

المحضرات الحقنية Parenteral Preparations

تعريف

المحضرات الحقنية (الزرقية) عبارة عن محاليل Solutions أو معلقات Suspensions أو مستحلبات صيدلانية Emulsions، مائية أو زيتية، عقيمة Sterile. محفوظة ضمن أوعية مغلقة تضمن بقاءها عقيمة. تخصص هذه المحضرات عادة لإدخالها إلى الجسم عن الطريق الحشوي.

ذكر هذا الشكل الصيدلاني لأول مرة في دستور الأدوية الفرنسي لعام 1908. وقد طرأ عليه الكثير من التطور والتحسين بفضل بعض الاكتشافات الخاصة به. كإكتشاف المحقنة من قبل Pravaz وإكتشاف الحبابات من قبل Limousin. وقد أدت إكتشافات باستور Pasteur المتعلقة بالجراثيم إلى تعقيم المحضرات الحقنية وجعلها بالأممية الكبيرة التي هي عليها اليوم.

طرق إدخال المحضرات الحقنية إلى الجسم

يمكن أن نميز أنواعاً عديدة من الحقن وذلك بحسب المكان الذي يدخل منه المحضر الحقني إلى الجسم. فهناك بشكل رئيسي:

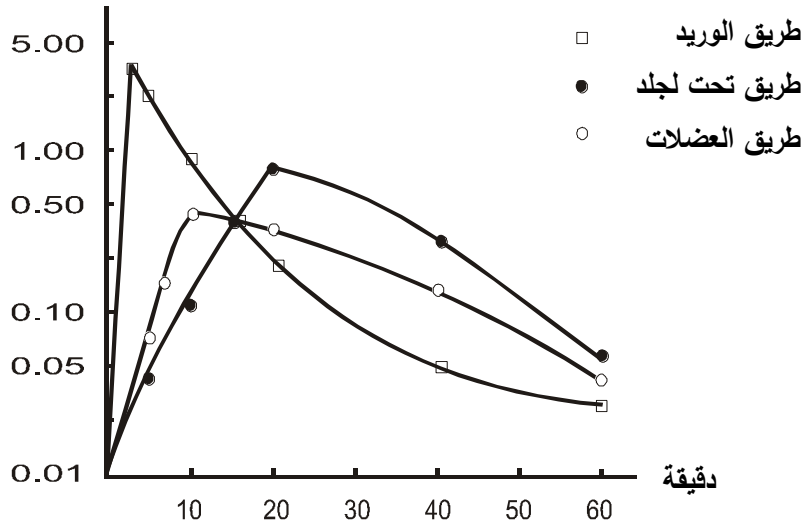
- طريق داخل الوريد (حقن وريدي) Intravenous Route (I.V.)
- طريق داخل العضل (حقن عضلي) Intramuscular Route (I.M.)
- طريق تحت الجلد (Subcutaneous Route (S.C.)
- طريق داخل الأدمة (Intradermal Route (I.D.)
- طريق داخل المفصل Intra-articular Route
- طريق داخل السيساء Intra-spinal Route
- طريق داخل الشريان Intra-arterial Route
- طريق داخل القلب Intra-cardiac Route

تمتاز طرق إدخال المحضرات الحقنية بعضها عن بعض بسرعة ظهور التأثيرات الدوائية للأدوية المحقونة، وبمدة بقاء هذه التأثيرات. فإدخال المحضرات عن طريق الوريد يعطي تأثيراً دوائياً مباشراً، وتكون كمية المادة الفعالة في الدم مرتفعة. إذ تكفي مدة 4 دقائق على الأكثر لكي يكون الدواء المعطى عن هذه الطريق موزعاً في الدم بصورة متساوية. من ناحية أخرى، لا يدوم تأثير الأدوية المعطاة عن هذه الطريق إلا لفترة قصيرة. على العكس من ذلك، فإن تأثير الأدوية المعطاة عن طريق العضلات أو تحت الجلد يدوم لفترة أطول. يوضح الشكل 1 عيار الدم من المادة الدوائية بدلالة الزمن بعد حقن (15000) وحدة دولية من البنيسيللين G الصودي المعطى بطرق مختلفة (طريق الوريد، طريق العضلات، طريق تحت الجلد).

مميزات المحضرات الحقنية

إلى جانب بعض محاذير هذا الشكل الصيدلاني (كضرورة استخدام أدوات خاصة كالمحقنة، وضرورة إجراء الحقن من قبل أشخاص مؤهلين، وحدوث ألم أو ردود أفعال موضعية، واحتمال التلوث نتيجة لعدم عقامة الأدوات المستخدمة

في الحقن) فإن إعطاء الأدوية بشكل محضرات حقنية العديد من الميزات المهمة، حتى إن بطلعات (و. د. / مل



الشكل 1: عيار البنيسيللين G الصودي في الدم بدلالة الزمن بعد حقن 15000 وحدة دولية من طريق الوريد، أو طريق العضلات، أو طريق تحت الجلد.

تتطلب إعطاء الدواء بهذا الشكل الصيدلاني:

- 1- عندما يراد الحصول على تأثير دوائي مباشر في حالة التخدير أو تسكين الألم مثلاً (حقن وريدي)، أو الحصول على تأثيرات دوائية محصورة في منطقة محددة من العضوية (حقن في النخاع الشوكي، التخدير السني).....
- 2- عند تعذر إعطاء الدواء عن طريق الفم كما في الحالات الآتية:
 - أ- حالة المرضى الذين لا يستطيعون أو الذين لا يريدون بلع الدواء.
 - ب- حالة المرضى الذين يسبب لهم الدواء اضطرابات مختلفة في الجهاز الهضمي.
 - ج- في حالة الأدوية التي تفقد فعاليتها الدوائية نتيجة لتأثرها بفعل الخمائر الهاضمة أو بقيمة الباهاء، كالبنيسيللين مثلاً.
- 3- عندما يراد الحصول على عيار دقيق للمادة الدوائية في الدم، والتأكد من أن امتصاص الدواء يكون كاملاً.
- 4- في الحالة التي تكون فيها مدة تأثير الدواء قصيرة وسرعة تحوله في العضوية كبيرة.
- 5- عندما يكون من الضروري إعطاء العضوية، المصابة أو الخاضعة لعملية جراحية، وبسرعة كميات كبيرة نسبياً من السوائل الضرورية، إما لتعويض سوائل النسيج الضائعة وإما لإعادة الضغط الحلولي للدم إلى حالته الطبيعية.

إضافة إلى الحالات السابقة التي تتطلب استعمال المحضرات الحقنية فإن لهذا الشكل الصيدلاني ميزات أخرى نذكر منها:

- 6- إمكانية حفظ المادة الدوائية لمدة طويلة، سواء كانت بشكل محلول موجود ضمن أوعية مغلقة تحت ضغط منخفض أو بوجود غاز خامل ضمناً لحفظه، أو كانت بشكل مسحوق يحل أو يعلق في المذيب المناسب عند الاستعمال.
- 7- سهولة توزيع وحدات متساوية من المادة الدوائية وسهولة مراقبة ذلك.

خصائص المحضرات الحقنية

يجب أن يتوفر في المحضرات الحقنية عدد من الخصائص المختلفة التي تضمن سلامة استعمالها وعدم حدوث نتائج سيئة قد تؤدي بحياة المريض من جراء أخذها.

بعمامة يجب أن يتمتع المحضر الحقني بالفعالية الدوائية المنوطة بالمقدار الموصوف من المادة الفعالة، كما يجب أن يكون قليل السمية، عديم الألم عند إعطائه عن طرق الحقن المختلفة، رائقاً (خالياً من الشوائب الصلبة)، معتدلاً، معادلاً لتوتر المصل الدموي.

1- الفعالية

تحدد فعالية المحضرات الحقنية بعيارها من المادة الفعالة، أي بمقدار المادة الفعالة الموجود في الوحدة المعطاة من المحضر. كما تحدد أيضاً بنبات المواد الفعالة الموجودة في المحضر الحقني.

لا يتم تحديد العيار من المادة الفعالة في الوحدة المعطاة من المحضر الحقني بإجراء وزن دقيق للمادة الفعالة وحلها في حجم مقاس بدقة من المذيب فقط، وإنما أيضاً بإجراء توزيع دقيق للمحضر الناتج في الأوعية المخصصة لحفظه. عند عملية توزيع المحضر الحقني في الأوعية المناسبة، يجب أن تؤخذ بالاعتبار إمكانية أخذ كامل الحجم الموصوف من الوعاء بسهولة عند استعمال المحضر. لهذا الغرض، يوزع في الأوعية حجم يزيد على الحجم الموصوف بمقدار مناسب تختلف كميته باختلاف لزوجة المحضر الحقني الموزع، وبسعة الأوعية المستعملة. تعطي دساتير الأدوية جداول خاصة تحدد فيها مقدار الحجم الزائد الذي يجب إضافته عند تعبئة المحضرات الحقنية في أوعيتها.

يتأثر نبات المواد الفعالة، سواء في أثناء صنع المحضر الحقني أو خلال مدة حفظه، بكثير من العوامل : كطبيعة السواغ، وقيمة الباهاء، وطبيعة وتركيز المواد المساعدة، ودرجة حرارة التعقيم أو الحفظ، وطبيعة الأوعية المستعملة في التعبئة، الخ...

2- انعدام السمية والتأثيرات السيئة

يمكن أن تكون المحضرات الحقنية غير سامة أو دون تأثيرات سيئة عندما لا يحدث تخرب للمواد الدوائية بفعل الحلمهة أو الأكسدة أو الإرجاع.... إذ تنتج من هذا التخرب مواد لا تنقص فقط من التأثير الدوائي، وإنما قد تزيد من سمية المحضر الحاوي عليها.

يرتبط حدوث الألم أو أي نتائج سيئة للمحضر الحقني بخصائص هذا المحضر. فقد يسبب المحضر الحقني ألماً عند حقنه إما لأنه كثير للزوجة، أو لأن المذيب المستعمل مخرش، أو لأن قيمة باهاء المحضر بعيدة عن الاعتدال، أو لأن المادة الفعالة بحد ذاتها مخرشة.

يجب أن يراعى دائماً، عند دراسة صيغة المحضر الحقني، أن يكون المحضر غير مؤلم عند الحقن، أو أن يعمل على تخفيف الألم الناتج إلى الحد الأدنى بحيث يمكن تحمل الحقن من قبل المريض خاصة في حالة المعالجة التي تتطلب إعطاء هذه المحضرات لمدة طويلة.

من الممكن تخفيف الألم الناتج عند حقن المحضر بإضافة أحد المخدرات الموضعية إلى مكونات المحضر الحقني عند تحضيره.

3- رواق المحضرات الحقنية

- التأثيرات الحيوية للأجزاء الغريبة في المحضرات الحقنية

تختلف التأثيرات الحيوية للأجزاء الغريبة الموجودة في المحضرات الحقنية باختلاف طرق إعطاء هذه المحضرات. فالأجزاء الغريبة التي توجد عرضاً في المحضرات المعطاة عن طريق تحت الجلد أو عن طريق العضلات تتكيس أو غالباً ما تهضم بدون أن يكون لها نتائج سيئة، إلا في الحالة التي تكون فيها هذه الأجزاء الغريبة من المواد المسرطنة. على العكس من ذلك، فقد تؤدي الأجزاء الغريبة التي قد توجد في المحضرات المعطاة عن طريق الوريد أو طريق النخاع الشوكي إلى حوادث خطيرة (حوادث الصدمة، انسداد الأوعية...) ناتجة من انسداد الأوعية الدموية الصغيرة بهذه الأجزاء.

فقد أظهرت الملاحظات السريرية، وكذلك بعض التجارب المجراة على الحيوانات، أن وجود الأجزاء الغريبة في هذا النوع من المحضرات الحقنية يشكل خطراً حقيقياً على أخذها. فحوادث صدمة خطيرة أو حتى مميتة حدثت بعد حقن محضرات لمواد ترسبت بشكل بلورات في الأوعية الدموية الدقيقة. يخشى وقوع مثل هذه الحوادث بشكل خاص في حالة مشاركة عدة أدوية "كوكتيل دوائي" عند إعطاء محاليل التروية.

- مصدر الأجزاء الغريبة

يمكن أن يعزى تلوث المحضرات الحقنية بالأجزاء الغريبة إلى سببين رئيسيين:

- 1- تلوث ناتج من المواد الأولية المستعملة (مواد فعالة، سواغات، مواد مساعدة) ومن الأدوات المستخدمة في صنع المحضر، إذا لم يعمل على إزالة تلك الأجزاء من المحضر بالطريقة المناسبة (ترشيح). تكون الأجزاء الناتجة من هذا التلوث عادة ذات أبعاد صغيرة.
- 2- تلوث عرضي ناتج بخاصة من الغبار العالق بالأوعية أو بسطح السدادات قبل تعبئة المحضر الحقني. أو أن تأتي تلك الأجزاء من الوسط المحيط أو من الأوعية عند إغلاقها أو عند فتحها لحظة استعمال المحضر الحقني الحاوية عليه.

- تكون الأجزاء الغريبة الناتجة من هذا التلوث عادة ذات أبعاد كبيرة، ويمكن كشفها بالفحص العياني للمحضر.
- أما عن طبيعة الأجزاء الغريبة التي يمكن أن تلوث المحضرات الحقنية ومصدر هذه الأجزاء، فيمكن ردها إلى:
- أجزاء زجاجية تنتج من صنع الحبابات أو عند فتحها لحظة استعمال المحضر، أو من التخرّب الكيميائي للزجاج
 - أجزاء متفحمة، تنتج من إغلاق الحبابات بالصهر أو من التعقيم.
 - أجزاء أخرى متنوعة (مطاطية، مواد لدنة، ألياف سلولوز وأميانت، تالك، كاؤلان...)، تنتج من أنابيب الآلات المستخدمة في التعبئة، أو من السدادات أو من المراشح والمواد المساعدة على الترشيح.
 - ترسبات ناتجة من التغيرات التي قد تطرأ على المواد الدوائية أو مختلف المواد المساعدة المستعملة.
 - آثار شحوم ناتجة من آلات صنع الزجاج.

4- قيمة باهاء pH المحضرات الحقنية

لقيمة الباهاء (pH) دور كبير في صنع المحضرات الحقنية لأنها تؤثر في:

- تحمل العضوية للمحضر الحقني.
- ثبات المادة الدوائية وبالتالي حفظها.
- فعالية المادة الدوائية.

- انحلال المادة الدوائية.

تتراوح قيمة باهاء الدم والبلغم والسائل النخاعي الشوكي عند الإنسان بين 7.35 - 7.40 بعامه، وكما هو موضح في بحث القطورات، من المفضل أن تكون المحاليل المعطاة ذات ثوابت فيزيائية وكيميائية قريبة ما أمكن من الثوابت الموجودة في مكان الحقن، وبالمثل في من المفروض جعل قيمة باهاء المحضرات الحقنية قريبة ما أمكن من القيمة السابقة. إلا أنه لا يمكن تحقيق ذلك دائماً من الناحية العلمية، لأن قيمة الباهاء الفيزيولوجية (قريبة من 7) لا توافق ثبات عدد كبير من المواد الفعالة.

مثلاً: يجب أن تكون الحلاصة الحقنية للأدريالين بقيمة باهاء تتراوح بين 3.5 - 4، ولأنسولين بين 2.5 - 3.5 وذلك لتأمين ثبات تلك المواد الدوائية أثناء حفظها.

من ناحية أخرى، يترسب عدد كبير من القلوانيات الأساسية عندما تجعل قيمة باهاء أملاحها قريبة من الاعتدال. فقيمة الباهاء 7.3 تكفي ليس فقط لترسب العديد من القلوانيات (ناركوتين، ستركنين، بابافيرين....)، وإنما أيضاً لتخرب بعضها (أتروبين، مورفين...)، كما أنها تسبب ترسب بعض الأملاح المعدنية والعضوية (Mg, Bi,...) والشكل الحمضي لمختلف الأملاح العضوية القلوية (سلفاميدات، باربيتوريات....).

تختلف درجة تحمل العضوية، وكذلك ثبات المادة الدوائية وفعاليتها، باختلاف قيمة الباهاء. فقيمة باهاء واحدة لا توافق دائماً هذه الأمور الثلاثة مجتمعة (تحمل، ثبات، فعالية). لذلك فإن جعل قيمة باهاء المحضرات الحقنية قريبة من الاعتدال، الأمر الذي يجعلها جيدة التحمل من قبل العضوية، لا يكون في الكثير من الحالات، إلا على حساب ثبات المادة الدوائية أو فعاليتها. من الضروري إذن إيجاد نوع من الوفاق، واختيار قيمة باهاء تؤمن ثبات المادة الفعالة بصورة كافية دون أن يكون المحضر الناتج سيء التحمل جداً من قبل العضوية.

