

المعلقات

Pharmaceutical Suspensions



جملة غير متجانسة تكون فيها المادة الفعالة بشكل أجزاء دقيقة مبعثرة بشكل متجانس في السواغ السائل (الطور المستمر) الذي تبدي فيه المادة الفعالة درجة دنيا من الانحلال.

1. جاهز

المادة الفعالة مبعثرة في السواغ بوجود مواد معايدة إضافية.

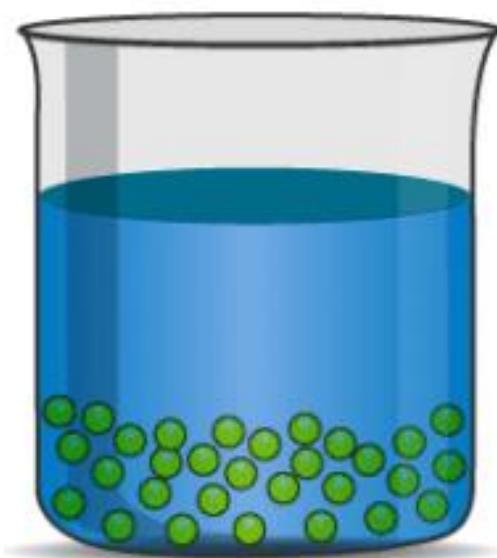
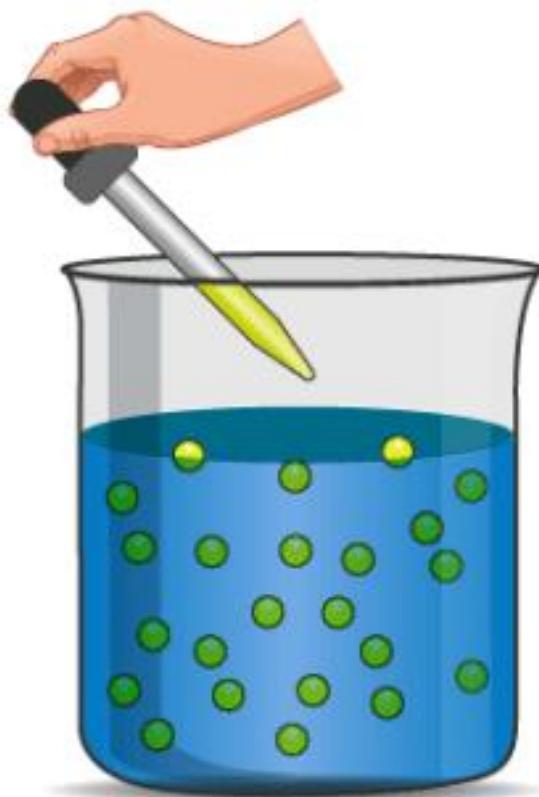
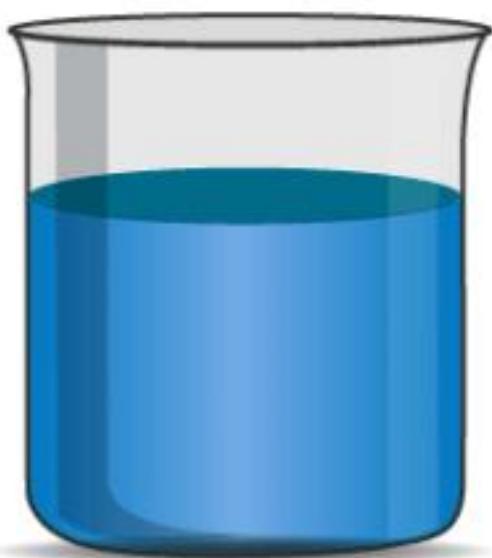
2. مسحوق جاف

مزيج مساحيق (المادة الفعالة+المواد المعايدة الإضافية كالعوامل المعلقة والمبعثرة والحافظة)

يضاف إليه الماء قبل الاستعمال مباشرة + الرج
= المعلق الدوائي الملائم للاستعمال

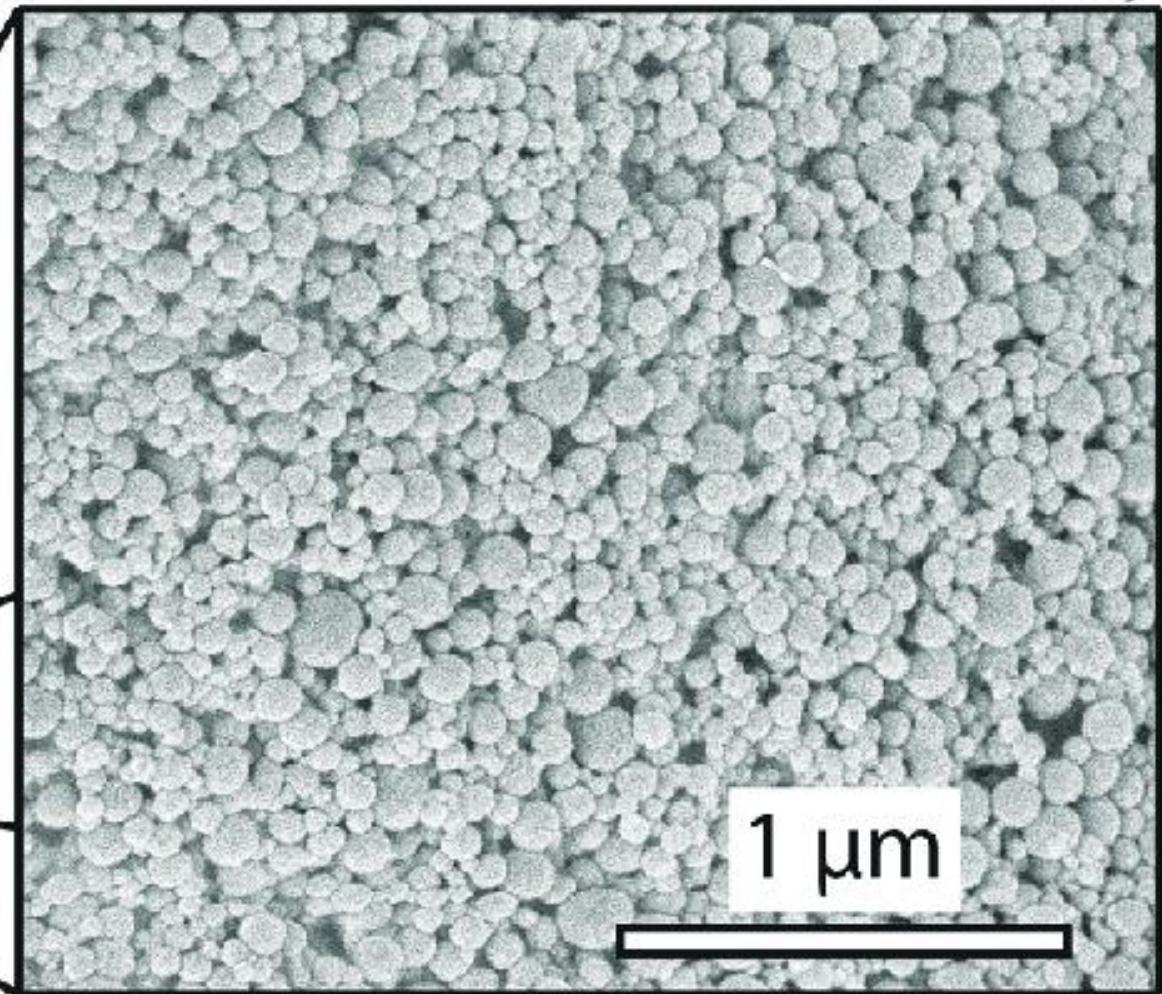
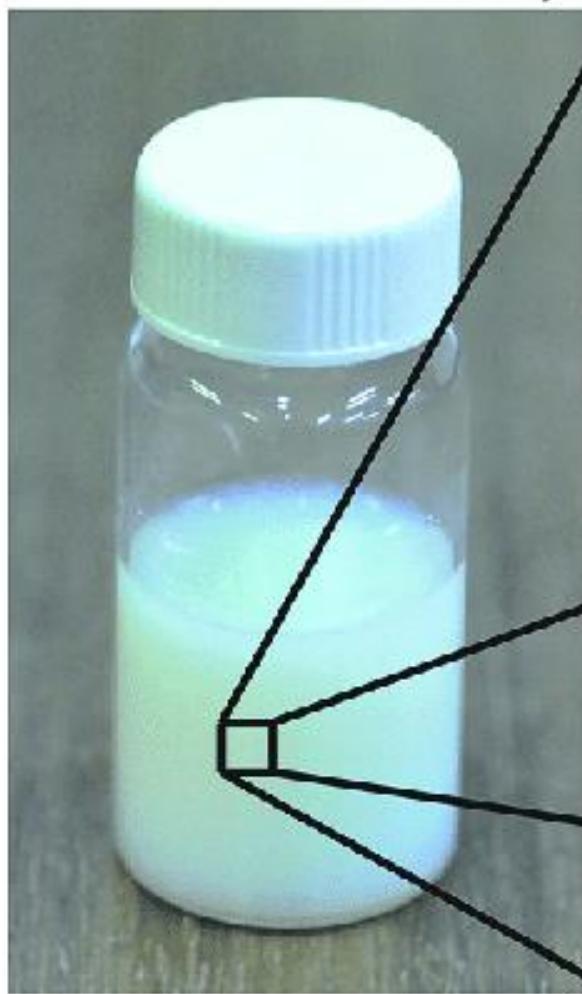
متى يستخدم؟

