الضبوبات Aerosols

الضبوبات (الحلالات الهوائية) عبارة عن مبعثرات دقيقة (بقطر حوالي ميكرون حتى نانومتر) قد تكون سائلة أو صلبة في وسط غازي. ويعرف دستور الأدوية الأمريكي الضبوبات الصيدلانية بأنها مستحضرات معبأة تحت الضغط تحتوي موادا فعالة تتحرر عند تفعيل الصمام المناسب للجهاز. قد تكون للتطبيق الموضعي على الجلد أو في الانف nasal aerosols او الفم lingual aerosols او الرئة inhalation . يوضع المحضر في نظام مزود بصمام يؤمن تحرر مضبوط او مستمر.

I. أنواع الضبوبات

يمكن تقسيم الضبوبات حسب استعمالها ونمط تأثيرها إلى ثلاث زمر.

1- ضبوبات ذات تأثير عام: يظهر عندما تصل الأدوية المتناولة بهذا الشكل إلى الأسناخ الرئوية حيث تمتص إلى الدوران العام

2- ضبوبات ذات تأثير موضعي: يظهر في مستوى المخاطيات الأنفية، الجيوب، البلعوم، الحنجرة.

3- ضبوبات غير صيدلانية.

وكما هو موضح في الشكل 1 فإن لأبعاد الأجزاء المبعثرة دوراً كبيراً في إعطاء الفعالية الدوائية للضبوبات.

حيث أظهرت التجربة أن الأجزاء ذات الأبعاد الأكبر من 30 مكرومتر تتركز في مستوى الحفر الأنفية، أما الأجزاء ذات الأبعاد المحصورة بين 20 و 30 مكرومتر فكانت تتوضع بخاصة في الرغامى، والأجزاء ذات الأبعاد المحصورة بين 10 و 20 مكرومتر كانت تتوضع في القصبات، أما الأجزاء المحصورة ما بين 3 و 10 مكرومتر فكانت تتركز في القصيبات النهائية، في حين أن الأجزاء الأقل من 3 مكرومتر فإنها تتوضع بسهولة في الأسناخ الرئوية (الشكل 1).

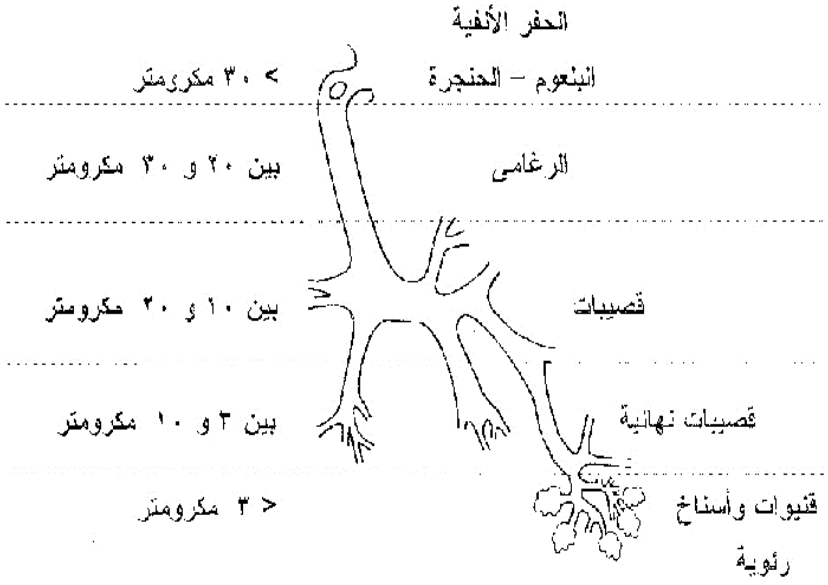
ويمكن لهذه التوضعات أن تخضع لتأثيرات أخرى منها:

1- قوة تيار التنفس الذي يسعى لسحب الأجزاء الدقيقة المبعثرة إلى خارج الرئة.

2- قوة التيار الغازي الدافع المستخدم في الضبوبات.

3- الرطوبة الجوية ودرجة الحرارة المحيطة.

4- طبيعة الجهاز التنفسي وفيزيولوجيته.