قيمة الباهاء وثبات المحضرات الحقنية

من الممكن أن تؤثر قيمة باهاء المحضر الحقني في ثبات المادة الفعالة فيه بعدة أشكال:

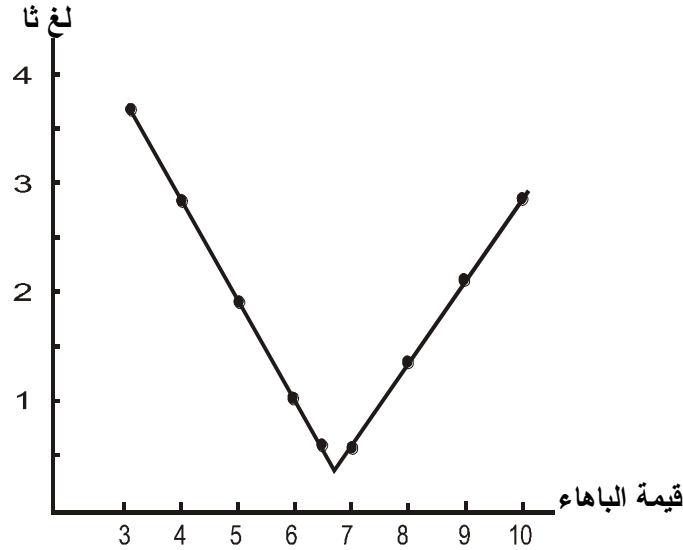
- إما أن تكون السبب في ترسب مشتق اقل انحلالاً من المادة الفعالة.
- وإما أن تكون السبب في تماكب المواد الفعالة ضوئياً والتي يكون لأحد أشكالها الضوئية فقط تأثير دوائي.
- مثلاً: تشكل 1- أدريالين في قيمة باهاء أقل من 3.
- وإما بتسهيل الأكسدة الذاتية لبعض المواد القابلة للتأكسد أو الحساسية لفعل الأكسجين كما هو الحال بالنسبة للأدريالين وحمض الأسكوربي في قيم باهاء قريبة من الاعتدال.
- وإما أن تسبب حلمهة الوظائف الكيميائية. كتحويل الاسترات إلى أحماض وأغوال (أتروبين، كوكائين....).
- وتحول الأميدات إلى أحماض وأمينات (كلورامفينيكول)....

تتميز كل مادة يتأثر ثباتها بقيمة باهاء الوسط المنحلة فيه بما يسمى "قيمة باهاء الثبات الفضلى". أي قيمة الباهاء التي تحقق لتلك المادة أفضل شروط الثبات.

يوضح الخط البياني الآتي (الشكل 2) تأثير قيمة الباهاء في سرعة حلمهة مادة البنزيل بنيسيللين. حيث مثلت تغيرات ثابتة سرعة الحلمهة (ثا) بدلالة تغيرات قيمة الباهاء.

نلاحظ من الشكل 2، أن الثبات الأعظمي للبنزيل بنيسيللين يكون في قيمة باهاء 6.8 تقريباً. هذه القيمة هي قيمة باهاء الثبات الفضلى بالنسبة للبنزيل بنيسيللين.

تختلف قيمة باهاء الثبات الفضلى، والتي يمكن أن نسميها أيضاً قيمة باهاء الحفظ الفضلى، من مادة فعالة إلى أخرى وذلك حسب طبيعة هذه المادة. فهي تتراوح بين 2.5 و 4.5 بالنسبة للفيتامين ب 1. وبين 3.24 و 4.10 بالنسبة لكبريتات الاتروبين أو أملاحه الأخرى، وحوالي 5.2 بالنسبة للبروكاين...



الشكل 2: الثبات الأعظمي للبنزيل بنيسيللين يكون في قيمة باهاء 6.8 تقريباً

تحمل العضوية لتغيرات قيمة الباهاء

يتعلق تحمل العضوية لقيم باهاء المحضرات الحقنية بوجود أو عدم وجود محاليل دائرة في هذه المحضرات. في حال عدم وجود محاليل دائرة، يكون لنسج العضوية وللدم بخاصة قدرة دائرة كافية لان تتحمل بصورة جيدة نسبياً حقن محضرات تتراوح قيمة باهائها بين 4 و 10. فبين هذين الحدين الأدنى والأعظم من قيمة الباهاء يكون الألم الناتج من الحقن خفيفاً ووقتياً. مع ذلك فقد لوحظ أن حقن كميات كبيرة من محاليل حامضة، كما هو الحال في بعض محاليل التروية المعطاة عن طريق الوريد، يمكن أن يسبب ظهور التهاب الوريد التخثري. أما حقن محضرات شديدة الحموضة أو شديدة القلوية فيسبب تغيراً في مستوى الكريات الحمر يمكن أن يصل إلى مرحلة تخرب الهيموغلوبين.

يختلف تحمل العضوية لتغيرات قيم الباهاء في حال محضرات حقنية حاوية على محاليل دائرة. ففي حال محضرات حقنية ذات قيمة باهاء بعيدة عن القيمة الفيزيولوجية، تكون المحضرات الحاوية على محاليل دائرة أصعب تحملاً من قبل العضوية من المحضرات غير الحاوية على هذه المحاليل ولو تساوت قيمة الباهاء. أمكن تأكيد ذلك بالتجربة على الحيوان، وذلك بتحديد عتبة الألم الناتج من محاليل ذات قيم باهاء مختلفة بوجود أو عدم وجود دائرة. يمكن تفسير ذلك بأن النسج، بفضل ما تملك من قدرة دائرة، تستطيع بسهولة جعل قيمة باهاء المحضر المحقون قريبة من "القيمة الفيزيولوجية" إذا كان هذا المحضر لا يحتوي على دائرة. أما في حال المحضرات الحاوية على دائرة، فإن وجود الدائرة فيها يعيق أو يؤخر من عمل القدرة الدائرة للنسج في جعل قيمة باهاء المحضر المحقون قريبة من الاعتدال. وبالاتي فإن الألم الناتج بسبب اختلاف قيمة باهاء المحضر عن القيمة الفيزيولوجية يدوم لفترة أطول كما يزداد احتمال إصابة النسج التي تكون بتماس مع هذا المحضر.

نتيجة لذلك من الأفضل إذن، عند تحقيق قيمة باهاء معينة للمحضر الحقني، عدم إضافة دائرة ما إلى محاليل المواد الفعالة التي يتطلب ثباتها قيمة باهاء بعيدة عن "القيمة الفيزيولوجية" وأن يخصص استعمال المحاليل الدائرة في الحالات التي تكون فيها قيمة باهاء الثبات الفضلى للمادة الفعالة قريبة ما أمكن من الاعتدال (فيما عدا بعض الإستثناءات).

تأثير قيمة الباهاء في الفعالية الدوائية

لقيمة الباهاء دور هام في الفعالية الدوائية للمحضرات الحقنية. إذ إنها تؤثر في درجة تشتت المركبات العضوية وبالاتي في نسبة الشكل غير المتشرد والشكل المتشرد لهذه المركبات، مما يؤثر في سهولة امتصاصها وبالاتي في فعاليتها. يكون المحضر الحقني أكثر فعالية إذا كان بقيمة الباهاء التي تؤدي إلى حدوث نسبة كبيرة من الشكل غير المتشرد من المادة الفعالة الموجودة فيه.

5- خصائص تعادل الضغط الحلولي وتعادل التوتر في المحضرات الحقنية

- تعادل الضغط الحلولي وتعادل التوتر

يجب التمييز بالنسبة للمحاليل الحقنية بشكل خاص، بين ما يسمى تعادل الضغط الحلولي iso-osmose وما يسمى تعادل التوتر iso-tonie.

فتعادل الضغط الحلولي يشير، كما مر معنا في بحث القطورات، إلى تساوي الضغط الحلولي، أو إلى تساوي في انخفاض درجة الانجماد بين محلولين. وبالاتي تستعمل عبارة الضغط الحلولي للدلالة على المحاليل التي يكون لها الانخفاض نفسه في درجة الانجماد.

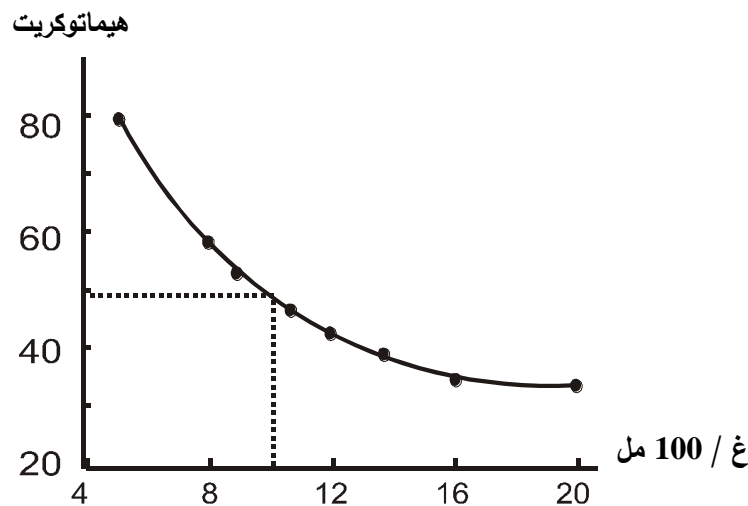
أما عبارة تعادل التوتر فتخصص للدلالة على المحلول الذي يكون في حالة توازن مع الوسط الداخلي للكريات الحمر. علماً أن المحلول المعادل للتوتر قد لا يكون له بالضرورة انخفاض درجة انجماد المصل الدموي. على هذا يمكن القول أن المحاليل المعادلة للتوتر هي التي تكون في حالة توازن مع الغشاء الخلوي، وأن المحاليل المعادلة للضغط الحلولي هي التي تكون في حالة توازن مع غشاء نصف نفوذ كامل. يعود الالتباس الذي حدث في الماضي بين خاصتي تعادل الضغط الحلولي وتعادل التوتر إلى اعتبار جدار الكريات الحمر كغشاء نصف نفوذ كامل، أي نفوذ للماء فقط وليس للمواد المنحلة. في الحقيقة لا يقوم غشاء الكريات الحمر دائماً بدور الغشاء نصف النفوذ الكامل، لأن بعض المواد تستطيع اجتيازه بآليات مختلفة مما يؤدي إلى ازدياد تركيز الوسط الداخلي للكريات الحمر من المواد المنحلة، وبالاتي إلى انتفاخ هذه الكريات وانحلالها كما لو كانت موجودة في محلول منخفض الضغط الحلولي.

هذه الصفة الخاصة لغشاء الكريات الحمر، وبخاصة نفوذيته تجاه بعض المواد كالبولة والغلوكوز، تفسر لنا كيف أن بعض المحاليل معادلة الضغط الحلولي والتي يكون تركيبها محسوباً على أساس الانخفاض الذي تحدثه مركباتها في درجة الانجماد، لا تكون معادلة للتوتر بالنسبة للكريات الحمر.

هذه هي حالة محاليل الغلوكوز مثلاً، حيث أن تركيزها المعادل للضغط الحلولي هو 5% تقريباً، بينما تركيزها المعادل للتوتر يكون في حدود 10%. فلو فحصنا تأثير محاليل الغلوكوز ذات التراكيز المختلفة في الكريات الحمر بطريقة الهيماتوكريت، لرأينا أن التركيز الموافق لقيمة الهيماتوكريت الطبيعية (45 - 47 %) أي التركيز الذي يكون في حالة توازن مع الكريات الحمر، يساوي تقريباً 10.5 % من الغلوكوز (الشكل 3).

في حالة تراكيز من الغلوكوز أقل من 10% خاصة بالنسبة للتركيز 5% الموافق للتركيز المعادل للضغط الحلوي من الغلوكوز، يلاحظ انتفاخ واضح في الكريات الحمر (قيمة هيماتوكريت تقارب 80% بالنسبة للتركيز 5%). تلاحظ الظاهرة نفسها بالنسبة لبعض المواد الأخرى مثل الفلوروز (التركيز الحقيقي المعادل للتوتر بحدود 10%)، ومحاليل السكر المنقلب، أي مزيج مقادير متساوية من الغلوكوز والفلوروز (التركيز الحقيقي المعادل للتوتر بحدود 10%)، أي 5% من الغلوكوز و 5% من الفلوروز تقريباً)، وكلور الأمونيوم، وحمض البور، والجليسرين، والغول الاثيلي، والبولية. تسبب محاليل بعض هذه المواد عندما يكون تركيزها موافقاً للتركيز المعادل للضغط الحلوي، انحلال الكريات الحمر بشكل كلي أو جزئي وذلك حسب طبيعة المادة.

إلا أن التأثير الذي تحدثه محاليل بعض المواد في الكريات الحمر، خاصة فيما يتعلق بانحلالها، لا يرتبط بالضرورة بالخصائص العائدة لتعادل التوتر هذه المحاليل، أو على الأقل قد لا يكون ذلك هو السبب الوحيد. إذ إن انحلال هذه الكريات يمكن أن يعزى إلى التأثير السمي المباشر في الكريات الحمر لبعض المواد المنحلة. في هذه الحالة، يمكن أن يحدث انحلال الكريات بتأثير تراكيز قليلة جداً من المادة، وفي بعض الأحيان بتأثير تراكيز أقل من التراكيز المستعملة عادة من هذه المواد كما هو الحال في بعض العوامل الحافظة.



الشكل 3: تركيز الغلوكوز الموافق لقيمة الهيماتوكريت الطبيعية.

أهمية تعادل التوتر في المحضرات الحقنية

يجب أن يؤخذ تعادل التوتر بالاعتبار في حالة المحضرات الحقنية التي تعطى بكميات كبيرة وبخاصة بالنسبة للمحضرات التي تعطى عن طريق الوريد، وذلك لتجنب انحلال الدم أو أي عرض من أعراض الصدمة. أما بالنسبة للمحضرات الحقنية التي تعطى عن طريق تحت الجلد أو عن طريق العضلات فقد لا يكون لتعادل التوتر الأهمية نفسها. مع ذلك، من الضروري جعل تركيز الأملاح المنحلة في الحدود التي تتلاءم مع درجة تحمل العضوية (إلا في الحالات التي تتطلب إعطاء محاليل مفرطة التوتر بقصد دوائي معين).

من خلال التجارب المجراة على الإنسان، لدى حقنه عن طريق الأدمة 0.1 مل من محاليل ذات تراكيز مختلفة من كلور الصوديوم، تبين أنه يتحمل بسهولة حقن محاليل من كلور الصوديوم تتراوح تراكيزها بين 0.45% (نصف التركيز المعادل للتوتر) و 2.7% (ثلاثة أضعاف التركيز المعادل للتوتر).

كما تبين أن أفضل درجة تحمل توافق التركيز 1.35% من كلور الصوديوم.

5-3- جعل المحضرات الحقيقية معادلة للتوتر

عالجنا في بحث القطورات مختلف الطرق المتبعة لتحضير محاليل معادلة للضغط الحلولي

6- عقامة المحضرات الحقيقية

العقامة من الخصائص المهمة التي يجب أن تتوفر في المحضرات الحقيقية. فهذه المحضرات يجب أن تكون عقيمة بصورة مطلقة، وذلك لتجنب إدخال أي نوع من العضويات الدقيقة إلى الجسم عن إحدى طرق الحقن المختلفة. لذلك تخضع المحضرات الحقيقية، فور انتهاء تحضيرها أو أثناء تحضيرها، إلى إحدى طرق التعقيم المناسبة. كذلك لا بد من تعقيم الأوعية والأدوات المستخدمة في صنع هذه المحضرات بالطريقة الملائمة.

تختلف طرق التعقيم باختلاف نمط المحضر الحقيقي واختلاف المادة الدوائية أو المواد المساعدة التي يحتوي عليها. والمهم أن تضمن طريقة التعقيم المتبعة خلو المحضر من الجراثيم ومن مولدات الحرارة. إضافة إلى ذلك، لا بد من مراقبة عقامة المحضرات الحقيقية بالطريقة المناسبة.

- **التعقيم بالحرارة الجافة:** لمدة لا تقل عن ساعة ونصف وفي درجات حرارة تتراوح بين 160° و 180°م. تعقم بهذه الطريقة الأوعية الزجاجية المخصصة لاحتواء المحضرات الحقيقية المحضرة بطريقة عقيمة، وكذلك مختلف الأدوات الزجاجية والمعدنية والبورسلين.

يمكن تعقيم المواد الدسمة بالحرارة الجافة بدرجة 150°م لمدة تتراوح بين ساعة وساعتين. كما يمكن تعقيم بعض المواد التي تكون بشكل مساحيق بالحرارة الجافة بدرجة 120°م لمدة ساعتين.

- **التعقيم في جو مشبع ببخار الماء تحت الضغط:** لمدة 30 دقيقة وبدرجة حرارة 120°م. وذلك باستخدام الصناديق الموصدة مع أخذ الاحتياطات الضرورية كطرد الهواء بصورة كاملة من الجهاز، والحفاظ على كمية زائدة من الماء في الجهاز طوال مدة التعقيم. تعتبر هذه الطريقة من أكثر طرق التعقيم فعالية، ويفضل اللجوء إليها في أغلب الحالات التي يسمح بها ثبات المواد الموجودة في المحضرات الخاضعة للتعقيم.

- **التعقيم بالتسخين في تيار من بخار الماء:** بدرجة حرارة 100°م، أو ضمن حمام مائي بدرجة الغليان، لمدة ساعة واحدة. يمكن أن تستخدم هذه الطريقة في تعقيم الملحقات المطاطية والأدوات الزجاجية والبورسلين وكذلك محاليل بعض المواد كحمض الأسكوربي وأملح الكينين (دستور الأدوية البلجيكي P.B.V.).

