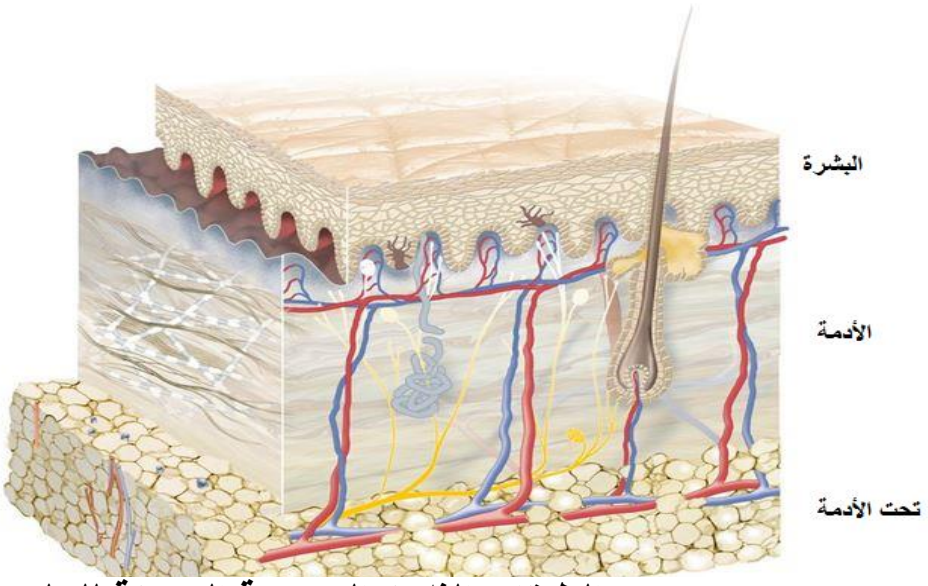
بنية الجلد ووظائفه

يعتبر الجلد أكبر عضو في جسم الإنسان من حيث مساحة السطح والوزن. تتراوح مساحته في شخص بالغ ما بين 1.5 م^2 و 2 م^2 ويزن بين 4.5 – 5 كغ. يشكل الجلد حاجز حيوي متعدد الوظائف يفصل بين جسم الإنسان والوسط الخارجي، فهو مسؤول عن الحماية والإدراك الحسي ووظائف الرقابة المناعية والتنظيم الحراري للجسم والسيطرة على فقدان السوائل.

في معظم أجزاء الجسم يبلغ إجمالي سماكة الجلد بين حوالي 0.5 – 4 مم، على الرغم من أنها أرق بدرجة كبيرة حول العينين (الأجفان) وأسمك بأكبر درجة بين 1 – 2 مم في الكعبين.



رسم توضيحي 1 الطبقات الثلاث الرئيسية المكونة للجلد

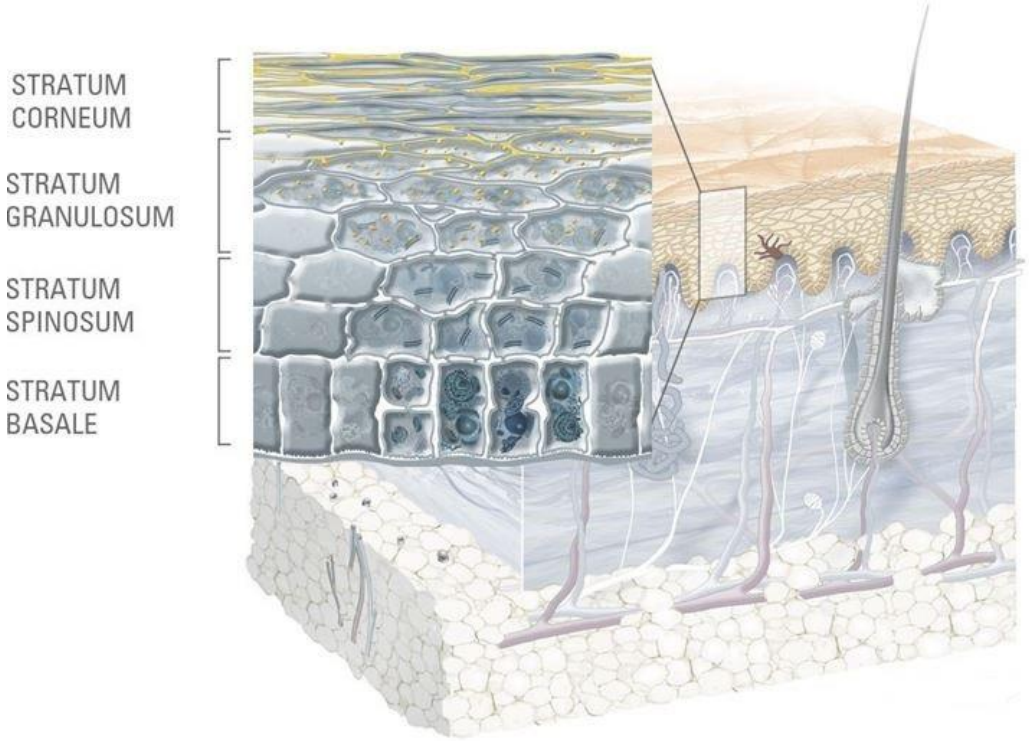
طبقات الجلد:

يتألف الجلد وهو عضو ديناميكي دائم التغير من ثلاث طبقات رئيسية هي من الأعلى إلى الأسفل: **البشرة Epidermis** و**الأدمة Dermis** وفي القاع طبقة **تحت الأدمة Subcutaneous**، حيث تتكون كل طبقة من عدة طبقات فرعية. بالإضافة إلى ملحقات الجلد التي تتوطن خلال طبقاته مثل الغدد العرقية والدهنية والجريبات الشعرية. (رسم توضيحي 1)

البشرة كطبقة خارجية نراها ونلمسها تحمي الجلد من السموم والبكتيريا وفقدان السوائل. تتراوح سماكة البشرة بين 0.8 مم في راحة اليدين والكعبين و0.006 مم في الأجفان. تتكون البشرة من 5 طبقات فرعية من **خلايا الكراتين** Keratinocytes. تنتقل هذه الخلايا المُنتجة في الطبقة القاعدية الأعمق نحو سطح الجلد وفي أثناء هجرتها تنضج وتخضع لسلسلة من المتغيرات التي تجعلها متمايزة في كل طبقة من الطبقات المكونة للبشرة (رسم توضيحي 2):

رسم توضيحي 2 الطبقات المكونة للبشرة

1. الطبقة القاعدية (Stratum Basale) الطبقة الأعمق في البشرة حيث يتم إنتاج خلايا



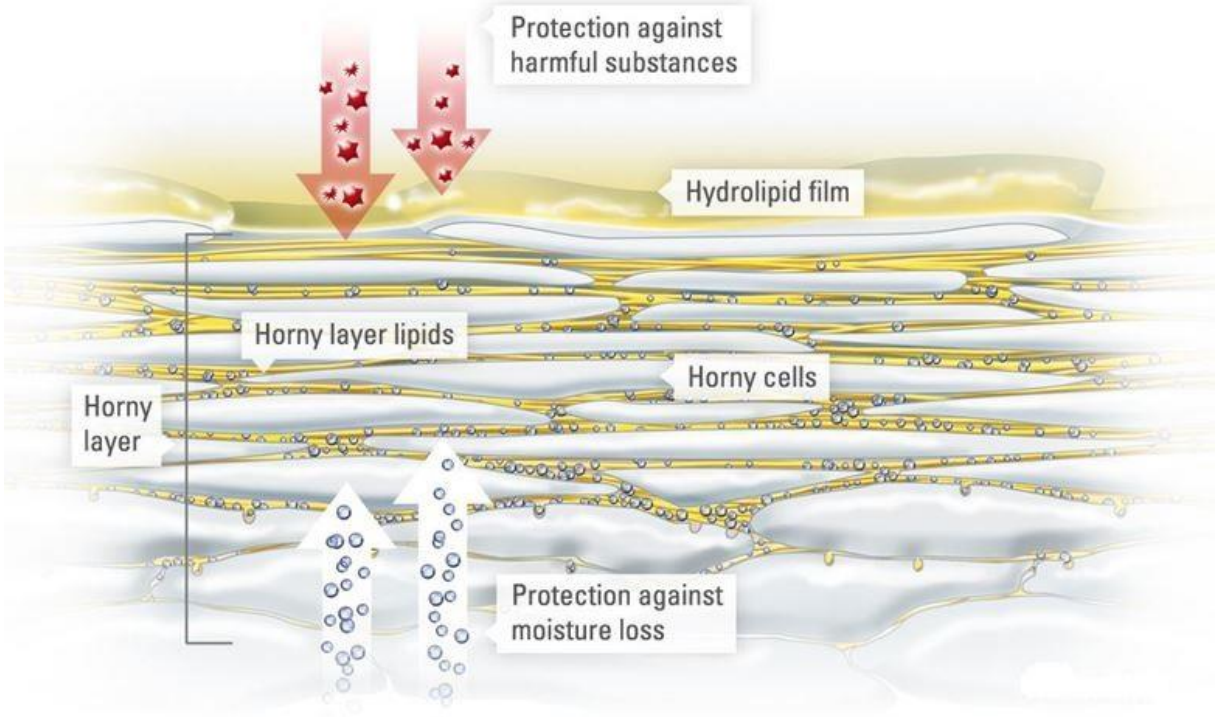
الكراتين. تحوي أيضا" على **الخلايا الميلانية** Melanocytes المسؤولة عن اصطناع صباغ الميلانين القادر على امتصاص وتبديد الأشعة فوق البنفسجية.

2. الطبقة الشوكية (Stratum Spinosum) تتألف من 2 إلى 6 طبقات من الخلايا الكراتينية حيث تنتج خلايا هذه الطبقة الكراتين (ألياف البروتين المسؤولة عن مرونة الجلد ومقاومته تجاه العديد من العوامل الخارجية) وتأخذ شكل مغزلي، وتحوي هذه الطبقة على **خلايا لانغرهانس** Langerhans Cells (تصنع في نقي العظم وتهاجر إلى البشرة لتلعب دور البالعات ثم تهاجر عائدة إلى الخلايا اللمفاوية) المسؤولة عن الحماية المناعية في الجلد.

3. الطبقة الحبيبية (Stratum Granulosum) تبدأ عملية التقرن حيث تنتج الخلايا حبيبات صلبة تتحول في الطبقات الأعلى إلى كراتين وليبيدات البشرة.

4. الطبقة الصافية (Clear Layer) طبقة من الخلايا الميتة المسطحة الشكل، لا يمكن تمييزها عن بعضها البعض إذ تبدو شفافة تحت المجهر (تتواجد فقط في جلد راحة الكفين والكعبين).

5. الطبقة المتقرنة (Stratum Cornum) هي الطبقة الخارجية للبشرة تحوي وسطيا" على حوالي 20 طبقة فرعية من الخلايا المتقرنة الميتة والمسطحة الشكل Horny Cells. يتم التخلص من هذه الخلايا الميتة بانتظام عن طريق عملية تعرف بالتقشير. ترتبط الخلايا القرنية مع بعضها عن طريق ليبيدات البشرة كماهو موضح في الرسم التوضيحي 3. تعتبر هذه الليبيدات ضرورية لصحة البشرة فهي تخلق حاجز وقائي من فقدان السوائل فيحافظ على رطوبة البشرة وبحال فقدان هذه الليبيدات قد تصبح البشرة جافة وخشنة. كما وتعتبر الطبقة المتقرنة موطن لمسام الغدد العرقية وفتحات الغدد الدهنية.



رسم توضيحي 3 الطبقة المتقرنة السطحية في البشرة

كما ويغطي الطبقة المتقرنة فيلم من مستحلب ماء/ زيت يدعى **الفيلم الواقي الرقيق Hydrolipid Film** المتشكل من إفرازات الغدد العرقية (الطور المائي) ومزيج من مفرزات الغدد الدهنية والدسم (الطور الزيتي) أما العامل الاستحلابي مكون من الكوليسترول والفوسفوليبيدات وأسترات الحموض الدسمة. وهو يساعد بالمحافظة على بشرة ناعمة ويعمل كحاجز إضافي في مواجهة البكتيريا والفطريات.

يمنح هذا الغطاء الحمضي الواقي الجلد الصحي درجة باهاء حمضية والتي تتراوح مابين 5.4 – 5.9 والتي تعتبر البيئة المثالية للبكتيريا المفيدة المعروفة باسم فلورا الجلد لتنمو، وللقضاء على البكتيريا الضارة ووسط مناسب لعمل الأنزيمات المسؤولة عن عملية التقشير.

الأدمة وهي الطبقة المتوسطة السميكة ولكن المرنة والمتماسكة من الجلد والتي تتكون من طبقتين:

الطبقة السفلية أو الطبقة الشبكية: سميكة وعميقة تشكل 5/4 من الأدمة لها حدودا" سائلة مع الطبقة تحت الأدمة.

الطبقة العليا أو الطبقة الحليمية: تشكل 5/1 من الأدمة لها حدودا" تشبه الموجات مع البشرة.

يعتبر الكولاجين والإيلاستين المكونات الأساسية للأدمة المتواجدة ضمن الأنسجة الضامة والتي تعطيها المتانة و المرونة. و هي المكونات الحيوية للجلد الصحي و الشاب. هذه الألياف مضمنة في مادة تشبه الهلام و الذي يحتوي على الماء و عناصر أخرى كحمض الهيالورونيك الذي يتمتع بقدرة عالية على تثبيت جزيئات الماء و بالتالي المحافظة على قوام (حجم) الجلد. تؤثر أنماط الحياة والعوامل الخارجية مثل الشمس والتغيرات في درجات الحرارة على مستويات الكولاجين والإيلاستين وعلى بنية المادة المحيطة ومع تقدمنا في العمر، يتباطأ إنتاجنا الطبيعي من الكولاجين والإيلاستين وتقل قدرة الجلد على منع فقدان الماء فتظهر التجاعيد.