في حالة المواد الفعالة غير الثابتة لفترة طويلة في وسط مائي كمستحضرات مضادات الحيوية مثلًا .



الفرق بين المعلقات و المستحببات:

| المستحببات | المعلقات | |
|---|--|--------------------------|
| طورين سائلين مبعثرین أحدهما ضمن الآخر | يكون الطور الداخلي مادة صلبة مبعثر ضمن الطور الخارجي السائل المائي أو الزيتي | طبيعة الطورين |
| الجزئية تتم عند التحضير | جزأً قبل البدء بعملية التحضير وبالتالي يجب معرفة درجة نعومة مسحوق | جزئية الطور الداخلي |
| تعرض القطيرات المبعثرة للاندماج وازدياد أبعادها | لا تتغير أبعاد الأجزاء الصلبة المبعثرة في أثناء التخزين لأنها لا تتعرض لحادثة الاندماج لكن تلاحظ في بعض الأحيان ظاهرة ازدياد حجم الأجزاء المبعثرة في أثناء التخزين | تغير أبعاد الطور الداخلي |



مميزات المعلق الفموي

1. بالمقارنة مع المحاليل - ثباتية المادة الدوائية
 2. بالمقارنة مع الشكل الصلب - أسهل تناولاً (رضع-أطفال - كبار السن).
 3. بالمقارنة مع المحاليل - إمكانية إخفاء الطعم غير المقبول للمادة الفعالة عندما تكون بشكل أجزاء معلقة غير منحلة
 - مادة دوائية منحلة ذات طعم غير مقبول بتحضير الشكل غير المنحل منها وتعليقه في السواغ السائل → معلق دوائي طيب المذاق
- مثال:

تحويل مادة **الكلورامفينيكول** إلى نخلات **الكلورامفينيكول** غير المنحلة
→ وبالتالي نحصل على معلق دوائي مستساغ الطعم.

- يمكن استخدام المنكهات المناسبة لإعطاء المعلقات الدوائية الطعم الأفضل

الخصائص المطلوبة في المعلق الصيدلاني

1. الفعالية العلاجية والثبات الكيميائي لمكونات الصيغة
2. سهولة البعثرة بعد خض الوعاء بلطف حتى يسمح بتناول مقادير دوائية متساوية في كل مرة
3. أن تكون خصائص المعلق **حالة تجمع الأجزاء** (بنية شبكية ضمن المعلق وبالتالي الحصول على راسب هش)
4. أن ينساب المعلق من عبوته بسهولة وانتظام

الثبات الفيزيائى للمعلقات

1) التبلل

المشكلة؟

توتر ص/س < تو ص/ه

← لا يستطيع السائل إزاحة الهواء الملتصق بسطح الأجزاء الصلبة

← تظهر الأجزاء بكثافة ظاهرية أقل من السائل

أجزاء صلبة قليلة التبلل + طور سائل ← طفو الأجزاء على سطح السائل

متى تحدث هذه الظاهرة؟

- تحضير معلقات مائية لمواد كارهة للماء (نخلات كلورامفينيكول، سلفاميدات)

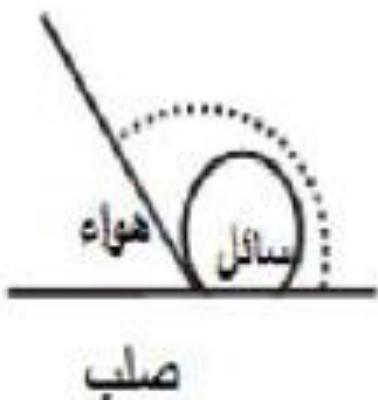
- تحضير معلقات زيتية لمواد محبة الماء (أكسيد الزنك، فحمات الكالسيوم)

• تقدير درجة التبلل:

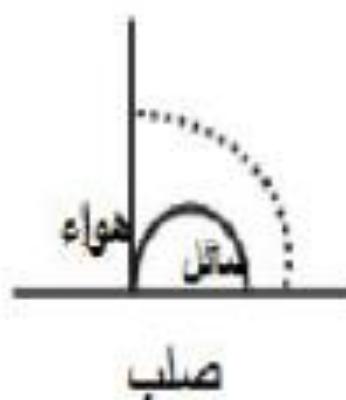
بتحديد مقدار الزاوية التي يشكلها مماس قطرة السائل مع سطح المادة الصلبة.

✓ تكون درجة تبلل الأجزاء الصلبة بالطور السائل قليلة
كلما كانت زاوية التماس كبيرة.

