

صيدلانيات 2
Pharmaceutics 2

المحاضرة الثانية

الأستاذ الدكتور أنطون اللحام

الجميل المبعثرة الصيدلانية

الانسيابية Rheology

العام الدراسي 2016 - 2017

مقدمة:

يتضمن هذا الفصل الأنماط الرئيسية من المستحضرات الصيدلانية السائلة المعدة للاستخدام عن طريق الفم، أو لأهداف دوائية أخرى، والحاوية على مواد فعالة غير منحلة موزعة في السواغ Excipient المناسب.

يطلق على المادة الموزعة اسم الطور المبعثر Dispersed Phase، أو الطور الداخلي Internal Phase، أو الطور غير المستمر Discontinuous Phase. ويطلق على السواغ الحامل اسم الطور المبعثر Dispersing Phase، أو الطور الخارجي External Phase، أو الطور المستمر Continuous Phase. ويكون وسط التبعثر مائياً بالنسبة لمعظم المستحضرات الفموية من هذا النمط. تتكون أجزاء الطور المبعثر في المعلقات من مادة صلبة غير منحلة في وسط التبعثر. أما في حالة المستحلبات فيكون الطور المبعثر مادة سائلة غير مزوجة مع الطور المستمر السائل، وتنتج عملية الاستحلاب Emulsifying process من توزع الطور المبعثر السائل بشكل قطيرات Droplets صغيرة في الطور المستمر.

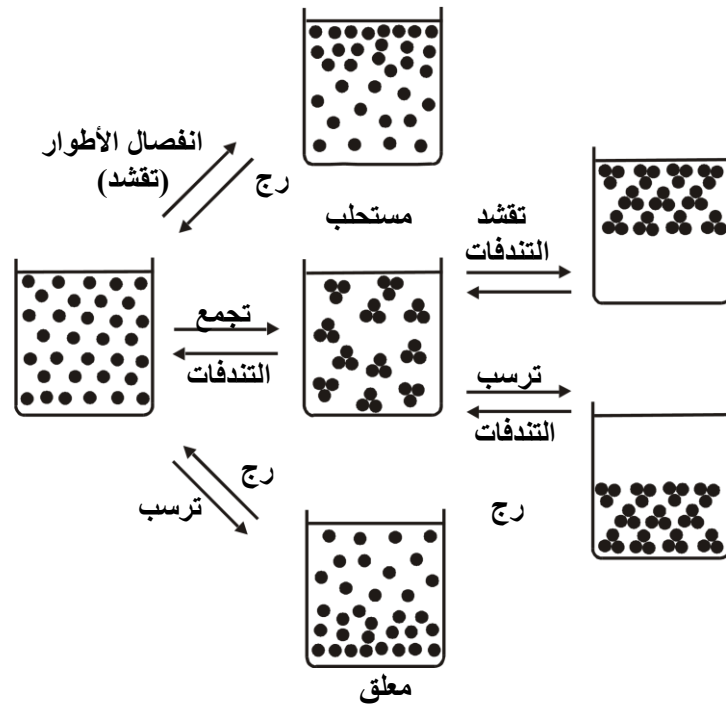
تختلف أبعاد أجزاء الطور المبعثر اختلافاً كبيراً، فهي تتراوح بين 1 ميلي ميكرومتر (Mμ) و 0.1 ميكرومتر (μ) في حالة المبعثرات الغروانية Colloidal Dispersions، وتكون أكبر من 0.1 ميكرومتر، وقد تصل إلى عشرات الميكرومترات، في حالة المبعثرات الخشنة Coarse Dispersions.

تتضمن المبعثرات الخشنة أشكالاً صيدلانية كثيرة كالمستحلبات Emulsions، والمعلقات Suspensions والضبوبات Aerosols، والكريمات Creams، والغسولات Lotions، والمرامح الاستحلابية Emulsifying Ointments.

تعد المبعثرات الخشنة بعامة جملاً غير ثابتة Unstable Systems، حيث تميل الأجزاء المبعثرة إلى الانفصال والتجمع بسرعة تختلف باختلاف أبعادها. ففي حالة المعلقات، حيث تكون كثافة الأجزاء الصلبة المبعثرة غالباً أكبر من كثافة الوسط المائي المستمر، تترسب تلك الأجزاء في أسفل الوعاء.