تعتبر الأدمة غنية بالأوعية الدموية وبالإضافة لكونها موطن للغدد العرقية والدهنية والأوعية اللمفاوية والمستقبلات الحسية والجريبات الشعرية المسؤولة عن تجدد الشعرة.

تحت الأدمة وهي الطبقة الأعمق من الجلد وتتكون أساسا" من:

- الخلايا الدهنية (الخلايا الشحمية) تجمع معا" في مجموعات تشبه الوسادة
- ألياف الكولاجين الخاصة التي تثبت الخلايا الدسمة مع بعضها ضمن نسيج ضام رخو.
- الأوعية الدموية.

وظيفة الجلد:

يعتبر الجلد خط الدفاع الأول لجسم الإنسان باعتبار الجلد السليم حاجز يفصل داخل الجسم عن العالم الخارجي، أشكال **الحماية** التي يقدمها الجلد:

- من البرد والحرارة وفقدان السوائل والأشعة والضربات أو الصدمات:

الطبقة القرنية تلعب دور رئيسي في حماية الجسم من عوامل البيئة المختلفة كونها الطبقة الخارجية من الجلد حيث تشكل حاجز مع الوسط الخارجي بالإضافة للحد من فقدان السوائل من البشرة.

عند التعرض للأشعة فوق البنفسجية UVA وUVB فإن الجلد يحمي نفسه **بزيادة إنتاج صباغ الميلانين** الذي يملك القدرة على امتصاص و تبديد هذه الأشعة بالإضافة لحاجز البروتين في الطبقة القرنية.

كما وأن الخلايا الشحمية (**الوسادة الشحمية**) في الطبقة تحت الأدمة تشكل عزل عن البرودة والحرارة بالإضافة لامتصاص الصدمات وحماية النسيج العضلي.

كما وأن **الأدمة بقوامها السميك الهلامي** تساعد في تهدئة الصدمات.

- من المواد الكيميائية:

تساعد القدرة العازلة للفيلم الواقي الرقيق بالإضافة لقدرته الدارئة الحمضية على حماية الجسم من المواد الكيميائية القلوية الضارة.

- من البكتيريا والفيروسات:

تشكل الطبقة القرنية والغطاء الحمضي الواقي حاجز الدفاع الأول ضد البكتيريا والفيروسات وبحال القدرة على تجاوز هذا الحاجز فإن نظام المناعة لدى الجلد يتفعّل.

بالإضافة للحماية يقوم الجلد بالعديد من الأدوار الأخرى الضرورية لصحتنا:

تنظيم درجة حرارة الجسم: من خلال تعرق الجلد لتبريد الجسم وانقباض الأوعية الدموية في الأدمة لحفظ الحرارة.

السيطرة على الإحساس: وجود النهايات العصبية في الجلد يجعله حساس للضغط واللمس والألم ودرجة الحرارة.

القدرة الذاتية على التجدد تمنحه القدرة على ترميم الجروح

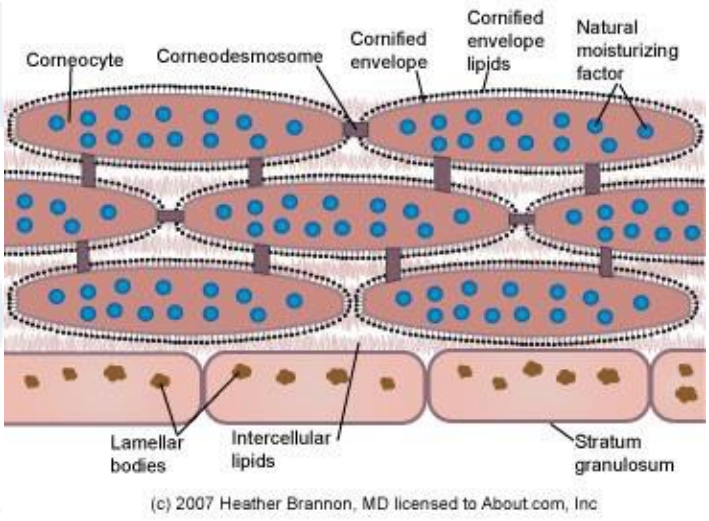
مصدر للغذاء: حيث تعمل الخلايا الدسمة الموجودة في الطبقة تحت الأدمة كوحدات تخزين مهمة للعناصر الغذائية التي عند الحاجة يتم نقلها عبر الأوعية الدموية إلى المكان المطلوب بالإضافة لكونها **مصدر للطاقة** بكون الخلايا الشحمية تحت الأدمة تشكل 85% من احتياطي الشحوم في الجسم.

الامتصاص عبر الجلد

يوجد طريقين أساسيين لامتصاص الأدوية المطبقة من خلال الشكل الصيدلاني المناسب عبر الجلد: طريق المرور بواسطة ملحقات الجلد وطريق مرور عبر البشرة (فوق الأدمة).

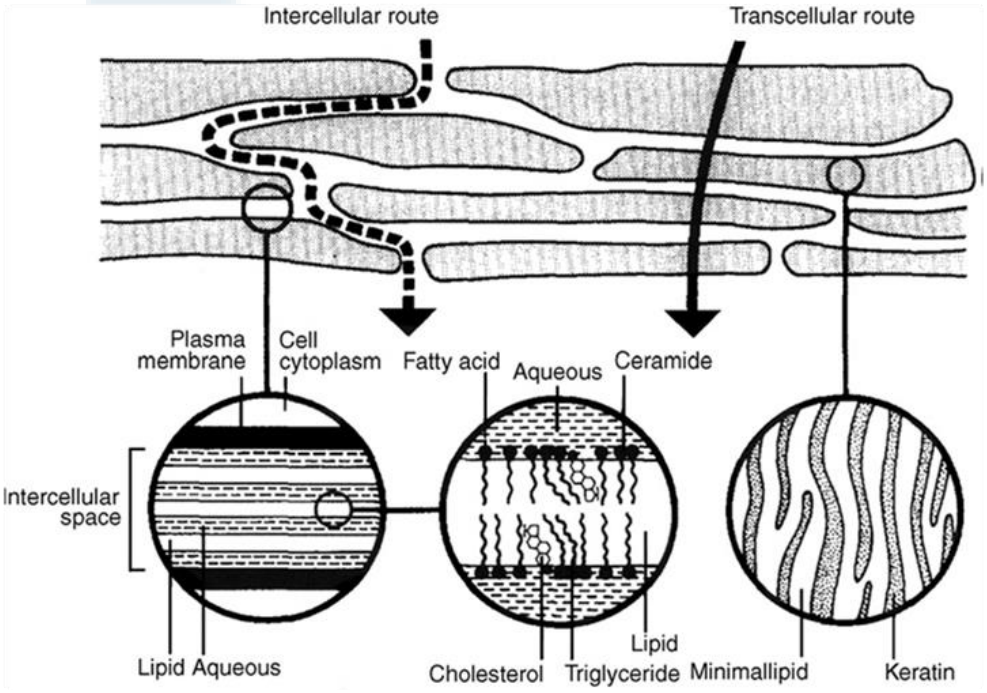
التحويلة shunt route أو مايطلق على طريق المرور بواسطة ملحقات الجلد كالغدد العرقية والجريبات الشعرية ومايتعلق بها من غدد دهنية، وتشغل هذه الطرق فقط نسبة بين 0.1 – 1% من المساحة المتاحة للامتصاص وتعتبر مساحة صغيرة تجعل منها **طرق ثانوية** لمرور الأدوية عبرها.

تتمتع الطبقة السطحية من البشرة (الطبقة المتقرنة) بطبيعة في تركيبها تجعلها غير نفوذه للعديد من الأدوية المحتمل تطبيقها جلديا"خاصة ذات الخصائص المحبة للماء أو الجزيئات الضحمة، مما يدعو لمساهمة الطبقة المتقرنة في الحد من معدل الامتصاص أو المرور عبر الجلد، حيث تعتبر الحاجز الأساسي في اختراق الأدوية للجلد. يمكن تمثيل تركيب الطبقة المتقرنة بالحائط المكون من القرميد وبينه الملاط Brick and Mortar Model (كما هو موضح بالرسم التوضيحي 1) يأخذ دور القرميد الخلايا الكيراتينية المميهة الموجودة في الطلاء الممثل لليبيدات البشرة (المشكلة لحوالي 10 – 30 % من حجم الطبقة المتقرنة) والتي تعتبر من أهم مكوناتها: السيراميدات والحموض الدسمة والكوليسترول واسترات الكوليسترول.



رسم توضيحي 1 الطبقة المتقرنة (تمثيل جدار القرميد والملاط)

يعتبر المرور عبر الطبقة المتقرنة السليمة أو مايطلق عليه **المرور عبر فوق الأدمة** ب**الطريق الرئيسي** لمرور الأدوية. وتتضمن هذه الطريق نوعين من الطرق الفرعية Micropathways لنفوذية الأدوية إما بين الخلايا Intercellular route أو عبر الخلايا Transcellular route (رسم توضيحي 2).



رسم توضيحي 2 طرق مرور الأدوية عبر الطبقة المتقرنة

المسار بين الخلايا وهو طريق متواصل لكنه متعرج على طول السلاسل الهيدروكربونية من ليبيدات الطبقة المتقرنة. ويتم اتباع هذه الطريق على الأرجح من قبل الأدوية المحبة للدسم بطبيعتها. بينما **المسار عبر الخلايا** يكون من خلال الخلايا الكيراتينية ثم عبر طبقات الليبيدات، في الغالب تتبع هذه الطريق الأدوية المحبة للماء. ومع ذلك ناقشت بعض الدراسات الامتصاص المحتمل عبر الخلايا ولكن على طول الرأس المحب للماء لليبيدات، ممايجعل المسار بين الخلايا وخاصة ليبيدات هذه الطبقة بتركيبها الكيميائي يلعب دور رئيسي في مرور معظم الأدوية.

العوامل المؤثرة على امتصاص الأدوية:

إن العوامل المحددة لمرور الأدوية عبر الطرق الموضحة سابقا" لا تتمثل فقط **بوظيفة الجلد وخصائصه** كحاجز انتقائي للمواد العابرة خلاله (خاصة النفوذية عبر الطبقة المتقرنة) بل هي عملية معقدة وتعتمد أيضا" من جهة أخرى على **الخصائص الفيزيوكيميائية للأدوية المطبقة وسواغاتها وللجلد**.

كخطوة أولى لابد من انحلال الدواء الصلب في السواغ الحامل له ومن ثم نفوذه Diffusion إلى السطح المتشكل بين السواغ والطبقة المتقرنة. ليعقب ذلك نفوذية الدواء passively diffusion تباعا" من حامله وليبدأ التوزع خلال الطبقة المتقرنة ومنه إلى النسج الحية في البشرة والأدمة. في الأدمة قد تدخل أجزاء من المادة الفعالة الدوران الجهازي من خلال امتصاصها عبر الأوعية الدموية الدقيقة المتوضعة في الأدمة.

- **حالة الجلد:**

فيما إذا كان الجلد سليماً أيّ كل طبقاته موجودة، أو مصاب تم فقد طبقة من طبقاته أو أكثر، ففي حالة الجروح أو الحروق التي تؤدي إلى تخريب في الطبقة المتقرّنة يجب الحذر فإن معدل امتصاص الأدويةقد يزداد وبالتالي قد نصل للتراكيز السمّيّة.

- **نمط الجلد:**

هناك ثلاث أنماط من الجلد إما الجاف أو الدهني (تعتبر حالتان مرضيتان) والحالة الطبيعية هي النمط الوسط بينهما. فالبشرة الدهنية التي تحوي نسبة عالية من الدسم لها عدة مشاكل منها حب الشباب والرؤوس السوداء وفي هذا النمط يجب تجنب استعمال سواغات ذات أساس دسم أو زيتي. أما بحالة البشرة الجافة حيث تظهر أعراض الشيخوخة باكرا" (ظهور التجاعيد) لابد من ترطيبها وتغذيتها بشكل دائم.

- **الإماهة:**

تؤدي إماهة (حجز الماء الموجود مسبقا" داخل الطبقات السطحية من الجلد) وخاصة الطبقة المتقرنة إلى انتباج الأنسجة وبالتالي توسع المسامات والقنيات التي تمر من خلالها الأدوية ممايسهل مرورها إلى الطبقات الأعمق. ويمكن أن يتم الوصول للإماهة بطرائق مختلفة كاستخدام ضماد جلدي محكم يمنع الماء الموجود في البشرة من التبخر أو بتطبيق سواغات دسمة (مراهم محبة للدسم) أو أسس استحلابية أو استخدام مواد جاذبة للماء كالغليسرول والسوربيتول التي تحوي وظائف غولية OH ترتبط مع الماء الموجود في الجلد بروابط هيدروجينية وتحميه من التبخر.
تنويه: تطبيق مواد دسمة مثلا" كالفازلين تعمل كضماد كتيم يسهم في الإماهة ويحفظ الماء الموجود في الجلد، ولكن الأشخاص ذوي البشرة الجافّة بالأصل كمية الماء لديهم قليلة جداً فهذه السواغات لا تقوم بإماهة كافية ولا تعمل كمطري عند هؤلاء الأشخاص.

- **درجة حرارة الجلد:**

يؤدي ارتفاع درجة الحرارة إلى نقصان لزوجة المفرزات الدهنية وسهولة امتزاج المواد الدوائية وبالتالي زيادة الامتصاص عبر الجلد.

- **سماكة الطبقة الحاجزية المتقرنة:**

نفوذية مادة دوائية محددة تختلف في مناطق محددة من الجلد من شخص لأخر وبالإضافة لاختلافها بين المناطق الأكثر نفوذية والأقل نفوذية عند الشخص الواحد. هذه الاختلافات ترتبط بالإضافة لمقاومة العبور الأساسية عبر الطبقة المتقرنة بالإضافة إلى السماكة الكلية للمنطقة.