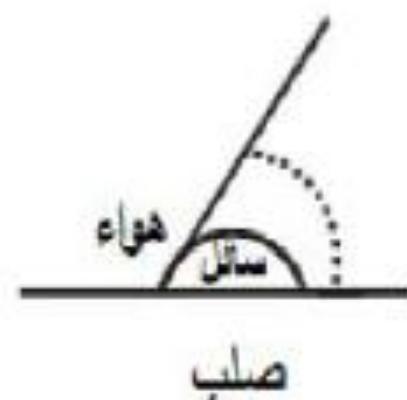
$$\beta_e > 90^\circ$$



$$\beta_e = 90^\circ$$



$$\beta_e < 90^\circ$$



ما هو الحل؟

1. إضافة مادة تخفض قيمة التوتر في سطح الفصل بين السائل والهواء (تو س/ه) أي التوتر السطحي للسائل
 - تنقص من قيمة زاوية التماس
 - تسهل وبالتالي تبلل المادة الصلبةمثال:

إضافة السبان عندما يكون الطور السائل زيتيا
إضافة التوين عندما يكون الطور السائل مائيا

2. المواد المرطبة Wetting agents مثل الكحول، غليسرين يحدث إزاحة الهواء بين فراغات الجسيمات → نفاذ وسط التبعثر إلى المسحوق

2) سرعة تربت الأجزاء في المعلقات

الأجزاء الصلبة المبعثرة في وسط سائل (غالبا الماء) ذات كثافة أعلى

← تربت بتأثير الثقالة

$$سر = \frac{ق \times 2 \times (ك - 1)}{18 لز}$$

- 1) الأبعاد كبيرة (ق) ← سرعة تربت أكبر
 ✓ إنقاذه أبعاد الأجزاء المعلقة ← سرعة تربت أقل
- 2) زيادة كثافة الأجزاء المبعثرة في السواغ ← تزيد من سرعة تربتها
 ✓ زيادة كثافة وسط التبعثر (زيادة لزوجته)
- 3) زيادة لزوجة وسط التبعثر ← إنقاذه سرعة تربت الأجزاء
 يُجب زيادة اللزوجة ضمن حد معين لماذا؟
 المستحضر عالي اللزوجة صعب الانسكاب وإعادة التعليق
 ✓ زيادة محتوى المعلق من الأجزاء المبعثرة ← تزداد اللزوجة

* ملاحظة: التربت أفضل من الطفو لأنه سيكون من الصعب إعادة توزع الأجزاء الطافية بشكل متجانس

- بما أن تأثير أبعاد الأجزاء المبعثرة في سرعة الترب يكون كبيراً، يبدو من المنطقي أن يجعل هذه الأجزاء بأصغر حجم ممكن قبل أو في أثناء تحضير المعلق.
- زيادة سطح الفصل التي تنتج من ذلك تؤدي إلى زيادة القدرة السطحية الحرة للجملة المبعثرة، وبالتالي إلى زيادة التأثيرات المتبادلة بين الأجزاء أو الوسط المستمر.
- يؤدي إنقاذه أبعاد الأجزاء (المادة الفعالة في المعلق) إلى زيادة درجة احلالها مما يؤدي إلى زيادة امتصاصها الأمر الذي لا يتفق مع الغاية العلاجية التي حضر المعلق من أجلها.
- لهذا من الضروري، عند تحضير معلق ما، إيجاد توافق مناسب بين الثبات الفيزيائي والتأثير الدوائي وشروط الاستعمال .

العوامل المتعلقة بالأجزاء المبعثرة المؤثرة على ثبات المعلقات

• الأبعاد:

- ✓ يجب تجنب إنقاصل أبعاد الأجزاء إلى درجة كبيرة، لأن الناعمة جداً لديها ميل لتشكيل كتلة متجمعة متراصبة على سطح الراسب أو في أسفل الوعاء
- ✓ ويمكن أن تكون أبعاد الأجزاء المعلقة أكبر وتكون أقل قابلية للتعليق من حالة المعلق الأصلي.

• الشكل:

الأجزاء الأسطوانية المتماثلة من كربونات الكالسيوم تعطي المعلقات ثباتاً أكثر من الأجزاء إبرية الشكل غير المتماثلة من العامل نفسه. لأن الأجزاء الإبرية تشكل كتلة مترببة متراصبة متمسكة لا يمكن إعادة تعليقها، في حين لا ترتص الأجزاء الأسطوانية الشكل في وضعية الاستقرار.

لتجنب تشكيل الكتلة المتراءصة

- يُنْبَغِي اتِّخَادُ مَقَائِيسٍ تَمْنَعُ تَكُونَ الأَجْزَاءِ بِشَكْلِ بُلُورَاتٍ ضَخْمَةٍ أَوْ كَتَلٍ.
- إِحْدَى ال طرُق الشائعة لَمَنْعِ تَمَاسِكِ الأَجْزَاءِ الصَّلِبةِ الصَّغِيرَةِ فِي الْمَعْلُوقِ تَشْكِيلُ تَكَدِسَاتٍ قَلِيلَةِ الصَّلَابَةِ أَوْ مَخْلَلاً لِلأَجْزَاءِ الصَّلِبةِ وَالَّتِي نَطَّلَقَ عَلَيْهَا اسْمُ الْكَتَلِ الْمُتَلَبِّدةِ أَوِ التَّنْدُفِ بِاعْتِمَادِ قَوْيٍ تَرَابِطٍ بَيْنَ الأَجْزَاءِ ضَعِيفَةِ التَّمَاسِكِ نَسْبِيَّاً". حِيثُ:
- يَتَشَكَّلُ بِوَسَاطَةِ هَذِهِ الأَجْزَاءِ الْمُتَنَدِّفَةِ نَمَطٌ مِنِ الْبَنِيةِ الشَّبِيكِيَّةِ الَّتِي تَكُونُ مَقاوِمَةً لِلتَّرْسِبِ التَّامِ، عَلَى الرَّغْمِ مِنْ أَنَّ النَّدْفَ تَتَرْسِبَ بِسَرْعَةٍ أَكْبَرٍ مِنِ الأَجْزَاءِ الْفَرَديَّةِ النَّاعِمَةِ، وَلِهَذَا تَكُونُ أَقْلَ مِيلًا لِللاندماجِ مِنِ الأَجْزَاءِ غَيْرِ التَّنَدِيفِيةِ.
- تَشَكَّلُ أَجْزَاءُ الرَّاسِبِ التَّنَدِيفِيِّ أَبْعَادُ رَاسِبٍ أَكْبَرٍ مِنِ الأَجْزَاءِ غَيْرِ التَّنَدِيفِيَّةِ.
- تَسْمَحُ تَلَاقُ الْبَنِيةِ الْمُخَلَّةِ لِلتَّكَدِسَاتِ بِسَهْوَةٍ تَحْطُمُهَا بِسَرْعَةٍ تَبْعَثُرُهَا بِأَقْلَ كَمِيَّةِ مِنِ الْخَضْ.

2) وسط التبعثر

- في العديد من الم العلاقات تضاف عوامل التعليق إلى وسط التبعثر لتكسبها البنية المساعدة على تعليق الطور المبعثر.
- من العوامل المستخدمة لجعل وسط التبعثر ثخيناً ولمساعدة المستحضر في إبقاءه بحالة شبه معلقة: الميتيل سيللولوز والكاربوكسي ميتيل سيللولوز وصمع الكزانتان والبنتونايت

