الحلالات الهوائية (الضبوبات)
Aerosols

المحاضرة السابعة

الضبوبات Aerosols

هي شكل صيدلاني جرعي مبعثر أي مبعثرات ناعمة لمواد فعالة صلبة (معلق) أو سائلة (محلول) تُرَذ في وسط غازي ، وعند مقارنتها مع الأشكال الصيدلانية الأخرى نجد أن الضبوبات تشبه غيرها من الأشكال الصيدلانية من حيث المعايير المعتبرة أثناء الصياغة والحصول على منتج ثابت (ضمان عدم التسريب) وذو تأثير علاجي ناجح ، وتختلف عنهم باعتمادها في العمل على العبوة والمحتوى والتركيب والذي يعد الغاز الدافع Propellant جزء أساسي فيه.

الضبوب هو كل علبة لا يخرج محتواها إلا بتطبيق ضغط عليه

أنواع الضبوبات:

الضبوبات تصنّف:

ضبوبات صيدلانية

في تجاويف الجسم : معدة للتطبيق ضمن المستقيم او المهبل

موضعية : مبيدات حشرية / مطهرات جلدية / مذيلات التعرق / ملطفات الجو /المستحضرات التجميلة / العطور

ضبوبات طبية

جهازية : يكون تأثيرها عام فتصل للأنسجة الرئوية ومنها تصل للدم "بالتبادل"

موضعية : يكون تأثيرها الموضعي في مستوى المخاطيات الأنفية / البلعوم /الحنجرة / الجيوب.

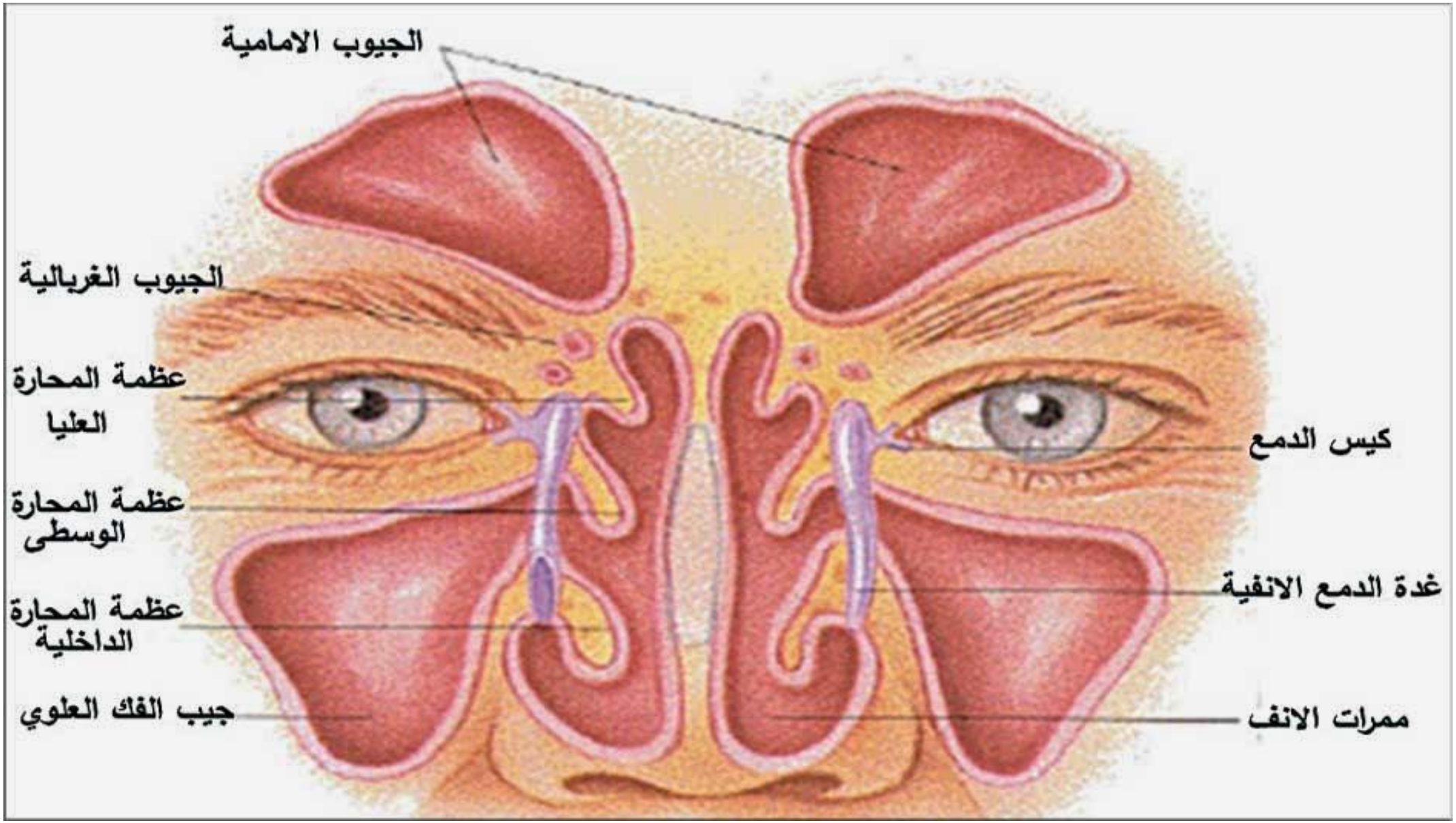
♥ الضبوبات الطبية:

في الضبوبات الطبية يكون طريق الإعطاء هو الجهاز التنفسي Respiratory system كانت الضبوبات قديماً متمثلة بالتبخيرة لمنقوع الأعشاب (مثلاً علاج الربو بإستنشاق الأبخرة المنبعثة من منقوع أوراق الكينا) ، أما حديثاً الضبوبات هي الحلالات الهوائية التي نراها بكثرة (مثلا: علاج الربو بضبوب الفينتولين).