- **درجة الحموضة:**

إذا كانت المادة الدوائية قابلة للتأين فإن درجة الحموضة pHو معامل التشرد الخاص pKa بالحمض أو الأساس الضعيف (المادة الدوائية) هما من سيحددان تراكيز الجزيئات المتأينة وغير المتأينة من المادة والتي ستؤثر على قيمة معامل التوزع. علما" بأن الجزيئات المتأينة تمر بسرعة أقل من سرعة الجزيئات الغير متأينة عبر الطبقة المتقرنة.

- **شروط التطبيق:**

إن الزيادة في تركيز المواد الفعالة أو الإطالة في فترة التطبيق تؤدي إلى زيادة الاختراق عبر الجلد.

- **الخصائص الفيزيوكيميائية للمادة الفعالة** والصفات *المثالية للمادة الفعالة العابرة عبر الجلد:*

1. الوزن الجزيئي: حيث يتناسب الامتصاص عكسا" مع الوزن الجزيئي. حيث تعبر الجزيئات ذات الوزن المنخفض بسهولة أكبر من الجزيئات ذات الوزن المرتفع. فيفضل **وزن جزيئي منخفض أقل من 500 Da** إلا أن المواد ذات الوزن الأكبر ممكننا بحالة جرعة منخفضة.
2. مواصفة **انحلالية المادة الفعالة بشكل كاف** في كل من الماء والدسم.
3. أن يتمتع **بمعامل توزع logP متوازن يتراوح بين القيمتين 1 و3.**

قيمة logP القريب من الواحد لمادة محددة يعني امتلاك المادة على مجموعات محبة للماء وللدسم بنفس الدرجة أي توزع المادة في الماء مساو لتوزعه في الدسم وبالتالي خيارات أوسع لعبورها عبر الجلد.

السواغات المستخدمة في الأشكال الصيدلانية الجلدية (نصف الصلبة)

تصنف الأشكال الصيدلانية الجلدية وفق قوامها إلى أشكال صيدلانية سائلة أو صلبة أو نصف صلبة أو غازية. إن الأشكال الصيدلانية الجلدية نصف الصلبة كالمراهم التقليدية (Ointments) والمعاجين (Pastes) و الكريمات (Creams) و الهلامات (Gels) معدة للتطبيق الموضعي. يمكن أن تطبق على الجلد والأغشية المخاطية، حيث تطبق على سطح العين أو أنفيا"، أو مهبليا" أو عن طريق المستقيم. وتستعمل في معظم الأحوال من أجل التأثيرات العلاجية للمواد التي تحويها

(أغراض دوائية). يمكن للمراهم أن تكون غير دوائية ذات تأثيرات فيزيائية كواقيات شمسية أو مطريات.

❖ المراهم Ointments

تعرف المراهم أنها أشكال صيدلانية نصف صلبة معدة للاستعمال الخارجي، وهي من الأشكال الصيدلانية التقليدية التي مازالت محافظة على أهميتها في الطب الحديث وتستعمل للأغراض التالية:

- كغطاء واقي على الجلد أو المخاطية الجلدية بغية العزل عن الوسط الخارجي
- كمطري
- كحامل للمواد الدوائية وتسمى في هذه الحالة بالمراهم الطبية

تتألف المراهم الطبية بشكل عام من مواد دوائية (معلقة أو منحلة) وأساس مرهمي يشكل المقدار الأعظمي من المرهم. تصنف السواغات (الأسس) المستخدمة في تحضير المراهم وفقا" لمعايير تعتمد على تركيبها والمواصفات الفيزيوكيميائية أو على حسب نوع الجلد المعالج أو حسب القدرة الاختراقية أو تبعا" لمكان تأثير الأدوية.

إلا أن الأسس المرهمية على اختلاف تركيبها وطبيعتها يجب أن تحقق أكبر عدد من الصفات التي يملكها **الأساس المثالي للمراهم** وهي: (للإطلاع)

- يجب أن يبدي الأساس المرهمي خاصة مرهمية جيدة
- يجب أن يكون مناسب للأدوية الشائعة الموصوفة
- يجب أن لا يتغير بتأثير الهواء و النور و العوامل الأخرى
- يجب أن لا يتفاعل و لا يتنافر مع العناصر الدوائية الداخلة في المرهم
- يجب أن يكون عديم التأثير الدوائي و إن كان له بعض الخصائص الدوائية يجب أن تكون محددة مسبقا"
- يجب أن يوافق الغرض من استخدامه إما جيد الامتصاص من الجلد أو على العكس يبقى على الجلد كغطاء واق أو مؤخر لامتصاص الدواء
- يجب أن لا يخرش الجلد و أن لا يستدعي تفاعلات تحسسية
- يجب أن لا يجف و يفقد ماءه بسهولة و أن لا يكون مجففا" للجلد إلا إذا كان الغرض الدوائي منه يستدعي ذلك
- يجب أن لا يكون دهني الملمس
- يجب أن يكون قابل لامتصاص الماء
- يجب أن يكون سهل الغسل بالماء و الصابون أو دونه
- يجب أن يكون معتدل الدهنية
- يجب أن يكون معتدل التفاعل PH نحو 6 – 7
- يجب أن يكون سهل التحضير، رخيص الثمن

تقسم الأسس المرهمية حسب دستور الأدوية الأمريكية إلى أربع مجموعات مذكورة تباعا" في الأسفل وذلك **اعتمادا" على حسب العلاقة مع الماء** نظرا" لدوره في تحرر و امتصاص المواد الدوائية، فهي إما نفورة من الماء أو ميالة نحو الماء أو ثنائية الميل و التي تكون على الشكل التالي:

1. الأسس الزيتية Oleaginous Bases

تتصف (بشكل عام) بمايلي:

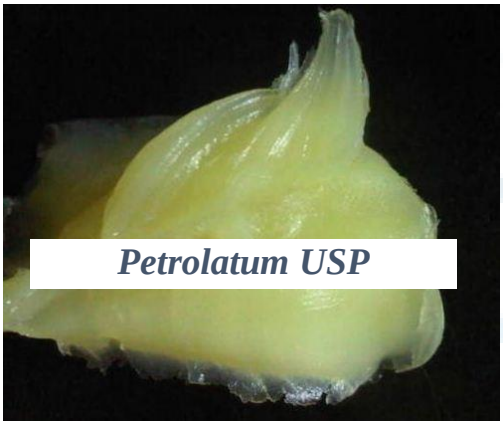
1. لا مائية وذات ملمس دهني
2. تحافظ على رطوبة الجلد من خلال منع تطاير وتبخر الماء من طبقاته حيث تغطي سطح الجلد كضمادة عازلة تبقى لفترة زمنية طويلة دون أن تؤدي إلى جفافه
3. صعبة الغسل لعدم قابليتها للامتزاج بالماء
4. يمكن إدخال الماء أو المحضرات المائية فيها بكميات قليلة ولكن بصعوبة
5. غير مخرشة وغير فعالة ورخيصة الثمن
6. تستخدم كواقيات Protectants أو مطريات Emollients أو كسواغات لأدوية تتخرب بالماء Hydrolysable drugs.

7. تضم بشكل رئيسي:

✓ **الفحوم الهيدروكربونية:Hydrocarbons Bases**

وهي بأغلبها مشتقات نفطية وتعتبر من **أبطأ الأسس المرهمية نفوذا" عبر الجلد** من أهمها:

- الفازلين (الفازلين الأصفر) Petrolatum USP
- الفازلين الأبيض White Petrolatum USP
- المرهم الأصفر Yellow Ointment USP



Petrolatum USP

White Petrolatum USP

صيغة المرهم الأصفر لتحضير 1000 غرام:

شمع أصفر (من قرص عسل النحل)	50g	Yellow wax
فازلين	950g	Petrolatum

(يحضر بصهر الشمع الأصفر على حمام مائي يضاف له الفازلين حتى الحصول على مزيج متجانس يبرد و يحرك باستمرار حتى التجمد و يسمى بالمرهم البسيط في الدستور الأميركي و له لزوجة أعلى قليلا من الفازلين)

شمع العسل الأصفر الطبيعي

- المرهم الأبيض White Ointment USP

صيغة المرهم الأبيض لتحضير 1000 غرام:

شمع أبيض (الشمع الأصفر المبيض و المنقى)	50g	Bleached and purified Yellow wax
فازلين أبيض	950g	White Petrolatum

يحضر بنفس طريقة المرهم الأصفر المذكورة أعلاه.

- الفازلين السائل أو البارافين السائل Liquid Petrolatum or Paraffin Oil (B.P.)

يستعمل كعامل مذيب عندما يراد إدخال المواد الصلبة في الاساس أو كعامل معلق و منعم Levigatting Agent بحال توزيع الأدوية غير المنحلة و تنعيمها قبل ادخالها الأساس و كما يمزج مع الفازلين لتقليل لزوجيته.

- البارافين الصلب أو شمع البارافين Paraffin wax or Hard Paraffin

يستعمل بهدف رفع درجة انصهار المرهم وزيادة صلابته خاصة في البلدان المدارية أو في المراهم الحاوية على مقادير زائدة من المواد الدوائية السائلة.

✓ بالإضافة للفحوم الهيدروجينية: الغليسريدات الطبيعية والزيوت النباتية ويدخل إن لزم الأمر معها الشموع الحيوانية أو النباتية، استرات الحموض الدسمة مثل ميريستات وبالميتات الإيزوبروبيل التي تتميز عن الهيدروكربونات بقدرتها الاختراقية الكبيرة.

8. من الأسس المرهمية الدسمة الكارهة للماء تحضر المراهم الدسمة الكارهة للماء: كما في المستحضرات الحاوية على مضادات حيوية تستعمل للمعالجة الموضعية حيث تشكل على الجلد طبقة محكمة (كمرهم النيومايسين والباسيتراسين B.P. 1973) يستخدم سواغ من الفازلين الأبيض و البارافين السائل.

2. الأسس الممتصة للماء Absorption Bases

تتصف بأنها:

- وهي أسس زيتية ممزوجة مع أحد المواد ثنائية الميل والتي تمتص الماء (مادة فعالة سطحيا" نمط ماء في زيت) Oleaginous base + w/o Surfactant

https://manara.edu.sy/

- تتصف بأنها أسس لامائية بالأساس لكنها محبة للماء فهي تملك قدرة على امتصاص عدة أمثال وزنها من الماء مشكلة أساسا" مرهميا" بقوام مناسب وهذا سبب تسميتها بالأسس الممتصة.
- إجمالا" لا يمكن إزالة الأسس الممتصة بسهولة عن الجلد بغسلها بالماء لأن الطور الخارجي زيتي للمستحلب المتشكل.
- أسس غير منحلة بالماء
- تستخدم هذه الأسس: كمطريات وكعوامل صيدلانية مساعدة في إدخال أي تضمين حجوم صغيرة من المحاليل المائية إلى أسس الفحوم الهيدروجينية الزيتية وسواغات لأدوية غير متخربة بالماء.
- من أمثلتها: الفازلين المحب للماءHydrophilic Petrolatum ، اللانولين اللامائيAnhydrous Lanolin، مرهم البارافين المحب للماء

الفازلين المحب للماء حسب USP تحضيرة 1000 غرام:

Cholesterol	**30 g**
Stearyl alcohol	**30 g**
White wax	**80 g**
White petrolatum	**860 g**

هذا المرهم يمتص 30% من وزنه ماء (يحضر بصهر الغول الستيريلي والشمع الأبيض والفازلين الأبيض معاً على حمام مائي ثم يضاف الكوليسترول ويمهك حتى تمام الانحلال. يبعد عن الحمام ويتابع المهك حتى يتهلم المزيج ويتجانس.)

3. الأسس المرهمية المستحلبة

3.1. أسس استحلابية ماء في زيت:

- محبة للماء قادرة على امتصاصه وهي غير غسولة بالماء فالطور الخارجي زيتي.
- تستخدم كأسس مطرية ومرطبة، وفي الكريمات المستخدمة لتنظيف البشرة Cleansing Creams، وكسواغات لمواد فعالة صلبة وسائلة وأدوية غير متخربة بالماء.
- من أمثلتها: كولد كريم Cold Cream، اللانولين المائي Hydrous Lanolin، Rose water ointment، Hydrocream™، Nivea®

100 غ كولد كريم U.S.P.:

أبيض البال	12.5 غ
شمع أبيض	12.5 غ
بارافين سائل	56 غ
بورات الصوديوم	0.5 غ
ماء	19 غ

Cold Cream

التحضير: تصهر الشموع على حمام مائي للدرجة 70، يحل البوراكس في الماء ويسخن للدرجة 70 ثم يضاف الطور المائي على الطور الزيتي مع التحريك الشديد في البداية، ثم بعد إضافة كامل الطور المائي يستمر التحريك البطيء حتى حرارة 55 ثم يضاف العطر. نجانس مع استمرار التبريد والتحريك البطيء.

3.2. أسس استحلابية زيت في ماء:

- عبارة عن مستحلبات زيت في ماء تشبه بمظهرها الكريمات
- ذات طور خارجي مائي (عادة يستعمل الماء) فهي سهلة الغسل بالماء وتسمى غالبا" بالأسس المرهمية الغسولة بالماء لكنها غير منحلة بالماء
- يمكن تمديدها تخفيفها بالماء أو بالمحاليل المائية.
- تدعى بالأسس المتلاشية إذ تختفي عند التطبيق.
- ذات طور داخلي زيتي يكون واحد أو أكثر من المواد التالية: الفازلين – الحموض الدسمة – الأغوال الدسمة – الشموع الدسمة – الاسترات
- سهلة التجفاف لذلك تتضمن عادة مواد مرطبة أهمها: الغليسيرول والبروبيلين غليكول والسوربيتول
- احتوائها على كمية من الماء تجعلها خاضعة للتخرب بالعضويات الدقيقة التي تنمو عليها لذلك لابد من إضافة مواد حافظة تقي المستحضر من فعالية العضويات الدقيقة ومن فعالية التخرب الذاتي
- تصنف الأسس الاستحلابية الغسولة بالماء حسب نوع العامل الاستحلابي المستخدم:

✓ ذات عوامل استحلابية شرسبية Anionic emulsifier agents

مثال: Emulsifying ointment B.P.