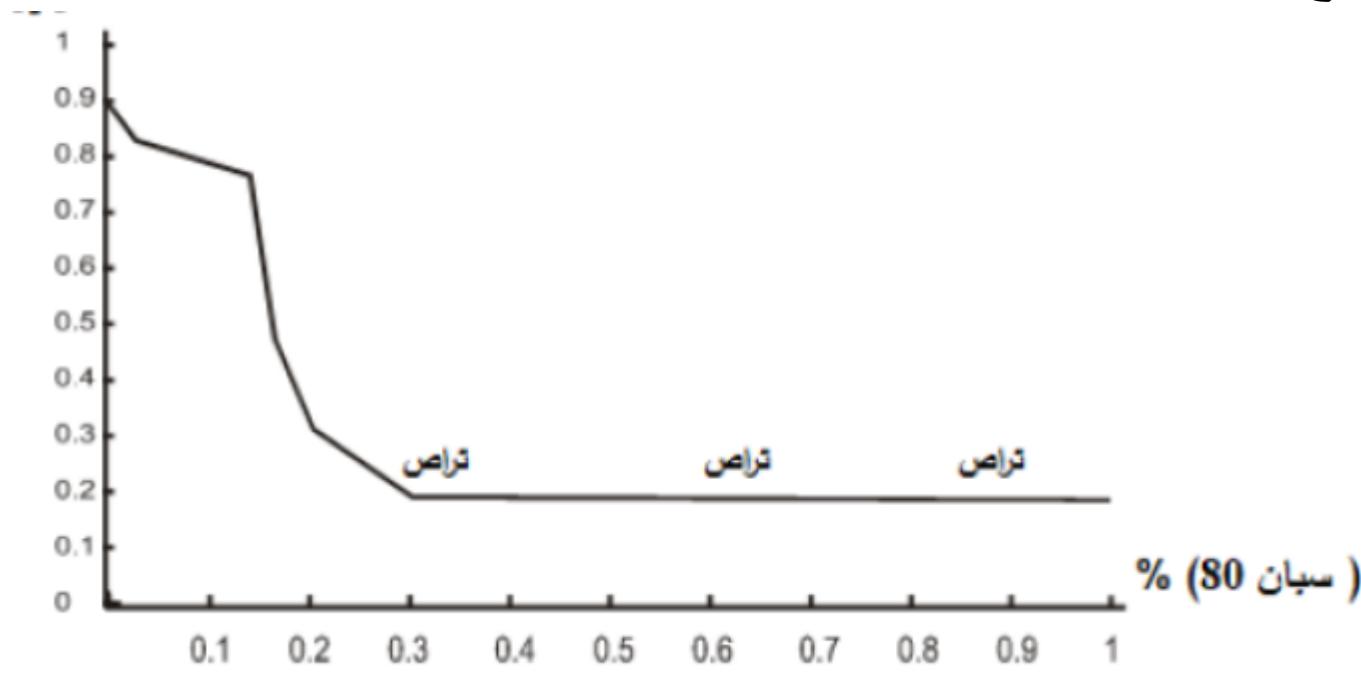
(3) تجمع الأجزاء وعدم تجمعها في المعلقات

$$\text{قد} = \text{توص}/\text{s} \times \Delta s$$

- القدرة السطحية الحرّة لمعلق ما تكون كبيرة كلما كان $\text{توص}/\text{s}$ مرتفعاً
- وبالتالي غير ثابتة من الناحية الترموديناميكية
- تعمل على إنقاذه قدرتها السطحية عن طريق إنقاذه سطح الفصل بين طوريها
- لا يحدث اندماج بين الأجزاء بل تتشكل تجمعات مترادفة تعطي للرأس الناتج منظراً حبيباً (تجمع مترادف أو تكتل)
- وبالتالي خفض قيمة $\text{توص}/\text{s}$ بإضافة مادة فعالة سطحياً تصبح الجملة أقل ميلاً لتشكيل تجمعات

تأثير تركيز المادة الفعالة سطحيا

- عندما تغطي جزيئات المادة الفعالة سطحيا كاملاً سطح الأجزاء المبعثرة تصبح الأجزاء بشكل منفرد تماماً ويكون المعلق الناتج غير متجمع يتربّس بشكل راسب متراص



معلق يحتوي 11% من أكسيد التوتين في زيت البارافين بعد شهر من التخزين

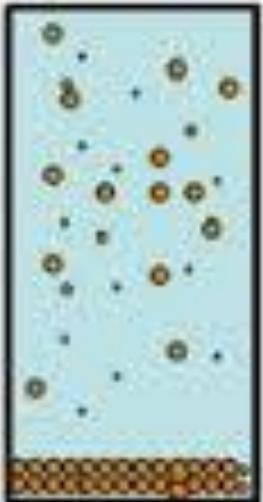
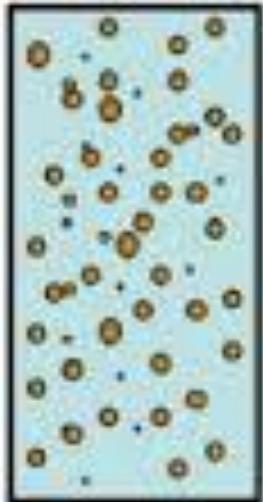
- التركيز المناسب هو الذي يسمح للأجزاء بتكوين تجمعات شبكية تعطي راسب هش ذو حجم كبير من السهل إعادة بعثرته بالرج (معلقات متجمعة)
- يتعلق التركيز الذي يجب استعماله من المادة الفعالة سطحيا لإحداث حالة تجمع مناسبة بأبعاد الأجزاء المبعثرة، أي باتساع سطح الفصل الذي تتوزع عليه جزيئات المادة الفعالة سطحيا

مقارنة بين معلق متجمع و معلق غير متجمع

| معلق متجمع (متندف) ✓ | معلق غير متجمع ✗ |
|--|---|
| تكون الأجزاء بشكل تجمعات شبكية | تكون الأجزاء بشكل منفرد |
| تشترك في تشكيل الراسب الأجزاء الكبيرة والصغيرة | تترسب الأجزاء الكبيرة بسرعة أكبر من سرعة ترسب الأجزاء الصغيرة |
| السائل فوق الراسب رائق لعدم وجود الجزيئات الصغيرة المنفردة | يكون السائل فوق الراسب عكر لوجود الجزيئات الصغيرة المنفردة |
| راسب هش مسامي ذو حجم كبير يفصل بينها سائل مستمر | يكون حجم الراسب صغير لا يفصل بينها سائل مستمر |
| سهل اعادة البعثرة | صعب اعادة البعثرة |
| توافق الحد الأدنى الثانوي لمنحنى التاثير ... (الشرح في فقرة <u>تذكير</u>) | محصلة القوى التي تخضع لها الأجزاء لصالح قوى التناحر |