الفرق بين الضبوبات الطبية الموضعية والطبية الجهازية :

	موضعـــــــــــية	جهازيـــــــــــة
مكان التأثير	في مستوى مخاطيات الطرق التنفسية أي قبل وصولها لمستوى الأسناخ الرئوية: الأنف: غشاؤه المخاطي يتمتع بتروية دموية غزيرة تفيد في عملية امتصاص الدواء. الجيوب: الجبهي / الوجنيَان / الوتديان / القناة الدمعية الأنفية، كلها تفتح على الأنف ويمكن التطبيق ضمنها. الحنجرة. البلعوم. الرغامى: هي أسطوانة قطرها الوسطي 1.8 cm فتؤمن سطح جيد. قصبتان: قصيبات نهائية دقيقة.	في مستوى الدم حيث تصل لمستوى الأسناخ الرئوية النهائية وعبر غشائها الدقيق تمتص للدوران العام ومنه للهدف المعالج لتعطي التأثير المطلوب.

الجيوب الأنفية



توضيح الآلية

سنوضح بمثال:

مرض الربو : هو تقلص للعضلات الملساء الدائرية للسبل التنفسية يسبب:

⇦ تشنج وتضيق في هذه الطرق

⇦ صعوبة مرور الهواء (ضيق نفس).

خطة العلاج : موسعات قصبية "كالفينتولين" تقوم بتوسيع هذه السبل المتضيقة مما يحسن الحالة.

آلية عمل الضبوب الموسع القصبي :

ارتخاء العضلات الملساء الدائرية المتضيقة توسُّع تحسن الحالة بشكل سريع وعودة التنفس الطبيعي.

سبب سرعة التأثير : التهديف الفيزيائي (الموضعي topical) حيث أن تطبيق الضبوب عمل على توجيه سير جسيمات المادة الدوائية فوصلت للهدف المطلوب تماماً [العضلات الملساء المتقلصة].

أهمية استخدام الطريق التنفسي للعلاج الجهازي:

الطريق التنفسي ذو تأثير سريع نظراً لأنه يؤمن امتصاص كبير جدا بفضل التروية الدموية الغزيرة وخصوصا في مستوى الرئة والأسناخ النهائية مما يسهل التبادلات الغازية الدموية عبر أغشية هذه الأسناخ ذات السماكة الخلوية الدقيقة جدا جداً.

كل هذه العوامل تسرّع الامتصاص وتعطي تأثير دوائي أسرع وأفضل بكثير من طرق الإعطاء الأخرى.

أمثلة عن ضبوبات جهازية التأثير:

بعض الأدوية ذات تأثيرات جهازية متنوعة غير التأثيرات الموضعية المقتصرة على أمراض الجهاز التنفسي.

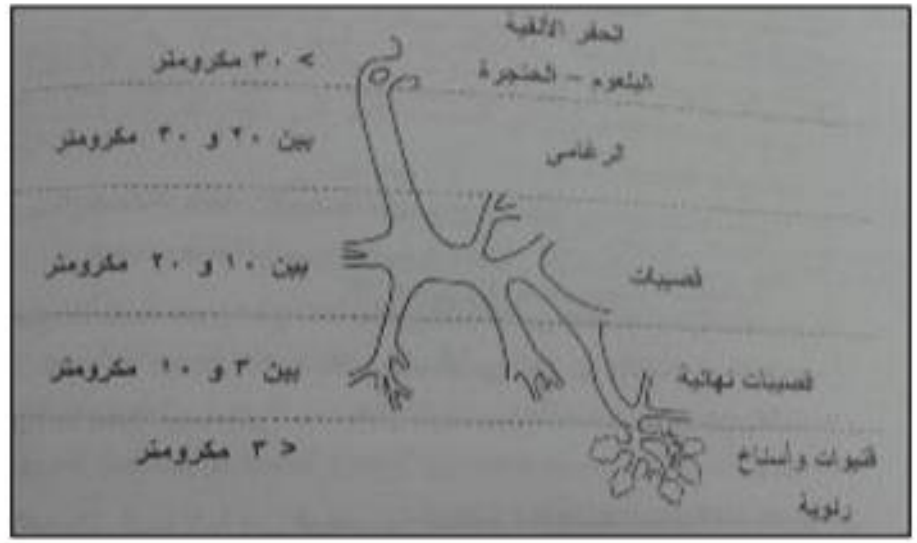
ملاحظة: قد تُقارن سرعة التأثير عبر الجهاز التنفسي، بسرعة تأثير الإعطاء الحقني الوريدي.

أبعاد الأجزاء الداخلة في تركيب الضبوب Partical size:

أبعاد الجزيئات الدوائية هو من أهم العوامل المؤثرة في مسألة امتصاص وتأثير الأدوية المصاغة على شكل ضبوبات حيث يتم تجزئة الأبعاد تبعاً لعمق المكان المستهدف من الطريق التنفسي.

خلاصة: كلما كانت الآفة أعمق (أعمق باعتبار أن الأنف هو بداية الطريق التنفسي) احتجنا لتصغير الأبعاد أكثر.