✓ ذات عوامل استحلابية شرجبية Cationic emulsifier agents

مثال: كريم السيترميد Cetrimide emulsifiying ointment B.P.

✓ ذات عوامل استحلابية غير متشردة Non-ionic emulsifier agents

مثال: Cetomacrogol emulsifying ointment B.P.

المرهم المحب للماء 1000 غرام Hydrophilic ointment USP

Methylparaben	0.25g
Propylparaben	0.15g
Sodium lauryl sulfate	10g
Propylene glycol	120g
Stearyl alcohol	250g
White petrolatum	250g
Purified water	370g

يصهر الغول الستياريلي و الفازلين معا عند حوالي 75 درجة. تحل العوامل الأخرى الذوابة بالماء في الماء المنقى و تضاف مع التحريك حتى يتجمد المزيج.

إن الصوديوم لوريل سلفات هو العامل الاستحلابي و يشكل مع الغول الستياريلي و الفازلين الأبيض الطور الزيتي للمستحلب بينما تشكل بقية المكونات الطور المائي، أما المثيل بارابين و البروبيل بارابين فهي مواد حافظة.

خصائص الأسس المستحلبة من نمط ماء في زيت و الأسس المستحلبة من نمط زيت في ماء:

أسس مستحلبة ماء/زيت	أسس مستحلبة زيت/ماء
طور خارجي زيتي	طور خارجي مائي
تمتص الماء بكمية محددة	تمتص الماء
غير غسولة	غسولة بالماء
غير منحلة بالماء	غير منحلة بالماء
دهنية الملمس	الماء طور خارجي ولا تزال دهنية الملمس

4. الأسس المنحلة بالماء Water soluble bases

- تحوي فقط على مواد منحلة بالماء ولا تحوي أبدا" على مواد دسمة أو دهنية.
- كونها منحلة بالماء فهي سهلة الغسل والإزالة بالماء.

- تتميز بقدرة عالية على امتصاص الماء مما يجعلها تسبب جفاف الجلد عند التطبيق وبالتالي تعد مضاد استطباب في التهابات الجلد الاحتقانية (الأكزيما – داء الصدفية الحاد – بعض أنواع حب الشباب)
- غير دهنية – غير انسدادية لا تشكل طبقة كتيمة – خالية من الليبيدات
- تأثيره ضعيف في الاختراق عبر الجلد للعديد من المواد الدوائية
- من أشهرها أسس بولي اتيلين غليكول PEG تدعى تجاريا" Macrogols وهو عبارة عن بوليمير وله عدة أوزان جزيئية:

سائل لزج	Macrogols 200 – 300 - 400
نصف صلب	Macrogols 1500
صلب شمعي	Macrogols 1540 – 3000 – 4000 - 6000

- لتصنيع أسس مرهمية أو تحاميل تحوي PEG يجب أن نستخدم نوعين على الأقل صلب و سائل للحصول على القوام المناسب و درجة الانصهار المطلوبة و التأثير المطلوب.

مثال: حسب الدستور الأمريكي فإن 1000 غ من مرهم PEG هو عبارة عن:

400 g	PEG 4000 صلب
600 g	PEG 400 سائل

- تمتلك خصائص جيدة كمحلات (خاصة السائل منها) حيث تستخدم كمحل لبعض الأدوية الجلدية المنحلة بالماء مثل : Salicylic acid, sulfonamides, sulfur

حسب Lane and Blank تصنف السواغات استنادا" للفعالية التي تؤديها على سطح الجلد إلى:

1. السواغات التي تفعل كأمزجة مائية:

- الماء
- الغسولات المعلقة مثل الماء مع أكسيد الزنك
- الهلاميات الغروية محبة الماء مثل غروية البنتونيت.

2. السواغات التي تفعل كالزيت:

- زيت غير مزوج بالماء مثل زيت الزيتون و زيت الفازلين و شحم الخنزير
- زيت مزوج بالماء مثل شحم الصوف اللامائي
- مستحلب زيت في ماء مثل الكريمات المتلاشية Vanishing creams
- مستحلب ماء في زيت مثل كولد كريم و اللانولين المائي
- المعاجين Pastes

3. السواغات التي تفعل كالمساحيق:

- مساحيق محبة للماء مثل النشا
- مساحيق كارهة للماء مثل التالك و أكسيد الزنك

4. السواغات التي تفعل كالمحلات العضوية: كالأسيتون و الغول

حسب نمط الجلد تصنف السواغات الداخلة بتركيب المراهم :

1. الجلد الجاف: يتميز بأنه هش مساماته ضيقة يبدي تأثير سريع و حساسية عند التعرض للبرودة و الحرارة حيث يتلون الجلد بلون أحمر قان، يكون جفاف الجلد ناتج عن سببين أساسيين: نقص الماء أو نقص الدسم الطبيعية.

لذلك يفضل استخدام سواغات قادرة على: حماية الجلد الهش وإعادة إماهة الجلد وانتظام درجة الحموضة ومحبة للماء.

أي أن معالجة هذا النوع من الجلد يتطلب استخدام سواغات:

- قادرة على ترطيب النسج العميقة كالأسس الاستحلابية المخترقة الحاوية مواد مرطبة
- أن تكون قادرة على تنظيم التوازن الدهني مثل اللانولين و مشتقاته كمواد دسمة محبة للماء.

2. الجلد الدسم: سميك شاحب اللون مغطى غالبا" بنقاط سوداء أو بثور و يبدي لمعانا" و مسامات متوسعة بشدة. يعود المظهر الدسم الزيتي لهذا الجلد إلى: اضطراب في استقلاب الدسم، أو انسداد المسامات التي تمنع خروج المفرزات الدهنية أو اضطراب هرموني وخاصة عند الذكور ناتج عن زيادة إفراز التستوستيرون والذي يؤدي إلى زيادة إفراز الدهن و بالتالي تشكل حب الشباب.

معالجة هذا النوع من الجلد تتطلب استخدام سواغات:

- منخفضة الدسم و المكونة من أسس محبة للماء بشدة مثل البروبلين الغليكول و السوربيتول
- كريمات ذات طور خارجي مائي
- تجنب استعمال مراهم أو مواد دسمة كارهة للماء

تصنف السواغات أيضا"حسب القدرة الاختراقية (حسب مكان التأثير الدوائي المراد الوصول له) والذي اعتمده أولا" العالم Goodman:

1. المراهم الجلدية المخصصة للبشرة أو ذات التأثير السطحي:

تستخدم للتأثير في سطح الجلد (في المكان الذي تطبق فيه) ، وتستخدم في معالجة بعض الإصابات فوق الأدمة. مثال على ذلك :مراهم المضادات الحيوية.

فالسواغات المستخدمة في هذا النموذج يجب أن تعطي المواصفات التالية:

- قادرة على توزيع المادة الفعالة على السطح فوق الادمة والتخلي عنها بسهولة عندما تكون فوق الأدمة متقرحة، كما ان عامل توزع الأدوية بين السواغ والوسط المائي لفوق الادمة يجب أن يكون لصالح الوسط المائي فوق الأدمة.
- لذا يحبذ استخدام سواغات محبة للدسم حيث تكون المادة الفعالة غير منحلة في السواغ، فإذا أردنا تحرر سريع لمادة محبة للماء نضعها في سواغ زيتي.
- قادرة على تطبيق فعل واقي كتيم وحامي لحفظ القروح من تماس الهواء والمواد الملونة.
- يجب أن تبدي خاصة التصاق جيدة مع طبقة فوق الأدمة حتى لو كانت نضحية.
- إن السواغات الأكثر استخداماً هي السواغات الدسمة غير المنحلة في الماء كالشموع من شمع البارافين والفازلين الأبيض (سواغات هيدروكربونية.)

2. المراهم الجلدية المخصصة للأدمة أو ذات التأثير الأدمي:

- إن دور هذه المستحضرات هو السماح للمواد الفعالة باجتياز الحاجز الجلدي (حاجز رين)وإيصالها لطبقة الأدمة كما في الحروق من الدرجة الثانية أو في مرض الجرب حيث لابد من إيصال الدواء إلى الطبقة القاعدية كالمراهم المضادة للهستامين والمضادة للحكة.
- إن سواغات هذه الزمرة تكون قادرة على التميع بسهولة بدرجة حرارة الجسم كالزيوت النباتية وشحم الخنزير واللانولين ومشتقاته وأمزجة من هذه المواد.

3. المراهم الجلدية المخصصة لطبقة تحت الأدمة (أو ذات تأثير جهازي)

- يجب أن تؤثر هذه المستحضرات في مكان ما من الجسم بعيداً عن مكان التطبيق وهي شبيهة جداً بالمستحضرات ذات التأثير الأدمي.
- تمتص هذه المستحضرات عن طريق الجلد وتطرح عن طريق الدوران العام.
- مثال عليها:

1. المراهم المطهرة للقصبات كالأوكاليبتول (وهو المادة الفعالة) ، تخترق الأدمة ليصل إلى الدوران العام عبر الأوعية الجلدية وينطرح عبر القصبات حيث يقوم بدوره كمطهر هذا في حال التراكيز القليلة أما اذا استخدم بتراكيز أعلى فيصبح مسكن لآلام المفاصل و الروماتيزم.
2. المراهم الحاوية على فينيل بوتازون وهو مسكن ألم
3. المراهم الحاوية على ألفا كيموتريسين (مضاد التهاب)أو مضادات تخثر.

- إن السواغات المخصصة لهذا النوع من المستحضرات يجب أن تطابق المعايير المطلوبة للسواغات المخترقة أي أنها يجب أن تنتقل بالمواد الدوائية الفعالة عبر الجلد أو ملحقاته

وتعبر بها الطبقة الحاجزية من الجلد ومن ثم تتخلى عنها في مستوى الأوعية الشعرية التي تروي الأدمة.

قاعدة مهمة لاختيار السواغ: للحصول على تأثير سريع للمادة نضعها في سواغ كارهة له. أما للحصول على تأثير مديد للمادة نضعها في سواغ محبة له. ففي حال حبها للسواغ ستبقى مرتبطة معه وستتحرر ببطء مما يعطيها تأثير مديد والعكس صحيح.

حسب هاري تصنف السواغات الجلدية حسب قابليتها الاختراقية:

شديدة الاختراق	كاللانولين وشحم الخنزير والكريمات من نمط ز/م التي موادها الدسمة من منشأ طبيعي وشمع النحل وأبيض البال.
متوسطة الاختراق	الزيوت النباتية :زيت الزيتون، زيت الأراشيد، زيت الأفوكادو. حيث أن الزيوت لوحدها متوسطة الاختراق لكن عند وضعها في الكريمات من نمط ز/م تصبح شديدة الاختراق. مستحلبات من نمط ز/م ذات الزيوت المعدنية :كزيت البارافين أو زيت السيليكون. مستحلبات من نمط م/ز ذات الدسم الحيوانية والنباتية
ضعيفة الاختراق	الزيوت المعدنية(زيت البارفين)والفازلين، ومستحلبات من نمط م/ز ذات الزيوت المعدنية

- **تصنف السواغات حسب الحالة المرضية للجلد:**

يختار الطبيب سواغات المستحضرات الجلدية تبعاً **لتطور الإصابة الجلدية(حادة، تحت حادة، مزمنة)** مع مراعاة حالة البشرة ونوع الجلد، وتبعاً **لبعض التأثيرات العلاجية المرغوبة** كالتأثير المنعش والتأثير المضاد للالتهاب المرتبط بخصائص السواغات.

❖ **الكريمات Creams**

- ✓ هي مستحضرات نصف صلبة متجانسة القوام
- ✓ هي مستحلبات بتركيبتها (إما مستحلب ماء في زيت؛ كالكريمات المطرية والكولد كريم أو مستحلب زيت في ماء؛ كريمات الأساس وكريمات اليدين والحلاقة والكريمات المختفية)

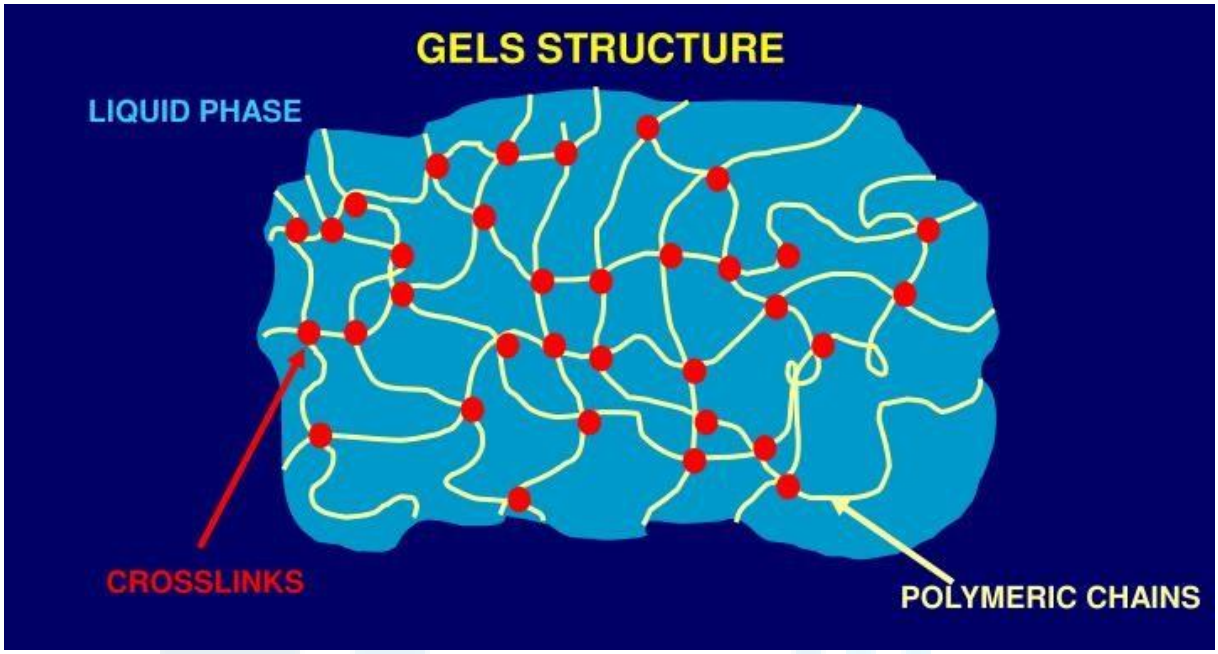
- ✓ معدة للتطبيق على الجلد والأغشية المخاطية لأغراض حماية Protective purposes أو أغراض علاجية أو وقائية، خاصة إذا كان التأثير الانسدادي أي تشكيل طبقة كتيمة غير ضروري.

