواد الحساسة للرطوبة والحرارة التي يمكن ان تكون افضل بكثير عن طريق تعرضها لغاز اكسيد الايتلن واكسيد البروبيلن وهي سريعة الاشتعال مع الهواء ويمكن استخدامها بامان بمزجها مع ثاني اكسيد الكربون، تعقم الاوعية والملحقات المصنوعة من مواد لدنة.

التعقيم بالاشعاع المؤين: اشعة غاما لكنها مكلفة جدا، عن طريق تعديل المواد الكيميائية الداخلة في تركيب الخلية الجرثومية مما يؤدي لتشكيل عناصر كيميائية جديدة مخربة ومدمرة للجرثومة. وتعقم المواد الحساسة للحرارة (بنزيل بينيسللين، تربتومايسين، الاتروبين).

2- الخلو من البيروجينات (Pyrogen-free):

البيروجينات هي عادة سموم داخلية (Endotoxins) ناتجة عن جدران البكتيريا السالبة لغرام. تسبب حمى، قشعريرة، وهبوط ضغط عند الحقن. يتم اختبارها بطرق: اختبار الأرنب (لحساسيته للبيروجينات) أو اختبار الـ LAL (Limulus Amebocyte Lysate)، وهو فحص لخلايا دموية لسرطان حذاء الحصان لون الدم ارزق يحتوي على انزيم وبرتينات تتخثر بوجود كميات زهيدة من السكاريد.

لمادة المسببة للتلوث عبارة عن عديدات سكريد دسمة من الجدار الخلوي للخلية الجرثومية والذيفانات.

3- النقاء والخلو من الجسيمات:

يجب أن يكون المحلول خاليًا من الجسيمات المرئية وغير المرئية (غبار، زجاج، ألياف) التي قد تسبب انسدادًا شعريًا أو تفاعلات مناعية. تُفحص العبوات آليًا (بصريًا أو بالليزر).

4- الإسموزية (Tonicity): يجب ان يؤخذ بعين الاعتبار معادلة الضغط الحلولي لمحلول المادة الدوائية يكون مطابق لضغط الحلولي للدم و السائل الدمعي.

· محاليل متساوية التوتر (Isotonic) مثل محلول ملحي 0.9٪، دكستروز 5٪ – لا تسبب تحللًا أو انكماشًا للكريات.

· محاليل مفرطة التوتر (Hypertonic) تسبب سحب الماء من الأنسجة، تستخدم بحذر شديد (مثل: محلول سكر عالي التركيز للتغذية).

· محاليل منخفضة التوتر (Hypotonic) نادرة الاستخدام بسبب خطر انحلال الدم.

5- درجة الحموضة (pH):

يجب أن تكون قريبة من درجة حموضة الدم (7.4) قدر الإمكان، لكن يمكن تحمل نطاق 3-10 حسب موضع الحقن (للحقن الوريدي يُفضل 4-9، والعضلي 3-11 اما تحت الجلد 3-6).

6- الثبات الكيميائي (Stability):

يجب أن يبقى المحلول ثابتًا دون تفكك المادة الفعالة طوال فترة الصلاحية، مع مراعاة ظروف التخزين (حرارة، ضوء).

❖ **المكونات والإضافات في المحاليل الحقنية:**

بالإضافة إلى المادة الفعالة والماء النقي للحقن (WFI) ، قد تحتوي على:

- مواد منظمة (وقاءات) (Buffers) تثبيت الـ pH أسيتات، فوسفات، سيترات
- مواد مضادة للأكسدة منع الأكسدة ميتابيسلفيت الصوديوم، فيتامين C
- مواد حافظة منع نمو الجراثيم في العبوات متعددة الجرعات كريزول، بارابين، كلوروبوتانول
- مواد ضبط التوتر تعديل الضغط الأسموزي كلوريد الصوديوم، غلوكوز، مانيتول
- مذيبات مساعدة (Co-solvents) إذابة المواد ضعيفة الذوبان مثل: الزيوت النباتية الثابتة، الغليسرين، بروبيلين غليكول، إيثانول، والاهم ان تكون غير مخرشة وغير سامة كذلك لاتسبب الحساسية، خاملة لا تؤثر على فعالية الدواء، ذات لزوجة ناسبة للحقن وبدرجة غليان مرتفعة كافية بالتعقيم الحراري.
- عوامل مخلبة (Chelating agents) تثبيت المعادن الثقيلة ثنائي أمين الإيثيلين رباعي حمض الخليك (EDTA).

❖ **مراحل تصنيع المحاليل الحقنية:**

1. تحضير الماء: استخدام ماء نقي للحقن (WFI) يتم إنتاجه بواسطة التقطير أو التناضح العكسي.

2. تحضير المحلول: إذابة المواد الفعالة والإضافات في جزء من الماء، ثم إكمال الحجم.

3. الترشيح: تمرير المحلول عبر أغشية بمسام 0.22 ميكرومتر لضمان التعقيم وإزالة الجسيمات.

4. التعبئة: في أوعية زجاجية أو بلاستيكية مناسبة (أمبولات، قوارير، أكياس).

5. التعقيم: إما بالحرارة الرطبة (أوتوكلاف 121°م) للمحاليل الثابتة حرارياً، أو بالترشيح للمواد الحساسة للحرارة ثم التعبئة في ظروف معقمة (Aseptic filling).

6. الفحص النهائي: فحص العبوات للتأكد من عدم وجود تسرب، اختبار العقامة، اختبار البيروجينات، وفحص الجسيمات.

❖ **أنواع العبوات (Containers):**

- أمبولة (Ampoule) زجاج أحادية الجرعة، تُفتح وتُستخدم مرة واحدة، لا تحتوي مواد حافظة، وهي اكثر الاشكال استخداما، وحيدة الجرعة يمكن اي تحتوي حجم من 1 -5مل، حيث يتم اغلاق الامبولة بصهر الزجاج الرقيق ويجب التصنيع الجيد حتى لا تتطاير شظايا زجاجية دقيقة ويدخل داخل المحقن.
- قارورة متعددة الجرعات (Multi-dose vial) زجاج أو بلاستيك تحتوي مواد حافظة، تُسحب منها جرعات متعددة عبر سدادة مطاطية.
- قارورة أحادية الجرعة (Single-dose vial) زجاج بدون مواد حافظة، تستخدم مرة واحدة.

الفيالات بنوعيها: تحوي مسحوق – محاليل -معلقات والحجم اكبر من الامبولات من 5 مل فاكثر، يتم اغلاق الفيال الزجاجي بمطاط عالي النقاوة ومغلف بطبقة المنيوم رقيقة.

اما الـBottles: فحجمها اكبر، تحوي على بودرة + امبولة ماء للحل يضاف بواسطة ابرة الى الزجاجة.

- حقنة جاهزة (Pre-filled syringe) زجاج أو بلاستيك جاهزة للحقن المباشر، دقة جرعة عالية.
- كيس مرن (IV bag) بولي فينيل كلوريد (PVC) أو بولي أوليفين للمحاليل كبيرة الحجم (LVP) يصل حجمها الى 1000 مل.

❖ **مشاكل خاصة في المحاليل الحقنية:**

- عدم التوافق (Incompatibility) قد يحدث تفاعل بين مادتين فعالين أو بين المادة والوعاء (مثل امتصاص بعض الأدوية في (PVC).
- التلوث الجسيمي (Particulate contamination) يمكن أن يسبب التهاب وريدي، تفاعلات تحسسية، أو انسداد شعري.
- التسرب خارج الوعاء (Extravasation) تسرب المحلول المهيج حول الوريد يؤدي إلى تلف الأنسجة.
- التفاعلات الضوئية: بعض المواد تتحلل بالضوء (مثل: الريتوكسيماب، الميثيلين الأزرق)، لذا تُعبأ في عبوات عنبرية أو تُغطى أثناء التسريب.

❖ **أمثلة على محاليل حقنية شائعة:**

- محاليل إلكتروليت Ringer's lactate، Normal saline 0.9% تعويض السوائل، الصدمة
- محاليل سكرية Dextrose 5%, 10%, 50% تغذية، علاج نقص سكر الدم
- محاليل التغذية الوريدية Lipofundin، Aminoven تغذية كاملة بالوريد
- مضادات حيوية Ceftriaxone powder for injection عدوى بكتيرية
- أدوية الطوارئ Atropine، Epinephrine إنعاش قلبي رئوي
- أدوية التخدير Lidocaine، Propofol emulsion تخدير موضعي أو عام

❖ **بيئة التصنيع:**

هناك اربع درجات للمناطق النظيفة والعقيمة اثناء تصنيع الاشكال الصيدلانية الحقنية:

1- الدرجة D: منطقة نظيفة تتم فيها عمليات اقل خطورة في تصنيع المنتاجت المحضرة بشكل عقيم مثل التعامل مع المكونات بعد الغسيل (ISO -8).
2- الدرجة C: منطقة نظيفة تتم فيها العمليات الاقل خطورة في تصنيع المنتجات مثل تحضير المحاليل التي سيتم ترشيحها (ISO -7).
3- الدرجة B: وهي البيئة الخلفية للدرجة A تكون فيها محطة العمل تحت الامينازفلو مؤمنة (ISO -5).
4- الدرجة A: تتم فيها العمليات الاكثر خطورة مثل تعبئة المنتج وضع السدادات، وهي منطقة الفيالات المفتوحة والتعامل مع المواد العقيمة وكذلك نق العبوات (ISO -14644- 1).

الهيبافلتر: فلتر عالي الكفاءة تصل (99.97%)، يقوم بحجر الجزيئات التي تكون بقياس 0.3 ميكرون او اكبر.

ومن بيئة التصنيع الهامة منطقة الافراد: التي يجب ان تكون بمعايير عالية من العقامة والنظافة ومنها اختبارات وفحوصات دورية، عدم ادخال ملابس من مناطق خارجية واجراء التبديل والغسيل، بدون مواد حاملة للجراثيم (ساعة مجوهرات...)، اجراء فحص للعيون للافراد المكلفين بالغحص العياني.

مواصفات اللباس:

ومنا الدرجة D: تغطية الشعر واللحية والشارب كذلك ملابس واحذية واقية.

الدرجة C: بدلة من قطعة واحدة او قطعتين مع تغطية المعصم والرقبة، الاحذية واغطية الاحذية خالية من الالياف والجسيمات.

الدرجة B: قناع الانف والقفازات الغطاء كامل الجسد.

الدرجة A: عزل العمال بشكل كامل عن كل المناطق وعزل كل ملابس المنطقة D & C مع الحفاظ على عدم تغير الضغط الهوائي داخل المنطقة نفسها بالحركات السريعة لعدم تعرض العمال لحالات التعرق واجراء دوش هوائي دائم بين كل منطقة ومنطقة.

