مثلاً، وتفيد كعامل حال وموزع بنفس الوقت لهذا الفيتامين. كما تستعمل ميريستات الإيزوبروبيل ونخلات الإيزوبروبيل وكذلك إسترات مجموع حموض اللانولين الدسمة مع الغول الإيزوبوبيلي (لانولينات الإيزوبروبيل) وهي مطرية ومذيبة جيدة. وكذلك إسترات الغول الهكزيلي (C_8) وهي بشكل زيوت نصف صنعية ذات خواص مذيبة خفيفة الدهنية وتفيد في تحضير المراهم.

تدخل كذلك في الطور الزيتي إسترات الأغوال الأليفاتية وحيدة الذرة والتي منها شمع العسل وشمع الخرنوبا وأبيض البال وذلك لرفع درجة تصلب المرهم.

إن **إسترات الأغوال متعددة الهيدروكسيل** التي تشمل إسترات الحموض الدسمة ($C_{12} - C_{18}$) مع هذه الأغوال مثل الغليكول والمانيتول **والغليسرول تستعمل** كمركبات لها خاصة استحلابية خفيفة، ويضاف عند استعمال **هذه الإسترات** مقادير من صوابين أو عوامل فعالة على السطح أخرى تعطي الأساس المرهمي الصفات الاستحلابية الملائمة. فمثلاً غليسريل مونوستيرات توجد بشكل لا استحلابي وكذلك بشكل ذاتي الاستحلاب وهذه الأخيرة تكون ممزوجة مع صابون، عادة شمعات الصوديوم والذي يعطيها الصفات الاستحلابية.

إن نمط المستحلب المتشكل مع هذه الإسترات يحدد عموماً، كما نعلم من المستحلبات بنسبة مجموعات الهيدروكسيل الحرة إلى المؤسترة وبالنسبة المئوية للحموض الدسمة الحرة. فمثلاً إن غليسريل مونو ستيرات يمكن أن تفيد لإعطاء مستحلب من نمط زيت/ ماء بينما غليسريل تري ستيرات تفيد لتحضير مستحلب ماء/ زيت. كذلك السوربيتول دي ستيرات يعطي نمط زيت/ ماء والسوربيتول تري ستيرات يفيد لتحضير مستحلب ماء/ زيت.

إن نسبة مجموعات الهيدروكسيل الحرة إلى المؤسترة تحدد لوحدها فيما إذا كان العامل الاستحلابي قابلاً للمزج مع الماء أو مع الزيت، بالتالي تحدد أي من الطورين سيكون خارجياً (الطور الذي يكون به العامل الاستحلابي قابلاً للامتزاج بشكل أفضل).

إن غليسريل مونو ستيرات وغليسريل مونو ستيرات ذاتية الاستحلاب ودي غليكول ستيرات وغيرها من المركبات الشبيهة تستعمل في صناعة المراهم والكريمات التجميلية بشكل واسع.

وإن دي غليكول ستيرات وكذلك إسترات البولي إتلين غليكول تستعمل كعوامل استحلابية مساعدة بدلاً من غليسريل مونو ستيرات في كثير من التراكيب

تستعمل في الأسس المستحلبة المرهمية كذلك **إسترات بولي أوكسي إتلين**وتشتهر هذه المركبات تجارياً باسم (توينات) وتقابلها السبانات وهي **إسترات** الحموض الدسمة مع السوربيتول وهي أقل حباً للماء من سابقتها وبالتالي تحاول إعطاء مستحلبات من نمط ماء/ زيت.

إن هذه المركبات تصبح أكثر فعالية عندما نأخذ بالاعتبار أثناء وضع صيغ المراهم قيمة التوازن الزيتي المائي للجملة الاستحلابية وبالتالي قيمة **التوازن** الزيتي المائي التي يتطلبها المركب حتى يستحلب. فمعرفة قيمة (**HLB**) للعامل الفعال على السطح تجعلنا نحدد مواصفات الصيغة المرهمية وخطة تحضيرها وسلوك الجملة الاستحلابية أثناء التحضير والحفظ. السبانات محبة للزيت ولها (**HLB**) بين (١,٨– ٨,٦) بينما التوينات محبة للماء لها (**HLB**) أعلى بين (٩,٦ – ١٦,٧)

كذلك تستعمل إسترات الحموض الدسمة مع بولي أوكسيد وتعرف هذه المشتقات تجارياً باسم ميرج (وهذه التسمية لشركة أطلس). تشكل هذه المشتقات مستحلبات من نمط زيت/ ماء.