- **التعقيم بالحرارة بوجود مادة قاتلة للجراثيم:** حيث يتم حل أو تعليق المادة الدوائية في محلول مادة مناسبة قاتلة للجراثيم في الماء الخاص بالمحضرات الحقيقية (محلول بتركيز 0.2 % من الكلوروكريزول مثلاً)، ثم يسخن المحضر الناتج بعد توزيعه في أوعيته الخاصة (المعقمة مسبقاً بالطريقة المناسبة) لمدة 30 دقيقة بدرجة حرارة 98°- 100°. لا يمكن إتباع هذه الطريقة في تعقيم المحضرات المعدة للحقن في الوريد إذا كان المقدار المحقون منها لمرة واحدة يزيد على 15 مل. كما لا يمكن إتباعها في تعقيم المحضرات المعدة للحقن في النخاع الشوكي أو السحايا.

- **التعقيم بالتسخين المتقطع أو التندلة:** ويتم بتسخين المحضر لمدة ساعة واحدة بدرجة حرارة 80°م، حيث تكرر هذه العملية ثلاث مرات خلال ثلاثة أيام متتالية (مرة واحدة في كل يوم). أو أن يكون التسخين بدرجة حرارة 60°م لمدة ساعة واحدة أيضاً شرط أن تتكرر العملية خمس مرات خلال خمسة أيام متتالية (مرة واحدة في كل يوم). تحفظ المحضرات بين فترات التسخين في درجة الحرارة 30°م. من الضروري إجراء تعقيم مسبق للأوعية المخصصة لاحتواء المحضرات التي تعقم بهذه الطريقة. لا تطبق هذه الطريقة على المواد التي لا تساعد على نمو الجراثيم أو العضويات

الدقيقة. على الرغم من قلة فعالية هذه الطريقة في التعقيم فهي تستعمل أحياناً في حالة المواد التي تتأثر بدرجات الحرارة المرتفعة.

- **إتباع الطريقة العقيمة في التحضير:** في حالة احتواء المحضرات على مواد تتخرب بالحرارة. حيث تتخذ كافة الاحتياطات التي تضمن عدم التلوث عند تحضير محاليل أو معلقات أو مستحلبات هذه المواد وتوزيعها. يوجب إتباع هذه الطريقة تعقيماً مسبقاً للأدوات المستخدمة والأوعية المخصصة لاحتواء المحضر، وكذلك لمختلف المواد التي يمكن تعقيمها (مذيبات، مواد مساعدة، ..).

- **التعقيم بالترشيح:** حيث يعقم المحلول بإمراره من خلال مرشحة ذات مسام لا تسمح بمرور الجراثيم. ثم يوزع المحلول الناتج بطريقة عقيمة في الأوعية الخاصة المعقمة مسبقاً بالطريقة المناسبة. تتبع هذه الطريقة بشكل خاص في حالة المواد الحساسة لتأثير الحرارة.

- **التعقيم بالغازات:** في شروط محددة من حيث درجة الحرارة، والمدة، والرطوبة، والتركيز. يستعمل بخاسة أكسيد الاتيلين في تعقيم الأدوات والملحقات اللدنة التي لا تتحمل التعقيم بالحرارة.

- **التعقيم بالإشعاعات:** حيث تستخدم أشعة غاما مثلاً في تعقيم الأدوات والملحقات اللدنة والمطاطية

7- **خلو المحضرات الحقنية من مولدات الحرارة Pyrogens**

يجب أن تكون المحضرات الحقنية، وعلى الأخص المحضرات التي تعطى بمقادير كبيرة (أكثر من 10 مل)، خالية من مولدات الحرارة.

مولدات الحرارة عبارة عن ذيفانات تنتجها أنواع كثيرة من الجراثيم. حيث يسبب وجودها في المحضرات الحقنية، ولو بمقادير ضئيلة جداً، ارتفاعاً مفاجئاً في درجة الحرارة عند إدخال هذه المحضرات إلى الجسم عن إحدى طرق الحقن المختلفة.

تقاوم مولدات الحرارة بعامة شروط التعقيم في الصاد الموصد إلا أنها تتخرب بالحرارة الجافة المرتفعة (180° - 200°م). وهي تجتاز أغلب المراشح وتمتاز من قبل بعض المواد.

يعود وجود مولدات الحرارة في المحضرات الحقنية إلى ثلاثة مصادر أساسية : الماء، والمواد المنحلة، والأدوات والملحقات المستعملة في التحضير أو التعبئة.

فالماء الخاص بالمحضرات الحقنية يمكن أن يكون غير مولد للحرارة إذا اتخذت الاحتياطات الضرورية في أثناء تحضيره، على أن يستعمل مباشرة بعد تقطيره، أو أن يحفظ في شروط تمنع نمو العضويات الدقيقة وإنتاج مولدات الحرارة.

والمواد المنحلة، وبخاصة المواد ذات المنشأ الحيوي، يجب أن تكون غير مولدة للحرارة. ويجب ألا يستعمل من تلك المواد سواء كانت مواد دوائية أو مواد مساعدة، إلا المواد التي تحضر وتعبأ خصيصاً لاستعمالها في المحضرات الحقنية.

أما الأدوات والأوعية المستخدمة في التحضير أو التعبئة، فيجب أن تكون نظيفة. فالزجاجيات تنظف باستعمال محاليل حامضة أو قلوية. كما يمكن أن تسخن لدرجات مرتفعة من الحرارة، كأن تسخن لمدة ساعة في درجة حرارة 180°م. وكذلك الحال بالنسبة للأدوات المعدنية.

إضافة إلى ذلك، لا بد من اتخاذ كل الاحتياطات الضرورية لمنع تلوث المحضرات الحقنية أثناء تحضيرها أو تعبئتها في أوعيتها. كما يجب أن تعقم تلك المحضرات مباشرة بعد تعبئتها.

المذيبات والمواد المساعدة المستعملة في المحضرات الحقنية

1- المذيبات المستعملة في المحضرات الحقنية

1-1- الماء الخاص بالمحضرات الحقنية

يحصل على الماء الخاص بالمحضرات الحقنية اعتباراً من الماء الشرب، أو الماء المنقى، أو أيضاً الماء المقطر حيث تجرى عليه عملية تقطير في شروط مناسبة تضمن خلوه من مولدات الحرارة. إذا لم يستعمل الماء الناتج مباشرة بعد تقطيره في صنع المحضرات الحقنية، يجب أن يحفظ في شروط تضمن بقاءه عقيماً وخالياً من مولدات الحرارة. إذ يوجد، في المجال الصناعي، طرق وأجهزة خاصة تحفظ للماء الخاص بالمحضرات الحقنية عقامته وخصائصه غير المولدة للحرارة. في حال عدم توفر مثل هذه الأجهزة، وفي حدود الكميات الصغيرة، يحفظ الماء الخاص بالمحضرات الحقنية في حبابات خاصة مغلقة بالصهر ومعقمة في الصاد الموصل حيث تضمن للماء عقامته وخلوه من مولدات الحرارة. الشروط التي يجب تتوفر في أجهزة التقطير المستخدمة:

(1) يجب أن تكون كل أقسام الجهاز المستخدم، والتي تكون يتماس مع البخار أو ماء التكاثف، من الزجاج المعتدل أو الكوارتز أو من معدن مناسب (على الأغلب من الفولاذ غير القابل للصدأ) بحيث لا يترك للقطارة أي أثر من المواد المنحلة.

(2) يجب أن يتم التقطير في شروط تمنع انجراف قطرات الماء التي يمكن أن تحوي أملاحاً منحلة أو مواد مولدة للحرارة. من الممكن تأمين ذلك:

- بإجراء تقطير بطيء.

- بتنظيم الغليان باستخدام قطع من حجر الخفان، أو بإيصال تيار من الغاز (هواء، أو وهو الأفضل، غاز خامل) من أسفل وعاء التقطير.

- باستخدام مرشحة بخار مناسبة في القسم الصاعد من جهاز التقطير لإيقاف قطيرات الماء التي يمكن انجرافها.

(3) من المفضل أن يكون جهاز التقطير المستخدم مهيباً بحيث يمكن رمي الأجزاء الأولى والأخيرة من القطارة.

(4) يجب أن يكون الجهاز مهيباً بحيث تتجمع القطارة الناتجة في أوعية نظيفة تماماً خالية من مولدات الحرارة ومحمية من كل تلوث جراثيمي.

1-2- المذيبات الأخرى غير الماء

يعد الماء الخاص بالمحضرات الحقنية أكثر المذيبات استعمالاً في تحضير هذا الشكل الصيدلاني. مع ذلك من الممكن اللجوء إلى مذيبات أخرى، خاصة المذيبات اللامائية، إما لحل المواد الفعالة غير المنحلة أو قليلة الانحلال في الماء، وإما لتسهيل حفظ المواد الفعالة غير الثابتة في وسط مائي.

إن المذيبات اللامائية المستعملة في المحضرات الحقنية عديدة وكثيرة التنوع. وتقسّم عادة إلى مذيبات غير مزوجة مع الماء (زيوت نباتية، زيتات الاثيل، ...) ومذيبات مزوجة مع الماء (غول، غليسرين، ...).

لا يمكن حقن أغلب هذه المذيبات بالحالة النقية بسبب ما تحدثه من أعراض عدم تحملها من قبل العضوية، وإنما تستعمل على الأغلب بحالة مزيج مع المذيبات الأخرى خاصة الماء في حالة المذيبات التي تمتزج معه. لذلك، لا يمكننا اعتبار أغلب هذه المواد كمذيبات وإنما كمواد مساعدة على الانحلال.

- يجب أن يتوفر في هذه المواد، حتى يمكن استعمالها في المحضرات الحقنية، بعض الخصائص التي منها:
- (1) يجب أن تكون المذيبات والمواد المساعدة المستعملة في المحضرات الحقنية قليلة السمية، وأن تكون التأثيرات الجانبية التي قد تحدثها ضئيلة يمكن إهمالها، كما يجب أن تستعمل في حدود التراكيز المسموح بها.
 - (2) يجب ألا تتنافر هذه المواد مع المواد الفعالة أو المواد الأخرى الداخلة في تركيب المحضر الحقني.
 - (3) كما يجب ألا تحدث أي تنافر مع الأوعية المخصصة لاحتواء المواد الحقنية، وخاصة مع بعض الأوعية اللدنة أو مع السدادات المطاطية.
 - (4) يجب أن تتصف بعدد من الخصائص الفيزيائية أو الفيزيوكيميائية المناسبة. في حالة الزيوت مثلاً يجب ألا تكون لزوجتها مرتفعة جداً، كما يجب ألا تترسب بالبرودة.
 - (5) يجب أن تكون ثابتة تجاه شروط التعقيم المطبق على المحضر الحقني.
 - (6) في الحالة التي يكون لهذه المواد تأثير في شدة أو مدة فعل المواد الدوائية (المحضرات ذات التأثير الدوائي المديد)، يجب أن تكون إضافتها إلى المحضر الحقني مدروسة بشكل يضمن الحصول على التأثير الدوائي المرغوب فيه.

1-2-1- المذيبات غير المزوجة مع الماء

لا يمكن استعمال هذه المذيبات في المحضرات الحقنية المعطاة عن طريق الوريد بسبب خطر احتمال الانسداد الذي يمكن أن يحدث نتيجة لذلك.

يخصص هذا النوع من المذيبات بشكل خاص لصنع المحضرات الحقنية للمواد الفعالة المنحلة في الدم كالهرمونات الستيروئيدية والكالسيوم والفينادول

I- الزيوت النباتية

تستعمل الزيوت النباتية بكثرة كمذيبات في صنع المحضرات الحقنية للمواد المنحلة في الدم والمعطاة عن طريق العضلات لأن سميتها خفيفة جداً.

مع ذلك من المناسب الإشارة إلى أن بعض المرضى يبدون تحسناً تجاه أنواع معينة من الزيوت. وينصح بعض الدارسين بذكر اسم الزيت المستعمل على زجاجة المحضر الحقني لتلافي حدوث هذه التحسسات. كما يمكن أن تكون الحقن الزيتية في بعض الأحيان سبباً في حدوث مختلف أعراض عدم التحمل (تكيس، أورام حبيبية، جروح في مستوى بعض الأعصاب، أورام زيتية).

من الزيوت النباتية نذكر: زيت الذرة، زيت القطن، زيت الفول السوداني، زيت السمسم، زيت الزيتون، زيت اللوز... والقسم الأعظم منها عبارة عن غليسريدات أحماض دسمة غير مشبعة. وتكون عادة سيالة في الدرجة العادية من الحرارة. يجب أن يكون الزيت المستعمل في المحضرات الحقنية معتدلاً ومعتقماً.

تكون الزيوت عادة سهلة التأكسد، لذلك يجب أن تحفظ في مكان بارد بمعزل عن الضوء ويمكن أن يضاف إليها، لتسهيل حفظها، بعض مضادات الأكسدة كالهيدروكينون والتوكوفيرول وغالات البروبيل.

II- استرات الأحماض الدسمة

من استرات الأحماض الدسمة نذكر بخاصة زيتات الاثيل وميريستات الايزوبروبيل. تتصف زيتات الاثيل بخصائص مشابهة جداً لخصائص الزيوت النباتية وتمتاز عنها بأنها أقل لزوجة وبالاتي أفضل إمتصاصاً، مما يسهل امتصاص مختلف المواد الفعالة (بروبيونات وفنيل بروبيونات التستوسترون). من جهة أخرى، إن زيتات الاثيل أكثر سيولة من الزيوت النباتية في درجات منخفضة من الحرارة (5°م). إلا أنها سهلة التأكسد ويفضل تعقيمها بوجود غاز خامل.

اما ميريستات الايزوبروبيل، المستعملة أيضاً كسواغ في المحضرات الحقنية، فتمتاز عن الزيوت النباتية وزيتات الاثيل بكونها مقاومة للتأكسد. كما أن سميتها خفيفة، وليس لها تأثيرات مخرشة أو مسببة للحساسية.

1-2-2- المذيبات المزوجة مع الماء

تتتمي المذيبات أو المواد المساعدة على الانحلال المزوجة مع الماء والتي تستعمل في صنع المحضرات الحقنية، إلى مجموعات كيميائية مختلفة نذكر فيما يأتي أهمها:

1- الأغوال وكثيرات الغول

- الغول الاثيلي

لا يستعمل في المحضرات الحقنية وحده وإنما بحالة مزيج مع الماء بنسب تتراوح بين 5 و 55 %. وهو يستعمل بخاصة كمادة مساعدة على إنحلال السكريات اللامتجانسة المقوية للقلب. فالمحضرات الحقنية للديجيتوكسين تحوي 40 - 50 % من الغول.

- الغليسول

تباينت الآراء حول سمية الغليسول عندما يعطى عن الطريق الحشوي، يرى البعض أنه يؤدي إلى طرح الهيموغلوبين مع البول (لأنه يتصف بخاصة حل الكريات الحمر) ويسبب انخفاض الضغط واضطرابات في الجملة العصبية المركزية ونقصاً في الوزن. ويرى البعض الآخر بأنه جيد التحمل ولا يسبب أي أعراض سيئة على الأقل إذا استعمل بمقادير قليلة. على العكس. فقد يكون لمقاديره الكبيرة تأثير مباشر في الجملة العصبية المركزية (تشنجات، شلل) ويسبب تخرب الكريات الحمر.

- بروبيلين غليكول

يستعمل البروبيلين غليكول بنسب مختلفة كمادة مساعدة على الانحلال في المحضرات الحقنية لبعض المواد الفعالة (باربيتورات) وهي مادة قليلة السمية. يشبه تأثير البروبيلين غليكول في الجملة العصبية المركزية تأثير الغول إلا أنه أقل شدة بحدود الثلث تقريباً.

2- مركبات عديد اثيلين غليكول (PEG)

يتراوح الوزن الجزيئي لما يستعمل من هذه المركبات في المحضرات الحقنية بين 200 و 600 حيث تكون بقوام سائل. وأكثر ما يستعمل 300 PEG و 400 PEG. يبدو أن هذه المركبات قليلة السمية وجيدة التحمل من قبل العضوية.

تستعمل مركبات PEG كمذيبات أو كمواد مساعدة على الانحلال بالمشاركة مع الماء بالنسبة للعديد من المواد الفعالة، وبشكل خاص الأملاح الصودية للباربيتوريات والريزيبين والايثروميسين.

3- الأميدات

تستعمل بعض الاميدات كمذيبات أو كمواد مساعدة على الانحلال في صنع المحضرات الحقنية، من أهم هذه المركبات نذكر دي ميثيل اسيتاميد، وهيدروكسي اثيل لاكتاميد. يمكن استعمال الديميثيل اسيتاميد بالمشاركة مع الماء في تحضير الحلات الحقنية لمادة الكلورامفينيكول وكلوريدات التتراسيكلين والاووكسي تتراسيكلين. كما يستعمل الهيدروكسي اثيل لاكتاميد أيضاً بالمشاركة مع الماء في تحضير الحلات الحقنية لكلوريدات الاوكسي تتراسيكلين. تعتبر مادة الهيدروكسي اثيل لاكتاميد جيدة التحمل وقليلة السمية.

