

جامعة البعث - كلية الصيدلة

السنة الثانية

الفصل الثاني

قبل الحسم 75
بعد الحسم 50

الصيدلانيات 2

المعلقات

المحاضرة الثالثة

د : أمين سويد

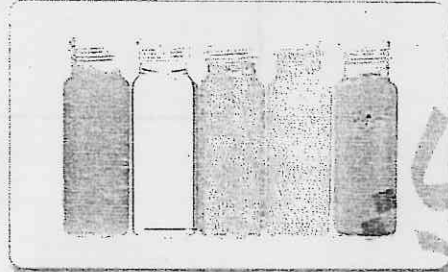
مكتبة أسامة كافة خدمات كلية الصيدلة و طب الأسنان- جميع المحاضرات بأسعار مخفضة

/2140611/



المعلقات

Suspensions



المحاضرة الثالثة

صيدلانيات 2

د. أمين سويد

العناوين الرئيسية

☐ تعريف المعلقات

☐ استخدام المعلقات

☐ أنواع المعلقات

☐ ميزات المعلقات

☐ الخصائص المطلوبة في المعلقات

☐ ثبات المعلقات

☐ مكونات المعلقات

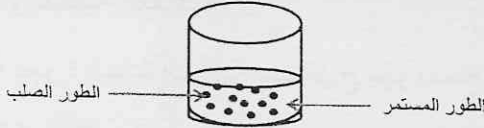
☐ تحضير المعلقات

☐ تعبئة المعلقات وحفظها

☐ مراقبة المعلقات

أولاً : تعريف المعلقات

- هي مستحضرات مكونة من طورين أحدهما صلب والآخر سائل
- ✓ الطور الصلب : هو المادة الفعالة بشكل أجزاء دقيقة مبعثرة ويسمى الطور المبعثر
- ✓ الطور السائل : هو السواغ التي تتبعثر فيه المادة الفعالة بأدنى درجة انحلال ويسمى الطور المستمر



ثانياً : استعمال المعلقات

- ✓ المعلقات إما أن تكون جاهزة للاستعمال مباشرة حيث تكون المادة الفعالة الصلبة مبعثرة في الطور السائل
- ✓ أو أن تكون بشكل مسحوق أو مزيج مساحيق يضاف إليه كمية من السواغ السائل عند الاستعمال ويرج للحصول على المعلق وذلك للمواد غير الثابتة في وسط مائي كمعلقات الصادات الحيوية

ثالثاً : أنواع المعلقات

- 1- معلقات فموية
- 2- معلقات معدة للحقن
- 3- معلقات معدة للتطبيق على الأغشية المخاطية
- 4- معلقات معدة للتطبيق الخارجي

رابعاً : ميزات المعلقات الفموية

- 1- سهل التناول عند الأطفال والشيوخ
 - 2- بعض الأدوية أكثر ثباتاً بحالة معلق منها بحالة محلول
 - 3- إخفاء الطعم غير المقبول للمادة الفعالة
- مثال : لإخفاء طعم الكلورامفينيكول غير المقبول يتم استخدام نخلات الكلورامفينيكول غير المنحلة

- 4- إعطاء جرعات كبيرة من الأدوية الصلبة
5- أسرع امتصاصاً من الأشكال الصلبة لأن المادة الفعالة تكون على شكل أجزاء دقيقة

خامساً : الخصائص المطلوبة في المعلقات

- 1- الثبات والفعالية العلاجية
- 2- سهولة بعثرة المادة الدوائية بعد الرج مما يسمح بتناول مقادير دوائية متساوية
- 3- مقاومة لنمو الجراثيم
- 4- مقبولة الطعم والمظهر
- 5- سهولة الانسياب من العبوة عند الرج
- 6- لا تتغير أبعاد الجسيمات المعلقة عند التخزين
- 7- نعومة الأجزاء المبعثرة لتجنب الترسيب السريع

سادساً : ثبات المعلقات

- يوجد العديد من العوامل المؤثرة على ثبات المعلقات منها :

- ✓ درجة تبلل الأجزاء المبعثرة
- ✓ أبعاد الأجزاء المبعثرة وتجانس هذه الأبعاد
- ✓ قوى التجاذب والتنافر بين الأجزاء الصلبة
- ✓ تركيز أو نسبة الأجزاء المبعثرة
- ✓ لزوجة الطور المستمر

