



مقرر: الصيدلانيات ١

كلية: الصيدلة

مدرس المقرر: أ.د. سوزان ويس

الرمز: PHPT 436

الصيدلانيات ١

PHARMACEUTICS 1



الأستاذة الدكتورة سوزان ويس

المحاضرة الأولى:

Introduction to Pharmaceutical Dosage Form

مقدمة في الأشكال الصيدلانية الجرعية



يعرف الشكل الصيدلاني بأنه أي دواء معد للاستعمال البشري أو البيطري في شكله النهائي، يخضع لرقابة المعايير الدستورية (التشريعات الصيدلانية) والذي يتضمن:

أقراص - Tablets - محليل - Solutions - كبسولات - Capsules - شرابات - Syrups - بخاخ - Puff - مراهم Dry - تحاميل - Suppositories - مضغوطات مضغ - Chewable tablets - شرابات جافة - Ointments - معلقات - Suspensions - مستحلبات - Emulsions - أمبولات - Ampoules - الخ
المستحضر الصيدلاني الجاهز هو الشكل الصيدلاني الذي يتناوله المريض أثناء المعالجة بشكله النهائي، فهو عبارة عن مواد فعالة موجودة جنباً إلى جنب مع مواد مساعدة، فمن مادة فعالة وحيدة يمكن إنتاج أشكال صيدلانية مختلفة باختلاف السواغات المستعملة واختلاف تقنية التحضير المطبقة: إن بعثرة مسحوق دواء الباراسيتامول في سواغ التحاميل الدسم ينتج تحميلة بينما إذابته في شراب سكري ينتج شراباً، أيضاً فإن منزج الباراسيتامول مع مسحوق ممدد ينتج مسحوقاً، وعند عجن هذا المسحوق الناتج وتحثيره وتتجفيفه وضغطه ينتج قرص الباراسيتامول.

فالشكل الصيدلاني هو حالة معينة من التبعثر التي تأخذها المادة الفعالة الدوائية، والتي يجب أن تكون موافقة طريق إدخال الدواء ومتطلبات تجزته إلى جرعات محددة، ومتطلبات حفظه إلى فترة زمنية محددة.
وهو حالة ملائمة لحالة التجمع الفيزيائية للدواء، ولنمط توزع المادة الدوائية الفعالة في الجملة النهائية للشكل الصيدلاني، والتي تكون عند الضرورة ذات أبعاد محددة.

يمكن تقسيم الأشكال الصيدلانية حسب الحالة الفيزيائية إلى:

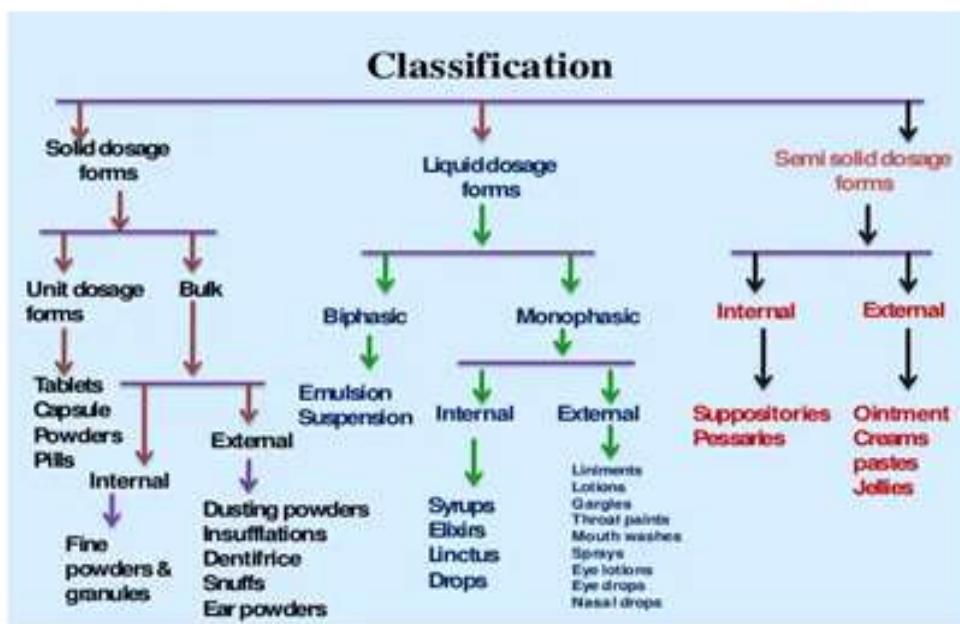
-**الأشكال الصيدلانية السائلة**

-**الأشكال الصيدلانية نصف الصلبة**

-**الأشكال الصيدلانية الصلبة**

كما يوضح الشكل التالي:

Types of Pharmaceutical Dosage Forms أنواع الأشكال الصيدلانية الجرعية



كما يمكن تقسيم هذه الأشكال الصيدلانية حسب طرق الإعطاء، والأشكال التالية توضح ذلك:

Dosage Form/ Drug Delivery System by route of administration

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Epicutaneous / transdermal <ul style="list-style-type: none"> ■ Ointments ■ Creams ■ Infusion pumps ■ Pastes ■ Plasters ■ Powders ■ Aerosols ■ Lotions ■ Transdermal patches, discs, solutions | <input type="checkbox"/> Intraocular/ intraaural <ul style="list-style-type: none"> ■ Solutions ■ Suspensions |
| <input type="checkbox"/> Intranasal <ul style="list-style-type: none"> ■ Solutions ■ Sprays ■ Inhalers ■ Ointments | <input type="checkbox"/> Intrarespiratory <ul style="list-style-type: none"> ■ Aerosols ■ Powders |

Dosage Form/ Drug Delivery System by route of administration

- Oral**
 - Tablets
 - Capsules
 - Solutions
 - Syrups
 - Elixirs
 - Suspensions
 - Magmas
 - Gels
 - Powders
- Sublingual**
 - Tablets
 - Troches and Lozenges
- Parenteral**
 - Solutions
 - Suspensions
 - Emulsions
- Conjunctival**
 - Contact lens inserts
 - Ointments

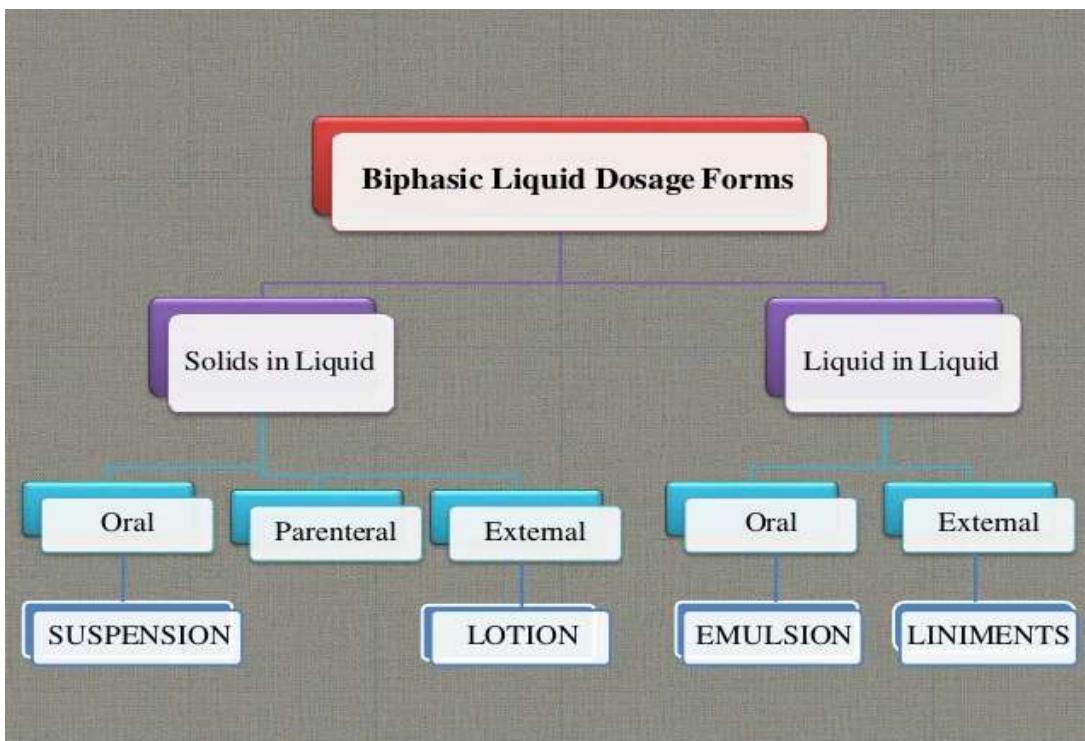
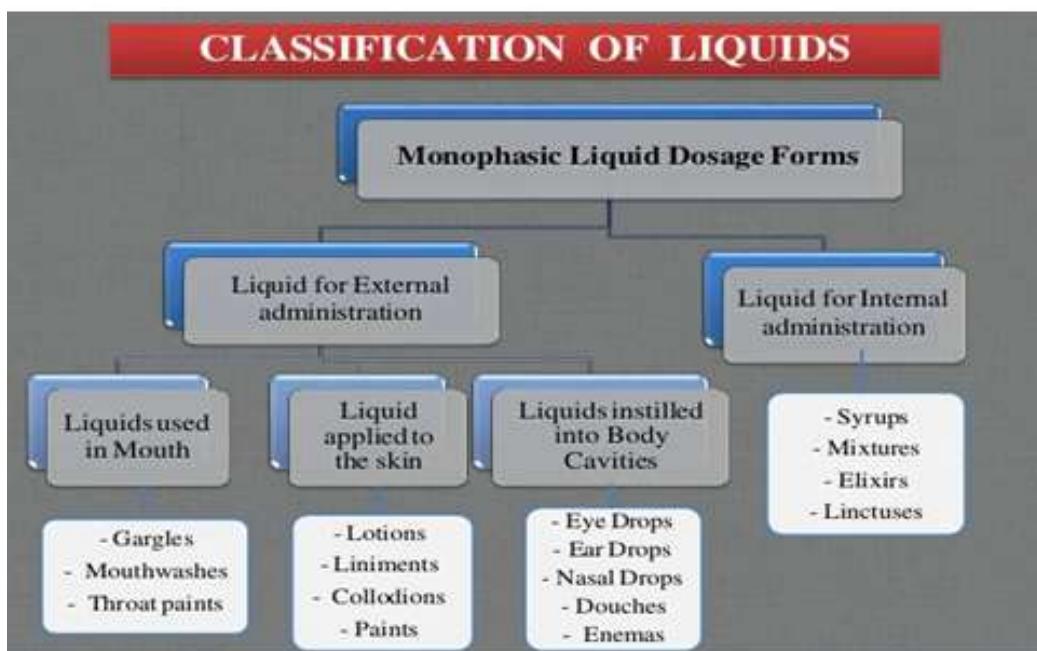
Dosage Form/ Drug Delivery System by route of administration

- Vaginal**
 - Solutions
 - Ointments
 - Emulsion foams
 - Gels
 - Tablets
 - Inserts suppositories
- Rectal**
 - Solutions
 - Ointments
 - Suppositories
- Urethral**
 - Solutions
 - suppositories

الأشكال الصيدلانية السائلة

Liquid Dosage Forms

تصنيف الأشكال الصيدلانية الجرعية السائلة:



الأشكال الصيدلانية السائلة الوحيدة الطور:

أشكال صيدلانية سائلة معدّة للاستعمال الخارجي:

كالغسولات **Lotions** والمحاليل الجلدية المطهرة، أمثلة:

- ❖ محلول البوفیدون الیودی I-PVP بنسبة 10%.
- ❖ محلول الكحول المُمددة بتركيز 75-65% في الماء.
- ❖ محلول الیود الیودي المُطهر (الیود الحر + یود البوتاسيوم).
- ❖ محاليل مُطهرة جلدية.

أشكال صيدلانية سائلة معدّة للاستعمال الموضعي:

أمثلة:

- ❖ غسولات الشعر وفرة الرأس.
- ❖ محاليل جلدية.
- ❖ محاليل مطهرة للبلعوم، مثل:
 - غرغرة المنتول والتيمول.
 - غرغرة روح النعنع العطرية.
- ❖ محاليل مزيلة للمكياج وظل العيون.

أشكال صيدلانية سائلة معدّة للاستعمال الداخلي:

عن طريق الفم : **Oral**

- شرابات.
- محاليل.

- زيوت نباتية، مثل: (زيت الخروع الذي يستخدم كمسهل قوي بكمية تتراوح من ١٠٠ إلى ٣٠٠ ملغ دفعه واحدة، ويستخدم كلهين قبل التصوير الظليلي بكمية ٤٠ إلى ٥٠ غ).

❖ عن طريق الحقن (حقن عضلي، حقن وريدي، حقن تحت الجلد).

الأشكال الصيدلانية السائلة الثانية الطور:

المعلقات والمستحلبات **Suspensions & Emulsions**

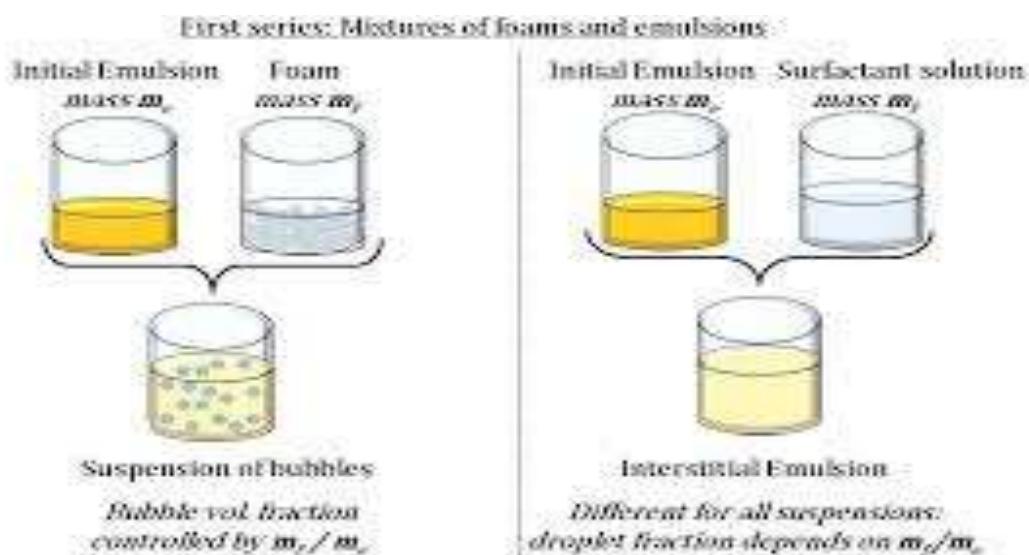
المعلقات الدوائية Suspensions: هي محضرات تكون فيها المادة الفعالة بشكل أجزاء دقيقة مبعثرة بشكل متجانس في السواغ السائل (الطور المستمر) الذي تبدي فيه المادة الفعالة درجة دنيا من الذوبانية أو الانحلال. إما أن يكون المعلق الدوائي جاهز للاستعمال مباشرة وإما أن يكون بشكل مسحوق أو مزيج مساحيق جاف يضاف إليه السواغ السائل عند الاستعمال، ويحتوي المسحوق أيضاً على مواد معايدة أخرى كالعوامل المعلقة والمبعثرة والحافظة. يضاف إليه، قبل الاستعمال مباشرة، الكمية المحددة من السواغ السائل (الماء المقطر عادة) مما يعطي، بعد الرج للتجانس، المعلق الدوائي الملائم للاستعمال. يلتجأ إلى هذا النمط من

المستحضرات في حالة المواد الفعالة غير الثابتة لفترة طويلة في وسط مائي، كمستحضرات المضادات الحيوية مثلاً.

فالمعلق يشبه المستحلبات بكونه عبارة عن جمل غير متجانسة تتتألف من طورين، إلا أن الطور المبعثر في المعلق يتتألف من أجزاء صلبة صغيرة مبعثرة ضمن الطور السائل المستمر.

المستحلبات Emulsions: أشكال صيدلانية سائلة غير متجانسة مكونة من سائلين غير ممترجين يتبعثر أحدهما ضمن الآخر بشكل قطرات تكون هذه الجملة قليلة الثبات.

يحتاج إلى عوامل استحلابية أو فعالة على السطح لتخفيض التوتر السطحي.



الأشكال السائلة المعدة للحقن

محاليل الحقن المائية العادية Water for injection = WFI السواغ الحامل فيها هو الماء العقيم عالي النقاوة (للحقن العضلي أو الوريدي).

B. محاليل الحقن الزيتية العقيمة: السواغ الحامل للمادة الدوائية عبارة عن زيوت نباتية تحمل حرارة التعقيم مثل: (زيت الفول السوداني، زيت بذور الذرة، الخ...) (للحقن العضلي فقط).

C. المحاليل المعدة للحقن تحت الجلد: مثل معلق الانسولين لمرضى السكري المزمن.

الأشكال الصيدلانية نصف الصلبة

- ١- المراهم الدوائية الموضعية الحاوية على مواد فعالة
- ٢- مستحضرات الجيل الدوائية والتجميلية والتعقيمية
- ٣- المراهم والكريمات الجلدية الدوائية والتجميلية
- ٤- التحاميل الشرجية (موضعية أو جهازية) والبيوض المهبلية (موضعية)
- ٥- الشامبوهات وأقلام أحمر الشفاه



Ointment



Creams



Pastes



Gels



Suppositories

RECTAL & VAGINAL DOSAGE FORMS

Suppository

**RECTAL &
VAGINAL**

Pessaries

Enema

المستنشقات و الأدوية عبر الأنف

امتصاص سريع

الجرعة الكلية الممتصة مقاومة.

Rapid absorption.

Total dose absorbed is variable.

للاستخدام من أجل التأثيرات الجهازية والموضعية.

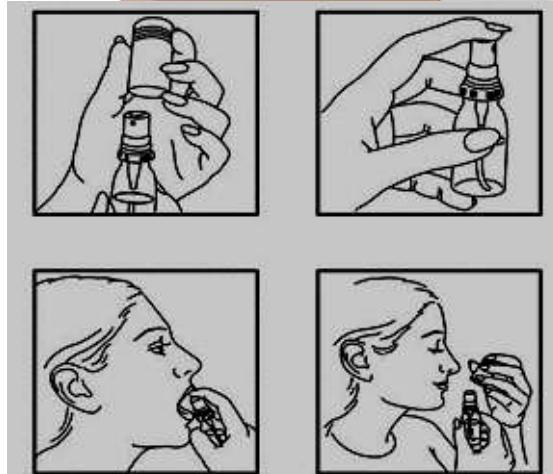
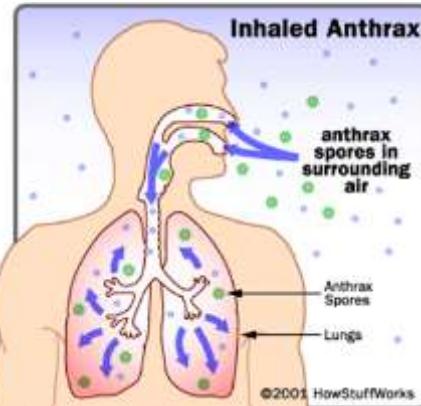
May be used for local or systemic effects.

يمكن أن يسبب سعال.

يمكن أن يتم بلع بعض الدواء.

May stimulate cough reflex.

Some drug may be swallowed.



الأشكال الصيدلانية الصلبة

Dosage Forms Solid

١- الحبوب والحببات

٢- الأقراص غير المضغوطة (أقراص القالب، أقراص المص)

٢- المساحيق والحبيرات

٣- الكبسولات أو المحافظ الجيلاتينية القاسية

٤- الكبسولات أو المحافظ الجيلاتينية اللينة

٥- المضغوطات أو الأقراص

الأقراص أو الكبسولات أو الحبيرات آنية التحرر (تحرر المادة الفعالة بالمعدة فوراً).

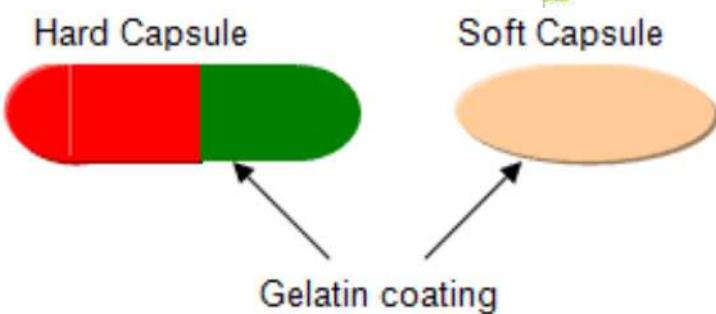
الأقراص أو الكبسولات أو الحبيرات مديدة التحرر (تحرر المادة الدوائية ببطء).

الأقراص أو الكبسولات أو الحبيرات آجلة التحرر (تحرر المادة الدوائية في الأمعاء وليس في المعدة).

الأقراص متعددة الطبقات: يتتألف هذا القرص من طبقتين أو أكثر من الطبقات وكل طبقة تحتوي مادة فعالة حيث

أن المواد الفعالة متنافرة (غير قابلة للمزج).

الأقراص المبرمجة أو المضبوطة التحرر



المحاضرة الثانية:

Pills, Pellets, and Uncompressed Tablets

الحبوب والحببات والأقراص غير المضغوطة



الحبوب

هي أشكال صيدلانية فموية صلبة دائيرة تتكون من كتل صغيرة كروية قطرها ٨-٦ مم وزنه ١٠٠-٣٠٠ ملغم وذلك تبعاً لطبيعة المواد الفعالة والسواغات المستعملة في تحضيرها وكثافتها، تحوي في تركيبها مادة فعالة واحدة أو أكثر ممزوجة مع مادة أو مواد صلبة خاملة مناسبة تبلغ دون مضغها أو دون أن تترك لذوب في الفم - يمكن أن تستخدم في تحضير الحبوب المواد الفعالة ذات الطعم غير المرغوب أو الطعم المر شريطة أن تكون هذه المواد الفعالة غير مخرشة وجرعتها الدوائية صغيرة لكي تستوعب في هذا الشكل ذو الوزن الصغير والمحدود نسبياً.

- **ملاحظة :** تستعمل كلمة الحبوب حالياً بالعالم بشكل خاطئ لتعبر عن المضغوطات المانعة للحمل التي تحضر بالضغط.

الميزات التي تقدمها الحبوب كشكل صيدلاني:

إن الميزات التي تتمتع الحبوب بها تتبع من كونها أشكالاً صلبة موزعة إلى جرعات فردية يمكن تلبيسها وهذا مشابه للمضغوطات، ويمكن إيجاز هذه الميزات بالنقاط التالية:

- ١- إمكانية استعمال عدد كبير من المواد الفعالة المختلفة.

- ٢- المواد الفعالة الموجودة بالحبوب كشكل صيدلاني هي أكثر ثباتاً من محليل هذه المواد الفعالة في الأشكال الصيدلانية السائلة لأنها توجد بشكل جاف.
- ٣- سهولة تناول الحبوب لصغر حجمها وشكلها الكروي.
- ٤- دقة الجرعة الفردية النسبية في الحبوب بسبب استعمال تقنيات تحضير بسيطة ودقيقة.
- ٥- سهولة التحضير باستخدام أدوات بسيطة وإنتاجية عالية.
- ٦- إمكانية تلبيس الحبوب لإخفاء الطعم والرائحة غير المقبولة في بعض المكونات.
- ٧- كما أن التلبيس يمكن أن يزيد من حماية المواد الفعالة من العوامل الخارجية المخربة كالحرارة والرطوبة والضوء.
- ٨- تلبيس الحبوب تلبيساً معيناً يحفظ المواد الفعالة من تأثير العصارة المعدية وكذلك يقوم بتجنيد المعدة من التأثير المخرش للدواء في نفس الوقت.

مساوئ الحبوب

- إدخال عدد من المواد الخام (السواغات) والتي يمكن أن يكون لها تأثير فيزيولوجي غير مرغوب به كاستعمال الكبريت النباتي ومسحوق عرق السوس واستعمال الصمغ العربي الذي يؤدي إلى إعاقة الحركة المعاوية للأمعاء بينما يكون استعمال الصابون الطبي غير مرغوب بسبب الطعم.
- صعوبة البلع في بعض الحالات، وهي أقل أهمية بالمقارنة مع الأفراص كون الحبوب أقل حجماً وذات شكل كروي.

/ يمكن التخلص من معظم هذه المشاكل من خلال الاختيار الحكيم للسواغات/

تحضير الحبوب:

يعتبر تحضير الحبوب فناً صيدلانياً

تحضر من المواد الفعالة والسواغات الملائمة **عجينة متجلسة ذات قوام مناسب** أي:

- (لدنة - قابلة للدم والبسط بسهولة - عديمة التشقق والتفتت - عديمة الالتصاق بأدوات التحضير - جيدة التماسك - قوامها أقرب إلى الصلابة منه إلى الليونة - متجلسة المحتوى). تُمد هذه العجينة على شكل اسطوانة منتظمة ونقطعها إلى أقسام متساوية الوزن بواسطة المحببة الخاصة بذلك ثم تحول هذه الأجزاء إلى كرات صغيرة متجلسة.

تتألف خطوات التحضير كما يلي:

أولاً: تحضير العجينة بالهالون:

تختلف خطوات تحضير العجينة حسب مكوناتها الأساسية إذ نميز حالتين أساسيتين:

- **في حالة المواد الفعالة مساحيق صلبة:**

تسحق المواد كلا على حده ثم تخل وتمزج حتى التجانس التام وترتبط بالمادة المساعدة الملائمة المختارة بالتدريج والمزج المستمر للحصول على العجينة ذات القوام المطلوب المناسب للدم والبسط بسهولة

- **في حالة المواد الفعالة خلاصات نباتية** فتعالج بالطريقة التي تتناسب قوامها كما يلي:

* **الخلاصات اللينة:** تعرف بأنها محضرات صيدلانية ذات قوام متوسط بين الخلاصات السائلة والجافة وتحوي عادة على بقية جافة لا نقل عن ٧٠%.

تُحضر الخلاصات اللينة من الخلاصات السائلة بتخير جزئي للمذيب المستخدم في التحضير كما يمكن أن تخلط مع أكسيد الزنك.

