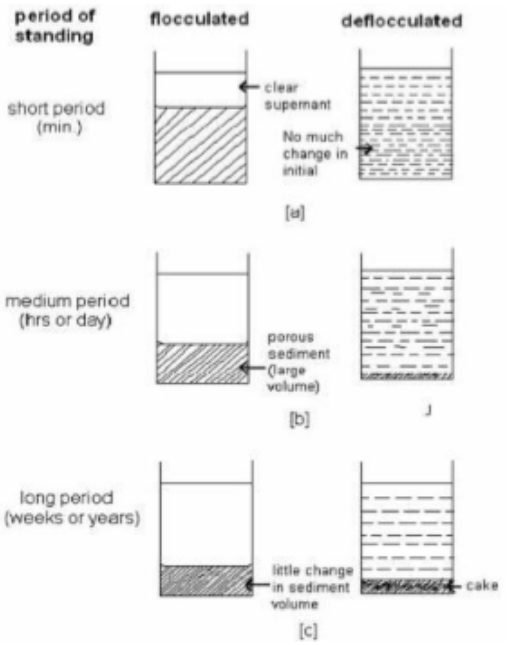
تتمة المعلقات

المحاضرة السادسة

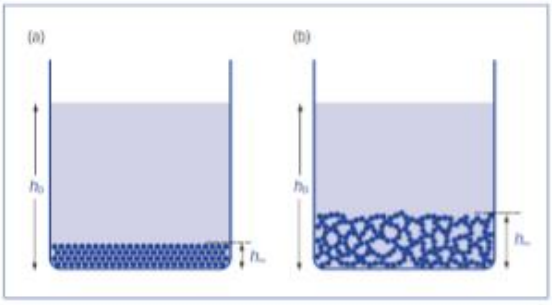
دراسة مسألة تجمع الأجزاء وعدم تجمعها في المعلقات:

ذكرنا سابقاً أن المعلقات تميل بشكل عام للمرور بظاهرة الترسب sedimentation وذكرنا سبب ذلك ، وبما أن هذه الظاهرة ستحدث حتماً فلم لا أتدخل بطريقة أو بأخرى لجعل هذه الظاهرة إيجابية ونافعة؟؟ وبالتالي أعمل على رفع ثباتية المعلق لفترة طويلة وذلك من خلال المواد المضافة أو كميتها أو أبعادها أو مراحل التحضير .



- أقوم بترسيب مقصود لكن بشكل منتظم ومضبوط ومحكم بحيث أحدِث تجمعات هشة شبكية من المواد الصلبة داخل السائل ويبقى السائل بين هذه التجمعات. " يعني أن تقترب الأجزاء من بعضها دون أن تندمج ".

والشكل التالي يوضح مراحل الترسيب المتجمع والغير متجمع ^_^



وهذا الشكل يوضح الفرق بين المعلق المتجمع والمعلق غير المتجمع حيث أن :

a : يمثل المعلق الغير متجمع deflocculated

b : ويمثل المعلق المتجمع flocculated

وهذا الجدول يوضح أهم الفروقات بين المعلق المتجمع والغير متجمع :

	متجمع flocculated	**غير متجمع** deflocculated
أبعاد الجسيمات	كبيرة، لأنها متقاربة من بعضها البعض فالأبعاد كبيرة نسبيا.	صغيرة، لأن كل جسيم منفرد لوحده.
سرعة الترسب Rate	كبيرة (أي يتشكل الراسب خلال وقت قصير) "تناسب طردي بين سرعة الترسب وأبعاد الجسيمات".	صغيرة، فيحتاج الترسيب لوقت طويل نظراً للأبعاد الصغيرة.
حجم الراسب المتشكل volume	كبير نسبيا (نلاحظ ارتفاع الراسب h_t من الشكل) لوجود السائل بين التجمعات.	صغير نسبيا، لأن الجسيمات ترتص بشكل منتظم فوق بعضها البعض.
عملية الرج وإعادة البعثرة	سهلة وتعطي معلق متجانس لأن الطور السائل موجود دائما بين التجمعات.	صعبة فلن نصل لحالة التجانس التام وقد تكون مستحيلة.
السائل الطافي فوق الراسب supernatant	رائق ليس عكرا لأن الترسيب يحدث بسرعة فيصبح السائل الطافي تقريبا ماء.	عكر، لأن الترسيب بطيء ولن يخلو الماء من المواد الصلبة.
أيهما أفضل وأثبت؟؟؟	تعتبر الحالة الأفضل والأثبت ✓	تعتبر الأقل ثباتاً وتفضيلاً ☹
سبب التحضير	للمعلقات الواجب تخزينها فترة طويلة فهي أثبت بشكلها المتجمع.	للمعلقات ذات العمر القصير على الرف "فترة التخزين قصيرة".
خواص الراسب المتشكل	راسب مسامي هش على شكل تجمعات شبكية والسائل بينهما.	راسب متراص متكتل ولا يوجد بين جسيماته سائل أبدا، أكثر قابلية للالتصاق More likely to cake.