شكل 1. توضع الأجزاء حسب أبعادها

II. ميزات الضبوبات كشكل صيدلاني

1. سهولة تطبيق مقارنة مع الطرق الحقنية
2. سرعة التأثير الدوائي، ويلاحظ ذلك بالمقارنة مع تناول المستحضرات عن طريق الفم، حيث يكون التأثير أسرع من الطرق الفموية ومعادلًا لتأثير الطريق الوريدي.
3. إمكانية إدخال الكثير من المواد الفعالة خاصة المواد سريعة التخرب بالطريق الهضمي أو الضعيفة الانحلالية ، مثل الابينفرين (الادرينالين)، والمخدرات الموضعية، والمطهرات، ومضادات الجراثيم.
4. تجنب تخرب الأدوية المتناولة عبر الطريق المعدي المعوي (عقبة الكبد) وبالتالي تحسين التوافر الحيوي.
5. تأمين وصول مباشر للمادة الدوائية لمعالجة أمراض الجهاز التنفسي مباشرة مما يخفف من الكمية اللازمة للاستخدام بالطرق الجهازية الأخرى كالطريق الفموي أو الحقني.

III. تحديد تركيب الضبوبات

تتكون الضبوبات من أربع مكونات أساسية هي:

1. العبوة
2. الصمام
3. مواد المستحضر: تتألف من مادة أو مزيج من المواد الفعالة وعوامل أخرى ضرورية كالمحلات لتحقيق الخواص الانحلالية المرغوب فيها ومضادات الأكسدة والعوامل الفعالة سطحياً لإعطاء قيمة توازن مائي زيتي مناسبة لجملة استحلابية ما.

4. الغاز الدافع: يمكن أن يكون مركباً واحداً أو مزيجاً من المركبات المتنوعة. ويتم اختيار الغاز الدافع بحيث يعطي ضغط البخار والانحلالية وحجم الأجزاء المرغوب فيها. لذا يتوجب على المصنّع معرفة الغاز الدافع معرفة جيدة، وكذلك معرفة التأثيرات التي يؤثر بها في المنتج النهائي. فالغاز الدافع يمكن أن يتحد مع المواد الفعالة بطرائق مختلفة ومتعددة مؤدياً لإعطاء مركبات لها ميزات خاصة

يمكن بالاعتماد على نمط العبوة المستخدمة أن تصرف الضبوبات بشكل رذاذ رطب أو رغوة سريعة الزوال أو رغوة ثابتة، صلبة أو نصف صلبة.

IV. الغازات الدافعة

تصنف الغازات الدافعة المستعملة في تحضير الضبوبات في زمر:

1- الفحوم الهالوجينية
2- الفحوم الهدروجينية
3- الغازات المضغوطة

1-الغازات المميعة

وهي الأكثر انتشاراً وهي فعالة تماماً في بعثرة المواد الفعالة إلى سحابة ذات أجزاء ناعمة أو إلى رغوة، بالإضافة إلى أنها خاملة نسبياً وغير سامة ومن محاسنها الأخرى بقاء الضغط ضمن العبوة ثابتاً.

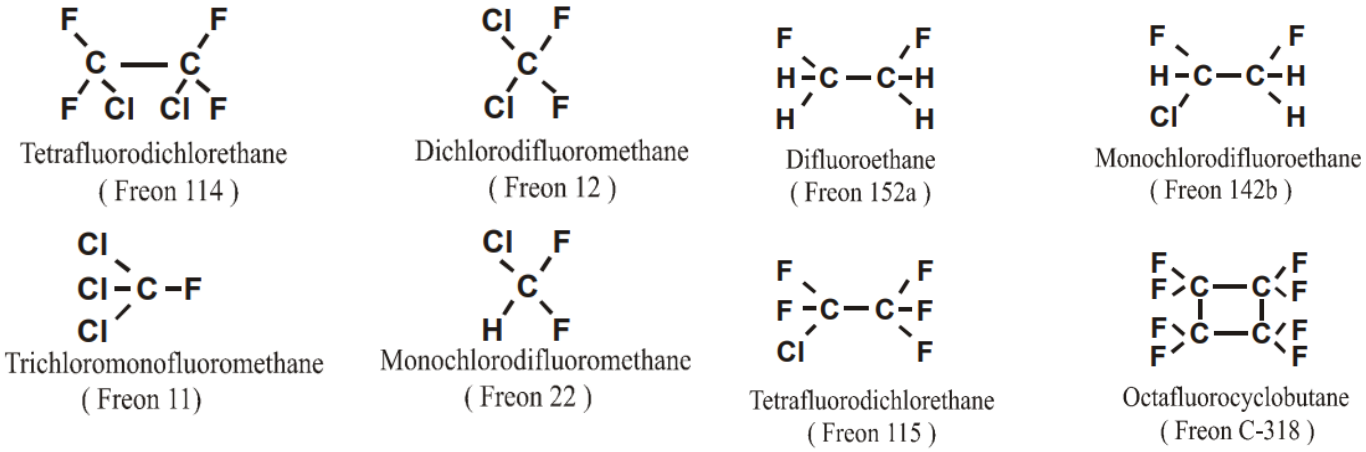
1. الفحوم الهالوجينية (قابلة للتمييع)