تكون هذه الخلاصات عادة سهلة المزج والتجانس مع المكونات الأخرى الصلبة للحبوب لذلك تضاف المساحيق الصلبة المناسبة و تمزج حتى التجانس.

* **الخلاصات السائلة:** عند استخدام الخلاصة السائلة نخر الكمية الزائدة من المذيب حتى الحصول على قوام الخلاصة اللينة ونكمل كما سبق.

* **الخلاصات الجامدة:** يتم تلينها قبل الاستعمال بالماء المقطر أو الغليسيرين أو الشراب البسيط مما يسهل مزجها مع بقية المكونات الصلبة للحبوب.

* **الخلاصات الجافة:** تعامل معاملة المساحيق.

ثانياً : مد العجينة وتحويلها إلى أسطوانة:
يتم ذلك باستخدام المحببة وهي آلة تتألف من:

- لوح خشبي مثبت على ثلثه السفلي قطعة معدنية على شكل قنيوات توضع عليه العجينة.

- مسطرة خشبية : تقوم بتحويل العجينة إلى أسطوانة منتظمة.

- قطعة معدنية على القسم العلوي مقسمة إلى قنيوات قاطعة تتطبق تماماً على السابقة تقوم ب التقسيم العجينة إلى أقسام متساوية عند انطباق الجزأين العلوي والسفلي.

- قرص معدني دور يقوم بإعطاء الحبوب شكلها الكروي.

نقوم بمد العجينة على اللوح الخشبي بعد تعفيره بمسحوق غير فعال (تالك- نشا- عرق سوس)

لمنع الالتصاق فنحصل على أسطوانة منتظمة. الشكل رقم ١. يوضح شكل المحببة بينما يبين الشكلان ٢ و ٣ أجزاء المحببة والمحببة الآلية.

ثالثاً : تقسيم الأسطوانة إلى أقسام:

نضع العجينة الأسطوانية فوق القنيوات ونطبق جزأي المحببة ونضغط للحصول على قطع متساوية الوزن.

رابعاً : تكوير الأقسام الناتجة:

تدور القطع السابقة على اللوح الخشبي بواسطة القرص المعدني حتى الحصول على كرات صغيرة مغلفة بالمسحوق الخام الذي عفر به اللوح الخشبي من أجل منع الالتصاق، وبذلك نحصل على الحبوب المطلوبة.

يمكن أن نلجأ إلى تجفيف العجينة ذات الرطوبة الزائدة أو الأقراص الناتجة عن التحضير بالتجفيف في الهواء أو في درجة حرارة منخفضة في فرن التجفيف كالدرجة 40°C مثلاً وذلك حتى لا تترسب المواد الفعالة الحساسة.



الشكل رقم ١. المحبية

المساحيق المستخدمة في التعفير النهائي:

تقوم هذه المساحيق بدور في منع التصاق وإخفاء الطعم والرائحة ومنها:

- التالك: كاره للماء ولا يجوز المبالغة باستعماله لأنه يزيد زمن تفکك الحبوب.
- النشا: يؤدي إلى التكتل إذا زادت رطوبة الوسط بسبب شراحته للماء .
- مسحوق عرق السوس: الأكثر استعمالا.
- مسحوق الكبريت- مسحوق القهوة.



الشكل ٢. تحضير الحبوب



الشكل ٣. المحبية تعمل بشكل يدوي أو آلي

السواغات المستخدمة في صياغة الحبوب

* في حالة المواد الفعالة مساحيق جافة : نستخدم مواد ذات خواص مرطبة مثل: الشراب البسيط - شراب الغلوكوز - مزيج الماء والغول - مزيج الماء والغليسرين - محلول الصمغ العربي أو صمغ الكثيرة أو الجيلاتين (اللعييات) - خلاصة خميرة الجمعة - مركبات البولي إيتيلين غليكول السائلة أو الصلبة المنحلة ضمن محلول .

* في حالة المواد الفعالة السائلة، نستخدم مواد ماصة للرطوبة مثل: الكاولان - مسحوق الختني - مسحوق عرق السوس - اللاكتوز - المانيزا الخفيفة - صوابين (شماعات وزيتات المغنزيوم والبوتاسيوم) - أكسيد الزنك.

تأثير الحبوب

يعود تاريخ التأثير إلى قدماء المصريين ويعني ببساطة تغطية كاملة ومستمرة للحبوب بغلاف واقٍ ونميز فيه نوعان:

أولاً- التأثير الواقي، ويهدف إلى:

- حماية المواد الدوائية من العوامل الخارجية (ضوء- رطوبة - حرارة) - إخفاء الطعم والرائحة غير المقبولين - سهولة البلع - زيادة المقاومة وتسهيل الحمل والنقل.

ومن المواد المستخدمة في التأثير الواقي:

١- بلسم التولو : توضع الحبوب في جفنة تحوي قطرات من محلول البلسم بالغول ثم تحرك حركة دائيرية للحصول على تغطية كاملة للحبوب ، تكرر العملية ٣-٢ مرات ثم تجف في الهواء الطلق ثم تتابع التجفيف في الفرن بدرجة (35-45) ° م ونحصل في النهاية على فيلم راتجي جيد

٢- الجيلاتين : يتم تثبيت الحبة برأس دبوس ثم تغمس بمحلول الجيلاتين الساخن ثم تبرد فيتصبج الجيلاتين مولداً فلما واقيا

٣- البارافين : يتم صهر البارافين بدرجة حرارة (٨٠) ° م ثم تضاف الحبوب للبارافين المنصهر وتحرك بشكل دائري ثم يسحب من البارافين و تبرد، كما يمكن التأثير باستخدام السندركة أو وريقات الفضة.

ثانياً- التأثير المعموي :

يقصد به التأثير المقاوم لعصارة المعدة وهدفه حماية المعدة من التخريش الناتج عن بعض المواد الفعالة - حماية المواد الفعالة من عصارات المعدة وحمائتها الهاضمة من أجل الحصول على تحرر معموي.

المواد المستخدمة في التأثير المعموي:

- استرات الحموض الدسمة التي لا تتفكك إلا بدرجات حرارة عالية وبخماير الليبار المعموية.

- مواد بروتينية تقاوم فعل البيسين وتتفكك بالتريسين المعموية.

- المواد المتحللة كهربائياً : استرات نصف صناعية لحموض عضوية ثنائية الوظيفة الكربوكسيلية التي تذوب في وسط معتدل مثل: أسيتو فتالات السيليلوز (سللوز أسيتات فتالات).

Pellets

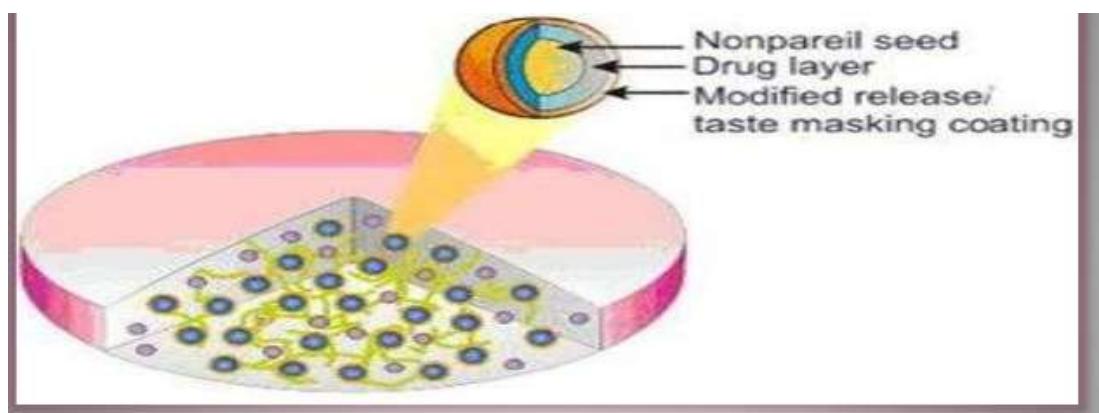
هي عبارة عن حبوب صغيرة وزنها لا يتجاوز (٥٠ - ٦٠ ملغم) تحوي جرعة فردية من المواد الشديدة الفعالية والسماء (مثل ديجيتالين - ستريكنين - بلا ماء الزرنيخ)- يمكن استعمالها فموياً أو حقنياً- تستخدم لمنع التناقر بين المواد- إطالة التأثير- حماية المواد الفعالة من التخرب- حماية المعدة من التخريش. وهي تحضر بنفس طريقة تحضير الحبوب العامة.

يستخدم سواغ شهير لتحضير الحبوب وهو مزيج مكون من أربع أقسام لاكتوز وقسم واحد من الصمغ العربي مع كمية كافية من الشراب البسيط من أجل تحضير العجينة الرطبة.

ويسبب كون بعض المواد الفعالة المستخدمة في تحضير الحبوب شديدة السمية فهي تسوّق على شكل مساحيق ممددة من المادة الفعالة وملونة بلون مميز لكل مستحضر، كمثال على ذلك:

- مسحوق الديجيتالين المئوي ١٠٠/١ باللون الوردي
- اللون الأصفر للحبوب الحاوية على المواد الفعالة ذات العيار ٤/١ ملغم
- اللون الأخضر للحبوب الحاوية على المواد الفعالة ذات العيار ٢/١ ملغم
- اللون الأبيض للحبوب الحاوية على المواد الفعالة ذات العيار الأكثر من ١ ملغم

الحبوب الموجودة حالياً في الأسواق:



الأقراص غير المضغوطة - أقراص القالب (المقوية)

MOLDED TABLETS = UNCOMPRESSED TABLETS

THEY HAVE 2 TYPES:

١ - أقراص المص

تحوي كمية كبيرة من السكاكر مثل: المانيتول، السوربيتول، السكاروز.
يبلغ وزنها ١ غ تحل ببطء في الفم (مطهرات للفم ومدرات موضعية ومضادات حيوية ومضادات هستامين ومطعماً... الخ).



تضاف المواد الدوائية والمنكهات والملونات إلى محلول السكري الساخن ، ومن ثم تصب في قوالب مناسبة، وبعد أن تبرد تأخذ شكل القالب وتظهر بشكل جاف وجيد.
لتغليف فيما بعد إما بأوعية مناسبة، أو بليستر ألمانيوم/PVC



٢- أقراص القالب

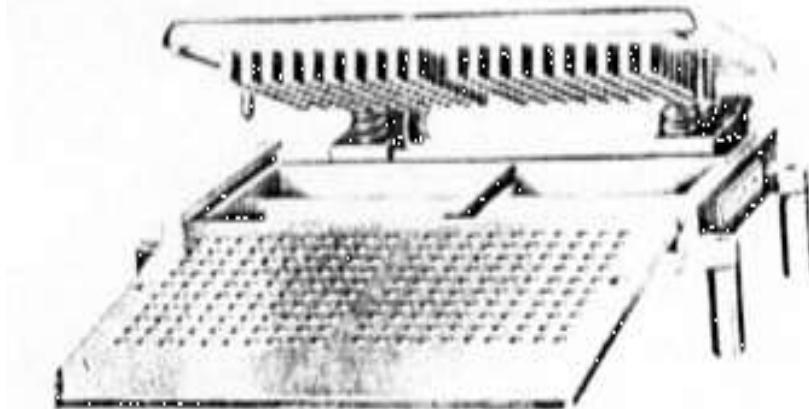
تم استبدال التحضير التجاري لأقراص القالب بضغط الأقراص. ومع ذلك، يمكن تحضير الأقراص المقوية، أو أقراص Triturates ، على نطاق معمل صغير على النحو التالي:
القالب مصنوع من المطاط الصلب أو البلاستيك الصلب أو المعدن. يتكون من جزئين ، الجزء العلوي ، أو جزء

ال قالب ، والجزء السفلي ، يحتوي على بروزات المسطحة .
جزء قالب عبارة عن لوحة مسطحة بسمك الأقراص المراد إنتاجها ، مع ٥٠ إلى ٢٠٠ ثقب دائري بشكل موحد ومتباعد بشكل متساوٍ .

يحتوي الجزء السفلي من قالب على البروزات المقابلة التي تناسب الثقوب بدقة .
عندما تمتلىء قالب بالماء وتوضع فوق البروزات ، ترفع البروزات برفق مادة الحشو من الثقوب لتسقير على سطح البروزات للتجفيف .

تعرف الأقراص القالية أو المقولبة بأنها أشكال صيدلانية صلبة سريعة الاتحلال قرصية الشكل غالباً ناعمة الملمس تزن بين ٣٠ - ٢٥٠ ملغم سماكتها ٢,٥ - ٤ مم تحضر بال قالب ويتكون سواغها بشكل رئيس من اللاكتوز أو المانيتول أو الديكسترين أو أي مادة سريعة الاتحلال .

تستخدم هذه التقانة في تحضير العديد من المواد الفعالة التي يتطلب منها أن تتفاكم بسرعة كأقراص النتروغليسرين التي تؤخذ مصاً أو تحت اللسان لأن النتروغليسرين يمتص بسرعة من قبل الأغشية المخاطية الفموية وينفذ عبر المسامات بسهولة ويوسع الأوعية الاكيليلية للقلب وهكذا يكون فعله سريعاً خلال دقائق كما نجد عدداً من الأقراص الدستورية لعدد من القلويات ذات الفعالية العالية والأدوية ذات السمية المرتفعة أيضاً .



يتم تشكيل الأقراص بجهاز تحضير الأقراص الذي يتكون من صفيحة معدنية متقدمة تحوي من ٥٠ - ٥٠٠ ثقب قطرها مناسب لقطر الأقراص وشكلها قرسي أو مثلث أو مربع كما يمكن أن تصنع هذه الصفيحة من الستانلس ستيل أو النikel أو البلاستيك ، توضع هذه الصفيحة المتقدمة فوق صفيحة مصقوله جيداً صفيحة زجاجية أو بلاستيكية ، تملأ هذه الثقوب بالعجينة الدوائية المكون من المادة الفعالة والسواغات المناسبة لاكتوز ، مانيتول ، دكستروز ، سكاروز ، كاولان ، كربونات الكالسيوم المرطب بالماء أو الكحول أو المزيج منها . تنزع الزائد من العجينة بعد إتمام ملء قالب بملون مناسب وبعد الجفاف النسبي للعجينة الموجودة تضغط هذه العجينة بوساطة ضغط الجزء الثاني العلوي للجهاز المتمفصل مع الأول أو المنفصل أحياناً والحاوي مكابس تشبه الأصابع عددها مساوي عدد الثقوب ومنطبق عليها وذلك بممارسة ضغط بسيط فوق المكابس سيؤدي هذا الضغط لإدخال الأصابع في الثقوب وتشكيل الأقراص ضمن القوالب بين القاعدة الزجاجية والمكابس ثم تنزع القاعدة الزجاجية من أسفل الأقراص المتشكلة ، ويتبع عملية الضغط فوق المكابس تدفع الأقراص المتشكلة وتلفظ خارج قوالبها ثم تجفف هذه الأقراص بحرارة معتدلة تتراوح بين ٤٥ - ٦٠ درجة مئوية .



مراقبة الحبوب والحبوب & الأقراص غير المضغوطة:

الفحوص العيانية: فحص الشكل - الالتصاق - التشقق..

٢- فحوص تجانس الوزن: من أجل قبول الحبوب دستوريا لا يسمح لأكثر من حبتين تجاوز الوزن الوسطي بأكثر من النسبة المئوية المسموح بها، ولا يسمح لأي حبة أن يتجاوز الفرق بين وزنها والوزن الوسطي ضعف هذه النسبة المئوية المحددة دستورياً.

٨٠ ملغ وأقل: $\pm 10\%$

أكثر من ٨٠ ملغ وأقل من ٢٥٠ ملغ: $\pm 7.5\%$

٢٥٠ ملغ وأكثر: $\pm 5\%$

٣- فحص تجانس المحتوى: يتم بإجراء معايرة كيميائية للمادة الفعالة بخطة دستورية محددة بدقة تتناسب مع المادة الفعالة. ثم تتم مقارنة الناتج مع النسب المحددة دستوريا .

٤- فحص التفتت: إن الحبوب التي لا تقتنت بسهولة لا تحرر المادة الفعالة وبالتالي لا تعطي تأثير دوائي جيد. لذلك يجرى هذا الفحص للتأكد من فعالية الحبوب المنتظرة، يتم ذلك باستعمال جهاز السلة الهزازة كما يلي:



يتم تحضير وسط (معدي - معوي) اصطناعي بدرجة حرارة (٣٧) م تقريباً ولتكون الحبوب مقبولة يجب أن تتحقق ما يلي:

- يجب أن تتفتت الحبوب غير الملبسة في الماء المقطر أو الوسط المعدي الاصطناعي بالدرجة (٣٧) م خلال مدة لا تتجاوز (١٥) دقيقة
- يجب أن تتفتت الحبوب الملبسة بالشروط السابقة بمدة لا تتجاوز (٦٠) دقيقة
- الحبوب الملبسة معوياً يجب أن تقاوم الوسط الحمضي $pH = 1.0$ دون أن تتفتت لمدة ساعتين وأن تتفتت في الوسط المعوي الاصطناعي خلال (٦٠) دقيقة

عنونة الحبوب وتغليفها وحفظها

تحفظ الحبوب في أوعية زجاجية عاتمة محكمة الإغلاق بوجود مسحوق غير فعال لمنع التصاقها.

توضع على العبوة لصاقة يكتب عليها اسم الحبوب - المواد الفعالة والسواغات - تاريخ التحضير والانتهاء....

Examples of Pills & Pellets

1- Ferrous carbonate pills: (Weight: 390 mg)

Ferrous sulphate:	200 mg
Sodium bicarbonate:	150 mg
Acacia Gum:	20 mg
Glycerin:	20 mg
Simple syrup:	QS

2- Digitaline pellets: (Weight: 50.2 mg)

Digitaline:	0.1 mg
Lactose:	50 mg
Acacia Gum:	0.1 mg
Water:	QS

المحاضرة الثالثة:

المساحيق POWDERS



تعرف المساحيق حسب الدستور الأوروبي بأنها أشكال جرعية صلبة تحتوي جسيمات جافة تختلف في درجة نعومتها، وهي تحتوي على واحدة أو أكثر من المواد الفعالة مع وجود سواغات مساعدة أو مع عدم وجودها. لقد كانت المساحيق تستعمل في الماضي كشكل مناسب لتطبيق العديد من الأدوية الصلبة المستخرجة من النباتات (جذر - ساق - لحاء) وكذلك من أجل بعثرة المواد غير الذوابة مثل أملاح الباريوم والزئبق ويعود استخدامها تاريخياً إلى ما قبل الميلاد بحوالي خمسة وعشرين عام حيث ذكر في التاريخ استعمال مسحوق Hieracium وهو مزيج من مساحيق نباتية مليئة laxative وقد أدرج هذا المسحوق في الصيغة العامة الدستورية عام ١٩٢٦.

يمكن أن تعرف أيضاً بأنها أشكال صيدلانية صلبة ناعمة أو خشنة يمكن أن تكون بسيطة (مادة واحدة فقط) أو مركبة (عدة مواد)، وهي الأساس في ٩٩% من الأشكال الصيدلانية الأخرى.

المساحيق هي مزائج من مواد فعالة و/أو مواد كيميائية معدة للاستعمال الداخلي أو الخارجي بالشكل الجاف.

Powders are mixtures of finely divided drugs and/or chemicals used externally or internally in dry form.

معظم المساحيق المعدة للاستخدام الداخلي تعطى عن طريق الفم بعد الحل (معدة للاستنشاء) أو قد تكون معدة للاستنشاق من أجل التأثير موضعياً أو جهازياً.

يمكن تصنيف المساحيق حسب درجة النعومة إلى:

- فائقة النعومة: أقل من $1\text{ }\mu\text{m}$.
- ناعمة جداً: $100-1\text{ }\mu\text{m}$: Very Fine.

- ناعمة Fine: $100-100 \mu\text{m}$.
- معتدلة الخشونة Moderately Coarse (نصف ناعمة): $100-5 \mu\text{m}$.
- خشنة Coarse: $5-1 \mu\text{m}$.
- خشنة جداً Very Coarse: $100-5 \mu\text{m}$.

تستعمل المساحيق حسب أبعادها :

- في القطورات العينية: $1-50 \mu\text{m}$.
- في المراهم الجلدية: $50-100 \mu\text{m}$.
- في الشرابات: $50-150 \mu\text{m}$.
- في الذرور (التشوقات): $5-50 \mu\text{m}$.

يمكن إضافة سواغات مختلفة للمساحيق مثل المددات، الملونات، المنكهات، المحليات.

تصرف المساحيق بالأشكال التالية:

١-مساحيق غير مجزأة للاستعمال الداخلي

٢-مساحيق مجزأة للاستعمال الداخلي

٣-مساحيق للاستعمال الخارجي

٤-شرابات فموية مضادة للالتهاب تحضر قبل الاستخدام.

٥-مساحيق لتحضير حلقات الحقن.

٦-المساحيق الجافة الإستنشاقية.

٧-مساحيق الأسنان.

أهم مزايا المساحيق Advantages

إن الأشكال الصلبة الجافة أكثر ثباتاً من الأشكال السائلة.

(إن العمر على الرف لمساحيق مضادات الالتهاب هو حوالي ٣-٢ سنوات و لكن حالما تحضر بإضافة الماء يصبح هذا العمر ٢-١ أسبوع).

المساحيق أشكال مناسبة لصرف الأدوية ذات الجرعات العالية، فعلى سبيل المثال إن جرعة تري سيليكات المغنزيوم ٥-١ غ مما يجعله صعب التحضير بشكل مضاعفات أو محافظ و يفضل كثير من المرضى بعثرة المسحوق في الماء و ابتلاعه.

تملك المساحيق المعطاة فمويا سرعة انحلال أكبر من المضغوطات أو المحافظ، حيث أن هذه الأشكال يجب أن تتفتت أولاً قبل انحلال الدواء و لذلك يكون امتصاص الدواء من هذه المساحيق أسرع من المضغوطات و المحافظ.

أهم المساوئ Disadvantages

المساحيق غير المجزأة صعبة التداول من قبل المرضى بالمقارنة مع العبوات الصغيرة للمحافظ أو المضغوطات.

- صعوبة تقييم الطعم غير المستحب كالطعم المر لبعض المواد الدوائية و يمكن تخفيفه بإضافة بعض المطعومات أو تحضير مستحضر فوار مقنع للطعم.
- غير مناسبة لإعطاء أدوية ذات فعالية عالية بجرعات منخفضة.
- غير مناسبة لتوزيع الأدوية الماصة للرطوبة أو القابلة للمموجة.
- المساحيق يجب أن تكون متجانسة من حيث أبعاد الجزيئات لتأمين التجانس في المحتوى.
- المساحيق غير مناسبة لتناول الأدوية المسيبة لأضرار في المعدة و التي يجب أن تحضر بشكل مضغوطات ملبة معوياً.

تأثيرات حجم أبعاد المساحيق وزيادة السطح النوعي

Powder Particle Size & Specific Surface Increase Influences

- الفعالية الفيزيائية والكيميائية: حيث يؤثر هذا على صفات المسحوق مثل: الانسيابية، الالحلالية...
 - الثبات الكيميائي: يختلف الثبات والفعالية الكيميائية للمسحوق حسب درجة نعومته وبالتالي سطحه النوعي.
 - تحرر الدواء، مثل المواد المعدة للتطبيق استنشاقاً عميقاً في الرئة فيجب أن تكون بأبعاد مناسبة.
 - التحكم بزمن وتأثير الدواء، فكلما كانت الأبعاد أكبر كلما كان تأثير الدواء أبطأ.
 - من النواحي التكنولوجية: كفاءة المعالجة أو العمليات التطبيقية، مثل قابلية الانضغاط، صناعة المحافظ والمضغوطات.
 - الامتراز عند المزج Adsorption in Mixing
 - تسريع التفاعلات الكيميائية.
 - تسهيل عمليات المزج: كلما كانت الأبعاد متقاربة كلما كان المزج أكثر سهولة.
 - تسريع عمليات التجفيف للمواد الدوائية، حيث تزداد فعالية التجفيف بازدياد السطح النوعي للمسحوق.
 - تسهيل وتسريع عمليات الاستخلاص، حيث تزداد أيضاً بزيادة السطح النوعي للمساحيق. كما تتأثر جرعة المساحيق بالكتافة و الرطوبة و درجة الترسيب و التطوير.
- إن عملية السحق والطحن قد تؤدي لخلل في البنية البلورية للطبقات السطحية، و يتراافق ذلك مع توليد جذور حرة، كما يؤدي لتشكيل طبقات عديمة الشكل البلوري مما ينشط الامتصاصية (الامترازية) و قابلية الالحل

أهم مشاكل زيادة نعومة المساحيق:

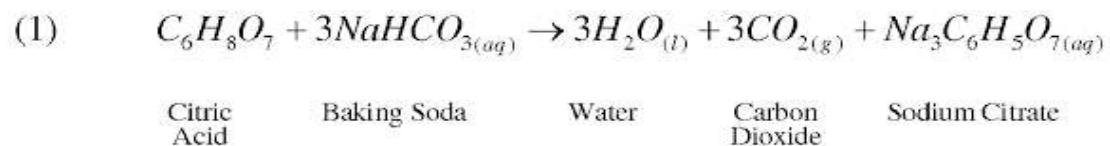
- التزهر Efflorescence
- جذب الماء Hygroscopic
- التأثر بالهواء، O₂, CO₂
- التأثر بالنور.
- فقدان الرائحة الخاصة بالمسحوق بسبب تطوير الروائح العطرية.

تعينة المساحيق

مساحيق غير مجزأة Undivided: مسحوق يحوي عدة جرعات من الدواء. تعبأ ضمن عبوة خاصة وتحضر عادةً من أجل المواد الدوائية غير السامة ذات الجرعات العالية مثل تري سيليكات المغنزيوم.

مساحيق مجزأة Divided: جرعات فردية بشكل مسحوق ناعم مغلف بالسيلوفان أو ورق الألمنيوم أو الورق العادي.