حساب حجم الترسب sedimentation volume لتقييم درجة التجمع:

لتقويم جودة المعلقات ودرجة تجمعها يتطلب حساب حجم الراسب المتكون أثناء تخزين المعلقات.

حجم الترسب = الحجم النهائي للراسب (Vt) / الحجم الكلي للمعلق (Vo)

V_t: حجم الراسب بعد زمن t من التخزين.

V_o: حجم الراسب + حجم السائل الطافي.

حجم الإسطوانة = الارتفاع × مساحة القاعدة

نعوض حيث: h_t: ارتفاع الراسب بعد زمن t

h_o : ارتفاع المعلق ككل

حجم الترسب = $\frac{h_t}{h_o} = \frac{V_t}{V_o}$

القاعدة نفســـــها لذلك لم تظهر في الكسر.

تحضير المعلقات Preparation of suspension

عند تحضير المعلقات يمكن إستخدام بعض العوامل وتصنف حسب الآتي :

- إضافة عوامل مبللة Weating agents (للمسحوق قبل البدء)
- إضافة عوامل مجمِّعة flocculating agents (أثناء التحضير)
- إضافة عوامل أخرى { معلِّقة، ملوِّنة، منكِّهة } تضاف للسائل قبل وضعه على (المسحوق وقد تضاف بعد بعثرة المسحوق المبلل بالسائل أثناء التحضير .

1. العوامل المبللة Weating agents

من العوامل المبللة (عامل فعال سطحياً surfactants / محل مزوج مع الماء water miscible co-solvent / الغروانيات المحبة للماء Hydrophilic colloids)

وهذا الجدول يوضح هذه العوامل :

العامل المبلل	العامل الفعال سطحياً	محل مزوج مع الماء مشارك
آلية عمله في التبلل وتسهيل البعثرة	إن خفض التوتر في سطح الفصل بين المادة الصلبة المراد تعليقها والسائل (الماء غالباً) يسهل بعثرة جسيماتها ضمن الماء (يسهل تبللها في السائل).	يعمل على تغطية المادة الصلبة فيصبح سطحها مغطّى بهذه المواد والتي يمكنها الامتزاج مع الماء وبذلك تتبلل المادة الصلبة بالماء.
مثال	أي عامل فعال على السطح مناسب.	- غليسرين. - بروبيلين غليكول. - إيتانول.
ملاحظات	في وصفة طعلق ما: العامل الفعال سطحياً نقول عنه عامل مبلل.	في وصفة طعلق ما: إذا دخل في تركيب المعلق من هذه المواد (غليسرين مثلاً) لا يكون دورها محل مشارك إنما يكون (عامل مبلل).

ملاحظة عامة وهامـــــــــــــــة:

جميع المواد المبلّلة تضاف لمسحوق المادة الصلبة المراد تعليقها وذلك قبل إضافة أي شيء عليها.

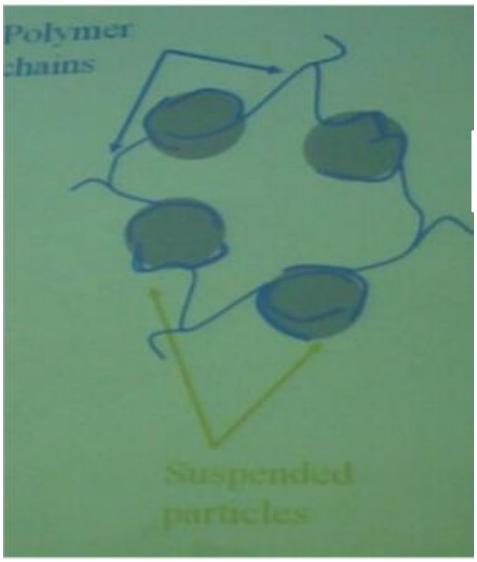
2. العوامل المجمّعة Flocculating agents

من العوامل المجمعة (المحلول الكهرليتي Electrolytes / عامل فعال سطحياً surfactants / بوليميرات محبة للماء Hydrophilic Polymers)

آليتها : هي إحداث تقارب للجزيئات الصلبة وتشكيل تجمعات مسامية هشة (رواسب يسهل بعثرتها).