□ ظاهرة الطفو في المعلقات

- نقص تبلل الأجزاء الصلبة في الطور السائل يؤدي إلى ظاهرة طفو هذه الأجزاء
- تطفو الأجزاء الصلبة عندما يكون التوتر السطحي بين المادة الصلبة والسائل أكبر من التوتر السطحي بين المادة الصلبة والهواء

- في حالة طفو الأجزاء الصلبة لا يستطيع السائل إزاحة الهواء الملتصق بسطح الأجزاء فتصبح الأجزاء بكثافة ظاهرية أقل من كثافة السائل

- يحدث طفو الأجزاء الصلبة بخاصة عند :

✓ إضافة مواد كارهة للماء (مثل نخلات الكلور أمفينيكول، السلفاميدات، الكبريت) إلى وسط مائي

✓ إضافة مواد محبة للماء (مثل هيدروكسيد أو أكسيد الألمنيوم أو المغنيزيوم، فحمات

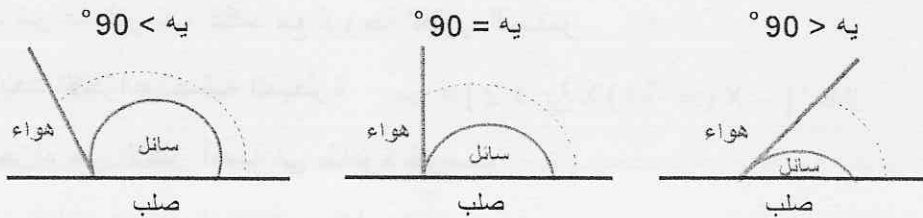
الكالسيوم أو المغنيزيوم أو البرموت، أكسيد الزنك، الكالامين) إلى وسط زيتي

- لا يحدث طفو الأجزاء الصلبة عند إضافة مواد محبة للماء إلى وسط مائي أو عند إضافة مواد كارهة للماء إلى وسط زيتي

□ ظاهرة التبلل في المعلمات

- يمكن تقدير درجة التبلل بتحديد مقدار الزاوية (يه) التي يشكلها مماس قطرة السائل مع سطح المادة الصلبة

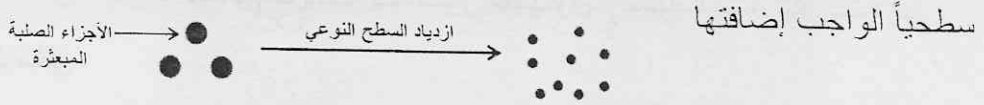
- تكون درجة تبلل الأجزاء الصلبة بالطور السائل قليلة كلما كانت الزاوية (يه) كبيرة



- إضافة العوامل الفعالة على السطح يقلل التوتر السطحي للسائل فتتقص قيمة زاوية التماس وبالتالي يسهل تبلل المادة الصلبة

- لا يحدث تبلل كامل إلا عندما يصبح التوتر السطحي بين المادة الصلبة والسائل أقل من التوتر السطحي بين المادة الصلبة والهواء

- بازدياد السطح النوعي (سطح الفصل) للأجزاء المبعثرة تزداد كمية العوامل الفعالة



□ ظاهرة الترسيب في المعلقات

- تترسب الأجزاء الصلبة المبعثرة في الطور المستمر بتأثير الثقالة عندما تكون ذات كثافة أعلى من كثافة السائل

- تعطي علاقة ستوكس سرعة ترسيب الأجزاء الصلبة من المعلق والعوامل المؤثرة فيها

- تفترض علاقة ستوكس أن الأجزاء كروية الشكل موجودة في معلق ممدد تنعدم فيه

التداخلات الفيزيائية أو الكيميائية مع الطور المستمر

$$\text{سر} = [2 \times 2 \times r^2 \times (K_1 - K_2) \times \theta] / 9 \text{ لز}$$

سر : سرعة الترسيب، ر : نصف قطر الأجزاء المبعثرة، K_1 : كثافة الأجزاء المبعثرة

K_2 : كثافة الطور المستمر، θ : ثابتة الجاذبية الأرضية، لز : لزوجة الطور السائل

✓ تتناسب سرعة الترسيب طردياً مع أبعاد الأجزاء ومع الفرق بين كثائتي الطورين

✓ تتناسب سرعة الترسيب عكساً مع لزوجة الطور المستمر

1- تأثير أبعاد الأجزاء الصلبة المبعثرة $\text{سر} = [2 \times 2 \times r^2 \times (K_1 - K_2) \times \theta] / 9 \text{ لز}$