وعلى هذا تم تقسيم الطريق التنفسي لأقسام تبعاً لحجم الأبعاد التي يمكنها الوصول إليها :



بعد الأجزاء	أعمق مستوى يمكنها الوصول إليه
> 30 ميكرومتر	مستوى الحفر الأنفية – البلعوم – الحنجرة
30 _20 ميكرومتر	مستوى الرغامى
10 – 20 ميكرومتر	القصبات والقصيبات
3 – 10 ميكرومتر	القصيبات النهائية الدقيقة
< 3 ميكرومتر	مستوى الأسناخ الحويصلات الرئويةAlveolus

ميزات الضبوبات كشكل صيدلاني advantages:

- سهولة تطبيق وتناول مختلف المواد.
- سرعة التأثير الدوائي مقارنة مع المستحضرات الفموية وقد يعادل الطريق الوريدي.
- تجنب تخرب الأدوية المتناولة عبر الطريق المعدي المعوي (نتيجة تأثير المرور الأول في الكبد والاستقلاب و إنتاج مستقلبات غير فعالة).
- إلغاء أخطار التلوث الذي قد ينجم عن الاستعمال المتكرر فتحمى العبوة من أي تلوث خارجي (ملوثات، أوكسجين ، رطوبة ، ضوء) بفضل الصمام لأنه يخرج الجزء المحدد فقط ويبقي على البقية.
- الحفاظ على عقامة Sterilization بعض الأشكال التي يجب بقاؤها عقيمة sterile.
- إمكانية تحديد المقدار المعطى بشكل دقيق عند استخدام صمامات معايرة (تعطي جرعة محددة "مكممة").

- إمكانية التطبيق والمد على سطوح واسعة لأن الرذاذ ينتشر ويتبعثر بكافة الاتجاهات فتؤمن توزيع متجانس وسماكة قليلة ومناسبة من المادة المطبقة.
- في الضبوبات الجلدية قد تؤمن إحساس بالبرودة للجلد حيث يتبخر الغاز ويبقى السائل على الجلد.
- استعمال الضبوب أقل تخريشا وتلوثا من غيره خصوصا في التطبيق الموضعي على آفة جلدية فلا تحتاج لأداة كالإصبع مثلا حين تطبيق المرهم أو القطنة حين نطبق المحلول.

تطبيقات الضبوبات Applications of Aerosols:

للحلالات الهوائية عدة تطبيقات (إن كانت ضمن الهواء "الخلاء" أو كانت على السطوح أو كانت ضبوبات مولدة للرغوة) وهذا الجدول يوضح هذه التطبيقات :

ضمن الهواء أو الخلاء (Space sprays)	على السطوح (Surface sprays)	توليد للرغوة (To provide foam)
عملية الرذ من هذه الأنواع لمدة ثانية واحدة ينتج عنها حوالي 120 جسيم وتبقى عالقة في الهواء لمدة ساعة.	● الضبوبات الجلدية لعلاج حرق مثلاً (Dermatologic) ● مزيلات التعرق Dedorants ●بخاخات مثبتات الشعر hair sprays ● العطور Perfumes	بما أن الضبوب يحوي غاز دافع فقد يستفاد منه في توليد رغوة بهدف التطبيق على سطوح أو أجواف من الجسم، وقد نعد هذا النوع مستحلبات لأن مكونات المستحضر تكون مستحلبة جزئيا بشكل رغوي ضمن الغاز الدافع المتميع Liquefied propellant أكثر من كونها منحلة فيه.
ملطفات الجو room deodorizers		مستحضرات الحلاقة، الضبوبات المهبلية
نسبة الغاز الدافع 85٪	نسبة الغاز الدافع 70-30 ٪	نسبة الغاز الدافع 10-6٪

تحديد تركيب الضبوبات Aerosol:

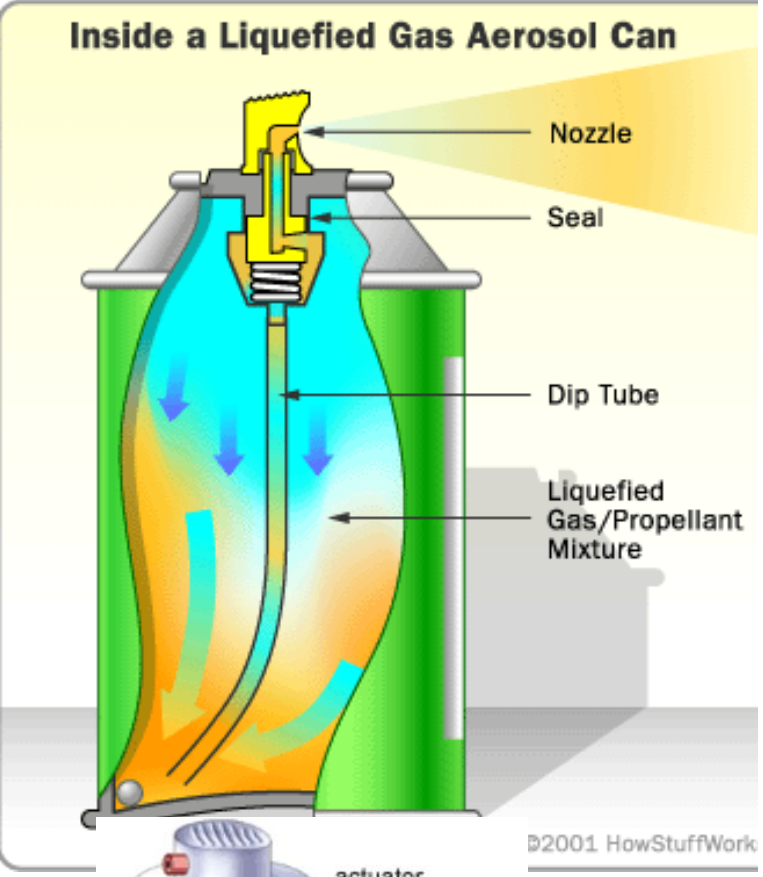
تتركب الضبوبات من عاملين أساسيين هما :