وبما أن هذه المركبات غير متشردة بطبيعتها فهي تحمل مزايا هذا النمط من العوامل الاستحلابية وتفيد خاصة عند احتواء المرهم على مواد ملحية كاوية.

إن بعض المركبات الفينولية والحموض وغيرها يجب أن تدخل بحذر في المراهم التي أسسها تحوي بولي أوكسيل (٤٠) ستيرات لأن الأخير يتفاعل مع هذه المواد ويشكل معقدات جزيئية منحلة وغير منحلة، ولقد لوحظت هذه التفاعلات عندما شوهد تميع المرهم النهائي الحاوي على هذه المركبات، لذلك فإن صيغة المرهم المحب للماء في دستور الأدوية الأمريكي التي كانت تحوي بولي أوكسيل (٤٠) ستيرات كعامل استحلابي عدلت على الشكل التالي حيث استبدل العامل الاستحلابي بصوديوم لوريل سلفات.

تدخل في الأسس المرهمية المستحلبة**إسترات بولي أوكسي إتلين مع الأغوال الدسمة** وتعرف هذه المشتقات تجارياً ، كما نعلم باسم بريج **Brij** .

تستعمل في الأسس المرهمية المستحلبة بعض **الصوابين** كالملاح الصودية والنشادرية والبوتاسية لحمض الزيت أو حمض الشمع والتي تستعمل أكثر من غيرها. أما أملاح الكالسيوم والمغنزيوم فاستعمالها قليل نسبياً. وهذه الصوابين يمكن أن تضاف جاهزة أو تنتج أثناء تحضير الأساس المرهمي.

كذلك تستعمل الصوابين في الأسس المرهمية بشكل عام للاستفادة من خواصها كعوامل استحلابية لزيادة خواص نفوذية المرهم.

تعطي هذه الوصفة مرهماً من نمط ال(**Cold Cream**) ويتشكل الصابون من تفاعل البوراكس مع حمض الشمع الموجود في الشمع الأبيض ويمكن استبدال البوراكس هنا بأي قلوي آخر مثل: هيدروكسيد البوتاسيوم.

إن نمط المراهم المسمى (**Petroxolins**) والذي يحوي بشكل رئيس على زيتات الأمونيوم، يستخدم نظراً لقابلية امتزاجه مع الماء ولقدرته العالية على النفوذ، إضافة لزيتات الأمونيوم يحوي هذا النمط من المراهم الزيوت المعدنية والشمع وذلك لتشكيل ال(**Petroxolins**) الصلب.

لقد أوصي باستعمال ال(**Petroxolins**) الصلب الموصوف في (**NF**) جدول التراكيب الوطنية كأساس للمراهم الحاوية على بلسم البيرو والراتنجات وغيرها من البلاسم نظراً لن هذه المركبات لا تنفصل عند إدخالها مع هذا الأساس كما هي الحال عند إدخالها مع الفحوم الهيدروجينية والشحوم أو الدهون.

إن الصفة الاستحلابية للصابون يمكن ملاحظتها بشكل أفضل في الكريمات المتلاشية أو المختفية حيث تستحلب كمية قليلة من الصابون مقداراً يصل حتى (٨٠ %) من الماء يعطي مستحلب زيت/ ماء بشكل عام. والمراهم المختفية تستعمل منذ سنوات عديدة في الصناعات التجميلية وبعدها أصبحت تحمل مواد دوائية.

إن ميزات هذه المستحضرات الحاملة لمواد دوائية تكمن في كونها تحمل كمية كبيرة من الماء، وبذلك تفيد في تسريع تحرر الدواء من الأساس وبالتالي إعطاء سرعة ملائمة لامتصاص الدواء وتفيد بإعطاء فعالية مطهرة جيدة لسطح الجلد.

أخيراً لا بد أن نذكر أن **اختيار الطور الزيتي في الأسس المرهمية المستحلبة يتعلق بالعوامل الرئيسة الآتية:**

١- نمط الأساس المستحلب:

في هذه الحال نفرق بين نمطين: في حال الطور الزيتي الخارجي... يجب انتقاء مواد زيتية لها انصهار واطئ قريب من درجة حرارة جلد الإنسان أي (٣٧ - ٤٠) ْم حتى يصبح الطور الخارجي سيالاً وأكثر حركية لدى التطبيق وهناك حالة لا تطلب فيها هذه الشروط وذلك عندما نرغب بإعطاء طبقة رقيقة واقية للجلد...