Flocculated and deflocculated systems

a



تترسب الأجزاء الكبيرة
بسرعة أكبر من سرعة
تترسب الأجزاء
الصغيرة

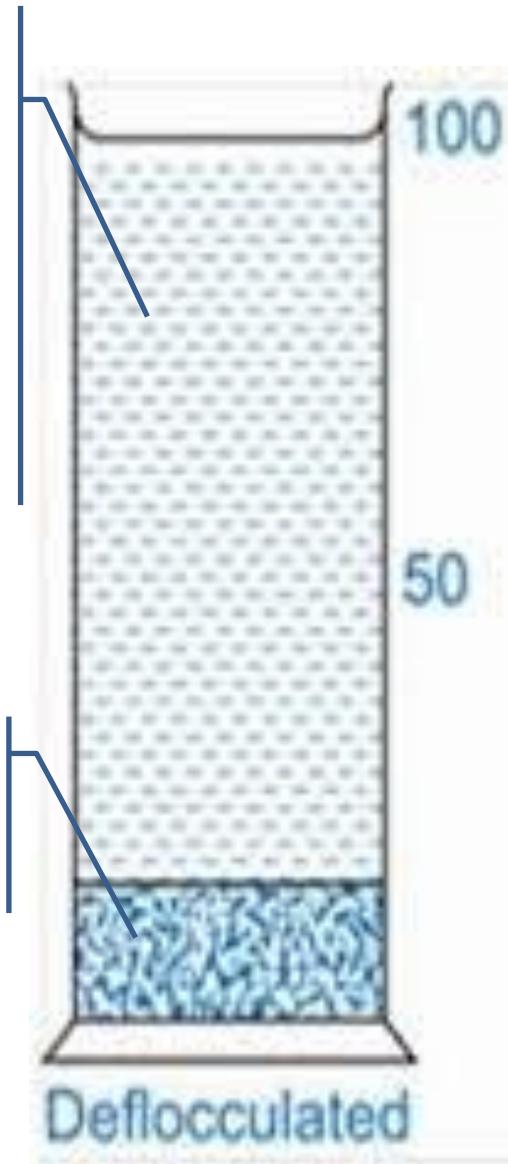
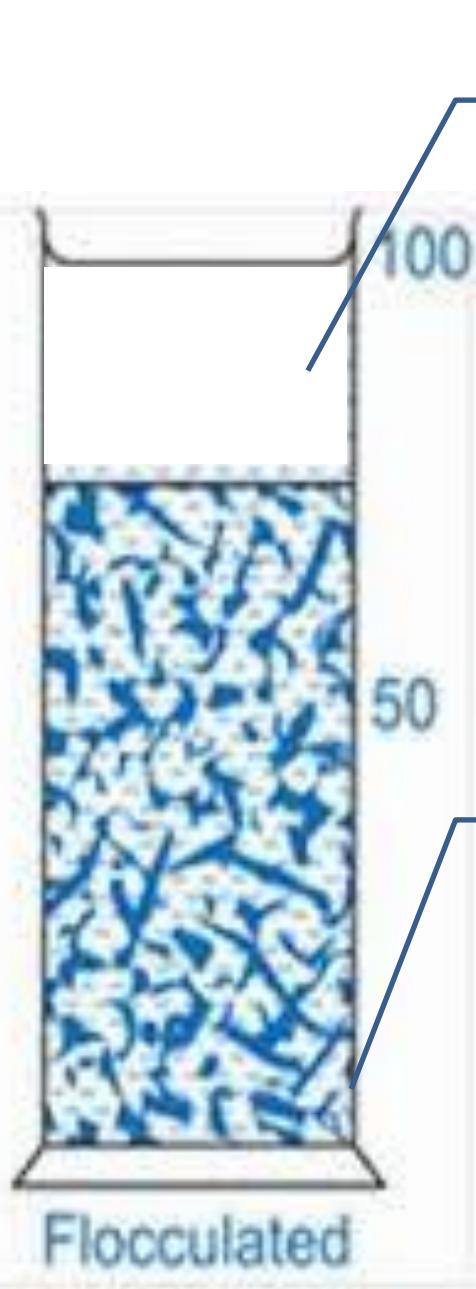
b



تشترك في تشكيل
التجمعات الأجزاء
الكبيرة والصغيرة

السائل فوق
الراسب رائق
لعدم وجود
الجزيئات
الصغيرة
المنفردة

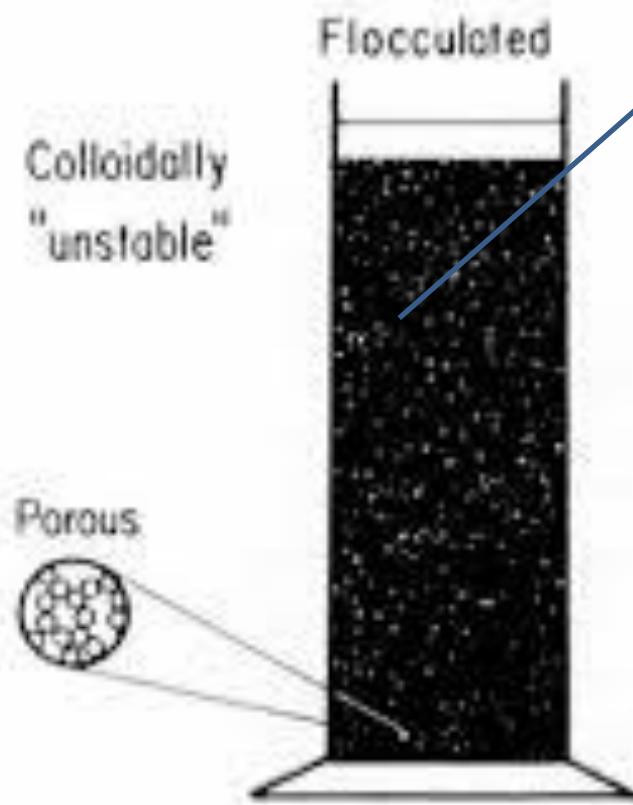
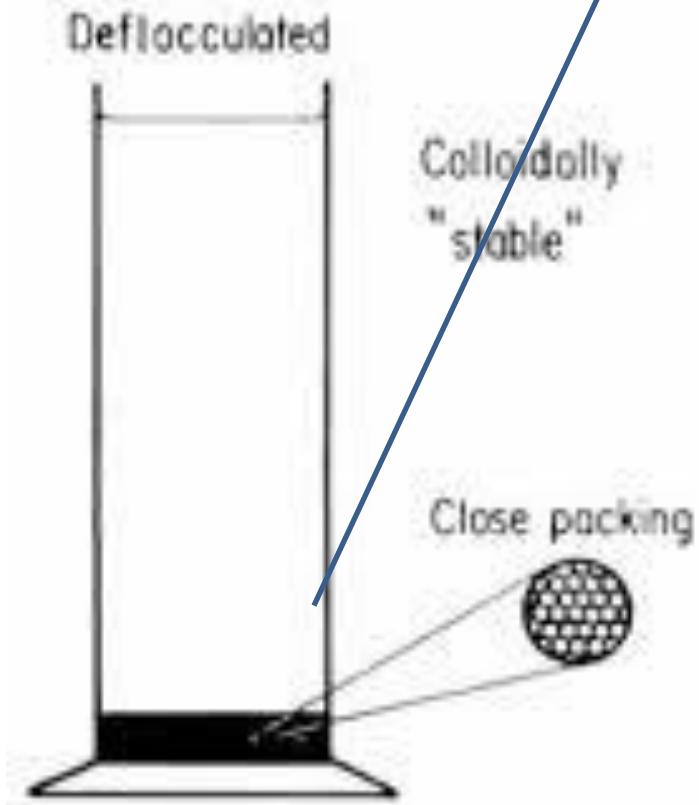
الأجزاء بشكل
تجمعات شبكية