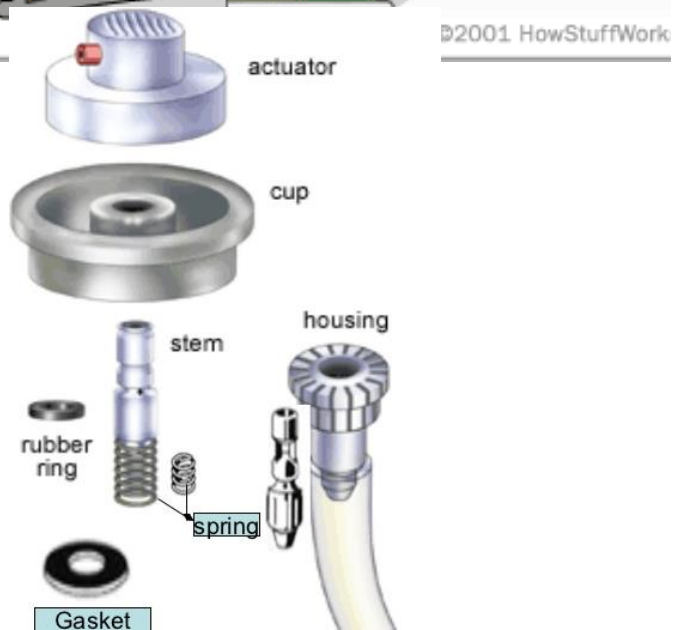
بخار دافع Propellant	المواد المركزة Product concentrate
غاز أو مزيج مضغوط من الغازات Compressed تستخدم غازات خاملة [آزوت – Co_2 - ثاني أوكسيد الآزوت] حيث تضغط داخل العبوة وهي تحض اندفاع محتويات العبوة. أو يكون الغاز متميع [بالبرودة والضغط] حيث يكون الطور السائل فيها Liquefied مكون من (مزيج المواد + الغاز المتميع)	المادة الفعالة active Required additives مواد مضافة ضرورية مثل: مضادات أكسدة Anti-Oxidants عوامل فعالة سطحياً Surface active agent أساسية في الضبوبات الرغوية محلات Solvents.
ملاحظة: يتم انتقاء الغاز الدافع بحيث يعطي ضغط البخار والانحلالية الدوائية وحجم الأجزاء المرغوبة ، لذا يتوجب على المصنع معرفة الغازات الدافعة معرفة جيدة. ملاحظة: الغازات المستخدمة ذات درجات غليان منخفضة نسبيا فبمجرد الضغط على العبوة (الرذ) سيتبخر تاركا العناصر الفعالة خلفه.	ملاحظة: قد يكون محتوى الضبوب من المواد المركزة: صلب في غاز = معلق S/g [أغلب الضبوبات التنفسية] سائل في غاز = محلول L/g [العطورات]

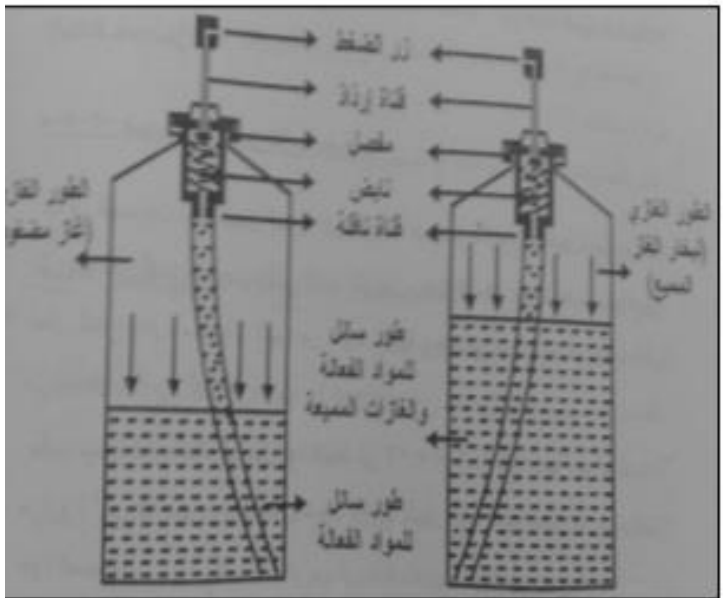
صياغة الضبوبات Aerosol Formulation :