أما في حال الطور الزيتي الداخلي... فيمكن التساهل بدرجة انصهار المواد المشكلة للطور الزيتي حتى (٦٠) ْم... رغم أن السيولة ضرورية لنفوذ الطور الزيتي... وتحرير الأدوية عند ملامسة المرهم للجلد... أو فرك الجلد وتدليكه بالمرهم.

إن انتقاء الطور الزيتي ليشكل الطور الداخلي في أساس مرهمي يعتبر عملية تطبيقية أكثر منها نظرية... حيث إن سلوك كل مادة في الطور الزيتي يختلف حسب المكونات الأخرى الموجودة في صيغة المرهم... وعادة نسعى دائماً لأن يكون المرهم بمواصفات معينة من الدهنية والنعومة وتحرير الدواء ونفوذيته... وغيرها...

إن الأسس المختفية أو المتلاشية والتي هي أسس مستحلبة طورها الداخلي زيتي لا دهني... يجب أن يكون طورها هذا بعيداً عن الزيوت والغليسريدات الطبيعية... وبالتالي مؤلف من حموض دسمة وأغوال دسمة ومشتقاتها نصف الصنعية... أو أن تحوي شموع طبيعية وصنعية...

٢- الغرض الدوائي المقصود للمرهم الاستحلابي:

هل يطلب من المرهم نفوذية... أم بقاء على سطح الجلد...؟ هل يطلب تحرير سريع أم بطيء للدواء...؟ هل يطلب تطرية الجلد... أم وقاية الجلد وعزله؟ ووفقاً لذلك يمكن احتيار الطور الزيتي المناسب.

٣- طبيعة الأدوية المكونة للمرهم الاستحلابي:

يمكن أن تؤثر طبيعة الأدوية في الأساس أو تتنافر معه فتنخفض درجة انصهار المرهم النهائي أو تجعله قاسياً غير منساب أو تسرع تخرب الدواء.

ولذلك توضع صيغ هذه المراهم كاملة بما فيها الأساس والأدوية معاً... ودائماً نحاول أن لا تتشكل تنافرات بين الأساس ومكونات المرهم الأخرى خاصة مع المادة الفعالة، حتى لا يتأثر القوام ولا تأثر فعالية المرهم والصفات الأخرى المطلوبة من المرهم...

أما المواد التي تضاف للطور المائي فهي **العوامل المرطبة** وهي عوامل تنظم تغيرات الرطوبة بين المرهم والهواء سواء كان ذلك في عبوة المرهم أو على الجلد وتستعمل هذه المواد المرطبة بشكل أكثر وضوحاً في كريمات الأيدي والمروخات والمستحضرات التجميلية.

إن المواد التي تعطي للمرهم الصفة المرطبة كثيرة ولقد تبين أن ثلاثة منها فقط لها استعمال واسع في المراهم والكريمات وهي: الغليسرول والبروبلين غليكول والسوربيتول. هذه المركبات العضوية تشترك جميعاً بكونها من كثيرات الهيدروكسيل وتختلف من حيث أوزانها الجزيئية ولزوجيتها وتطايرها، فالبروبلين غليكول له الوزن الجزيئي الأصغر واللزوجية الأقل، بينما هو الأكثر تطايراً ويليه الغليسرين والسوربيتول، وتختلف هذه المواد بسلوكيتها عندما تتعرض للنور.

تختلف نسبة إضافة المواد المرطبة في المستحلبات أو الأسس المستحلبة حسب نمط الأساس المستحلب، فهي لا تزيد على (٣ – ٥ %) للأشكال ذات الطور المائي الداخلي، بينما تصل حتى (٢٠ %) للأشكال ذات الطور المائي الخارجي.

خلال الحرب العالمية الثانية وعندما ازدادت الحاجة للغليسرول في الصناعات الحربية استعملت عوامل مرطبة أخرى بديلة ونزلت للأسواق. ولقد درس (**de Novarro**) تأثيرات كثيرات الهيدروكسيل على المستحلبات ووجد أن قوام الكريمات من نمط زيت/ ماء يتعلق بكثير الهيدروكسيل المستعمل:

- الغليسرول يعطي كريمات لها القوام الأقسى.
- السوربيتول يعطي كريمات لها قوام متوسط الصلابة.
- البروبلين غليكول يعطي كريمات لها قوام لين.