مثل المساحيق الفواره التي تحوي بيكربونات الصوديوم مع حمض الليمون أو حمض الطرطير بالإضافة إلى المادة الفعالة، حيث يتم تحرر غاز ثاني أوكسيد الكربون عند إضافة الماء.



المساحيق الفواره

Effervescent Powder

يحدث الفوران نتيجة تفاعل بين أساس يحوي (بيكربونات الصوديوم) وحمض ضعيف عضوي (مثل حمض الطرطير - حمض الليمون).

يجب أن يكون الفوران آني والمسحوق جاف تماماً.

ميزات المساحيق الفواره:

- سهولة تناوله.
- مرغوب من قبل المريض.
- انحلالية أسرع للمادة الدوائية.
- يغطي الطعم غير المقبول.
- انطلاق غاز ثاني أكسيد الكربون ينبع المفرزات المعدية وبالتالي يزيد امتصاص المادة الدوائية مما يعطي راحة للمريض.

Powders as a Dosage Form

المساحيق كشكل صيدلاني

تحضر المساحيق إما بشكل مساحيق معرفة والتي تطبق موضعياً Dusting Powders أو بشكل مساحيق قابلة للحل أو التعليق Reconstitution أو بشكل المتفوخات أو المزفورات Insufflations أو حللات هوائية Aerosols

• أنواع المساحيق

1- المساحيق الفموية

تعلق أو تحل في الماء قبل إعطائها أو تمزج مع طعام لين كصلصة التفاح.

مثل شوارد الأملأح ومضادات الحموضة والمسهلات وبعض مسكنات الألم ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.



شرابات المضادات الحيوية الفموية

تحضر للأطفال قبل الاستعمال مباشرة (أي تكون بشكل مسحوق جاف على الرف) العديد من المضادات الحيوية غير ثابتة فيزيائياً أو كيميائياً عند تشكيلها بشكل محلول أو معلق. أكثر المضادات الحيوية موجودة بشكل مسحوق جاف من أجل ملء فموي

Dry Powder for Oral Suspension (Reconstitution)

**Directions for Mixing
Furoxim for Oral
Suspension:**

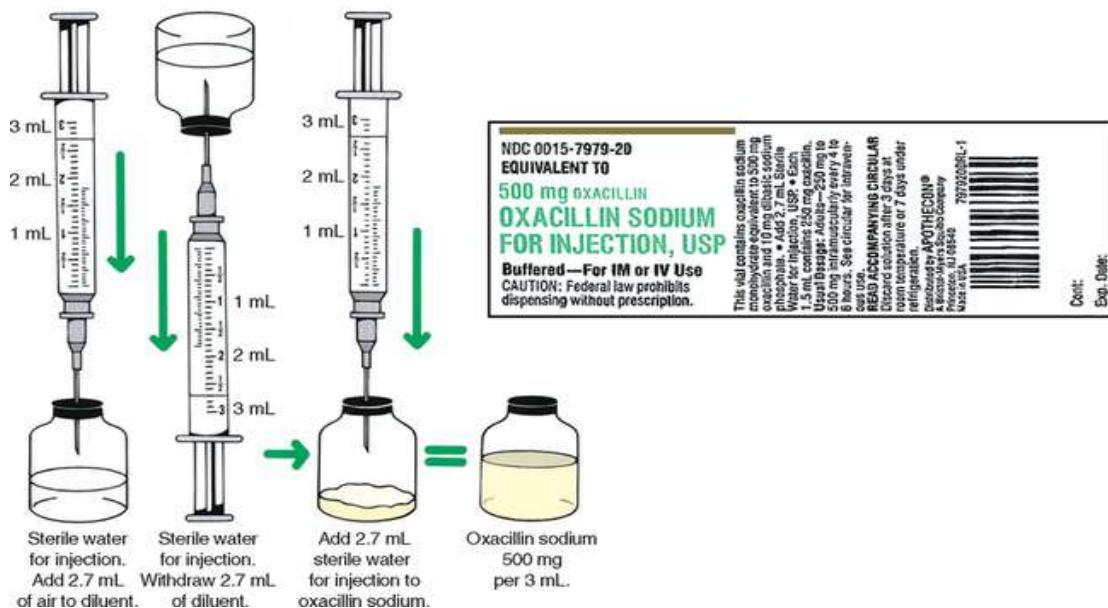
Prepare a suspension at the time of dispensing as follows:
Add 37 ml to the dry powder in **Furoxim** - 125 mg, and 35 ml to the dry powder in **Furoxim** - 250 mg.



- Store dry powder at room temperature, 15°-30° C.
 - Reconstituted suspension should be stored between 2° and 25° C (either in the refrigerator or at room temperature), for 10 days only.

٢- المساحة، الحافة المعدة للحقن بعد الحل

Dry Powder for Injection after reconstitution



Insufflations

٣- المنفوخات أو المزفورات

هي مساحيق ناعمة جدا تدخل الى تجاويف الجسم كالأنف والبلعوم والاذنين والمهبل بواسطة جهاز خاص.



مستنشقات المساحيق الجافة Dry Powder Inhaler

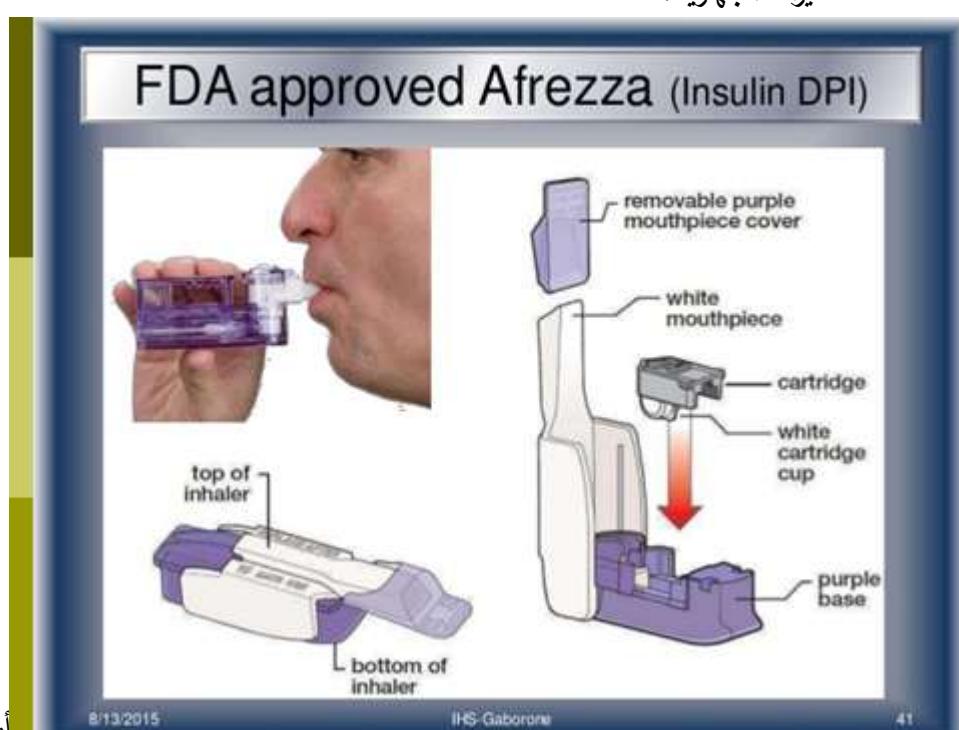
وهي مستنشقات المساحيق المعدة للإيصال عبر الجهاز التنفسي لعلاج الربو والأمراض التنفسية. بحيث يضع المريض الجهاز في فمه ويبدأ بالشهيق ويضغط على زر على الجهاز لتحرير الجرعة ضمن المجاري التنفسية.

يجب أن يكون حجم الأجزاء أو الجزيئات بين 5-10 ميكرومتر لتصل إلى الرئتين.



Flutide DPI which contains 200 μ g [fluticasone propionate](#) per actuation

مستنشقات للتأثيرات الجهازية:



Powders for external use

٤- المساحيق ذات الاستعمال الخارجي

يمكن أن تكون منحلة بشكل كامل في الماء وغير مخصصة للاستعمال الداخلي (كالبلع والحقن،....).
تحل قبل الاستعمال مباشرة كالمطهرات المهبالية، كما يمكن أن تخصص للاستعمال الأنفي، الأنفي أو العيني.
يمكن أن تحوي مكونات لأغراض علاجية ووقائية، تطبق على الجروح (المساحيق العقيمة فقط)، ويمكن أن
تحوي مواد مجففة ومضادة للالتهابات.
أمثلة:

مسحوق معفر للاستعمال الخارجي

- Example of dusting powder:
- Ingredient

zinc oxide	250 g
starch, in powder	250 g
purified talc, sterilized	250 g

Advice to patient: the powder should be dusting lightly onto the affected area

Action and use: absorbent dusting powder, mild antiseptic

Silben Nano Powder Spray 125ml – Wound Healing Spray



Contains hyaluronic acid, kaolin, titanium dioxide, copper ion and benzalkonium.

٥- مساحيق الأسنان



تحضير المساحيق : Powders preparation

تطبق التقنيات العامة للوزن والطحن والخل والمزج

- عند مزج مسحوقين أو أكثر يفضل تطبيق طريقة التمديد الهندسي (geometric dilution) وخاصة مع الكميات غير المتساوية من المساحيق

التمديد الهندسي: لتمديد ١ملغ من مادة فعالة إلى ١٠٠ ملغ باستخدام مادة خاملة (تالك، لاكتوز، نشاء،.....)، يمزج ١ملغ من المادة الفعالة مع ١ملغ من المادة الممدة، ومن ثم نمزج الـ ٢ ملغ الناتجة مع ٢ ملغ من المادة الخاملة، ثم يتم مزج الـ ٤ملغ مع ٤ ملغ مادة خاملة، وهكذا حتى يتم الوصول إلى المطلوب.

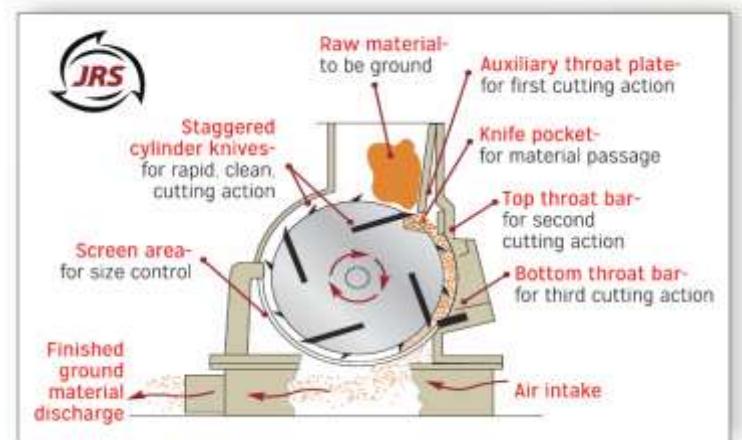
يتم اتباع الطرائق التي تؤكد تجانس المحتوى، قبل التعبئة.

١- عملية الطحن Size reduction

إنفاص حجم الجزيئات لكافة المكونات بالمجال نفسه لمنع انفصال الجزيئات الكبيرة عن الجزيئات الصغيرة. تمهد الكميات الصغيرة باستخدام الهاون، أما الكميات الكبيرة فتحتاج إلى آلات ضخمة (مطاحن كهربائية).

أنواع المطاحن:

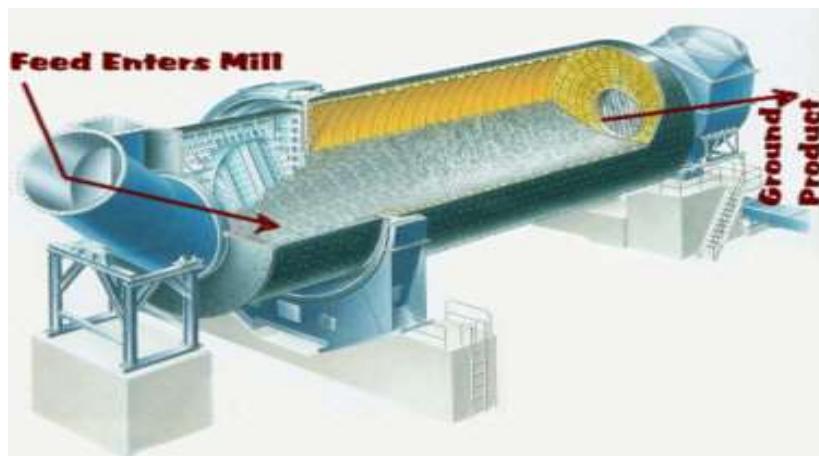
المطحنة ذات السكاكين، حجرة تحتوي على سكاكين (Knives) تقوم بتنعيم المسحوق.



المطحنة ذات المطارق، حجرة تحتوي على مطارق (Blades) تقوم بتنعيم المسحوق.



المطحنة ذات الكرات Ball Mill



تتألف من حجرة مغلقة تحوي بداخلها عدداً كبيراً من الكرات المصنوعة من الستانليس ستيل، حيث تدور هذه الكرات مع الحجرة المغلقة وتتصعد إلى الذروة ثم تهوي على شكل شلال، وفق المحور الشاقولي للحجرة، فوق المسحوق المراد تتعيمه.

٢- عملية المزج (Mixing)

للحصول على مسحوق متجانس المحتوى.

- حسب طبيعة وكمية المكونات المراد مزجها، يمكن التحضير باستخدام كل من:
- Spatulation, الملوق
- Trituration, المهاون
- للكميات الصغيرة
- Sifting, النخل (غير مناسبة لمزج مكونات فعالة قليلة ضمن ممدد)
- Tumbling, التقلب

أو المازجات الميكانيكية Mechanical mixers -
للكميات الكبيرة (تعمل بآلية الدوران حول محور أفقي)
أنواع المازجات:

المازج الكوكبي Planetary Mixer

يتكون من حوض ثابت مزود بعده من الأذرع المتبدلة الخاصة التي تدور بسرعات متبدلة داخل الحوض.
تحرك الأذرع داخل الحوض لتأمين تجانس المسحوق.



المازج ثنائي المخروط Double Cone Mixer

يتتألف من مخروطين متصلين بقاعدتهما، يمكن أن يحتوي على قطع معدنية مثبتة بداخله تساهم في تجانس المسحوق عند دورانه. يثبت على محور دوار، يؤمن الحركة لجسم الخلط بسرعات محددة.



المازج المكعبي الدوار Rotating Cube Mixer

يختلف المكعب محور بين رأسين متقابلين، يحمل هذا المحور عدداً من الأذرع للمساهمة في تحسين عملية المزج. يدور الجهاز بكامله بواسطة محرك بسرعة مختلفة عن دوران المحور الداخلي لحامل الأذرع.



V Mixer

يثبت على محور دوار، يؤمن الحركة لجسم الخلط، بحيث يفصل المزيج إلى جزئين ثم يجمعهما في جزء واحد.



Problems in powder manufacturing المشكلات التي تتعبر من صناعة المساحيق
إدخال مواد طيارة، سوائل، مواد جاذبة للرطوبة، مواد سهلة الانصهار .

المواد الطيارة

باستخدام أكياس بلاستيكية ملحمة بالحرارة أو استخدام غلاف مضاعف من الورق المعالج بالشمع.

الأمزجة سهلة الانصهار

✓ إدخال مادة ماصة للرطوبة أو ممدة خاملة مثل:

kaolin, starch, bentonite are used as absorbents

✓ إدخال ٢٠٪ حمض السيلليس (٥٠ ميكرومتر)

prevented eutexia with aspirin, phenyl salicylate.

✓ إدخال أوكسيد المغنيزيوم أو كربونات المغنيزيوم.

السوائل

✓ إدخال النشاء أو اللاكتوز أو كربونات المغنيزيوم لزيادة الامتصاصية.

✓ عندما يكون الماء محلًا لمواد غير طيارة ومتحملة للحرارة، يمكن تبخير الماء بالحرارة على حمام مائي .

✓ يضاف اللاكتوز أثناء التبخير لزيادة السطح النوعي وتسريع التبخر.

المواد الجاذبة للرطوبة

- الاستخدام كجرعات مجرأة باستخدام مدد.

- التغليف المضاعف للحماية من الرطوبة.

- المواد الجاذبة للرطوبة بشكل كبير لا تحضر بشكل مساحيق.

Powder Flow Properties

الانسيابية الجيدة تؤدي إلى تجانس المساحيق
المساحيق إما أن تكون مناسبة بحرية أو قابلة للالتصاق.

free-flowing or cohesive (non-free-flowing).

العوامل المؤثرة في انسبيافية المساحيق وبالتالي في تجانسها هي:

حجم الأجزاء، شكل الشحنات الساكنة، الرطوبة الممتازة أثناء التشكيل أو التصنيع.

particle size, density, shape, electrostatic charge, and adsorbed moisture,

١- حجم الأجزاء: الأجزاء الصغيرة أقل من ١٠٠ ميكرومتر تعيق الانسبيافية.

تكتل الأجزاء الناعمة

نقص في انسبيابتها

نقص في قدرتها على الحركة

الحصول على مزيج غير متجانس

الانسبيافية الجيدة: ٢٥٠ - ٢٠٠٠ ميكرومتر إذا كان شكل الأجزاء مقبولاً.

In general, particles in the size range of 250–2000 μ flow freely if the shape is agreeable. Particles in the size range of 75–250 μ may flow freely or cause problems, depending on shape and other factors. With particles less than 100 μ in size, flow is a problem.

٢- الكثافة والمسامية: *Density and porosity*: الأجزاء العالية الكثافة والقليلة المسامية تناسب بشكل جيد.

٣- شكل الجزيئات: *Particle shape*: الأجزاء الكروية المنتظمة الحواف تناسب بحرية أكبر من الجزيئات الخشنة غير المنتظمة.

٤- الرطوبة :

يمكن التخلص من الرطوبة بالتجفيف حتى نسبة معينة من الرطوبة.

يتم تقييم الانسبيافية بقياس زاوية التكوم وكثافة التعبئة.

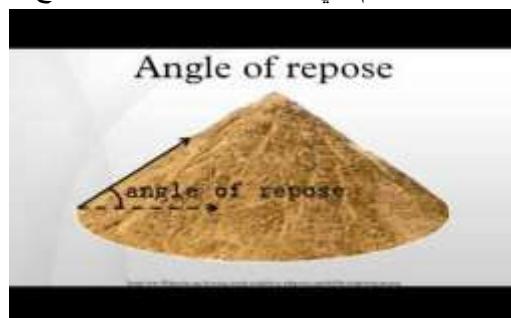
زاوية التكوم

طريقة سهلة لتقدير انسبيافية المسحوق.

تحدد بجعل المسحوق ينساب بحرية من خلال قمع على سطح مستو.

يُقاس ارتفاع وقطر المخروط المتشكل.

زاوية التكوم هي الزاوية المتشكلة بين السطح المستوي وكومة المسحوق.



7. Angle of repose

Formula

$$\Theta = \tan^{-1} (h / r)$$

Where,

Θ - Angle of repose, h- Height of the heap, and
r- Radius of the heap.

Flow property	Angle of repose (degrees)
Excellent	25-30
Good	31-35
Fair- aid not needed	36-40
Passable- must agitate, vibrate	41-45
Poor	46-55
Very poor	56-65
Very, very poor	>66

57

الكثافة الظاهرية، الكثافة الحقيقة، حجم التعبئة

Apparent density, true density and bulkiness

Bulk density is of great importance for capsule filling, tablet compressibility •
and for the homogeneity of formulation in which there are large difference in
drug and excipient densities.

الكثافة ذات أهمية كبيرة في تعبئة الكبسولات، وضغط الأقراص وتجانس الصيغة، في حال كان هنالك فرق
كبير في كثافة الدواء والسواغ. •

Apparent bulk density (g/ml) is determined by pouring presieved (40-mesh) •
bulk drug into a graduated cylinder via a large funnel and measuring the
volume and weight .

الكثافة الظاهرية (غ/مل) تتحدد بصب مسحوق الدواء قبل النخل (قياس مسام ٤٠) في اسطوانة مدرجة عن
طريق قمع كبيرة وقياس الحجم والوزن. الكثافة/الحجم الكلي (كثافة المادة مع هواء)

▪ Powders with low apparent density and large bulk volume are *light powders*,
and those with high apparent density and small bulk volume are *heavy powders*.

المساحيق ذات الكثافة الظاهرية المنخفضة والحجم تعتبر مساحيق خفيفة، وتلك ذات الكثافة الظاهرية العالية
والحجم الصغير تعتبر مساحيق ثقيلة.

The tapped density is obtained by mechanically tapping a graduated cylinder •
containing the sample until little further volume change is observed.

يتم الحصول على كثافة التعبئة بالخض ميكانيكيا لإسطوانة مدرجة تحتوي على العينة حتى ملاحظة تغيير
بسط في الحجم. الكثافة/الحجم الصلب (كثافة المادة دون هواء)
إذا كانت تغيرات الحجم قليلة تزداد كثافة التعبئة وتحسن الانسيابية.

نسبة هوسنر Hausner Ratio

قرينة كار للانضغاط Carr Compressibility Index

- عامل هوسنر (Hausner Ratio) يعبر من خلاله عن جودة الانسيابية، ويعطى بالعلاقة:

$$\text{Hausner Ratio} = \text{TD} / \text{BD}$$

فإذا كانت قيمة عامل هوسنر > 1.25 كانت الانسيابية جيدة.
وإذا كانت قيمة عامل هوسنر بين $(1.5 - 1.25)$ يمكن تحسين الانسيابية بمحسن انسيابية.
وإذا كانت الانسيابية < 1.5 فإن الانسيابية سيئة.

نسبة كار Carr's Index

Compressibility Index: $100 (V_0 - V_f) / V_0$

V_0 : unsettled apparent volume V_f : final tapped volume

يحسب وفقاً للعلاقة التالية:

$$\text{Carrs index} = (\text{TD} - \text{BD}) / \text{TD} * 100$$



المؤثرة في مزج المساحيق:

تحتقم عملية المزج بشكل سريع عندما تكون أبعاد أجزاء المسحوق متقاربة من بعضها وكثافتها متقاربة، بالإضافة إلى ضرورة نعومة ملمسها ليقل الاحتكاك بين أجزاء المسحوق.
في حال كون المادة مكتلة بسبب الشحنات الكهربائية الساكنة، يتم إضافة الكمية القليلة إلى المزيج في الخلط وهو بحالة حركة مع نخلها بمنخل ناعم جداً.

العوامل المتعلقة بخصائص الأجهزة المستخدمة في تحضير المساحيق:

نوع المازج المستخدم
كمية المساحيق في المازج
سرعة دوران المازج
زمن المزج

الفحوص التي تجري على المساحيق

- فحص تجنس الوزن
- فحص الرطوبة
- فحص القدرة على الحل أو التعليق أو الفوران
- فحص شكل وحجم الجزيئات
- فحص الكثافة
- معايرة المادة أو المواد الفعالة

مثال ١ : مسحوق لمعاوضة الشوارد عند الأطفال

- ١ غ كلور الصوديوم
- ١,٥ غ كلور البوتاسيوم
- ١,٥ غ بيكربونات الصوديوم
- ٣٦ غ غلوكوز لا مائي

مثال ٢ : مسحوق فوار يستعمل كملين أو كمسهل :

- طرطرات البوتاسيوم والصوديوم الجاف ٧.٥ غ
- مسحوق بيكربونات الصوديوم ٢.٥ غ
- حمض الطرطر الجاف ٢.٥ غ
- حمض الأسكوربيك (Vitamin C) ١ غ

مواصفات حمض الأسكوربيك: يعطي فوران سريع وغير مننظم وانحلالية جيدة.

مواصفات حمض الطرطر: يعطي فوران بطيء ومنتظم وانحلالية ضعيفة.

لذلك في معظم الأحيان يستعمل مزيج من هذين الحمضين عند تشكيل الزوج الفوار.

المحاضرة الرابعة:

الحثيرات Granules



الحثيرات شكل صيدلاني فموي صلب، يتتألف من أجزاء صغيرة صلبة جافة وهشة وذات مسامية عالية متجمعة على بعضها، ليس لها شكل هندسي منتظم فقد تكون كروية أو عصوية أو أسطوانية، ويتراوح قطرها بين ٠.٥ و ٢ ملم.

قد تكون الحثيرات شكلًا صيدلانيًا مستقلًا معدًا للتناول كما هو مباشرة، أو أن تكون شكلًا وسيطًا لصنع أشكال صيدلانية أخرى مثل المحافظ الجيلاتينية الصلبة Tablets أو المضغوطات Hard Gelatin Capsules . تعبأ الحثيرات غالباً إما في ظروف فردية محافظ ورقية Packets أو في عبوات كبيرة Sachets.

ميزات الحثيرات:

- أسهل تناولاً من المساحيق حيث يمكن تحديد جرعة مناسبة.
- أقل امتصاصاً للرطوبة من المساحيق (لأن سطحها أصغر) وبالتالي فهي أكثر ثباتاً من المساحيق.
- تقديم شكل فوار بشكل حثيرات أفضل منه كمسحوق فوار (فوارتها أكثر انتظاماً).
- أكثر قبولًا من المريض.
- أقل تبعثراً في الهواء.
- يمكن تلبيس الحثيرات.

