مدونة المناهج السعودية

https://eduschool40.blog

الموقع التعليمي لجميع المراحل الدراسية

في المملكة العربية السعودية

Pharmaceutics

الأشكال الصيدلية السائلة

Liquid Dosage Forms

تعريف الأشكال الصيدلية السائلة:

هي مستحضرات صيدلانية تتميز بقوام سائل ولها عدة أنواع: محاليل – معلقات – مستحلبات معدة للاستعمال الداخلي أو الخارجي

قد يكون لها تأثير موضعي أو تأثير جهازي.

1-المحاليل الصيدلانية Pharmaceutical Solutions

تعرف المحاليل الصيدلانية بأنها مستحضرات سائلة تكون فيها المادة الدوائية (أو مجموع المواد الدوائية) والسواغات منحة في محل مناسب (أو مجموعة محلات مناسبة).

☺ **محاسن المحاليل Advantages of Solutions**

تمتاز المحاليل عن غيرها من المستحضرات الصيدلانية بعدة من المزايا

1- تجانس وتوزع المادة الدوائية

2- سهولة الاستخدام عير الفموي (في حال هناك مشكلة في بلع الأشكال الصلبة).

3- سرعة امتصاص المادة الدوائية من قبل العضوية

4- إمكانية تعديل الجرعة

5- تناول بعض المواد المخرشة بشكل محاليل يخفف من تأثيرها المخرش بسبب تمديدها

6- يمكن تقنيع وتحسين طعم بعض المواد غير المستساغة وستر رائحتها من خلال إضافة مواد مطعمة ومنكهة ولهذا ميزة عند الأطفال

7- سهولة تطبيق الأدوية الخارجية عندما تكون بشكل محلول

☻ **مساوئ المحاليل Disadvantages of Solutions**

- ❖ حجمها كبير بالمقارنة مع الأشكال الصيدلية الأخرى
- ❖ محاليل بعض المواد غير ثابتة وسريعة التخرب
- ❖ الانحلالية الضعيفة لبعض المواد الدوائية

انحلالية الأدوية Solubility of Drugs

- في المحاليل الصيدلانية يجب أن تبقى المواد الدوائية (مجموع المواد الدوائية) والسواغات منحلة خلال فترة Shelf Life
- تمتاز المواد الدوائية بأنها مختلفة بدرجة انحلالها في المحلات المختلفة.

تعرف الانحلالية Solobility بأنها أقصى كمية يمكن حلها في حجم معين من محل معين في درجة معينة وضغط معين ودرجة pH معينة.

مراحل انحلال الدواء

1- إزالة جزئية الدواء من الطور الصلب

The removal of the drug molecule of the drug from the soild state

2- تشكيل تجويف في المحل

The formation of a cavity within the solvent

3- توضع جزئية الدواء ضمن هذا التجويف

Accommodation of the drug molecule into the formed cavity

وتشمل هذه المراحل تحطم الروابط Solute-Solute و Solvent-Solvent

بالنسبة للمواد الدوائية فهناك **عدة أنماط لانحلاليته بالماء** (وهو المحل المفضل لتحضير المحاليل الصيدلانية)

1- **المادة تنحل بشكل جيد في الماء** (عند درجة ال pH المختارة للمحلول) وهنا لا يواجه الصيدلاني المصنع أي مشكلة في تصنيع هذا المحلول.

2- **انحلالية المادة الدوائية في الماء متوسطة** (عند درجة ال pH المختارة للمحلول) أي من الانحلالية هي أقل من الكمية المطلوب حلها من المادة الدوائية لتشكيل المحلول الدوائي المطلوب، يمكن في هذه الحالة تحسين الانحلالية من خلال استخدام عدة طرق مختلفة مثل طريقة استخدام المحلات المساعدة أو العوامل الفعالة على السطح .....

3- **انحلالية المادة الدوائية ضعيفة في الماء** (عند درجة ال pH المختارة للمحلول) وحينها سنضطر لاستخدام كمية كبيرة من المحلات المساعدة أو العوامل الفعالة على السطح (سمية).