وهذا الجدول يوضح العوامل المجمعة :

المجمع	المحلول الكهرليتي	العامل الفعال سطحياً	البوليميرات المحبة للماء [المكاثير]
الآلية	بما أن هدفنا هو تقارب أجزاء المادة الصلبة فلا بد من تقليل قوى التنافر بينها، أي خفض الكمون الكهرحركي (الزيتا) وهذه آلية عمله	آليتها في التجميع تشبه الآلية في الكهارل حيث نقوم بخفض كمون الزيتا أي خفض التنافر وبالتالي حدوث التجمع المطلوب.	آليتها في التجميع هي أن تتثبت على سطوح الجسيمات الصلبة فترتبط هذه الجسيمات ببعضها من خلال جسور تتشكل بينها. **جزيئات المكثور:** هي التي تشكل هذه الجسور الرابطة bridging مما يؤمن ظاهرة التجمع المطلوب.
مثال	محلول مائي لملح يتشرد مثل NaCl	أي عامل فعال سطحياً يكون : ♦ متشرد بشحنة معاكسة لشحنة المادة الصلبة في الوسط السائل / أو ثنائي التشرد (ثنائي الشحنة).	أي بوليمير يحوي مجموعات وظيفية متكررة محبة للماء. مثل (النشاء / ألجينات الصوديوم /كاربومير Carbomer)
ملاحظات	كمية الملح يجب أن تكون مدروسة ومضبوطة بحيث تضاف تدريجيا وتجريبيا.	كمية العامل الفعال سطحيا يجب أن تكون مدروسة جيدا. استمرار الإضافة قد يعاكس الذي وضع لأجله فيعطي معلق ملتصق الأجزاء وغير متجمع .	في وصفة لمعلق ما نقول عن البوليمير: مثبت للمعلق عامل مجمّع flocculating.



الشكل التالي يوضح العوامل المجمعة التي تكون بوليمرات محبة للماء

ملاحظات هامة:

- جميع العوامل المجمِّعة تضاف للصيغة أثناء التحضير أي بعد أن نكون قد بلنا المسحوق ثم بعثرناه بالسائل.
- عندما تتقارب (تتجمع) أجزاء المادة الصلبة تكون في حدود منطقة التجاذب الثانوي.

سنورد مثالاً تحضير معلق لمادة دوائية بطريقة تجميع الكهارل:

المادة: البزموت Bismuth subnitrate

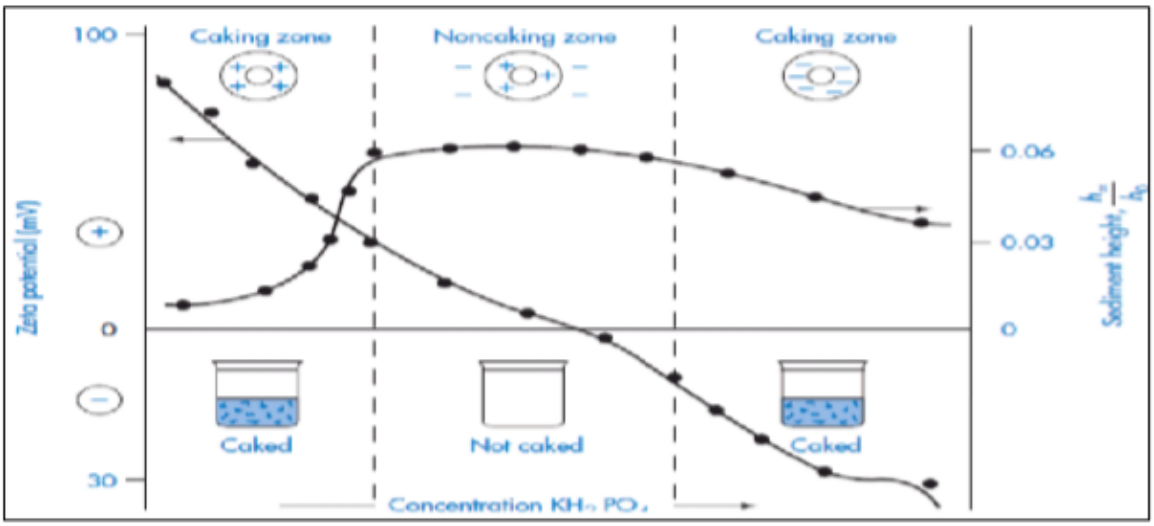
الإستطباب: لعلاج القرحات المعدية "وقل استعمالها لكونها مادة مسرطنة".