- أبعاد الأجزاء هي الأكثر أهمية في ظاهرة الترسيب

- تزداد سرعة الترسيب مع زيادة أبعاد الأجزاء

- تتراوح أبعاد الأجزاء بين 1-50 ميكرومتر في المعلقات الجيدة

- يتم تنعيم الأجزاء قبل إضافة الطور المبعثر إلى الوسط المستمر

- يوجد عدة طرق لإنقاص أبعاد الأجزاء :

✓ الطحن الجاف

✓ الطحن بضغط الماء

✓ السحق الميكرومترى

✓ التجفيف بالإرذاذ

- الأجزاء الناعمة أقل ترسباً لكنها أكثر قابلية لتشكيل كتل متراسة يصعب إعادة بعثرتها

- زيادة نعومة الأجزاء تؤدي إلى :

✓ زيادة سطح الفصل فتزداد التأثيرات المتبادلة بين الأجزاء والوسط المستمر

✓ زيادة انحلالها وبالتالي زيادة امتصاصها

- عند اختيار درجة نعومة الأجزاء يجب إيجاد توافق مناسب بين الثبات الفيزيائي والتأثير

العلاجي وشروط الاستعمال

- يلعب شكل الأجزاء الصلبة دوراً في ثبات المعلقات :

✓ الأجزاء الاسطوانية المتماثلة من كربونات الكالسيوم تعطي معلقاً أكثر ثباتاً من الأجزاء

ابرية الشكل غير المتماثلة التي تشكل كتلة مترسبة متراسة لا يمكن إعادة تعليقها

2- تأثير الفرق بين كثافة طوري المعلق $\text{سر} = [2 \times 2 \times (2\text{ك} - 1\text{ك}) \times \text{ث}] / 9 \text{ لز}$

- تزداد سرعة الترسيب بزيادة الفرق بين كثافتي الطورين

- لا يكون لعامل الفرق بين كثافة الطورين تأثيراً كبيراً عندما تكون الأجزاء المبعثرة ذات

كثافة منخفضة (1,1-1,3)

- ينعدم الترسيب عندما يصبح الفرق مساوياً للصفر لكن ذلك لا يتحقق عملياً إلا بدرجة

حرارة محددة ثابتة

- تتميز السوائل بمعامل تمدد حروري أعلى من المواد الصلبة وبالتالي فإن الفرق بين

كثافتي الطورين لا يبقى صفراً عندما يتعرض المعلق لتغيرات الحرارة أثناء التخزين

3- تأثير لزوجة الطور المستمر $سر = [2 \times 2 \times (ك1 - ك2) \times \Delta X] / 9 لز$

- تنقص سرعة ترسب الأجزاء الصلبة بزيادة لزوجة الوسط المستمر
- تتعلق لزوجة المعلق بالسواغات المستخدمة وبمحتواه من الأجزاء المبعثرة
- تزداد لزوجة المعلق بزيادة محتواه من الأجزاء المبعثرة
- المعلق ذو اللزوجة المرتفعة ينسكب بصعوبة ويعاد تعليقه بالرج بصعوبة
- المعلق ذو اللزوجة المنخفضة يؤدي إلى ترسب سريع للأجزاء المبعثرة
- تأمين لزوجة مثالية يتطلب استعمال سواغات يتغير قوامها بالرج (سوائل تكسوتروبية)
- أي تتميز بلزوجة مرتفعة في حالة السكون عند عدم استعمال المحضر وبلزوجة أقل بالرج عند الاستعمال مما يسمح بتناول المستحضر بسهولة

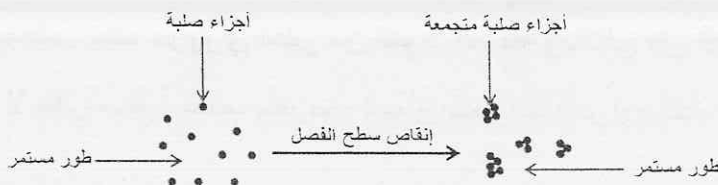
□ ظاهرة التجمع في المعلقات

- تحضير معلق مائي لمواد كارهة للماء أو معلق زيتي لمواد محبة للماء يؤدي إلى زيادة التوتر السطحي بين المادة الصلبة والسائل فتزداد القدرة السطحية الحرة للجلمة وبالتالي يحدث عدم ثبات ترموديناميكي حيث أن :