أما في حالة المستحلبات، حيث تكون كثافة الأجزاء السائلة المبعثرة غالباً أقل من كثافة الوسط المائي المستمر، فتتجه الأجزاء المبعثرة نحو الأعلى وتتجمع على سطح المحضر (حادثة التقشيد Creaming) (الشكل 1).

يتطلب تناول المحضر الصيدلاني الذي يكون بشكل مبعثر إعادة التوزع المتجانس والتام للطور المبعثر، وذلك لتأمين أخذ جرعات متجانسة من الدواء الذي يحويه المحضر.



الشكل (1)

الجمل المبعثرة الصيدلانية Dispersed Systems

الفصل الأول

الانسيابية Rheology

قبل البدء بدراسة الجمل المبعثرة لا بد من التذكير ببعض المبادئ الأساسية لانسيابية السوائل، وذلك لتوضيح بعض الطرائق المتبعة في تحضير هذه المستحضرات ومراقبتها.

1-1- نماذج الانسياب

يمكن أن تصنف السوائل حسب نموذج انسيابها في مجموعتين كبيرتين:
* السوائل النيوتونية Newtonian أو السوائل ذات اللزوجة المثالية.
* السوائل اللانبيوتونية Non-Newtonian أو السوائل ذات الانسياب غير المنتظم.

1-1-1- السوائل النيوتونية Newtonian

لأخذ فكرة عن نماذج انسياب السوائل نورد المثال الآتي: لنفترض حجماً من السائل محصوراً بين مستويين متوازيين (أ، ب) تفصلهما مسافة قدرها (م). عند تطبيق قوة مماسية (ق) على المستوي (أ)، يتحرك المستوي بسرعة (سر) ساحباً معه كل طبقات السائل الموازية التي تقع تحته. إلا أن كل طبقة من السائل، بين المستويين (أ، ب)، تتحرك متأخرة قليلاً عن الطبقة التي فوقها. بحيث تجتاز الطبقة الأكثر قرباً من المستوي (أ) مسافة أكبر من المسافة التي تجتازها الطبقات التي دونها، بينما لا تتحرك الطبقة الأكثر قرباً من المستوي (ب) بصورة عملية إذا بقي هذا المستوي ثابتاً (الشكل 2).
عندما تتحرك النقطة (ج) إلى النقطة (هـ) فإن المستقيم (هـ د) يحدد المسافة التي تجتازها طبقات السائل المحصورة بين المستويين (أ، ب). فالسرعة التي تتحرك بها كل طبقة تنقص بالنسبة لسرعة المستوي (أ) بحيث يكون تناقص السرعة (س) بين المستويين (أ، ب) مساوياً لـ:

$$س = سر / م$$

بالنسبة للسوائل ذات اللزوجة المثالية أو السوائل النيوتونية، فإن تناقص السرعة (س) والذي يسمى أيضاً سرعة التغير أو سرعة الضغط، يتناسب طردياً مع القوة المماسية في وحدة السطح (ض)، والتي يشار إليها عادة باسم قوة الضغط. أي أن:

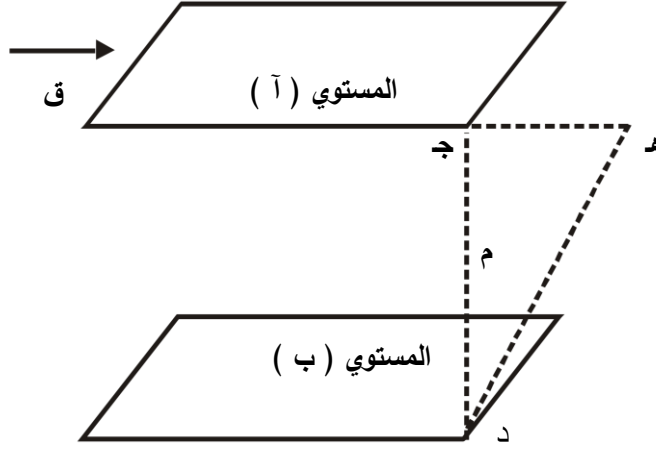
$$ض = لز \times س$$

وهو قانون نيوتن Newton's Law

ويمثل معامل التناسب (لز) اللزوجة حيث:

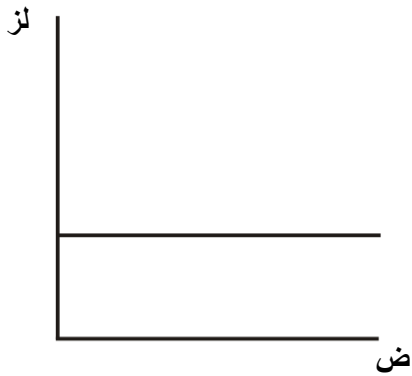
$$لز = ض / س$$

عندما تمثل بيانياً تحولات قوى الضغط (ض)، نحصل في حالة السوائل النيوتونية، كالشراب البسيط Simple Syrup والجليسرين Glycerin والزيوت المعدنية Mineral oils، على مستقيم يمر من الصفر. حيث تكون اللزوجة أو معامل التناسب (لز)، مساوية لتمام ظل الزاوية (يه).

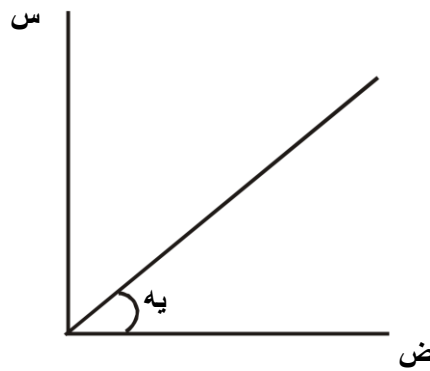


الشكل (2)

هذا التمثيل البياني (الشكل 3) يسمى منحني انسياب السائل حيث أن السوائل النيوتونية تحافظ على اللزوجة نفسها مهما كانت قوة الضغط التي تخضع لها. أي أنها تتمتع باللزوجة نفسها في حالة السكون وفي حالة الرج مهما كانت شدته (الشكل 4).



الشكل (4)



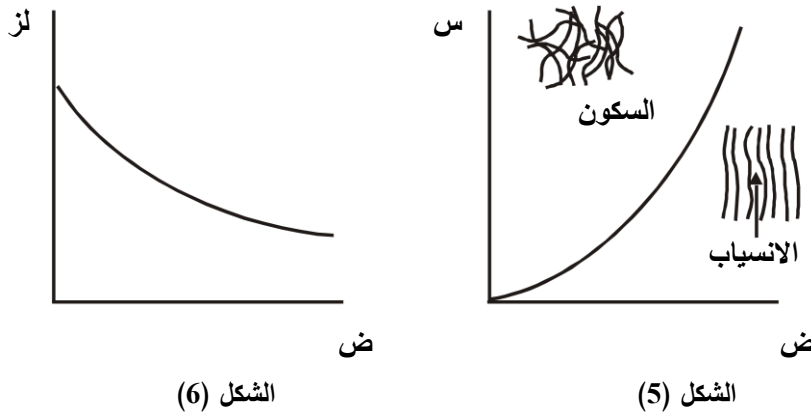
الشكل (3)

2-1-1- السوائل اللانبيوتونية Non-Newtonian

إن منحني الانسياب بالنسبة لمواد عديدة لا يكون بشكل خط مستقيم. أي أن العلاقة بين تناقص السرعة أو سرعة التغير (الانسياب) وقوة الضغط (ض) لا تكون علاقة خطية. وبعبارة أخرى، لا تكون لزوجة السائل ثابتة، وإنما تتعلق أساساً بالشروط التي يخضع لها السائل (حالة السكون، الانسياب، الرج). في هذه الحالة يتعلق مخطط الانسياب بالخصائص الفيزيائية للمادة، وبالشكل الفراغي لجزيئاتها، وباحتمال تشكل المذيلات.....
تسمى السوائل التي تعطي منحنيات انسياب غير خطية بالسوائل اللانبيوتونية أو السوائل ذات الانسياب غير المنتظم.
توجد نماذج عدة من منحنيات الانسياب بالنسبة لهذا النوع من السوائل وفيما يأتي أهمها:

1-1-2-1- النموذج شبه البلاستيكي Semi-Plastic Model

يبيدي السائل عدم انتظام في انسيابه عندما يكون مكوناً من سلاسل جزيئات ضخمة. هذه الجزيئات لا تكون بصورة عامة صلبة، وتكون بشكل متشابك. عندما يتعرض مثل هذا السائل إلى ضغط ما تتوجه جزيئاته باتجاه الانسياب وتتفكك تشابكاتها. مما يؤدي إلى انعدام التناسب بين قوة الضغط وسرعة التغير (الانسياب). بما أن توجه الجزيئات وانفراج تشابكاتها بشكل كامل لا يتحقق إلا بتطبيق قيمة عالية جداً من الضغط، فإن منحنيات الانسياب بالنسبة لهذه السوائل لا تكون خطية (الشكل 5). تسمى السوائل التي تتميز بمثل هذه المنحنيات بالسوائل شبه البلاستيكية. بما أن سرعة التغير (س) تزداد بسرعة أكبر من قوة الضغط (ض)، فإن لزوجة هذا النوع من السوائل لا تبقى ثابتة، وإنما تنقص كلما كانت قوة الضغط كبيرة (الشكل 6).



