



جامعة إيبلا الخاصة
محافظة إدلب - ناحية سراقب
مختبر التكنولوجيا الصيدلانية

التكنولوجيا الصيدلانية (2)

Pharmaceutical technology(2)

الجلسة العملية الثالثة

تحضير المراهم الكارهة للماء

Hydrophobic ointment preparation

القسم النظري:

المراهم ointment: أشكال صيدلانية نصف صلبة معدة للتطبيق على الجلد أو الأغشية المخاطية. يمكن أن تملك المراهم تأثيرات دوائية بحسب دور المادة الفعالة الداخلة في تركيبها، ويمكن أن تستخدم لتطبيقات غير علاجية كمزلاقات lubricants أو مطريات emollient.

يمكن تقسيم الأسس المرهمية ointment bases المستخدمة لتحضير المراهم إلى أربعة أصناف:

1- الأسس الهيدروكربونية Hydrocarbon bases:

تعرف أيضاً بالأسس المرهمية الزيتية oleaginous ointment bases وتتميز بالخواص التالية:

- غير غسولة بالماء
 - لا تمتص الماء
 - تملك تأثير مطري emollient
 - تحافظ على المادة الدوائية بتماس مع الجلد لفترة طويلة من الزمن.
 - تعمل كضمادات كثيفة occlusive dressings تمنع فقدان الماء من الجلد (تفيد في علاج الجلد الجاف والمتقشر)
 - اختراقها للجلد ضعيف جداً
- أمثلة:

Petrolatum والذي يسمى تجارياً Vaseline، white petrolatum وهو عبارة عن فازلين منزوع اللون، الزيت المعدني (liquid paraffin) mineral oil.

2- الأسس الممتصة Absorption bases:

تسمح الأسس الممتصة للماء بامتصاص كمية محددة من المحاليل المائية لتشكل مستحلبات من نمط ماء في زيت.

وتقسم إلى مجموعتين:

- المجموعة الأولى: تتألف من الأسس التي تسمح بدمج محاليل مائية وتشكيل مستحلب من نمط W/O.
 - المجموعة الثانية: تتألف من مستحلبات W/O التي تسمح بدمج كميات إضافية من المحاليل المائية.
- أمثلة:

اللانولين lanoline، الفازلين المحب للماء Hydrophilic petrolatum (مزيغ من الكوليستيرول، الكحول الستيريلى، الشمع الأبيض والفازلين الأبيض).

3- الأسس القابلة للنزع بالماء Water-removable bases:

هي مستحلبات من نمط زيت في الماء o/w emulsions

(hydrophilic ointment=creams) وبالتالي فهي غسولة بالماء **Water washable** لذا تستخدم غالباً لأغراض تجميلية.

4- الأسس المنحلة بالماء **Water-soluble bases**:

تتألف من مكونات لادھنية منحلة بالماء، ويعتبر مرهم البولي إيثيلين غليكول المثلل الدستوري عن هذا النوع، تبدي بالإضافة إلى مزايا الأسس القابلة للنزع بالماء أنها لاتحتوي مواد لاتتحل بالماء مثل الفازلين، اللانولين والشموع.

يعتمد اختيار الأساس المرهمي على عدة عوامل:

- منطقة التطبيق.

إذا كانت منطقة التطبيق جافة يفضل استخدام مرهم يشكل طبقة كثيفة لحفظ الرطوبة بينما لايطبق على منطقة تحوي إفرازات.

- طبيعة المادة الدوائية، توافرها الحيوي، ثباتها.

المواد الدوائية الحساسة للحلمهة أكثر ثباتاً في الأسس الهيدروكربونية من الأسس الحاوية على الماء، مع العلم أنها قد تكون أكثر فعالية في الأسس الحاوية على الماء (تعزيز الاختراق).

- فترة الصلاحية للمستحضر النهائي.

ملاحظة:

قد تكون المادة الدوائية منحلة في السواغ الأساس وقد تكون مبعثرة ضمنه بشرط ألا تتجاوز نسبتها 20%.

طرق تحضير الأسس المرهمية:

يجب أن يكون المستحضر النهائي متجانساً وناعماً، لايحتوي أية تكتلات ، ويقبل المدّ بسهولة.

1- طريقة الصهر (Fusion Method):

تستخدم هذه الطريقة عندما تختلف المواد الداخلة في تحضير السواغ عن بعضها بشكل كبير في درجات انصهارها وقوامها، ويشترط في هذه الطريقة ألا تتحسس المواد للحرارة ولا تكون طيارة. مثل زيت البارافين (سائل) وشمع البارافين (صلب). كما يمكن استخدام هذه الطريقة في حال استخدام مواد دوائية تتحل في السواغ.

(a) يتم صهر المواد ذات درجات الانصهار الأعلى في البداية ثم نضيف لها المواد ذات درجات الانصهار الأخفض وليس العكس وتمزج بواسطة ملوق حتى تتجانس تماماً.