مساوي الحثيرات:

- الحثيرات ذات الحجم أو الوزن الكبير أو غير المعبأة في أوعية مناسبة تكون أقل ملائمة لحملها من قبل المريض من الأوعية الصغيرة للمضغوطات أو المحافظ
- إخفاء الطعم غير المرغوب بعد مشكلة لهذه المستحضرات
- غير مناسبة لـ إعطاء أدوية ذات فعالية ذات بجرعات منخفضة

أنواع الحثيرات:

الحثيرات غير الملبسة Uncoated Granules

الحثيرات الفوارة Effervescent Granules

الحثيرات الذوابة لتحضير المحلول أو المعلقات التي تؤخذ عن طريق الفم

Granules for Oral Solutions or Suspensions

الحثيرات الملصقة بالفيلم Film-Coated Granules

الحثيرات المعدلة التحرر Modified Release Granules

• حثيرات التحرر المتأخر أو الآجل Delayed Release Granules

Gastro-Resistant Granules

Enteric Granules

• حثيرات مطولة التأثير Prolonged Release Granules

Sustained Release Granules

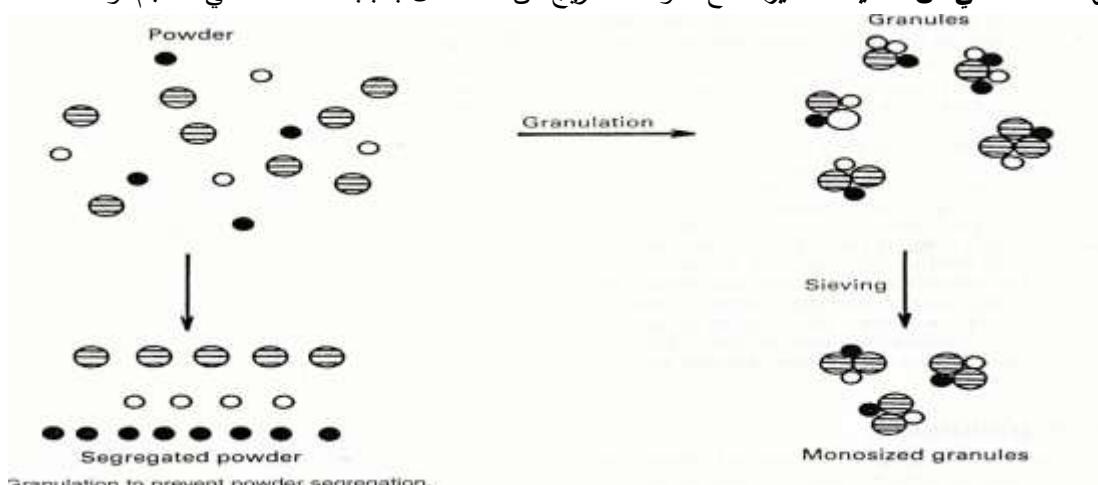
Extended Release Granules

Long Acting Granules

التحثير : Granulation

التحثير: هو تجميع أجزاء المساحيق المعدة للضغط إلى قطع صغيرة تدعى حثيرات Granules لا تأخذ شكلاً هندسياً محدداً (كروية، عصوية، أسطوانية،...) تميز ببنيتها الهشة والمسامية.

الهدف الأساسي من عملية التحثير: منع مكونات المزيج من الانفصال بسبب الاختلاف في الحجم أو الكثافة.



الهدف من عملية التحثير:

- ١- تجنب انفصال المساحيق
- ٢- تحسين انسيابية المسحوق
- ٣- تأمين تجانس المساحيق
- ٤- تشكيل صيغة خالية من الغبار
- ٥- إزالة نقص تجانس المحتوى
- ٦- لتحسين خصائص الضغط

فوائد التحثير:

- ❖ تحسين انسيابية مزيج المساحيق المعدة للضغط
- ❖ تحسين خصائص انضغاط المزيج من خلال:

- التوزع الجيد للعامل الرايي في الحثيرات
 - تخفيض السطح النوعي لمزيج المساحيق وبالتالي خفض قوة الضغط اللازمة
 - ❖ تحثير المواد السامة ينقص من تشكل غبار سام
 - ❖ الحثيرات أكثر كثافة من المساحيق المشكّلة لها فهي تشغّل حجماً أقل في وحدة الوزن لذا فهي مفضّلة من أجل التخزين والشحن
- طرق التحثير:
- ❖ التحثير الرطب
 - ❖ التحثير الجاف

مبدأ التحثير: تجميع مزيج المساحيق بشكل كتلة متتماسكة قد تكون رطبة أو جافة ثم تجزئ هذه الكتلة إلى قطع صغيرة هي الحثيرات.

١- التحثير الرطب

مراحله:

- مزج المساحيق (بعد النخل والوزن)
- ترطيب المزيج بسائل يحوي مادة رابطة.
- تحثير الكتلة الرطبة بإماراتها من خلال منخل بأبعاد مناسبة.
- تجفيف الحثيرات
- نخل مجانسة أبعاد الحثيرات الجافة
- ترطيب مزيج المساحيق

يتم ترطيب المزيج باختيار سائل يتلاءم مع طبيعة المواد الداخلة في تركيب المزيج



الماء
الإيتانول أو الإيزوبروبانول
مزيج بنسب مختلفة

بعد تحضير المساحيق يضاف إليها محلول الرابط ضمن مازج مناسب ببطء وعلى مراحل حتى الحصول على عجينة بمواصفات جيدة.

إن نوع العامل الرايي وكميته في الصيغة عاملان هامان، فالمساحيق ضعيفة التماسك تحتاج لعامل رابط قوي لإعطاء حثيرات جيدة.

إن زيادة نسبة العامل الرايي يؤدي إلى إطالة زمن التفتت.

- سوائل التحثير المائية: الشراب البسيط، الماء، اللعابيات (النشا، الصمغ العربي، الجيلاتين ...).
- أو استخدام الكحول لوحده أو الكحول ممزوجاً مع الماء أو مضافاً له مادة ربط مثل P.V.P.

التحثير الرطب من أجل تحضير المضغوطات :Granulation for Tableting

مراحله:

مزج الطور الداخلي (بعد النخل والوزن)

ترطيب المزيج

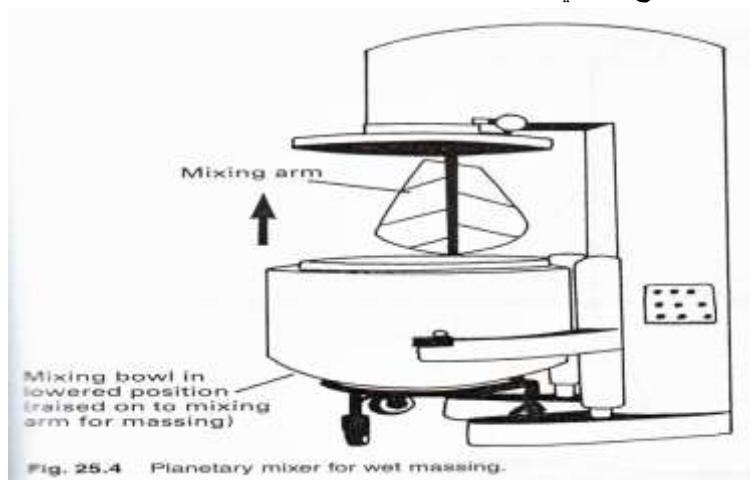
تحثير الكتلة الرطبة

تجفيف الحثيرات

مجانسة أبعاد الحثيرات الجافة

إضافة الطور الخارجي

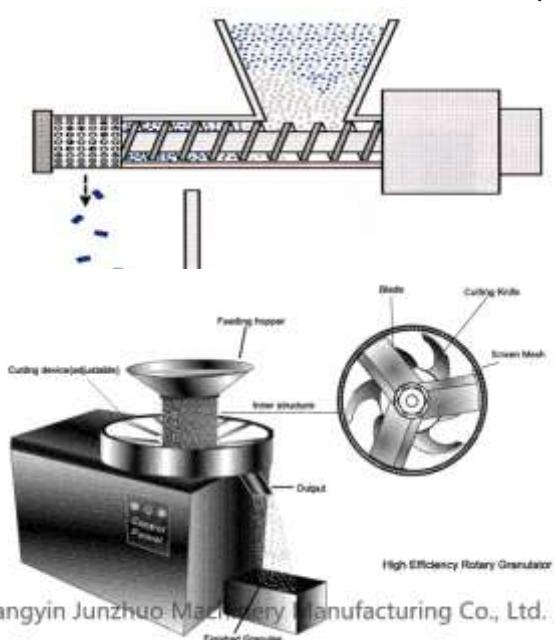
ضغط المزيج النهائي



Mixer for wet granulation

المحثرة الدوارة rotary granulator

تتألف من لولب يدفع أمامه الكتلة العجينة عند دورانه ويجرها على المرور خلال صفيحة منقبة بأبعاد محددة بدقة، متوضعة بشكل عمودي على محور اللولب.



المحثرة الهزازة **oscillatory granulator**

تتألف من أربع عوارض معدنية مسدسة الأضلاع تتحرك ذهاباً وإياباً، تجبر هذه الحركة المزيج الرطب على المرور خلال منخل نصف أسطواني ذي أبعاد فتحات محددة بدقة موجودة بشكل أفقى أسفل العوارض.

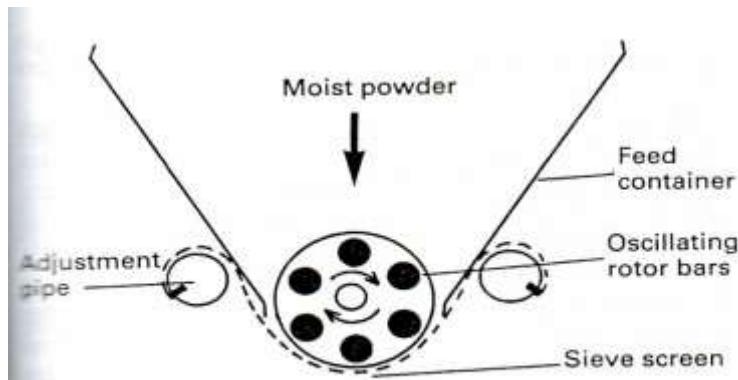
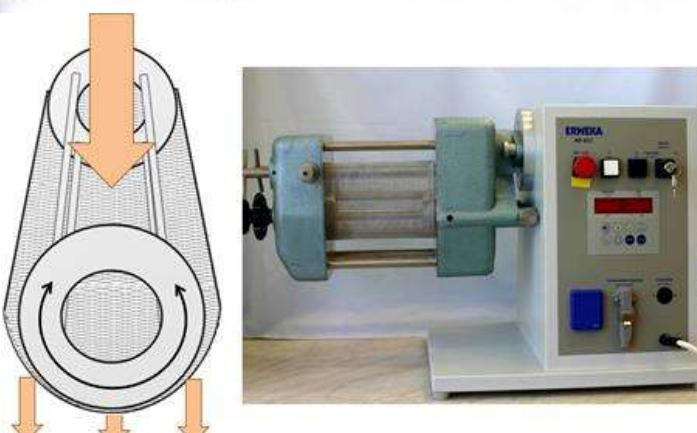


Fig. 25.5 Oscillating granulator.



التحثير بالسرير الهوائي

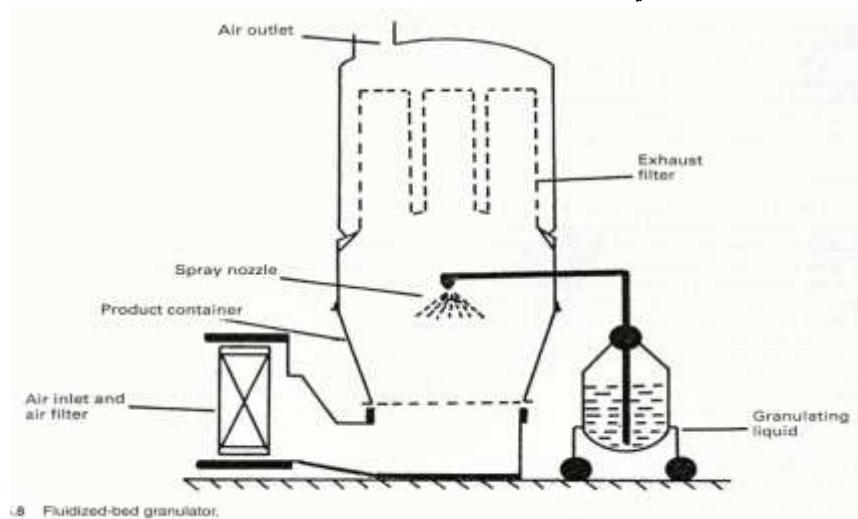


Fig. 25.8 Fluidized-bed granulator.

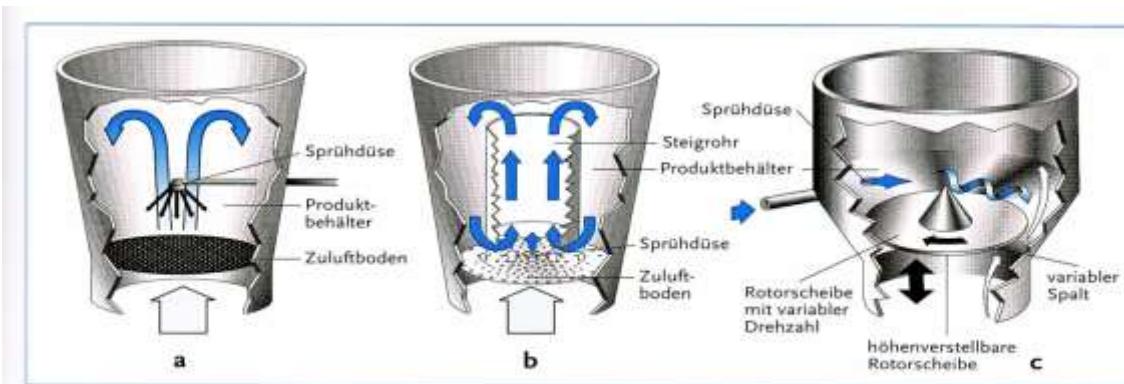
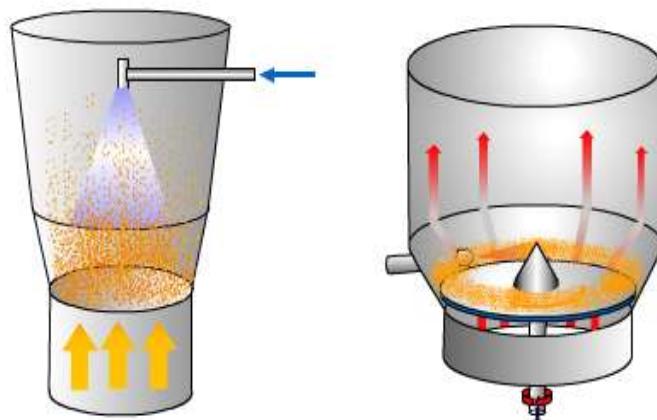


Abb. 10.8: Einsatzes beim Wirbelschichter
a Top-spray-Einsatz, b Bottom-spray-Einsatz = Wurster-Einsatz, c Rotoreinsatz (Glatt GmbH, Binzen)

Rotogranulator

محث السرير الهوائي الدوار

تخضع المساحيق لحركة عمودية بسبب تيار الهواء المتوجه من الأسفل إلى الأعلى، وإلى حركة إضافية أفقية تحرض بدوران الصفيحة القاعدية غير المتقدمة وإرداد المحلول يكون بشكل مماسي ضمن مزيج معلق المساحيق المتطايرة في الحوض المخروطي.



تجفيف الحثيرات: التخلص من الماء أو أي مذيب آخر موجود ضمن الحثيرات، مع عدم الوصول إلى الجفاف المطلق.

1 - 6 %

- استعمال أفران ذات رفوف يتم فرش الحثيرات عليها وتمرر فوقها تيار من الهواء الساخن $40 - 60^{\circ}\text{C}$

التجفيف بالتخليفة: استعمال أفران مرتبطة بمخلية هواء تخفض الضغط الجوي داخل الفرن

التجفيف باستعمال مصابيح أشعة تحت الحمراء

التجفيف باستعمال مادة ماصة للرطوبة (سيليكا جل، كلور الكالسيوم، ماءات الصوديوم)

مجانسة أبعاد الحثيرات

- لفصل الحثيرات المتجمعة مع بعضها بعد عملية التجفيف، ولجعلها بأبعاد محددة ومتقاربة ما أمكن وذلك بواسطة الطحن أو النخل
- يمكن استعمال المحثرة الهزازة أو آلة التحثير الجاف

٢- التحثير الجاف Dry granulation

- تستخدم هذه الطريقة عندما تتخرب المواد الفعالة بوجود الرطوبة أو بوجود الحرارة، مثل الأسبرين الذي يتخلمه في الماء معطياً رائحة حمض الخل.
- عندما تكون المكونات حساسة للرطوبة (مثل مشتقات البنسلين) أو للحرارة ولها صفات لاصقة تسهل عملية التحضير
- يجب إضافة بعض السواعات لتحسين الصفات التقنية للمادة المعدة للضغط

مراحل التحثير الجاف

- تجمع المساحيق بشكل صفائح وتدور بشكل متعاكس.
- تكسر الصفائح بمناخل ستانلس ستيل قوية أو باستخدام آلات التحثير الجاف.

أهم المواد الرابطة في التحثير الجاف:

P.V.P البولي فينيل بيروليدون (بوفيدون).

الآفاسيل (سللوز دقيق التبلور) ميكروكريستاللين سللوز يستخدم عند الصغط المباشر وهنا لا يحتاج إلى إضافة ماء أو كحول أو لعابيات.

تعد هذه التقنية متوسطة من حيث تعدد المراحل بين الصغط المباشر والتحثير الربط ويمكن أن تتم وفق ٣ آليات:

١- الضغط المضاعف (Slugging) double compression



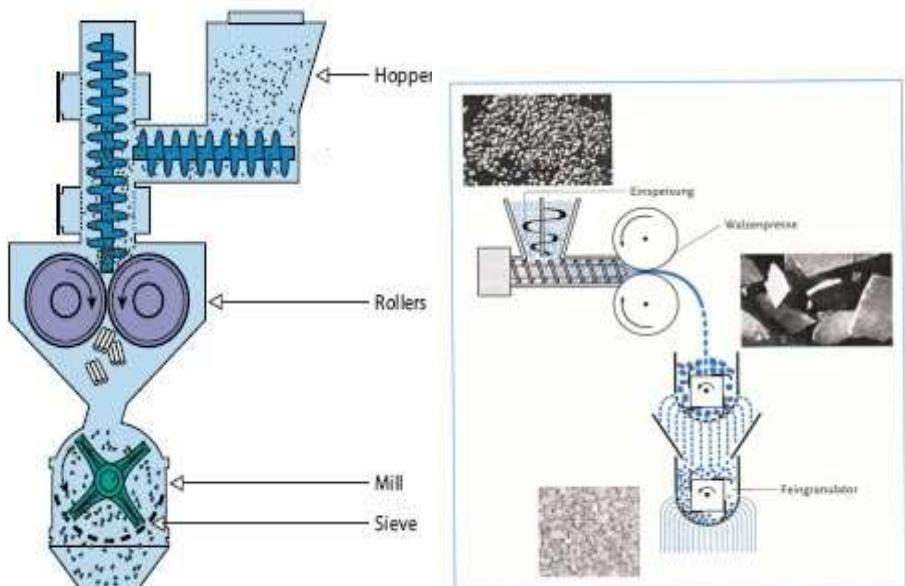
- وزن كل مسحوق لوحده.
- تتعيم كل مسحوق لوحده.
- المزج حسب الطريقة العامة (إضافة الكمية الكبيرة إلى الكمية الصغيرة).

- تعریض المساحيق إلى ضغط عال باستعمال آلة ضغط مناسبة ذات مكابس دائيرية مسطحة الوجهين نصف قطرها كبير.
- بعد الحصول على المضغوطات الكبيرة Slugs وزنها ٤ - ٨ غ، يتم تكسيرها باستعمال مطحنة مناسبة أو ممحثة هزازة، ومن ثم تخل الحثيرات الناتجة لمجانسة أبعادها.
- يتم التحثير من خلال ما يسمى منخل التحثير.

طريقة تجميع المساحيق بالتصفيح أو الرص Compacting

يشكل المسحوق بشكل صفائح عند المرور بين أسطوانتين تدوران بضغط عال باتجاهين متعاكسين بواسطة لولب دافع متواضع ضمن قمع التغذية.

ومن ثم تكسر الصفائح المتشكلة وتجانس أبعادها بواسطة طاحونة الأوتاد المثبتة في الجهاز تحت فتحة خروج الصفائح ثم تجانس أبعادها بالمنخل المثبت في أسفل الجهاز.



مردود هذه التقنية عال لكنها تعطي نسبة عالية من المساحيق الناعمة بعد طحن الصفائح، زمن تفكك المضغوطات الناتجة طويل نسبيا

٣-التحثير بالتفتيت:

مزج كل مكونات الصيغة، وتحت تأثير الحرارة يخرج ماء التبلور وينبأ العامل الرابط (سکروز، PEG، PVP) وتحصل عملية تكتل المساحيق.

باستعمال فرن عادي أو مازجات مزودة بجدار مضاعف لتسخين مزيج المساحيق وأحيانا يمكن الاستفادة من الحرارة الناتجة عن الاحتكاك ضمن جهاز المزج.

الضغط المباشر Direct Compression

- يتم الحصول على المضغوطات بإجراء عملية ضغط مباشر لمزيج المادة الفعالة والمواد المساعدة بدون أي معالجة تمهيدية
- المادة الفعالة + السواغات المناسبة؟ مزج ؟ ضغط ؟

- تعد هذه الطريقة الأبسط والأفضل بيئياً لتحضير المضغوطات.
- تصلح لبعض المواد الدوائية التي تبدي بنيتها البللورية قابلية اضغاط جيدة مثل بعض الأملاح: كلور الصوديوم، كلور الأمونيوم، سيرات الصوديوم، كبريتات التوتينيا غالباً ما تتطلب هذه الطريقة إضافة بعض المواد المساعدة لتحسين الخواص التكنولوجية للمادة المعدة للضغط مثل المواد المفككة، المزلفة، المحسنة للانسيابية والرابطة ويجب على هذه الأخيرة أن تتمتع بقدرة عالية على الربط بشكلها الجاف.

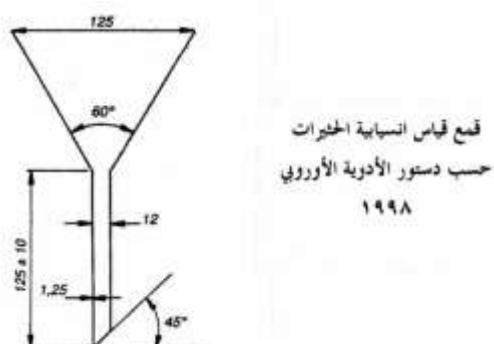
فحص الحثيرات:

• فحص المقاومة الميكانيكية

يتم هذا الفحص بوضع كمية من الحثيرات ٥-١٠ غ في عبوة مغلقة وتختبر لعملية رج shaking لفترة زمنية (حوالي الربع ساعة) ثم تخل هذه الحثيرات فتحصل على مساحيق وحثيرات. إذا كانت كمية الأجزاء الخشنة أكبر من الأجزاء الناعمة فالحثيرات تتمتع بمقاومة ميكانيكية جيدة، أما إذا كانت نسبة المساحيق أكبر فهذا يعني أن الحثيرات هشة (ويعود ذلك إما إلى: نقص في العامل الرابط أو زيادة في التجفيف)، ويُعاد تحثير المساحيق من جديد.

• فحص الانسيابية

حسب دستور الأدوية الأوروبي يجب أن تتساب ١٠٠ غ من الحثيرات المعدة للضغط خلال ١٠ ثوان في قمع الانسياب الدستوري ذي المواصفات المحددة



فحص توزع أبعاد الحثيرات

يوضع ١٠٠ غ حثيرات فوق المنخل العلوي لجهاز المناخل الهزازة Vibrating Sieves ويشغل الجهاز لمدة ١٥ دقيقة ثم يوزن كل منخل لتحديد كمية المسحوق المحتجز عليه.





• فحص الرطوبة المتبقية

بتحديد الكمية الضائعة من وزن الحثيرات عند تعريضها لدرجة حرارة ١٠٠ أو قريبة لها ضمن فرن أو باستعمال مصباح IR، كما يمكن استعمال طريقة كارل فيشر



تناسب كمية اليود المتقاعلة مع كمية الرطوبة الموجودة في المسحوق والتفاعل عكوس، لجعله باتجاه واحد، نستعمل اليود المنحل بالميثانول وثاني أوكسيد الكبريت المنحل بالبيريدين.



• فحص التفتت

التفتت أسرع كلما كانت المكونات أكثر انحلالا في الماء والأبعاد أصغر والمسامية أكبر ١ غ من الحثيرات + ٥٠ مل ماء (٣٧) م يحرك الوعاء بلهف من وقت لآخر يجب أن تتحل الحثيرات أو تتحول إلى مسحوق ناعم خلال ٣٠ دقيقة

المحاضرة الخامسة:

المضغوطات أو الأقراص Tablets

المضغوطات أشكال صيدلانية صلبة تحتوي على جرعة مجزأة من مادة فعالة، أو عدة مواد فعالة، وتحتوي أيضاً على مواد مساعدة (السواغات).

تُحضر صناعياً من المساحيق بواسطة آلات ضغط عالية التقنية. وتعتبر المضغوطات من أكثر الأشكال الصيدلانية ملائمة لتناول الدواء لسهولة إدخالها عبر الفم، وغالباً دون تدابير إضافية أو إزعاج للمريض. تعد الأقراص من أهم الأشكال الصيدلية في معامل الأدوية وأكثرها استعمالاً في معظم دول العالم. معظم المضغوطات مخصصة للإعطاء عبر الفم، غير أن بعضها يكون مهيئاً لأن يمضغ في الفم Chewable Tablets وبعضها لأن يذوب فيه (buccal tablets) أو يوضع تحت اللسان (sublingual tablets) في حين أن المضغوطات الفوارقة (effervescent tablets) تذوب في الماء قبل التناول.