❖ **مراجع الضبط الجودة (Pharmacopoeias):** المحاليل الحقنية تلتزم بمعايير دساتير الأدوية العالمية مثل:

- USP (United States Pharmacopeia)
- Ph. Eur. (European Pharmacopoeia)
- BP (British Pharmacopoeia)

وهي تشترط اختبارات إلزامية: العقامة، البيروجينات، الخلو من الجسيمات، الوزن الحجمي، التعرف، المحتوى، وثبات المادة الفعالة.

خاتمة: المحاليل الحقنية هي أكثر الأشكال الدوائية تعقيدًا من حيث التصنيع ومراقبة الجودة بسبب ضرورة ضمان العقامة المطلقة، الخلو من البيروجينات، والثبات الفيزيائي والكيميائي. تخضع لمعايير صارمة تشمل تصميم العبوات، طرق التعقيم، والإضافات المساعدة لضمان سلامة المريض وفعالية العلاج. أي خطأ في هذه المستحضرات قد يؤدي إلى مضاعفات خطيرة تهدد الحياة، بالاضافة الى عقامة العبوات والزجاجيات التي تلعب دور هام في ضمان العقامة.

القطورات العينية:

القطرات العينية: هي مستحضرات صيدلانية عقيمة (معقمة)، على شكل محاليل مائية او زيتية (اقل من 10 ميكرون) أو معلقات (اقل من 5 ميكرون) أو مستحلبات أو مراهم أو مساحيق ناعمة جدا مثل بعض مركبات السلفا وبعض الصاجات ولكن قليلة الاستعمال، تُصمم خصيصًا لتقطيرها في العين، الهدف منها هو توصيل الدواء إلى العين لتحقيق تأثير موضعي (مثل علاج الالتهابات أو الجلوكوما) أو أحيانًا جهازي (يمتص عبر العين إلى مجرى الدم وهي نادرة).

❖ **خصائص القطورات العينية:**

يجب أن تكون عقيمة، رائقة خالية من الاجزاء الصلبة الغريبة، ذات قيمة الـpH مناسبة للسائل الدمعي، معادلة لتوتر السائل الدمعي، حاوية على مواد مضادة للجراثيم والاكسدة لبعض انواعها، ذات لزوجة ملائمة والاهم الحفاظ على ثباتية المادة الفعالة الموجودة.

- **العقامة:** خالية من الجراثيم وخاصة عصيات القيح الازرق، المكورات العنقودية الذهبية التي تسبب التهاب نسيج ضام والقرنية وممكن العمى.

وتعقم بالصاد الموصد بجو مشبع ببخار الماء تحت ضغط وحرارة 121 درجة وضغط مدة 15 دقيقة، لكنها لا تطبق على المواد الحساسة للحرارة مثل القلويدات، الفيتامينات، الخمائر، الهرمونات والصادات. تكون الاوعية مصنوعة من المواد اللدنة وبعض الزجاج المقاوم. اما في حالة التسخين تحت الضغط ممكن ان تسبب ترسبات لبعض المركبات التي لا تنطبق عليها.

تعقم ايضا بالحرارة بوجود مادة قاتلة بدرجة حرارة 98 – 100 درجة + مادة قاتلة للجراثيم ضمن محلول + 30 دقيقة، لكنها لا تنطبق على المحاليل وحيدة الاستعمال (لانها لا تحوي اصلا على مضاد جراثيم).

كذلك تعقم بالترشيح وهي عبارة عن مراشح ذات مسام ابعاده 0.2 ميكرون لمنع مرور العضويات الدقيقة، هنا تطبق على المواد الحساسة للحرارة وكمضان اضافي ممكن اضافة مضاد جراثيم. ومن الفلاتر المستخدمة: شمعات الشامبرلان، شمعات بريكفيلد، فلاتر الزجاج المفتت وفلاتر السيللوز.

فلاتر نترات السيللوز تستخدم للـ القطورات المائية الزيتية.

تعقيم الادوات والملحقات: اولا: بالحرارة الجافة للادوات الزجاجية، المعدنية والبورسلان بدرجة حرارة 160 لمدة 2 ساعة في فرن او محم. ثانيا: الغازات القاتلة للجراثيم: الاوعية والملحقات اللدنة باستخدام غار اوكسيد الاتيلين (OE) بتركيز 10-20% بشكل مزيج مع بلا ماء حمض الفحم والفحوم الهيدروجينية والهالوجينية لتخفيف سميته وخطر انفجاره (غاز ثلاثي كلور احادي فلور الميتان او ثلاثي كلور ثنائي فلور الميتان).

- **الروقان:** حيث ترشح المحاليل بعد تحضيرها بالمراشح الزجاجية ذات مسامية مناسبة بين 0.45 – 1.2 ميكرون لضمان خلوها من الاجزاء الصلبة. ويتعلق الروقان بعدة عوامل منها: نوعية المادة المستعملة لتحضيرها، نوعية السواغات وخصوصا الماء المقطر، نوعية المواد المساعدة، نوعية الاوعية الزجاجية والادوات التي يجب ان تكون خالية تماما من الشوائب في مختلف مراحل التحضير، والمواد الاولية المستعملة في تحضير القطورات والعناية الكبيرة بها.
- **قيمة الـpH:** قيمتها تؤثر على درجة تحمل العين، الفعالية الدوائية، ثباتيتها، ودرجة انحلالها. لان قيمة الباهاء من الممكن ان تكون سبب في حدوث تنافرات مثل: ترسيب القلويدات واملاحها، ترسب الاكاسيد المعدنية، والحلمهة التي تسبب نقص الفعالية العلاجية.

القطورات العينية تكون افضل تحملا كلما كانت الباهاء قريبة من باهاء السائل الدمعي 7.2، العين ممكن ان تتحمل دون حدوث تخريش او الم بعيدة نسبيا عن القيمة الفيزيولوجية بسبب القدرة الدارءة للسائل الدمعي، لذلك يجب ان تكون محصورة بين 2.5 الى 11.5 وان تكون قدرة القطورات الدارئة ضعيفة.

❖ **أنواع القطرات العينية:**

تصنف حسب الشكل الفيزيائي والمفعول:

1- حسب الشكل الفيزيائي:

- محاليل (Solutions) الشكل الأكثر شيوعًا، تكون متجانسة وخالية من الجزيئات العالقة وتوضع في عبوات متعددة الجرعات أو أحادية الجرعة.
- معلقات (Suspensions) تحتوي على جزيئات دواء غير ذائبة في الوسط السائل ويجب رجها جيدًا قبل الاستخدام لضمان تجانس الجرعة، تستخدم للأدوية غير المستقرة في المحلول أو لإطالة مدة التلامس مع العين.
- مستحلبات (Emulsions) مزج الزيت والماء، تستخدم غالبًا لتحسين ذوبانية الأدوية أو ترطيب العين.

2- حسب الفعالية الدوائية:

- مضادات حيوية: لعلاج الالتهابات البكتيرية (مثل توبراميسين، موكسيفلوكساسين).
- مضادات فيروسات: لعلاج التهابات الفيروسية (مثل الأسيكلوفير).
- مضادات الالتهاب (steroidal and NSAIDs) لتقليل الالتهاب بعد العمليات أو في حالات الحساسية الشديدة (مثل ديكساميثازون، بريدنيزولون، نابيفيناك).

- أدوية الجلوكوما (خافضة لضغط العين): لتقليل الضغط داخل العين (مثل لاتانوبروست، تيمولول).
- مضادات الهيستامين ومثبتات الخلايا البدينة: لعلاج الحساسية (مثل أولوباتادين).
- دموع اصطناعية: لترطيب العين في حالات جفاف العين.

❖ **المكونات الأساسية للقطرة العينية:**

لا تقتصر القطرة على المادة الفعالة فقط، بل تحتوي على سواغات (Excipients) لضمان فعاليتها وسلامتها:

1. المادة الفعالة (API) العنصر الدوائي الأساسي.
2. الوسط المذيب (Vehicle) غالبًا ماء نقي معقم (Water for Injection)، أو زيوت في المستحلبات.
3. مواد منظمة للأس الهيدروجيني (Buffers) للحفاظ على درجة حموضة (pH) قريبة من الدموع الطبيعية (حوالي 7.4) لتجنب التهيج والحرقان. قد يكون المحلول حامضيًا قليلاً لزيادة ذوبانية بعض الأدوية. ومن اهم المحاليل الدارئة محلول باليش (حمض البور + بورات الصوديوم للحصول على باهاء بين 6.77 – 9.11). ومحلول هندوغوايان (حمض البور + فحمات الصوديوم اللامائية للحصول على باهاء بين 4.65 – 8.47). وكذلك محلول سورنسن (فوسفات وحيد الصوديوم اللامائية + فوسفات ثنائية الصوديوم اللامائية للحصول على باهاء بين 5.9 - 8).
4. مواد حافظة (Preservatives) تستخدم في العبوات متعددة الجرعات لمنع نمو البكتيريا والفطريات بعد فتح العبوة.

ومن شروطها: طيف واسع الفعالية، ان تكون فعالة في باهاء القطورات، غير ضارة ومخرشة، لا تتنافر مع المادة الفعالة والسواغات، ثابتة كيميائيا وان تعطي التاثير بمقادير صغيرة

· أشهرها: كلوريد البنزالكونيوم (املاح الامونيوم الرباعية) (BAK) وهو فعال لكنه قد يسبب تهيجًا وجفافًا للقرنية مع الاستخدام الطويل، ومن ميزاتها: الطيف الواسع للجراثيم، فعاليتها ضد العصيات القيحية الزرقاء، لكنها تتنافر مع المركبات سالبة الشحنة كالصفصافات والنترات والفوسفات، تفقد فعاليتها بوجود الحديد والكالسيوم والمغنيزيوم لذلك تتم مشاركتها مع المخلبات (EDTA)، تركيزها 0.01-0.02%.

كذلك مشتقات الزئبق العضوية مثل املاح الزئبق: جيدة التحمل لا تستعمل لفترات طويلة بسبب ترسب الزئبق على عدسة العين ومنها تخريش وممكن عمى، منها مشتقات سالبة الشحنة فعالة في وسط حمضي وموجبة الشحنة فعالة في وسط معتدل وقلوي منها: املاح فينيل الزئبق، تركيزها 0.002-0.004%.

الكلوبوتانول: باهاء الخاص به 5-5.5 وهو من زمرة الاغوال لكنه يتخرب بالحرارة وخاصة في وسط قلوي لتعطي حمض كلور الماء تركيزه 0.5%.

كلورهيكسيدين: اقواهم تجاه العصيات القيح الازرق بتركيز 0.01-0.02%.

حمض باراهيدروكسي بنزوئيك اسيد ومشتقاته (متيل، بروبيل، ايتيل)، قاتلة للفطور ومواد حافظة تاثيرها موقف لنمو الجراثيم لكن استعمالها قليل في القطورات بتركيز 0.1 – 0.2%.

· البدائل الخالية من المواد الحافظة: تستخدم في العبوات أحادية الجرعة (Single-dose) أو للمرضى ذوي الحساسية أو الذين يستخدمون القطرات لفترات طويلة.