هذه الغازات مؤلفة أساساً من الميتان، الايتان، سيكلوبوتان. وهي غير خطرة من ناحية قابليتها للاشتعال، وتقسم بدورها إلى أربع مجموعات وهي:

مجموعة مشتقات الكلور (كلور المتيلين، كلور الفينيل ...). مجموعة مشتقات الفلور (دي فلور ايتان، اوكتافلوروسيكلوبوتان). مشتقات كلورية فلورية.

تحمل مجموعات الفحوم الهدروجينية الفلورية أسماء تجارية مثل فريون Freon أو فوران Forane، أو فلوجين Flugene، أو بروبيلانت Propellant ... ألخ.

وهي تحمل أرقاماً مختلفة مثل فريون 11 أو 12 أو 114 أو A122 وغيرها، حيث يشير الرقم الأول من اليمين إلى عدد ذرات الفلور في الجزيئ والرقم الثاني أي العشرات إلى عدد ذرات الهدروجين مضافاً له واحد والرقم الثالث أي المئات إلى عدد ذرات الكربون ناقصاً منها واحد ، وباقي الذرات في الجزيء يكون عدد ذرات الكلور، وفي حالة المتماكبات يضاف إلى العدد الأحرف a, b, c, ... وعندما يكون المركب حلقياً، يضاف الحرف (C) قبل العدد، يبيّن الشكل 2 صيغ بعض الغازات المستخدمة في الضبوبات مع أسمائها التجارية وأرقامها.



شكل 2. بعض الغازات الهالوجينية المستخدمة في الضبوبات

تعتبر الغازات الهالوجينية الحاوية على الكلور غير صديقة للبيئة لأنها تضر بطبقة الاوزون لذلك تستخد كبديل عنها في الوقت الحالي مثل HFA-152a وهو المعروف سابقا بـ فريون Freon-152a . تُسال هذه الغازات تحت الضغط وتعمل كدافع مسال داخل العبوة

2. الفحوم الهيدروجينية

قابلة للتمييع تحت الضغط خاصة التي تحتوي 3 ذرات كربون وأكثر مثل البروبان والبيوتان. حلت الغازات الدافعة المؤلفة من فحوم هدروجينية محل الفحوم الهالوجينية في الضبوبات المستخدمة لأغراض صيدلانية وإن سميتها المنخفضة جعلتها مناسبة للاستخدام، إلا أن كونها تسبب الالتهاب قد حد من هذا الاستخدام، ولكن مع تطور الأنواع الجديدة من الصمامات الموزعة فإن خطر إحداثها الالتهاب قد انخفض انخفاضاً ملحوظاً.

ميزاتها:

1) قابليتها الواسعة للانحلال
2) رخص ثمنها
3) كون كثافتها (أقل من 1) وعدم امتزاجها بالماء يجعلانها مفيدة في الضبوبات ذات الطور الثلاثي
4) لكونها أخف من الماء فإنها تبقى على سطح الطبقة المائية وتساعدها في دفع المحتويات خارج الوعاء

سلبياتها:

قابلة للاشتعال وتشكل أمزجة متفجرة بتراكيز معينة في الهواء ولذا يجب أخذ الاحتياطات في أثناء عملية التصنيع والتعبئة.