تصنّع المضغوطات بحيث تحتوي على جرعة معينة من المادة الدوائية ومن أجل مرونة الاستعمال تقوم مصانع الأدوية بتحضير مضغوطات ذات جرعات مختلفة لنفس المادة الدوائية أو يمكن أحياناً كسر المضغوطة إلى قسمين

(many tablets are scored or grooved for this purpose)

ميزات المضغوطات:

- تمكن من إعطاء جرعة دقيقة من المادة الدوائية بسهولة
- سهلة الحمل من قبل المريض وسهلة الشحن من قبل المصنّع
- المواد الفعالة بشكلها الصلب في المضغوطات أكثر ثباتاً من محاليلها في الأشكال السائلة
- يمكن تحضيرها بأعداد كبيرة بسهولة وسرعة وبكلفة انتاجية منخفضة مقارنة بالأشكال الأخرى
- تسمح بإخفاء الطعم أو الرائحة غير المقبولة لبعض المواد عند تلبيسها
- يمكن أن تحوّي مواد فعالة غير ذيابة في الماء.
- يمكن تلبيسها سكريّاً لتحسين مظهرها وتقبل المريض لها أو تلبيسها بطبقة رقيقة بأحد البوليمرات المولدة للأفلام

- تسمح بالتحكم بموقع التأثير (من امتصاص سريع حتى التحرر في الكولون)
- تضمن ثبات المادة الفعالة لفترات طويلة (٥-٢٥) سنوات عند التخزين المناسب.
- معظم المواد الفعالة قابلة للتحضير بشكل مضغوطات.
- معظم المواد الفعالة قابلة للتحضير بشكل مضغوطات
- الزيوت، الصبغات والخلاصات السائلة يمكنها وحتى درجة معينة من الامتصاص على مسحوق مناسب أن تحضر بشكل مضغوطات
- إمكانية الجمع بين مواد دوائية متنافرة في شكل واحد (حثيرات مختلفة، مضغوطة متعددة الطبقات، مضغوطة ذات غلاف)

مساوئ المضغوطات:

- يتطلب تحريرها استعمال سواغات متعددة قد يكون لبعضها تأثيرات غير مرغوبية أحياناً (الصمع العربي).

- صعوبة تحضير مضغوطات تحوي زيوتا طيارة أو خلاصات سائلة بدون اتخاذ اجراءات خاصة
- صعوبة بلع المضغوطات لدى الأطفال وبعض الكبار
- التطعيم والتلويين الجيد للمضغوطات يجعلها أحيانا شكلًا محبباً للأطفال يحدو بهم للإفراط في استعمالها
- إن صياغة المضغوطات حساس جدا ويطلب خبرة كبيرة كيما تتفكك المضغوطة وتحرر المادة الفعالة في المكان وضمن الزمان المناسبين
- على الرغم من هذه المساوى تبقى المضغوطات من أكثر الأشكال الصيدلانية انتشاراً.



يبين الجدول التالي مراحل تحضير المضغوطات بطرق مختلفة.

الضغط بعد التحثير		الضغط المباشر
التحثير الرطب	التحثير الجاف	
1-مزج الطور الداخلي فقط: مادة فعالة والممددات والعوامل المفككة 2-ترطيب المزيج بمحلول رابط 3-تحثير العجينة	1-مزج مكونات الصيغة: مادة فعالة مزلق عوامل رابطة عامل مفكك 2-ضغط أولي للحصول على مضغوطات كبيرة وزنها يصل إلى 8 غ	1-مزج مكونات الصيغة المادة الفعالة والممددات والمزلقات والعوامل الرابطة والمفككات
4-تجفيف الحثيرات 5-نخل ومجانسة أبعاد الحثيرات 6-إضافة الطور الخارجي من مفكك ومزلق 7-ضغط نهائي والحصول على المضغوطات المطلوبة	2-أو تصفيح هذه المكونات باسطوانتين تدوران باتجاهين متعاكسين 3-تكسير هذه المضغوطات الكبيرة أو الصفائح الحاصلة بآلية التحثير الجاف 4-نخل الحثيرات ومجانسة أبعادها 5-مزج الحثيرات مع الطور الخارجي (المزلقات والمفككات) ثم ضغطها للحصول على المضغوطات النهائية	2-ضغط مباشر لهذه المكونات للحصول على المضغوطات النهائية

• الضغط المباشر

Microcrystalline Cellulose, Spray-Dried Lactose, ---etc.

- يتم الحصول على المضغوطات بإجراء عملية ضغط مباشر لمزيج المادة الفعالة والمواد المساعدة بدون أي معالجة تمهيدية

- المادة الفعالة + السواغات المناسبة؟ مزج ؟ ضغط

- تعد هذه الطريقة الأبسط والأفضل بيئياً لتحضير المضغوطات.

تصالح لبعض المواد الدوائية التي تبدي بنيتها البللورية قابلية انضغاط جيدة مثل بعض الأملام: كلور الصوديوم، كلور البوتاسيوم، كلور الأمونيوم، سيرات الصوديوم، كبريتات التوتيناء غالباً ما تتطلب هذه الطريقة إضافة بعض المواد المساعدة لتحسين الخواص التكنولوجية للمادة المعدة للضغط مثل المواد المفككة، المزلفة، المحسنة للانسيابية والرابطة ويجب على هذه الأخيرة أن تتمتع بقدرة عالية على الربط بشكلها الجاف.

• التحثير الرطب

بعد تحضير المساحيق يضاف إليها المحلول الرا白衣 ضمن مازج مناسب ببطء وعلى مراحل حتى الحصول على عجينة بمواصفات جيدة، قابلة للمرور من خلال منخل بقياس مناسب. إن نوع العامل الرا白衣 وكميته في الصيغة عاملان هامان، فالمساحيق ضعيفة التنسك تحتاج لعامل رابط قوي حيثيات جيدة، كما أن زيادة نسبة العامل الرا白衣 يؤدي إلى إطالة زمن التفتت.

• التحثير الجاف

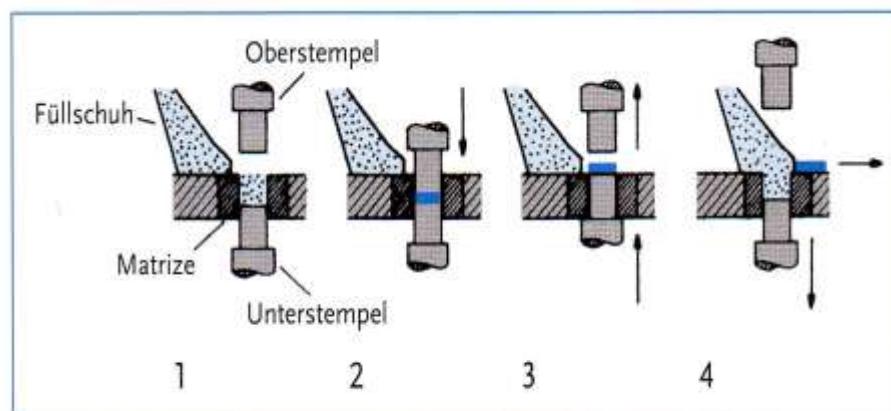
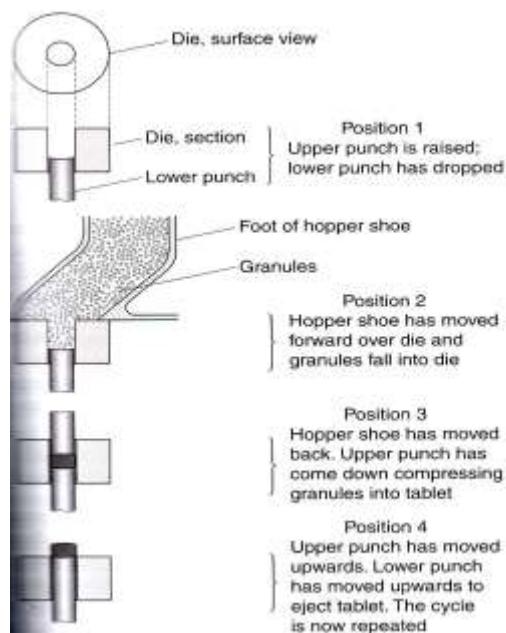
عندما تكون المكونات حساسة للرطوبة (مثل مشتقات البنسلين) أو للحرارة ولها صفات لاصقة تسهل عملية التحضير

يجب إضافة بعض السواغات لتحسين الصفات التقنية للمادة المعدة للضغط

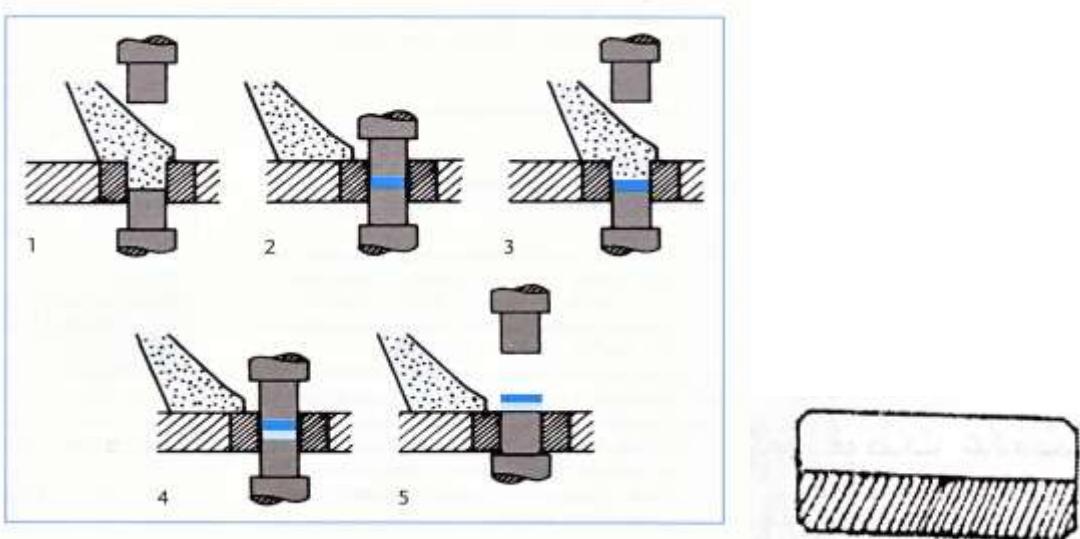
تعد هذه التقنية متوسطة من حيث تعدد المراحل بين الضغط المباشر والتحثير الرطب



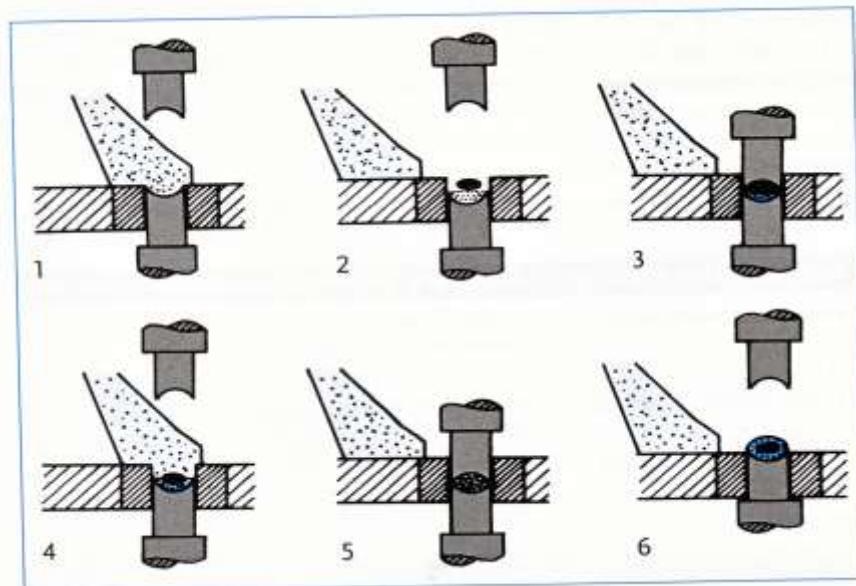
آلات الضغط



آلية ضغط الأقراص ثنائية الطبقات أو متعددة الطبقات



آلات الضغط للتبسيس الجاف



أنواع المضغوطات:

مضغوطات الاستعمال الداخلي:

الفوارة effervescent tab

الشدقية و تحت اللسان buccal and sublingual tablets

القابلة للمضغ «chewable tablets»

تحت الجلد الغروسات «hypodermic tablets»

مضغوطات الاستعمال الخارجي:

المهبلية «vaginal

المستخدمة لتحضير المحاليل.

المضغوطات الملبسة:

الملبسة سكريأ Sugar Coated Tablets

الملبسة بالفيلم Film Coated Tablets

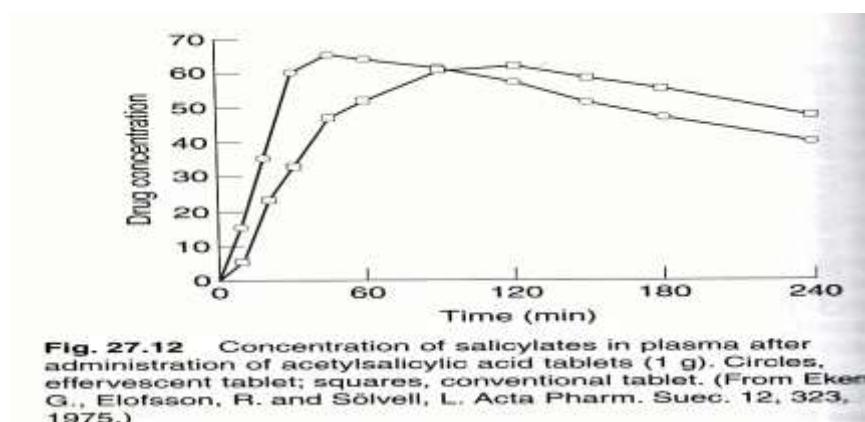
الملبسة معويا Enteric Tablets

الملبسة بالضغط Press Tablets

المضغوطات الفوارة Effervescent tablets

- فعل دوائي سريع (المسكنات)
 - تسهيل الامتصاص (الفيتامينات)
 - تجنب تهيج أو تخريش المعدة (الأسيرين، كلور البوتاسيوم،..)
 - جيدة التحمل والقابل
 - اعطاء جرعات كبيرة
 - عدم الالتصاق بجدار الأنفوب الهضمي
- تركيبها

حمض عضوي + ملح حمض الفحم لأساس قوي (أساس)



الزوج الفوار:

- الفحمات المستعملة

ثاني فحمات الصوديوم: سعرها منخفض، فورانها جيد، لكنها ماصة للرطوبة
فحمات الصوديوم المعتدلة: أكثر ذوبانا من سابقتها، ماصة للرطوبة، تعطي كمية أقل من غاز ثاني أكسيد الكربون

ثاني فحمات البوتاسيوم: جيدة الفوران، ذوبابة جدا، لكنها ماصة جدا للرطوبة
فحمات البوتاسيوم: جيدة الفوار، ذوبابة جدا، لكنها ماصة جدا للرطوبة
فحمات الغليسين الصودية: غير ماصة للرطوبة، ذوبانها جيد، تفاعلاها مع الحمض لا يعطي ماء، تتنافر مع بعض المواد الفعالة وهي أقل فورانا من ثاني فحمات الصوديوم مما يتطلب استعمال كمية كبيرة منها

المواد المزيلة للأقراص الفوارة:

- مشتقات PEG كمضادات احتكاك (%5)
- بنزوات الصوديوم (%5) ذوبابة، قدرتها المزيلة ضعيفة، طعمها ليس جيدا
- آلانين، غليسين، لوسين، ليزين (%5): تزليقها جيد، ثمنها مرتفع
- تالك، شمعات الصوديوم أو المغنيزيوم (%3-1) تزليقها جيد، لكنها غير ذوبابة
- حمض البور و SLS للفوارات النسائية

تصنيع المضغوطات الفوارة:

- الضغط المباشر أو التحثير الجاف
- التحثير الربط التحثير الربط المنفصل للحمض والأساس
- التحثير بالسوائل اللامائية

مراقبة الحثيرات الفوارة:

تجانس الوزن، تجانس المحتوى من المادة الفعالة، ثبات المادة الفعالة، المقاومة الميكانيكية. وبالإضافة للمراقبات الروتينية التي تخضع إليها الحثيرات. حيث يجري على الحثيرات الفوارة جميع المراقبات التي تجري على الحثيرات العاديّة كمية الرطوبة المتبقية بطريقة الوزن الثابت أو كارل فيشر، توزع أبعاد الأجزاء انسياحية الحثيرات وزيادة على ذلك نجري الفحوص التالية:

كمية بلا ماء حمض الفحم المتحرّرة من أجل التتحقق من السير السليم لعملية التحضير، مراقبة زمن الفوران، وطعم محلول الناتج، ورواق محلول الناتج، وحموضة محلول الناتج.

مراقبة المضغوطات الفوارة:

الشكل العياني حيث يطلب من المضغوطات أن تكون ملساء غير ملتصقة بمكابس آلة الضغط. نعيد جميع المراقبات التي تجري على الحثيرات المذكورة سابقاً: زمن الفوران، طعم محلول الناتج، نوعية محلول الناتج، درجة حموضة محلول الناتج (pH 4.5-5.5)، كمية غاز ثاني أوكسيد الكربون المنطقية، إن كمية غاز ثاني أوكسيد الكربون المنطقية من المضغوطات الفوارة مرتبط بطريقة الصناعة المتبعة في تحضير هذه المضغوطات وبالحفظ وطريقته، فلهذا الاختبار أهمية بالغة لأنّه يحدد كمية الزوج الفوار المتبقية وهي بالوقت نفسه مشعر لثبات المحضرات الفوارة.

تغليف المضغوطات الفوارة وتعليقها:

• المضغوطات الفوارة شكل صيدلاني حساس جداً فهي تتأثر كثيراً بالرطوبة الجوية، ويجب أخذ احتياطات خاصة محددة بدقة وحفظها بشروط دقيقة من أجل المحافظة على المواد الفعالة الموجودة بداخلها وعلى صفات محلول الناتج ليلاقي قبولاً من قبل المريض، والصناعة الصيدلانية تغير اهتماماً بالغاً للعبوات التي ستحوي هذه المضغوطات الفوارة أو المواد الحساسة للرطوبة حيث نجم على استعمال عبوات لا تسمح بنفوذ بخار الماء إلى داخلها ووصوله إلى المادة الفعالة.

• تختلف نفوذية المواد المستعملة في صناعة العبوات لبخار الماء من مادة إلى أخرى، فقد أكدت الدراسات أن نفوذية العبوات الأنبوية المصنوعة من البولي إيتيلين والألمينيوم والزجاج لبخار الماء أقل بكثير من نفوذية العبوات الأنبوية المصنوعة من البولي ستيرين أو الكرتون المبرفن. والفاعلية الجيدة للمواد التالية ألمينيوم أو زجاج في صناعة العبوات تمكن من استعمالها المأمون إذ كانت أغطيتها المستعملة محكمة الإغلاق تمنع من نفوذ بخار الماء إلى داخلها وغالباً ما تكون أغطية الأنابيب الزجاجية مصنوعة من المعدن على شكل غطاء ملزن، أما أغطية الأنابيب المصنوعة من الألمنيوم ف تكون مشابهة للسابق أو محفظة بلاستيكية تدخل بالضغط داخل فتحة العبوة أثناء سده بإحكام.

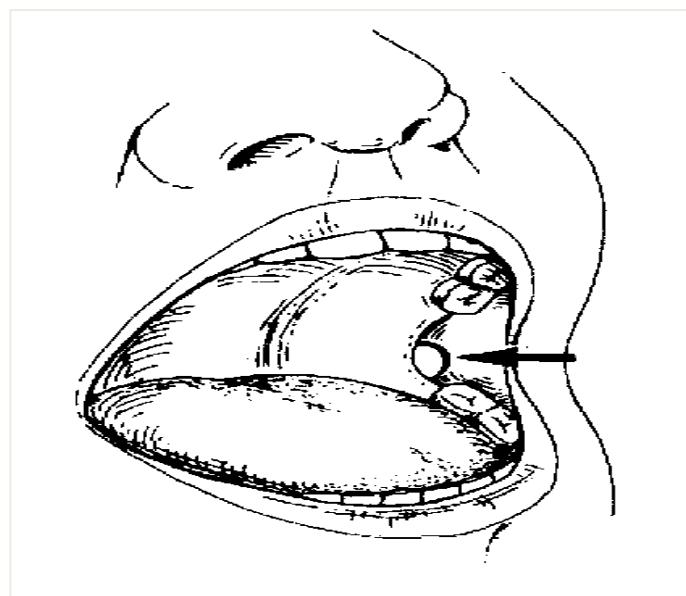
مضغوطات تحت اللسان Sublingual Tablets

صغيرة الحجم ذات شكل عدسوي وسطح ناعم لا يحتوي على زوايا، وذات مسامية عالية. مناسبة للمواد الفعالة التي تتخرّب بفعل العصارات الهضمية، أو سيّئة الامتصاص من الأنفوب الهضمي، أو الحساسة لفعل المرور الكبدي الأول first pass effect وكذلك عندما يطلب التأثير السريع للدواء كما في حالة مضغوطات النتروغليسيرين لمعالجة الذبحة الصدرية.

المضغوطات الشدقية Buccal Tablets (مضغوطات جوف الفم)

هي مضغوطات معدة للتطبيق على الجوف الداخلي للفم (الغشاء المخاطي المبطن للخد) أو تطبيق في المنطقة ما بين الشفة العليا واللثة

لتلتصق على الغشاء المخاطي الذي تطبق عليه وتقوم بتحرير الدواء بشكل بطيء أو سريع. يتم امتصاص الدواء عبر مخاطية الفم ويمر عبر الوريد الوداجي إلى الوريد الأجوف العلوي وهذا يتجنب العصارة المعدية المغوية وكذلك الاستقلاب الكبدي الأول.



المضغوطات المعدة للمضغ Chewable Tablets

تمضغ قبل بلعها للإسراع في الحصول على التأثير الدوائي ولتسهيل أخذ المضغوطة يفضل استعمال السكاكر كسواغات مثل اللاكتوز والسكروز والمانيتول المفكّات ليست ضرورية عموماً، ولكن يمكن استعمال عوامل مفكّة تساعد على سرعة تفكك الحثيرات التي تم بلعها دون تحطيمها.

يجب استعمال مواد مطعمة ومواد رابطة ومواد مزلفة فمثلاً : مضادات الحموضة وبعض الفيتامينات هذه المضغوطات لا تتطلب فحص للنفخة.

مضغوطات سريعة الذوبان Instant Dissolving Tablets

تحضر باستعمال سواغات ذوبان جداً في الماء نحل في الفم خلال أقل من دقيقة اذ تتميّع بعد وضعها على اللسان ويبلع المريض السائل

تحضر بطريقة التجفيف (Lyophilisation) أو الضغط المباشر الخفيف
تصلاح للمسكنات، مضادات الاصهال، مضادات الاقياء، مضادات الحساسية،.....

Hypodermic implantation Tablets

أشكال أسطوانية صغيرة يتم زرعها تحت الجلد بواسطة جهاز زرق خاص غالباً ما تحضر ضمن قالب بوليمر قد يكون متاخراً حيوياً أو غير متاخب وعندها يجب نزعها من الجسم بعد انتهاء المدة اللازمة لتحرير الدواء

يجب أن تتوفر العاقمة المطلقة لهذا الشكل كحلاوات الحقن تحرر المادة الفعالة ببطء لعدة أسابيع تستعمل لاعطاء الهرمونات (أوستراديل، تستوستيرون) وبعض مضادات الحيوية

مضغوطات معدة للاستعمال الخارجي Tablets for external use

-المضغوطات النسائية أو المهبلية Vaginal tablets

ينتشر استعمال هذا النوع من المضغوطات حالياً، بدلاً من البيوض لمعالجة الالتهابات النسائية المختلفة، عند صياغة المضغوطات المهبليّة يجب أن يؤخذ في الحسبان الخصائص التشريحية والفيزيولوجية للمهبل والأوعية الدموية الغزيرة لهذا السطح، وأهمية الإفرازات المهبليّة ودرجة حموضة هذه المفرزات.

يمكن أخذ بعض الأدوية عبر المهبل بقصد حدوث فعل جاهزي وخاصة في حالات النقص الهرموني التي تتجلى باضطرابات الدورة الشهرية أو انقطاع الطمث كمضغوطات البروجسترون المهبليّة.

- لها نوعان : مضغوطات مهبليّة عاديّة ذات تحرر بطيء أو مضغوطات فواره رغوية ذات تحرر سريع
- يجب أن تكون ذات حواف ملساء غير مخرشة

- **مضغوطات تحتوي على مواد دوائية من أجل الاستعمال الخارجي**
حيث يتم حلها في كمية محددة من الماء للحصول على محلول بتركيز معين
أمثلة: غرغرة - غسول مهبلي - غسول أنفي - أذني
يجب أن تكون كل السواغات منحلة في الماء
هناك مضغوطات تستعمل لتعقيم المياه

المراقبة النوعية للمضغوطات Quality Control of Tablets

١- المظهر العام General Appearance

٢- الحجم والشكل Size and shape

- ٣- السماكة Thickness
- ٤- القساوة Hardness
- ٥- الهشاشة Friability
- ٦- تجانس المحتوى من الدواء Drug content uniformity
- ٧- تجانس الوزن Weight uniformity
- ٨- فحص التفتت Disintegration test
- ٩- فحص الانحلال Dissolution test
- ١٠- فحص الثبات Stability test





المحاضرة السادسة:

سواغات المضغوطات

تعريف السواغات:

- ❖ السواغات هي عبارة عن مواد غير فعالة تضاف إلى الشكل الصيدلاني النهائي، وذلك للأغراض التالية:
 - ❖ كسواغ حامل للمادة فعالة في الدواء،
 - ❖ أو لزيادة قبول واستساغة الدواء من قبل المريض كما في المحليات والمنكهات،
 - ❖ كما يمكن استعماله أيضاً لتحسين أو للحصول على خاصية فيزيائية مرغوبة كزيادة وإنقاص اللزوجة أو كمواد مصلبة أو ملنة،
 - ❖ و تستعمل أيضاً السواغات كمواد مثبتة تحافظ على ثباتية الشكل الصيدلاني بالحالة الفيزيائية والكيميائية المرغوبة،
 - ❖ من الممكن أن تكون السواغات مفيدة جداً في عمليات التصنيع الدوائية وفي تسهيل تلك العمليات.

الشروط العامة للسواغات:

- ❖ عدم السمية
 - ❖ عدم التأثير الفيزيولوجي
 - ❖ عدم التناقر مع مكونات الشكل الصيدلاني
 - ❖ ألا تنقص من تأثير المادة الفعالة
 - ❖ ألا تسرع في تخرب المادة الفعالة (وضع سواغ ماص للرطوبة مع مادة فعالة حساسة لها)
 - ❖ أن يكون السواغ مناسباً اقتصادياً
- ضرورة وجود السواغات**
- تسهيل التعامل مع المادة الفعالة
 - تحديد الجرعة الدقيقة

API – Active Pharmaceutical Ingredient

Accurate Drug Dosing

• API يمكن أن تسبب تخريش أو أذية موضعية.