2- المواد المساعدة المستعملة في المحضرات الحقنية

1- المواد المساعدة على الإنحلال

يفضل، في حالة إعطاء المواد الفعالة قليلة الانحلال في الماء عن الطريق الحشوي، أن تكون تلك المواد بشكل محاليل لا بشكل معلقات، لأن تأثيرها يكون أسرع وأفضل بحالة محاليل. كما يفضل استعمال الماء أو أمزجة مذيبات غنية بالماء على استعمال الزيوت أو المذيبات الأخرى، إلا في الحالات التي تكون فيها المواد الفعالة قليلة الثبات في وسط مائي.

إذ إن إعطاء مذيبات لا مائية قد يكون مؤلماً (الغول الايثيلي) أو تسبب لزوجتها إطالة مدة التأثير أو صعوبة في الحقن (زيوت نباتية)، كما أنها قد تكون قليلة الثبات (تأكسد زيئات الاثيل). إن المواد المساعدة على الانحلال هي المواد التي تسهل انحلال المواد الفعالة غير المنحلة أو قليلة الانحلال في الماء. ويمكن تصنيف هذه المواد، حسب نمط تأثيرها في أربع زمر:

- المذيبات المشاركة Cosolvents.
- المواد المنحازة للماء Hydrotropes.
- المواد الفعالة سطحياً Tensio-actifs.
- المواد التي تشكل معقدات Complexants.

1-1- المذيبات المشاركة Cosolvents

يمكن زيادة درجة انحلال بعض المواد قليلة الانحلال في الماء بإضافة مذيب آخر مزوج مع الماء تتحل فيه المواد المراد زيادة درجة انحلالها. يمكن تسمية هذه الطريقة بطريقة الانحلال المشارك، وتسمى مختلف المذيبات المستعملة لزيادة درجة انحلال مادة ما بالمذيبات المشاركة.

يمكن تفسير ذلك جزئياً بنظرية الخصائص الحالة الإضافية التي تفترض أن درجة انحلال مادة ما في مزيج معين من المذيبات تساوي مجموع درجات انحلال تلك المادة في كل مذيب. لا تكون هذه النظرية صحيحة دائماً من الناحية العملية، لأن درجة انحلال مادة ما في مزيج معين من المذيبات تختلف غالباً عن درجة الانحلال النظرية.

مثلاً: تساوي درجة انحلال الفينوباريبتال في الماء 1.2 غ / ل. وفي الغول الايثيلي 13 غ / ل. حسب النظرية السابقة تكون درجة الانحلال في مزيج مؤلف من 90 قسماً من الماء و 10 أقسام من الغول الايثيلي مساوية لـ 2.38 غ / ل:

$$1.08 = 0.9 \times 1.2$$

$$\underline{1.30} = \underline{0.1} \times \underline{13}$$

$$2.38 \text{ غ / ل}$$

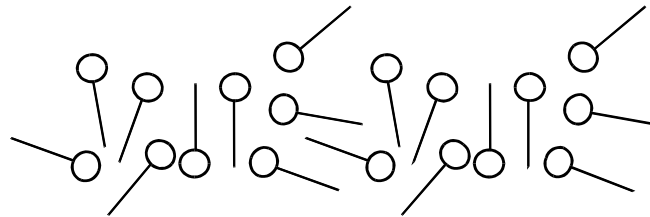
بينما تكون درجة الانحلال من الناحية العملية مساوية 1.9 غ / ل. يتدخل في حادثة الانحلال المشارك عدة عوامل خاصة ما يتعلق بقوى الارتباط الموجودة في المادة المراد حلها، وبثابتة العزل الكهربائي للمذيب أو لمزيج المذيبات المستعمل. فلكل مادة درجة انحلال عظمى تتوافق مع قيمة معينة لثابتة العزل الكهربائي للمذيب أو لمزيج المذيبات.

1-2- المواد المنحازة للماء

تزداد درجة انحلال بعض المواد قليلة الانحلال في الماء بإضافة بعض المركبات الأخرى بتركيز كبيرة نسبياً. تسمى هذه الطريقة بطريقة الانحياز للماء. إن الآلية الدقيقة لهذه الظاهرة غير معروفة تماماً. بعمامة، يمكن القول أن ظاهرة الانحياز للماء تنتج من التأثير بين المجموعات المحبة للماء والمجموعات المحبة للدهن في جزيئات المركبات الموجودة في المزيج. هذا النوع من التأثير يسمى تأثير ثنائي القطب. مثلاً: تزداد درجة انحلال حمض الجاوي في الماء بوجود جاولات الصوديوم (المعتبرة كمادة منحازة للماء). هذه الزيادة الملاحظة في درجة الانحلال تنتج من ارتباط جزيئي بين مجموعة الكاربوكسيل والماء بواسطة رابط هيدروجيني من جهة، وبواسطة قوى فاندرفال بين الجذور البنزينية من جهة أخرى. تسمى المواد التي تساعد على الانحلال بمثل هذه الآلية (كجاولات الصوديوم في المثال السابق) بالمواد المنحازة للماء. من الممكن أن تعزى زيادة درجة الانحلال أيضاً إلى تشكل معقدات أكثر انحلالاً في الماء من المادة الفعالة كما سنرى بعد قليل.

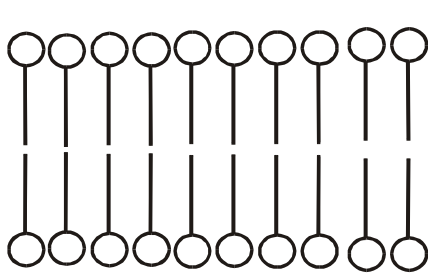
1-3- المواد الفعالة سطحياً

تتشترك المواد الفعالة سطحياً بخاصة تشكيل مذيلات في محاليلها المائية عندما تكون بتركيز أعلى من التركيز المذيلي الحرج. حيث يساعد القسم المركزي لهذه المذيلات، ذو الطبيعة المحبة للدهن، على حل بعض المواد غير المنحلة في الماء وإعطاء محاليل راتقة (حل كاذب). تكون المواد الفعالة سطحياً المساعدة على الانحلال في محاليلها المائية ذات التراكيز القليلة (أقل من التركيز المذيلي الحرج - ت م ح)، بشكل جزيئات مبعثرة منفردة. أي أنها تكون بشكل محاليل حقيقية (الشكل 4).

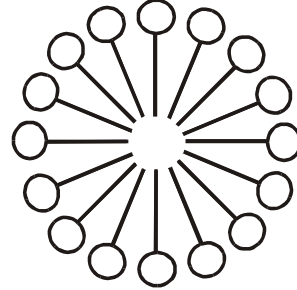


الشكل (4)

إلا أنه اعتباراً من التركيز المذيلى الحرج تتجمع هذه الجزئيات لتشكل المذيلات. تكون هذه المذيلات في البداية بشكل كروي (بالنسبة للتراكيز القليلة نسبياً) (الشكل 5). ثم تصبح بشكل صفحي عندما يزداد تركيز المواد الفعالة سطحياً (الشكل 6).



الشكل (6)



الشكل (5)

كل مذيلة من المذيلات المتكونة تتألف من عدد يتراوح بين 5 و 200 جزيئة من جزيئات العامل الفعال سطحياً، وتكون مستقلة عن المذيلات المجاورة. كما توجد في حالة توازن مع جزيئات المادة الفعالة سطحياً المنفردة. تكون المذيلات المتكونة منحلة في الماء بفضل مجموعاتها القطبية الخارجية المحبة للماء. وتساعد، بفضل الخصائص المحبة للدهن لقسمها المركزي، على حل عدد كبير من المواد اللاقطبية أو ذات القطبية الضعيفة قليلة الانحلال في الماء.

نظراً للتأثيرات السامة التي يسببها إعطاء المواد الفعالة سطحياً السالبة أو الموجبة عن الطريق الحشوي، فإن استعمال هذه العوامل في صنع المحضرات الحقنية يقتصر على المواد غير المتشردة. حتى أن المواد غير المتشردة لا تخلو من بعض التأثيرات السامة خاصة فيما يتعلق بخاصة حل الكريات الحمر.

من المواد الفعالة سطحياً غير المتشردة المستعملة في صنع بعض المحضرات الحقنية نذكر:

- مركبات التوين 20، 40، 60، 80، المستعملة خاصة لزيادة درجة انحلال البروجسترون والتستوسترون.
- المركبات المسماة كريموفور Cremophor EL وهي عبارة عن زيت الخروع مع بولي إيثيلين غليكول، وتستخدم لزيادة درجة انحلال الفيتامينات المنحلة في الدهن.

1-4- المواد التي تشكل معقدات

تساعد بعض المركبات على زيادة درجة انحلال بعض المواد الفعالة بتشكيلها معقدات مع هذه المواد الفعالة تكون أكثر انحلالاً في الماء من المادة الفعالة نفسها.

من المواد المساعدة التي تشكل معقدات منحلة نذكر:

- جوات الصوديوم وصفصافات الصوديوم في حالة الكافئين.
- دي ميثيل أستاميد أو ميثيل بيروليدون في حالة الاوكسي تتراسيكلين، والتتراسيكلين.
- عديد إيثيلين غليكول في حالة حمض الصفصاف، وحمض خليل الصفصاف، وحمض ميتا أو بارا هيدروكسي بنزويك، وحمض بارا أمينوبنزويك، والسلفاتيازول، والكلورامفينيكول، والفينوباربيتال.

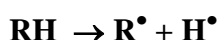
2- مضادات التأكسد

تكون بعض المواد الفعالة المنحلة في الماء والداخلة في تركيب المحضرات الحقنية (كأملاح المورفين، والبابافيرين، والادريالين، والفيتامين ب₆، وحمض الاسكوري...) سهلة التأكسد وتعرض لحوادث التأكسد الذاتي.

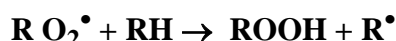
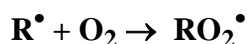
يمكن تعريف التأكسد الذاتي بأنه عبارة عن تأكسد طوعي يحدث بتأثير الأكسجين الحر (الموجود بتماس المادة كالأكسجين المنحل في السواغات المستعملة في المحضرات أو الآتي من الجو المحيط) في الشروط العادية من الحرارة والضغط. يمكن تأمين ثبات هذه المواد في المحضرات الحقنية باستعمال مضادات التأكسد، وبالجوء إلى بعض طرق الوقاية الممكنة.

2-1- آلية التأكسد الذاتي

تحدث تفاعلات التأكسد الذاتي عادة وفق ثلاث مراحل متميزة هي: **مرحلة البدء أو مرحلة التحريض، ومرحلة الانتشار أو التفاعلات المتتالية، ومرحلة الإبطاء أو التوقف.** في المرحلة الأولى (مرحلة البدء) يحدث للمواد العضوية الحساسة، بتأثير مختلف العوامل كالحرارة والتعرض للضوء والإشعاعات ذات الأمواج القصيرة، نوع من التنشيط أو التحريض يتميز بإعطاء جذور (OH^\bullet) و (H^\bullet) :



في المرحلة الثانية (مرحلة الانتشار) تتفاعل الجذور الحرة المتشكلة في المرحلة الأولى مع الأكسجين الموجود بتماس المادة لإعطاء جذور بيروكسيدية (RO^\bullet) ، يمكن أن تتحد مع جزيئات جديدة من المادة العضوية (RH) ، حيث يتشكل بيروكسيد $(ROOH)$ وجذر حر جديد (R^\bullet) يتفاعل بدوره مع جزيئة جديدة من الأكسجين. وهكذا تحدث سلسلة من التفاعلات التي يمكن أن تستمر، من الناحية النظرية على الأقل، ما دام الأكسجين موجوداً:



في المرحلة الثالثة (مرحلة الإبطاء أو التوقف) تتحد الجذور الحرة المتشكلة بعضها مع بعض لإعطاء مكاثير (أو مكاثير أوكسجينية) تتفكك لإعطاء مواد ذات طبيعة مختلفة كالأحماض والألدهيدات:

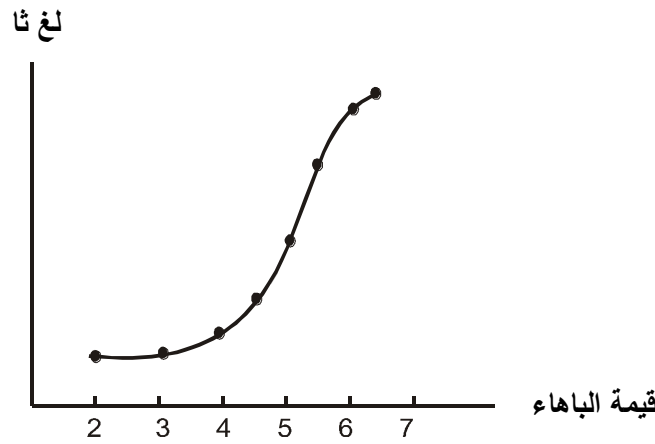


2-2- طرق الوقاية من حدوث التأكسد الذاتي

يمكن وقاية المركبات التي تتميز بحدوث تفاعلات التأكسد الذاتي بتأمين بعض الشروط التي تضمن عدم تعرض المواد الفعالة لهذه التفاعلات. من الشروط التي يمكن تحقيقها في هذا المجال نذكر: ضرورة جعل الباهاء بالقيمة الفضلى التي توافق ثبات المادة الفعالة، ومنع التماس مع الأكسجين، وحماية المواد من المؤثرات التي تنشط التأكسد الذاتي (حرارة، ضوء)، وإزالة الآثار الضئيلة من الشوارد المعدنية التي تعمل كحفازات في حدوث التفاعلات، واستعمال عبوات مناسبة لاحتواء المحضرات الناتجة. كل ذلك إضافة إلى استعمال مضادات التأكسد المناسبة.

2-2-1- تأثير قيمة الباهاء

تتأثر تفاعلات التأكسد الذاتي تأثيراً كبيراً بقيمة باهء الوسط، لذلك فإن جعل الباهاء بالقيمة الموافقة لثبات المادة الفعالة يخفف إلى حد كبير من حوادث التأكسد الذاتي. في حالة المورفين مثلاً، يوضح الشكل 7 أن ثابتة سرعة التأكسد الذاتي (ثا) لهذه المادة تكون قليلة نسبياً في الوسط الحامض (باهاء أقل من 5 تقريباً)، بينما تزداد بشكل مفاجئ لقيم أعلى من الباهاء. إن جعل الباهاء بقيمة تتراوح بين 3 و 5 يمكن أن يؤمن حماية كافية بالنسبة للعديد من الحالات.



الشكل 7: ثابتة سرعة التأكسد الذاتي (ثا) للمورفين بدلالة قيمة الباهاء pH.

2-2-2- منع التماس مع الأكسجين

من الممكن، في أثناء صنع المحضرات الحقنية، منع التماس مع الأكسجين ليس فقط باستعمال سواغات مجردة من الأكسجين، وإنما أيضاً بتعبئة محضرات المواد الفعالة سهلة التأكسد بوجود غاز خامل (أزوت أو غاز بلا ماء الفحم).

2-2-3- تأثير الحرارة والإشعاعات

بما أن الحرارة والتعرض للإشعاعات ذات الأمواج القصيرة (خاصة الإشعاعات التي تكون أطوال موجاتها أقل من 400 نانومتر تقريباً)، من أهم العوامل التي تنشط أو تحرض المرحلة الأولى من التأكسد الذاتي (تشكل الجذور الحرة)، كان من الضروري حماية المواد القابلة للتأكسد من التعرض لهذين العاملين. إذ يعمل ما أمكن على تجنب تعريض تلك المواد للحرارة خاصة بقصد تسهيل انحلالها في السواغات المناسبة عند صنع المحضر. كما يمكن حماية المواد القابلة للتأكسد من الإشعاعات باستخدام أوعية لا تسمح بمرور الإشعاعات الضوئية ذات الأمواج القصيرة. كاستخدام الزجاج ذي اللون البني الذي يمكن أن يمنع مرور مثل هذه الإشعاعات.

2-2-4- إزالة المعادن الحفازة

تؤثر بعض الشوارد المعدنية بمقاديرها الضئيلة كعوامل تحفيز في تنشيط تفاعلات التأكسد الذاتي. تعد شوارد النحاس والحديد من أكثر هذه الشوارد فعالية. تُصَادَفُ الشوارد المعدنية بكثرة في المذيبات المحضرة أو المعبأة في أجهزة أو أوعية معدنية. كما تصادف في بعض السواغات الملوثة بآثار من المعادن التي استخدمت في بعض مراحل صنعها (كما هو الحال في المواد الدسمة المهدرجة بوجود عوامل تحفيز معدنية مثلاً). يمكن إزالة الشوارد المعدنية من الوسط الحاوي على مواد سهلة التأكسد، بإضافة مواد تشكل معها معقدات غير متشردة، مثل اديتات الصوديوم EDTA.

2-2-5- تأثير طبيعة الأوعية الحاوية في المحضر

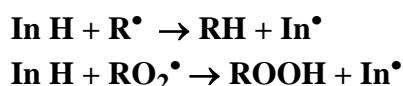
تسمح بعض المواد اللدنة (المستخدمة في صنع بعض أنواع الأوعية المخصصة لحفظ المحضرات الحقنية) بنفوذ الغازات، ومنها الأكسجين، بكميات تختلف باختلاف المادة اللدنة. مما يؤدي إلى تنشيط حوادث التأكسد الذاتي بالنسبة للمواد الفعالة سهلة التأكسد.