في هذه الحالة من الأفضل تحضير هذه المادة بشكل صيدلي آخر (معلق Suspension مثلاً)

Solubility: Relative Terms	
Descriptive Term	Parts of Solvent Required for Part 1 of Solute
Very soluble	Less than 1
Freely soluble	1-10
Soluble	10-30
Sparingly soluble	30-100
Slightly soluble	100-1.000
Very slightly soluble	1000-10.000
Practically insoluble or insoluble	10.000 and over

❖ **العوامل المؤثرة على سرعة انحلال المواد**

Factors affecting the dissolution rate of therapeutic agents

1-**درجة الحرارة:** تسرع الحرارة انحلال المواد

2- **التحريك:** يسرع التحريك انحلال المواد

3- **أبعاد الجسيمات:** كلما كانت الجزيئات أصغر كانت أسرع انحلالاً

4- **اللزوجة:** اللزوجة العالية تنقص من سرعة الانحلال

❖ **العوامل المؤثرة على انحلالية المواد الدوائية**

Factors affecting the solubility of therapeutic agents

تتعلق انحلالية المواد في محل معين وفي درجة حرارة معينة بعدة أمور منها: الخصائص الفيزيولوجية للمادة – المحل – حجم المحل المستخدم

يمكن القول أن الشبيه يحل الشبيه فالمواد القطبية تنحل بشكل مفضل في المحلات القطبية والعكس بالعكس.

1-اختيار الملح المناسب

تتميز الأملاح عموماً بدرجة انحلال أعلى من الحموض والأسس المكونة لهذا الملح فديكلوفيناك الصوديوم أكثر أنحلالاً في الماء من الديكلوفيناك.

2- اختيار درجة ال pH المناسبة

- تتأثر درجة انحلالية الحموض والأسس الضعيفة (تتشرد في الماء) بدرجة ال pH وبدرجة pKa الحمض الضعيف أو الأساس الضعيف.
- عموماً يزداد انحلال الأسس في الأوساط الحمضية ويزداد انحلال الحموض في الأوساط القلوية.
- المجال المقبول لدرجة ال pH للمحاليل الفموية تتراوح ما بين 5 – 8 ويمكن اختيار درجة الباهاء pH التي تزيد نسبة الشكل المتشرد وبالتالي تزداد الانحلالية.
- تضاف عادة وقاءات معينة لضمان الحفاظ على درجة الpH أثناء فترة التخزين والاستعمال للحفاظ على المادة والسواغات بشكلها المنحل.

3- استعمال المحلات المساعدة

يمكن استعمال محل مساعد أو أكثر لزيادة انحلالية المادة في الماء.

يجب الانتباه إلى الحدود المقبولة من حجوم المحلات المساعدة المستخدمة وأخذ السمية بعين الاعتبار.

4- إضافة العوامل الفعالة على السطح

- هي عبارة عن مواد تمتلك جزء محب للماء وآخر محب للدسم.

- تتوضع هذه المواد عادةً بالتراكيز الصغيرة على السطح الفاصل بين طورين غير ممتزجين (مثل الماء والزيت) أما بالتراكيز العالية (أكبر من التركيز المزيلي للحرج) فهي تتجمع على بعضها بشكل مزيلات تتوجه نحو فيها الأجزاء المحبة للماء نحو الخارج (في حال كان المحل هو الماء) والأجزاء المحبة للدسم نحو الداخل كما هو واضح في الصورة.

- يمكن لهذه المزيلات أن تزيد انحلالية المواد المحبة للدسم من خلال إدخالها إلى داخل المزيلة ونحصل على محلول يبدو متجانساً.

❖ **أهم هذه السواغات المستخدمة لتحضير المحاليل الصيدلانية**

يجب أن تكون السواغات المستخدمة خاملة ولا تتنافر مع المواد الدوائية وتضف عادةً للمحاليل لعدة أسباب (تحسين الطعم – الحفاظ على درجة pH ثابتة – حفظ المواد الدوائية من التلوث الجرثومي أو الأكسدة.....)

1-المحلات

يعتبر الماء من أكثر المحلات استخداماً لتحضير المحاليل بسبب تكلفته القليلة وعدم سميته للماء المستخدم عادةً لتحضير المحاليل هو الماء المنقى purified water

تحضيره: يحضر الماء المنقى بعدة طرق مثل التقطير Distillation أو إمرار الماء على مبادلات الشوارد أو طرق أخرى.