Local irritations or injury

• API يمكن أن يكون لها طعم غير مستساغ.

Unpleasant taste

• API يمكن أن تتفاكل في موضع الاستعمال.

API may be degraded at the site of administration

أهم السواغات المستعملة في تحضير الأشكال الصيدلانية الصلبة

المواد الممدة Diluents

المواد الرابطة Binders

المواد المزلقة ومحسنات الانسيابية Lubricants and Glidants

المواد المفتة Disintegrants

العامل الملمسة	Coating
العامل الحافظة	Preservatives
الملونات	Colorants
المطعمات	Flavours
العامل المبللة	Wetting agents
المواد المضادة للأكسدة	Antioxidants
العامل المضادة للالتصاق	Antiadhesives
المواد الماصة أو الممترة	Adsorbents

دور السواغات في الأشكال الصيدلانية الصلبة

- ▶ تحسين القوام والوزن
- ▶ تحسين الثبات
- ▶ تحسين الانحلالية
- ▶ تعزيز التوافر الحيوي
- ▶ تحسين قبول المريض

سواغات المضغوطات **Tablet Excipients**

معظم المواد الفعالة ضعيفة التماسك وصعبة الضغط مباشرة

الهدف من إضافة السواغات للمواد الفعالة هو إكمال ما ينقصها من ميزات لتصبح قابلة للتماسك والانضغاط وتشكيل مضغوطة بمواصفات جيدة

فالمسحوق أو الحثيرات المراد ضغطها يجب أن تتمتع بالمواصفات التالية:

- أبعاد أجزاء محددة وانسيابية جيدة ← تعبئة محددة ومنتظمة لحرة الضغط
- قابلية جيدة للانضغاط ← مضغوطات ملتحمة ومقاومة للعوامل الفيزيائية التي ستتعرض لها بعد صناعتها
- عدم الالتصاق بالمكابس أو بجدران حرة الضغط ← سطح مستو وأملس
- أن تتفكك المضغوطة الناتجة ضمن الأتبوب الهضمي وتحرر كامل المادة الفعالة

المواد الممدة **Diluents**

عندما تكون كمية المواد الفعالة صغيرة أو صعبة الانضغاط

- ▶ تلعب دور الماء أو الحشوة (Filler) لإيصال المضغوطة إلى الوزن والحجم المناسبين
- ▶ يجب أن يكون الممدد خاملاً واقتصادياً وثابتاً مع الزمن
- ▶ ينبغي استعمال ممددات منحلة بشكل جيد في الماء مع المواد الفعالة ذات الانحلال الضعيف وذلك لتحسين التوافر الحيوي لهذه الأدوية
- ▶ أمثلة: لاكتوز، كربونات الكالسيوم، النشاء، مانيتول

المواد الرابطة **Binders**



وظيفتها ربط جزيئات المساحيق ببعضها البعض وخفض قوة الضغط اللازمة لتشكيل المضغوطه وزيادة مقاومة المضغوطات الميكانيكية.

يمكن أن تستعمل بالحالة الجافة (ضغط مباشر) ولكن غالباً ما تستعمل بشكل محليل مائية أو كحولية اذ تؤمن بذلك توزعاً متجانساً بشكل أكبر وتدلي عملية الربط بمردود أفضل

يمكن تصنيف العوامل الرابطة ضمن ثلاثة مجموعات:

- ١- العوامل الرابطة الجافة
- ٢- العوامل الرابطة المنحلة في الماء
- ٣- العوامل الرابطة التي تذاب في المحلات العضوية

العوامل الرابطة التي تستعمل في الحالة الجافة:

تضاف إلى المساحيق المعدة للضغط مباشرةً عند استعمال تقنية الضغط المباشر اذ تمتاز بقوه ربط كبيرة بحالتها الجافة.

مثال: الأفيسيل (السيلولوز ذو التبلور الدقيق)

Microcrystalline Cellulose (MCC, Avicel)

يصنع بعملية حلمة لمركب α -Cellulose المستحصل من ألياف النباتات، وهو مسحوق أبيض مبلور عديم الطعم والرائحة غير محل بالماء.

العوامل الرابطة المنحلة في الماء:

الصمغ العربي: يستعمل بنسبة ١٠-٢٠% قوة ربطه جيدة، رخيص الثمن ومتوفّر، يحوي خمائر البيبروكسيداز المؤكسدة لذا نلجم إلى غليه للتخلص منها.

صمغ الكثيراء: يستعمل بنسبة ٣-١٠% قوته الرابطة كبيرة ويعطي مضغوطات قاسية لذا يفضل استعماله في تحضير أقراص المص.

هلامة الجيلاتين: تستعمل بنسبة (5-20%) وهي ساخنة إذ يصعب تجانسها مع المسحوق إذا بردت.

هلامة النشا: و تستعمل بنسبة ٥-٢٠%.

البوفيدون PVP: ينحل بسهولة في الوسطين المائي والكحولي ويستعمل بنسبة ٢-١٠% كما يمكن استعماله كعامل رابط بشكله الجاف.

محاليل سكرية (سكروز، غلوکوز، سوربيتول) بتراكيز مختلفة.

العوامل الرابطة التي تذاب في المحلات العضوية:

يمكن إذابة العوامل الرابطة في المحلات العضوية إذا ما كانت مكونات المضغوطه حساسة لوجود الماء المستخدم في تحضير المحاليل الرابطة.

أمثلة:

المشتقات السيلولوزية

cellulose, Hydroxy (Methyl cellulose, Carboxy methyl cellulose, Hydroxy propyl propyl methyl cellulose,...)

مشتقات البولي ايتلن غليکول (PEG 4000, PEG 6000)

بولي فينيل بيروليدون PVP

يمكن استعمال هذه المواد بشكلاً الجاف أيضاً أو على شكل محليل مائي عندما لا تتنافر مكونات الصيغة مع الماء.

ملاحظات:

- إن كمية العامل الرابط المستخدمة لا تتعلق بوزن المضغوط، وإنما تتعلق بسطح المضغوط
- فكلما زادت النعومة زاد السطح النوعي وزادت كمية العامل الرابط اللازمة
- إن نقص العامل الرابط مضغوطات متقلعة وغير مقاومة للكسر
- عجينة هشة متقطعة حثيرات هشة
- عجينة لزجة متتصقة يصعب تحويلها لحثيرات
- إن زيادة العامل الرابط إذ تسد فتحات آلة التحثير، والحثيرات الناتجة بعد التجفيف تكون شديدة القساوة وتحتاج لقوة ضاغطة عالية لتحويلها إلى مضغوطات، والمضغوطات الناتجة تكون بطيئة التفكك

المزلقات

وهي على ثلاثة أنواع بحسب الدور الذي تقوم به:

- ١) تحسين انزلاق المساحيق أو الحثيرات في قمع التغذية وذلك من خلال خفض الاحتكاك بين الأجزاء Glidants، مما يؤدي إلى انتظام تعبئة حجرة الضغط والحصول على مضغوطات متجانسة.
- ٢) خفض التصاق الحثيرات بالمكابس وجدار حجرة الضغط مما يكسب المضغوطه الناتجه مظهراً ناعماً ولاماً Antiadherent
- ٣) خفض الاحتكاك بين الحثيرات، وخفض الاحتكاك بين المضغوطه وجدار حجرة الضغط أثناء لفظ المضغوطه، مما يعطي لفظاً جيداً للمضغوطه ويقلل من استهلاك الآلة Lubricant
- ٤) تضاف المزلقات للحثيرات أو المساحيق قبل الضغط مباشرةً على شكل مساحيق ناعمة جداً توزع على سطح الحثيرات وتغلفها.
- ٥) وتستعمل هذه المواد بنسب قليلة تتراوح بين 0.5-2% من وزن المساحيق أو الحثيرات الجافة المعدة للضغط

من أهم العوامل المحسنة للانزلاق والانسيابية ذكر :

الثالث ويستعمل بنسبة 1-2% من وزن الحثيرات

الإيروزيل (Colloidal Silicon Dioxide "SiO₂") مسحوق عديم الشكل واللون والرائحة، يتمتع بانسيابية جيدة، خفيف جداً، يستعمل كمزيل ومضاد احتكاك في تحضير المضغوطات والمحافظة بنسبة ١٠٠.٥-١٠٠.١% كما يمكن لشماعات المغنيزيوم أن تعزز من إنساب المساحيق وتستعمل بتراكيز أقل من ١% إلى ٢%.

أما مزلقات الضغط (مضادات الالتصاق ومضادات الاحتكاك) فأهمها:

شماعات المغنيزيوم Magnesium stearate

شماعات الكالسيوم Calcium stearate

الغليسيريل أحادي الشماعات Glyceryl monostearate

حمض الشمع Stearic acid

وتحتاج كلها بنسب أقل من ١%



كما يمكن استعمال بعض الزيوت كمزيلات كزيت البارافين والزيوت النباتية المهدرجة والمزيلات ذوبابة في الماء تستعمل مركبات PEG ذات الوزن الجزيئي المرتفع ٤٠٠٠ و ٦٠٠٠ ولوريل سلفات الصوديوم.

إن معظم المزيلات مواد كارهة للماء تقوم بدور مادة عازلة تضعف عملية الربط بين الحثيرات أثناء عملية الضغط وبالتالي تقص من قساوة المضغوطة.

كما أنها تقص من قدرة المضغوطة على التبلل وبالتالي تزيد زمن التفتت أو الانحلال. وتعتبر هذه الآثار السلبية للمزيلات بالكمية المستعملة منها، لذا يجب استعمالها في حدودها الدنيا أي ١% دون.

بالإضافة لذلك فإن طريقة مزج المزيلات مع باقي مكونات المضغوطة وزمن هذا المزج ينبغي أن يؤخذ بعين الاعتبار.

العوامل المفتتة Disintegrating agents

هي المواد التي تسهل وتسرع تحطم أو تفكك المضغوطة بعد تناولها من قبل المريض إلى أجزاء صغيرة من أجل تسريع انحلال المادة الفعالة.

يمكن تصنيف المواد المفتتة حسب آلية عملها إلى ثلاثة مجموعات:

١- مواد تنتج عند تماستها مع الماء وتسهل دخوله إلى داخل المضغوطة مؤدية لتحطيم المضغوطة بسبب زيادة ضغط الانتاج.

أمثلة:

النشاء

صوديوم نشاء غليوكولات

كروس كارميلاز صوديوم CMC CL

كروس بوفيدون PVP CL

٢) مواد تقوم بتوليد غاز عند تماستها مع الماء أو الوسط المعدني (غاز CO_2 عادة) وهذا الصنف من العوامل المفكرة يستعمل في المضغوطات الفوارة.

٣) مواد تساعد على تبلل المضغوطة ودخول الماء إليها عبر المسام السطحية كالعوامل الفعالة على السطح مثل لوريل سلفات الصوديوم وستييل سلفات الصوديوم.

تضاف المواد المفتتة بنسب تراوحت بين ٣-١٠% ويفضل إضافة جزء منها إلى المساحيق أثناء عملية التحثير والجزء الآخر يضاف مع المزيلات في الطور الخارجي.

سواغات أخرى:

الملونات: تضاف من أجل تحسين الشكل النهائي للمضغوطة أو من أجل تمييز المضغوطات المتشابهة مع بعضها البعض والحاوية على مواد فعالة مختلفة أو مضغوطات المادة الفعالة نفسها والحاوية على تراكيز مختلفة من هذه المادة. و يجب الانتباه إلى تجانس توزيع الملون و نوعه و عدم تناقضه مع مكونات المضغوطة.

تضاف الملونات على شكل محلول (مع محلول الرباط) وإذا كان الملون غير ذائب فإنه يضاف إلى مزيج المساحيق

مشاكل الملونات

- تعيق معايرة المادة الفعالة في المنتج النهائي



- قد يكون لها تأثير سمي أحياناً
 - يمكن أن تكتسب المضغوطات لوناً غير متجانس أحياناً بسبب هجرة الملون أثناء التجفيف
 - يمكن إضافة بعض المطعومات (طعم البرتقال أو الفريز مثلاً) أو المحليات الصناعية (السكارين أو الأسبارتام) إلى المضغوطات لإعطاء المذاق الجيد أو لتعطية مذاق سيء.

لتحسين الطعم المزدوج للمنتج يستعمل نكهة النعنع أو الكرز أو الناسون.

لتحسين الطعم المالح للمنتج نستعمل نكمة **الخوخ** أو **المشمش** أو **العقرة** (سوبر).

لتحسين الطعم الحامض، للمنتج نستعماً نكمة توت العلبة أو العرقة، سوسن.

وهي المنتجات شديدة الحلاوة يمكننا استخدام زكمة الفانيليا

Adsorbents

Adsorbents المواد الماصة او الممترة

تستعمل لتحضير مضغوطات تحتوي على مواد زيتية أو خلاصات سائلة حيث تمتاز بقدرتها على امتصاص هذه السوائل عند مزجها معها ومن ثم يصبح بالإمكان تحثيرها وضغطها أمثلة: Avicel, Kaolin, magnesium carbonate, silica

Wetting Agents مواد مبللة

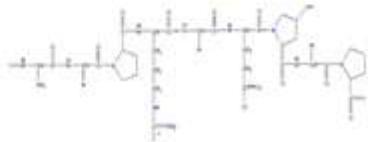
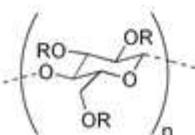
تضاف عندما تكون المواد الفعالة كارهة للماء وضعيفة الذوبان به (العوامل الفعالة على السطح مثل توين ٨٠ وصوديوم لوريل سلفات).

Coatings مواد التأسيس



Coatings

مواد التلبيس



$R = H$ or CH_3 or $CH_2CH(OH)CH_3$

Gelatin

Hydroxypropylmethylcellulose

- Most coated tablets are coated with hydroxypropylcellulose
 - Capsules are coated with gelatin

NATURE OF CAPSULE SHELL

Gelatin

Water

Opacifying agents

Plasticizer

Preservatives

المكونات الرئيسية للفيلم

The film coating basic ingredients

❖ Cellulosics : السليوزية

* Hydroxy propyl methyl cellulose HPMC
(HPMC Pthalate EC)

* Hydroxy propyl cellulose (klucel)

* Hydroxy ethyl cellulose (natrosol)

* Methyl cellulose

Cellulose Acetate Phthalate (EC)

❖ Vinyls : مركبات الفينيل

* Poly vinyl pyrrolidone (kolidone - pvp)

* Poly vinyl alcohol (kollicoat)

* Poly vinyl acetate

* Polyvinyl Acetate Pthalate (EC)

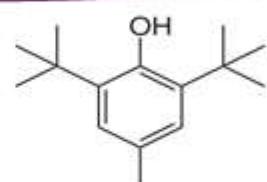
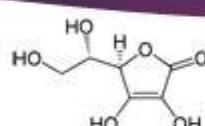
❖ Acrylic Derivatives المشتقات الأكريلية

التبسيس السكري صيغة معلق نموذجي للتبسيس الأولي

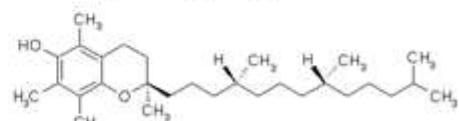
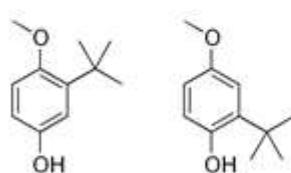
النسبة المئوية%	المادة
٢٠	كربونات الكالسيوم
١	ثاني أوكسيد التيتانيوم
١٢	تالك
٤٠	سكاروز
٢	صمغ عربي
٢٥	ماء مقطر

مضادات الأكسدة

Antioxidants



Butylated hydroxytoluene



المواد الحافظة Preservatives

E number	chemical compound
E200 – E203	<u>sorbic acid</u> , <u>sodium sorbate</u> and <u>sorbates</u>
E210 – E213	<u>benzoic acid</u> , <u>sodium benzoate</u> and <u>benzoates</u>
E214 – E219	<u>hydroxybenzoate</u> and <u>derivatives</u>

المحاضرة السابعة:

تلبيس الأقراص

Tablets Coating

التلبيس: تطبيق غلاف خارجي (طبقة أو أكثر) على القرص أو المضغوطة لإعطاء خواصاً إضافية للمضغوطة. يحوي هذا الغلاف مواداً مختلفة مثل البوليمرات، الصموغ، السكر، الملدّنات، الشموع، الملونات الغذائية الدوائية C & FD، المنكهات أحياناً، مواد دوائية أحياناً. تضاف المواد المستخدمة في التلبيس إما على شكل محاليل أو على شكل معلقات، يتبع المحلول فيها تحت شروط معينة.

أنواع التلبيس

Types of tablet coating

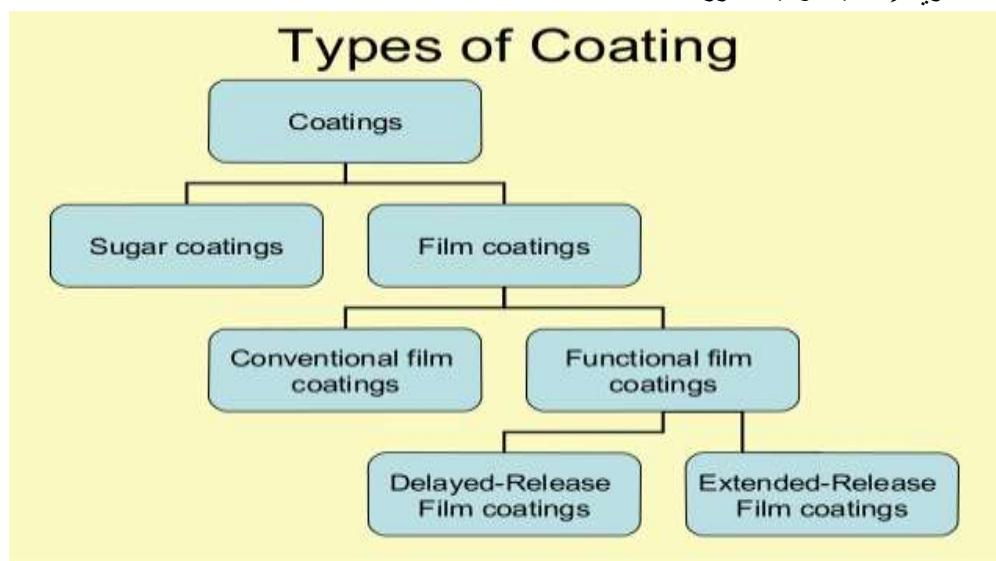
The general methods involved in coating tablets are as follows:

- 1) sugar coating tablets التلبيس السكري
- 2) film-coating tablets التلبيس بالفيلم
- 3) fluid-bed or air suspension coating التلبيس بالسرير الهوائي أو تلبيس المعلق الهوائي
- 4) compression coating التلبيس بالضغط



التلبيس السكري: يتم بتطبيق شرابات سكرية تتخللها عملية تجفيف لهذا الشراب بعد توزيعه بشكل متجانس على المضغوطات مما يؤدي إلى تكوين غلاف سكري ناتجة لتبخر السكر أثناء عملية التجفيف.

التلبيس بالطبقة الرقيقة: يتم بتوزيع محلول البلمرات على نواة بشكل متجانس وتبخيره، وتتميز هذه الطريقة عن التلبيس السكري بإمكانية توجيه تحرر المادة الفعالة.



أسباب تلبيس الأقراص أو المضغوطات

1) to protect the medicinal agent against destructive exposure to air, light and/or humidity, Stability improvement;

حماية المادة الدوائية من التعرض للعوامل الجوية الهواء/ الرطوبة/الضوء، تحسين الثبات.

2) to mask the taste of the drug;

إخفاء أو تغطية طعم أو رائحة الدواء أو السواغ غير المرغوبين.

3) to provide special characteristics of drug releas (Enteric, Sustained release);

تأمين خصائص معينة لتحرير الدواء (تلبيس معوي، تحرر مدید).

4) to provide aesthetics or distinction to the product;

إعطاء جمالية معينة أو نفريق أو تمييز للمنتج أو لعياراته.

5) patient's compliance;

تحسين قبول المريض

التلبيس السكري

يمكن تلبيس المضغوطات بطبقة سكرية ملونة أو غير ملونة ذواقة في الماء وتحل بسرعة في المعدة بعد انتباج الطبقة السكرية التي تحمي المادة الدوائية من تأثير العوامل المحيطة وتستر الطعم والرائحة غير المرغوبين، كما تحسن من مظهر المضغوطة وتمكن من طباعة معلومات المصنع عليها.

يؤمن التلبيس السكري مجموعة من المزايا تشمل: العزل، ستر الطعم، تحسين المظهر والتلوين وتحسين قبول المريض للمنتج.

إلا أنه في الوقت نفسه يحتاج إلى وقت طويل ويسبب زيادة كبيرة في حجم وزن وقساوة المضغوطات، إضافة إلى أنه يحتاج إلى خبرة في التصنيع.

الاختلافات بين التلبيس السكري والتلبيس بالفيلم

التلبيس بالفيلم	التلبيس السكري	وجوه الاختلاف
يحافظ على الحافة، أقل لمعاناً	دائرة، لامعة	الشكل
% ٣-٢	% ٥٠ - ٣٠	ازدياد الوزن بسبب التلبيس
ممكن	غير ممكن	وضع لون أو حز
حببات، محافظ دقيقة، أجزاء دقيقة، حثيرات	مضغوطات فقط	إمكانية تغليف أشكال صيدلانية أخرى
مرحلة واحدة	٥ أو ٦ مراحل	مراحل التلبيس
٤-١.٥ ساعه	٨ ساعات	مدة عملية التلبيس

لم يعد التلبيس السكري متداولاً في المنتجات الحديثة بسبب تفضيل التلبيس بالفيلم للأسباب السابقة.

Raw Materials for Sugar Coating

Sugar & it's Substituents: Glucose, lactose, isomalt, sugar alcohols

Binders: Acacia, gelatin, PVP

Coloring agents: Water soluble (dyes), water insoluble (lakes)

Anti- Adherents: Talcum, colloidal silica

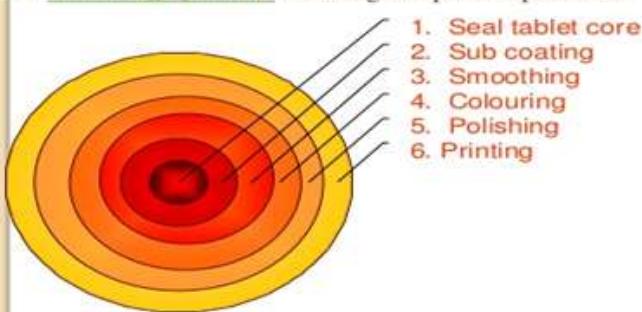
Fillers: CaCO_3 , CaSO_4 , starch, talcum, TiO_2

Polishing Agents: beeswax, carnauba wax, paraffin

Other agents: Flavouring agents, surfactants

Sugar coating

- Traditionally sugar coatings formed the bulk of coated tablets but today film coatings are the more modern technology in tablet coating.
- Description of tablets:** Smooth, rounded and polished to a high gloss.
- Process:** Multistage process involving 6 separate operations.



مراحل التلبيس السكري

١- العزل/Water proofing

قبل تطبيق أي شراب سكري على سطح المضغوطة يجب تطبيق طبقة أو عدة طبقات من مادة تعمل ك حاجز ضد الرطوبة وتقسي سطح المضغوطة (النواة) مما يخفف من عوامل الاحتكاك وفقدان أجزاء من المضغوطة أثناء دوران وعاء التلبيس.

المواد المستخدمة في العزل:

بوليمرات ومواد مشكلة للفيلم غير ذابة في الماء، تحل في محل عضوي سلولوز أسيتات فتالات، هيدروكسي بروبيل متيل سلولوز، هيدروكسي بروبيل سلولوز، شيللاك، بولي فينيل أسيتات فتالات.

تزيد هذه المرحلة ٣-٢% من وزن المضغوطة.

٢- التلبيس الأولي Subcoating

تتضمن هذه المرحلة البناء السريع اللازم لتدوير حواف المضغوطة وزيادة وزن المضغوطة، وهي تعتبر أساساً لعملية التعيم والتلوين.

هناك طريقتان أساسيتان للتلبيس الأولي:

١-تطبيق محلول أساسه صمغ يتباع بالتعفير بمسحوق ثم التجفيف. تعاد العملية حتى الوصول إلى الشكل المناسب للمضغوطة.

٢-تطبيق معلق لمسحوق في محلول صمغي سكري متبع بالتجفيف.
درجة الحرارة $50^{\circ} - 70^{\circ}$ م لمرحلة التلبيس الأولي.

المحلول الرابط النموذجي للتلبيس الأولي

النسبة المئوية%	النسبة المئوية%	المادة
٣.٣	٦	جيلاتين
٨.٧	٨	صمغ عربي
٥٥.٣	٤٥	سكاروز
حتى ١٠٠ غ	حتى ١٠٠ غ	ماء

المساحيق المعفرة النموذجية للتلبيس الأولي

النسبة المئوية%	النسبة المئوية%	المادة
---	٤٠	كربونات الكالسيوم
١	٥	ثاني أوكسيد التيتانيوم
٦١	٢٥	تالك
٣٨	٢٨	سكاروز
---	٢	صمغ عربي

صيغة معلق نموذجي للتلبيس الأولي

النسبة المئوية%	المادة
٢٠	كربونات الكالسيوم
١	ثاني أوكسيد التيتانيوم
١٢	تالك
٤٠	سكاروز
٢	صمغ عربي
٢٥	ماء مقطر

٣- **التنعيم :SMOOTHING**

تؤمن هذه العملية تتعيم سطح المضغوطة وملء الفراغات غير المنتظمة الحاصلة أثناء مرحلة التثبيس الأولى، كما أنها تزيد من حجم المضغوطة إلى الأبعاد المحددة لها في حال كان السطح من عملية التثبيس الأولى خشناً. يفضل استخدام معلق يحوي مواد صلبة لتسريع عملية بناء للفراغات.