❖ المعاجين Pastes

- ✓ هي مستحضرات نصف صلبة متجانسة القوام، مكونة من تراكيز عالية لا تقل عن 20% من مساحيق لمواد غير منحلة وإنما مبعثرة ضمن أساس مناسب.
- ✓ تعتبر المعاجين أقل دهنية وأكثر امتصاصية وقوام أكثر صلابة من المراهم لاحتوائها على هذه النسبة العالية من المساحيق.
- ✓ من أمثلتها معاجين أكسيد الزنك

❖ الهلاميات Gels

- ✓ هي مستحضرات نصف صلبة من جزئيات صغيرة أو كبيرة مبعثرة في سواغ مناسب و تأخذ قوام الجل بإضافة عامل مهلم.
- ✓ لا تجمع بين طورين غير مزوجين أي لا تخضع لألية استحلاب، المواد المدموجة أما محبة للماء في الجل المائي أو محبة للدسم في الجل الزيتي.
- ✓ العوامل المهلمة مسؤولة عن تماسك الجل، عند إضافة العوامل المهلمة (عادة تكون بوليمرات) إلى الطور السائل المستمر مائي أو زيتي تقوم البوليميرات بالتشابك فيما بينها وتسمى نقط التشابك بنقاط التصالب فتبني مايدعى الشبكة البوليميرية التي ترتبط مع جزيئات المحل والذي يتجلى لنا بزيادة اللزوجة والحصول على نظام متماسك. تتحرر المادة الدوائية المحتجزة ضمن الشبكة البوليميرية عند فك نقط التشابك وحصول تباعد بين سلاسل البوليمير.



✓ تصنف العوامل المهلمة Gelling Agents:

حسب المصدر إلى:

- طبيعية: الصمغ العربي، صمغ الكثيراء، الأغار، الكارجينان، الجيلاتين، النشاء، البنتونايت
- نصف صنعية أو صنعية:

✓ الكاربوبول

✓ مشتقات السيللوز أمثلة عليها:

Hypromellose HM

Avicel/ Micro Crystalline Cellulose MCC

Sodium Carboxy Methyl Cellolose Na CMC

Methyl Cellulose MC

✓ الفيغم (سيليكات الألمنيوم والمغنزيوم)

✓ لابونيت (سيليكات المغنزيوم الاصطناعية تنتج من تنقية الفيغم)

حسب نوع الهلامة التي تشكلها:

- هلامة مائية (أمثلتها كل ماذكر أعلاه من عوامل طبيعية وصنعية)

يتكون بشكل أساسي بنسبة 85 – 90% من ماء أو مزيج مائي كحولي ومن عوامل مهلمة.

يجب أن يكون خالي من النمو الجرثومي وذلك من خلال إضافة مواد حافظة (Methylparaben, Propylparaben, Chlorhexidine gluconate).

بعد التطبيق يعطي إحساسا" بالبرودة وذلك بسبب تبخر المحل فهو سهل التطبيق ويعطي رطوبة فورية.

من مساوئ الجل المائي أنه قد يسبب جفاف للجلد عند التطبيق لفترة طويلة فتستخدم العوامل المرطبة مثل الغليسيرول. وبعد التبخر بقايا البوليمير يمكن أن تسبب إحساس بالتقشر أو الالتصاق وخاصة عند استخدام عوامل مهلمة غير مناسبة.

- هلامة زيتية نحصل عليه من إضافة المواد المهلمة (كالشموع المجهرية التبلور، شمعات الألمنيوم، البنتون 38، الإيروزيل.) لزيت أو دسم سائل مثل السيليكا الغروية.

✓ مثال 1: هلامية البنتوتايت

بنتونايت	15 غرام
غليسرين	20 غرام
ماء مع مواد حافظة	حتى 100 مل

يمزج البنتونايت مع الغليسيرين ثم يضاف للمزيج كمية الماء

✓ مثال 2: هلامية الميتيل سيللوز

ميثيل سيللوز	5 غرام
غليسيرين	20 غرام
ماء مع مواد حافظة	حتى 100 مل

نسخن نصف كمية الماء حتى الغليان ثم نضيف عليه المواد الحافظة، نضيف الميتيل سيللوز بشكل رذاذ، وننتظر مدة ربع ساعة يضاف الغليسرين إلى كمية الماء المتبقية يُدخل المزيج الأخير في مبعثر الميتيل سيللوز ليتم تبريده في الثلاجة حتى الدرجة 4 + م مدة معينة. يخرج المزيج ليكون منتبج بشكل متجانس مشكلاً الهلامة المطلوبة

تحضير المستحضرات الجلدية

1. التحضير على مستوى الصيدلية أو المخبر:

❖ الطريقة الباردة أو طريقة الدمج Incorporation باستخدام الهاون أو صفيحة زجاجية:

لا نحتاج إلى صهر عندما تكون جميع مكونات الأساس المرهمي ذات قوام لين، حيث يحضر الأساس المرهمي بمزج مكوناته مع بعضها البعض حتى الحصول على مزيج متجانس باستخدام الهاون أو الصفيحة. إذا كانت المواد الدوائية مساحيق غير منحلة في الأساس المرهمي فإنها تنعم ثم تمزج مع القليل من الأساس المرهمي باستخدام الهاون أو الصفيحة ثم نتابع إضافة كامل الأساس بالتدريج أو يفضل تعليق المواد الدوائية بقليل من البارافين السائل للحصول على مرهم متجانس و ناعم. مثال: مرهم أوكسيد الزنك.

إدخال المواد الصلبة إلى الأساس المرهمي solid incorporation

1. عند تحضير المراهم يستخدم الصيدلاني ملوق Spatula من نوع ستانلس ستيل، ولكن في حال وجود تفاعل للمكونات مع معادن(كالأيودين، التانينات، العفص، أملاح الزئبق) يفضل عندها استخدام ملوق من المطاط الصلب أو أدوات بلورية

2.يفضل وضع الأسس المرهمية على جانب الصفيحة الزجاجية.

3.تنعم المساحيق وتوضع على الجانب الآخر.

4.يضاف جزء من المزيج السابق إلى جزء من الأسس المرهمية ويتم المزج حتى التجانس..

5.تكرر العملية حتى تمتزج جميع أجزاء المواد مع بعضها.

6.يتم تحريك ومزج أجزاء المرهم المحضر بواسطة الملوق وبشكل شامل ودقيق(أي لا ننسى الحواف.)

إدخال المحاليل المائية liquid incorporation

يجب الأخذ بعين الاعتبار طبيعة المرهم عند إضافة المواد السائلة أو المحاليل الدوائية إليه. إن المحاليل المائية تضاف بصعوبة إلى المراهم الزيتية الدسمة إلا إذا كانت كمية هذه المحاليل قليلة. الأسس المرهمية المحبة للماء والممتصة للماء هي الأنسب تماماً لامتصاص والامتزاج في المحاليل المائية. في حالة الأسس الكارهة للماء والتي تحتاج إلى إضافة محاليل مائية: يتم استبدال جزء من الأسس الكارهة للماء بأسس محبة للماء.

❖ طريقة الصهر Fusion Method:

هي المُستخدمة في أغلب الأحيان. إذا كانت الأسس المرهميّة تحوي زيوت وشموع لابدّ عندئذ من صهرها حسب درجة الانصهار. يتم الصهر ضمن جفنة من الستانلس ستيل أو البورسلان على

حمام مائي ساخن ثم تبريدها لدرجة 25 مئويّة مع المهك المستمر حتّى البرودة. نبدأ بصهر السواغات ذات درجة الانصهار الأعلى (الشموع ثم الفازلين واللّانولين ثم الزيوت).

تُحلّ المواد الفعالة في السواغ:

على البارد (كافور، فينول، زيوت عطريّة) حيث لا يُمكننا إضافة هذه المواد أثناء التسخين، وإنّما تُضاف بعد الانتهاء من التسخين والتبريد قليلاً أي عندما يبدأ الاستحلاب ويبدأ السائل بالتصلّب، وتحتاج بعد إضافتها لفترة بسيطة من التحريك.

على الساخن في السواغ المصهور (هرمونات، فينولات) ، ويجب ألّا تعطي عملية الانحلال على الساخن محاليل مشبعة بحيث لا تتبلور خلال عملية التبريد مما يُسيء لمواصفات المرهم.

إذا كان السواغ يحوي ضمن مكوّناته غليسرين أو ماء فتُحَل عندها المادة الفعّالة في المحل ويدخل المحلول إلى بقيّة السواغ، ويجب أن ننتبه إلى درجة الحرارة في حال وجود الغليسرين حيث يجب ألا ترتفع فوق ال 80 درجة مئوية.

الطريقة العامة لتحضير الكريمات

1. يُسخّن الطور المائي إلى75 درجة مئوية والطور الزيتي إلى70 درجة مئوية ، وتضاف العوامل الاستحلابيّة حسب انحلاليتها إلى الطور الموافق
2. يضاف الطور الداخلي إلى الخارجي أو بالمعاكس، مع الانتباه إلى أن الإضافة تتم على دفعة واحدة وعلى حمام مائي، كما يجب المهك بشدّة وباتجاه واحد مع عدم رفع يد الهاون أو الملوق. (ممكن استخدام الهاون و المدق الالكتروني كما في الصورة)
3. بعد 5 دقائق تُخفّف سرعة المهك إلى الوسط ويُرفَع المستحضر عن الحمام المائي مع الاستمرار بالمهك حتى يبرد بشكل تام.

2. التحضير على المستوى الصناعي:

يحتاج التحضير على المستوى الصناعي إلى:

- خزانات كبيرة (مازجات): مضاعفة الجدران تحوي على ماء ساخن أو زيت ساخن للحفاظ على درجة الحرارة في التسخين، أو قد تحوي سوائل باردة في حال تحضير المستحلبات بالبرودة. بعد صهر السواغات الشمعيّة تضاف لها المساحيق الناعمة ويتم مزجها داخل المعجان ذي الأذرع المروحيّة (دبل جاكيت) ، حيث تعمل هذه الأذرع على أخذ جميع المواد العالقة على الجدران والأطراف، بعد الانتهاء يتحرّر الناتج ضمن آلات مجانسة الأبعاد

- آلات مجانسة الأبعاد: مؤلّفة من كرات أو أسطوانات مصنوعة من المرمر أو الغرانيت أو الفولاذ أو البورسلان، تدور معاكسة لبعضها البعض ونتيجة الدوران تقوم بتنعيم الكريم أو المرهم. و هناك نوعين منها:

1. مجانسات ذات اسطوانات دوارة: مخصّصة لتنعيم المعاجين التي تحوي نسبة عالية من المساحيق (وهي الأكثر استخداماً في المصانع.)
2. مجانسات نموذج المطاحن الغرويدية: توضع بخزّان يحوي كرات تصطدم بالمستحضر المراد تنعيمه ثمّ يخرج بفعل قوّة الصدم عبر ثقوب ضيّقة جدّاً موجودة في بنية جدار الخزّان حيث أنّ الكميّة التي تخرج عبرها قليلة جدّاً. بسبب بطئها فهي لا تسمح بتنعيم كميات كبيرة من المساحيق لذلك غير مجدية صناعيا" وتستخدم على مستوى المخبر

بالنسبة للمساحيق المستخدمة في تحضير المراهم نحصل على الأبعاد المناسبة لها باستخدام مناخل هزازة متحركة.

❖ تعبئة المستحضرات نصف الصلبة:

تتم عادة تعبئة المستحضرات النصف الصلبة بعد تصنيعها مباشرة ضمن مرطبانات أو أنابيب أو محاقن أما المستحضرات العينية والأنفية والمهبلية والشرجية ضمن أنابيب أو محاقن. تصنع المرطبانات عادة من الزجاج أو البلاستيك وبشكل عاتم يسمح بحماية المركب من المؤثرات الخارجية. الأنابيب عادة تصنع من المعدن الألمنيوم أو من البلاستيك وهي أكثر انتشارا" لوزنها الخفيف وتوافقها مع معظم المواد المستعملة بالمقارنة مع المرطبانات. حيث تتم تعبئة ثلثي الأنبوب من أسفله ليختم بعدها ولا تتم التعبئة من طرف الغطاء.

❖ مراقبة المستحضرات الجلدية:

1. **فحص تجانس المحتوى**: يتم فحص توزع المادة الفعالة كيميائيا" من خلال معايرة المواد الفعالة والتأكد من مطابقتها للتركيز ويسمح ب 5 – 10% نظرا" لصعوبة استخلاص المواد الفعالة المبعثرة في السواغ.
فحص التجانس عيانيا" يتم بالعين المجردة بمد طبقة من المستحضر على صفيحة زجاجية بالاستعانة بالملوق ونرى تجانس ونعومة المرهم أو الكريم كدلك يستخدم المجهر للتأكد من نجاح عملية الاستحلاب وتجانس توزع القطيرات.

2. **فحص القساوة والقوام**: يجرى هذا الفحص على المراهم والكريمات للتأكّد من سهولة مدّها على الجلد والتأكّد من سهولة خروج المرهم من الأنبوب (قوام.) ويجري قياس قساوة المراهم بواسطة مقياس الاختراق (النفوذية pantometer)، حيث يستعمل عادة

https://manara.edu.sy/

مخروط ماهلير، يمكن لهذا المخروط أن يحمل أوزان مختلفة، وتحسَب القساوة بغرس المخروط داخل المرهم بدرجة حرارة محددة لملسافة المخترقة.