الكمون الكهرحركي لها: موجب (أي يتشرد معطيا شحنة +).

المحلول الكهرليتي المضاف: ملح الفوسفات (يتشرد معطيا شحنة -).

ماذا سيحدث !! سيخفض محلول الفوسفات المتشرد الكمون الكهرحركي للبزموت محفزاً بذلك تجمع الأجزاء ومع استمرار الإضافة سنصل للنقطة التي يكون عندها التجمع أكبر ما يمكن{تجمع دون أي التصاق caking وهي حالة مثالية ☺}.

إضافة زيادة من الملح سيعكس الحالة أي : بما أننا عند النقطة المفضلة تكون أجزاء المادة الموجبة قد عُدّلت تماماً بجزيئات الفوسفات السالبة ، فعند الزيادة من الفوسفات ستصبح الأجزاء سالبة الشحنة تماماً فتتنافر من جديد ولا نحصل على معلق متجمع وإنما ستترسب الأجزاء بشكل كتل ملتصقة caked.



ملاحظة: نلاحظ أن البوليمير قد يدخل [كعامل مبلل، كعامل مجمع]

ولكن كيف يتم تحديد دوره !!

- يتم تحديد دوره تبعاً للكمية المستخدمة منه (كميات مدروسة تجريبيا)
- وتبعاً لأي مرحلة تمّت إضافته

(فالعامل المبلل : يضاف على مسحوق المادة الصلبة قبل تعليقها)

(أما العامل المجمع : فيضاف لمزيج المادة الصلبة مع السائل).

المكونات التي تضاف للمعلقات ووظيفة كل مادة (Function) في تحضير المعلق :

- Active Pharmaceutical Ingredient (API) : المادة الدوائية الفعالة.
- عوامل مبللة Wetting agents : تسهيل بعثرة disperse المادة الصلبة ضمن السائل.
- عوامل مجمِّعة Flocculating agents : تضاف العوامل المجمعة لتجميع جسيمات المادة الصلبة الدوائية.
- عوامل معلِّقة Suspending agents : تضاف العوامل المعلقة لزيادة لزوجة viscosity المعلقات وهي ذات جزيئات ضخمة macromolecules

وأشهرها: الصموغ – الألجينات – مشتقات السيللوز.

مكونات الطور الخارجي External Phase :

- Buffers [مثبتات قيمة Ph] : دوره في المعلق هو تثبيت المعلق "stabilizer" وإبقائه عند درجة محددة من ال Ph حيث أن تغير ال Ph قد يسبب مشاكل كثيرة منها تخرب المادة الدوائية أو تخرب الصيغة الصيدلانية.
- العوامل المعادلة للتوتر الحلولي Osmotic agents: تعمل على جعل الضغط (التوتر) الحلولي للمعلق معادل للضغط الحلولي للسوائل الحيوية في الجسم.
- عوامل ملوّنة Coloring agents: تتضاف للحصول على لون مرغوب فيه للمعلق تجعله أكثر قبولاً.
- عوامل حافظة Preservative agents : تضاف لمنع نمو الميكروبات والأحياء الدقيقة ضمن الشكل الصيدلاني.
- عوامل منكّهة ومحلية Flavours and Sweeteners : تضاف لتحسين طعم المعلقات الفموية (oral).
- سواغ حامل (سائل) خارجي External liquid vehicles: لتعزيز البنية النهائية للمعلق To construct structure

المعلق ومسألة اللزوجة:

يفترض في المعلق أن يتمتع بخاصية تغير القوام بالرج حيث يتمتع بلزوجة مناسبة ومدروسة تجعله على الرف (في حالة السكون) له لزوجة مرتفعة لضمان البعثرة وثبات أفضل للمعلق ، أما عند التناول (نقوم برج لطيف) فتقل اللزوجة للتجانس التام وسهولة الصب وعند عودته للسكون من جديد ترتفع اللزوجة من جديد.