يستخدم معلق شراب بسيط ٦٠-٧٠٪ يحوي نشاء وجيالتين وصمغ عربى ومعتمات عند الضرورة.

٤- **التلويين :Colouring**

تؤمن هذه العملية إعطاء لون للمضغوطة (ملون ذواب في الماء أو أحد أكسيد الحديد الأصفر أو الأحمر أو مزيج منهما)، وتم بتطبيق متكرر لمحظول الشراب البسيط ٦٠-٧٠٪ يحوي اللون الأساسي مع ثاني أوكسيد التيتانيوم.

درجة الحرارة ٥٥ ٠ م للتنعيم والتلوين.

٥- **التلبيع :Polishing**

تؤمن هذه العملية إعطاء لمعان للمضغوطة الملبيسة سكريأ، وتم بإضافة الشموع (شمع الخرنوبا، شمع البارافين، شمع العسل) بشكل قطع إلى وعاء التثبيس الحاوي على المضغوطات الملبيسة سكريأ، أو محلول الشموع في محل عضوي مناسب.

٦- **الطباعة :Printing**

تؤمن هذه العملية إعطاء ذاتية أو تمييز للمضغوطة بطباعة العيار أو اللوغو على سطح المضغوطة. shellac, alcohol, pigment, lecithin, antifoam and other organic solvents.

تقنيات التثبيس :

تطبيق مواد التثبيس على القرص النواة مع استخدام متزامن لهواء ساخن لتسهيل وتسريع تبخر محل.

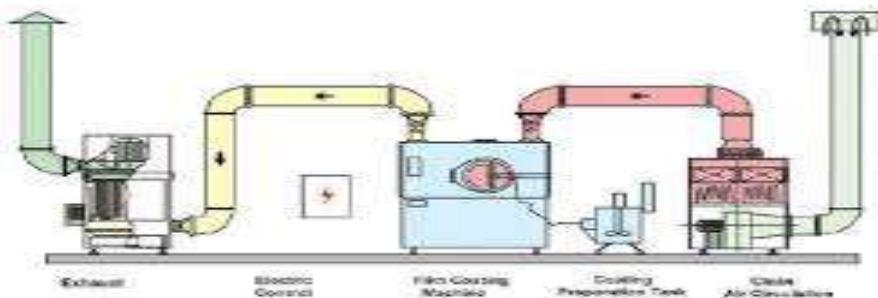
وعاء التثبيس



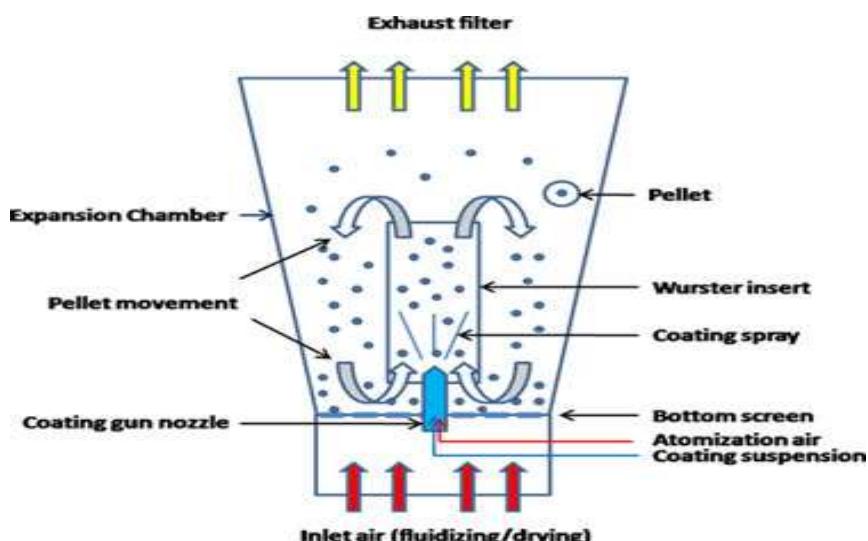
السكري الآلي التثبيس

تدور المضغوطات ضمن مسارات ثابتة و بدوران خفيف. يخلط سائل التلبيس في البرميل و ترش مادة التلبيس على المضغوطات بواسطة مراذات في المدخل في غضون ذلك يسحب الهواء الساخن والمنقى بدرجة عالية عبر أنابيب التوزيع في مركز الاسطوانة ويتدفق إلى المضغوطات.

الهواء الساخن النظيف المزود بواسطة حجرة النفث، ينفث من المروحة إلى الأسفل وبهذا يجف سائل التلبيس عبر سطح المضغوطات بسرعة وتشكل طبقة التلبيس بشكل طبقة ناعمة و رقيقة.



التلبيس بالسرير الهوائي أو تلبيس المعلق الهوائي **fluid-bed or air suspension coating**



عيوب المضغوطات الملبسة سكريأ

Sugar Coated Tablets Defects

١- تفاوت اللون Colour Variation

السبب:

- منح غير كاف
- الرذ غير المتجانس
- عدم كفاية مرحلة التلبيس
- عدم تجانس سطح التلبيس الأولى

الحلول:

- استخدام ملونات بشكل Lakes
- استخدام شروط تجفيف خفيفة.

٢- تأثير قشرة البرتقال Orange peel Effect

السبب:

- ارتفاع ضغط وسرعة الرذ
- التجفيف السريع
- ارتفاع لزوجة المحلول

الحلول:

- تمديد محلول سائل التأبيس
- ضبط عملية التجفيف.

3- الالتصاق والالتقاط Sticking & Picking

السبب:

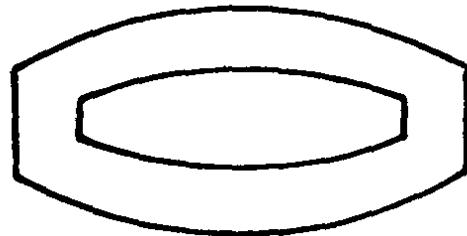
- زيادة سرعة تطبيق سائل التأبيس
- التجفيف غير الكافي

الحلول:

- استخدام شروط تجفيف مثلثي وفعالة
- زيادة درجة حرارة الهواء الداخل
- تخفيض سرعة تطبيق سائل التأبيس عن طريق زيادة لزوجة محلول التأبيس

PRESS COATING التأبيس بالضغط

تتضمن هذه العملية ضغط المادة المحثرة حول نواة جاهزة، باستخدام آلة الضغط نفسها التي ضغطت النواة.



سبب استخدام التأبيس بالضغط

تطبيق طبقة أو أكثر حول المضغوطة النواة، يمكن أن تحوي الطبقة مادة دوائية أخرى متنافرة مع المادة الموجودة في النواة، ولمنع تماسمها يمكن تطبيق طبقة تفصل بينهما (غلاف فاصل خامل بين النواة والغلاف) لضمان عدم التناصر.

أو من أجل الحصول على مضغوطات مديدة التحرر.

FUNCTIONAL COATINGS تأبيس وظيفي

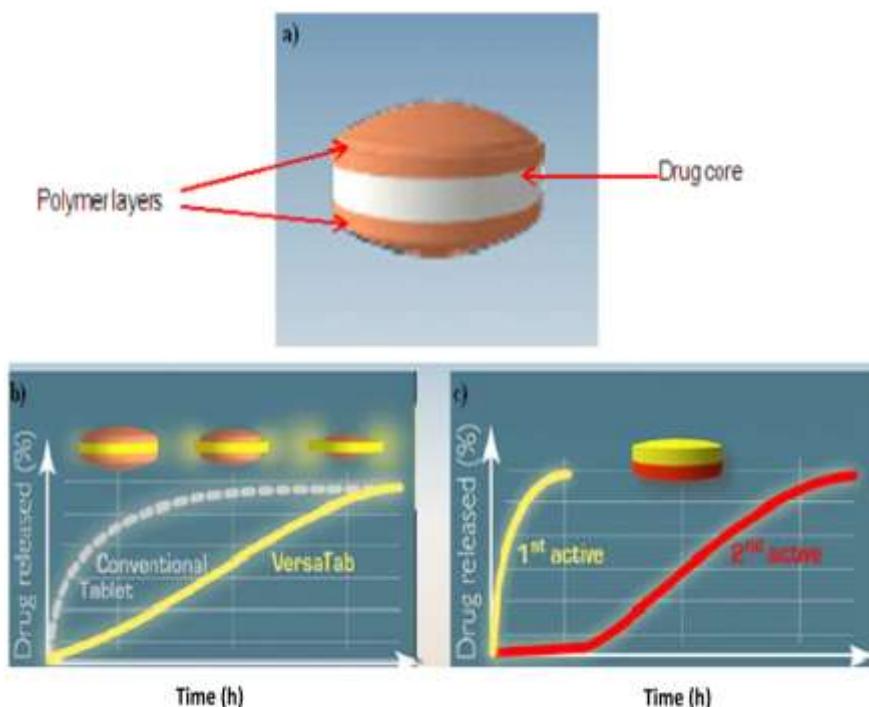
تأبيس معوي أو متاخر التحرر

Enteric-Coating or

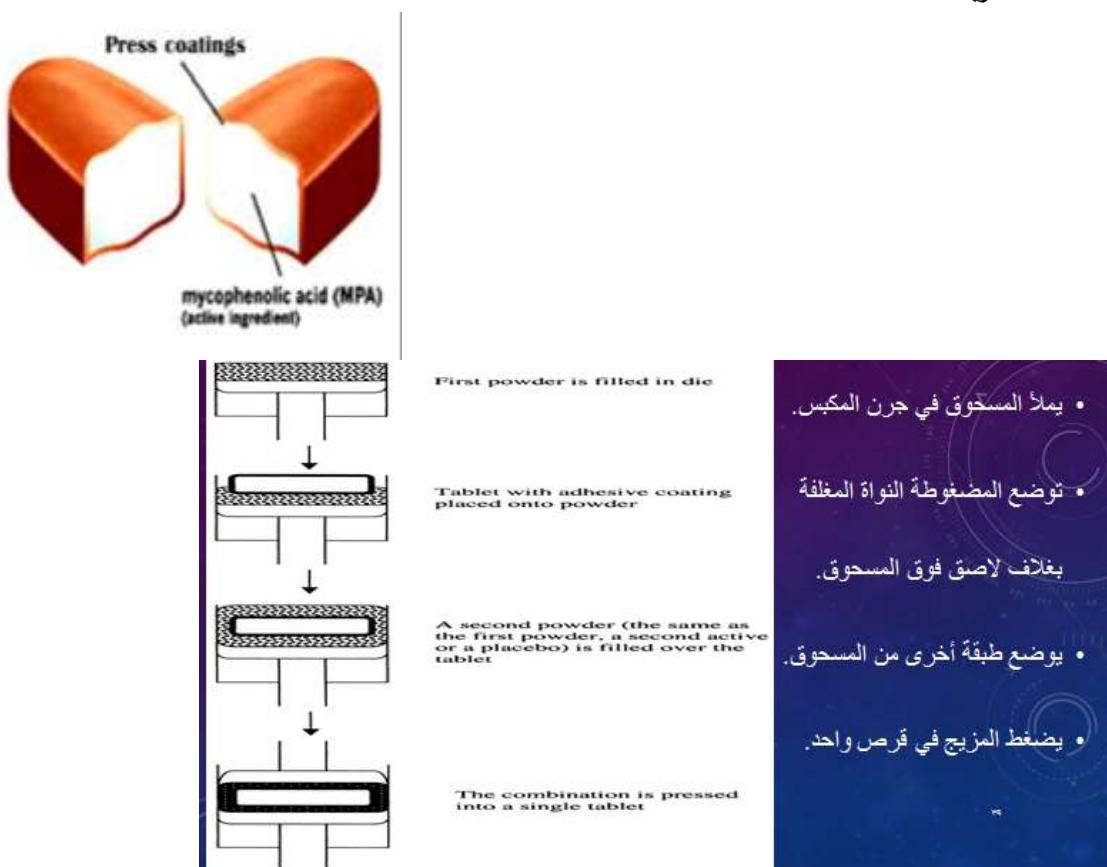
Delayed Release

تأبيس مضبوط التحرر

Controlled-release coatings



البلمرات المستخدمة في التلبيس بالضغط
مشتقات السلولوز غير المنحلة في الماء
إيتيل سلولوز
مشتقات الأكريلات



المحاضرة الثامنة:

تلييس المضغوطات بالفيلم

THE TABLETS COATING



التلييس بالفيلم

التلييس السكري

ميزات التلييس بالفيلم أو الطبقة الرقيقة

- حماية مرتفعة للمادة الفعالة المغلفة تجاه العوامل الخارجية المخربة من رطوبة وضوء وأكسجين
- تخفيض كلفة التلييس بسبب قلة المادة الملبوسة و توفير عبوات و مواد تعبئة
- متقدمة سهلة و سريعة يمكن جعلها آلية بسهولة و تؤدي إلى اختصار الحاجة للعمال
- اختلاف شكل النوى الملبوسة و أبعادها (حثيرات ، مضغوطة ، مساحيق)
- استعمال المذيبات العضوية يسمح بتلييس المواد الحساسة جداً للماء دون أي خطر

أهداف التلييس بالفيلم

- ١-تحسين الشكل النهائي للمضغوطة
- ٢-إعطاء لون للمضغوطة (تحسين قبول المريض والتفريق بين العيارات)
(metoprolol 50mg is red & 100 mg is white)
- ٣-الحماية ضد الرطوبة، الضوء، الأوكسجين
Moisture (Augmentin Tablets–Amoxicillin/Clavulanic Acid)
- ٤-إخفاء الطعم أو الرائحة غير المرغوبين
Light (Nefidipine Tablets)
- Oxidation of the drug substance(methyl dopa)
- ٥-تأمين خصائص معينة لتحرر المادة (تحرر معوي، تحرر مديد)
(Ciprofloxacin HCl –Vita B1)
- Enteric Coating (Diclofenac Na)
- Sustained Release SR (Theophylline)

- مراحل التثبيس:

تطبيق سائل التثبيس على السرير المتحرك للمضغوطات مع الاستعمال المتزامن للهواء الساخن لتسهيل تبخر الملح.

- يمكن تمييز ثلاثة أطوار:

- ١ - محلول من المادة المشكّلة للفيلم والمكونات الأخرى ضمن مذيب عضوي.
- ٢ - مرحلة تبخر المحلول وتشكل الهلامة **Organogel**
- ٣ - الطور الصلب **Phase Solid**

المضغوطات معدلة التحرر

Modified-Release Tablets

١- تحرر آني **Immediate Release** (يتحرر الدواء خلال ٣٠ - ٦٠ دقيقة)

٢- تحرر معدل **Modified Release** (يتحرر الدواء بشكل متاخر أو على فترة مطولة أو بشكل مهند إلى عضو معين في الجسم)

- مضغوطات مطولة التأثير **Prolonged Release**

أي ان الدواء يتحرر على مدة طويلة وهو غير ثابت مع الزمن، تارة ينقص ونارة يزيد، ولكنه يبقى مدة طويلة (**Extended-Release ER, XR, XL**)، (**LA-Long Acting**)

- مضغوطات مضبوطة التحرر **Controlled Release**
تحرر الدواء بسرعة محددة وخلال زمن محدد.

• مضغوطات ذات تأثير مؤخر **Enteric Release** أو **Delayed Release**

يبدأ التحرر في الأمعاء، حيث انه هناك فاصل بين إعطاء الدواء وتحرره وهو زمن الإنفراغ المعدني **Gastric Emptying**

• التحرر المهدف **Targeted Release**

تحرر الدواء مباشرة في جزء محدد من الجسم، تهديف نحو الكولون **Colon Targeting**

مضغوطات مديدة التحرر

Sustained Release

تسمح بالتحرر المستمر للدواء خلال فترة زمنية ممتدة بعد تطبيق جرعة مفردة.

حيث تحرر جزء من الدواء مباشرة ومن ثم يتحرر الجزء المتبقى ببطء وبشكل مديد ولكن ليس ثابتاً.

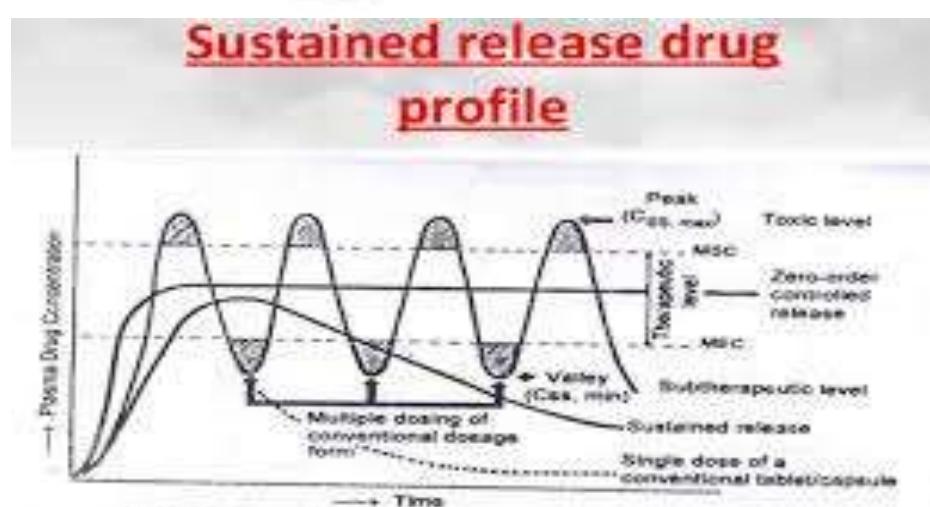
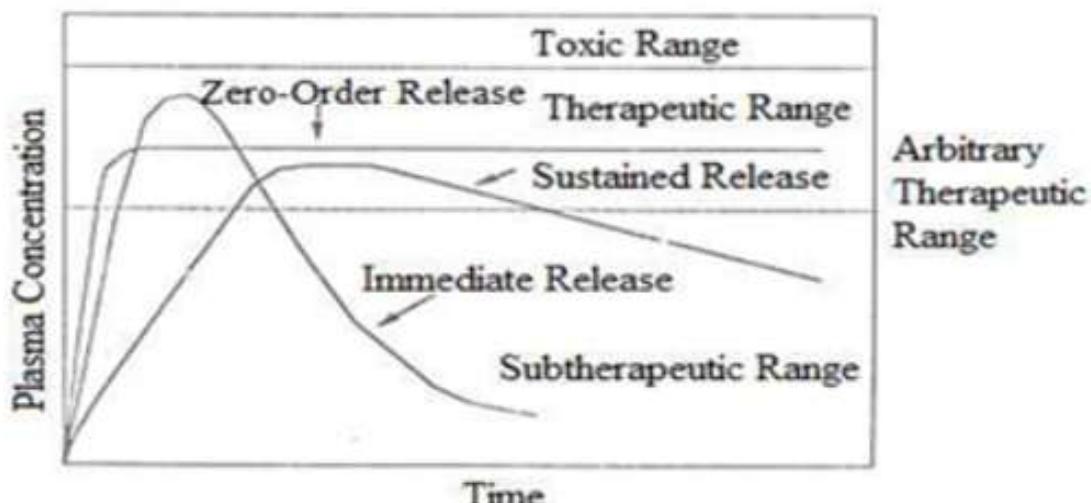
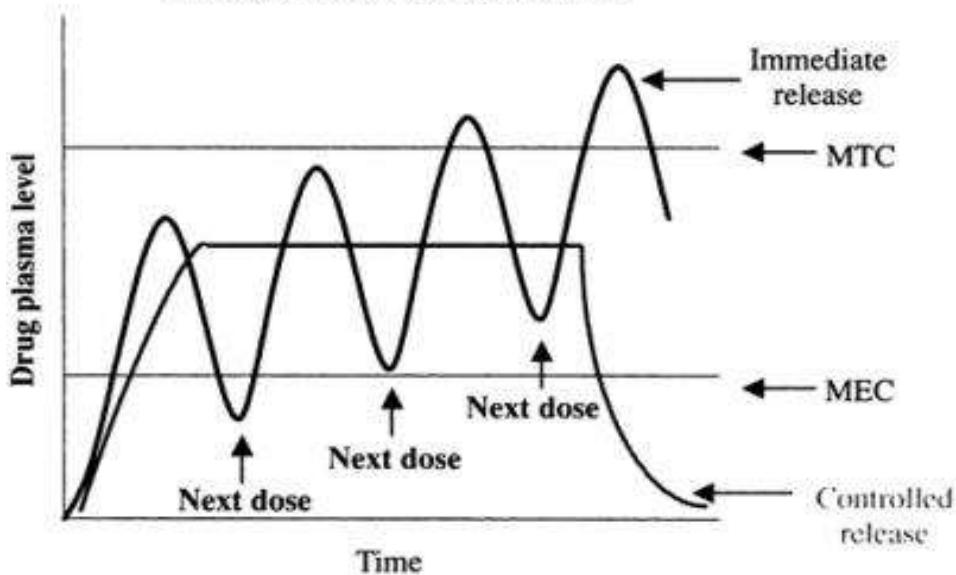


Fig. 15.1 A hypothetical plasma concentration-time profile from conventional multiple dosing and single doses of sustained and controlled delivery formulations

Immediate versus controlled release



ميزات المضغوطات مددة التحرر

- تحسين مطاعمة المريض للعلاج من خلال إنفاص عدد الجرعات والحفاظ على التركيز اللازم العلاجي للدواء لأطول فترة ممكنة.
- التحكم بتحرر المادة الدوائية وإطالة زمن التحرر.
- إنفاص حدوث التأثيرات الجانبية الملاحظة مع الأشكال التقليدية، مثل على ذلك انخفاض الضغط عند مرضى ارتفاع الضغط الشرياني المعالجين بالنيفديبيين (خافض ضغط من زمرة حاصرات قنوات الكالسيوم) ذي التحرر السريع. لذا فإن استخدام منتجات التحرر المديد يسمح بتجنب التركيز البديي العالى في الدم الذى يسبب رد فعل مفاجئ في ضغط الدم وفي منعكس تسرع القلب.
- القليل من تذبذب التركيز اللازم العلاجية الملاحظة عند تطبيق الأشكال التقليدية والذي يعرض المريض أحياناً إلى تأثيرات جانبية ضارة من الدواء. فقد تصل التركيز إلى مستويات عالية جداً أحياناً أو أقل من المستوى العلاجي في أحياناً أخرى.
- تقليل الكلفة الإجمالية للعلاج.

مساوئ المضغوطات مددة التحرر

- يمكن أن يكون هنالك صعوبة في التنبؤ بالعلاقة بين الدراسة في الجسم الحي *In-vitro* والدراسة في الزجاج *In-vivo*.
- خطر احتمال حدوث فرط الجرعة بسبب وجود كمية أكبر من الدواء في هذه الأشكال.
- تأثير فترة تحرر الدواء الفعالة بزمن البقاء في القناة المعدية المغوية.

المكونات الرئيسية للفيلم The film coating basic ingredients

البلمرات المستخدمة في التثبيس بالفيлизم

Polymers Used in Film-Coating Formulations

❖ Cellulosics : السلولوزية :

*Hydroxy propyl methyl cellulose HPMC
(HPMC Pthalate EC)

*Hydroxy propyl cellulose (klucel)

*Hydroxy ethyl cellulose (natrosol)
*Methyl cellulose

Cellulose Acetate Pthalate (EC)

❖ Vinyls : مركبات الفينيل :

*Poly vinyl pyrrolidone (kolidone – pvp)
*Poly vinyl alcohol (kollicoat)

*Poly vinyl acetate

Polyvinyl Acetate Pthalate (EC)

❖ Acrylic Derivatives المشتقات الأكريلية

المشتقات السلولوزية

وتقسم بدورها إلى: مولدات أفلام معدية و أخرى معوية
مولدات أفلام معدية: مولدات الأفلام الذوبابة في المعدة هيدروكسي بروبيل سيللوز ، ذواب في الماء ، الأفلام الناتجة عنه شفافة و خواصها الميكانيكية جيدة و ذوبانها في الماء جيد و نفوذيتها لبخار الماء قليلة و مقاومة للصدمات و مرنة.

HPMC: هيدروكسي بروبيل متيل سيللوز ، ذواب في الماء البارد و الأغوال ، إن وجود جذر الهيدروكسي بروبيل ويؤمن الحصول على مشتقات ذوبابة بالمذيبات العضوية مع المحافظة على ذوبانها الجيد بالماء، لا تستعمل معه مادة ملدنة لأن تلدينه داخلي حاصل من بنيته المذكورة و التي تؤدي إلى تباعد أجزاء الذرة عن بعضها، يمكن مزجه مع مولدات أفلام أخرى مثل EC.HPMCP مما يؤدي إلى زيادة زمن ذوبانه و خفض نفوذيته لبخار الماء مولدات الأفلام المقاومة لعصارة المعدة: السيللوز أسيتات فتالات، يذوب بدرجة حموضة $pH=6.5$ إذ يذوب في الأمعاء بسهولة، قليل اللدانة وقابل للكسر لذا يحتاج استعماله لإضافة نسبة عالية من الملدنس حتى ٣٠% HPMCP فتالات هيدروكسي بروبيل متيل سيللوز تذوب بدرجة حموضة $pH=5-5.5$ ، بخلاف CAP فإن CAP استعماله لا يتطلب إضافة مواد ملدنة بسبب لدانته الكافية.

• المشتقات الفينيلية Vinyl Derivative

بولي فينيل أستيرات: توجد في التجارة على شكل محاليل مختلفة و أكثرها استعمالاً هو CAP ذو وزن ذري منخفض ويشكل فيماً ذا مقاومة جيدة و قد يضاف أحياناً إلى RHODOPAS M 60 A في التثبيس المعوي.

البولي فنيل بيروليدون PVP: يستعمل كعامل معلق في المعلقات و رابط في المضغوطات و عامل ملبس جيد يعطي أفلاماً شفافة و قابلة للكسر و له قدرة التصاق جيدة على النواة الملمسة لكنه يمتص الرطوبة مما حد من استعماله.