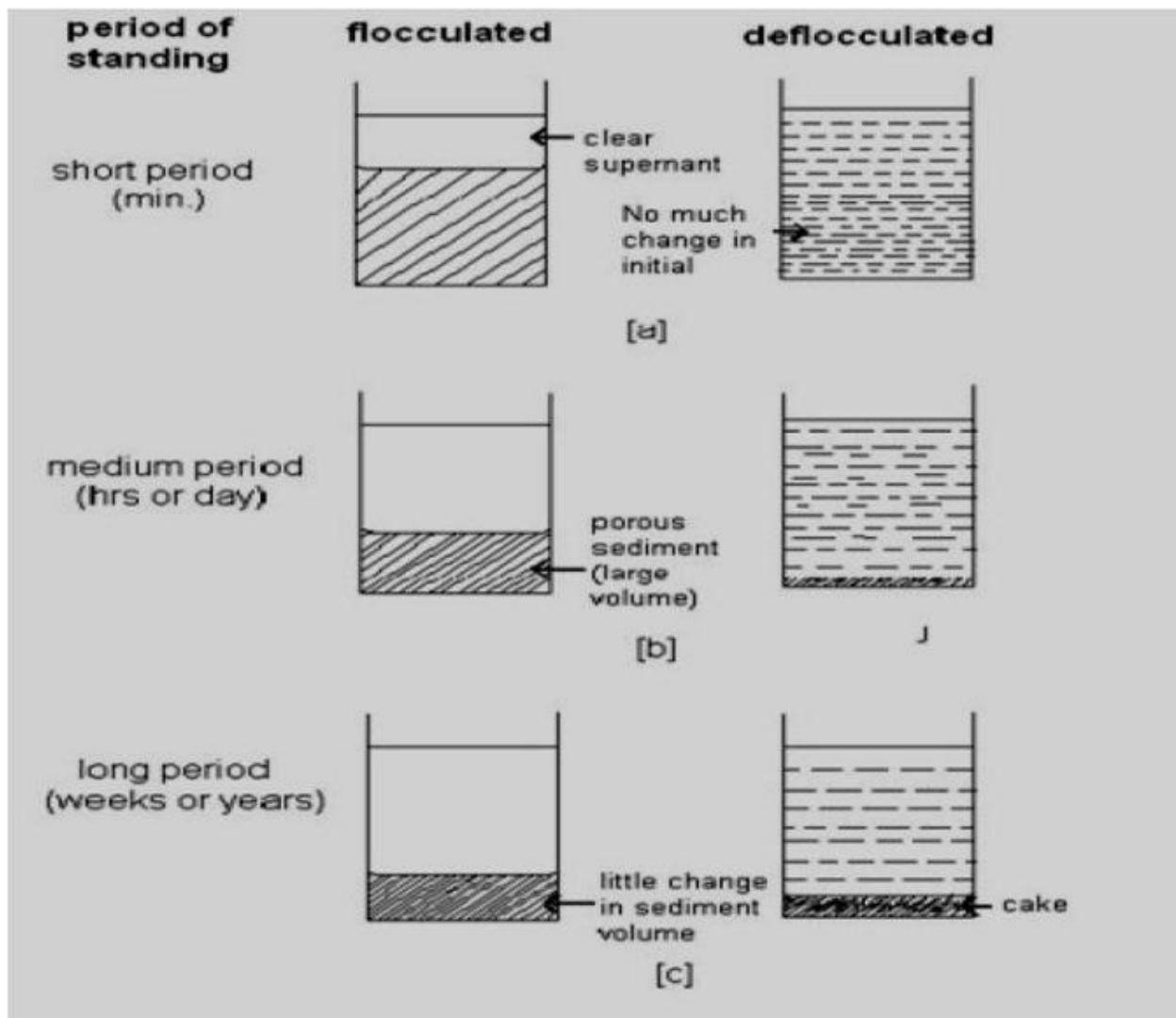
السائل فوق
الراسب
عكر لوجود
الجزيئات
الصغيرة
المنفردة
الأجزاء بشكل
منفرد

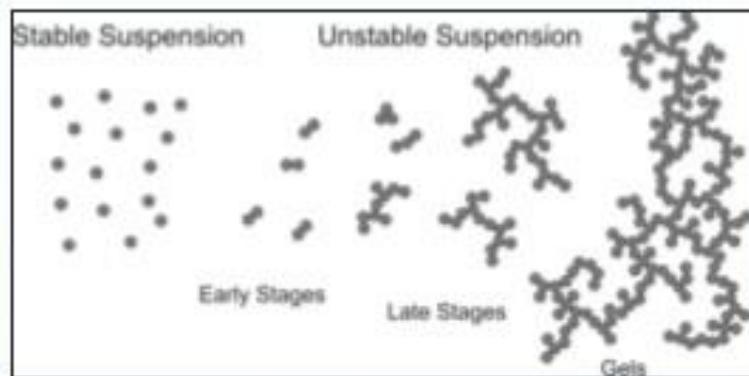
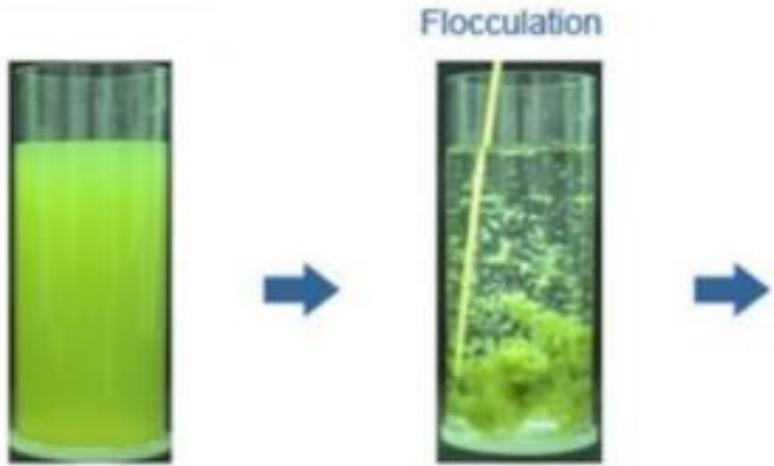
رأسب هش ذو حجم صغير
لا يفصل بينها سائل
مستمر يوافق الحد الأدنى
الأولي لمنحنى التأثير

راسب هش ذو حجم كبير
يفصل بينها سائل مستمر
يواافق الحد الأدنى الثانوي
لمنحنى التأثير



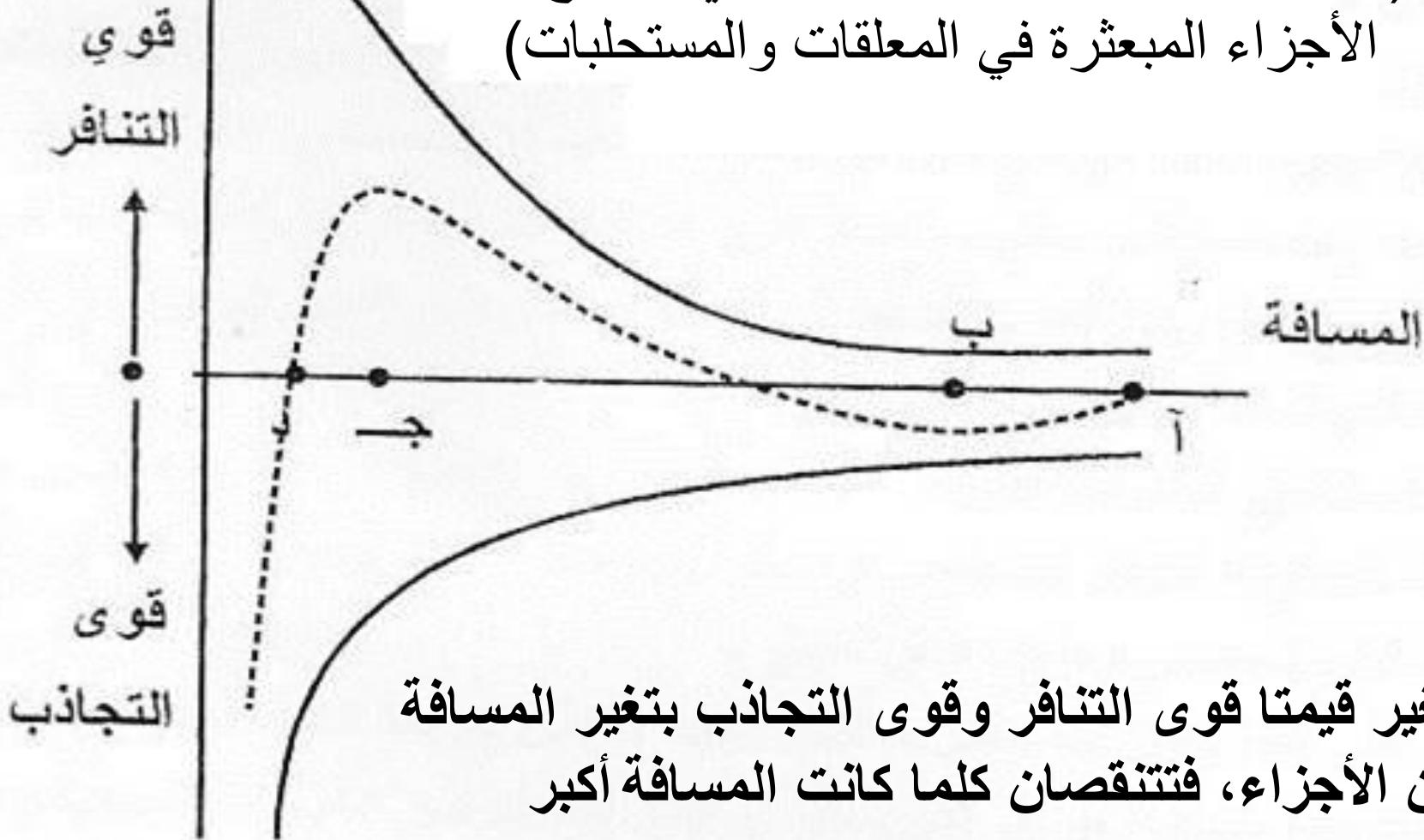
Sedimentation behaviour of flocculated and deflocculated suspensions