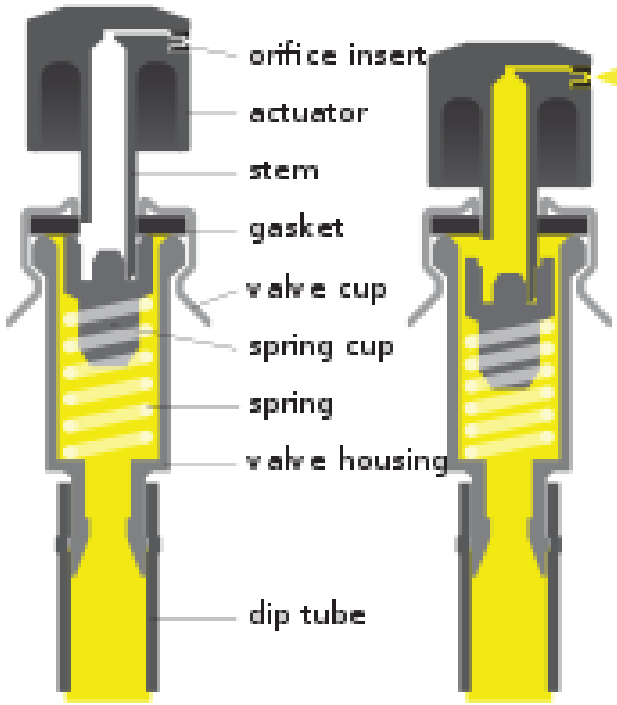
الضبوبات هي من الأشكال التي تكون صياغتها (تحضيرها ضمن الشكل الصيدلاني الجرعي) أمر أساسي وهام جداً ، وذلك لأن العبوة ولواحقها [صمام ، نابض..] أصبحت جزء من الشكل الصيدلاني valve assembly.

يتطلب تصميم العبوة خطوات موافقة للمعايير والشروط المحددة لكي يحقق الضبوب الاستجابة المُثلى المطلوبة.









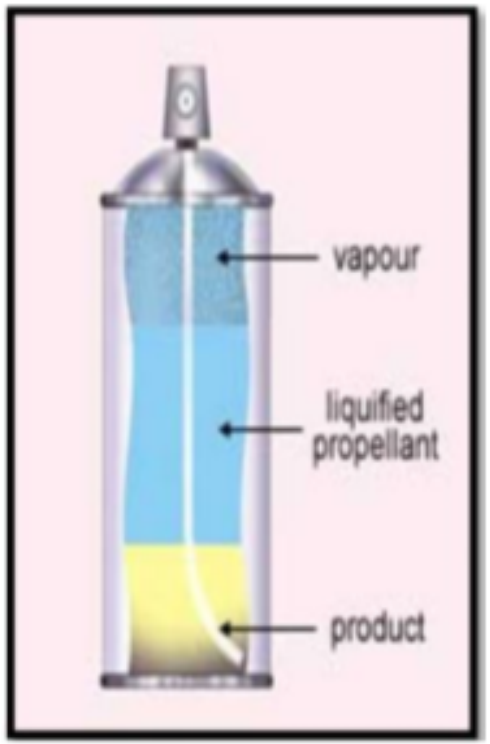
ولنتعرف على أقسام عبوة الضبوبات :

- زر الضغط actuator
- قناة إرذاذ stem تصل بين الزر والصمام
- مفصل (صمام) gasket مهمته لإحكام إغلاق العبوة لأن الغازات سهلة التسرب من المسامات الدقيقة جداً ، فالصمام لا يسمح بأي تسرب.
- Mounting cup (Valve cup)
- نابض spring ذو مرونة معينة يحدد من خلالها الجرعة المطلوب رذها، ويفترض أن يبقى صالحاً ونفس المرونة مهما تكرر الاستخدام
- Valve Housing
- قناة ناقلة Dip tube تكون مصممة بحيث تبقى في أقصى مكان في العبوة لتضمن عملية الشفط (aspiration) طيلة فترة الاستخدام.

أساسيات هامة لا بد من مراعاتها في تحضير

الضبوبات:

- ☒ يجب أن يكون الغاز الدافع ليس له أي تأثير فيزلوجي على الجسم.
- ☒ انتقاء المادة التي تصنع منها العبوة وكافة ملحقاتها (صمام ، قناة ناقلة...) ، بحيث لا تتفاعل مع المواد ولا مع الغاز الدافع، ولا بد أن تكون قابلة لتحمل الضغط.
- ☒ أخذ الحذر عند التعامل مع العبوة فهي قابلة للانفجار.
- ☒ يصمم الصمام بحيث يعطي جرعة مكممة [جرعة محددة ومدروسة ولا تتغير أبدا مع تكرار الاستخدام].
- ☒ غالبا ما تستخدم العبوات الزجاجية، أو المعدنية المطلاة داخلياً بمادة مناسبة وقلّما تستخدم العبوات البلاستيكية (لأن البلاستيك قد يحوي تجمعات عديمة الشكل البلوري تحصر ضمنها مسامات مجهرية لا ترى بالعين مما يؤدي لتسريب المحتوى أو دخول شيء من البلاستيك للمحتوى وتخربه).