نقاوته: عند تبخير 100 مل مزوجة مع الماء وتستخدم لزيادة انحلالية بعض المواد في الصيغة الصيدلانية.

2- المحلات المساعدة Co-Slovents

هي عبارة عن محلات مزوجة مع الماء وتستخدم لزيادة انحلالية بعض المواد في الصيغة الصيدلانية.

أهم المحلات المساعدة:

❖ **الكحول الإيتيلي CH3CH2OH Alcohol**

- يستخدم للحل المواد قليلة الانحلال بالماء والتي تنحل في الكحول

- يمكن أن يستخدم كمحل مساعد وحيد في الوصفة أو بالمشاركة مع محلات مساعدة أخرى.

- يمتاز الكحول بالسمية كما أن له تأثير على الجملة العصبية المركزية لذلك هناك شروط لاستخدامه منها الالتزام بالنسبة المئوية المسموحة حسب العمر وفي حال احتوى المستحضر على الكحول يجب ذكر ذلك على لصاقة الدواء.

❖ **الغليسرين Glycerin**

يسمى أيضاً الغليسيرول Glycerol سائل حلو – شفاف – لزج ومزوج مع الماء.

❖ **البروبيلين غليكول Propylene Glycol**

سائل لزج عديم الرائحة وعديم اللون يستخدم كمحل مساعد في المحاليل الصيدلانية كبديل أحياناً للغليسرين.

HO-CH2-CHOH-CH3

❖ **البولي إيتيلين غليكول Poly(ethylene glycol) (PEG)**

هو عبارة عن بوليمير مؤلف من عدد من الوحدات المتكررة من أكسيد الإيتيلين ethylene oxide

تعتمد الحالة الفيزيائية لهذه المادة على عدد الوحدات المتكررة (n) وبالتالي على الوزن الجزيئي.

تستعمل عادة PEG 200 – PEG 400 كمحل مساعد في المستحضرات الصيدلانية.

$HO\text{-}CH_2\text{-}(CH_2\text{-}O\text{-}CH_2\text{-})_n\text{-}CH_2\text{-}OH$

3- العوامل المساعدة على الانحلال

بالإضافة إلى المحلات المساعدة، تستعمل طرق أخرى لزيادة انحلالية بعض المواد الدوائية في المحل (المحلات) المختارة.

من أهم هذه الطرق طريقة تشكيل المعقدات – إضافة العوامل الفعالة على السطح

أ- طريقة تشكيل المعقدات Complexation:

مثال حلالة اليود الغولية

انحلالية اليود في الماء هي 3000: أي ينحل 1 غرام من اليود في 3000 مل من الماء (انحلالية ضعيفة في الماء) وعندما يتشكل معقد ما بين اليود ويوديد البوتاسيوم ترتفع الانحلالية ويمكن أن تحوي هذه المحاليل 2% من اليود.

ب- العوامل الفعالة على السطح Surface Active Agents

تزيد المواد الفعالة على السطح (في حال أضيفت بكميات أعلى من التركيز المزيلي الحرج) من انحلالية المواد ضعيفة الانحلال بالماء من خلال تشكيل المزيلات.

4- الوقاءات Buffers

تضاف الوقاءات عادةً إلى المستحضرات الصيدلانية السائلة من أجل الحفاظ على درجة ال pH ثابتة أثناء فترة تخزين واستعمال المستحضرات السائلة، حيث أن تغيير درجة ال pH قد يؤدي إلى:

- ❖ تغيير انحلالية بعض المواد الموجودة في المستحضر أو
- ❖ قد يؤدي إلى تخزينها لأن ثبات العديد من المواد الدوائية يعتمد على وجودها في درجة pH معينة.

✓ **أمثلة عن بعض الوقاءات المستخدمة:**

- ❖ Accurate buffer (acetic acid and sodium acetate)
- ❖ Citrate buffer (citric acid and sodium citrate)
- ❖ Phosphate buffer (sodium phosphate and disodium phosphate)

5- المحليات Sweeting agents

تضاف المواد المحلية إلى المستحضرات السائلة المعدة للتطبيق الفموي من أجل تحسين وتقنيع طعم المواد الدوائية ذات الطعم غير المستساغ.