كما سنرى أن بعض المواد المطاطية، التي تصنع منها سدادات الأوعية الخاصة بالمحضررات الحقنية التي يؤخذ محتواها على عدة دفعات، تمتاز العديد من المواد التي تكون بتماس معها، ومنها مضادات التأكسد، مما يغير من تركيز هذه المواد في المحضر وبآلاتي من فعاليتها في حماية المواد الفعالة من حدوث التأكسد.

2-2-6- إضافة مضادات التأكسد

يمكن إعاقه تشكل الجذور الحرة، المتكونة من المادة سهلة التأكسد في المرحلة الأولى من مراحل التأكسد الذاتي، بإضافة مادة مضادة للتأكسد، مما يوقف حدوث سلسلة تفاعلات التأكسد الذاتي المشار إليها سابقاً. إن مضادات التأكسد عبارة عن مواد مرجعة تتفاعل مع الجذور الحرة الأولى التي تتشكل من المادة الفعالة سهلة التأكسد (R^\bullet أو RO_2^\bullet)، وتمنع بالآتي حدوث تفاعلات المرحلة الثانية (مرحلة الانتشار) التي تسببها عادة الجذور الحرة.

يمكن توضيح الآلية التي تؤثر بها مضادات التأكسد في حماية المواد الحساسة للتأكسد كما يلي:



تتميز الجذور الحرة الجديدة In^\bullet المتشكلة من المادة المضادة للتأكسد (In H) بأنها ذات قدرة ضعيفة جداً بحيث لا تستطيع إحداث تفاعلات الانتشار (التي تحدثها الجذور الحرة R^\bullet و RO_2^\bullet المتكونة من المادة الفعالة) وإنما يتحد بعضها مع بعض أو مع جذور حرة جديدة مما لا يسمح باستمرار حدوث تفاعلات التأكسد الذاتي.

2-3- مضادات التأكسد المستعملة في المحضرات الحقنية

2-3-1- مضادات التأكسد المستعملة في المحضرات الحقنية المائية

تسمح أغلب دساتير الأدوية باستعمال مضادات التأكسد لحماية حلالات المواد الفعالة سهلة التأكسد. يعتبر حمض الاسكوري، وبلاداء الكبريتي ومختلف المركبات التي تعطيها (كبريتيت، ثاني كبريتيت، ميتابيسلفيت)، من أكثر مضادات التأكسد المنحلة في الماء التي تسمح دساتير الأدوية باستعمالها. يسمح دستور الأدوية الفرنسي باستعمال **حمض الأسكوري** بكل نسبة، أما بالنسبة لبلاداء الكبريتي ومختلف المركبات التي تعطيها، فيبلغ التركيز الأعظمي الذي يسمح به دستور الأدوية الفرنسي 0.1 % مقدراً ببلاداء الكبريتي. والذي يسمح به دستور الأدوية الأمريكي 0.2 % دون تحديد للحجم المعطى من الحلاية الحاوية على هذا المركب. ويسمح دستور الأدوية البلجيكي بالتركيز نفسه الذي يسمح به دستور الأدوية الفرنسي (1 ملغ / مل)، إلا أنه يشترط ألا يتجاوز الحجم المحقون دفعة واحدة من الحلاية الحاوية عليه 10 مل. يرتبط انتخاب الملح أو المركب الذي يعطي بلاداء الكبريتي (كبريتيت، ثاني كبريتيت، ميتابيسلفيت) بقيمة الباهاء وبطبيعة المواد التي تدخل في تركيب المحضر. تستعمل الميتابيسلفيت في المحاليل ذات قيم الباهاء المنخفضة، بينما تستعمل الكبريتيت في قيم باهء مرتفعة، أما ثاني الكبريتيت فتستعمل في قيم باهء متوسطة.

من الممكن أن تزول الخصائص المضادة للتأكسد لثاني كبريتيت بتأثير مختلف المواد كالمانيتول والالدهيدات والسيتونات (التي تعطي أحماض الهيدروكسي سلفونيك).

من الممكن أن تتفاعل ثاني الكبريتيت أيضاً مع الادرنالين والفيتامين ب1 لإعطاء مركبات غير فعالة.

من المواد المضادة للتأكسد التي يمكن استعمالها أيضاً نذكر : **السيستين والمتيونين وحمض التيوغليكوليك والتيوغليسرول والتيويسوريبتول....**

يستعمل في بعض الحالات الحقنية المائية، كحلاصة الفيتامين ب 1 مثلاً ، بعض مضادات التأكسد التي تستعمل عادة لحماية المواد الدسمة. **كاسترات حمض الغالي** (غالات الاثيل وغالات البروبيل). **والهيدروكينون** . هذه المركبات التي تتحل نسبياً في الماء.

2-3-2- مضادات التأكسد المستعملة في المحضرات الحقنية الزيتية

من المواد المستعملة في هذا المجال نذكر : **خلات الاسكوربيل، وزيتات الاسكوربيل، والتوكوفيرول** . التي يسمح دستور الأدوية الفرنسي باستعمالها بكل نسبة ومهما كانت الطريق التي تعطى بها.

من المواد المستعملة أيضاً **استرات حمض الغالي** (غالات البروبيل وغالات الاوكثيل). **وبوتيل هيدروكسي تولوين (BHT)، وبوتيل هيدروكسي أنيزول (BHA)**، و**حمض نوردي هيدروغوياريتيك** بتركيز لا تتجاوز 0.01% وفق دستور الأدوية الفرنسي.

كما يمكن استعمال **الهيدروكينون** بتركيز تقارب 0.1%.

تستعمل مضادات الأكسدة السابقة غالباً بالمشاركة بعضها مع بعض أو مع بعض المواد المؤازرة لإعطاء مزيج أكثر فعالية في حماية المواد سهلة التأكسد. مثلاً، يشارك BHA و BHT مع خلات التوكوفيرول للحصول على مادة واقية جيدة لحالات الفيتامينات المنحلة في الدم.

3- المواد الحافظة

تعرّضنا في بحث القطورات إلى دراسة بعض المواد الحافظة وبعض الشروط الواجب توفرها في هذه المواد لتكون فعالة في حفظ الشكل الصيدلاني من جهة، وجيدة التحمل من قبل المريض من جهة أخرى. سنقتصر هنا على دراسة بعض الأمور التي تتعلق باستعمال المواد الحافظة في المحضرات الحقنية.

1-3- الخصائص العامة للمواد الحافظة المستعملة في المحضرات الحقنية

يعتبر إعطاء المواد الحافظة عن الطريق الحشوي مشكلة حساسة، إذ يجب أن تتوفر في المواد الحافظة المستعملة في المحضرات الحقنية مجموعة من الخصائص التي تضمن فعاليتها في حفظ المحضرات من كل تلوث جرثومي من جهة، وعدم سميتها أو تحملها الجيد من قبل العضوية من جهة أخرى. نوضح فيما يلي بعض هذه الخصائص:

- عدم تنافر المادة الحافظة مع أي مادة داخلية في تركيب المحضر (مواد فعالة، سواغات، مواد مساعدة). إذ إن فعالية المادة الحافظة يمكن أن تنقص أو تزول بتأثير المواد الداخلة في تركيب المحضر الصيدلاني وذلك: إما لترسب المادة الحافظة بشكل غير منحل وبآلاتي غير فعال. وإما لتشكيل معقدات غير فعالة مع بعض المواد الموجودة في المحضر، خاصة المواد ذات الجزيئات الضخمة كعديد اثيلين غليكول مثلاً.
- يجب أن تكون المادة الحافظة المستعملة فعالة في قيمة باهاء المحضر المراد حفظه من التلوث. أي أن تكون في تلك القيمة من الباهاء بشكلها غير المنتشر وهو الشكل الفعال من المادة الحافظة.

لذلك تكون المواد الحافظة المستعملة في الوسط الحامض (قيمة باهاء من 5 إلى 6 تقريباً)، من زمرة الأحماض والفينولات حيث تكون قليلة التشرذ في مثل هذه الشروط من قيمة الباهاء وتكون بالآتي فعالة.

أما في الوسط القريب من الاعتدال أو القلوي الخفيف، فتستعمل المركبات العضوية الزئبقية ذات الشحنة الموجبة (أملاح فنيل الزئبق)، ومشتقات الأمونيوم الرباعية، والمشتقات الأساسية الأخرى ك الكلورهيكسدين مثلاً.

- يجب ألا تكون المادة الحافظة ممتزة من قبل المواد التي تكون بتماس معها، خاصة السدادات المطاطية والمواد اللدنة.

تمتاز بعض المواد المطاطية واللدنة، التي تصنع منها بعض الأوعية والملحقات المخصصة لحفظ المحضرات الحقنية، بامتزاز بعض المواد الحاوية عليها ومنها المواد الحافظة. أو بتثبيت تلك المواد بشكل معقدات كما سنرى في بحث الأوعية الخاصة بالمحضرات الحقنية.

- يجب أن تكون المادة الحافظة ثابتة ليس فقط خلال صنع المحضر، وإنما أيضاً طوال مدة حفظه. كما يجب ألا تتأثر درجة انحلالها بصورة ظاهرة بتغيرات درجة الحرارة.

- يجب ألا تكون سامة أو أن تكون قليلة السمية خاصة فيما يتعلق بخصائصها الحالة للكريات الحمر.

- وبالطبع، يجب أن تتمتع بطيف تأثير واسع تجاه مختلف الجراثيم أو العضويات الدقيقة.

3-2- المواد الحافظة المستعملة في المحضرات الحقنية

سنستعرض فيما يأتي بإيجاز أكثر هذه العوامل استعمالاً:

الفينول

يستعمل الفينول بتركيز تصل إلى 0.5 % في حفظ المحضرات الحقنية التي لا يتم تعقيمها بالحرارة. يكون الفينول أكثر فعالية في الوسط الحامض من الوسط القلوي، وتكون قيمة معامل توزع الفينول بين المواد المطاطية والماء بحدود 25 / 75. أي أن امتزازه من قبل المواد المطاطية لا يكون بكميات كبيرة جداً.

الكريزول

يستعمل الكريزول (ميثا كريزول) وخاصة الكلوروكريزول (باراكلوروميثاكريزول) في حفظ المحضرات الحقنية التي لا يتم تعقيمها بالحرارة بتركيز تصل إلى 0.3 %. تمتاز تلك المواد بسهولة من قبل المواد المطاطية واللدنة. إذ إن معامل التوزع بين المواد المطاطية والماء يبلغ 33 / 67 بالنسبة للكريزول، و 85 / 15 بالنسبة للكلوروكريزول. لهذه المواد مساوئ الفينول نفسها المذكورة أعلاه.

الكلوروبوتانول

يعتبر الكلوروبوتانول من المواد الحافظة الفعالة. ويستعمل بتركيز تصل إلى 0.5 %. تتميز تلك المادة بأن تنافراتها قليلة، إلا أنها تتخرب بتأثير الحرارة خاصة في وسط معتدل أو قلوي. كما أنها سهلة الامتزاز من قبل المواد المطاطية.

يستعمل الكلوروبوتانول كعامل حافظ وحده أو بالمشاركة مع الغول البنزيلي بتركيز 0.5 % من كل منهما.

المركبات العضوية الزئبقية

وهي من المواد الحافظة الفعالة جداً، تستعمل بتركيز تتراوح بين 0.002 و 0.004 %. منها ما هو موجب الشحنة (نترات أو بورات فنيل الزئبق)، تكون فعالة في وسط معتدل أو قلوي، ومنها ما هو سالب الشحنة (التيومرسال) تكون فعالة في وسط حامض. لا تستعمل تلك المواد في حفظ المحضرات التي توصف بصورة متكررة.

استرات حمض باراهيدروكسي بنزونيك

تمتاز هذه المواد بكونها قليلة السمية إلا أن طيف تأثيرها يقتصر على الفطور والعفنتات والجراثيم إيجابية الغرام. تستعمل هذه المركبات بتركيز تصل إلى 0.15 %.

الأوعية والملحقات المستعملة في تعبئة المحضرات الحقنية

أ- الأوعية المستعملة في تعبئة المحضرات الحقنية

من المؤكد أن ثبات المادة الدوائية، وبصورة خاصة المحافظة على كل خصائصها طوال مدة حفظها، مرتبط بصورة وثيقة بطبيعة الأوعية الحاوية عليها، وأن اختيار الأوعية المستعملة في التعبئة يعد من المشاكل الرئيسية خاصة فيما يتعلق بتعبئة المحضرات الحقنية.

لقد تبين في كثير من الحالات أن خصائص المحضرات الحقنية تتأثر بعدد من العوامل المرتبطة بالأوعية المستعملة في التعبئة، وبخصائص المواد التي تدخل في تركيب هذه الأوعية.

مثلاً:

- إن حلمة أو تماكب بعض المواد الدوائية يمكن أن تحدث بتأثير القلوية التي تتركها بعض أنواع الزجاج إلى المحاليل التي تكون بتماس معها.
- إن تأكسد بعض المواد الفعالة يمكن أن يحدث بتأثير بعض المواد الحفازة (شوارد النحاس أو الحديد ...) التي يتركها الزجاج إلى المحاليل، أو التي تتركها بعض مكونات الملحقات المستعملة في التعبئة (مواد مطاطية)، كما يمكن أن يحدث التأكسد بتأثير الأكسجين الجوي الذي يمكن أن ينفذ من خلال الأوعية المصنوعة من بعض المواد اللدنة.
- إن المحضرات الحقنية المائية المعبئة في أوعية مصنوعة من بعض المواد اللدنة النفوذة بخاصة لبخار الماء، يمكن أن تتركز خلال مدة حفظها وقد تصبح خطرة نتيجة لتبخر المذيب من خلال المادة اللدنة.

الخصائص الواجب توفرها في الأوعية المستعملة في التعبئة

تلخص الخصائص الرئيسية الواجب توفرها في الأوعية الحاوية على المحضرات الحقنية بما يأتي:

- 1 - يجب أن تتمتع بمقاومة فيزيائية كافية، خاصة فيما يتعلق بمقاومتها للحرارة (حرارة التعقيم) ومقاومتها للصدمات.
- 2- يجب أن تكون غير نفوذة لمكونات المحضرات الحاوية عليها، خاصة بالنسبة للسواغ (الماء مثلاً)، وذلك لتجنب تركيز المادة الفعالة خلال مدة حفظها بصورة تشكل خطراً على أخذها.
- 3- يجب أن تحمي المادة الدوائية من العوامل الخارجية التي يمكن أن تؤثر فيها وتخربها خلال مدة حفظها (هواء، رطوبة، إشعاعات ضوئية).
- 4- يجب أن تكون غير فعالة تجاه المحضرات التي تحويها، فالتأثير المتبادل (التأثر) بين الأوعية والمحتوى (حل، تفاعلات كيميائية)، يجب أن يكون ضئيلاً ما أمكن. مثلاً: انتقال بعض مكونات الأوعية إلى المحضرات التي تحويها، أو امتزاز بعض مكونات المحضرات من قبل الأوعية أو بعض ملحقاتها.
- 5- يجب أن تكون ملائمة لتوزيع المحضرات الحقنية فيها ولأخذ هذه المحضرات منها عند استعمالها.

6- يجب أن تكون خالية من كل سُميّة، كما يجب ألا تترك للمحضرات الحاوية عليها أي مادة سامة. سندرس فيما يلي بإيجاز المواد الرئيسية المستخدمة عادة في تصنيع الأوعية أو ملحقات الأوعية المستعملة في تعبئة المحضرات الحقنية.

الزجاج والأوعية المصنوعة منه

1- الأوعية المصنوعة من الزجاج

يُستعمل في تعبئة المحضرات الحقنية بصورة عامة نوعان من الأوعية الزجاجية: الحبابات والزجاجات. فالحبابات عبارة عن أوعية مؤلفة بكاملها من الزجاج، ذات جدران رقيقة. يتم إغلاقها، بعد تعبئتها بالمحضر الحقني، بواسطة صهر الزجاج. تتراوح سعة الحبابات بصورة عامة بين 1 و 20 مل. وتكون بشكل اسطواني ممدود من طرفيه، أو يكون لها قعر مسطح وطرف ممدود واحد. يؤخذ محتوى الحبابة عند استعمال المحضر الحقني دفعة واحدة، مما يميزها عن بعض الأوعية التي يؤخذ محتواها على عدة دفعات (زجاجات متعددة المقادير).

أما الزجاجات فهي عبارة عن أوعية ذات جدران سميكة وفتحة واسعة نسبياً. يتم إغلاقها بعد التعبئة، بواسطة سدادات من مادة مطاطية أو لدنة.

يتميز عادة نوعان من الزجاجات: الزجاجات الصغيرة التي لا تتجاوز سعتها بصورة عامة 25 مل، وتسمى بالزجاجات متعددة المقادير حيث يمكن أخذ محتواها على عدة دفعات، وتكون مسدودة بسدادة أو بقرص من مادة مطاطية محاطة بغلاف من الألمنيوم.