طرق تحضير الضبوبات:

هناك طريقتين أساسيتين لتحضير الضبوبات :

تحضير الضبوبات بالتبريد (على البارد)	تحضير الضبوبات بالضغط
◔توضع المواد المركزة في العبوة ◔يبرد محتوى العبوة "الغاز الدافع" كل على حدة لدرجة أخفض من الدرجة التي يتميع عندها الغاز ويوجه الغاز الدافع المتميع بوساطة جهاز تبريد ذي أنابيب حلزونية إلى العبوات (بحيث يدخل بكمية محدودة) ◔يرص الصمام في مكانه لا تناسب هذه الطريقة المحاليل المائية والمراهم المستحلبة ؛ لأن الماء يتجمد بالتبريد فقد يتبرد كامل المحتوى	◔ توضع المواد المركزة في العبوة ◔ تفرغ العبوة من الهواء بواسطة مضخة تفريغ ◔ يرص الصمام في مكانه ◔ يدخل الغاز الدافع تحت الضغط في الإتجاه المعاكس لعمل الصمام الطبيعي (أي الصمام يفتح للخارج ويخرج المواد) أما الغاز فجهة وضعه نحو الداخل تطبق هذه الطريقة على أكثر أنواع الضبوبات

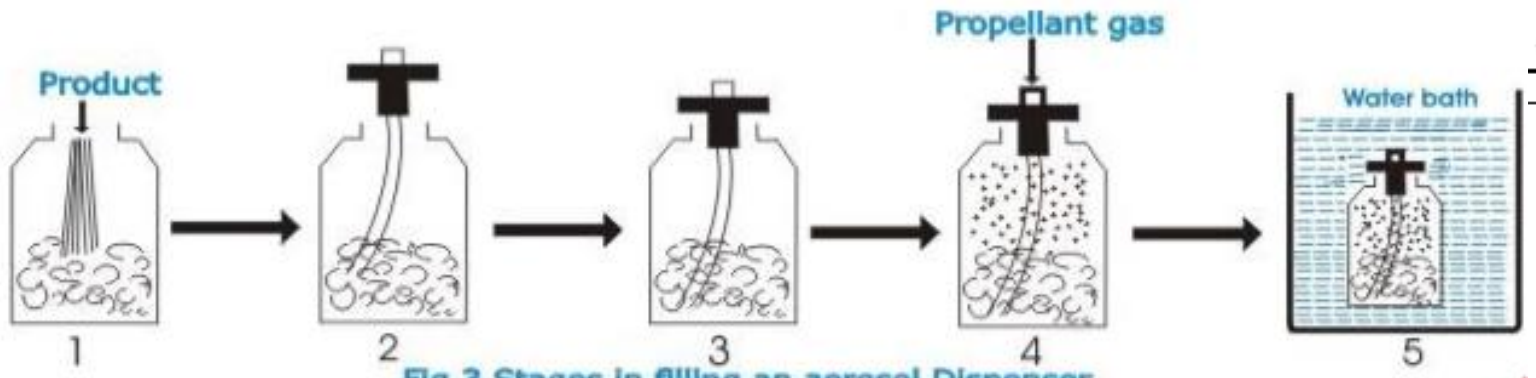


Fig.3 Stages in filling an aerosol Dispenser

مبدأ عمل عبوات الضبوبات :

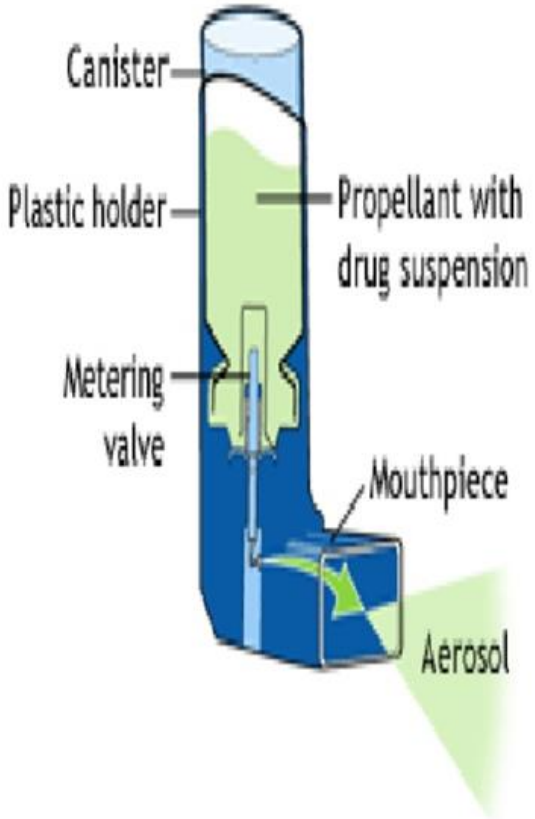
يعتمد على ضغط السوائل على جدران العبوة.

الآليـــــة: بعد وضع الغاز المتميع داخل العبوة وختمها ⬅ يتبخر جزء من الغاز المتميع فيصبح هذا الجزء المتبخر في القسم العلوي من العبوة (لأنه ذو ضغط بخار أقل من السائل) ⬅ ينخفض الطور السائل "بما يحويه من المواد المركزة " إلى أسفل العبوة ⬅ الطور الغازي المتبخر العلوي يقوم بالضغط بكافة الاتجاهات [على الجدران وعلى السائل الموجود في الأسفل] ⬅ يندفع السائل بفعل هذا الضغط من خلال القناة المنغمسة فيه متجهاً نحو منطقة انفتاح الصمام ⬅ وعند ضغط الزر للتطبيق ينفتح الصمام ويتم رذ السائل للخارج.

إن السائل الذي خرج من فتحة الصمام عند الرذ يتكون من غاز دافع + المواد المركزة

فالغاز ذو درجة غليان منخفضة نسبياً عن درجة حرارة الغرفة فيتبخر بسرعة قبل أن يلمس الجسم تاركاً خلفه العناصر الفعالة.

تعليمات التطبيق لضمان الجرعة المحددة "Metered Dose inhalator"



إن اتباع التعليمات في تطبيق الضبوبات هو شرط أساسي لنجاح العلاج والوصول للاستجابة المثلى.