3. **قياس درجة الحموضة:** إن درجة حموضة المستحضرات الجلديّة هامّة لما لها من تأثيرات على ثباتية المستحلب أو الهلامة، ولزوجة بعض الهلامات وثباتيّة المواد الفعّالة وتوافقها مع السواغات وأخيراً فعّاليّة المواد الحافظة. يتم تحديد درجة الحموضة إمّا بعد التمديد للمستحضر أو مباشرة في حال(حليب - معلّق- هلاميّات) ويجب أن تقترب درجة حموضة المستحضر الجلدي من درجة حموضة الجلد PH=5.5 حيث أنّ ارتفاعها يسبب تخريش للجلد والشعر. يتم قياس درجة الحموضة إمّا باستخدام ورق لقياس ال PH ، أو باستخدام جهاز وهنا حتماً نحن بحاجة إلى محلول مائي للمستحضر الجلدي(نأخذ 1 غ كريم ونضعه في 5 مل ماء فينحل ثم نقوم بقياس ال pH)

4. **فحص العقامة:** إذا كانت المستحضرات الجلديّة مخصّصة للتطبيق على جروح كبيرة مفتوحة أو على الجلد المصاب بشدّة يلزم أن تكون المستحضرات المطبّقة عقيمة(خالية مثلاً من العصيّات الزرق) ، وتشترط دساتير الأدوية فحص العقامة عندما تحمل لصاقة المستحضر عبارة عقيم، كما هو الحال في المراهم العينيّة وتلك التي تطبّق على الجروح. حيث يتم التعقيم بعد التحضير أو أثناء التحضير بوجود جو عقيم وأدوات معقّمة.

5. **فحص التلوث الجرثومي:** نجري تعداد للجراثيم والعضويّات الدقيقة النامية في وسط مغذّي داخل علبة بتري، يجب ألّا يتجاوز تعدادها 100 جرثومة في 1 غ أو 1 مل من المستحضر، كما يجب ألّا تحتوي نهائيّاً على أيّة جرثومة مُمرضة مثل : E-coli والمكوّرات الذهبيّة، وعصيّات القيح الأزرق.(المستحضرات العينية عقيمة تماما")

6. **فحص تسريع التخرب (الثبات المسرع):** خاصة للكريمات حيث يتم في شروط مختلفة من الحرارة والرطوبة والرج. حيث توضع الكريمات في محم بحرارة 50 درجة لمدة 24 ساعة عندها يجب ألا تنفصل الأطوار يجب أن يكون مصهور متجانس. كما وتخضع الكريمات لسرعة تثفيل 4500 دورة بالدقيقة لمدة خمس دقائق ويجب ألا ينفصل المستحلب.

https://manara.edu.sy/

أهم المواد الأولية المستخدمة في المستحضرات الجلدية

1. الفحوم الهيدروجينية:

- **الفازلين:**

يتواجد بشكلين: أبيض وأصفر. الأبيض هو الأكثر نقاوة والأكثر استخداماً. الأصفر يستخدم أحياناً في تحضير المراهم العينية. درجة انصهاره لا تقل عن 40 مئوية وينصهر كاملاً في الدرجة 50 مئوية. الفازلينات عبارة عن مواد لا قطبية خاملة كيميائياً لا تتزنخ، تتوافق مع العديد من المواد الكيميائية سواء حموض وقلويات، ثابتة مع الزمن، غير محسسة للجلد، امتصاصها من قبل الجلد ضعيف وكذلك ضعيفة الاختراق لكونها غير ممتزجة مع مفرزات الجلد المائية، أيضاً قدرتها على امتصاص الماء ضعيفة جداً حيث أن 8 - 16 % من وزنها ماء. يمكن أن نحسن قدرة الفازلين على امتصاص الماء بإضافة بعض المواد المستحلبة مثل: شمع النحل 5 % ، اللانولين 5 % ، كوليسترول 1 - 3 %، غول سيتيلي 1 - 4%، وكذلك يمكن استخدام أمزجة من هذه المواد لزيادة قدرة امتصاص الفازلين للماء خمسة أضعافه.

- **البارافين:**

عبارة عن أمزجة معقدة لفحوم هيدروجينية مشبعة مستخلصة من البترول الخام، منها:

البارافين السائل White mineral oil = paraffin oil = white liquid petrolatum يوجد منه السميك والخفيف الذي يكون أكثر سهولة.

أو البارافين الصلب Hard paraffin = paraffin wax = petrolatum wax يوجد بشكل كتل بيضاء صلبة، عديمة الرائحة تنصهر بالدرجة 50 - 60 مئوية ويستخدم لرفع قوام المراهم.

- **الأوزوكريت:**

شمع متحجر يوجد بالقرب من حقول البترول وينجم عن التبخر الطبيعي للبترول الخام، تستخدم الأنواع شديدة النقاوة في تحضير حمرة الشفاه، وإن الأفضل نقاوة درجة انصهاره عالية 74 - 78مئوية.

- **السيريزين:**

مادة بقوام شمعي، بيضاء أو صفراء اللون حسب نقاوتها، درجة انصهاره 61 - 78 درجة مئوية. تستخدم رافعة للقوام وفي تحضير حمرة الشفاه.

- **السكوالين:**

فحم هيدروجيني غير مشبع يوجد في المواد الغير قابلة للتصبن مثل زيوت السمك الفقيرة بفيتامين Aويتمتع بخواص مطرية، ولكونه غير مشبع فهو سهل التأكسد بالهواء معطياً كتلة لزجة لذلك نفضل عنه السكوالان المشتق عن الهدرجة.

- **السكوالان:**

يحضر من هدرجة السكوالين أو بهدرجة زيوت كبد سمك القرش. يوجد بشكل سائل زيتي عديم الطعم واللون، ثابت في الهواء، لا يتزنخ، ذو تأثير مطري للجلد. كما يستعمل في التجميل وفي تحضير حمرة الشفاه والكريمات وفي كريمات الأطفال للسماط كونه مرمم.

2. الغليسريدات ذات المنشأ الطبيعي:

- غليسريدات ذات منشأ نباتي: الزيوت النباتية
- غليسريدات ذات منشأ حيواني: شحم الخنزير و زيت السمك و الشحم الحيواني.

3. الشموع ذات المنشأ الطبيعي:

- شموع ذات منشأ نباتي: شمع الخرنوبا.
- شموع ذات منشأ حيواني: شمع النحل، أبيض البال، اللانولين ومشتقاته

4. مشتقات صنعية أو نصف صنعية لمواد دسمة طبيعية:

- مشتقات الزيوت النباتية : زيت الأراشيد، غليسيريدات بولي اوكسي إيتيلين غليكول.
- الحموض الدسمة ومشتقاتها:

✓ الحموض الدسمة: حمض الشمع 2.

✓ إسترات الحموض الدسمة ومنها:

1. ميرستات الإيزوبروبيل وبالميتات الإيزوبروبيل.
2. الغليسريدات (إسترات الغليسرول): أحادي شمعات الغليسرول وثلاثي شمعات الغليسرول.
3. إسترات متعددة الأغوال ذاتية الاستحلاب كشموع لانيت O ولانيت S وغير ذاتية الاستحلاب.
4. إسترات البولي إيتيلين غليكول (بولي أوكسي إيتيلين غليكول)
5. وهنالك الكوليسترول ومادة دسمة تدعى DEHYMULS

- الأغوال الدسمة ومشتقاتها

الصلبة منها :الغول السيتيلي، الغول الميرسيتيلي، الغول الستيريلي، الغول السيتوستيريلي. أما السائلة :غول الأوليونوليك.

5. **السيليكونات:** زيت السيليكون أساس المراهم

6. **المواد المنحلة أو قابلة للتبعثر في الماء:**
   - العوامل المرطبة أو المطرية
   - العوامل الرافعة للزوجة أو المهلمة

ذات منشأ طبيعي: الأغار و الألجينات و البنتونات

ذات منشأ صنعي: الكاربوبول و السيللوز و مشتقاته و الفيغم

للمحلات الدسمة: الإيروزيل و البنتون 38 و ستئرات الألمنيوم و الشموع مجهرية التبلور.

- متعددات الإتيلين غليكول

7. **العوامل الفعالة على السطح:**

وهي تصنف إلى أربع زمر كبيرة،

- العوامل الصاعدية أو ذات الشحنة السالبة كالصوابين القلوية و المعدنية و العضوية
- العوامل الهابطية أو ذات الشحنة الموجبة كأملاح الأمونيوم الرباعية و كلور البنزلكونيوم
- العوامل المذبذبة أو ثنائية الشحنة كالفسفوليبيدات
- العوامل غير المتشردة أو عديمة الشحنة كالسبان و التوين

التحاميل

1. تعريف:

التحاميل هي عبارة عن أشكال صيدلانية ذات قوام صلب أو نصف صلب، سهلة الانصهار بدرجة حرارة الجسم أو منحلة في الماء (في سوائل المستقيم بحالة تحاميل المستقيم مع مراعاة pH المستقيم)، ذات شكل مخروطي أو بيضوي معدة لإدخالها في مختلف أجواف البدن عدا الفم.

حيث تتألف التحاميل من مواد تنصهر بتأثير حرارة البدن بعد إدخالها أو تذوب، لتحرير المادة الدوائية التي تصبح ملامسة للأغشية المخاطية فتؤثر عليها موضعيا" أو تمتصها وتنقل تأثيرها إلى سائر أنحاء الجسم.

تصنف التحاميل **حسب مكان إدخالها إلى الجسم** كالتالي: تحاميل المستقيم (وهي الأكثر شيوعا"واستخداما")، تحاميل مهبلية، تحاميل إحليلية، تحاميل أنفية، تحاميل أذنية.

تكون التحاميل ذات أوزان جزيئية مختلفة حسب العمر والاستخدام:	
تحاميل الرضع	1 غرام
تحاميل الأطفال	2-1 غرام وهي 2 غرام غالبا"
تحاميل الكبار	3-2 غرام للكبار و من ال3-5 غرام هي تحاميل نسائية

** قديما" كانت التحاميل على شكل دعامة (من خشب مصقول عديمة الفاعلية العلاجية) تغطس بمحلول المواد الدوائية ليتم إدخالها من المستقيم و تترك فترة من الزمن ثم تخرج من المريض. بعد ذلك ألغيت الدعامة وأصبحت التحاميل تحضر ككتلة لينة من العسل المطبوخ أو الصوابين أو شحم الخاروف، إلى أن اكتشفت **زبدة الكاكاو وأصبحت تعتبر السواغ الوحيد والأول في صناعة التحاميل**.

2. مزايا و مساوئ التحاميل:

مساوئ التحاميل:

- قد تسبب تخريش المخاطيات نتيجة كثرة الاستعمال.
- وجود صعوبة في الاستخدام بحال كانت جرعة الدواء لأكثر من مرتين يوميا" بالمقارنة مع المضغوطات حيث يكون مقبولا" أن تصل الجرعة لأربع مرات يوميا".(عند الأطفال قد تستخدم التحاميل خافضة الحرارة 3 مرات يوميا" في حالات نادرة)
- طريقة استعمال التحاميل غير مريحة نفسيا" للمريض.

مزايا التحاميل:

- تعطي تأثير سريع مقارنة مع الأشكال الصيدلانية الأخرى، حيث تنصهر خلال 20 دقيقة (ثلث ساعة) لتبدأ بتحرير المادة الدوائية التي تُمتَص وتعطي التأثير الدوائي المطلوب.
- يمكن استعمالها في حالات الإقياء و في حالات الإغماء.

- تستخدم في حال الأدوية سواء التي تسبب تخريش للسبيل الهضمي أو التي تتخرب في السبيل الهضمي.
- تفيد في إعطاء فعالية موضعية على مخاطية المستقيم لمعالجة البواسير أو التهاب المستقيم، كذلك في حالات المهبل و الإحليل.
- تفيد في تجنب المرور الكبدي الأول في العديد من الحالات.

3. امتصاص الأدوية من المستقيم:

البنية التشريحية للمستقيم Rectum:

المستقيم هو نهاية الكولون و يبلغ طوله حوالي 20 سم، حيث يحتوي المستقيم على 2-3 مل من المخاط Mucous و الماء، حيث pH الوسط في المستقيم 7.4 و له قدرة وقائية صغيرة.

نميز في المستقيم عدة أوردة هي الوريد المستقيم السفلي inferior rectal veins و الوريد المستقيم العلوي superior و الوريد المستقيم الأوسط Middle حيث يصب الوريد المستقيمي العلوي في الوريد البابي و بالتالي انتقال الدم إلى وريد الباب فالكبد قبل القلب على الوريدان المستقيمان السفلي و الأوسط يصبان في الوريد الأجوف السفلي فينتقل الدم للقلب دون المرور بالكبد.

كما و إن أنسجة المستقيم موصولة مع الأوردة الباسورية العلوية superior haemorrhoidal vein و السفلية inferior و الوسطى middle، حيث فقط الأوردة العلوية هي التي تتصل مع الجملة البوابية الكبدية.

امتصاص الدواء من المستقيم:

تمتص الأدوية في القسم السفلي من المستقيم وتتحرر المادة الدوائية مباشرة للدوران العام متجاوزة المرور الكبدي الأول .وجد أن التحاميل تستطيع أن تدخل لمسافة كافية من المستقيم مما يسبب امتصاص جزء من الدواء من قبل الوريد الكبدي العلوي لذلك يستحسن إبقاء الدواء بالقسم السفلي من المستقيم، وذلك عن طريق تجنب إجراء عملية ضغط للتحميلة أثناء إدخالها. إن إدخال التحميلة في المستقيم ينتج عنه سلسلة من الآثار التي تقود إلى توافر حيوي جيد للدواء.
يمكن للدواء اعتماداً على صفات الأساس(السواغ)أن ينحل في سوائل المستقيم لذلك تأخذ زمن أكثر من 20 دقيقة لتعطي مفعولها، أو ينصهر في الطبقة المخاطية للمستقيم.
بما أن سوائل المستقيم قليلة جداً فإن الانحلال التام للأساس يتطلب كمية إضافية من الماء(لذلك ينصح بغمس التحميلة بماء حرارته عادية ثم تدخل بالمستقيم.)
بسبب الآثار الأوزمولية (التناضحية) للأساس المنحل يتم جذب الماء مسبباً إحساس مؤلم للمريض.