5- مواد لزجة (Viscosity Enhancers) مثل هيدروكسي بروبيل ميثيل سليلوز (HPMC) أو حمض الهيالورونيك وبولي فينيل سيللوز، تزيد من لزوجة المحلول، مما يطيل مدة بقاء الدواء على سطح العين ويحسن الامتصاص، لزوجتها 40-50 سنتي بواز اما اللزوجة العالية اعلى من 50 ممكن انسداد القناة الدمعية وكذلك للزوجة المنخفضة قد تنساب المادة بدون افادة المريض، كما يجب ان تكون منحلة بشكل كامل، لا تبدي تنافرات كيميائية مع اي مادة وجيدة التحمل للعين ويجب ان تحافظ على صفاتها خلال تعقيمها وحفظها.
6- مواد منشطة للتناضح (Tonicity Agents) لضبط الضغط الأسموزي ليكون متساويًا مع الدموع (Isotonic) لتجنب الانتفاخ أو الجفاف الخلوي.
7- مضادات الاكسدة (Antioxidants): وذلك لحماية المادة الفعالة من الاكسدة وفقدان الفعالية، منها: صوديوم ميتابيسلفات Na_2SO_5 بتركيز 0.01%، وصوديوم سلفيت Na_2SO_3 بتركيز 0.01%.

ومن المواد الفعالة التي تحتاج الى مضادات الاكسدة: الادرينالين، ايبينيفرين، سلفاسيكاميد، فينيل افرين، تتراكائين، فيزوستيغمين، وبروكسي ميتاكائين

❖ **معايير الجودة والتصنيع (التعقيم):**

تعتبر القطرات العينية من أكثر المستحضرات الصيدلانية تعقيدًا بسبب حساسية العين ووجود حاجز الدم الدموي.

- العقامة (Sterility) أهم شرط. أي تلوث ميكروبي يمكن أن يؤدي إلى التهاب قرنية شديد أو فقدان البصر.
- طرق التعقيم: غالبًا بالترشيح (Filtration) للأدوية الحساسة للحرارة، أو التعقيم الحراري (Autoclaving) للمحاليل الثابتة حرارياً، ويتم تحت ظروف معقمة (Aseptic Conditions).
- الخالية من الجسيمات (Particulate Matter) يجب أن تكون المحاليل خالية تمامًا من أي شوائب مرئية أو جسيمات غريبة.
- الأس الهيدروجيني (pH) يجب أن يكون ضمن نطاق 4.5 إلى 9.0، لكن الأفضل أن يكون قريبًا من 7.4 لراحة المريض.
- الأسمولالية (Osmolality) يجب أن تكون قريبة من الأسمولالية الطبيعية للدموع حوالي 300 (mOsm/kg) لتجنب التهيج.

❖ **طريقة الاستخدام الصحيحة:** لضمان فعالية العلاج وتجنب المضاعفات، يجب اتباع الخطوات التالية:

- غسل اليدين: جيدًا بالصابون والماء.
- رَج العبوة: إذا كانت معلقًا (Suspension) ،يجب رجها جيدًا قبل الاستخدام.

- إمالة الرأس للخلف: مع النظر للأعلى.
- سحب الجفن السفلي: لإنشاء "كيس" صغير (الملتحمة السفلية).
- التقطير: ضع القطرة داخل الكيس، وليس مباشرة على سطح العين (القرنية) لتجنب التهيج.
- الإغلاق اللطيف: أغلق العين بلطف دون عصرها.
- تقنية الضغط على الزاوية الداخلية (Nasolacrimal Occlusion) اضغط برفق بإصبعك على الزاوية الداخلية للعين (قناة الدمع) لمدة دقيقة إلى دقيقتين. هذا يمنع تصريف الدواء إلى الأنف والحلق ويقلل الطعم المر، ويزيد من التوافر الحيوي للدواء في العين بنسبة تصل إلى 40%.
- الانتظار: إذا كنت تستخدم أكثر من نوع قطرة، انتظر 5-10 دقائق بين كل نوع لمنع غسل القطرة الأولى بالثانية.
- الإغلاق: أغلق العبوة بإحكام ولا تلمس فوهة القطارة بأصابعك أو عينك.

❖ **تحديات خاصة بالقطرات العينية:**

- التوافر البيولوجي المنخفض: بسبب آليات الدفاع في العين (الرمش، الدموع، التصريف الأنفي الدمعي)، لا يصل إلى الجزء الداخلي من العين إلا أقل من 5% من الجرعة الموضوعة.
- السمية الخلوية للمواد الحافظة: الاستخدام الطويل للمواد الحافظة خاصة (BAK) يمكن أن يسبب متلازمة جفاف العين وتلف سطح العين.
- الاستقرار الكيميائي: بعض الأدوية حساسة للضوء أو الحرارة، مما يتطلب حفظها في الثلاجة بعد الفتح (يجب قراءة النشرة).

❖ **نصائح هامة للمريض:**

- مدة الاستخدام بعد الفتح: معظم القطرات متعددة الجرعات (التي تحتوي على مواد حافظة) صالحة للاستخدام لمدة 28 يومًا فقط بعد فتحها، ما لم تنص النشرة على غير ذلك. القطرات أحادية الجرعة تستخدم لمرة واحدة وتتلف فورًا.
- التخزين: احفظ القطرة حسب التعليمات (في الثلاجة أو في درجة حرارة الغرفة). لا تجمدها.
- التباين اللوني: لا تستخدم القطرة إذا تغير لونها أو ظهر فيها رواسب غير طبيعية.
- عدم المشاركة: لا تشارك قطرة عينك مع أي شخص آخر لمنع انتقال العدوى.

خاتمة: القطرات العينية هي نظام توصيل دوائي معقد يتطلب توازنًا دقيقًا بين الفعالية الدوائية، الراحة للمريض، والسلامة الميكروبيولوجية. تطور الصناعة الدوائية حاليًا يتجه نحو تطوير قطرات خالية من المواد الحافظة، واستخدام تقنيات اللزوجة الذكية (المحاليل التي تصبح هلامية عند ملامستها للعين) لإطالة فترة التلامس، وتقليل عدد الجرعات اليومية لتحسين التزام المريض بالعلاج.

انتهت المحاضرة ..... تحياتي

الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة حماة
كلية الصيدلة

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
Hama University
Faculty of Pharmacy

المحاضرة الرابعة

الإنسيابية

علم انسيابية المواد (Rheology) يدرس تدفق (تشوه) المادة وتدفقها تحت تأثير قوى مطبقة خارجية (Deformation Forces). في الصيدلة، لا يقتصر هذا العلم على السوائل فقط، بل يمتد ليشمل كل شكل صيدلاني بدءاً من المساحيق وحتى اللبوس. فهم السلوك الريولوجي للمواد الخام والمنتج النهائي يسمح بما يلي:

- تحسين التصنيع: اختيار عمليات الخلط، والتعبئة، والكبس المناسبة.
- ضبط الثبات: منع الترسيب في المعلقات، ومنع انفصال المستحلبات، والحفاظ على تماسك الأشكال شبه الصلبة.
- ضمان الفعالية وقبول المريض: سهولة الاستخراج من العبوة، والانتشار على الجلد أو الأغشية المخاطية، وسهولة البلع.

❖ **مفاهيم أساسية عن الإنسيابية:**

- إجهاد الارتباط (Shear Stress – τ) القوة المؤثرة على وحدة المساحات، وتُقاس بوحدة باسكال (Pa).
- معدل الارتباط (Shear Rate – $\dot{\gamma}$) الفرق في السرعة بين طبقات المائع المتجاورة، وتُقاس بوحدة (1/ثانية أو s^{-1}).
- اللزوجة (Viscosity – η) مقياس مقاومة المائع للجريان. وهي تمثل النسبة بين إجهاد الارتباط ومعدل الارتباط وواحدتها (بواز Poise = $g.cm^{-1}.sec^{-1}$).

❖ **تصنيف سلوك تدفق السوائل الصيدلانية:**

تصنف السوائل بناءً على علاقة اللزوجة بمعدل الارتباط إلى نوعين رئيسيين: السوائل النيوتونية و السوائل غير النيوتونية.

1- السوائل النيوتونية (Newtonian Fluids):

- السلوك: تكون اللزوجة ثابتة ولا تتغير بتغير معدل الارتباط.
- العلاقة: العلاقة بين إجهاد الارتباط ومعدل الارتباط خطية وتمر بنقطة الأصل.

أمثلة صيدلانية: - المذيبات النقية (الماء، الإيثانول، الجلسرين).

- المحاليل الحقيقية منخفضة التركيز (محلول الجلوكوز 5%، المحاليل الملحية).
- الزيوت النباتية المستخدمة كقواعد للحقن الزيتية.

2- السوائل غير النيوتونية (Non-Newtonian Fluids):

تتغير لزوجتها بتغير معدل الارتباط، وهي الأكثر شيوعًا في المستحضرات الصيدلانية (المعلقات، المستحلبات، الكريمات، المواد الهلامية). وتنقسم إلى ثلاثة أنواع رئيسية:

- السوائل ذات اللزوجة الظاهرية المتغيرة مع الوقت (Time-dependent Fluids):

تعتمد لزوجتها على مدة تعرضها لإجهاد الارتباط، وتنقسم إلى:

- ثيكسوتروبي (Thixotropy):

· السلوك: تتناقص اللزوجة تدريجيًا مع استمرار تطبيق إجهاد الارتباط (تسييل تحت الارتباط)، وعند التوقف عن الارتباط، تعود اللزوجة إلى حالتها الأصلية تدريجيًا مع الوقت (تصلب عند السكون).

· الأهمية الصيدلانية: هذا السلوك مثالي للمعلقات. عند رج الزجاجة (تطبيق قص عالي)، تنخفض اللزوجة لتسهيل السكب، وعند السكون في الزجاجة أو على سطح الجلد، تعود اللزوجة لتمنع ترسب الجسيمات أو جريان المستحضر.

· أمثلة: المعلقات الفموية، بعض الكريمات، والمواد الهلامية.

- ريوبكسي (Rheopexy):

· السلوك: تزيد اللزوجة مع استمرار تطبيق إجهاد الارتباط (عكس الثيكسوتروبي). وهو أقل شيوعًا في الصيدلة.

- السوائل ذات اللزوجة الظاهرية الغير متغيرة مع الوقت (Time-independent Fluids):

تعتمد لزوجتها على معدل الارتباط فقط، وليس على مدة الارتباط. وتشمل:

- التدفق البلاستيكي (Plastic Flow):

· السلوك: لا يبدأ المائع في الجريان إلا بعد التغلب على إجهاد معين يُسمى حد الخضوع (Yield Value) . عند القوى الأقل من حد الخضوع، يتصرف المائع كجسم صلب (مرن). بعد تجاوز حد الخضوع، قد يتصرف كنيوتوني أو كذائب بالارتباط.

· أمثلة: بعض المعلقات عالية التركيز، معاجين الأسنان، ومعلقات الحقن (كالبروكين).