يتم التسخين باستخدام حمام مائي مع الانتباه إلى عدم رفع درجة حرارة التسخين أعلى من درجة انصهار المواد فذلك قد يؤدي إلى: الأكسدة، تطاول فترة التبريد، استحلاب الهواء، هدر الطاقة.

(b) يُبرّد المزيج تدريجياً مع استمرار التحريك حتى تشكل القوام نصف الصلب.

2- طريقة الدمج والتضمين (Incorporation Method):

وهي الطريقة الأكثر استخداماً، خاصة عندما تكون المواد المستخدمة في التحضير حساسة للحرارة **Heat labile drugs**. ولكن يجب أن تكون المواد الداخلة في تركيب السواغ نصف صلبة متقاربة القوام، وهنا لا حاجة للصهر حتى تتجانس السواغات المرهمية وإنما تمزج مع بعضها بشكل جيد والتقارب في القوام يسمح بالحصول على مزيج متجانس.

طرق إضافة المواد الدوائية إلى الأسس المرهمية:

يتم اختيار الطريقة حسب طبيعة المواد الدوائية (منحلة أو غير منحلة، صلبة أو سائلة).

1- مواد فعالة مكونة من مساحيق لا تنحل في السواغ:

نطحن المساحيق وننعمها ونخلها، ثم نعلقها بكمية مساوية من زيت البارافين إذا كانت متكتلة أو تمزج مع كمية مماثلة من السواغ المرهمي إذا كانت غير متكتلة، ثم نضيف بقية السواغ الدسم تدريجياً بطريقة التمديد الهندسي مع مهكها حتى تتجانس تماماً.

طريقة التمديد الهندسي **Geometric dilution**: إذا كانت لدينا مادتان دوائيتان، الأولى 5 g، الثانية 20 g، تؤخذ كامل المادة الأولى وتمزج مع كمية مساوية لها من المادة الثانية (أي 5 g) وتمزج جيداً حتى التجانس **Homogeneity**، ثم تضاف كمية مساوية جديدة (أي 10 g) وهكذا حتى انتهاء الاندماج.

2- المواد الفعالة مكونة من مساحيق تنحل في السواغ:

(مثل الكافور، الهرمونات، الفينولات...) يتم هنا إضافة المواد الدوائية (حساسة للحرارة) إلى السواغ على البارد مع المهك الجيد، وإذا كانت المواد المضافة غير حساسة للحرارة فتضاف إلى مصهور المواد الدسمة. في حال لم نحصل على القوام المطلوب تضاف رافعات القوام **Thickeners** بكميات مناسبة.

3- المواد الفعالة سوائل تنحل في السواغ:

إذا كانت سوائل طيارة: يتم مهكها مع السواغ المرهمي على صفيحة زجاجية. إذا كانت سوائل غير طيارة: يمكن أن تضاف إلى السواغ المصهور أو تمزج مع السواغ المرهمي على صفيحة زجاجية.

ينبغي إضافة مواد رافعة للقوام ذات درجات انصهار مرتفعة للحصول على القوام المناسب.

4- المواد الفعالة سائلة أو صلبة تنحل في الماء أو في سواغ غير مزوج مع السواغ الدسم:

مثل الخلاصات النباتية، حيث تضاف هذه المواد إلى أساس مرهمي قادر على امتصاص الماء يحتوي على (اللانولين، أغوال دسمة، عوامل استحلابية) وذلك لضمان إدخال المادة المنحلة في الماء ضمن السواغ الدسم.

القسم العملي:

	Ingredient	Quantity (g)	Function	
1	Titanium Dioxid	0.5	Protective	عامل واق
2	Zinc Oxid	0.5	Mild astringent	قابض لطيف
3	Lanolin	9	Oint. base	أساس مرهمي
4	Petrolatum	89,9	Oint. base	أساس مرهمي
5	BHT	0.1	Antioxidant	مضاد أكسدة
6		q.s.	Perfum	معطر

طريقة التحضير:

- يتم صهر المواد الدسمة على حمام مائي وفق الترتيب بوتيل هيدروكسي تولوين، اللانولين ثم الفازلين بحيث نرفع الحرارة في البداية إلى 70°C ثم يبرد مع التحريك.
- تمزج المواد الفعالة وتجانس أبعادها في الهاون.
- تمزج المساحيق مع كمية مماثلة من السواغ ثم تضاف إلى السواغ الدسم بطريقة التمديد الهندسي وتمهك جيداً.

التعديل المقترح:

لوحظ أن المواد الفعالة كانت متكتلة و الصيغة الناتجة تحوي على تحبيبات لذا نستبدل اللانولين بزيت البارافين وتمهك المادة الفعالة مع كمية مماثلة من الزيت، نحل البوتيل هيدروكسي تولوين في الكمية المتبقية من زيت البارافين ثم تمهك مع الفازلين، ثم نمهك زيت البارافين الحاوي على المادة الفعالة مع بقية السواغات الدسمة بطريقة التمديد الهندسي.