واعتماداً على نوع الأساس فإن الدواء المنحل بالتحميلة سينتشر باتجاه أغشية المستقيم.

إن عملية امتصاص الدواء عبر المستقيم تتم بالانتشار المنفعل أي من التركيز العالي إلى التركيز المنخفض.

4. المعايير الوصفية الواجب توافرها في سواغات التحاميل:

- يحرّر المادة الدوائية بسهولة: عادة توضع المادة الدوائية بعكس الطور الذي تحل فيه لتسريع تحريرها من السواغ.
- ينصهر السواغ في درجة حرارة الجسم وأن يذوب أو يتبعثر في مفرزات المستقيم.
- أن يكون عديم السمية وغير مخرّش للأغشية المخاطية.
- أن يحافظ على قوامه في درجات حرارة حفظه العادية أي حرارة الغرفة.
- ألاّ يتنافر مع المواد الدوائية المضافة إليه أي أن يكون خامل.
- أن يبقى ثابت طوال مدة حفظه أي ألاّ يتغير من شكل إلى شكل آخر.
- ليس له أي تأثير فيزيولوجي.
- قادر على امتصاص المحاليل المائية في بعض الحالات.
- يؤمّن توزّع متجانس لكمية المادة الدوائية الموصوفة.
- سهل الاستخدام في القوالب فلا يلتصق بها: حيث نضطر أحياناً إلى برفنة القالب كي لا يلتصق السواغ وذلك يعني مسحه بزيت البارافين.
- ثابت عند التسخين فوق درجة الانصهار لإتمام عملية التحضير: مثلاً فزبدة الكاكاو تنصهر في الدرجة 37 م، وفي حال تسخينها مدة أطول بعد انصهارها أي بعد الدرجة 37 وبقاؤها على الحمام المائي فإنها لن تتصلّب مرة ثانية عند التبريد أي ستبقى ليّنة بسبب تخرّب البنية البلّورية، كما أنها تتحوّل إلى أشكال بلّورية أخرى وهذا يعتبر من مساوئ زبدة الكاكاو.
- أن يحرر المادة الدوائية ببطء في حال تحضير التحاميل ذات التأثير العلاجي المديد.

5. المواصفات الفيزيائية الكيميائية لسواغات التحاميل:

- قرينة الحموضة: يجب أن تكون أقل من 0.2 حيث أن القيم المرتفعة تحفز الأكسدة.
- قرينة التصبن: يجب أن تكون بين 200- 245
- قرينة اليود: يجب أن تكون أقل من 7 إذ كلما زادت كان السواغ أكثر قابلية للتأكسد.
- الفارق بين الانصهار و التصلب: بعد صهر السواغ تضاف المادة الفعالة لتسكب التحاميل في قوالب و تترك لتتصلب في درجة حرارة الغرفة أو في الثلاجة. هنا يجب الانتباه إلى احتمالية أن تترسب المادة الدوائية في حالة استغرق التصلب وقت طويل. لذلك إذا كانت التحاميل تحوي على نسبة كبيرة من المساحيق غير المنحلة في السواغ المستخدم يفضل أن نختار سواغ بفارق قليل بين درجة انصهاره و تصلبه حتى تبقى المواد مبعثرة بكامل جسم التحميلة و لا تعطى وقت للترسب. يفضل أن يكون الفارق بين 2-5 درجات كحد أقصى.
- قرينة الهيدروكسيل: تعبر عن مدى حب أو كره السواغ للماء حيث تقسم السواغات إلى منخفضة الهيدروكسيل 0-15 و متوسطة الهيدروكسيل 15-30 و عالية الهيدروكسيل

تكون أكبر من 30. يتم اختيار السواغ ذو قرينة الهيدروكسيل المناسبة ذلك حسب طبيعة المادة الدوائية: أغلب المواد الدوائية مساحيق كما في الأسبرين الذي يتحلمه بالرطوبة ويعطي حمض الصفصاف + حمض الخل لذلك عند تحضير تحميلة من الأسبرين نختار سواغ ذو قرينة هيدروكسيل منخفضة أي لا يحوي مجموعات كثيرة من ال OH . أيضاً بعض المواد الدوائية ينحل بالماء وبعضها الآخر يتخرَّب بالماء في حال كانت المادة منحلة بالماء يمكن عندها استخدام سواغ ذو قرينة هيدروكسيل عالية أو متوسطة حيث يفضَّل حَلَّها بجزء من الماء وإدخالها إلى سواغ حتى لا يبقى أجسام صغيرة تسبب تخريش، ويجب أن نراعي أبعاد لا تتجاوز ال 15 – 50 ميكرومتر.

6. تصنيف سواغات التحاميل:

تصنف سواغات التحاميل وفقا" لحبها للماء إلى:

سواغات دسمة كارهة للماء كليا" – سواغات مشتركة – سواغات منحلة / مزوجة بالماء

6.1. سواغات دسمة كارهة للماء:

❖ **زبدة الكاكاو Cocoa Butter**

من أهم مواصفاتها (ميزات و مساوئ):

- تستخدم كأساس للتحاميل لأن لها مجال واسع وتفي بالمتطلّبات المثالية للأساس المطلوب.
- هي بالأصل ثلاثية غليسيريد، مادة دسمة هشة صلبة ذات لون أبيض مصفر لها رائحة وطعم الشوكولا.
- في درجة الحرارة العادية 25 – 15 م تكون صلبة وعديمة الشكل البلوري، لكن في الدرجة 30-35 م (حرارة الجسم تقريباً)تنصهر وتتحوّل لزيت غير مخرّش.
- تتميز بمواصفات الانصهار المثالية والقدرة على تحرير المواد الدوائية داخل المستقيم.
- توجد زبدة الكاكاو بأربع أشكال بوليميرية وبدرجات انصهار مختلفة 18.9 - 23 - 28 - 34.5م. (ظاهرة تعدد الأشكال البلورية كونها تحوي على كمية كبيرة من غليسيريدات لحموض دسمة غير مشبعة)
- لذلك يجب تسخين زبدة الكاكاو لوقت قصير ولدرجة حرارة 36 لتقليل تشكل الأشكال البلورية ذات درجات الانصهار المنخفضة غير الثابتة، وتجنباً لفقدان قدرتها على التصلّب.
- يجب وضع التحاميل في البراد عند تحضيرها بأجواء دافئة لأن درجة انصهارها منخفضة حيث تصبح سائلة ويجب حفظها بالبراد بالمناطق الحارة.
- إن قرينة اليود لزبدة الكاكاو بين 34 – 38 عالية.
- ولها قرينة حموضة بحوالي 4 عالية.

- تنكمش على بعضها قليلا"في حالة التصلب لذلك يتطلّب إضافة مادة مزلّقة كزيت البارافين لتسهيل الدخول ومنع التخريش.
- القدرة على تحرير المواد الدوائية بسرعة داخل المستقيم.
- طريقة صهر زبدة الكاكاو: توضع بشكل برش و ليس قطع صلبة و ذلك لتسهيل الانصهار، و بمجرد انصهارها تبعد عن النار و تستكمل عملية الصهر بدرجة حرارة المزيج المصهور، يصب السواغ عندما يبدأ بالتهلم و لا يصب و هو ساخن.

- مع مصهور زبدة الكاكاو قد تعترضنا عدة مسائل:

المشكلة 1 : مع إضافة بعض المواد الدوائية كالزيوت الطيارة و الفينول أو هيدرات الكلورال و المنتول و الكافور تنخفض درجة حرارة انصهارها

الحل 1 : إضافة 3 – 5 % من رافعات القوام كشمع النحل أو أبيض البال لرفع درجة حرارة الانصهار إلى النطاق المطلوب.

المشكلة 2 : للمصهور قدرة امتصاصية قليلة جدا" للماء

الحل 2 : إضافة عامل فعال على السطح لزيادة القدرة الامتصاصية للمصهور مثل كوليسترول 2%، شمع مستحلب حتى 10%، سبان و توين بين 5 – 10%، شحم من الصوف بين 5 – 10%. مع الانتباه إلى أن إضافة عامل فعال على السطح قد يسبب ماهو غير مرغوب به لمواصفات الأساس حيث يقود إلى تداخلات بين الدواء و الأساس أو يؤثر على تحرر الدواء من التحميلة لذلك وجب الانتباه إلى المادة المضافة بألا تسبب تداخل مع المادة الفعالة و ألا تؤثر على التوافر الحيوي.

المشكلة 3: معرض للأكسدة نسبة إلى قرينة الحموضة العالية

الحل 3: يمكن التغلب على ذلك بشكل جزئي من خلال تخزينه في مكان بارد و مظلم.

وهو مُتغيّر من حيث التماسك والرائحة واللون تبعاً للمصدر كغيرها من المنتجات الطبيعية. ودرجة الانصهار المنخفضة لمصهور زبدة الكاكاو يُسبّب مشاكل في التخزين خاصةً في المناطق الحارة (ففي السودان مثلاً لا يُستخدم.)

6.2. سواغات منحلة بالماء:

من ميزاتها:

- ثابتة بالحرارة

https://manara.edu.sy/

- تسريع تحرر المواد الدوائية غير المنحلة بالماء من السواغ المحب للماء حيث تنفر منه لأنه من طبيعة مختلفة مما يؤدي إلى امتصاص بشكل أكبر لهذه المواد بالمقارنة مع المواد المحبة للماء و المنحلة تماما" في هذه السواغات.

من مساوئها:

- بطيئة الانحلال في سوائل المستقيم، لكن ممكن الاستفادة من ذلك في تصميم تحاميل مديدة التأثير
- لها تنافرات مع العديد من المواد الدوائية
- مخرشة
- وسط جيد لنمو الجراثيم و خاصة المكونة من جيلاتين مع غليسرين.

من أنواعها:

- زمرة الهلاميات العضوية المائية

مثال: تحاميل الجيلاتين مع الغليسرين حيث الغليسرين هو المادة الفعالة الملينة والجيلاتين كرافع للقوام ويسهل إمكانية إدخال التحميلة إلى المستقيم

- سواغات البولي إيتيلين غليكول

6.3. السواغات المشتركة:

هي مزيج فيزيائي أو كيميائي من مواد دسمة مع مواد منحلة بالماء أو مزوجة بالماء. من هذه السواغات: المستحلبات بشكل عام من نمط ماء في زيت كمزيج زبدة الكاكاو مع عامل استحلابي، بولي أوكسيل 40 ستئرات، الصوابين كما في تحاميل الغليسرين حسب ال USP.

لما رأيناه من مساوئ للسواغات المذكورة سابقا" تم البحث عن سواغات جديدة نصف صنعية تختلف عن بعضها البعض وعن سابقاتها بدرجات انصهارها وتصلبها ولزوجتها.

السواغات الدسمة ـ نصف الصنعية:

كسواغات التري غليسيريد الصنعية Hard Fat المكونة من زيوت نباتية مجزأة مؤسترة ومهدرجة حيث تتميز عن زبدة الكاكاو بمايلي:

- غير مُعرَّضة لظاهرة التعدد البلوري.
- قرينة اليود أصغر من 3) تحوي العديد من الحموض الدسمة المشبعة)، بينما زبدة الكاكاو فيها كميّة كبيرة من الحموض الدسمة غير المشبعة(ذات قرينة يود عالية)

- إن مجال الانصهار لهذه السواغات عادة يكون أعلى بثلاث درجات من زبدة الكاكاو (ذات درجة الانصهار المنخفضة.)
- قرينة الحموضة منخفضة.<0.5
- تملك قرائن هيدروكسيل متعدّدة حسب الزيوت المستخدمة في تصنيفها، فالشحوم الصلبة هي عبارة عن مزيج من وحيد أو ثنائي أو ثلاثي الغليسريد مع حموض دسمة مشبعة C10 to C18وبالتالي عديد جزيئات الغليسريد هو الذي يحدّد قرينة الهيدروكسيل.15
- درجة تصلب ال Hard fat لا تتأثّر بارتفاع درجة الحرارة على عكس زبدة الكاكاو التي تبقى سائلة ولا تتصلّب عند رفع الحرارة.
- هناك فارق صغير بين درجة الانصهار ودرجة التصلّب، مما يقلّل من إمكانيّة ترسّب الأدوية المُعلّقة
- مزلّقات القالب غير ضرورية، حيث تبدي هذه الأسس انكماش ملحوظ عند التبريد، على عكس زبدة الكاكاو التي تحتاج لتزييت (برفنة) لأن انكماشها قليل.
- يمكن تحسين قدرة هذه السواغات على امتصاص الماء لحوالي 25% أو 30% W /W من خلال إضافة غليسيريل مونو إسترات.

من أهم هذه السواغات: الويتبسول WITEPSOL، نوفاتا NOVATA، السابوسير SUPPOCIRE، الويكوبي WECOBEE، ماسا استرانيوم MASSA ESTRANIUM، لجميعها نفس البنية إنما تختلف بالحمض الدسم .

طرق تحضير التحاميل ومراقبتها

هناك ثلاثة طرق رئيسية لتحضير التحاميل **على مستوى المخبر** وهي:

❖ **الطريقة اليدوية القديمة:**

تعتبر من أسهل الطرق التي لا تحتاج حساب لعامل الإزاحة لكنها تتطلب خبرة فنية عالية للحصول على تحاميل بشكل مقبول حيث تكون متجانسة المحتوى و الوزن. من مساوئ هذه الطريقة الخشية من انصهار السواغ بين اليدين.