- الانسيابية الزائفة (Pseudoplastic Flow) أو الذائبة بالارتباط (Shear-Thinning):

· السلوك: تتناقص اللزوجة بزيادة معدل الارتباط. يحدث ذلك عادة بسبب ترتيب الجزيئات الطويلة أو الجسيمات في اتجاه خطوط الجريان عند زيادة السرعة.

· أمثلة: معظم المواد الهلامية (مثل هلام Carbomer، هلام (HPMC)، والمستحلبات، والمحاليل عالية التركيز من البوليمرات.

- الانسيابية المتمدة (Dilatant Flow) أو المتماسكة بالارتباط (Shear-Thickening):

· السلوك: تزيد اللزوجة بزيادة معدل الارتباط. يحدث هذا غالبًا في المعلقات عالية التركيز من الجسيمات الصلبة التي تكون في حالة ترتيب فضفاض؛ فعند الارتباط العالي، تتفكك الترتيبات وتتشابك الجسيمات مسببة زيادة في الحجم واللزوجة.

· أمثلة: نادرة في الصيدلة ولكن قد توجد في بعض المعلقات عالية التركيز جدًا.

❖ **القياسات الريولوجية في الأشكال الصيدلانية:**

تختلف أجهزة القياس حسب قوام المادة:

- السوائل منخفضة اللزوجة مقياس أوستوالد (Ostwald) ،مقياس بروكليند (Brookfield) اللزوجة الحركية، اللزوجة عند معدلات قص مختلفة.
- السوائل عالية اللزوجة وشبه الصلبة مقياس الريومتر (Rheometer) ذو الأقراص المتوازية (parallel plate) أو المخروط واللوح (cone & plate) حد الخضوع، منحنى التدفق، الثيكسوتروبي، المعامل المرن واللزوجي.
- المساحيق مقياس زاوية السكون، جهاز اختبار الجريان (Flodex) ،مقياس الارتباط الدوار (shear cell) زاوية السكون، مؤشر هوسنر، معامل الاحتكاك الداخلي.

❖ **دراسة الإنسيابية للأشكال الصيدلانية:**

1- انسيابية الأشكال الصيدلانية السائلة:

- المحاليل الحقيقية (Solutions):

- السلوك: غالباً نيوتوني إذا كانت اللزوجة منخفضة (محاليل مائية، كحولية). عند استخدام بوليمرات عالية الوزن الجزيئي مثل ،(HPMC كاربومير) تصبح المحاليل ذائبة بالارتباط (shear-thinning).

· الأهمية: في قطرات العين، نفضل سلوكاً لزوجياً عند السكون (لإطالة زمن التماس) وسهولة التوزيع عند الرمش (قص عالٍ).

- المعلقات (Suspensions):

· السلوك: تعتبر المعلقات أنظمة غير نيوتونية نموذجية. غالباً تظهر سلوكاً بلاستيكياً (حد خضوع) و ثيكسوتروبي (thixotropy).

· حد الخضوع: يمنع ترسب الجسيمات عند السكون. إذا كان إجهاد الجاذبية أقل من حد الخضوع، يبقى المعلق مستقراً.

· الثيكسوتروبي: عند الرج (قص عالٍ) تنخفض اللزوجة لتسهيل الصب، ثم تعود بعد الرج لتثبيت الجسيمات. هذا السلوك ضروري للمعلقات الفموية والمضادات الحيوية الجافة المعلقة.

- المستحلبات (Emulsions):

· السلوك: تعتمد على حجم القطيرات ونوع المستحلب. المستحلبات السائلة (مثل مستحلبات الحقن الدهنية) تكون غالباً نيوتونية أو شبه بلاستيكية. المستحلبات شبه الصلبة (الكريمات) تظهر سلوكاً بلاستيكياً و ثيكسوتروبي.

· الأهمية: الانسيابية تؤثر على ثبات المستحلب (تمنع التكدس والتلبد) وتؤثر على سهولة انتشاره.

2- انسيابية الأشكال الصيدلانية شبه الصلبة:

تشمل الكريمات، المراهم، المواد الهلامية، المعاجين، واللصاقات الجلدية. هذه الأشكال تتطلب سلوكاً يسمح بسهولة الاستخراج من الأنبوب، والانتشار على الجلد، والبقاء في مكانه دون جريان.

- المواد الهلامية (Gels): السلوك: تتصف بوجود شبكة ثلاثية الأبعاد تربط كميات كبيرة من السائل. غالباً تكون ذائبة بالارتباط ((shear-thinning وقد تكون ثيكسوتروبية.

· الأهمية: هلاميات الكاربومير مثلاً: عند الراحة تكون لزجة جداً، وعند فركها على الجلد (قص عالٍ) تنخفض لزوجتها لتنتشر بسهولة، ثم تستعيد قوامها لتشكل طبقة واقية.

- الكريمات (Creams) والمراهم (Ointments): السلوك: تعتبر أنظمة لزجة مرنة (viscoelastic) لها حد خضوع واضح؛ فلا تجري تحت تأثير الجاذبية. تظهر ثيكسوتروبي لتسهيل الخروج من الأنبوب والفرك.

· المراهم الهيدروكربونية (الفازلين): تظهر سلوكاً بلاستيكياً مع ثيكسوتروبي طفيف.

· الكريمات ثنائية الطور: تعتمد قابليتها للانتشار (spread ability) على خصائصها الريولوجية، وتقاس بمقاييس خاصة لضمان قبول المريض.

- المعاجين (Pastes) السلوك: تحتوي نسبة عالية من المواد الصلبة، لذا تكون عالية اللزوجة وذات حد خضوع مرتفع. لا تسيل تقريباً.

· الأهمية: تستخدم للتطبيقات الموضعية التي تحتاج لالتصاق قوي (مثل معاجين الأسنان، ومعاجين الجروح).

3- **انسيابية الأشكال الصيدلانية الصلبة:** رغم أن الصلبة لا "تتدفق" بالمعنى التقليدي، إلا أن سلوكها تحت الإجهاد يحدد نجاح عمليات التصنيع وأداء الشكل الدوائي.

- المساحيق (Powders): جريان المساحيق (Powder Flow) من أهم الخواص الريولوجية للمساحيق. يؤثر على تجانس الخلط، وملء الكبسولات، وكبس الأقراص.

· معايير القياس: - زاوية السكون (Angle of Repose) زاوية المخروط المتكون عند صب المسحوق. زوايا أقل من 30° تعني جرياناً ممتازاً، أكبر من 45° تعني جرياناً ضعيفاً.

· مؤشر هوسنر (Hausner Ratio) ونسبة الكارز (Carr's Index) تعتمدان على الفرق بين الكثافة الظاهرية والكثافة بعد الرص. تشير القيم المرتفعة إلى ضعف الجريان.

· العوامل المؤثرة: حجم الجسيمات، توزيعها، شكلها، القوى السطحية، والمحتوى الرطوبي.

- الأقراص (Tablets): الانسيابية أثناء الكبس: تتعلق بقدرة المادة على الانضغاط (compressibility) و التماسك (compaction) تشمل مراحل:

1. إعادة الترتيب: الجسيمات تتحرك وتملأ الفراغات.

2. التشوه المرن واللدن: تحت الضغط، تتشوه الجسيمات (لدناً أو تفتتاً) لتشكل كتلة مترابطة.

3. الارتداد المرن (Elastic recovery) بعد رفع الضغط، تحاول المادة العودة إلى شكلها الأصلي. إذا كان الارتداد كبيراً، يحدث انفصال الطبقات (capping) أو تشقق القرص.

· الانسيابية والذوبان: تلعب دوراً في تفكك القرص (disintegration) وذوبان المادة الفعالة (dissolution) ، خاصة في الأقراص مغلفة أو سريعة الذوبان.

- التحاميل (اللبوس) (Suppositories) والتحاميل المهبلية: السلوك: تصنع غالباً من قواعد شمعية زبدة الكاكاو، (PEG) تذوب أو تنعم عند درجة حرارة الجسم. الانسيابية عند الانصهار تحدد توزيع الدواء بعد الذوبان وسهولة الإدخال دون تسرب.

❖ **أهمية الانسيابية في مراحل التصنيع المختلفة:**

1- الخلط: يجب معرفة ما إذا كانت المادة ذائبة بالارتباط (shear-thinning) أو متصلبة بالارتباط (shear-thickening) لاختيار نوع الخلاط وسرعته. المواد الثيكسوتروبية قد تفقد لزوجتها إذا خلطت بسرعة عالية جداً لفترة طويلة.

2- التعبئة (Filling): في تعبئة الأنابيب والزجاجات، يجب أن يكون سلوك المادة مناسباً لتعبئة دقيقة دون تقطير أو انسداد، ووجود حد خضوع مرتفع قد يعيق التعبئة بالضخ.

3- الكبس والتشكيل: للأقراص، تحتاج صياغة المادة إلى موازنة بين التشوه اللدن (للتماسك) و الارتداد المرن المنخفض (لتجنب الكسر) للمواد شبه الصلبة، تضبط الانسيابية لتسهيل التعبئة في الأنابيب مع الحفاظ على شكلها بعد التعبئة.

❖ **التأثير على أداء المنتج النهائي وقبول المريض:**

· سهولة الاستخراج: كريم في أنبوب: يجب أن يخرج بضغط بسيط (قص عالٍ) لكنه لا ينسكب ذاتيا من الأنبوب عند السكون (لزوجة عالية عند قص منخفض).

· الانتشار والامتصاص: المواد الهلامية والكريمات التي تتمتع بسلوك ثيكسوتروبي تنتشر بسهولة على الجلد ثم تعيد تشكيل طبقة متجانسة.

· البلع: للشرابات والمعلقات الفموية، انسيابية مناسبة تجعل البلع مريحاً وتجنب الشعور بـ "الثقل" أو "الجريان السريع جداً".

· الالتصاق: في اللصاقات الجلدية والمواد المزلقة، تحدد الخصائص الريولوجية قوة الالتصاق ومدة البقاء.

خاتمة: إن انسيابية المواد الصيدلانية ليست خاصية ثانوية بل هي حجر الزاوية في تصميم وتصنيع وتقييم الأشكال الصيدلانية، من خلال التحكم في سلوك التدفق (نيوتوني، غير نيوتوني، ثيكسوتروبي، حد خضوع، إلخ)، يمكن للصيدلي التقني تحقيق من:

- ثبات فيزيائي وكيميائي (منع الترسيب، الانفصال، التكتل).
- إنتاجية تصنيعية (سهولة الخلط، التعبئة، الكبس).
- فعالية علاجية وراحة للمريض (سهولة الاستخدام، الالتزام بالعلاج).

لذلك، يُعتبر التحليل الريولوجي جزءاً لا يتجزأ من مراقبة الجودة والتطوير الصيدلاني، ويتم تضمينه في ملفات التسجيل الدوائي كمعيار قبول حاسم للمنتج النهائي.