معلومات عن بعض السواغات:

1- petrolatum (vaseline):

مزيج من الفحوم الهيدروجينية المشبعة نصف الصلبة، تستحصل من البترول، هو عبارة عن كتلة ملساء ناعمة نصف شفافة ذات لون أصفر شاحب عديم الطعم والرائحة، لا ينحل في الماء، الأسيتون،

الايثانول والغليسيرين ولكنه ينحل في الكلوروفورم ، الايتر وفي معظم الزيوت الثابتة والطيارة، ينصهر في الدرجة $38-60^{\circ}\text{C}$.

يطلق عليه أيضاً: yellow soft paraffin ، yellow petrolatum ، الجل المعدني mineral jelly يستخدم كعامل مطري emollient وأساس مرهمي ointment base ضعيف الامتصاص من الجلد، يستخدم في الشاش المعقم لمنع التصاق الضماد بالجروح.

ملاحظة:

نميز بين paraffin (hard paraffin) ذو القوام الصلب و petrolatum (white soft paraffin) ذو القوام نصف الصلب و mineral oil (liquid paraffin) ذو القوام السائل. يستخدم بشكل شائع في الأشكال الموضعية حيث لا يبيد تأثيرات سامة أو مخرشة، يعتبر مادة خاملة ذات تنافرات قليلة.

2- اللانولين lanolin:

يسمى أيضاً شحم الصوف wool fat.، هو عبارة عن مادة ملساء شمعية ذات لون أصفر ورائحة مميزة خفيفة، ينحل في الكلوروفورم والايتر، ضعيف الانحلال في الايثانول البارد 95% ، لا ينحل في الماء، ينصهر في الدرجة $45-55^{\circ}\text{C}$.

يستخدم بشكل كبير في الأشكال الصيدلانية الموضعية وفي مستحضرات التجميل كعامل استحلبي emulsifying agent وأساس مرهمي ointment base.

هو سواغ كاره للماء يستخدم في تحضير مراهم وكريمات W/O ، يمكن مزج اللانولين مع ضعفي وزنه ماء دون انفصال طوري المستحلب وبالتالي نحصل على مستحلب ثابت لا يتخرب بالتخزين. لوحظ أن مزج اللانولين مع زين نباتي مناسب أو مع البارافين السائل نحصل على كريمات مطرية ذات اختراق كبير للجلد مما يسهل امتصاص المواد الفعالة.

يصنف ضمن المواد غير السامة وغير المخرشة إلا أنه قد يترافق مع تفاعلات فرط تحسس جلدي. يمكن أن يحتوي على prooxidants يمكن أن تؤثر على ثباتية بعض المواد الفعالة.

3- البوتيل هيدروكسي تولوين BHT butylated hydroxytoluene :

هو عبارة عن بلورات بيضاء أو صفراء شاحبة ذات رائحة فينولية خفيفة، لا ينحل في الماء، الغليسيرين، البروبيلين غليكول ولكنه ينحل في الايثانول 95% ، الأسيتون، الميثانول، الزيوت المعالجة والزيوت المعدنية، يعتبر أكثر انحلالاً في الزيوت والدهون الغذائية من البوتيل هيدروكسي أنيزول BHA، ينصهر في الدرجة 70°C .

يستخدم كمضاد أكسدة antioxidant ، يؤخر أو يمنع الأكسدة المؤدية لتزنخ rancidity الزيوت والدهون ويستعمل لمنع تخرب الفيتامينات المنحلة في الزيوت (A,E,K,D) وفقدانها لفعاليتها، له خواص مضادة للفيروسات حيث استخدم لعلاج حلاً الشفة البسيط. كما أنه يتنافر مع المؤكسدات القوية مثل البيروكسيدات والبرمنغنات، تؤدي أملاح الحديد إلى تغير لونه وتناقص فعاليته، يؤدي تسخينه مع محفزات تحوي الحموض إلى تخربه السريع محرراً غاز الايزوبوتن القابل للاشتعال.

4- أكسيد الزنك zinc oxide:

هو عبارة عن مسحوق ناعم أبيض أو أبيض مصفر غير متبلور amorphous ، لا ينحل في الماء والايثانول 96% ولكنه ينحل في الحموض المعدنية الممددة. يعتبر قابض لطيف mild astringent

5- أكسيد التيتان titanium dioxide :

هو مسحوق غير متبلور غير ماص للرطوبة، عديم الطعم والرائحة، لا ينحل في الماء، المحاليل الممددة لحمض الكبريت وحمض كلور الماء وحمض الآزوت، المذيبات العضوية، ينحل في حمض فلور الماء والمحاليل المركزة الساخنة لحمض الكبريت. لا يمتص الضوء light scattering لذا يستخدم كمادة معتمة opacifier وملونة بيضاء pigment في معلقات فيلم التلبيس، المضغوطات الملبسة سكرياً والمحافظ الجيلاتينية كما يستخدم في المستحضرات الجلدية كالواقيات الشمسية sunscreens . إن استخدام معلقاته للتلبيس يمكنه التسبب بتآكل الطلاء الفولاذي لسطح القدر مما يلوث المضغوطات البيضاء ببقع سوداء.