والزجاجات الكبيرة التي تتراوح سعتها بين 100 و 1000 مل، تخصص لاحتواء الدم ومختلف محاليل التروية. وتكون غالباً مدرجة، ومسدودة بقرص من مادة مطاطية مثبت بوساطة غلاف معدني مناسب.

يجب أن تتمتع المادة المطاطية التي تصنع منها السدادات بخصائص ميكانيكية وفيزيائية وكيميائية معينة، كأن تكون بقوة ومرونة كافيتين حتى تؤمن الإغلاق التام للزجاجة، وتسمح بإدخال إبرة المحقنة من خلالها بسهولة دون أن ينتج من ذلك تفتت المادة المطاطية، أو وجود تلك الأجزاء الصلبة في المحضر الحقني، وما ينتج من ذلك من محاذير مر ذكرها في خصائص المحضرات الحقنية، كما يجب أن ينسد مكان دخول الإبرة بعد سحبها تلقائياً أو ذاتياً بحيث لا يسمح بأي اتصال للمحتوى مع الوسط الخارجي.

2- الأنماط المختلفة للزجاج

1-2- بنية الزجاج وتركيبه

على الرغم من التقدم الكبير الذي طرأ على صنع المواد اللدنة، يبقى الزجاج المادة الأمثل والأكثر ضماناً في حفظ الأشكال الصيدلانية السائلة وبصورة أخص المحضرات الحقنية.

من الناحية الكيميائية، يمكن القول أن الزجاج عبارة عي سيليكات معقدة للـصوديوم والكـلسيوم تتمثل بالصيغة المجملية التالية:

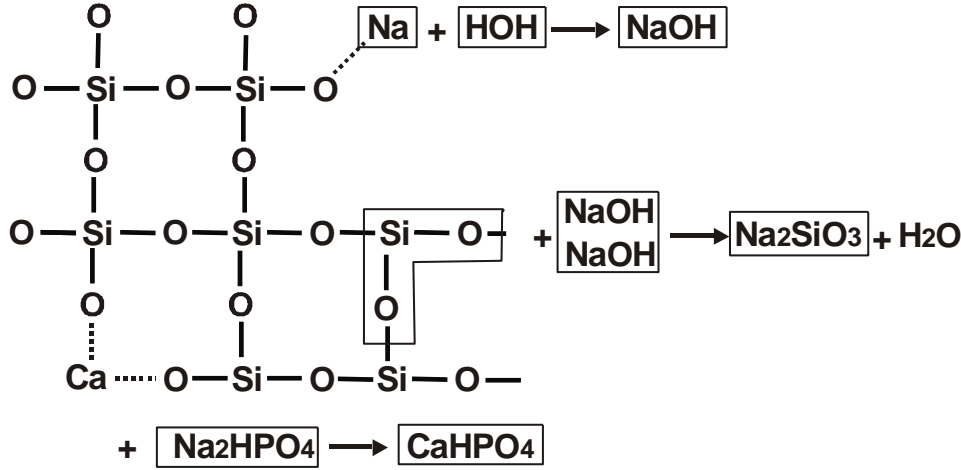


يضاف إليها مختلف العناصر كحمض البور، والباريت، وأكاسيد الرصاص، والألمنيوم والتوتياء، والمغنزيوم. إن وجود هذه العناصر في الزجاج بنسب مختلفة هو الذي يحدد الفروق بين أنواع الزجاج المختلفة.

- إن المواد الأولية التي تدخل في صناعة الزجاج هي **السيلييس (الرمال السيلييسية) وفحمات الصوديوم وفحمات الكالسيوم**. إلى جانب هذه المواد يمكن إدخال بعض المواد الأخرى، إما لتسهيل الانصهار، أو لإعطاء أنواع الزجاج المختلفة صفاتها الخاصة، أو بقصد صنع الزجاج الملون.
- للزجاج بنية وصفية تتكون بصورة رئيسية من SiO_4 بشكل رباعي الوجوه يكون فيه السيلييسيوم في المركز، وتتتمي ذرات الأكسجين إلى اثنين من رباعي الوجوه.
- يوجد في الشبكة غير المنتظمة التي تؤلف بنية الزجاج ثلاثة أنواع من الشوارد.
- الشوارد التي تشكل الشبكة خاصة الشوارد Si (قد تكون هذه الشوارد أحياناً B و P) التي ترتبط بالأكسجين بروابط ثابتة نسبياً.
 - الشوارد التي تغير من صفات الشبكة والتي ترتبط بالأكسجين بروابط شاردية ضعيفة كشوارد Ba, Ca, Na, K.
 - شوارد يمكن أن تقوم بالدورين السابقين كشوارد: Fe, Ti, Al.

2-2- التغيرات التي تطرأ بتأثير بعض مكونات الزجاج

- لا يمكن اعتبار الزجاج مادة غير فعالة، إذ إن سيليكات المعادن القلوية والقلوية الترابية، التي تتركب منها بشكل أساسي أنواع الزجاج الرئيسية، يمكن أن تعطي بتأثير المحاليل التي تكون بتماس معها، مجموعة من التفاعلات التي يمكن تصنيفها في زمريتين:
- تفاعلات تبادل الشوارد بين شوارد المحاليل الموجودة بتماس الزجاج وشوارد الزجاج (صودية، كلسية ...)
 - المرتبطة بأكسجين الشبكة البنيوية للزجاج بروابط شاردية قليلة الثبات نسبياً.
 - تفاعلات تخرب بنية الزجاج ناتجة من انشطار الروابط التي تجمع بين السيلييسيوم وذرات الأكسجين. تزداد شدة هذا النوع من التفاعلات بخاصة بوجود المحاليل القلوية.
- يظهر التأثير الواضح لتفاعلات المبادلة عندما تحتوي المحاليل المائية المعبأة في الأوعية الزجاجية مواد حساسة تجاه القلويات. إذ إن وجود كميات ولو كانت قليلة من القلوي في هذه المحاليل يمكن أن يؤدي إلى:
- ☞ ترسب الأسس الضعيفة من أملاحها (كلوريدات البابافرين، كبريتات الستركنين ..).
 - ☞ تصبن بعض المواد الفعالة من زمرة الأسترات مع ضياع في الفعالية الدوائية (اتروبين، كوكائين).
 - ☞ تأكسد مختلف المواد الفعالة ذات الطبيعة الفينولية كالمورفين والادرنالين التي تكون سهلة التأكسد في وسط قلوي.
- من جهة أخرى قد تكون تفاعلات المبادلة، في بعض الحالات الخاصة، سبباً في جعل بعض المحضرات الحقنية خطرة نتيجة تشكل بعض الأملاح المعدنية غير المنحلة وترسب هذه الأملاح. مثلاً، في حالة الحلالات الحقنية الحاوية على فسفات ثنائية الصوديوم المستعملة لإعادة التوازن الحمضي - القلوي للدم، والمعبأة في أوعية من الزجاج الغني بالكالسيوم، يحدث تفاعل المبادلة بين شوارد الكالسيوم في الزجاج وشوارد الصوديوم الموجودة في المحلول مما يؤدي إلى ظهور راسب من فسفات الكالسيوم المتشكلة (الشكل 8).
- يحدث تفاعل مبادلة مشابه للتفاعل السابق مع الحالة الحاوية على فحمات الصوديوم. إذ يتكون راسب نتيجة تشكل فحمات الكالسيوم غير المنحلة.
- وبما أن وجود أجزاء صلبة في المحضرات الحقنية، المعطاة عن طريق الوريد، لا يخلو من الخطر وقد يؤدي



الشكل (8)

إلى ظهور حوادث الصدمة لدى المريض، كان من الضروري الانتباه بخاصة عند تعبئة مثل هذا النوع من الحلالات الحقنية في أوعية زجاجية، وانتخاب زجاج جيد لا يحوي إلا على أقل كمية ممكنة من الكلسيوم. قد تكون المحاليل القلوية سبباً في حدوث تفاعلات أكثر عمقاً، تفاعلات تؤثر في بنية الزجاج فتتخربها، وذلك بتأثيرها في الروابط بين السيليسيوم والأكسجين. هذا النوع من التفاعلات يترافق غالباً مع ظهور أجزاء دقيقة ذات قطر وسطي يتراوح بين 20 و 30 ميكرومتر تتكون بشكل أساسي من السيليس (الشكل 8). كما أشرنا أعلاه، فإن تشكل مثل هذه الأجزاء الصلبة غير المنحلة في الحلالات المعطاة عن طريق الوريد قد يكون سبباً في ظهور حوادث الصدمة. لذلك كان من الضروري انتخاب زجاج يتمتع بدرجة مقاومة عالية. أو أن يعالج الزجاج مسبقاً بالطريقة المناسبة.

تحدث التفاعلات السابق ذكرها، والناجمة بتأثير بعض مكونات الزجاج، بخاصة بوجود المحاليل المائية. تكون هذه التفاعلات أقل شدة بكثير عندما يكون الزجاج بتماس المذيبات العضوية أو المواد الجافة (مساحيق) أو الأشكال نصف الصلبة كالمراهم مثلاً.

2-3- أصناف الزجاج المستعملة في تعبئة المحضرات الحقنية

رأينا أن للزجاج أنواعاً كثيرة بحسب العناصر التي تدخل في تركيبه. إلا أن الأنواع المستعملة في تعبئة الأشكال الصيدلانية وبخاصة المحضرات الحقنية محدودة. فأصناف الزجاج المستعملة في تعبئة المحضرات الحقنية هي الصنف الأول والصنف الثاني والصنف الثالث.

الزجاج من الصنف الأول I (الزجاج المعتدل)، عبارة عن زجاج بوريكي - سيليسي يتميز باحتوائه على نسبة قليلة من القلوي (أقل من 10%) وبنسبة مرتفعة نسبياً من بلا ماء حمض البور B_2O_3 (12%) ومن الألومين (3 - 6%).

الزجاج من الصنف الثاني II عبارة عن زجاج سيليسي - صودي قريب جداً من تركيب الزجاج من الصنف الثالث إلا أنه يطبق على سطحه (الذي سيكون بتماس مع المحاليل) بعض المعالجات الخاصة. لذلك يدعى هذا الصنف الزجاج المعالج. وتجرى المعالجات إما:

- لتغيير التوتر السطحي لسطح الزجاج، وذلك لتسهيل سيلان المحتوى على جدران الوعاء ومنع التصاق المحاليل على الجدران، وبالتالي لتلافي ضياع قسم من المحضر، خاصة فيما يتعلق بمحضرات المواد غالية الثمن

- كالمضادات الحيوية مثلاً. يمكن تحقيق ذلك بطلي سطح الزجاج بالسيليكون . باتباع طرق خاصة. من الجدير بالملاحظة أن طلي سطح الزجاج بالسيليكون لا يقلل من تفاعلات المبادلة المشار إليها سابقاً.
- أو لزيادة المقاومة الميكانيكية للزجاج خاصة مقاومته للصدمات. يتم ذلك بوسائل متعددة كإحاطة السطح الخارجي للأوعية بطبقة أو بغلاف من مادة لدنة (عديد الاثيلين مثلاً)، أو ارداذ السطح بمحلول أحد أملاح التيتان ثم التسخين لدرجات عالية من الحرارة.
- أو لزيادة المقاومة المائية للزجاج (تقدر تلك المقاومة بمقدار القلوية التي يتركها الزجاج للماء الذي يكون بتماس معه في شروط محددة. إذ كلما كانت القلوية قليلة كانت المقاومة المائية للزجاج عالية).
- والزجاج من الصنف الثالث III** هو عبارة عن زجاج سيليسي - كلسي صودي ذي مقاومة متوسطة.

أما الزجاج الملون فيستعمل في تعبئة المحضرات الحساسة لتأثير الضوء، وبصورة خاصة لتأثير الإشعاعات ذات الأمواج القصيرة.

من الناحية العملية، يستعمل لتعبئة المحضرات الحساسة تجاه الضوء زجاج بلون بني. حيث يكون قليل النفوذ جداً للإشعاعات الضوئية التي تقل أطوال موجاتها عن 450 نم. يمكن الحصول على مثل هذا النوع من الزجاج بإدخال بعض العناصر كأكاسيد الحديد أو المنغنيز ...

يستعمل الزجاج من الصنفين الأول والثاني في تعبئة المحضرات الحقنية المائية. إن انتخاب أحد هذين الصنفين يتعلق بطبيعة المواد الفعالة الداخلة في تركيب المحضرات، وبالخصائص الفيز-كيميائية لهذه المحضرات.

تخصص الأوعية المصنوعة من الزجاج ذي الصنف الثالث لتعبئة المحضرات الحقنية السائلة التي لا يحتوي سواها على الماء، ولتعبئة المساحيق التي تحل في السواغ المناسب عند الاستعمال.

لا يمكن إعادة استعمال الأوعية الخاصة بالمحضرات الحقنية مرة ثانية إلا في حالة الزجاجات المصنوعة من الزجاج ذي الصنف الأول.

3- المواد اللدنة والأوعية والملحقات المصنوعة منها

تصنع من المواد اللدنة (البلاستيكية) مختلف الأوعية المستعملة في تعبئة الأدوية وبخاصة المحضرات الحقنية. فهناك الزجاجات التي تكون بقوام صلب، والأوعية نصف الصلبة أو المرنة المخصصة لتعبئة محاليل التروية أو الدم. كما تصنع من المواد اللدنة مختلف الملحقات كذلك التي يمكن أن تستعمل في إغلاق الأوعية أو المستعملة في صنع الأنابيب الملحقة بالأوعية الحاوية على محاليل التروية.

3-1- بنية المواد اللدنة وتركيبها

كما هو الحال في الزجاج، فإننا سنأخذ فكرة موجزة عن بنية المواد اللدنة وتركيبها لنستطيع تفسير التفاعلات المتبادلة التي تحدث بين هذه المواد والمحضرات التي تكون بتماس معها.

3-1-1- بنية المواد اللدنة

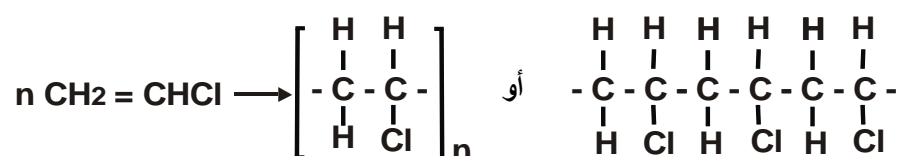
المواد اللدنة عبارة عن جزيئات ضخمة بوزن جزيئي مرتفع يتراوح، بعامة، بين 50000 و500000 تقريباً. وتحتضر غالباً من تكوثر، أو تكاثف، أو إضافة وحدات أساسية ذات بنية أبسط بكثير من المواد الناتجة منها.

عندما تكون الوحدات الأساسية التي تتألف منها المادة اللدنة متماثلة نكون بصدد ما يسمى بالتكوثر المتجانس. والجزيئات الضخمة الناتجة تسمى مكاثير متجانسة. من هذه الزمرة نذكر:

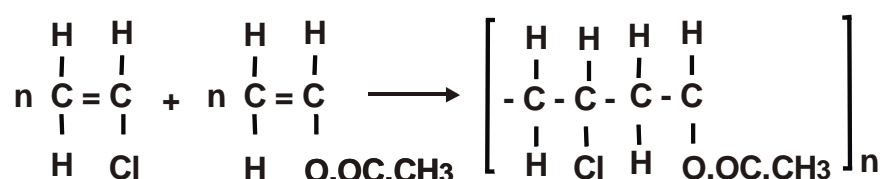
عديد الاثيلين:



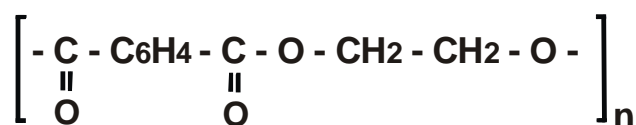
وعديد كلور الفينيل:



في تفاعلات التكوثر هذه، تفتح الروابط غير المشبعة الموجودة في الوحدات الأساسية بتأثير بعض العوامل كالحرارة والضغط والإشعاعات المؤينة وبعض العوامل الحفازة التي يمكن أن تبقى كشوائب في المكاثف الناتجة. عندما تكون الوحدات الأساسية التي تشكل الجزيئات الضخمة مختلفة تكون بصدد ما يسمى بالتكوثر المشترك والمادة الناتجة تسمى مكاثف مشاركة. كما هو الحال في المكاثف المشاركة لكلور وكلات الفينيل:



أما التكاثف المتعدد فهو عبارة عن طريقة لاصطناع الجزيئات الضخمة توجب تدخل مختلف التفاعلات الكيميائية التي تحدث بين نوعين من الجزيئات ثنائية الوظيفة أو بين وظيفتين مختلفتين من الجزيء نفسه. كما هو الحال في التفاعل الذي يحدث بين ثنائيات الحمض وثنائيات الغول لتشكيل عديد الاستر:

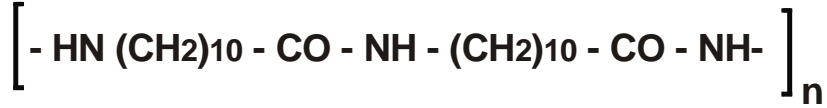
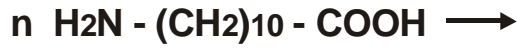