طرق تحضير المعلقات :

تحضر المعلقات بعدة طرق أهمها :

1. طريقة التجميع Flocculation Method:

تحضَّر المعلقات المتجمعة بطرق عديدة يتم انتقاؤها نسبة لخواص الدواء ودرجة التعليق المطلوبة.

فمثلا: نشكل عجينة مؤلفة من API + العامل المبلل ثم نضيف السائل المستمر ثم نضيف العامل المجمع للمزيج.

2. طريقة تعزيز اللزوجة Viscosity – Enhancement Method:

هي تقنية متطورة تعتمد على مفهوم بنية السواغ (السائل) Structured Vehicle فإذا تبين أن المعلق سيبدي لزوجة منخفضة جداً على الرف نضيف مادة رافعة للزوجة تضمن لزوجة مرتفعة للمعلق في حالة السكون (على الرف) ولزوجة أقل عند الرج والاستعمال مما يجعله أكثر ثباتا.

3. التحضير بالترسيب الآني instant precipitation:

هي طريقة تحضير تعتمد على الترسيب ويوجد عدة طرق للترسيب منها:

- ترسيب المادة الفعالة من محلولها في مذيب عضوي بإضافة الماء : في حال كان لدينا مادة دوائية غير منحلة بالماء ولكن منحلة بالأسيتون ونريد تعليقها (أي نجعلها بشكل محلول) عند إضافة الماء للمحلول : سيكون الماء وسط غير ملائم لوجود هذه المادة لأن الأسيتون المنحلة فيه سيمتزج مع الماء ، وتبقى هي في الوسط المائي الكارهة له ، فتترسب لكن بشكل مضبوط وملائم للشكل المراد الحصول عليه ، وثم نبخّر المحل العضوي (الأسيتون) بالمبخّر الدوار [يتبخر دون أن يؤثر على الماء لأن درجة غليانه أقل من درجة الماء].

ضبط جودة المعلقات suspension Quality control

تجرى بعض الفحوصات الصيدلانية على المعلقات منها:

- فحص المظهر Appearance Examination : تكمن أهمية هذا الفحص بالتعرف على الخواص الحسية للمعلقات (للتأكد من لونه color_ طعمه taste_ رائحته order_ ملمسه).
- فحص المجهر الضوئي Photo microscopic Examination : يستخدم هذا الفحص لدراسة أبعاد جزيئات المعلق وأشكالها.
- فحص اللزوجة Viscosity Examination : هو فحص هام جداً فلا بد أن يتمتع المعلق الجيد بلزوجة مثالية ومحددة تجعله يتصف بخاصية "تغير القوام بالرج" وهذا الفحص يفيدنا في تحديد هذه اللزوجة.
- فحص الكثافة Density Examination : هو فحص يساعد في تحديد كثافة للمعلقات ، وننوه أن المسامية Prosity تختلف عن الكثافة Density لكن الكثافة كما نعلم تؤثر في المسامية.

☒ **فحص قيمة ال Ph :** تحديد قيمة الـ PH هام جداً نسبة للمعلقات حيث أن ثبات قيمة الـ PH وعدم تغيرها يؤثر جداً على ثباتية المعلق وضمان عدم تخربه ، لذلك نستخدم الوقاءات Buffers لتحافظ على قيمة PH ثابـــــــتة.

☒ **فحوصات الترسيب Sedimentation Examination :** هي فحوصات هامة جداً يتم من خلالها تحديد عدة قيم: سرعة الترسيب Rate of Sedimentation / حجم الترسيب Volume / وقابلية إعادة البعثرة Resuspend ability.

☒ **فحص التجمد إعادة الحل Freeze-Thaw Cycling :** هو فحص نهتم به جداً وخصوصاً لدراسة ثبات المعلق عند الاضطرار لتخزينه في شروط باردة ، حيث أن التجمد قد يؤدي لكسر العبوة ، كما أن إعادة الحل للمعلق المتجمد قد تسبب تخربه وفساده.

☒ **فحص تجانس المحتوى Content uniformity Examination :** هو فحص هام لضمان أن الجرعات المقدرة ستحوي نفس الكمية من المادة الفعالة.

☒ **فحص أبعاد الجزيئات Particle size measurement Examination :** هي فحوصات تدخل ضمن الفحوصات تحت المجهر الإلكتروني أحياناً وقد نستخدم أجهزة أخرى كالعدادات مثل (جهاز كولتر).