ولقد فسر (**Griffine**) ومساعدوه ذلك بأن تأثير كثيرات الهيدروكسيل على قوام الكريمات يمكن أن يتعلق بانحلالية حمض الشمع في هذه المواد، أكثر من تعلقه بطبيعته الماصة للماء، فمثلاً لاحظوا أن البروبلين غليكول يحل حتى (١,١ %) من حمض الشمع بينما يحل الغليسرول (٠,٠٤ %) فقط.

إن العوامل المرطبة لها وظائف أخرى غير الحفاظ على ماء وقوام المراهم المستعملة، فهي تعتبر ملدنات جيدة. ويحدد القوام النهائي لكثيرات الهيدروكسيل في المرهم بكمية ونمط المواد الصلبة التي يحتاجها المرهم ليصبح لدناً. وإن اللدونة بشكل عام تعطي الكريمات صفة النعومة والتماسك.

إن قابلية العوامل المرطبة لتحرير الماء بالتدريج تفيد في نشر الدواء خلال عملية تطبيق المرهم على الجلد، لأن الفقدان التدريجي لماء المستحلب يولد نعومة ويمنع انفصال المستحلب (انكساره) ويمنع الشعور المائي غير المرغوب به.

إن استعمال كميات معتدلة من الغليسرول والبروبلين غليكول والسوربيتول في الكريمات الجلدية والتجميلية خلال سنوات عديدة دلت على أنها خالية من حوادث التخريش والتحسس.

إن المواد الأخرى التي تتصف بصفات العوامل المرطبة والتي تستعمل في المراهم هي بولي أوكسي إتلين الغليسرول. والمانيتول، بولي أوكسي إتلين السوربيتول، الغلوكوز، بولي إتلين الغليكولات وغيرها.

إن إضافة العوامل المرطبة، بلا ريب، ضروري للمراهم والكريمات المستعملة لكن اختيار أحد هذه المواد يعتمد على عوامل متعددة وعلى واضع الصيغة أن يختار ويعرف تأثير كل من هذه المواد كثيرة الهيدروكسيل في مركباته.

إن احتواء الكريمات والمراهم المستحلبة على كمية من الماء تجعلها خاضعة للتخرب بالعضويات الدقيقة التي تنمو عليها ولذلك لا بد من إضافة **المواد الحافظة** التي تقي المرهم من فعالية العضويات الدقيقة ومن فعالية التخرب الذاتي.

إن المواد الحافظة يجب أن تتمتع بالصفات الآتية:

١- يجب أن تكون فعالة ضد كل أنماط العضويات الدقيقة التي تسبب التخرب.

٢- يجب أن تكون منحلة بالتركيز المستعملة به.

٣- يجب أن لا تكون سامة ومؤذية داخلاً وخارجاً.

٤- يجب أن يقبلها المرهم وبالتالي أن لا تؤثر على صفاته فلا تعطي رائحة أو لوناً أو طعماً غير مرغوب وخاصة يجب أن تكون معتدلة ولا تؤثر على **(pH)** المركب.

٥- أن تكون اقتصادية.

٦- أن يكون فعلها الصاد ثابتاً، لذلك يجب أن لا يعتمد على المواد الطيارة والتي يختفي تأثيرها بعد تبخرها.

إضافة إلى هذه المركبات يجب أن تستعمل فقط الحافظات التي تتأكد من قدرتها القاتلة لطيف واسع من العضويات الممرضة وغير الممرضة.

لقد تبين بالدراسة أن تحديد نوع ومقدار المادة الحافظة هو من الأمور الحرجة. لأنه لكل مادة حافظة أو جملة حافظات مشكلاتها الخاصة، ولا بد من دراسة فردية دقيقة لعناصر الجملة النهائية للمرهم تتحدد بموجبها فعالية الحافظة في الجملة، لأنه إذا كانت المادة الحافظة فعالة في جملة معينة فليس من الضروري أن تكون فعالة في جملة أخرى.

عند انتقاء الحافظات ينبغي على واضع الصيغة أن يأخذ بالاعتبار تنافر المادة الحافظة مع جملة المستحلب، أي مع العامل الاستحلابي ومع الطور الزيتي والمواد الدوائية والعوامل المرطبة المضافة وبالتالي مع (pH) المستحلب النهائي ونط الأساس المستحلب وكذلك العبوة التي سيصرف فيها المرهم ووسع فتحة هذه العبوة، وأخيراً سمية المقدار الذي يجب إضافته ليعطي الفعالية الحافظة المطلوبة، فمثلاً: إن أملاح الأمونيوم الرباعي والتي هي حافظات شارجبية لا تأتلف مع العوامل الفعالة على السطح الشارسبة ورغم أنها فعالة للغاية بتراكيز خفيفة فهي لا تفيد في الجمل الشارسبة لأنها تفقد فعاليتها الحافظة كما أن العوامل الفعالة على السطح غير المتشردة تخفض فعالية المشتقات الفينولية بتشكيلها معقدات معها.