من أكثر المحليات المستخدمة:

Sucrose, glycerol, sorbitol, saccharin sodium and aspartame…..

تستعمل المحليات الصنعية artificial sweetness إما لوحدها أو بالمشاركة مع السكر لتخفيف تركيز السكر في الوصفة الصيدلانية.

6- العوامل الرافعة للزوجة Viscosity-enhancing agents

يتم رفع لزوجة المحاليل الفموية لسهولة تطبيقها كما أن رفع اللزوجة يقنع طعم بعض المواد الدوائية.

بعض المحاليل مثل الشرابات لا تحتاج عادةً إلى رافعات لزوجة إضافية.

أمثلة عن بعض رافعات اللزوجة

- ❖ بعض المشتقات السيللوزية:
  - Methylcellulose
  - Hydroxyethylcellulose
  - Hydroxypropylcellulose
- ❖ البولي فينيل بيروليدون PVP
- ❖ الجينات الصوديوم وغيرها

7- مضادات الأكسدة Antioxidants

تضاف مادة الأكسدة عادةً لزيادة ثباتية المحاليل التي تحوي على مواد حساسة للأكسدة (تخرب كيميائي).

أمثلة عن مضادات أكسدة مستعملة في المستحضرات المائية:

Sodium sulphite, sodium metabisuphite, and ascorbic acid.

أمثلة عن مضادات أكسدة تستعمل في المحاليل الزيتية:

Butylated hydroxytoluene (BHT), butylated hydroxyanisole (BHA) and propyl gallate.

تستعمل مضادات الأكسدة عادةً بكميات صغيرة.

تحفظ المستحضرات السائلة الحاوية على مواد حساسة للأكسدة في أوعية عاتمة محكمة الإغلاق.

يمكن أن تستعمل **العوامل الاستخلابية** بالإضافة إلى مضادات الأكسدة:

العوامل الاستخلابية (عوامل مخلبة) chelating agent: مواد تشكل معقدات مع آثار المعادن الثقيلة والتي تساهم عادةً كوسائط تنشط تفاعلات الأكسدة.

مثال عن العوامل الاستخلابية:

EDTA (ethylene diamine tetra acetic acid)

8- المواد الحافظة Preservatives

تضاف العوامل الحافظة لحماية المستحضر المائي من التلوث والنمو الجرثومي.

يجب أن تحقق المواد الحافظة عموماً الشروط التالية:

- يجب أن تمتلك طيف تأثير واسع.
- يجب أن تكون فعالة بتراكيز قليلة
- يجب ألا تكون سامة
- يجب ألا تتداخل مع المواد الدوائية أو السواغات
- يجب أن تكون فعالة في درجة pH المحلول
- أن تكون ثابتة خلال فترة ال Shelf-Life

أمثلة عن مواد حافظة يمكن استعمالها فموياً

- **Benzoic Acid** and its salts (0.1-0.3%)

- **Sorbic Acid** and its salts (0.05-0.2%)

- methyl and propyl parahydroxybenzoates (0.01-0.2%): in a ratio of 9.1).

The combination of these two preservatives enhances the antimicrobial spectrum

9- المنكهات والملونات Flavors and colourants

تضاف المواد المنكهة عادة لتقنيع الطعم غير المستحب وإعطاء المستحضر طعماً مناسباً.

- Flavors that may be used to mask **a salty taste** include:

* Apricot – peach – vanilla – mint.

- Flavors that may be used to mask **a bitter taste** include:

* Cherry – mint – anise.

- Flavors that may be used to mask **a sweet taste** include: * Vanilla

- Flavors that may be used to mask **a sour taste** include: * Citrus Flavors

الملونات: تضاف الملونات إلى المستحضرات السائلة لإعطائها لوناً متميزاً يتوافق عادة مع الطعم (اللون الأخضر مع طعم النعنع واللون الأحمر مع طعم الفريز أو الكرز) ووجودها ليس شرطاً في المحاليل.

انتهت المحاضرة ***د. موفق اليوسف***