للسوائل شبه البلاستيكية، كلعابات الصمغ الطبيعية ومبعثرات مشتقات السلولوز والجينات الصوديوم...، ميزة كبيرة بالنسبة للسوائل النيوتونية عند تحضير المحضرات التي يرتبط ثباتها بازدياد اللزوجة. حيث تكون لزوجتها، عند انسيابها من الأوعية أقل من لزوجتها في حالة السكون. بما أن السائل يعود إلى لزوجته البدئية (اللزوجة في حالة السكون) فور توقف الضغط المطبق عليه، من الممكن أن تسبب هذه الخاصة صعوبة في بداية انسياب المحضر من الوعاء إذا كانت الكميات المستعملة من المادة المزودة للزوجة كبيرة.

1-1-2-2- النموذج المتمدّد Stretched Model

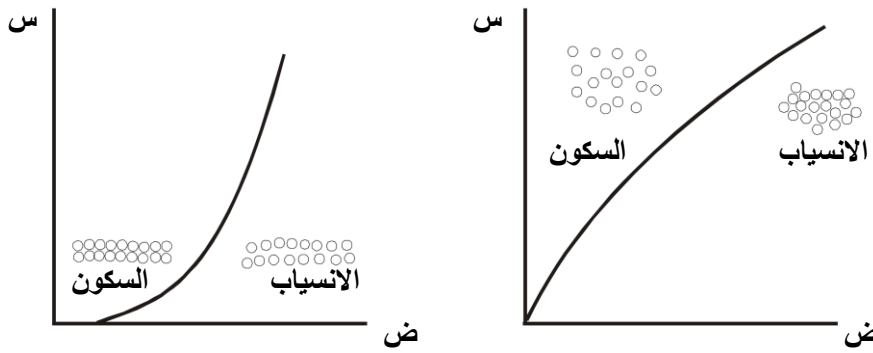
تمتاز السوائل المتمددة بخاصة معاكسة لخاصة السوائل شبه البلاستيكية. إذ إن لزوجتها تزداد عندما تزداد قوة الضغط المطبقة عليها. في هذه الحالة، يكون السائل مكوناً من جزيئات أو من أجزاء متنافرة في حالة السكون مما يؤدي إلى تباعد بعضها عن بعض وعند تعرض هذه الأجزاء لتأثير قوة ما، يقترب بعضها من بعض وتشكل شبكة أكثر ارتصاصاً، وتبدي مقاومة أكبر للانسياب مما ينتج عنه ازدياد في اللزوجة (الشكل 7)، تحدث هذه الظاهرة بخاصة في المعلقات ذات التركيز العالي من الأجزاء المبعثرة. وهي ظاهرة غير مرغوب فيها في الجمل المبعثرة.

1-1-2-3- النموذج البلاستيكي Plastic Model

عندما تكون المواد ذات الجزيئات الضخمة بتركيز مرتفع نسبياً في مذيب ما، فإن السائل الناتج يتميز بخاصة حجز المذيب في شبكة الجزيئات الضخمة. إنَّ انسيابَ مثل هذا النموذج من السوائل لا يتم (أو لا يبدأ) إلا بعد التغلب على قوى الارتباط بين الجزيئات. أي انه من الضروري تطبيق قوة ضغط محددة كافية للتغلب على قوى الارتباط بين الجزيئات حتى يبدأ السائل بالانسياب. تسمى قوة الضغط هذه بحد الانسياب أو عتبة الانسياب *Limite d'écoulement*. فكل قوة ضغط أعلى من حد الانسياب تعمل على توجيه الجزيئات باتجاه الانسياب وبالتالي على إنقاص اللزوجة، على هذا، من الممكن اعتبار السوائل التي تتميز بوجود حد انسياب أجساماً صلبة عندما تكون خاضعة لقوى ضغط أقل من حد انسيابها، وسوائل عندما تتعرض لقوى أعلى من هذا الحد.