- رج العبوة جيداً لأن الضبوبات جملة مبعثرة فهي بحاجة لإعادة المجانسة والبعثرة ، وقد تزيد عملية الرج من قدرة الغاز الدافع على الدفع. shake
- إفراغ الطريق التنفسي من الهواء قدر الإمكان بعملية زفير عميق جداً.
- تثبيت الضبوب في مكانه المخصص على الفم وقد يوضع في حجرة هوائية Aerochamber مع الانتباه للوضعية الصحيحة للعبوة (نضعها بشكل عمودي).
- الضغط على الزر ضغطة واحدة Pressing down once، بحيث نقوم بالموافقة بين عملية تحرير الجرعة release مع ممارسة شهيق عميق Breathing deeply ، يطلق على هذه الخطوة Synchronisation
- يحاول المريض الاحتفاظ بالجرعة التي تناولها ضمن صدره قدر الإمكان (حبس النفس ما أمكن) ويكون الزفير بشكل بطيء جداً Slowly exhalation.

أمثلة عن أنواع الضبوبات:

هناك عدة أنواع للضبوبات

1. الضبوبات الفموية Oral Aerosol :

ضبوبات فموية Oral Aerosol	
الزمرة	المادة الدوائية Active
موسعات قصبية Bronchodilator	Terbutalin sulfate
ستيروئيدات قشرية Corticosteroids	Betamethasone dipropironate
سيلان الأنف التحسسي	Cromolyn sodium

2. الضبوبات الجلدية Skin Aerosol :

ضبوبات جلدية Skin Aerosol	
الزمرة	المادة الدوائية Active
مضادات العدوى Anti-infective agent	Povidon iodine _ thimerosal
الستيروئيدات القشرية الكظرية Adrien cortical steroids	Dexamethasone _ Thriamcinolone acetonide
مخدرات موضعية Local anesthetic	Dibucaine hydrochloride

3. الضبوبات المهبلية Vaginal Aerosol :

ضبوبات مهبلية Vaginal Aerosol
المعاوضات الاستروجينية Estrogenic substances
مانعات الحمل Contraceptive

4. الضبوبات المستقيمية Rectal Aerosol :

ضبوبات مستقيمية Rectal Aerosol	
الزمرة	المادة الدوائية Active
المخدرات الموضعية Local anesthetics	Pramoxine hydrochloride

أنواع الغازات الدافعة

هناك عدة أنواع للغازات الدافعة المستخدمة نحددها في الجدول التالي :

المميعة Liquefied	المضغوطة compressed	الهيدروجينية	الهالوجينية
❁الأكثر استخداماً ❁ غير سامة ❁ فعالة تماماً في بعثرة المواد ❁ تبقي الضغط ضمن العبوة ثابتاً	❁ آمنة ❁ غير قابلة للاشتعال ❁تستخدم في : مستحضرات الشعر / المراهم / المطهرات المائية / مبيدات الحشرات	❁سميتها منخفضة ❁ قابلة للإشتعال ❁ أساسها فحوم هيدروجينية ❁ رخيصة الثمن ❁ قابليتها الواسعة للانحلال ❁غير مستعملة كثيراً لأنها تسبب التهابات	❁خطرة لأنها قابلة للإشتعال ❁تستخدم خصوصاً في الضبوبات الفموية وضبوبات مانعات الحمل المهبلية
مثل : الكلوروفلور كربون يرمز لها CFCs "سندرسها تفصيلاً"	أمثلتها: ❁ الآزوت ❁ثنائي أكسيد الآزوت ❁ ثنائي أكسيد الكربون		

1. الفحوم الهالوجينية:

- مجموعة مشتقات الكلور : كلور الميتلين / كلور الفينيل
- مجموعة مشتقات الفلور : دي فلور إيتان / كتافلورو سيكلوبوتان
- مشتقات كلورية فلورية

2. لمحة عن الغازات المتميعة liquefied:

تتميز هذه الغازات بأنها (غير مشتعلة) ، من أهمها مشتقات الكلوروفلوروكربون "الشائعة" CFCs (Chlorofluorocarbons)