3. الغازات المضغوطة

مثل ثاني أكسيد الآزوت، ثاني أكسيد الكربون، الآزوت الذي يعتبرغير قابل للتمييع تحت الضغط. هذه الغازات غير قابلة للاشتعال ويمكن أن نتعامل معها بأمان وهي تعطي رذاذاً ناعماً أو ضباباً أو شكلًا نصف صلب وهي تستخدم في بعض الضبوبات مثل مستحضرات الشعر، المراهم، المطهرات المائية ومبيدات الحشرات. لكن لها انحلالية ضعيفة في السوائل والمحاليل المستخدمة في الضبوب ولا تحافظ على الضغط ثابتاً حتى نهاية فترة الاستخدام.

V. أنماط الجمل

يمكن ملاحظة عدد كبير ومختلف من الجمل الداخلة في تركيب الضبوبات.

1. جملة محلول (ثنائية الطور)

وتسمى أيضاً جملة ثنائية الطور وتتألف من طور بخار وطور سائل، وعندما تكون المادة الفعالة منحلة في الغاز الدافع لا يكون هنالك ثمة حاجة لمحلات أخرى، تتراوح كمية الغاز الدافع المستخدم بين 8 –98% من الصيغة الكاملة، ويمكن استعمال غاز دافع وحيد أو مزيج من الغازات الدافعة .

مثال على هذا النوع من الجمل:

الضبوبات المعدة للاستنشاق أو للتأثير الموضعي في الجهاز التنفسي وذلك لمعالجة الربو:

ايزوبروتيرينول هيدروكلورايد	% 0.25	Isoproterenol hydrochloride
حمض الأسكوربيك	% 0.10	Ascorbic acid
غول ايتيلي	% 35.75	Ethanol
غاز دافع (فريون 12)	% 63.90	Propellenl 12

2. جملة أساس مائي (ثلاثية الطور اذا كانت مع غاز دافع مسال وثنائية الطور مع غاز دافع مضغوط)

وفيها يستخدم الماء بنسب كبيرة بدلًا من المحلات غير المائية، وتعطي هذه النماذج حسب صياغتها إرذاذاً أو رغوة، ولكي نحصل على رذاذ ناعم من الواجب إضافة محلات أخرى للمادة الفعالة. يتبخر الغاز الدافع عند صرف المنتج بسرعة تاركاً وراءه رذاذاً ناعماً، وبما أن الغاز الدافع لا يمتزج مع الماء فستتشكل ضبابة بثلاثة أطوار، طور الغاز الدافع، وطور البخار وطور الماء.

وقد استخدم الايتانول كمحل مساعد ليحل القليل من الغاز الدافع في الماء، كما أن الايتانول يساعد أيضاً على إنتاج أجزاء بحجم صغير وذلك من خلال خاصيته في خفض التوتر السطحي.

ويمكن استخدام عوامل فعالة سطحياً وذلك لإعطاء توزع متجانس وذلك من خلال خاصية هذه العوامل في الانحلال الضعيف في الماء والانحلال الكبير في المحلات غير القطبية، ومثال ذلك: استرات الغليكول والغليسرول والسوربيتول مع حمض الزيت وحمض الشمع وحمض النخل وحمض الغار ومثالها السبان 20، 40، 80 ويستعمل عادة 0.5 – 2% من العامل الفعال سطحياً و 25 – 60% من الغاز الدافع ومثال هذه الجمل:

كلورهيكزيدين دي غلوكونات	% 125	Chlorhexidine digluconate
غول بنزيلي		Alcool benzylique
غول ايتيلي 95%		Ethanol 95 %
ماء منقى		Eau purifiée
غاز دافع (الأزوت)		Azote

3. جملة معلق أو الجمل المبعثرة

وتتضمن هذه الجمل مواد فعالة مبعثرة في الغاز الدافع أو مزيج من الغازات الدافعة وقد تم إضافة عوامل فعالة سطحياً أو عوامل معلقة متعددة وذلك لإنقاص سرعة انطلاق الأجزاء المبعثرة وفيما يأتي مثال عن هذه الجمل:

سلفات الايزوبروتيرينول	% 33.3	Isoproterenol sulfate
غول زيتي	% 33.3	Oleyl Alcohol
غول ميريستيلي	% 33.4	Myristyl Alcohol
غاز دافع (فريون 114)	7 غ	Propellenl 114
غاز دافع (فريون 12)	7 غ	Propellenl 12

يمكن زيادة ثبات الجملة المبعثرة للضبوبات وذلك من خلال التحكم بمحتوى الرطوبة وباستخدام مشتقات المواد الفعالة ذات الانحلالية الضعيفة في جملة الغاز الدافع، وأيضاً بإنقاص أبعاد الأجزاء المبعثرة إلى أقل من 5 مكرومتر. وأخيراً ضبط كثافة الغاز الدافع أو المواد المعلقة أو كليهما بحيث تكون متقاربة مع استخدام عوامل مبعثرة.

تستخدم العوامل الخافضة للتوتر السطحي وغير المتشردة بتراكيز من 0.01% إلى 10% وذلك تبعاً لتركيز المواد المعلقة وللغاية المرجوة من استخدام المنتج.

4. جمل الرغوة (الحلالات الاستحلابية)

تتألف الضبوبات التي تشكل مستحلباً أو رغوة من مواد فعالة وأساس استحلابي يتألف من طور محب للماء وطور كاره للماء وعامل فعال سطحياً، ومن غاز دافع أو مزيج غازات دافعة. وتتبعثر هذه المكونات في مكان التطبيق بشكل رغوة ثابتة أو سريعة التلاشي وذلك تبعاً لطبيعة المواد الفعالة وللصيغة. إن تحول المستحلب إلى رغوة يحدث في الصمام حيث يحتجز المستحلب بصورة مؤقتة وخلال احتجازه تتمدد أجزاء الغاز مسببة تشكل العديد من الفقاعات الصغيرة معطية رغوة.

مواد فعالة (مضادات حيوية أو ستيروئيدات)	%2
أساس استحلابي	%90
غاز فريون 12 وفريون 114	%8
مثال لأساس استحلابي :	
حمض الشحم	%5.33
حمض الميريستي	%1.33
غول سيتيلي	%0.5
لانولين	%0.2
ميريستات ايزوبروبيل	%1.33
ثلاثي ايتانول أمين	%3.34
غليسرين	%4.7
بولي فينيل بيروليدون	%0.34
ماء منقى	%82.93

VI. الفرق بين الضبوبات ذات نظام غازي مميع و و الضبوبات ذات جمل غازية مضغوطة

1. ضبوبات ذات نظام غازي مميع

يكون الطور السائل مؤلفاً من مزيج المواد الفعالة والغاز المميع. يمكن أن تتميع الغازات بسهولة بخفض درجة حرارتها أو بزيادة الضغط المطبق عليها. نختار عادة المركبات الغازية التي لها نقطة غليان تحت درجة حرارة 70 فهرنهايت أي حوالي 21°م وضغط بخاري بين 0.94 – 5.98 كغ/ سم2.

عندما يوضع الغاز الدافع بشكل غاز مميع في عبوة محكمة الاغلاق، ينفصل مباشرة إلى طور سائل وطور بخار ولدى دخول أجزاء الطور الغازي فإن الضغط سيرتفع تدريجياً مع ازدياد عدد الأجزاء الداخلة إلى طور الغاز إلى أن يصل بعد فترة وجيزة إلى حالة توازن في عدد الأجزاء المتحولة من سائل إلى بخار، ومن غاز إلى سائل. إن الضغط في هذه النقطة يشير لضغط البخار وهو خاص بكل غاز دافع في درجة حرارة معطاة.

تقسم الضبوبات ذات النظام الغازي المميع إلى:

1- ضبوبات ثنائية الطور

وهي أبسط أنواع الضبوبات وتتألف من محلول أو معلق لمواد فعالة في الغاز الدافع السائل.