تذكير: دراسة منحنى محصلة القوى (منحنى التأثير) بدلالة المسافة

(محصلة قوى التجاذب والتنافر التي تخضع لها الأجزاء المبعثرة في المعلقات والمستحلبات)



تابع/منحنى التأثر

تكون الأجزاء المبعثرة خاضعة لنوعين من القوى:

- قوى التنافر الكهربائي
- قوى تجذب لوندن - فاندر فالس.

✓ قوى التنافر < قوى التجاذب:

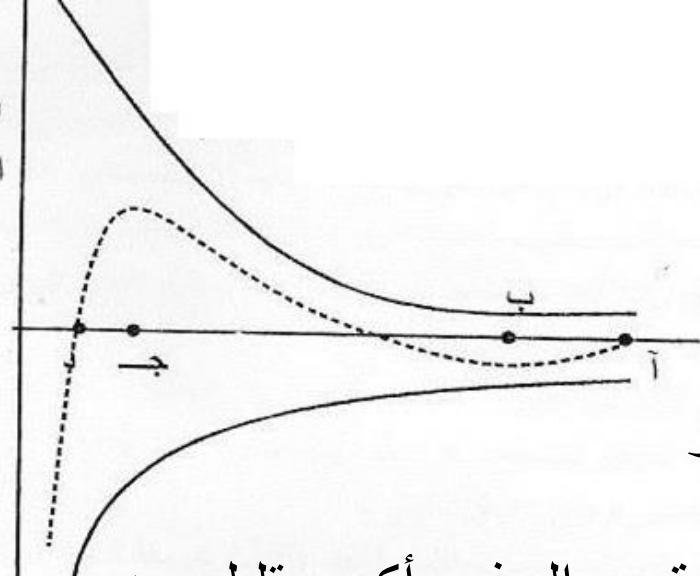
يتشكل حاجز فعال يمنع تلاقي الأجزاء (يمنع الاندماج) ← ثبات

✓ قوى التجاذب > قوى التنافر:

تجتمع الأجزاء مع بعض لتشكيل تجمعات

إذا لم تكن طبقة العامل الإستحلابي ذات مقاومة كافية ← اندماج القطيرات

تابع/منحنى التأثر



- النقطة آ: المسافة بين الأجزاء كبيرة \rightarrow المحصلة صفر

النقطة ب: (الحد الأدنى الثانوي): تقص المسافة \rightarrow قوى الجذب أكبر بقليل من قوة التناحر (قوى جذب ضعيفة) \rightarrow تشكل تجمعات هشة عبارة عن أجزاء يفصل بينها سائل الطور المستمر. (حالة التجمع المثالي المرغوب عند تحضير المعلقات حيث أن هذه التجمعات تتفكك بسهولة عند الرج / غير مرغوبة في المستحلبات)

النقطة ج: المسافة أقل \rightarrow قوى التناحر هي الأكبر \rightarrow حاجز حماية للقطيرات من الاندماج (حالة التجمع المثالي في المستحلبات).

النقطة د (الحد الأدنى الأولي): الأجزاء ذات قدرة حرKitة أعلى من قوى التناحر السابقة \rightarrow تقرب الأجزاء من بعض إلى مسافة أقل \rightarrow قوى التجذب كبيرة \rightarrow تجمعات متراصنة من الأجزاء المرتبطة ببعض بشدة دون أن يفصل بينها سائل مستمر. تسهل هذه حدوث ظاهرة الاندماج بين القطيرات.

2) حجم الترسب ودرجة التجمع

حجم الترسب (t): النسبة بين الحجم النهائي (h_n) للراسب المتكون بعد مدة معينة والحجم الكلي للمعلق (h_m)

$$t = h_n / h_m$$

درجة التجمع (d): النسبة بين حجم الترسب لمعلق متجمع (t) وحجم الترسب للمعلق نفسه عندما يكون غير متجمع (t')