القدرة السطحية = التوتر السطحي \times زيادة سطح الفصل (قد = تو $\times \Delta X$ س)

- تعمل الجلمة لتصبح ثابتة على تقليل القدرة السطحية بإنقاص سطح الفصل بين طوريهما عن طريق تشكيل تجمعات من الأجزاء المبعثرة

- إضافة عوامل فعالة على السطح يساعد على إنقاص التوتر السطحي وبالتالي إنقاص القدرة السطحية وزيادة ثبات الجلمة



- عند حدوث ظاهرة التجمع تتشكل معلقات متجمعة أو معلقات غير متجمعة

❖ المعلقات غير المتجمعة

- تتشكل عندما تغطي جزيئات المادة الفعالة سطحياً كامل سطح الأجزاء المبعثرة فتصبح

هذه الأجزاء بشكل منفرد تماماً دون إحداث تجمعات

- تترسب الأجزاء المنفردة الكبيرة بسرعة أكبر من الأجزاء المنفردة الصغيرة

- الأجزاء الصغيرة جداً تبقى معلقة فترة طويلة مشكلة طبقة عكرة فوق الراسب

- يتشكل راسب متراس ذي حجم أقل من حجم الراسب الذي تعطيه كل تجمعات الأجزاء

- يتعذر بعثرة الراسب المتكون بالرج نتيجة ترسب الأجزاء بشكل منفرد فتتوضع فوق

بعضها بتأثير الثقالة مع إبعاد الطور المستمر

- تتشكل روابط فيزيائية أو كيميائية بين الأجزاء المبعثرة المترسبة (عدد الارتباط كبير)

❖ المعلقات المتجمعة

- تتشكل عند إضافة العوامل الفعالة سطحياً بكميات محددة بدقة تسمح بتكوين تجمعات

شبكة تعطي راسب هش (عدد الارتباط قليل) ذو حجم كبير يسهل إعادة بعثرته بالرج

- تتعلق كمية المادة الفعالة سطحياً المستخدمة بأبعاد الأجزاء المبعثرة

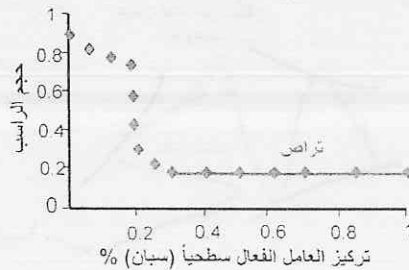
- يشترك الأجزاء الكبيرة والصغيرة في تشكيل التجمعات وبالتالي طبقة السائل التي تعلو

الراسب تكون رائقة لعدم احتوائها على أجزاء صغيرة يستغرق ترسيبها وقتاً طويلاً

- معدل ترسب التجمعات يعتمد على أبعادها و مساميتها

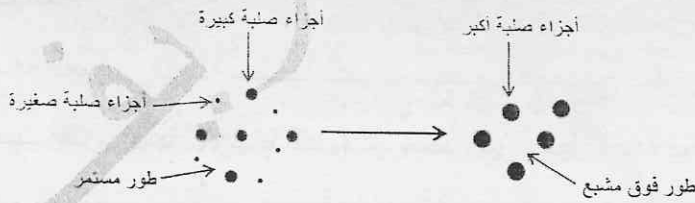
- درجة التجمع هي نسبة حجم الراسب في المعلق المتجمع إلى حجم الراسب في المعلق