في بعض الحالات، وعندما يتم توجيه كل الجزيئات، يتصرف السائل كتصرف السوائل النيوتونية. يعتبر مثل هذا السائل كسائل بلاستيكي مثالي (الشكل 8) غير أن توجه الجزيئات كلها لا يتم إلا نادراً. وبالتالي فإن منحنى الانسياب الناتج بعد حد الانسياب، يشبه المنحنى شبه البلاستيكي.

إن الاختلاف بين سائل شبه بلاستيكي وسائل بلاستيكي ذي منحنى شبه بلاستيكي يعود غالباً إلى تركيز المادة المبعثرة. فإذا كان مبعثر مائي بتركيز 0.5 % من الكاربوكسي ميثيل سلولوز الصودي *Carboxymethyl Cellulose Sodium* يتصف بخصائص شبه بلاستيكية، فإن هلامه بتركيز 5 % من المادة نفسها تتصف بخصائص بلاستيكية.



الشكل (8)

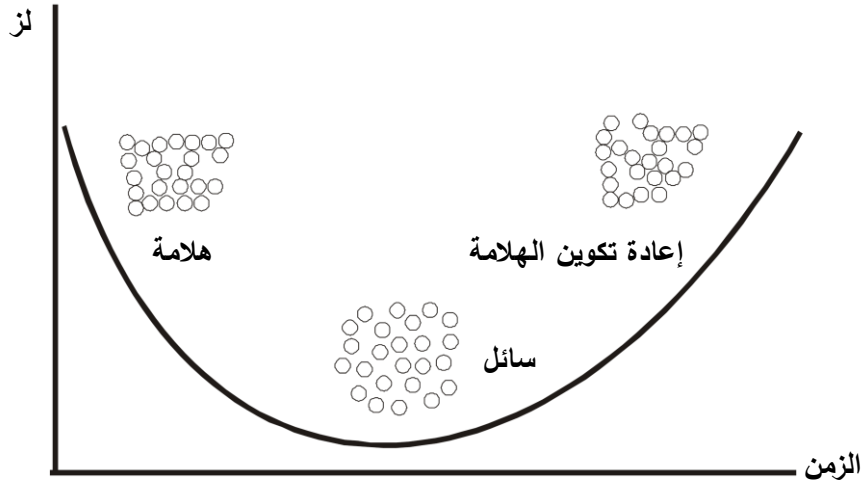
الشكل (7)

1-2-4- تغير القوام بالرج *Thixotropy*

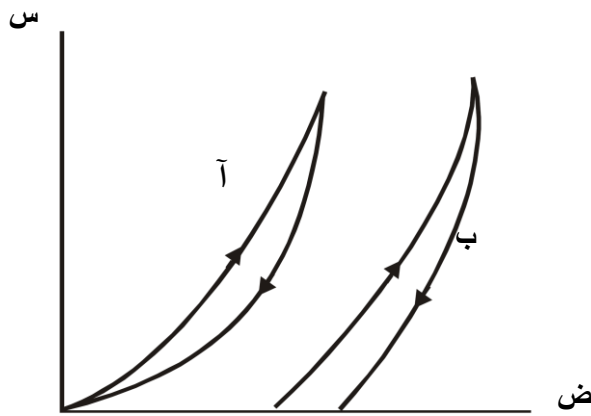
تتصف بعض السوائل بخاصة التحول من حالة الهلامية، عندما تكون ساكنة، إلى حالة السيولة بعد الرج. هذه الظاهرة التي يمكن تسميتها تغير القوام بالرج قلوبية وترتبط بعامل إضافي هو الزمن. على هذا، فإن تخرب حالة الهلامية لا يرتبط فقط بشدة الرج المطبق (القوى الضاغطة المطبقة)، وإنما أيضاً بالمدة التي يطبق خلالها الرج. بعبارة أخرى، تتناقص لزوجة السائل الذي يتصف بهذه الخاصية باستمرار مع الزمن بالنسبة لقوة الضغط المطبقة نفسها حتى الوصول إلى حالة التوازن التي توافق حالة تخرب البنية التي يمكن تحقيقها بتطبيق قوة الضغط المستخدمة. كذلك الحال، فإن عودة السائل إلى حالة الهلامية ولزوجته البدئية، بعد توقف القوة الضاغطة المطبقة، تتطلب أيضاً بعض الوقت (الشكل 9).