عديد فتالات الغليكول

يحدث التكاثف المتعدد أيضاً من التفاعل بين ثنائيات الحمض وثنائيات الأمين لإعطاء عديد الأميد. مثلاً، ينتج النيلون أو عديد الأميد 6:6 من تكاثف حمض الأديبي وهكزاميثيلين دي أمين:



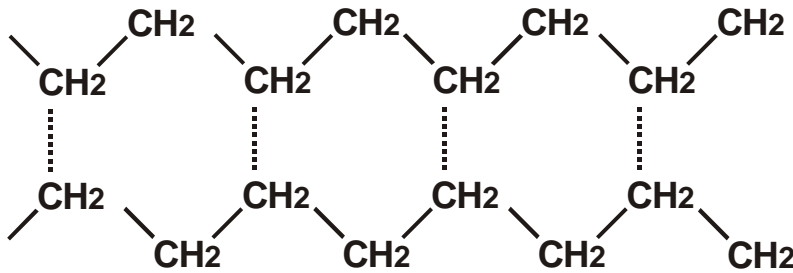
من الممكن أن يحدث التكاثر أيضاً اعتباراً من جزيء واحد ثنائي الوظيفة، كما هو الحال في الأحماض الأمينية. مثلاً، ينتج الريلسان أو النيلون 11 من تكاثر الحمض الأميني الحاوي على 11 ذرة من الفحم:



لا تتطلب مثل هذه التفاعلات بصورة عامة استعمال حفازات عضوية كالتى تستعمل في تفاعلات التكوثر. مما يجعل هذه المواد أقل احتواء على الشوائب التي يمكن أن تؤثر في المحضرات المعبأة في الأوعية المصنوعة منها. من الجدير بالملاحظة أن الوحدات الأساسية التي تؤلف الجزيئات الضخمة قد تكون ثلاثية الوظيفة، وبالتالي فإن الجزيئات الضخمة التي تتشكل منها تمتد في كل الاتجاهات، أي يكون لها ثلاثة أبعاد كما هو الحال في المواد المسماة فينوبلاست ومثالها الرئيسي الباكليت. وتنتج تفاعلات الإضافة المتعددة من إضافة الأغوال أو الأمينات أو الأحماض إلى أكسيد الاثيلين:



يمكن أن تكون الجزيئات الضخمة التي تؤلف المواد اللدنة بشكل خطي أو صفيحي أو ثلاثية الأبعاد، حيث تختلف صفاتها الخاصة تبعاً لذلك اختلافاً كبيراً. فالجزيئات الضخمة الخطية، والمسماة أيضاً وحيدة البعد، تتألف بصورة عامة من سلسلة فحمية تشكل ذرات الفحم فيها خطأ متعرجاً منتظماً بزاوية رأسية تساوي 109°. وتكون السلاسل الفحمية متوازية ويرتبط بعضها مع بعض بروابط ضعيفة من نوع قوى فان درفال:



تشكل ذرات الفحم في الجزيئات الضخمة صفيحية الشكل أو ثنائية البعد سطوحاً متوازية في اتجاه واحد من الفراغ يرتبط بعضها مع بعض بقوى من نوع قوى فان درفال. من هذه الزمرة نذكر البروتينات الصفيحية وبشكل خاص الكيراتين والكولاجين ... ولا تعرف مواد من هذا النمط تحضر بالاصطناع. أما الجزيئات الضخمة ثلاثية الأبعاد أو متعددة الفروع، فهي عبارة عن جزيئات تمتد في اتجاهات الفراغ الثلاثة. ويكون ارتباط ذرات الفحم بعضها مع بعض قوياً (دون أن يكون هناك نوع من الروابط الضعيفة كتلك التي توجد في النوعين المذكورين سابقاً)، مما يكسبها خصائص مختلفة جداً عن خصائص المواد المكونة من جزيئات وحيدة أو

ثنائية البعد إذ تكون بصورة عامة ذات قساوة كبيرة وغير قابلة للانصهار . تنتمي إلى هذه الزمرة من المواد الراتينات التي تتصلب بالحرارة والناجمة من تفاعلات التكاثف المتعدد كالبالكليت.

تصنف المواد اللدنة عادة في زمريتين كبيرتين وذلك بحسب تأثرها بارتفاع درجة الحرارة:

المواد التي تلين بالحرارة والمواد التي تتصلب بالحرارة.

تتألف المواد التي **تلين بالحرارة** غالباً من جزيئات ضخمة خطية ناتجة، كما رأينا سابقاً، من تفاعلات التكوثر أو التكاثف المتعدد. تمتاز هذه المواد بلدونة كبيرة بتأثير الحرارة. إذ يمكن لجزيئات هذه المواد أن تنزلق بالنسبة لبعضها البعض وبتأثير مواز لمحورها بسبب ضعف الروابط المعترضة التي تربط بينها (روابط هيدروجين أو روابط من نوع قوى فان درفال). تضعف هذه الروابط بخاصة بتأثير الحرارة. لذلك فإن ارتفاع درجة الحرارة يعمل على تقطيعها بحيث يمكن إعطاء هذه المواد الشكل المرغوب فيه. عند التبريد تعود الروابط إلى وضعها السابق مع محافظة تلك المواد على الشكل الجديد المعطى لها.

يمكن الاستفادة من هذه الخاصية في المواد اللدنة التي تلين بالحرارة في صنع مختلف الأدوات والملحقات المستعملة في التعبئة.

من المواد التي تنتمي إلى هذه الزمرة نذكر:

- عديد الاثيلين، وعديد البروبيلين، وعديد الستيرين.
 - مشتقات الفينيل: عديد كلور الفينيل، وعديد غول الفينيل، وعديد خلات الفينيل.
 - مكاثير الاكريليك التي تمتاز بشقوقيتها الجيدة بحيث يمكن استعمالها في بعض مواضع استعمال الزجاج.
 - عديد الأמיד: النيلون 11 أو الريلسان، والنيلون 6 أو البيرلون
 - مكاثير الفلور التي تمتاز بمقاومتها لتأثير العوامل الكيميائية وللحرارة، كما أنها أقل نفوذاً للغازات ولبخار الماء. أشهرها التيفلون والهوستافلون.
 - مشتقات السلولوز: وأشهرها السلوفان، واسترات السلولوز خاصة خلات، وبروبيونات السلولوز.
 - عديد الاستر ومنها عديد فتالات الغليكول أو ميلار.
- تمتاز المواد اللدنة التي تتصلب بالحرارة بقساوتها الكبيرة وبعدم تأثرها بارتفاع درجة الحرارة، وعدم قابليتها للانصهار، مع ملاحظة تفحم بعضها في درجات حرارة أعلى من 300°. كما أنها تمتاز بعدم انحلالها في عدد كبير من المذيبات.
- تعزى هذه الخصائص إلى أن تفاعلات التكاثف المتعدد التي تعطي هذه الجزيئات الضخمة تنشط بالحرارة لإعطاء جزيئات ضخمة ذات بنية ثلاثية الأبعاد حيث يزداد ارتباطها بارتفاع درجة الحرارة. من المواد التي تنتمي إلى هذه الزمرة نذكر المواد المسماة أمينوبلاست (تكاثف بولة - فورمول)، والمواد المسماة فينوبلاست (تكاثف فينول - فورمول) كالبالكليت.

تكون هذه المواد بعمامة سهلة العطب. لذلك يضاف إليها بعض المواد التي تزيد من مقاومتها الميكانيكية.

3-1-2- تركيب المواد اللدنة (المواد الإضافية)

نادراً ما تصنع الأدوات من المواد اللدنة النقية المؤلفة من المكاثير السابق ذكرها. إنما يضاف إلى تلك المواد عدد من المواد الإضافية بقصد تغيير بعض خصائصها أو إكسابها بعض الخصائص الجديدة، لتصبح أكثر ملائمة لصنع الأدوات المرغوب فيها، ولتملك هذه الأدوات الخصائص الموافقة لحفظ مختلف المحضرات المعبأة فيها.

3-1-2-1- المواد المهيكلة أو المواد الملدنة

لا تكون بعض المواد اللدنة (كمشتقات السلولوز ومشتقات الفينيل خاصة عديد كلور الفينيل)، بالحالة النقية، لدنة بصورة كافية. لذلك يضاف إليها بعض المواد الإضافية التي تسمى بالمواد المهيكلة أو الملدنة حتى يتم صنع الأوعية أو الأدوات في شروط جيدة.

إما أن تكون المواد الملدنة عبارة عن مذيبيات ثابتة تعطي مع جزيئات المكاثير نواتج تكون فيها سلاسل الجزيئات بعيدة بعضها عن بعض بشكل ينقص من التجاذب فيما بينها، مما يضيف على المادة بعض اللدونة. وإما أن تكون تلك المواد عبارة عن مواد تتوضع بين سلاسل جزيئات المكثور بحيث تخفف من التأثير بين هذه السلاسل.

يجب أن تتوفر في المواد الملدنة بعض الخصائص التي نذكر منها:

- أن تكون بدرجة غليان مرتفعة. أي أن تكون قليلة التطاير لتجنب أي تبخر أو نزوح.
- عدم انتقالها إلى المحضرات المعبأة في الأوعية التي تدخل في تركيبها.
- أن تكون ثابتة تجاه الحرارة والضوء.
- عدم تنافرها مع المكثور الموجودة فيه.
- عدم قابليتها للاشتعال .
- ألا تكون ضارة أو سامة.

من أكثر المواد المستعملة لهذا الغرض نذكر: استرات حمض الفتالي الذي بوتيل، وفتالات الدي اوكتيل، وفتالات الدي اثيل هكزيل.

3-2-1-2- المواد المثبتة

وهي المواد التي تضاف لحماية المكاثير من تأثير الحرارة في أثناء تحويلها إلى الأوعية أو الأدوات المطلوب صنعها. وأيضاً لحماية هذه الأوعية أو الأدوات من تأثيرات الحرارة والتأكسد والإشعاعات الضوئية. تلك العوامل التي يمكن أن تسبب تخرب المادة اللدنة وتغير خصائصها.

تستعمل المثبتات بخاصة في حالة مشتقات الفينيل ولاسيما عديد كلور الفينيل: من المثبتات المستعملة لحماية عديد كلور الفينيل نذكر:

- أملاح التوتياء وأملاح المعادن القلوية - الترايبية كشحومات التوتياء وغارات التوتياء وشحومات الكلسيوم وشحومات المانيزا

- مثبتات عضوية مختلفة تستعمل وحدها أو بالمشاركة بعضها مع بعض.

3-2-1-3- مضادات التأكسد

لا تستطيع المواد المثبتة السابق ذكرها أن تمنع دائماً حدوث بعض التفاعلات التي تؤثر في المادة اللدنة وخاصة تفاعلات التأكسد. تحدث هذه التفاعلات بخاصة في مكاثير عديد كلور الفينيل، وعديد البروبيلين، وعديد الاثيلين، وإن كانت المكاثير الأخيرة أكثر ثباتاً من مكاثير عديد كلور الفينيل.

أكثر مضادات التأكسد استعمالاً هي المشتقات الفينولية خاصة بوتيل هيدروكسي تولوين، وبوتيل هيدروكسي أنيزول (BHT، BHA).

3-1-2-4- المواد المزلقة

تضاف المواد المزلقة لتسهيل تصنيع المواد اللدنة بشكل مسحوق من جهة (مزلقات داخلية)، ولتسهيل نزع الأوعية أو الأدوات المصنوعة من قوالبها من جهة أخرى (مزلقات خارجية). من **المزلقات الداخلية** نذكر أملاح الأحماض الدسمة (شحومات أو غارات الكلسيوم أو التوتياء أو المانيزا). ومن **المزلقات الخارجية** نذكر الأحماض الدسمة والزيوت المعدنية أو النباتية والشموع وعديد إيثيلين غليكول والسيليكونات السائلة.

3-1-2-5- المواد الماصة للأشعة فوق البنفسجية

تضاف هذه المواد لغرضين رئيسيين:

الأول حماية المواد اللدنة من تأثير الإشعاعات ذات الأمواج القصيرة التي تشكل أحد العوامل الحفازة في تنشيط تفاعلات التأكسد. والثاني حماية مكونات محتوى الأوعية إذا كانت تلك المكونات حساسة تجاه الضوء (فيتامينات، مواد سهلة التأكسد).

من المواد الماصة للأشعة فوق البنفسجية والمستعملة في هذا المجال نذكر: **مشتقات البنزوفينون واسترات حمض الصفصاف واسترات الريزورسينول**

3-1-2-6- المواد المائلة أو الحشوة

وهي عبارة عن مواد صلبة تضاف عادة إلى المواد اللدنة التي تتصلب بالحرارة والتي تتصف بضعف مقاومتها للمؤثرات الميكانيكية. وأحيانا إلى المواد اللدنة التي تلين بالحرارة، لزيادة مقاومتها الميكانيكية من جهة ولإنقاص كلفتها من جهة أخرى.

إن المواد التي تضاف لهذا الغرض عديدة ومتنوعة. نذكر منها:

- طحين الخشب الذي يضاف إلى الفينوبلاست (باكليت).
- السلولوز الذي يضاف غالباً إلى الأمينوبلاست.
- السيليس أو السليسيكات (كاؤلان، تالك).
- فحمت الكلسيوم أو أكسيد التيتان المستعملان أيضاً كمواصبغية.
- مسحوق الألمنيوم

3-1-2-7- الأصبغة والملونات

فالأصبغة، التي تمتاز بعدم انحلالها في المادة اللدنة، عبارة عن مادة معدنية أو عضوية.

من الأصبغة المعدنية المستعملة: أكسيد التيتان، أكسيد الحديد، فحمت الكلسيوم ...

من الأصبغة العضوية: مشتقات الديازوثيك ذات الوزن الجزيئي المرتفع، والمشتقات الأنثراكينونية.

أما الملونات فيجب أن تكون، على العكس، منحلة في المادة اللدنة لإعطائها اللون الشفاف. كما يجب أن تكون مقاومة للحرارة ولمختلف العوامل الكيميائية ومن ضمن الملونات المسموح باستعمالها.

3-2- خصائص المواد اللدنة

سنوجز فيما يأتي أهم الخصائص التي لها علاقة مباشرة باستعمال المواد اللدنة في تعبئة المواد الصيدلانية وعلى الأخص المحضرات الحقنية. كالخصائص المتعلقة بمقاومة المادة اللدنة للحرارة، ومدى نفوذيتها للغازات ولبخار الماء وبعض المذيبات، ونفوذيتها للإشعاعات الضوئية وعلى الأخص الإشعاعات ذات الأمواج القصيرة، وامتازها لبعض

المواد الفعالة أو المساعدة الموجودة بتماسها، وتأثر المواد المعبأة ببعض مكونات المادة اللدنة، وتخرب المادة اللدنة بتأثير المواد الموجودة بتماسها خلال مدة حفظها...

3-2-1- مقاومة المادة اللدنة لتأثير الحرارة

تبرز أهمية هذه الخاصة في المادة اللدنة عندما تصنع منها الأوعية التي تتعرض للحرارة وبخاصة الأوعية التي ستخضع بصورة إجبارية لعملية التعقيم بالحرارة الرطبة أو الجافة. إذ يجب أن تكون المادة اللدنة التي تصنع منها مثل هذه الأوعية مقاومة لتأثير درجات الحرارة التي يتم فيها التعقيم دون أن تلين أو يتغير شكلها أو تنفجر بتأثير الضغط الذي يسببه محتواها.

من المواد اللدنة المقاومة لتأثير الحرارة مشتقات الفلور (التيفلون والهوستافلون)، وعديد الأמיד (الريلسان) المستعملة في صنع المحاقن، وعديد الاثيلين ذو الكثافة المرتفعة المستعمل في صنع الأوعية الصلبة أو الأوعية المرنة المخصصة لتعبئة محاليل الحقن. أما في مكائير عديد الاثيلين ذي الكثافة المنخفضة، وغيرها من المكائير التي لا تقاوم تأثير الحرارة، فلا يمكن استعمالها لصنع الأوعية التي ستعرض لدرجات حرارة قريبة أو أعلى من 100°.

3-2-2- نفوذية المادة اللدنة للغازات ولأبخرة الماء والمذيبات

من المحاذير الرئيسية لاستعمال المواد اللدنة في تعبئة المحضرات الحقنية نفوذيتها للغازات ولأبخرة الماء في الاتجاهين. أي من داخل الأوعية إلى خارجها ومن الوسط المحيط إلى داخل الأوعية. تلك الخاصة التي يمكن أن تكون سبباً في حدوث مختلف التغيرات في المحضرات المعبأة، كتركز الحلالات المائية نتيجة لتبخر الماء من خلال الأوعية، وتخرب المواد سهلة التأكسد نتيجة لنفوذ الأكسجين من الوسط الخارجي إلى المحتوى من خلال الأوعية.

3-2-2-1- نفوذية المادة اللدنة لبخار الماء

تتأثر نفوذية المادة اللدنة لبخار الماء بعدد من العوامل التي نوجز فيما يأتي أهمها:

1- تأثير بنية المادة اللدنة

إذ إن نفوذية المادة اللدنة لبخار الماء ترتبط إلى حد كبير ببنية هذه المادة. فالمادة اللدنة ذات البنية المتناظرة تكون أقل نفوذية. إضافة إلى ذلك تتأثر النفوذية بوجود مجموعات محبة للماء أو محبة للدهن في تركيب المادة اللدنة. فوجود مجموعات (OH) يزيد من نفوذية المكثور لبخار الماء. على العكس فإن إدخال هذه المجموعات القطبية في المادة اللدنة يقلل من نفوذيتها لأبخرة المذيبات اللاقطبية كالعطور مثلاً.