غير المتجمع

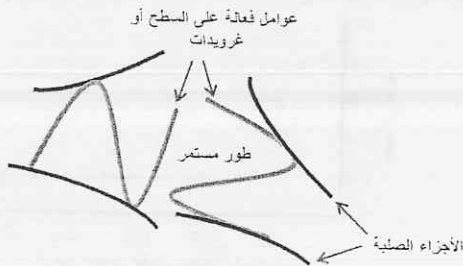


□ ظاهرة تعدد الأشكال وازدياد أبعاد الأجزاء

- تتعلق فعالية المواد الدوائية وانحلالها بتعدد أشكالها وبأبعاد أجزائها
- بعض المواد الفعالة تكون بأشكال متعددة (بلوري - عديم الشكل - مائي - لا مائي)
- يمكن أن تفقد المادة الدوائية فعاليتها عندما تتحول أجزاؤها من أجزاء لا شكل لها إلى أجزاء ذات شكل بلوري مثل النوفوبويسين
- يمكن أن يصبح الشكل اللامائي أقل فعالية عندما يتحول إلى شكل مائي أقل انحلال
- يزداد حجم بلورات المادة عندما يكون تركيز المادة في المحلول الذي يكون بتماس معها أعلى من درجة انحلالها (حالة فوق إشباع)
- تميل الأجزاء ذات الأبعاد الصغيرة جداً إلى الانحلال بسرعة أكبر فتزداد أبعاد الأجزاء الأكبر منها اعتباراً من المحلول فوق المشبع



- تقل ظاهرة ازدياد أبعاد الأجزاء بإضافة العوامل الفعالة سطحياً أو الغرويدات التي تدمص على سطح الأجزاء مما يمنع ترسب المادة على سطح الأجزاء اعتباراً من المحلول فوق المشبع
- زيادة لزوجة الوسط بإضافة الغرويدات يساعد على إنقاص سرعة ازدياد أبعاد الأجزاء



سابعاً : مكونات المعلقات

- الطور المستمر : وسط مائي أو زيتي
- الطور المعلق : المادة الدوائية
- مواد معلقة رافعة للزوجة
- مواد مبللة أو مندفة
- كهارل
- مواد حافظة
- منكهات وملونات

1- المواد المعلقة الرافعة للزوجة

- مواد ذات جزيئات ضخمة تزيد من لزوجة الماء بارتباطها أو بحجزها لجزيئات الماء بين سلاسل جزيئاتها الضخمة
- تزيد لزوجة المعلق لمنع الترسيب السريع لأجزاء الطور المبعثر
- يمكن لهذه المواد أن تدمص على سطح الأجزاء الصلبة فتمنع إنشاء روابط كثيرة بين الأجزاء فتساعد على تشكيل تجمعات هشة

□ أنواع العوامل المعلقة الرافعة للزوجة

أ- السيليكات المائية

- مواد غضارية متلهمة تنميها بسرعة و تمتص 12 مرة وزنها ماء خصوصاً بالحرارة
- مثال سيليكات الألمنيوم المائية (البنتونايت) ، سيليكات المغنيزيوم والألمنيوم (الفيكم)

ب- عديدات السكر الطبيعية

- مثال الصمغ كالصمغ العربي وصمغ الكثيراء و صمغ الكزانتان

- الالجيئات - كارجينان - نشاء

ج- عديدات السكر نصف الصناعية

- مثال متيل سيللوز (MC)
- كربوكسي متيل سيللوز (CMC)
- هيدروكسي ايتيل سيللوز (HEC)
- هيدروكسي بروبيل سيللوز (HPC)
- هيدروكسي بروبيل متيل سيللوز (HPMC)
- سيللوز دقيق التبلور (أفيسيل)

د- العوامل الصناعية

- أكثر ثباتاً من العوامل ذات المنشأ الطبيعي
- مثال الكاربوبول وهو متماثر لحمض الأكرليك

2- العوامل المبللة

- العوامل المبللة هي مواد تدمص على سطح الأجزاء الصلبة فتساعد على إحاطتها بطبقة من الطور المستمر وبالتالي على تبللها
- يمكن أن تكون العوامل المبللة مواد فعالة على السطح ، مذيبيات محبة للماء أو غرويدات

□ العوامل الفعالة على السطح

- تخفض التوتر السطحي للسائل وبالتالي تساعد على تبلل الأجزاء الصلبة
- المواد الفعالة على السطح المشحونة تنقص قوى التنافر بين الأجزاء المبعثرة فتساعد على تشكيل تجمعات هشة

- المواد الفعالة على السطح غير المشحونة تدمص على سطح الأجزاء الصلبة فتمنع إنشاء روابط كثيرة بين الأجزاء لتساعد على تشكيل تجمعات هشة
- استخدام تراكيز زائدة من العوامل الفعالة سطحيًا يؤدي إلى معلق غير متجمع
- أمثلة عن العوامل الفعالة على السطح :