نتيجة لارتباط هذه الظاهرة مع الزمن، فإن منحنيات انسياب المواد التي تتصف بهذه الخاصية تختلف عن منحنيات انسياب النماذج السابقة. فمخطط الانسياب يتألف من قسمين: قسم صاعد وقسم هابط. يمثل المنحني الصاعد تحولات سرعة التغير أو سرعة الانسياب بدلالة القوى الضاغطة عندما تطبق على المادة قوى ضاغطة متزايدة، على أن تطبق كل قوة ضغط خلال فترة محددة. ويمثل المنحني الهابط تغيرات سرعة التغير بدلالة القوى الضاغطة عندما تتناقص هذه القوى بالاتجاه المعاكس لتزايدها (الشكل 10).

إن عدم تطابق المنحنيين (الصاعد والهابط) يدل على أن بنية السائل لا تعود إلى وضعها السابق فور الانتقال من حالة رج شديد إلى حالة رج أقل شدة أو حالة السكون.



الشكل (9)



الشكل (10)

أ- مادة تتصف بخاصة تغير القوام بالرج دون حد انسياب.
 ب- مادة تتصف بخاصة تغير القوام بالرج مع وجود حد انسياب.
 تسمى الحلقة المحدودة بالمنحنيين الصاعد والهابط لمخطط الانسياب بالحلقة التخلفية Hysteresis loop. إن تحديد سطح هذه الحلقة يمكن أن يعتبر قياساً لخاصة تغير القوام بالرج.

2-1- معاملات اللزوجة

للزوجة معاملات مختلفة يمكن استخدامها للتعرف على بعض الخصائص الانسيابية للجمل المبعثرة. قبل التعرض باختصار لأهم هذه المعاملات، لا بد من ذكر علاقة انشتاين EINSTEIN التي توضح العلاقة الكائنة بين لزوجة الجمل الغروانية الممددة، التي ينعدم فيها التأثير بين الأجزاء، والنسبة الحجمية التي تشغلها الأجزاء المبعثرة:

$$\text{لز} = \text{لز}_0 (1 + \text{ثا ن}) \dots (1)$$

حيث: لز = لزوجة الجملة المبعثرة

لز₀ = لزوجة الطور المستمر

ن = النسبة الحجمية التي تشغلها الأجزاء المبعثرة
 ثا = ثابتة تتراوح بين 2.5 و 4.5

في حالة الأجزاء المبعثرة ذات الشكل الكروي وغير القابلة لتغيير شكلها، فإن الثابتة في علاقة انشتاين تساوي 2.5 . على هذا، يمكن كتابة العلاقة السابقة على الشكل الآتي:

$$\text{لز} = \text{لز}_0 (1 + 2.5 \text{ ن}) \dots (2)$$

1-2-1- اللزوجة النسبية Relative Viscosity

تعرف اللزوجة النسبية (لز_ن) بأنها النسبة بين لزوجة الجملة المبعثرة ولزوجة الطور المستمر.

أي أن اللزوجة النسبية = لزوجة الجملة المبعثرة / لزوجة الطور المستمر

$$\frac{\text{لز}_\text{ن}}{\text{لز}_0} = \text{لز}_\text{ن}$$

باستخدام علاقة انشتاين (العلاقة 2) يكون لدينا:

$$\text{لز}_\text{ن} = \frac{\text{لز}}{\text{لز}_0} = 1 + 2.5 \text{ ن} \dots (3)$$

1-2-2- اللزوجة النوعية Specific Viscosity

تعرف اللزوجة النوعية (لز_ت) بأنها زيادة لزوجة الجملة المبعثرة بالنسبة للزوجة الطور المستمر. أي أن:

$$\text{لز}_\text{ت} = \frac{\text{لز} - \text{لز}_0}{\text{لز}_0} = 1 - \frac{\text{لز}}{\text{لز}_0} \dots (4)$$

$$\text{ومنه:} \quad \text{لز}_\text{ت} = 2.5 \text{ ن} \dots (5)$$

بما أن النسبة الحجمية للأجزاء المبعثرة (ن) تتناسب طردياً مع تركيز هذه الأجزاء (ت)، يمكن كتابة العلاقة رقم (5) على الشكل التالي:

$$\text{لز}_\text{ت} = 2.5 \text{ ت} \dots (6)$$

حيث ت = تركيز الأجزاء المبعثرة.