انتهت المحاضرة ..... تحياتي

الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة حماة
كلية الصيدلة

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
Hama University
Faculty of Pharmacy

المحاضرة الخامسة

الجمل المبعثرة وتشمل:

المعلقات

الحلالات الهوائية

الجسيمات الشحمية

المستحلبات

المعلقات

المعلقات: المعلق هو شكل صيدلاني سائل غير متجانس (غير متجانس الطور) يحتوي على جزيئات صلبة دقيقة (المادة الفعالة) موزعة بشكل متجانس غير كامل (أي في حالة ترسيب) في وسط سائل (طور سائل) يُعرف باسم الوسط الناقل أو الطور المستمر، وذلك بمساعدة مواد مستحلبة أو مثبتة ويتميز المعلق بأن الجزيئات الصلبة لا تذوب في الوسط الناقل، بل تبقى معلقة فيه لفترة زمنية معينة بعد الرج.

❖ **ميزات تحضير المعلق الصيدلاني:**

1. ضعف الذوبان (Insolubility) عندما تكون المادة الفعالة غير قابلة للذوبان في الماء أو في المذيبات الصيدلانية المقبولة، يكون المعلق هو الحل الأمثل لإعطاء الدواء بشكل سائل.
2. تحسين الطعم (Taste Masking) يمكن تحضير المعلق بجزيئات الدواء مغلفة أو باستخدام مواد تحجب الطعم الكريه، وهو أمر صعب في المحاليل.
3. الثباتية (Stability) بعض الأدوية تكون غير ثابتة في المحاليل المائية (تتحلل بسرعة) مثل بعض المضادات الحيوية (مثل الأموكسيسيللين). في صورة المعلق، تكون المادة الفعالة في صورة صلبة جافة (مسحوق للتعليق) ويضاف الوسط المائي قبل الاستخدام مباشرة، مما يطيل عمر الدواء.
4. تحرر الدواء (Drug Release) في بعض الحالات، يمكن تصميم المعلق ليكون طويل المفعول (Depot) حيث تتحرر المادة الفعالة ببطء من الجزيئات الصلبة بعد الحقن (مثل معلقات الحقن).
5. الجرعات المرنة (Flexible Dosing) تسمح المعلقات بتناول جرعات مختلفة بسهولة (مثل 125 مجم/5مل) لتناسب الأطفال وكبار السن.

❖ **خصائص المعلق الجيد (Ideal Properties of a Suspension):**

- يجب أن تكون الجزيئات الصلبة دقيقة ومتجانسة الحجم.
- يجب أن يترسب المعلق ببطء (Slow Sedimentation) بحيث يسهل إعادة تعليقه بالرج الخفيف وهذا يسمى بسهولة البعثرة.
- يجب ألا يتكون تكتل (Caking) صلب عند الترسيب، أي يجب أن تكون الرواسب قابلة لإعادة التوزيع بسهولة.
- يجب أن يكون اللزوجة مناسبة بحيث يسهل سكبه من العبوة وبلعه (في المعلقات الفموية) أو حقنه (في المعلقات الحقنية).
- يجب أن يكون ثابتاً كيميائياً وفيزيائياً طوال فترة صلاحيته.

❖ **المكونات الأساسية للمعلق (Components):** يتكون المعلق من:

- الطور الداخلي (المادة الفعالة):

جزيئات صلبة غير قابلة للذوبان، يجب أن تكون دقيقة الحجم (Micronized) لزيادة مساحة السطح وتحسين قابلية التبلل والثبات.

- الطور الخارجي (الوسط الناقل): غالباً ما يكون ماء نقي (منقى)، ولكن قد يحتوي على مذيبات أخرى لتحسين الطعم أو زيادة الثبات.
- المواد المضافة (Additives):

1. عوامل التبلل (Wetting Agents) تعمل على تقليل التوتر السطحي بين الجزيئات الكارهة للماء والوسط المائي، مما يسمح للجزيئات بالتوزع بدلاً من الطفو على السطح مسببة التجانس، منها السوربيتان (Polysorbates) ،اللاكتوز، الجلسرين، الكحول.

لكن يؤدي نقص تبلل الاجزاء بالسائل الى طفو هذه الاجزاء على سطح السائل عندما يكون التوتر في سطح الفصل بين المادة الصلبة والسائل اكبر من التوتر في سطح الفصل بين المادة الصلبة والهواء، في هذه الحالة لا يستطيع السائل ازاحة الهواء الملتصق بسطح الاجزاء الصلبة مما يجعل الاجزاء بكثافة ظاهرية اقل من كثافة السائل وتحدث هذه الحالة عند اضافة مواد نفورة من الماء الى وسط مائي (نخلات الكلورامفينيكول، السلفاميدات والكبريت) أو اضافة مواد محبة للماء الى وسط زيتي (اكسيد التوتياء وفحمات الكالسيوم). لكن هذه الحالة لا تحدث عند تحضير معلقات مائية لمواد محبة للماء (تحت فحمات البزموت،اكسيد – هيدروكسيد – فحمات الصوديوم او اوكسيد الالمنيوم واكسيد التوتياء والكالامين) او عند تحضير معلقات زيتية نفورة للماء.

2. عوامل التعليق أو زيادة اللزوجة (Suspending Agents / Viscosity Enhancers) تعمل على زيادة لزوجة الوسط لتقليل سرعة الترسيب (Stokes' Law) ، والحفاظ على تجانس الجرعة، وتعطى بالعلاقة:

$$\text{سر} = \{\text{ق}^2 * (\text{ك}_1 - \text{ك}_2) * \text{ث}\} / (18 \text{لز}_0)$$

حيث أن: سر: سرعة الترسيب، ق: قطر الاجزاء، ث: ثابت الجاذبية، ك$_1$: كثافة الاجزاء، ك$_2$: كثافة السائل، لز$_0$: لزوجة السائل المبعثر

ومن الممكن ن تتبدل خصائص لزوجة المعلق ليس فقط باستخدام السواغ وانما ايضا بمحتواه من الاجزاء المبعثرة، حيث تزداد اللزوجة كلما زاد محتوى المعلق من الاجزاء المبعثرة، لذلك ممكن ان نلجا الى تطبيق قانون كوزني (Kozney) بالنسبة للمعلقات المركزة، معتبرا ظاهرة الترسيب ناتجة عن حركة الطور الخارجي السائل عبر مسامية الطور الداخلي الصلب. وتحسب سرعة الترسيب وفق العلاقة (باعتبار كل الاجزاء المبعثرة في المعلق كروية ومتشابهة):

$$\text{سر} = \{\text{ف} * \text{ث} * \text{ر}^2 / 9 \text{لز ثا}\} \text{ X } (\text{م}^{3/1} - \text{م})$$

حيث أن: سر: سرعة الترسيب، ف: الفرق بين كثافتي الطورين، ث: الثقالة، ر: نصف قطر الاجزاء المبعثرة، لز: لزوجة الطور المستمر، ثا: ثابت كوزني مساويا 5 تقريبا، م: معامل مسامية الطبقة الصلبة، 1-م: جحم الطور الداخلي.

· أمثلة طبيعية: الصمغ العربي، صمغ الزانثان، التراجكانث.

· أمثلة نصف اصطناعية: ميثيل السليلوز، كاربوكسي ميثيل السليلوز الصوديوم (Na CMC).

· أمثلة اصطناعية: الكاربوبول (Carbopol) ، البولي فينيل بيروليدون (PVP).

3. عوامل التكديس أو التلبد (Flocculating Agents) هي مواد تعمل على تعديل الشحنة الكهربائية على سطح الجزيئات الصلبة، مما يؤدي إلى تكوين "تلبيدات" (Flocs) مسامية تترسب بسرعة ولكنها لا تتكتل (Non-caking) ويسهل إعادة تعليقها، أمثلة: الشوارد (إلكتروليتات) مثل سترات الصوديوم، كبريتات الألومنيوم؛ أو بوليمرات مثل .PVP
4. مواد حافظة (Preservatives) نظراً لأن المعلق يحتوي على ماء، فهو بيئة مناسبة لنمو الكائنات الحية الدقيقة، أمثلة: بارابين (ميثيل بارابين، بروبيل بارابين)، بنزوات الصوديوم، بنزالكونيوم كلورايد.
5. منظمات الأس الهيدروجيني (Buffers) للحفاظ على درجة حموضة ثابتة تضمن ثبات الدواء وتمنع تهيج الأغشية المخاطية.

6. محليات ومنكهات (Sweetening & Flavoring Agents) ضرورية في المعلقات الفموية لتقبل المرضى (خاصة الأطفال)، أمثلة: سكروز، سوربيتول، أسبرتام، نكهات الفواكه.

❖ **أنواع المعلقات من حيث الترسيب (Types Based on Sedimentation):**

1- المعلقات المتلبد (Flocculated Suspension):

- الوصف: تتجمع الجزيئات الصلبة معاً لتكوين "تلبيدات" (Flocs) تشبه كرات العنب.
- الخصائص: الترسيب سريع، الرواسب ضخمة الحجم ولكنها فضفاضة (غير متراصة)، لا تتكتل (Non-caking)بسهولة، وتعادل بسهولة بالرج.
- العيوب: المظهر غير جمالي (الترسيب واضح) وقد يبدو وكأنه "منقوع".

2- المعلقات غير المتلبد (Deflocculated Suspension):

- الوصف: تبقى الجزيئات منفردة (فرادى) في الوسط.
- الخصائص: الترسيب بطيء جداً (تستقر ببطء)، الرواسب صغيرة الحجم ومتراصة (Compact) وتشكل "كتلة صلبة" (Cake) يصعب إعادة تعليقها بالرج.
- العيوب: خطر الجرعات غير المتجانسة (إذا أخذ المريض الدواء من الطبقة السائلة العلوية دون إعادة التعليق الكامل).

الهدف الصيدلاني: هو الوصول إلى حالة وسطى (Flocculated) حيث يكون الترسيب سريعاً نسبياً مع عدم تكون كتلة صلبة، أو إضافة مواد تزيد اللزوجة للمعلقات غير المتلبد لتبطئ الترسيب بشكل كافٍ لضمان تجانس الجرعة.

❖ **مشاكل الثباتية في المعلقات (Stability Problems):**

1. الترسيب والتكتل (Sedimentation & Caking) أخطر المشاكل، تؤدي إلى صعوبة إعادة التعليق وجرعات غير دقيقة.

2. النمو البلوري (Crystal Growth) قد تنمو البلورات الصغيرة في الحجم بمرور الوقت (Ostwald Ripening) ، مما يغير من معدل الذوبان والتأثير العلاجي.

3. التحلل الكيميائي (Chemical Degradation) قد تتحلل المادة الفعالة في وجود الماء أو بسبب تغير الأس الهيدروجيني.

4. التلوث الميكروبي (Microbial Contamination) بسبب احتواء المعلق على الماء والمواد المغذية.

5. تغير اللزوجة (Viscosity Changes) قد تنخفض أو تزداد لزوجة المعلق بمرور الوقت بسبب التحلل الميكروبي أو تغير درجة الحرارة.