✓ توين يستخدم في المعلقات المائية

✓ سبان يستخدم في المعلقات الزيتية

□ المذيبيات المحبة للماء

- تستخدم أحياناً كعوامل مبللة في المعلقات المائية
- تخترق كتل الأجزاء الصلبة وتزيع الهواء من المسام فتساعد على التبلل بالوسط السائل
- مثال الكحول والغليسيرين والبروبيلين غليكول

□ الغرويدات المحبة للماء

- تستخدم أحياناً كعوامل مبللة في المعلقات المائية
- تقوم بتغطية الأجزاء الصلبة الكارهة للماء لتصبح أكثر حياً للماء فيزداد تبللها
- مثال الصمغ و الألجينات والمشتقات السيللوزية
- تلعب دور كرافعة للزوجة أيضاً

3- الأملاح المتحللة بالكهرباء (الكهارل)

- أملاح تعطي بانحلالها بالماء شوارد تستخدم لإنقاص قوى التنافر بين الأجزاء المبعثرة فتساعد على تشكيل تجمعات هشة
- 4- مواد حافظة ، منكهات و ملونات

ثامناً : تحضير المعلقات

- 1- تنعيم المادة الصلبة
- 2- إضافة المادة المبللة لمسحوق المادة الدوائية
- 3- تحضير مبعثر العامل المعلق
- 4- إضافة المادة الدوائية المبللة إلى مبعثر العامل المعلق
- 5- حل باقي المكونات في جزء من وسط التبعثر ثم إضافة المتبقي
- 6- إتمام الحجم النهائي للمعلق
- 7- مجانسة المستحضر النهائي

تاسعاً : تعبئة المعلقات وحفظها

- تعبأ المعلقات في أوعية واسعة الفتحة
- تحفظ في أوعية محكمة الإغلاق في مكان بعيد عن الحرارة والضوء

- يترك فراغ هوائي مناسب فوق السائل ليسمح بالرج وسهولة السكب
- ترج المعلقات جيداً قبل الاستعمال لتأمين توزيع متجانس للأجزاء الصلبة ضمن السائل
- و بالتالي تجانس الجرعة

عاشراً : فحوص مراقبة المعلقات

1- الفحوصات الحسية (الظاهرية)

- تتضمن فحص الطعم واللون والرائحة
- يجب أن تخلو المعلقات من أي مظهر للتخرب

2- الفحوصات الكيميائية

- معايرة المادة الفعالة من أجل فحص تجانس توزيع المادة الدوائية
- يرج المعلق جيداً حتى التجانس وتؤخذ جرعة منه وتعاير المادة الفعالة فيها

3- الفحوصات الفيزيائية

1- فحص pH

- يعبر عن ثبات المعلق حيث أن أي تخرب في المعلق يؤدي إلى تغير pH

2- فحص أبعاد الأجزاء

- للتأكد من أن أبعاد الأجزاء في المعلق ضمن الحدود المقبولة

3- فحص الرطوبة

- تغير الرطوبة من الخواص الفيزيائية للمادة الدوائية
- يجب ألا تتجاوز الرطوبة نسبة محددة دستورياً
- تتمثل زيادة الرطوبة بظاهرة التراص حيث تؤدي إلى حدوث تصلب في أسفل العبوة
- نتيجة امتصاص الرطوبة أثناء التصنيع أو التخزين

4- فحص زمن أو حجم الترسب

- يوضع المعلق ضمن اسطوانة مدرجة محكمة الإغلاق
- يمدد بالماء ويرج دون إدخال فقاعات هوائية
- يحسب الزمن الذي تترسب فيه كمية محددة من المعلق أو زمن خلو نصف الطبقة العلوية من المعلق المبعثر
- يحسب حجم الترسب من العلاقة :
- $\text{حجم الترسب} = \frac{\text{الحجم النهائي للراسب}}{\text{الحجم الكلي للمعلق}}$
- المعلق الذي يترسب بسرعة عند رجه لا يعطي جرعة دقيقة
- المعلق الذي يصعب إعادة بعثرته بعد الرج لا يعطي جرعة دقيقة

My dear Mr. [Name] I have the honor to acknowledge the receipt of your letter of the 10th inst.

and in reply to inform you that the same has been forwarded to the proper authorities for their consideration.

I am, Sir, very respectfully,
Your obedient servant,

[Signature]

[Name]

[Address]

[City]

[State]

[Country]

[Post Office]

[Telephone]

[Fax]

[Email]