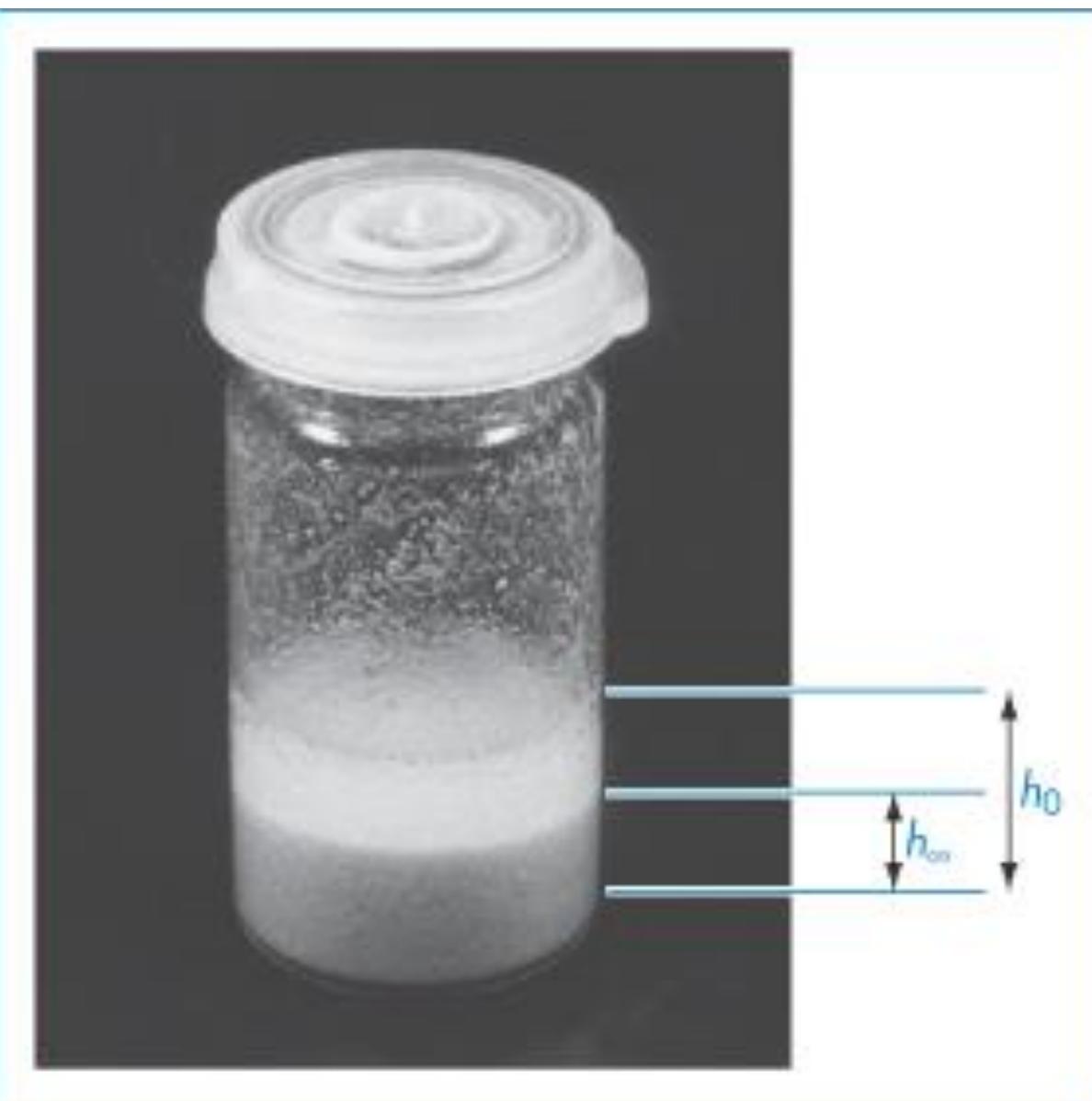
$$d = t / t'$$

وبالتالي:

$$d = h_n / h'_n$$

درجة التجمع = حجم الراسب للمعلق المتجمع / حجم الراسب للمعلق غير المتجمع

س/ هل يفضل أن يكون حجم الترسب كبير أم صغير؟



حجم الترب = الحجم النهائي للراسب / الحجم الكلي للمعلق
درجة التجمع = حجم الترب للمعلق المتجمع / حجم الترب للمعلق غير المتجمع

بنية الراسب المتشكل

- حجم الترب قليل - الحجم النهائي (حـ) للراسب قليل ✗
→ الترببات الناتجة ذات تجمعات متماسكة ذات ارتباط كبير
- حجم الترب كبير - الحجم النهائي (حـ) للراسب كبير ✓
→ الترببات الناتجة ذات تجمعات هشة و عدد الارتباط قليل

قيمة درجة التجمع (د) تعبر عن عدد الارتباط

- درجة التجمع قليلة → عدد الارتباط كبير ✗
- درجة التجمع مرتفعة → عدد الارتباط قليل ✓

تحضير المعلمات

1. تحديد التركيب بتجميم الأجزاء

تحقيق حالة تجمع للأجزاء - تشكل تجمعات ذات بنية شبكية هشة - رواسب ذات حجم كبير سهلة التبعثر

1) التجميم باستعمال الشوارد

إضافة الشوارد ل ذات الشحنة المعاكسة لشحنة الأجزاء المبعثرة

→ إنفاص الكمون الكهرومغناطيسي للأجزاء

→ إنفاص قوة التناقض بين الأجزاء

→ تجمع الأجزاء في منطقة الحد الأدنى الثانوي

→ تشكل التجمعات الهشة المرغوب فيها (معلق متجمد)

الشوارد يمكن أن تسبب تشكيل تجمعات متماسكة 

✓ تجنب ذلك باستعمال البوليمرات المحبة للماء التي تثبت على سطح الأجزاء قبل إضافة العامل المجمع

2) التجمع باستعمال المواد الفعالة سطحياً :

إضافة المادة الفعالة سطحياً ذات الشحنة المعاكسة لشحنة الأجزاء المبعثرة (بكمية محددة)

← تقص من قيمة الكمون الكهرومغناطيسي ← حدوث التجمع الكمية المستعملة من المادة الفعالة سطحياً يجب أن تكون محددة بدقة إذ أن إضافة كمية زائدة منها يمكن أن يؤدي إلى حالة عدم التجمع (حالة التراص)

طريقة أخرى: تضاف الكمية الكافية من ع.ف.س. للحصول على معلق غير متجمع

ثم إضافة كمية محددة من مادة تشكل معها معدداً غير منحل من أجل إلغاء تأثيرها جزئياً للوصول إلى حالة التجمع المرغوب فيها (معلق متجمع)

3) التجميع باستعمال البوليميرات:

تحتوي البوليميرات على مجموعات وظيفية متكررة تثبت على سطح عدة أجزاء صلبة متجاورة ببنقاط ثبيت متعددة ذات قوة كافية → ارتباط هذه الأجزاء بواسطة جزيئة البوليمر.

البوليميرات تقوم بدورين متعاكسين:

- ✓ تعمل على إحداث تجمع الأجزاء وتحمي الأجزاء من تكوين تجمعات متماسكة ذات عدد ارتباط كبير → حدوث حالة تجمع مثالية
- ✓ تقوم أيضاً بزيادة لزوجية الطور المستمر (لأن بوليمر + ماء = لعابية)

من المواد المعلقة : **Suspending agents**

كاربوكسي ميتيل سلولوز - ميتيل سلولوز - صمغ الكزنتان -
البنتونيت - PVP



2. تحديد التركيب بزيادة لزوجة الوسط المستمر
أبعاد الجزيئات كبيرة - بحسب الثقالة تشكيل راسب بحجم صغير وغير
هش

الحل: زيادة اللزوجية بالشكل الذي يعيق ترسبها
لزوجية عالية للطور المستمر: اعاقه إخراج المعلق من الزجاجة 

السواغ المثالي:

السوائل التي يتغير قوامها بالرج Thixotropie

• السوائل الشبه بلاستيكية تبدي محذورين:

1- إن كل ضغط ولو كان ضئيلاً ، يسبب نقص الزوجة في مكان حدوثه فت تكون حول كل جزء منطقة لزوجية أقل مما يسهل الترسب .

2- إن الزوجة تعود إلى قيمتها البدئية فور التوقف عن عملية الرج ، مما يجعل من الصعب إخراج المحضر من الزجاجة

• السوائل البلاستيكية:

عوده الزوجة إلى قيمتها البدئية فور التوقف عن عملية الرج.

المواد المزيدة للزوجية (المواد المعلقة)

عبارة عن مواد ذات جزيئات ضخمة تزيد من لزوجية الماء بارتباطها أو بجزءها لجزيئات الماء بين سلاسل جزيئاتها الضخمة

تصنف إلى مجموعتين :

- 1. الغروانيات المائية الطبيعية :** كالصموغ على أنواعها (صمغ عربى, صمغ الكيراء, صمغ الكاريا, صمغ الغوار) والألجينات والكاراجين
- 2. الغروانيات المائية الاصطناعية :** كمشتقات السللوز, البانتونيت, الفيكوم, الكاربابول

مثال: معلق هيدروكسيد الألمنيوم

| المادة | الكمية | الاستخدام |
|-------------------------|----------------|------------------|
| هيدروكسيد الألمنيوم | 326.5 غ | مضاد للحموضة |
| محلول سوربيتول | 282 مل | محلٍ ورافع لزوجة |
| شراب بسيط | 93 مل | محلٍ ورافع لزوجة |
| غليسرين | 25 مل | عامل مرطب |
| نباجين (ميتييل بارابين) | 0.9 غ | مادة حافظة |
| نباذول (بروبيل بارابين) | 0.3 غ | مادة حافظة |
| ماء منقى | 1000 م.ك مل | |

ملاحظة: يجب ألا تكون الأبعاد ناعمة جداً لأنها تميل لتشكيل كتلة متراصة تصعب إعادة بعثرتها، الجسيمات المتناسقة أكثر ثباتاً من الجسيمات غير المتناسقة، كذلك الأشكال الإبرية أصعب بعثرتها من الجسيمات الكروية.