❖ **اختبارات مراقبة الجودة (Quality Control Tests)**

1. اختبار الترسيب (Sedimentation Volume) قياس نسبة حجم الرواسب إلى الحجم الكلي للمعلق. يُستخدم لدراسة كفاءة عوامل التلبد.

2. اختبار قابلية إعادة التوزيع (Redispersibility) عدد مرات الرج المطلوبة لإعادة تعليق الرواسب بشكل متجانس.

3. اختبار اللزوجة (Viscosity) للتأكد من سهولة السكب والجرعات.

4. اختبار الحجم الجزيئي (Particle Size) للتأكد من عدم حدوث تكتل أو نمو بلوري.

5. الاختبارات الكيميائية والميكروبية: تحديد المحتوى الدوائي، درجة الحموضة، ونسبة المواد الحافظة.

❖ **تعليمات صرف واستخدام المعلقات للمريض:**

عند صرف معلق للمريض (خاصة المضادات الحيوية الجافة التي تضاف لها المياه)، يجب التنبيه على:

1. الرج جيداً قبل كل استعمال: لأن الجزيئات تترسب في القاع، يجب الرج بقوة لضمان تجانس الجرعة.

2. استخدام الملعقة أو الكأس المعاير: لا تستخدم ملاعق الطعام المنزلية لأنها تعطي جرعات غير دقيقة.

3. التخزين في الثلاجة (إذا لزم الأمر): بعض المعلقات يجب حفظها في الثلاجة بعد التحضير، والبعض الآخر يحفظ في درجة حرارة الغرفة، اتباع تعليمات الشركة المصنعة ضروري.

4. فترة الاستخدام بعد التحضير: المعلق الجاف بعد إضافة الماء له عمر استخدام محدود (عادة 7-14 يوم) حسب الدواء، ويجب التخلص من الكمية المتبقية بعد انتهاء المدة لأن الثباتية لا تضمن.

❖ **أنواع أخرى من المعلقات (Other Types):**

- المعلقات الفموية (Oral Suspensions) الأكثر شيوعاً للأطفال وكبار السن.
- المعلقات الموضعية (Topical Suspensions) مثل غسول الكالامين (Calamine Lotion) لعلاج الحساسية الجلدية.
- معلقات الحقن (Parenteral Suspensions) يجب أن تكون متساوية التوتر (Isotonic) ومعقمة، وتستخدم للإعطاء العضلي فقط (IM) وليس الوريدي (IV) لتجنب الانسداد الرئوي.
- المعلقات الجافة (:(Dry Powders for Suspensionمسحوق معقم يضاف إليه الماء النقي قبل الاستخدام مباشرة لزيادة عمر الدواء الافتراضي.

خاتمة: المعلق هو شكل صيدلاني معقد يتطلب توازناً دقيقاً بين عوامل التبلل، واللزوجة، والشحنة الكهربائية لضمان ثباته فيزيائياً وكيميائياً. الهدف الأساسي هو توفير جرعة دقيقة وسهلة للمريض مع ضمان عدم تشكل كتل صلبة (Caking) مع الحفاظ على فاعلية الدواء.

الحلالات الهوائية

الحلالات الهوائية (أو الهباءات الصيدلانية) هي أشكال صيدلانية تتكون من الطور الفعال (المادة الدوائية) والطور الدافع (propellant) ، يتم تعبئتهما داخل وعاء مضغوط مزود بصمام مناسب وعند فتح الصمام، يندفع المحتوى إلى الخارج على شكل رذاذ دقيق (قطيرات أو جسيمات صلبة) يمكن استنشاقه أو تطبيقه موضعيًا على الجلد أو الأغشية المخاطية.

❖ **المكونات الأساسية للحلالات الهوائية:**

1- الطور الفعال (المادة الدوائية):

إما مذابة أو معلقة في الطور الدافع أو في خليط من المذيبات والدوافع، وتشمل موسعات القصبات (مثل السالبوتامول)، الكورتيكوستيرويدات، المضادات الحيوية الموضعية، وغيرها.

2- الطور الدافع (Propellant):

مسؤول عن توليد الضغط اللازم لإخراج المحتويات وتفتيتها إلى رذاذ، اما قديمًا: مركبات الكلوروفلوروكربون (CFCs) – تم منعها بسبب تأثيرها على طبقة الأوزون، واما حاليًا: بدائل صديقة للبيئة مثل الهيدروفلوروألكانات (HFAs) مثل (HFA-134a) و (HFA-227). وقد يُستخدم أيضًا غازات مضغوطة (مثل النيتروجين، ثاني أكسيد الكربون) في بعض الأنظمة.

3- الوعاء (Container):

· عادةً من الألومنيوم أو الفولاذ المقاوم للصدأ أو الزجاج المقاوم للضغط المطلي من الداخل لضمان التوافق الكيميائي.

4- الصمام (Valve):

صمام دقيق (metered-dose valve) في حالة الأيروسولات الجرعية، أو صمام مستمر (continuous) في المستحضرات الموضعية. ويتكون من غطاء الصمام، غرفة القياس، قضيب الصمام، وحلقة الختم.

5- الإضافات (Additives):

مذيبات (مثل الإيثانول، البروبيلين غليكول) لزيادة ذوبان الدواء، مواد حافظة لمنع التلوث الميكروبي، ومواد خافضة للتوتر السطحي (مثل الليسيثين، أوليات السوربيتان) لتحسين الاستحلاب ومنع تراكم الجسيمات.

❖ **أنواع الحلالات الهوائية:**

1- حسب نظام الإخراج:

- البخاخات (أيروسولات) الجرعة المقننة (MDI – Metered Dose Inhaler):

الأكثر شيوعًا في أمراض الجهاز التنفسي. يعطي كل ضغطة جرعة محددة وثابتة من الدواء. يحتاج المريض إلى التنسيق بين الاستنشاق والضغط. مكوناتها: - علبة معدنية (Canister) :محكمة الغلق، تحتوي على الدواء إما على شكل محلول أو معلق، - الغاز الدافع (Propellant) :سائل مضغوط يتبخر بسرعة عند الضغط ليشكل الرذاذ. تاريخيًا كان مركبات الكلوروفلوروكربون (CFCs) التي تم استبدالها بهيدروفلوروألكانات (HFAs) صديقة للبيئة، - مواد خافضة للتوتر السطحي (Surfactants) :لضمان تجانس المعلق ومنع تراكم جزيئات الدواء، - مواد مساعدة: للحفاظ على الرقم الهيدروجيني أو النكهة، وموزع (Actuator/Mouthpiece) :قطعة بلاستيكية تحتوي على أنبوب صغير (Nozzle) يعمل على تفكيك الجرعة إلى جسيمات صغيرة.

آلية العمل: عند الضغط على العلبة من الأعلى، يتم تحرير جرعة حجمية دقيقة (عادة 20-100 ميكرولتر) من المعلق أو المحلول. يتسبب التبخر المفاجئ للغاز الدافع عند خروجه إلى الضغط الجوي في تفكك الجرعة إلى جسيمات دقيقة (رذاذ) يجب على المريض استنشاقها في نفس الوقت. اما عيوبها: التنسيق (Hand-breath coordination) :تحتاج إلى تنسيق دقيق بين الضغط والشهيق، وهو صعب لكبار السن والأطفال. سرعة الجسيمات: خروج الجسيمات بسرعة عالية قد يؤدي إلى ترسب جزء كبير في البلعوم الخلفي بدلًا من الرئتين. اما الحل: استخدام الحجرة الفاصلة (Spacer) ، وهي قطعة وسيطة تعلق بين البخاخ وفم المريض، تبطئ سرعة الجسيمات وتزيد من كفاءة الإيصال إلى الرئتين.

- البخاخات (أيروسولات) المسحوق الجاف (DPI – Dry Powder Inhaler):

لا تحتوي على دوافع، تعتمد على قوة استنشاق المريض لتفعيل الجرعة. تُستخدم للمرضى الذين يعانون من صعوبة في التنسيق وتعتمد على استنشاق المريض نفسه لسحب جرعة الدواء على شكل مسحوق جاف.

المكونات: الدواء على شكل مسحوق ناعم جدًا (ميكرونيزد)، غالبًا ما يتم خلطه مع حامل خامل مثل اللاكتوز (لتسهيل التدفق والجرعات) والجهاز نفسه مثل (Turbuhaler، Diskus، HandiHaler) يحتوي على آلية ميكانيكية لقياس الجرعة وتفكيك المسحوق. آلية عملها: تعتمد على الطاقة الداخلية للمريض (Inspiratory Flow) يقوم المريض

بوضع الجرعة (إما بلف قاعدة الجهاز أو فتح غطاء أو تحميل كبسولة)، ثم يأخذ شهيقًا سريعًا وعميقًا. يؤدي تدفق الهواء إلى تعطيل قوى التماسك بين جزيئات الدواء والحامل، مما يؤدي إلى "تفتيت" (De-aggregation) المسحوق وتحويله إلى رذاذ ناعم يمكنه الوصول إلى الشعب الهوائية الصغيرة، ومن مزاياها: لا تحتاج إلى تنسيق بين الضغط والشهيق (تعمل بالاستنشاق فقط)، خالية من الغازات الدافعة، مما يجعلها صديقة للبيئة وأسهل في الاستخدام لبعض الفئات مقارنة بالـ .pMDI، ومن عيوبها: الاعتماد على المريض: تتطلب تدفق شهيق قوي وسريع (أقل ما بين 30-60 لتر/دقيقة حسب الجهاز). لا تصلح للمرضى في نوبات الربو الحادة أو الأطفال الصغار جدًا، والتعرض للرطوبة: يجب عدم إدخال الزفير داخل الجهاز لأن الرطوبة تؤثر على أداء المسحوق.

- البخاخات (أيروسولات) الرذاذ الموضعي (Topical Aerosols):

تُستخدم للبشرة (مثل مضادات الالتهاب، المطهرات، المخدرات الموضعية) ويكون إخراجها مستمرًا أو رغويًا (foam).

- البخاخات (أيروسولات) الرذاذية (Nebulizers)

أجهزة تعمل على تحويل المحلول الدوائي السائل إلى رذاذ (ضباب) مستمر على مدى عدة دقائق.

الأنواع: - النفاثة (Jet Nebulizer) :تستخدم تيارًا من الهواء أو الأكسجين المضغوط لسحب السائل من خلال أنبوب شعري وتصادمه بحاجز لتكسيره إلى رذاذ، فوق الصوتية (Ultrasonic Nebulizer) تستخدم موجات فوق صوتية عالية التردد لتوليد الرذاذ والشبكية (Mesh Nebulizer): الأحدث والأكثر كفاءة، تمرر السائل عبر شبكة دقيقة جدًا تهتز لإنتاج رذاذ ناعم. ومن مزاياها، لا تحتاج لتنسيق: يمكن للمريض أن يتنفس بشكل طبيعي (تنفس هادي) عبر القناع أو القطعة الفموية، جرعات عالية: يمكن إعطاء جرعات كبيرة من الدواء أو مزيج من الأدوية ومناسبة للحالات الشديدة: مثالية للرضع، وكبار السن، والمرضى في غرف الطوارئ، أو الذين لا يستطيعون استخدام الأجهزة المحمولة بسبب شدة المرض. اما العيوب، عدم قابلية النقل: الأجهزة التقليدية كبيرة نسبيًا وتحتاج إلى مصدر طاقة أو بطارية، وقت طويل جلسة الاستنشاق قد تستغرق 10-20 دقيقة، والتلوث: تحتاج إلى تنظيف وتعقيم دوري لمنع التلوث البكتيري.