الضبوبات من نوع رذاذات الفراغ space Spraye يكون تركيز المواد الفعالة أقل وأبعاد الرذاذ أقل ومثالها المبيدات الحشرية ومزيلات الروائح الضبوبات من نوع رذاذات السطح Sprayes surface يكون تركيز المواد الفعالة عالي قد يصل حتى 75 % وأبعاد الرذاذ أكبر مثل بخاخات الشعر والعطورات والضبوبات ذات الاستخدام الموضعي

2- ضبوبات ثلاثية الأطوار

يكون طور المواد الفعالة المنحلة في الماء غير ممزوج مع الغاز لدافع المميع، وبهذا فالأطوار الثلاثة هي عبارة عن:

1. طور الغازات الدافعة السائلة
2. طور الغازات بحالة بخار
3. طور المحاليل المائية للعناصر الفعالة

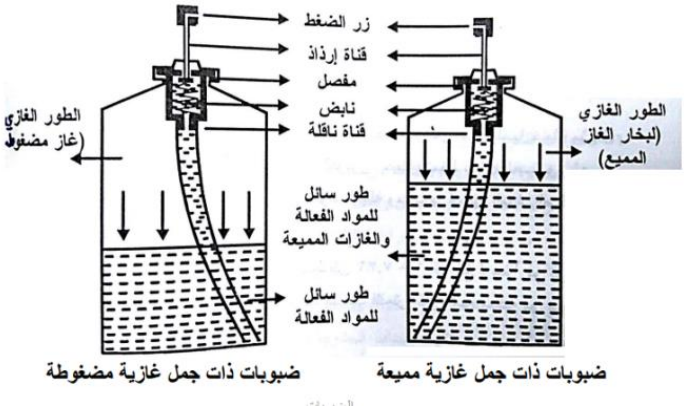
لا يوجد في هذه النماذج من الضبوبات امتزاج بين طور الغازات الدافعة السائلة وطور المحاليل المائية وبهذا فإنه يلاحظ وجود طبقتين غير ممتزجتين. مثال: كريمات الحلاقة، المركبات الصيدلانية ذات الاستخدام الموضعي

2. ضبوبات ذات جمل غازية مضغوطة

تستخدم غازات معظمها خاملة مثل الازوت، ثاني أكسيد الازوت، وثاني أكسيد الكربون.

تضغط داخل العبوة وهي تحض اندفاع وطرد محتويات العبوة من المواد الفعالة ومذيباتها أو من المواد الصلبة أو من مستحلبات المواد الفعالة.

هذا النظام ملائم لتوزيع معاجين الأسنان، وبخاخات الشعر، والمراهم، والكريمات التجميلية والغذائية وغيرها.



جمل الغاز المميع	جمل الغاز المضغوط
الحجم الابتدائي لطور البخار قليل	الحجم الابتدائي لطور البخار كبير
بقاء الضغط ضمن العبوة ثابتاً	انخفاض الضغط ضمن العبوة مع الاستخدام
تحتاج إلى قيم ضغط بدئية منخفضة	تحتاج إلى قيم ضغط بدئية عالية
خطر انفجار العبوة بتأثير الحرارة	تحمل أكبر للحرارة دون خطر انفجار العبوة

شكل 6: مقارنة بسيطة ما بين نظام الغاز المميع والغاز المضغوط في الضبوبات.

VII. الضبوبات التي تحوي المساحيق Dry-Powder Inhalers

الميزات: صديقة للبيئة لعدم وجود غاز دافع.

السلبيات: حساسة للرطوبة بشكل عام حيث تميل الجزيئات الصغيرة لتتجمع مع بعضبها البعض، كما يتطلب استنشاق بقوة كافية

VIII. مبدأ عمل عبوات الضبوبات

- يعتمد على ضغط السوائل على جدران الأوعية التي توضع فيها
- عندما يوضع الغاز المميع في العبوة ويتم ختمها فإن جزء من المواد يتبخر وجزء يبقى في حالته السائلة حتى يصلا لحالة توازن.
- يرتفع طور البخار إلى الأعلى وينخفض الطور السائل إلى الأسفل.
- يضغط الطور الغازي ليس فقط باتجاه جدران العبوة ولكن أيضا على السائل دافعا إياه خلال الأنبوب المغموس ويرتفع لمنطقة انفتاح الصمام.
- عندما يحرر الصمام بالضغط على زر التحريض فإن الطور السائل يندفع متسرباً باتجاه الفتحة ويستمر مندفعاً باتجاهها طالما بقيت فتحة الصمام مفتوحة.