يمكن إجمال العوامل التي تتدخل في تحديد نوع ومقدار المادة الحافظة بالعوامل الآتية:

١- عند تنافر العامل الاستحلابي مع المادة الحافظة وتشكل معقدات تفقد الأخيرة تأثيرها لذلك لا بد من زيادة مقدار الحافظة كما هو الحال عند استعمال متيل وبروبيل بارابين بنسبة (٠,٠٦ %) و(٠,٠٣ %) في المراهم حيث يزاد هذا المقدار على

التسلسل إلى (٠,٢ %) متيل بارابين و(٠,١ %) بروبيل بارابين عند استعمال عوامل فعالة على السطح غير متشردة مع هذه الحافظات.

٢- إن (pH) الأساس المرهمي يؤثر على فعالية المادة الحافظة، فمثلاً حمض الجاوي وحمض الصوربي لا يؤثران في مجال معين من ال(pH) يكون فيه الحمض غير المتشرد بتركيز عال لأنه هو الفعال وهذا يتحقق عندما يكون (pH) الوسط حمضياً. وعندما يبدأ ال(pH) بالتحول نحو الاعتدال فإن كمية الحمض غير المتشرد تتناقص وتزداد على حسابها نسبة الحمض المتشرد (جاوات أو صوربات) ما يضطرنا لزيادة مقدار المادة الحافظة للوصول إلى النسبة الفعالة من الحمض غير المتشرد وللوصول إلى نتائج حفظ جيدة للشكل الصيدلاني.

٣- يؤدي نمط الأساس المرهمي المستحلب دوراً هاماً في اختيار نوع المادة الحافظة ومقدراها، فإلى جانب الانحلالية المطلوبة التي يجب أن تتمتع بها المادة الحافظة في أحد الطورين أو كليهما فإن الطور المائي يعتبر هو المسؤول الأول عن نمو الجراثيم والعفنات والفطور بينما يشكل الطور الزيتي وسطاً غير ملائم لنمو العضويات الدقيقة. لذلك عندما يكون الماء هو الطور الخارجي فإن إمكانية تعرض المرهم للفساد تكون أكبر من الحال المعاكسة ما يضطرنا لزيادة مقدار العامل الحافظ.

٤- يتدخل في تحديد نوع الحافظة ومقدارها كذلك نوع الوعاء الذي سيصرف فيه المرهم الدوائي المستحلب وبالتالي كبر وصغر فتحة هذا الوعاء وإمكانية تعرضه للوسط الخارجي وكلما ازداد سطح التعرض للوسط الخارجي كلما ازداد مقدار المادة الحافظة الواجب إضافتها.

٥- لا بد من اختيار الحافظة بحيث يكون المقدار الفعال المستعملة به غير سام واقتصادي بنفس الوقت.

لقد استعمل لحفظ المراهم نماذج متعددة من الحافظات لكن معظمها بطل استعماله لسبب أو لآخر، فمثلاً: حمض الجاوي، جاوات الصوديوم، حمض الصوربي، صوربات البوتاسيوم، بروبينونات الصوديوم، كلها فعالة في الأوساط الحامضة فقط من ال(pH) وبهذا فهي عديمة الفائدة في الكريمات التي هي عادة خفيفة القلوية.

لقد وصف حمض الصفصاف واستعمل وبطل إستعماله بسبب قدرته على تخريش الجلد وكذلك فإن استعمال الغول الإتيلي يتطلب تراكيز عالية لا توافق المراهم.

إن الحافظات التي ما زالت تستعمل حتى الآن والتي تعطي معظم الصفات المطلوبة تقريباً هي إسترات حمض باراهيدروكسي بنزوات، وكما تدل التقارير العلمية فإن هذه الإسترات أكثر فعالية بمرتين أو ثلاثة من حمض الجاوي في صدها لنمو البكتريا.

إن متيل وإتيل وبروبيل وكذلك بوتيل باراهيدروكسي بنزوات تستعمل بشكل عام في الكريمات. إن الإستر المتيلي هو الأكثر انحلالاً في الماء والبوتيلي هو الأقل انحلالاً . $$$