2- حسب نوع المستحلب:

· محلول (Solution) :الدواء مذاب في الطور الدافع مع أو بدون مذيب مساعد.

· معلق (Suspension) :الدواء غير ذائب ويكون على شكل جسيمات صلبة معلقة في الطور الدافع.

· مستحلب (Emulsion) :نظام ثنائي الطور (ماء/زيت) مع دوافع.

❖ **خطوات التصنيع الأساسية:**

1- تحضير المحلول أو المعلق:

إذابة أو تعليق المادة الفعالة مع الإضافات في الطور الدافع أو المذيب المناسب في خزان مغلق ومبرد.

2- تعبئة الوعاء: طريقتان رئيسيتان:

التعبئة الباردة (Cold filling) :يتم تبريد الخليط إلى درجات حرارة منخفضة (أقل من نقطة غليان الدافع) ثم تعبئته في الأوعية.

التعبئة بالضغط (Pressure filling) :يتم تعبئة الوعاء بالمعلق أولًا ثم يُضغط الدافع عبر الصمام باستخدام غاز مضغوط.

3- تركيب الصمام:

بعد التعبئة، يُثبت الصمام بالوعاء باستخدام آلات خاصة لضمان الإحكام.

4- الفحص والتأكد من الجودة:

اختبارات تسرب الضغط.

اختبار الوزن لكل جرعة (Uniformity of Dose).

اختبار الناتج الكلي (Total Number of Doses).

اختبار حجم الرذاذ (Particle/Droplet Size Distribution) بواسطة أجهزة مثل الـ .Cascade Impactor

اختبارات التعقيم (إذا كان المستحضر معقمًا).

❖ **التطورات الحديثة:**

· أنظمة استنشاق ذكية (Smart Inhalers) :تحتوي على حساسات ترتبط بتطبيقات الهاتف لتسجيل مواعيد الاستخدام وتحسين الالتزام العلاجي.

· استخدام تقنية الجسيمات النانوية: لتحسين ذوبان الأدوية قليلة الذوبان وزيادة اختراقها.

· بدائل خالية من غازات الدفيئة: أبحاث جارية لتطوير دوافع جديدة ذات تأثير بيئي أقل.

· أيروسولات بالغة الدقة (Soft Mist Inhalers) :مثل جهاز Respimat الذي يولد رذاذًا ناعمًا بدون دوافع غازية، ويعتمد على الطاقة الميكانيكية، آلية عمله تعتمد على الطاقة الميكانيكية (نابض). يتم لف قاعدة الجهاز لتحميل الطاقة، وعند الضغط على زر التحرير، يتم دفع المحلول الدوائي من خلال فوهة دقيقة معقدة تحتوي على قناتين متقابلتين. عندما يتصادم السائل المنطلق من القناتين، يتشكل رذاذ ناعم جدًا وهادئ وبطيء السرعة.

المزايا: سرعة الجسيمات بطيئة جدًا: مقارنة بالـ pMDI ،فإن سرعة الرذاذ بطيئة، مما يمنح المريض وقتًا أطول لاستنشاقه ويقلل من ترسب الدواء في الفم والحلق وذو كفاءة عالية نسبة عالية من الجرعة تصل إلى الرئتين وكذلك سهل الاستخدام لا يحتاج إلى تنسيق معقد أو قوة شهيق كبيرة جدًا.

الجسيمات الشحمية

الجسيمات الشحمية هي حويصلات مجهرية (أو نانوية) كروية الشكل، تتكون من غشاء أو أكثر من طبقة ثنائية الدهون (phospholipid bilayer) تحيط بقلب مائي. وهي تشبه في تركيبها الأساسي أغشية الخلايا الطبيعية، مما يجعلها متوافقة حيوياً بشكل كبير، تم اكتشافها لأول مرة عام 1961 من قبل العالم أليك بينغهام.

❖ **التركيب والبنية:**

تتكون الجسيمات الشحمية بشكل أساسي من الدهون الفوسفورية (Phospholipids) ، والتي تمتاز بوجود طرفين:

- رأس محب للماء (Hydrophilic head) :يميل إلى الالتحام بالماء.
- ذيل كاره للماء (Hydrophobic tail) :ينفر من الماء ويميل إلى الالتحام بالدهون الأخرى.

عند تعريض هذه الدهون لوسط مائي، فإنها تترتب تلقائياً لتشكيل طبقة ثنائية، حيث تتجه الرؤوس المحبة للماء نحو الخارج (باتجاه الماء) والذيل الكاره للماء نحو الداخل (بعيداً عن الماء).

هذا الترتيب ينتج عنه تكوين حويصلة ذات خاصية مزدوجة:

- القلب المائي (Aqueous core) :يمكن تحميله بالمواد الدوائية الذائبة في الماء.
- الغشاء الدهني (Lipid bilayer) :يمكن إدخال المواد الدوائية الذائبة في الدهون داخله.

❖ **تصنيف الجسيمات الشحمية (حسب الحجم وعدد الطبقات):**

تصنف الجسيمات الشحمية بناءً على حجمها وعدد الطبقات الثنائية التي تتكون منها:

- (متعددة الطبقات) MLV عدة طبقات ثنائية متحدة المركز، تشبه شكل البصل. 500 – 5000 نانومتر
- (صغيرة وحيدة الطبقة) SUVطبقة ثنائية واحدة فقط، وهي الأصغر حجماً. 20 – 100 نانومتر
- (كبيرة وحيدة الطبقة) LUVطبقة ثنائية واحدة، لكنها كبيرة الحجم، تستخدم غالباً لحمل كميات أكبر من الدواء. 100 – 400 نانومتر

❖ **مميزات استخدامها في الصيدلة (أنظمة توصيل الدواء):**

تعتبر الجسيمات الشحمية من أنجح أنظمة توصيل الدواء النانوية لعدة أسباب:

1. التوافق الحيوي وقابلية التحلل: لأنها مصنوعة من مواد طبيعية مشابهة لأغشية الخلايا، فهي غير سامة وغير مناعية (لا تسبب استجابة مناعية قوية).

2. توصيل دوائي موجه (Targeted Delivery) :يمكن تعديل سطح الجسيمات الشحمية بربط أجسام مضادة أو روابط كيميائية بها، مما يجعلها تستهدف خلايا معينة (مثل الخلايا السرطانية) بدقة، وبالتالي تقليل التأثيرات الجانبية على الأنسجة السليمة.

3. إطالة عمر الدواء في الجسم: تعمل الجسيمات الشحمية كـ"واقي" للدواء، فتمنع تحلله السريع في الدم وتطيل فترة بقائه فعالاً (تحسين الحرائك الدوائية).

4. إخفاء التأثيرات الجانبية: تساعد في تقليل سمية الأدوية القوية (مثل أدوية العلاج الكيماوي) عن طريق تركيزها في موقع المرض فقط.

5. إمكانية حمل أدوية متعددة: يمكنها حمل دواءين مختلفين في آن واحد (أحدهما في القلب المائي والآخر في الغشاء الدهني) لتقديم علاج مشترك.

6. تغليف الأدوية صعبة الإذابة: تعمل كحامل للأدوية التي لا تذوب في الماء بسهولة، مما يسهل إعطاءها عن طريق الحقن الوريدي.

❖ **طرق التحضير:**

تتنوع طرق تحضير الجسيمات الشحمية بين طرق فيزيائية وكيميائية، ومن أشهرها:

- ترطيب الغشاء الدهني (Thin Film Hydration) :هي الطريقة الكلاسيكية والأبسط. يتم إذابة الدهون في مذيب عضوي، ثم تبخير المذيب لتكوين طبقة رقيقة من الدهون على جدران الدورق. بعد ذلك، تضاف محلول مائي (يحوي الدواء) لترطيب الطبقة، فتنتفخ وتنفصل لتشكل الجسيمات الشحمية.
- الاستئصال بالإيثانول (Ethanol Injection) :يتم حقن محلول الدهون في الإيثانول بسرعة في محلول مائي، فتتكون الجسيمات تلقائياً.
- طرق تقليل الحجم: بعد التحضير الأولي، غالباً ما يتم تمرير الجسيمات عبر أغشية مسامية (Extrusion) أو استخدام أجهزة الموجات فوق الصوتية (Sonication) لتوحيد حجمها وجعلها نانوية.

❖ **الجسيمات الشحمية الذكية (التطورات الحديثة):**

لتجاوز بعض التحديات (مثل عدم استقرارها في الجهاز الهضمي أو تحرر الدواء المبكر)، تم تطوير أجيال متقدمة منها:

- الجسيمات الشحمية المطولة (PEGylated Liposomes) :يتم طلاء سطحها بـ PEG(بولي إيثيلين جلايكول)، مما يشكل طبقة مائية واقية حولها. هذه الطبقة تمنع التصاق البروتينات المناعية بها (تجنب ظاهرة "البلعمة")، مما يطيل عمرها في الدم من ساعات إلى أيام. (مثال: دواء Doxil المستخدم في علاج السرطان).
- الجسيمات الشحمية المستجيبة للمنبهات: مصممة لتحرر الدواء فقط عند التعرض لمؤثر معين مثل:
- الحرارة (Thermosensitive liposomes).
- تغير الرقم الهيدروجيني (pH) ، وهو مفيد للأورام السرطانية والالتهابات التي تمتلك بيئة حمضية.

❖ **تطبيقات صيدلانية بارزة:**

تستخدم الجسيمات الشحمية حالياً في العديد من المجالات العلاجية:

- علاج الأورام: مثل تحميل دواء Doxorubicin (Doxil/Caelyx)لتقليل سميته على القلب.
- العلاجات المضادة للفطريات: مثل تحميل Amphotericin B (AmBisome)لتقليل سميتها على الكلى.
- اللقاحات: استخدمت مؤخراً بشكل واسع في لقاحات mRNA(مثل بعض لقاحات كوفيد-19)، حيث تعمل الجسيمات الشحمية على حماية المادة الوراثية ((mRNAالحساسة وتوصيلها إلى داخل الخلايا.
- علاج الأمراض الجلدية والتجميل: تستخدم في الكريمات والمستحضرات لتعزيز اختراق المواد الفعالة للجلد.\

❖ **التحديات:**

على الرغم من نجاحها، تواجه الجسيمات الشحمية بعض التحديات:

- الثباتية (Stability) :قد تتعرض للتحلل الكيميائي (أكسدة الدهون) أو الاندماج مع بعضها أثناء التخزين.
- تكلفة التصنيع: عمليات التصنيع والتجانس (لتوحيد الحجم) معقدة ومكلفة مقارنة بالمحاليل التقليدية.
- سرعة التحرر: في بعض التركيبات، قد يتحرر الدواء بشكل أسرع من المطلوب قبل وصوله إلى الهدف.