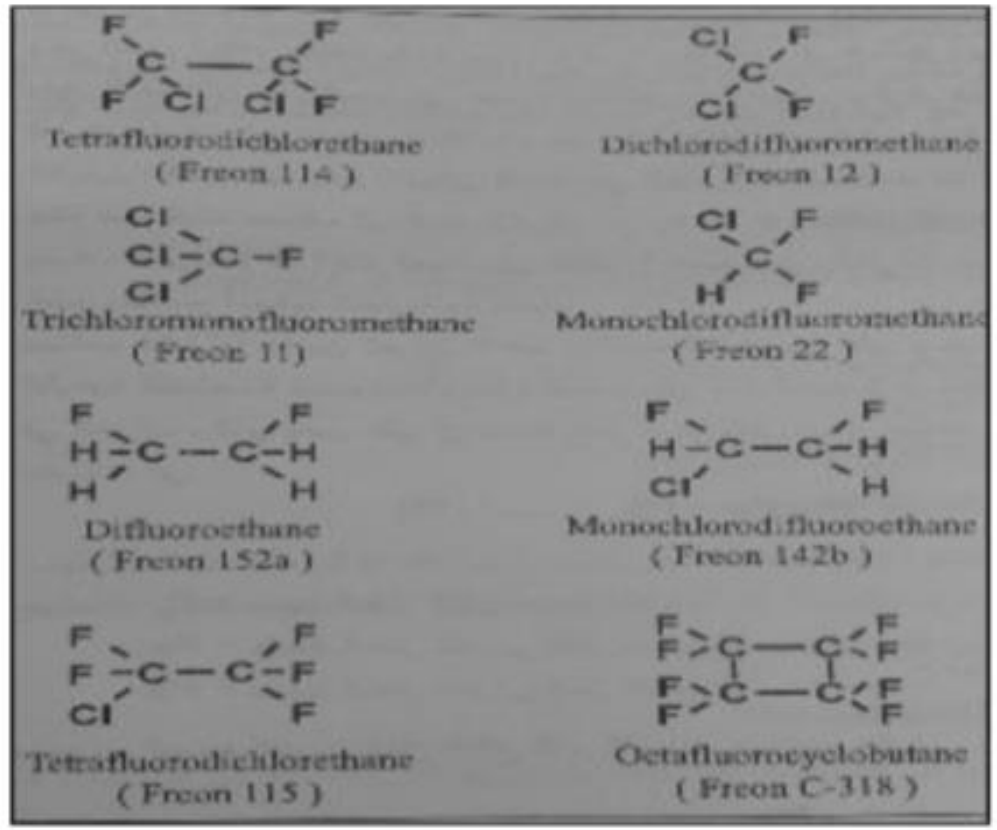
ثبت علمياً أن هذه الغازات تخفض نسبة غاز الأوزون Ozone في الغلاف الجوي وينتج عن ذلك أخطار كبيرة أهمها زيادة احتمال السرطانات الجلدية skin cancers ؛ لأن كمية الأشعة فوق البنفسجية UV الواصلة للأرض ستصبح أكبر.

منظمة الغذاء والدواء الأمريكية FDA سمحت لبعض مشتقات هذه الغازات بالاستخدام في الضبوبات الصيدلانية الفموية Pharmaceutical Oral inhalation (Aerosols) ولكن بكميات مدروسة.

أمثلة عن مشتقات الكلوروفلوروكربون المسموحة كغاز دافع في الضبوبات الفموية

لها أسماء تجارية وأرقام) :

- فريون 12 (Freon 12): Dichlorodifluoromethane (CCL_2F_2)
- فريون 114 (Freon 114) : DiChloroterafluoroethane ($CCLF_2C\,CLF_2$)
- فريون 11 (Freon 11) : Trichloromonofluoromethane ($C\,CL_3F$)



وهذه مجموعة من المشتقات [الفريونات] مع الاسم العلمي والتجاري لها

قانون راؤول في الغازات:

يدرس قانون راؤول ضغط البخار لمزيج من الغازات ويحسبه ، يهمنا بشكل أساسي لأننا غالباً ما نستخدم مزيج من الغازات الدافعة من أجل الحصول على الضغط الذي تطلبه المادة الدوائية ومقدار الجرعة وهكذا....

نص القانون: إن ضغط البخار الكلي لمزيج من الغازات يساوي محصلة الضغوط الجزئية لكل مكونات هذا المزيج.

$$p = pa + pb + \dots$$

P = ضغط البخار الكلي لمزيج الغازات

Pa= ضغط البخار الجزئي للغاز الدافع A

Pb= ضغط البخار الجزئي للغاز الدافع B

كيف نحسب الضغط الجزئي لكل غاز؟؟

يتعلق ضغط كل غاز بعدد مولاته في الوسط الذي يوجد فيه لذلك يمكن حساب Pa و Pb من القانون:

$Pb = \frac{Nb}{Nb+Na} \times Pbo$	$Pa = \frac{Na}{Na+Nb} \times Pao$
Pb : ضغط البخار الجزئي للغاز الدافع B	Pa: ضغط البخار الجزئي للغاز الدافع A
Na: عدد جزيئات الغاز A في هذا الوسط	Na: عدد جزيئات الغاز A في هذا الوسط
Nb: عدد جزيئات الغاز B في هذا الوسط	Nb: عدد جزيئات الغاز B في هذا الوسط
Pbo: ضغط بخار الغاز الدافع B النقي (أي بشكل مطلق لوحده دون وجوده بأي وسط)	Pao: ضغط بخار الغاز الدافع A النقي (أي بشكل مطلق لوحده دون وجوده بأي وسط)

ملاحظة :

قيم Pao و Pbo هي قيم نوعية محددة لكل غاز من خلال جداول مرجعية محددة

مثال هام جداً:

احسب ضغط البخار في الدرجة 20 لمزيج من الغازات الدافعة والمؤلف من 30 و 70٪ من الفريون 12 والفريون 11 على التوالي مع العلم أن (قيمة الPa0 للفريون 11 = 0.9) وأن (قيمة Pb0 للفريون 12 = 5.78) !!

- عدد جزيئات الفريون 11 : وزن الفريون 11/الوزن الجزيئي= 70 /137,38 = 0,5095
- عدد جزيئات الفريون 12 : وزن الفريون 12/ الوزن الجزيئي=30 /120,93 =0,2481

ومن الجدول السابق وبالعودة للعلاقات السابقة نجد :

$$(P11) = (N11/(N11+N12)) \times Pa0 = (0.5095/(0.5095+0.2481)) \times 0.9 = 0.6053$$

$$(P12) = (N12/(N12+N11)) \times Pa0 = (0.2481/(0.2481+0.5095)) \times 5.78 = 1.8928$$

- ومنه يكون ضغط بخار مزيج الغازات الدافعة السابقة الذكر:

$$P = 0.6053 + 1.8928 = 2.4981 \ kg/cm2$$