2- تأثير درجة تبلور المادة اللدنة

يقال عن المادة اللدنة أنها بلورية عندما تكون سلاسل جزيئاتها متوازية. وترتبط درجة تبلور المادة اللدنة بنسبة ما يكون في بنيتها من سلاسل متوازية. تختلف درجة تبلور بعض المواد اللدنة كثيراً وذلك بحسب شروط العمل المطبقة في أثناء تحضير المكثور. وتختلف تبعاً لذلك نفوذية المادة اللدنة.

فعدد الاثيلين ذو الكثافة المرتفعة، الذي يتصف بدرجة تبلور عالية، يكون قليل النفوذية بخلاف عديد الاثيلين ذي الكثافة المنخفضة الذي يتصف بنفوذية أكبر بسبب انخفاض درجة التبلور فيه.

من الجدير بالملاحظة أن درجة تبلور المادة اللدنة. وبالتالي نفوذيتها، قد تختلف عند تعرض هذه المادة للحرارة. مما يوجب أخذ ذلك بالاعتبار عند تعريض المادة اللدنة للحرارة خاصة في أثناء التعقيم.

3- تأثير ثخانة الأوعية والمسام الدقيقة

من المعروف أن نفوذية المادة اللدنة تزداد كلما نقصت ثخانتها، حتى إنه تظهر فيها عندما تكون بثخانة قليلة، مسامات دقيقة جداً تؤثر بشكل كبير في درجة النفوذية. علاوة على ذلك فإن تلك المسام المجهرية قد تكون سبباً في حدوث تلوث جرثومي، كما في حالة الأكياس الرقيقة المخصصة لاحتواء بعض الأدوات المعقمة كالمحاقن المعقمة، أو الأكياس المخصصة لاحتواء محاليل التروية.

4- تأثير المواد الداخلة في تركيب المادة اللدنة

يمكن القول بعمامة أن إضافة المواد المهيكلية أو الملدنة، التي تعمل على إبعاد سلاسل جزيئات المادة اللدنة بعضها عن بعض تجعل المادة اللدنة أكثر نفوذية. مع ذلك فإن تأثير المواد المضافة في نفوذية المادة اللدنة زيادة أو نقصاناً يرتبط بطبيعة هذه المواد المضافة خاصة فيما يتعلق بخصائصها المحبة للماء أو المحبة للدهن.

مثلاً، تكون صفائح استوفتالات السلولوز، التي يدخل في تركيبها فتالات الدي اثيل (مادة محبة للدهن) كمادة مهيكلية، ذات نفوذية قليلة لبخار الماء، بينما تكون الصفائح الحاوية على الدي استين (مادة مهيكلية محبة للماء) أكثر نفوذية بكثير.

أما المواد المائلة فتتقص غالباً من النفوذية. كإنقاص نفوذية عديد كلور الفينيل لبخار الماء عند إضافة التالك

5- تأثير الحرارة

إن ارتفاع درجة الحرارة يزيد من نفوذية الأوعية المصنوعة من المواد اللدنة. وذلك بسبب الضغط الذي تحدثه أبخرة المحاليل المعبأة في هذه الأوعية. إلا أن شدة تأثير ارتفاع درجة الحرارة في النفوذية يختلف باختلاف طبيعة المادة اللدنة. يعود ذلك إلى أن نفوذية المادة اللدنة لبخار الماء تتعلق بدرجة انحلال بخار الماء في تلك المادة ويعامل النفوذ أو الانتشار.

6- تأثير درجة رطوبة الجو

بما أن شدة التبادل الغازي بين طرفي جدران الأوعية المصنوعة من المادة اللدنة (الوسط الداخلي للأوعية والوسط الخارجي)، ترتبط بضغط الأبخرة في كل طرف، من الطبيعي أن يكون للرطوبة النسبية في الوسط المحيط دور مهم في نفوذية الأوعية اللدنة، سواء من داخل هذه الأوعية إلى خارجها أو العكس، وذلك حسب قيمة ضغط الأبخرة المطبق في كل طرف. فالتبخر الكبير نسبياً للمحاليل المعبأة في أوعية لدنة عندما تكون هذه الأوعية موجودة في جو جاف، يتناقص تدريجياً وبشكل ملحوظ كلما زادت رطوبة الهواء النسبية، وأصبح ضغط بخار الماء في الوسط الخارجي متوازناً مع الضغط الموجود في داخل الأوعية.

يمكن الحد من نفوذية الأوعية المصنوعة من مادة لدنة باتباع ما يسمى بالتغليف المضاعف. كما هو الحال في أكياس عديد كلور الفينيل، النفوذ لبخار الماء والمخصصة لحفظ محاليل التروية، المغلفة بمادة عديد الاثيلين.

3-2-2-2- نفوذية المادة اللدنة للغازات ولأبخرة المذيبات

تشبه العوامل التي تؤثر في نفوذية المادة اللدنة للغازات ولأبخرة المذيبات الطيارة ولمختلف العطور تلك التي تؤثر في نفوذيتها لبخار الماء.

يمكن القول بصورة عامة، أن المواد اللدنة ذات الخصائص القطبية المسيطرة التي تتصف بنفوذيتها لبخار الماء، مثل عديد كلور الفينيل وعديد الأميد، هي التي تكون أقل نفوذية للغازات (أكسجين، آزوت، بلا ماء الفحم). بينما تكون المواد ذات الخصائص اللاقطبية كمركبات عديد الاثيلين شديدة النفوذية نسبياً لهذه الغازات. تنطبق الحالة نفسها بالنسبة لنفوذية المواد اللدنة للعطور وللمواد الطيارة.

3-2-3- نفوذية المادة اللدنة للإشعاعات الضوئية

رأينا سابقاً أن الإشعاعات الضوئية وبخاصة ذات الأمواج القصيرة، تعد من العوامل الحفازة التي تنشط تفاعلات التأكسد الذاتي، وأنه من الضروري حماية المواد الفعالة الحساسة من التعرض لهذه الإشعاعات، وأن الزجاج الملون يمكن أن يفي بهذا الغرض إلى حد كبير. إن نفوذية المواد اللدنة للإشعاعات الضوئية تشبه بعامة نفوذية الزجاج غير الملون (ماعدا بعض أنواع عديد الاثيلين التي تكون نفوذيتها قليلة بسبب درجة تبلورها العالية)، وبالتالي كان من الضروري حماية المواد الفعالة الحساسة تجاه هذه الإشعاعات إذا كانت محفوظة في أوعية من مواد لدنة معينة. كما هو الحال في الزجاج الملون، فإن تلوين المادة اللدنة أو تعميمها يكفي بعامة لإكسابها قدرة كافية لحماية محتوياتها من المواد الفعالة الحساسة لتأثير الإشعاعات الضوئية.

لهذا الغرض تضاف إلى المادة اللدنة في أثناء صنعها بعض المواد الصباغية أو الملونات، كأكسيد التيتان الذي يضاف مثلاً إلى خلاص السلولوز أو عديد كلور الفينيل المستخدمة في صنع الصفائح المخصصة لتعبئة التحاميل.

3-2-4- انتقال بعض مكونات المادة اللدنة إلى محتوى الأوعية

يضاف إلى الجزيئات التي تتألف منها المادة اللدنة عدد من المواد المساعدة لإكسابها خصائص معينة تجعلها أكثر ملاءمة لصنع الأوعية أو الملحقات المستعملة في تعبئة المحضرات الصيدلانية. من الممكن أن تنتقل بعض هذه المواد المساعدة إلى المحاليل التي تكون بتماس الأوعية اللدنة الحاوية عليها. من الممكن أيضاً انتقال بعض نواتج تخرب المادة اللدنة نفسها إلى المحاليل التي تكون بتماس معها، إذا لم تكن تلك المادة مثبتة بصورة كافية.

مثلاً يمكن للأوكياس المصنوعة من عديد كلور الفينيل، والمخصصة لتعبئة محاليل التروية، أن تترك كميات قليلة أو كثيرة من المواد الداخلة في تركيب عديد كلور الفينيل إلى المحاليل الموجودة بتماسها، وذلك بحسب عديد كلور الفينيل المصنوعة منه تلك الأكياس (إذ يوجد لعديد كلور الفينيل أنواع عدة يختلف بعضها عن بعض باختلاف طبيعتها وتركيز المواد المساعدة والمضافة).

فقد تبين أنه من بين المواد التي يمكن انتقالها إلى المحاليل في مثل هذه الحالة:

- حمض كلور الماء الحر الناتج من المادة اللدنة غير المثبتة بصورة كافية.
- بعض المواد المهيكلة أو الملدنة التي يمكن أن تعطي مركبات لا تخلو من السمية كحمض وبلا ماء حمض الفتالي، وأغوال ذات وزن جزيئي مرتفع ناتجة من حلمة بعض استرات حمض الفتالي المستعملة كمواد مهيكلة.
- بعض المواد المثبتة من نمط المشتقات العضوية للقصدير ذات التأثير السام والحال للدم.

إذاً من المهم جداً، عند اختيار المواد المساعدة التي تضاف إلى المادة اللدنة، أن تكون تلك المواد عديمة أو قليلة السمية ما أمكن، وغير منحلة. لتجنب تفاعلات التأثير بين الأوعية ومحتواها بقدر الإمكان.

يفضل في بعض الحالات استعمال مواد لدنة خالية من المواد المساعدة أو حاوية على مقادير قليلة جداً من هذه المواد، كعديد الاثيلين أو عديد البروبيلين، حيث تكون المركبات المنحلة التي تتركها إلى المحاليل الموجودة بتماسها أقل بكثير من تلك التي تتركها المواد الأخرى الحاوية على كميات أكبر من المواد المساعدة.

لذلك ينصح باستخدامها في تعبئة محاليل التروية، خاصة وأنها جيدة الثبات تجاه الحرارة وتحمل درجات حرارة أعلى من تلك التي يتحملها عديد كلور الفينيل. إلا أنها قليلة الشفافية أو عاتمة، مما لا يسمح برؤية الترسبات التي قد تحدث أو الأجزاء الغريبة التي قد توجد في الحلات الحاوية عليها. الأمر الذي يؤدي إلى العديد من الحوادث بعد حقن تلك الحلات.

من جهة أخرى، فإن هذه المواد وبخاصة عديد الاثيلين، لا تصلح لتعبئة المحاليل الزيتية. ليس فقط لأنها بالزيوت التي يمكن أن تترشح منها مع الزمن. وإنما أيضاً بسبب نفوذيتها الكبيرة نسبياً للأكسجين، مما قد يسبب زخ الزيوت. لذلك يفضل في حالة المحاليل الزيتية استعمال عديد كلور الفينيل.

3-2-5- حوادث الإمتزاز

تتصف المواد اللدنة بخاصة امتزاز بعض المواد العضوية الموجودة في المحاليل التي تكون بتماس معها. مما قد يؤدي إما إلى نقص واضح في مقدار المادة الفعالة وبالتالي نقص الفعالية الدوائية لهذه المحاليل، وإما إلى نقص تركيز بعض العوامل الحافظة وبالتالي احتمال حدوث تلوث جرثومي عند الاستعمال. تتم حوادث الامتزاز من قبل المواد اللدنة وفق مرحلتين رئيسيتين:

في المرحلة الأولى: تنتبذ جزيئات المادة المنحلة على المجموعات الوظيفية في سطح المادة اللدنة بواسطة روابط مختلفة (روابط هيدروجين، قوى فان ديرفال،...) تظهر هذه الآلية بوضوح في حالة عديد الأميد (نيلون وريلسان). إذ تنتبذ جزيئات حمض السوربي (المستعمل كمادة حافظة ضد الفطور) على المجموعات القطبية لعديد الأميد بواسطة روابط هيدروجين (الشكل 9).

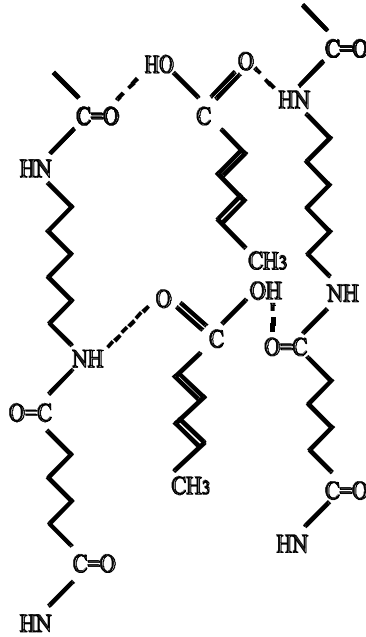
بعد إشباع المجموعات القطبية الموجودة على سطح التماس بين المادة اللدنة والمحلول، تتمثل المرحلة الثانية بنفوذ أو انتشار جزيئات المادة، التي لم تنتبذ على السطح، في المناطق غير البلورية من المادة اللدنة، والتي تكون عادة أكثر نفوذية، لتنتبذ بعد ذلك على المجموعات القطبية الموجودة في هذه المناطق.

تتأثر حوادث الامتزاز بعدد من العوامل التي تتعلق بطبيعة كل من المادة اللدنة والمادة التي تمتزها، وبتركيب الوسط الذي توجد فيه المادة المنحلة.

1- تأثير طبيعة المادة اللدنة

بعمامة، تتصف المواد اللدنة ذات المجموعات القطبية بقدرة امتزاز كبيرة نسبياً. كما هو الحال في عديد الأميد الذي يثبت عدداً من المواد ذات الوظيفة الفينولية أو الحمضية والمستعملة كمواد حافظة أو كمواد فعالة. مع ذلك، فإن بعض المواد اللدنة ذات الخصائص المحبة للدهن والتي لا تحوي مجموعات قطبية، كعديد الاثيلين، يمكن أن تثبت بعض المركبات كالسيكروبيدات وبعض السكريدات اللامتجانسة المقوية للقلب.

كذلك فإن عديد كلور الفينيل يمكن أن يثبت بعض مضادات العفونة ككلور البنزالكونيوم ومختلف المشتقات الفينولية.



الشكل (9)

2- تأثير بنية المواد الموجودة بتماس المادة اللدنة وخصائصها

تتأثر حوادث الامتزاز بعدد من العوامل المرتبطة ببنية المواد الموجودة بتماس المادة اللدنة وخصائصها، خاصة فيما يتعلق بما يأتي:

- طبيعة المجموعات الوظيفية: إذ إن المواد ذات المجموعات الفينولية تكون أسهل امتزازاً من المواد ذات المجموعات الكاربوكسيلية.
- وجود نوى عطرية أو دورية: إذ إن حوادث الامتزاز تكون أكبر في حالة الأحماض الحاوية على نواة فينيل من الأحماض غير الدورية.
- معامل التوزع للمادة الممتزة بين المادة اللدنة والمحلول الموجود بتماسها.
- فمعامل التوزع لنترات فنيل الزئبق مثلاً (المستعملة كمادة حافظة) بين المادة اللدنة والماء كبير جداً مما يسهل امتزازها من قبل المادة اللدنة. لهذا السبب منعت بعض دساتير الأدوية استعمال هذه المادة في حفظ المحضرات الحقنية وغيرها من الأشكال السائلة المعبأة في أوعية مصنوعة من مادة لدنة، أو أوعية مسدودة بسدادات مطاطية أو لدنة (زجاجات متعددة المقادير مثلاً).

3- تأثير الحرارة والتركيز

إن ارتفاع درجة الحرارة وازدياد تركيز المادة الممتزة في المحلول يزيد، بصورة عامة، من سرعة الامتزاز وكميته.

4- تأثير تركيب الوسط

من الممكن أن تغير قيمة باهاء الوسط، وكذلك وجود بعض المذيبات المشاركة، من معامل توزع المادة الممتزة بين المادة اللدنة والوسط المنحلة فيه. وبالتالي من الممكن أن تؤثر في حوادث الامتزاز. فقد تبين أن امتزاز حمض الصفصاف من قبل النيلون ينقص بنسبة كبيرة كلما ارتفعت قيمة باهاء الوسط.

أما في حالة امتزاز أساس عضوي من قبل عديد كلور الفينيل فقد تبين أن الامتزاز يبلغ حده الأعظمي في قيم باهاء قريبة من الاعتدال. كذلك الحال بالنسبة لكلور البنزالكونيوم. على هذا فإن تأثير قيمة الباهاء يختلف اختلافاً

كبيراً بحسب نسبة الشكل غير المنتشر الذي يتكون في تلك القيمة من الباهاء. مما يسمح بالقول أن الامتزاز يبلغ حده الأعظمي عندما تكون المادة الممتزة بشكلها غير المنتشر، ذات خصائص أكثر حباً للدهن. إن وجود بعض المذيبات المشاركة في الوسط كالبروبيلين غليكول أو عديد الاثيلين غليكول 400، ينقص من حادثة الامتزاز بشكل واضح خاصة امتزاز حمض الصفصاف من قبل النيلون وكلور البنزالكونيوم من قبل عديد كلور الفينيل.