خاتمة: الجسيمات الشحمية الصيدلانية هي حويصلات نانوية دهنية تمثل ثورة في مجال توصيل الدواء. من خلال التحكم في حجمها وتركيبها السطحي، يمكن للصيدلي "توجيه" الدواء إلى مكان المرض بدقة، وتقليل آثاره الجانبية، وتحسين فعاليته العلاجية بشكل كبير.

المستحلبات

المستحلبات هي نظام متجانس (غير متجانس ظاهريًا) يتكون من طورين غير قابلين للامتزاج، أحدهما سائل (مثل الزيت) والآخر سائل آخر (مثل الماء)، حيث يكون أحد الطورين مشتتًا على شكل قطرات دقيقة (الطور المتشتت أو الداخلي) داخل الطور الآخر (الطور المستمر أو الخارجي)، وذلك بوجود عامل استحلاب (Emulsifying agent) ليثبت هذا الخليط ويمنع انفصالهما.

❖ **أهمية المستحلبات في الصيدلة:**

تُستخدم المستحلبات لأغراض متعددة: - تحسين الطعم: لإخفاء الطعم الكريه للأدوية الزيتية.

· تحسين الامتصاص: زيادة مساحة السطح للدواء مما يسرع من امتصاصه.

· تسهيل الإعطاء: إعطاء الأدوية الزيتية عن طريق الفم أو الحقن (مثل المستحلبات الوريدية).

· تحسين الملمس: في المستحضرات الموضعية (الكريمات) لتكون سهلة الانتشار وغير دهنية.

· الإيصال المستهدف: يمكن تصميم المستحلبات لإيصال الدواء إلى أعضاء معينة.

❖ **أنواع المستحلبات الصيدلانية:**

1- حسب طبيعة الطورين:

- **مستحلب زيت في ماء (O/W):**

· الطور الداخلي: زيت.

· الطور الخارجي: ماء.

· صفاته: قابل للغسل بالماء، غير دهني، مناسب للاستخدام الفموي والوريدي وللبشرة الدهنية.

· مثال: الحليب (Milk) ،الكريمات المرطبة (الغسول).

- **مستحلب ماء في زيت (W/O):**

· الطور الداخلي: ماء.

· الطور الخارجي: زيت.

· صفاته: غير قابل للغسل بالماء، دهني، مناسب للاستخدام الموضعي على البشرة الجافة لأنه يشكل طبقة حاجزة.

· مثال: الزبدة، بعض كريمات الأساس، المراهم الباردة (Cold cream).

- **مستحلبات متعددة (Multiple Emulsions):**

· مثل W/O/W أو O/W/O

· تستخدم لتغليف المواد الحساسة أو لإطالة مفعول الدواء أو للحماية من العصارة المعدية.

2- حسب حجم القطرات:

· مستحلبات عادية (Macroemulsions) :حجم القطرات يتراوح بين 0.1 – 100 ميكرومتر، غير شفافة.

· مستحلبات نانوية (Nanoemulsions) :حجم القطرات أقل من 200 نانومتر، شفافة أو شبه شفافة، أكثر ثباتًا.

· مستح

❖ **عوامل الاستحلاب (Emulsifying Agents):**

دورها هو تقليل التوتر السطحي بين الزيت والماء، وتشكيل غشاء حول القطرات لمنع التحامها.

1- عوامل طبيعية (طبيعية المصدر):

· متعددة السكريات (Polysaccharides) :مثل صمغ العرب (Acacia) ،صمغ التراكانث (Tragacanth) ،الأغار (Agar)، تعمل بتكوين طبقة لزجة حول القطرات تستخدم بشكل أساسي في المستحلبات الفموية (O/W).

· البروتينات: مثل الجيلاتين، صفار البيض (يحتوي على الليسيثين).

2- عوامل اصطناعية (سطحية):

· الأنيونية(Anionic) :مثل صابون الصوديوم والبوتاسيوم (للاستخدام الخارجي فقط)، والستيرات (Stearates).

· الكاتيونية (Cationic) :مثل مركبات الأمونيوم الرباعية (لها خواص مضادة للبكتيريا، تستخدم موضعياً).

· غير الأيونية (Non-ionic) :الأكثر أماناً للاستخدام الفموي والجلدي. مثل: سبان (Span) و توين (Tween) .يتم اختيار النوع بناءً على قيمة التوازن المحب للزيت والماء (HLB).

3- عوامل صلبة (Particles):

· مثل البنتونيت (Bentonite) ،الماغنسيوم ألومينيوم سيليكات (Veegum) .تعمل عن طريق الاستقرار الميكانيكي تسمى مستحلبات (Pickering).

لبات دقيقة (Microemulsions) :تتكون تلقائيًا، حجم قطرات أقل من 100 نانومتر، مستقرة ديناميكيًا حرارياً.

❖ **نظرية الاستحلاب (HLB):**

HLB (Hydrophilic-Lipophilic Balance)هو مقياس يحدد مدى محبة المادة المستحلبة للماء أو للزيت.

· المواد ذاتHLB من 3-6: تعطي مستحلبات ماء في زيت (W/O).

· المواد ذات HLB من 8-18: تعطي مستحلبات زيت في ماء (O/W).

· لتحقيق أفضل ثبات، غالباً ما يتم استخدام مزيج من عامل استحلاب منخفض HLB مثل (Span) وآخر عالي HLB مثل (Tween).

❖ **طرق تحضير المستحلبات:**

1- الطريقة الصمغية (Gum Method):

· تستخدم مع الصموغ الطبيعية (مثل صمغ العرب).

· طريقة 4:2:1 (نسبة الزيت : الماء : الصمغ).

· يتم طحن الصمغ مع الزيت أولاً ثم إضافة الماء دفعة واحدة للحصول على المستحلب الأساسي (Primaryemulsion) ،ثم يتم التخفيف.

2- الطريقة الرطبة (Wet Gum Method):

· يتم طحن الصمغ مع الماء ثم إضافة الزيت تدريجياً.

3- طريقة زيت-ماء (Oil-Water Method):

· يتم تسخين الطور الدهني (الزيت + المستحلبات المحبة للزيت) والطور المائي (الماء + المستحلبات المحبة للماء) بشكل منفصل، ثم يضاف الطور المائي إلى الطور الدهني (أو العكس) مع التحريك المستمر.

· تستخدم غالباً في الصناعة الدوائية.

4- طرق ميكانيكية:

· الخلاطات عالية السرعة (Homogenizers) :لتقليل حجم القطرات.

· الموجات فوق الصوتية (Ultrasonic) :لإنتاج مستحلبات دقيقة جداً.

❖ **عدم استقرار المستحلبات (Instability)**

المستحلبات أنظمة غير مستقرة ديناميكيًا حرارياً، وتواجه عدة مشاكل:

1. التقشير (Creaming) :تجمع القطرات في أعلى أو أسفل الوعاء بسبب اختلاف الكثافة (عكوس، يمكن إعادة التشتيت بالرج).

2. التلبد (Flocculation) :تجمع القطرات دون التحامها (عكوس).

3. الالتحام (Coalescence) :التحام القطرات الصغيرة لتكوين قطرات كبيرة، ثم انفصال الطبقات (غير عكوس).

4. الانعكاس الطوري (Phase Inversion) :تحول المستحلب من O/Wإلى W/Oأو العكس بسبب تغير في التركيز أو درجة الحرارة.

5. التلف الكيميائي والميكروبي (Chemical & Microbial Degradation) :نمو البكتيريا في الطور المائي، أو أكسدة الزيوت.

❖ **تقييم المستحلبات (Evaluation)**

لضمان جودة المستحلب، يتم إجراء الاختبارات التالية:

· اختبار التوصيلية الكهربائية (Conductivity) :لتحديد نوع المستحلب. المستحلب O/Wيوصل الكهرباء (لأن الماء ناقل)، بينما W/Oلا يوصل.

· اختبار التخفيف (Dilution Test) :تخفيف المستحلب بالماء. إذا امتزج، فهو .O/Wإذا لم يمتزج، فهو .W/O

· اختبار الصبغة (Dye Test) :إضافة صبغة تذوب في الماء. إذا انتشرت الصبغة بالتساوي، فهو .O/Wإذا بقيت على شكل قطرات، فهو .W/O

· اختبارات الثبات: الطرد المركزي، دورات التجميد والذوبان، التخزين في درجات حرارة مختلفة.

❖ **تطبيقات صيدلانية مهمة:**

· مستحلبات الفم (Oral emulsions) :لتناول الأدوية الزيتية (مثل فيتامينات A, D, E, K)، أو لتغطية طعم الأدوية المرة.

· مستحلبات الحقن (Injectable emulsions): منها التغذية الوريدية (Total Parenteral Nutrition – TPN) : مثل مستحلبات الدهون (Intralipid) التي تحتوي على زيوت الصويا والليسيثين.

· حاملات للأدوية: لتوصيل الأدوية المضادة للسرطان مثل (Propofol) أو لتحسين إذابة الأدوية قليلة الذوبان.

· المستحضرات الموضعية(Topical emulsions):

· كريمات (Creams) : إما O/W(غسول) أو W/Oكريمات مغذية.

· المراهم (Ointments) :غالباً ما تكون قاعدتها زيتية W/Oأو خالية من الماء.

· المستحلبات النانوية (Nanoemulsions) :تستخدم في مستحضرات التجميل والتوصيل عبر الجلد لزيادة الاختراق.\

خاتمة: المستحلبات الصيدلانية هي أنظمة حاملة معقدة ولكنها بالغة الأهمية في الصيدلة الحديثة. يعتمد نجاحها على الاختيار الدقيق لعوامل الاستحلاب وفقًا لنظام (HLB) ،وطريقة التحضير المناسبة، والتحكم في العوامل البيئية لضمان ثباتها الكيميائي والفيزيائي، مما يضمن فعالية الدواء وسلامة المريض.

انتهت المحاضرة ..... تحياتي

"إنه قد وقع لي شيء وما أدري أوقع لك أم لا ؟ وها أنا أخبرك به وذلك إني رأيتُ أنه لا يكتب أحد كتاباً في يومهِ إلا قال في غَدِهِ: لوُ غُيِّرَ هذا لكان أحسن ولو زيد هذا لكان يُستحَسن ولو قُدِّم هذا لكان أفضل ولو تُرِك هذا لكان أجمل. وهذا أعظم العبر وهو دليل على استيلاء النقص على جملة البشر".

القاضي الفاضل أستاذ العلماء البلغاء عبد الرحيم البيساني