خطوات طريقة التحضير باستعمال زبدة الكاكاو كسواغ:

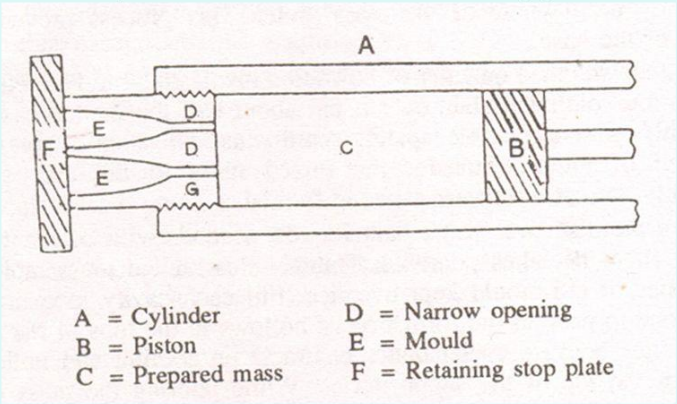
- تبرش زبدة الكاكاو المطلوبة، وتوزن المواد الدوائية لتنعم بالهاون.
- تضاف زبدة الكاكاو إلى الهاون وتمهك حتى الحصول على عجينة متجانسة.
- تنقل العجينة إلى صفيحة زجاجية لتحول إلى حبل أسطواني Roll.
- يقطع الرول إلى قطع متساوية بطول 2 سم لكل قطعة
- تؤخذ كل قطعة وتدبّب بواسطة أصابع اليد لتشكيل رأس التحميلة.

❖ **طريقة الضغط البارد Cold Compression:**

إنّ قوى الضغط تكون أقل من قوى الضغط المستخدمة في المضغوطات لأن السواغات التي تدخل ف صناعة التحاميل تتمتع بخواص بلاستيك ية عالية سامحة بتغير الشكل بسهولة دون استخدام الحرارة.

وتعتمد على مزج المكونات المطلوبة مع بعضها ثم ضغطها بآلة خاصة (كما موضح في الشكل لاحقا") يدخل في الأسطوانة من أحد طرفيها مكبس متصل بدولاب، بينما في الطرف الآخر من الأسطوانة يمكن إدخال قالب التحاميل الذي يحوي عدد من التجاويف تحمل شكل التحاميل المراد صنعها.

Cold compression machine for suppositories



PH201.67 56

أما بعد الحصول على العجينة(دواء + سواغ)تنقل إلى المخزن، نبدأ بتدوير الدولاب لينتج عنه ضغط تكون نتيجته خروج التحاميل من الفتحات الموجودة في الآلة، نقطع ذنب التحاميل ونكرر العملية وندبّب رأس التحميلة باليد.

ميزات طريقة الضغط البارد:

- تناسب تحضير التحاميل الحاوية على مواد دوائية حساسى للحرارة
- لا تحدث ترسبات دوائية
- تستغرق زمن أقصر من طريقة الصهر
- انصهار التحاميل المعدة بهذه الطريقة داخل المستقيم و امتصاص الدواء يكون بشكل أسرع.

مساوئ طريقة الضغط البارد:

- التحاميل الحاوية على مواد دوائية زيتية أو مواد خافضة لدرجة الانصهار، تكون بكتلة رخوة جداً، ونحن هنا لا نضيف أية شموع مثلاً فلا يمكن حل المشكلة.
- كتلة التحاميل الحاوية على الماء، يخشى من خروج الماء أثناء عملية الكبس.
- لا تتلاءم مع بعض السواغات كالبولي إيتيلين غليكول.
- المزج على البارد لمبشور السواغ مع المواد الفعالة لا يعطي مزيج متجانس.
- تحاميل الضغط تحوي كمية من الهواء أكثر من التحاميل المحضرة بالصهر فهي أقل مقاومة للتزنخ أثناء الحفظ.
- لا تفيد في تحضير تحاميل تحوي سواغات حديثة لأنها صلبة.

- لايمكن بهذه الطريقة الحصول على تحاميل متجانسة في الوزن

❖ طريقة الصب بالقالب (الصهر):

حيث تعتمد على الطاقة الحرارية:

- نصهر المواد بتأثير الحرارة على حمام مائي ثم نعلق المادة الفعالة بعد طحنها وتنعيمها، بعدها نقوم بعملية مهك بيد الهاون حتى يتغير اللون إلى الأبيض أو حتى يبدأ التهلّم، ويتم هذا العمل في جفنة.
- بعد ذلك يتم صبّها في قوالب ونقوم بصب كمية إضافية، نغلق القوالب بإحكام ونتركها لتبرد إما بحرارة الغرفة أو بوضعها في البراد ربع ساعة تقريباً وهنا شرط استخدام هذه الطريقة أن تكون المواد الداخلة في تركيب التحاميل غير مُتخرّبة بالحرارة
- نكشط بواسطة ملوق ساخن البقايا الموجودة على السطح، وبعد أن نفتح قطعتي الجهاز عن بعضهما نقوم بنزع التحاميل بواسطة الإبهام بضغطة بسيطة من أسفل التحميلة إلى الأعلى.

- نلاحظ أن القالب مؤلف من قطعتين كل واحدة منهما تعطي نصف تجويف وعند تطبيقهم نحصل على تحميلة كاملة.
- إن تحضير كتلة التحاميل يجري اعتباراً من مجموعة الأوزان للمادة الفعالة والسواغ وهذه المواد تختلف في كثافتها النوعية لذلك لابد من وجود طريقة نحسب من خلالها الكميات المطلوبة من الدواء والسواغ، ولهذا نقوم بحساب عامل الإزاحة لكل مادة في صيغة التحاميل.
- لا تصب التحاميل وهي ساخنة بل يجب أن ننتظر حتى تبدأ بالتهلُّم، وذلك تجنُّباً لحدوث ظاهرة قطب عامود الهواء (عامود هواء في المنتصف) والذي يخفّف من وزن التحميلة (تحاميل عَيوبة.)
- إذا أردنا تحضير 3 تحاميل نقوم بوزن سواغات ومادة فعالة تكفي ل 5 تحاميل بسبب حدوث ضياع أثناء عمليات التحضير.
- الطريقة التي اتبعت في المخبر هي الصب بالقالب حيث يتم تنظيف القوالب بواسطة زيت البارافين في حال سواغ زبدة الكاكاو بينما لا تحتاج لتزييت القوالب في حال السواغات الحديثة.

- أما بالنسبة لتحضير التحاميل على المستوى الصناعي يتم بطريقة الصهر حيث يجري تحضير كتلة التحاميل على عدة مراحل: صهر السواغ (ضمن أوعية مضاعفة الجدران

دبل جاكيت مسخنة بالاستعانة بمنظم حراري ترموستات) ثم إضافة السواغ المصهور للمواد الفعالة و المجانسة في خلاط كبير يمزجها و يبعثر المادة الفعالة و أخيرا" الصب إما يتم داخل قوالب كبيرة متصلة مع بعضها البعض فتعطينا تحاميل عارية أو بشكل مباشر تصب في أشرطة التحاميل الخاصة ثم تبرد عبر نفق التبريد، تلحم ثم تقص و تعبأ.

عامل الإزاحة:

هو كمية السواغ بال(الغرام)المُزاح من قبل(واحد غرام)من المادة الدوائية، ويرمز له ب F أي أنه يعادل جداء الحجم الكتلوي للمادة الفعالة في كثافة السواغ، ويختلف من مادة لأخرى بسبب اختلاف الكثافة.

- نلجأ لحساب عامل الإزاحة لتحديد الكميات المطلوبة من السواغ والدواء.
- عامل الإزاحة للمواد الزيتية والطيارة يساوي 1 أو أكثر أما بقية المواد يجب أن يكون أقل من الواحد.
- يمكن معرفة عامل الإزاحة من خلال جداول خاصة تحوي عوامل الإزاحة لمعظم المواد الفعالة.
- أو يمكن حساب عامل الإزاحة باتباع الخطوات التالية:

*نصب في قالب التحاميل المخصص سواغ مصهور فقط دون مادة دوائية لمعرفة وزن التحميلة من السواغ فقط، وليكن(حيث نزن أكثر من تحميلة ونأخذ الوسطي.)

في حال أردنا تحضير 3 تحاميل نقوم بإجراء حسابات ل 5 تحاميل لنتجاوز الضياع، فمثلاً سعة القالب 2 غ ونريد تحضير 3 تحاميل سنحتاج ل 5 × 2 أي 10 غ من السواغ. مع العلم لكل قالب قياس محدد(سعة القالب 1 غ أو 2 غ، يكون القياس مكتوباً على طرف القالب وغالباً ما يكون2 غ لزبدة الكاكاو لكنه قد يختلف في حال وجود مادة أخرى.)

*نأخذ 10غ من السواغ ونصهره على حمام مائي حتى نلاحظ تغيُّر في اللون وبدء التهلُّم ثم نقوم مباشرة بعملية الصب وننتظر لفترة كما ذكرنا سابقاً، نقوم بعملية كشط وبعدها نوزن كل التحاميل لنأخذ الوسطي لهم.

*نجهز مجموعة من التحاميل مكونة من مزيج متجانس لنفس السواغ مع المادة الدوائية المراد معرفة عامل إزاحتها بنسب معروفة 10% أو 20% حيث يصهر السواغ ثم يتم ادخال المادة الدوائية ضمنه و نتابع كماذكر أعلاه. ويحسب وزن التحميلة الواحدة وليكن G

*نحسب مقدار المادة الدوائية في التحميلة الواحدة استناداً إلى النسبة المئوية التي مزجت بها مع السواغ وليكن مقدار المادة الدوائية S .

*يحسب مقدار السواغ في التحميلة الواحدة M حسب مايلي: M = G-S

*بالتالي فإن S من المادة الدوائية تزيح مقدارا" من السواغ يعادل E-M و يكون عامل الازاحة مساويا ل

F = (E-M)/S حيث E سواغ مصهور فقط.

مراقبة التحاميل

1. **المظهر الخارجي:** يجب أن تكون موحّدة القوام، ذات سطح أملس، مراقبة التشقّقات، اللون، الرائحة(ظهور رائحة تزنخ الأسس الدسمة.) أبعاد الجزيئات للمواد الدوائية تكون بحدود 50 ميكرون فما دون إذا كانت المواد الدوائية بشكل معلق وذلك تجنباً للتخريش.
2. **تجانس المزيج:** يتم قطع التحميلة إلى نصفين ومعايرة المادة الفعالة في القطعة العلوية والسفلية
3. **فحص تجانس الوزن:** نأخذ 20 تحميلة ويجرى عليها الفحص حيث يحدد الوزن الانفرادي لكل تحميلة ثم يحدد الوزن الوسطي، أن 90 % من التحاميل يجب ألا يبدي اختلافاً بانحراف عن الوسطي مقداره ∓ 5% و10 % فقط أي تحميلة يمكنها أن تبدي ابتعاداً يتراوح بين 5 – 10 % عن الوزن الوسطي.
4. **مدة الانصهار:** يتم الاختبار في بيشر يحوي حوالي 50 مل ماء، حيث نضمن انغماس مستودع الزئبق التابع لميزان الحرارة في الماء بحرارة37 ثابتة (هذا لا ينطبق على تحاميل ال PEG لأنها تذوب أو تنحل ولا تنصهر و ترتفع مدة انصهارها إلى 40 دقيقة أو أكثر) يجب أن تنصهر التحميلة خلال زمن لا يتجاوز 20 دقيقة وتطفو عندئذ التحميلة بشكل طبقة دسمة على سطح الماء في بيشر. الزمن الذي تطفو فيه كل الكمية الدسمة على السطح هو مدة انصهار
التحميلة.
5. **فحص درجة الانصهار**: يتم بواسطة أنبوب شعري يدخل في جسم التحميلة للحصول على كمية بسيطة من التحميلة (ثلث الأنبوب تقريباً) ثم يُربَط إلى ميزان حرارة (بحيث يكون الطرف المعبأ من الأنبوب نحو الأعلى) ، يوضع في بيشر يحوي ماء بارد (حرارته عادية حوالي(25 - 20) ويُعرَّض بعدها البيشر إلى حرارة تزداد تدريجياً. عند ملاحظة بدء التميع في الأنبوب الشعري تكون هي درجة الانصهار. والتي يجب أن تكون بين 36 37 -درجة. ويطبق على 5 - 3 تحاميل.

6. **فحص القساوة**: توضع التحميلة في جهاز الإيرويكا وتطبق عليها أوزان متزايدة تدريجياً. نراقب الوزن الذي حصل عند الانكسار أو تشقق التحميلة، وبشكل عام وحسب الدستور يجب أن تتحمل التحميلة وزناً 1 كغ في الدرجة 30 م، 2 كغ في الدرجة 25 م. بعد وضع التحميلة في المكان المخصص لها، نطبق القطع المعدنية النحاسية بوزن200 غ لكل وزنة حتى تنكسر التحميلة فيكون الوزن المطبق يساوي عدد الوزنات مضروباً ب 200 ويضاف له وزن القضيب المعدني الذي يساوي 600 غ أي: حيث ن يساوي عدد الوزنات فقساوة التحميلة مساوي 200 ن + 600، يجب أن تتراوح القساوة بين 3 – 5 كغ.

7. **فحص العدد الميكروبيولوجي:** العدد المسموح به من الجراثيم كحد أعلى هو\ 1000 غ بشرط أن تكون خالية تماماً من الأنواع الممرضة (السالمونيلا، الإيشيريشيا الكولونية.)
8. **موحودية المحتوى الدوائي:** تتم على المواد الدوائية الموجودة بتراكيز ضئيلة مثل مشتقات الديازيبام المهدئة
9. **المعايرة:** نأخذ 20 - 10 تحميلة وتوزن إفرادياً ثم نحسب الوزن الوسطي، ونقوم بصهر التحاميل ثم نأخذ من المصهور وزناً مساوياً للوزن الوسطي ونعاير فيه المادة الفعالة ضمن حدود السماح التي يحددها الدستور.

https://manara.edu.sy/