المشتقات الأكريلية: Acrylic Derivative

The Eudraget polymer:

Mathacrylic Acid Polymers

تسمح بالحصول على مشتقات مختلفة البنية تؤدي إلى حب الماء أو الذوبان به حسب حموضة الوسط والأفلام الناتجة تكون لامعة و شفافة و يجب استعمال كمية مناسبة من الملدنس لأن هذه المواد تبدي قابلية للكسر و تقسم إلى ثلاثة أنواع:

البلمرات سالية التشرد Edragit L, Edragit S: وهي غير ذوبابة في الأوساط الحامضة فالإدراجيت L يذوب في وسط $pH=6$ و الإدراجيت S $pH=7$ ، وبالتالي يمكن استعمالهما في التثبيس المعوي و ذلك بعد إضافة ملدن. و توجد في التجارة على شكل معلق مائي Eudragit L30D,Eudragit S30D اللذين يستعملان في التثبيس المعوي.

• البلمرات متشردة إيجابياً Eudragit E: الذوب في الأوساط الحمضية وغير ذواب في الأوساط المعتدلة و يسمح بالحصول على فيلم سريع الذوبان في الوسط المعدي.



البلمرات المعدلة **Eudragit RS, Eudragit LS** : لا يتأثر هذان المركبان بتغير درجة حموضة الوسط، حيث تستخدم في صياغة شكل صيدلاني مطول التأثير ، حيث أن نفوذية الفيلم للماء تعتمد على نسبة احتوائه على المجموعات الهيدروفيلية.

٢- الملدّنات plasticizers

• لجعل الفيلم أكثر مرونة.

(P.E.G 6000, Propylene Glycol, Glycerin, TRi ACETINE)

٣- الملونات pigments

٤- Tio2 , talc (fillers powder reduce the liquid total volume & coating time , plus it's useful as a light protective agent)

٥- Red & yellow iron oxide

٦- Sun set yellow lake

٧- Qinoline yellow w.s

٤- المحلّات Solvents

١- organic coating :

Ethanol- isopropanol- acetone- Dichloromethane.

٢- aqueous coating:

Water

The film coating advance

Good bye to organic coating & hello to ready aqueous dispersion systems :

Opadry from colorcon company:

١- opadry

٢- p.v.a+tio2+PEG4000+colorant

plus water , mix then start .as a regular coating.

عيوب المضغوطات الملبدة بالفيلم

١- ظهور غطاء Capping

انفصال جزئي أو كلي أعلى أو أسفل المضغوط (نتيجة وجود هواء في مادة الحثيرات).

٢- الفصل إلى صفائح رقيقة Lamination

انفصال المضغوط إلى عدة طبقات (نتيجة وجود هواء في مادة الحثيرات).

٣- تشقق المضغوطة Cracking

ظهور تشققات على سطح المضغوط (عدم كفاية الملدّن)

٤- انفصال قطع وتكسر أطراف المضغوطه. Chipping



PICKING AND STICKING



TWINNING



ORANGE PEEL



CAPPING & LAMINATION

الفحوص الطبقية على المضغوطات المليسة

• فحص تجانس الوزن Weight Uniformity

إذا كان الوزن الوسطي للمضغوطات أقل من $80 \text{ ملغ} \pm 10\%$ يسمح بانحراف معياري قدره $\pm 10\%$
إذا كان الوزن الوسطي للمضغوطات بين $80 - 250 \text{ ملغ} \pm 7.5\%$ يسمح بانحراف معياري $\pm 7.5\%$
إذا كان الوزن الوسطي للمضغوطات أكبر من $250 \text{ ملغ} \pm 5\%$ يسمح بانحراف معياري $\pm 5\%$

• فحص المظهر الخارجي أو الفحص العياني Description

الشكل | اللون | السماك | القطر - تجانس أشكال المضغوطات مع بعضها (أي أن جميع المضغوطات المنتجة تملك شكلًا ولونًا متشابهًا وتكون سليمة وخالية من العيوب وصالحة للاستخدام).

• فحص سماكة الفيلم Film thickness

إجراء مقطع عرضي للمضغوطة وقياس سماكة الفيلم مجهرياً.

• القساوة Hardness or Resistance to crushing

وهي تقادس بجهاز خاص دستوري تعرف بأنها الضغط أو القوة المطبقة على 1 سم^2 من سطح المضغوطة واحدتها كغ/سم 2 .

تتراوح عادةً قيم القساوة للمضغوطات العادي من $3.5 - 4 \text{ كغ/سم}^2$.

والمضغوطات المعدة للتأليس $4 - 5.5 \text{ كغ/سم}^2$ حيث تكون أعلى لأنها ستقاوم مراحل تصنيعية أكثر من العادي.

تختلف القساوة حسب العوامل المختلفة مثل طبيعة المواد الداخلة في التحضير Formula أو طريقة التحضير.

• فحص الهاشمية Friability Test

تقاس بواسطة جهاز خاص وهو يملك مواصفات دستورية يدور بسرعة معينة وويملك أبعاد وشفرات ثابتة. (سرعة الدوران 25 دورة في الدقيقة لمدة 4 دقائق).

نزن العينة (جميع المضغوطات معاً) ثم توضع في الجهاز المخصص.

نشغل الجهاز وننتظر حتى انتهاء الزمن

نخرج المضغوطات وننزل الغبار العالق عليها ثم نزنها مرة أخرى.

عادة يجرى هذا الاختبار مرة واحدة.
إذا ظهرت شقوق واضحة أو تكسرات أو تقلعات نفشل في تجاوز الاختبار.
إذا كانت نسبة الخسارة صعبة الحساب (صغيرة جدا لا تميزها حساسية الميزان) أو القيمة المفقودة تجاوزت الحد المسموح بعد الفحص على عينتين ويحدد الوسطي للعينات الثلاثة.
يجب ألا تتجاوز القيمة المفقودة ١ % كحد أعظمي.

تحسب من العلاقة:

الهشاشة = $\frac{[(\text{وزن المضغوطات قبل وضعها للاختبار} - \text{وزن المضغوطات بعد وضعها للاختبار}) / \text{وزن المضغوطات قبل وضعها للاختبار}]}{100}$



٠ . فحص التفتت Disintegration Test

يتم باستخدام جهاز السلة المهزازة. وهو الزمن اللازم لتحول المضغوطة إلى أجزاء صغيرة تكون فيها المادة الفعالة جاهزة حتى تحل في الأوساط. وينتهي فحص التفتت بمجرد خروج جميع الأجزاء الصغيرة من ثقب الشبكة المعدنية الموجودة أسفل البيشر في الجهاز (السلة المهزازة).

مدة الاختبار ٣٠ دقيقة ويطبق على ٦ مضغوطات. وتعتبر المضغوطات موافقة للشروط إذا تفتت جميع المضغوطات الست. إذا لم تفتت واحدة أو اثنان من المضغوطات يعاد الفحص على ١٢ مضغوطة جديدة. في هذه الحالة يجب أن تفتت ١٦ مضغوطه على الأقل من أصل ١٨ مضغوطه التي خضعت للاختبار.

Enteric Coated يجري في وسطين مختلفين من الد pH وعلى مرحلتين:

الوسط الأول: نجري الاختبار في وسط حمضي.

الوسط الثاني: وهو ذو pH مائل للقلوية (حسب المكان من الأمعاء الموافق لتحرير المادة الفعالة)
يجب أن تفتت المضغوطات في هذه المرحلة خلال ٦٠ دقيقة وضمن هذا الوسط.

وتعتبر المضغوطات ناجحة في الاختبار إذا لم تفتت ولا واحدة من المضغوطات الست. وفي حال تفتت إحداها نعيد الاختبار في هذه المرحلة على ١٢ مضغوطه جديدة.
يجب أن تقاوم ١٦ مضغوطه من أصل ١٨ التي خضعت للاختبار التفتت في الوسط الحمضي في هذه المرحلة.



فحص الانحلالية Dissolution test

المضغوطات الملبيسة بالفيلم:

لا أقل من ٧٥-٨٥% تحرر خلال الزمن المحدد ٣٠ - ٦٠ دقيقة.

المضغوطات الملبيسة معوياً:

الوسط الأول: حمض كلور الماء ٠.١ M درجة حموضته مشابهة لحموضة المعدة

وقاء فوسفاتي درجة حموضة ٦.٨

يجب أن تقاوم المضغوطة التحرر في وسط حمض كلور الماء لمدة ٢ ساعة

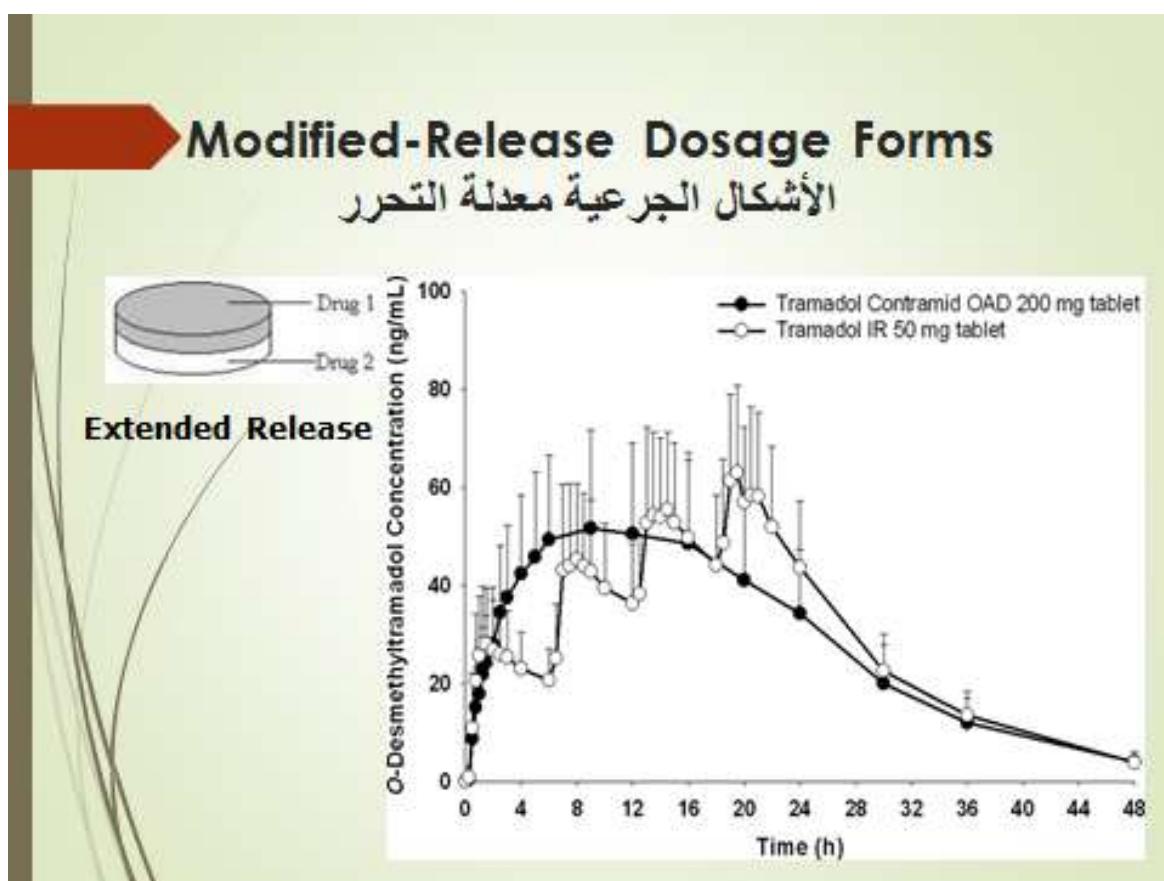
تحرر الكمية المحددة في الدستور في الوقاء الفوسفاتي.



المحاضرة التاسعة:

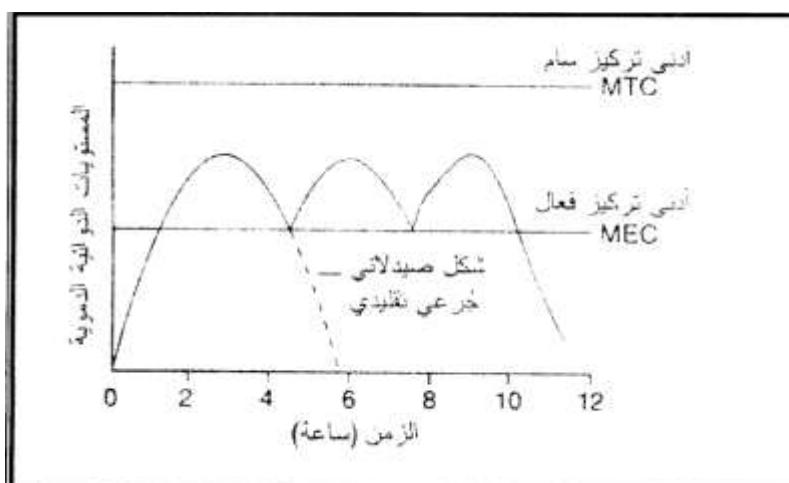
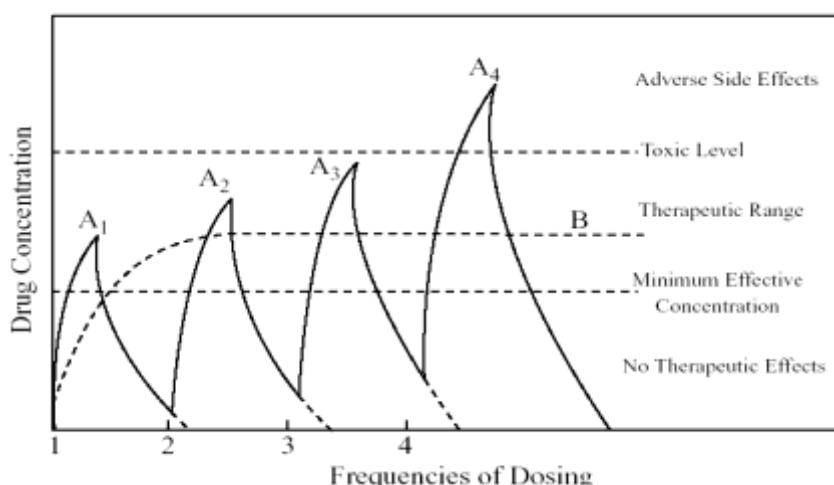
التحرر المستديم والتحرر المضبوط للأدوية

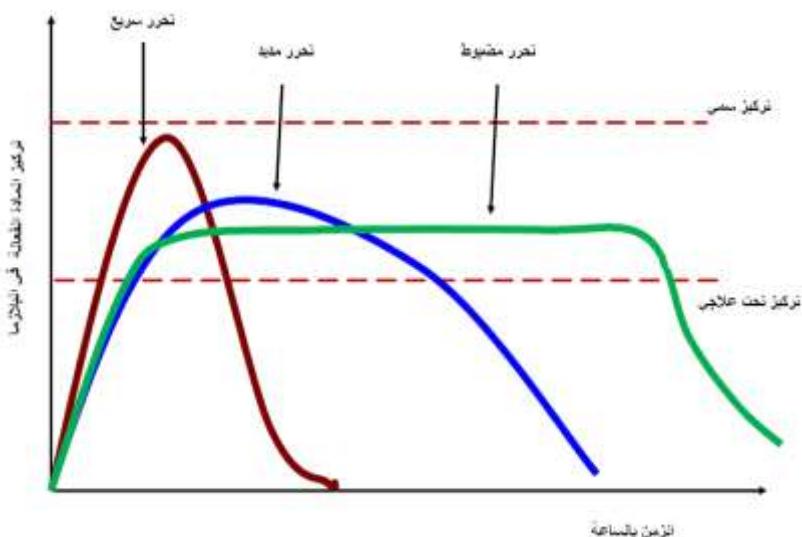
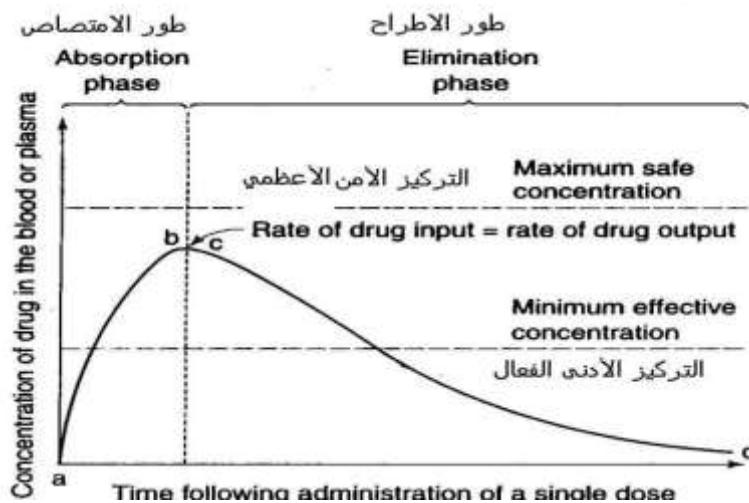
Sustained release & Controlled release drugs



أولاً- مقدمة:

تؤخذ الأشكال الصيدلانية ذات التحرر المديد بشكل عام مرة واحدة أو مرتين يومياً مقارنة بالأشكال الصيدلانية التقليدية، والتي يمكن أن تؤخذ ثلاثة أو أربع مرات يومياً للوصول إلى نفس التأثير العلاجي. توفر المنتجات ذات التحرر المديد تحرراً فورياً للدواء، الذي يعطي وبشكل فوري التأثير العلاجي المرغوب والذي عندئذ يتبعه تحرر متدرج ومستمر لكميات إضافية من الدواء للمحافظة على هذا التأثير ضمن المدة الزمنية المحددة مسبقاً. إن المستويات الدوائية البلاسمية المستديمة والموفقة بواسطة المنتجات الدوائية ذات التحرر المديد تلغى في أحوال كثيرة الحاجة إلى إعطاء جرعة ليلية، والتي تبدي فائدة ليس فقط للمريض وإنما أيضاً لمقدم العناية.





Pharmacokinetics • حركة الدواء في الجسم

L.A.D.M.E

- تحرر الدواء -

Absorption الدواء امتصاص

Distribution توزيع الدواء في الجسم

- التخلص من الدواء من مكان التأثير Elimination

- الاستقلاب Metabolism

- الإطراح Excretion



■ ميزات الأشكال الصيدلانية الجرعية ذات التحرر المديد على الأشكال التقليدية

الشرح	الميزة
من خلال ضبط معدل تحرر الدواء، حيث تلغى القم والمنخفضات للمستويات الدموية الدوائية.	إنفاص في توجات المستويات الدموية الدوائية
تطلق المنتجات ذات التحرر المديد الدواء بشكل أكثر تكرارية من الجرعة المفردة للدواء، وهذا فيمكن أن تؤخذ بشكل أقل تكرارية من الأشكال الصيدلانية التقليدية.	تقليل التكرارية في إعطاء الجرعات
مع تكرارية أقل لإعطاء الجرعات، يمكن للمرضى أن يكون أقل ميلاً لإهمالأخذ الجرعات، كما أن هناك ملائمة أكبر للمريض ولمقدم الرعاية فيما يتعلق بزمن إعطاء الدواء نهاراً وليلاً.	تحسين ملائمة ومطابقة المريض
نظراً لأن هناك قم أقل للمستويات الدموية الدوائية خارج المجال العلاجي للدواء وداخل المجال السمي، فالتأثيرات الجانبية الضارة تحدث بشكل أقل تكرارية.	إنفاص في التأثيرات الجانبية الضارة
على الرغم من أن التكلفة الأولية للأشكال الصيدلانية ذات التحرر المديد يمكن أن تكون أكبر مما عليه بالنسبة للأشكال الصيدلانية الجرعية التقليدية، فإن التكلفة الكلية للمعالجة يمكن أن تكون أقل وهذا يعزى إلى الفائدة العلاجية المحسنة والتأثيرات الجانبية الأقل، والزمن الأقل المطلوب من العاملين في الرعاية الصحية لصرف وإعطاء الأدوية ومراقبة المرضى.	إنفاص في التكاليف الكلية للدواء

■ مساوى الأشكال مطولة التأثير

١. يمكن أن يكون هنالك صعوبة في التنبؤ بالعلاقة بين الدراسة في الجسم الحي *In-vivo* والدراسة في الزجاج *In-vitro*.
٢. فقدان المرونة في تعديل الجرعة الدوائية.
٣. خطر احتمال حدوث فرط الجرعة بسبب وجود كمية أكبر من الدواء في هذه الأشكال.
٤. تأثر فترة تحرر الدواء الفعالة بزمن البقاء في القناة المعدية المغوية في حالة الأشكال الفموية.
٥. تتطلب تقنيات تصميم وصياغة أصعب مقارنة بالأشكال التقليدية مما يعني كلفة عالية للمنتج.
٦. عدم ارتياح (قبول) المريض في بعض هذه الأشكال خاصة تلك التي تحتاج إلى عمليات زرع المنتج ومن ثم عمليات إزالته كالمضغوطات تحت الجلد.

ثانياً - علم المصطلحات Terminology

ظهرت المنتجات الدوائية التي توفر تحرراً دوائياً مديداً *extended* أو مستديماً *sustained* لأول مرة كصنف جديد ورئيس للأشكال الصيدلانية الجرعية في أواخر الأربعينيات وبدايات الخمسينيات من القرن العشرين، وعلى مدى سنوات، فإن العديد من المصطلحات والاختصارات مثل التحرر المستديم *Sustained-release (SR)* والتحرر المضبوط *Controlled-release (CR)* والتحرر المديد *Extended-release (ER)* والتحرر الموقت *Timed-release (TR)* والتأثير الطويل *Long-action (LA)* قد استخدمت من قبل المصنعين لوصف أنماط وملامح المنتجات.

Sustained release, sustained action, prolonged action, controlled release, extended action, timed release, depot, and repository (storage area) dosage forms are terms used to identify drug delivery systems that are designed to achieve a prolonged therapeutic effect by continuously releasing therapeutic agents over an extended period of time after administration of a single dose.

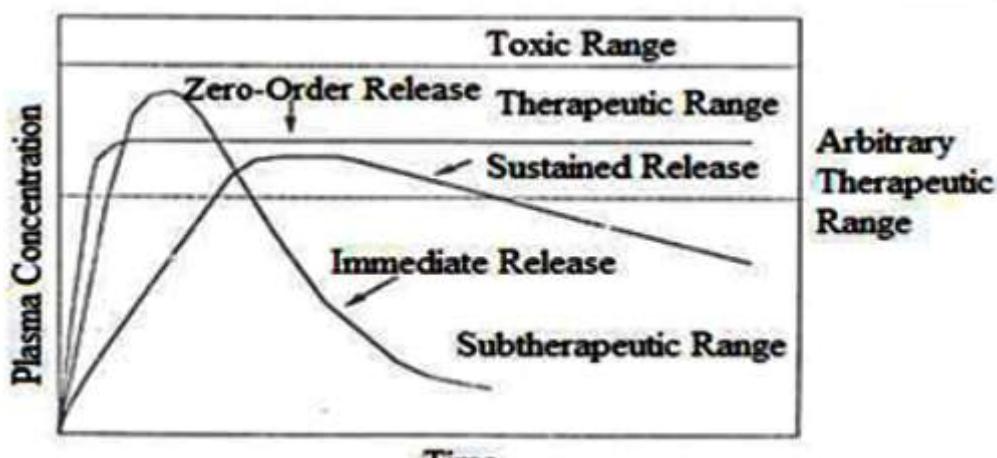
ونميز هنا بعض المصطلحات التي تخص تحرر الدواء:

- تحرر آني **Immediate Release** (يتحرر الدواء خلال ٣٠ - ٦٠ دقيقة): كما في المضغوطات الفوارة والمستحضرات المجمدة (التجفيف بالتجفيف Freeze Drying)
- التحرر المعدل **Modified-Release** ويقسم إلى:
- تحرر مطول **Sustained Release**: حيث يتحرر الدواء بشكل متاخر أو على فترة مطولة أو بشكل مهدف إلى عضو معين في الجسم، من أشكاله:
 - Extended-release**

تعرف إدارة الغذاء والدواء FDA الشكل الصيدلاني الجريعي ذو التحرر المديد بأنه الشكل الذي يسمح بخفض تكرارية إعطاء الجرعات نسبة لتلك التي للشكل الصيدلاني الجريعي التقليدي، كمثال عليه التأسيس بمولدات الأفلام المطبلة التأثير مثل الإيتيل سلولوز ومشتقات الإيدراجيت غير المتشربة.

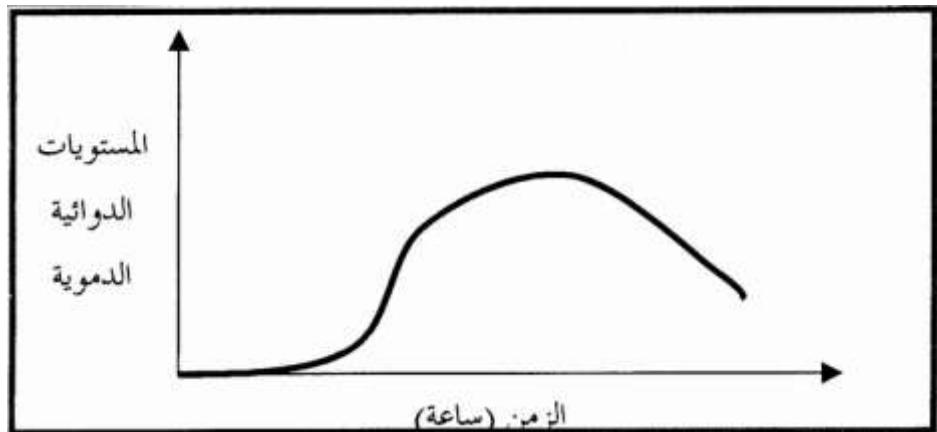
يهدف التحرر المستديم إلى الحفاظ على تركيز الدواء في الدم أو في النسيج ضمن الحدود العلاجية لفترة طويلة من الزمن، وتكون مثالية عند الوصول إلى تحرر الدواء من الدرجة صفر، أي يكون تحرر الدواء مستقل عن كمية الدواء الموجودة في الشكل الصيدلاني أي أن معدل التحرر ثابت مع الزمن.

بشكل عام إن نظام التحرر المستديم لا يصل إلى هذه الدرجة لكنه يحاول الوصول إلى تحرر شبيه بالدرجة صفر لأن يحرر الدواء من الدرجة الأولى البطيئة.



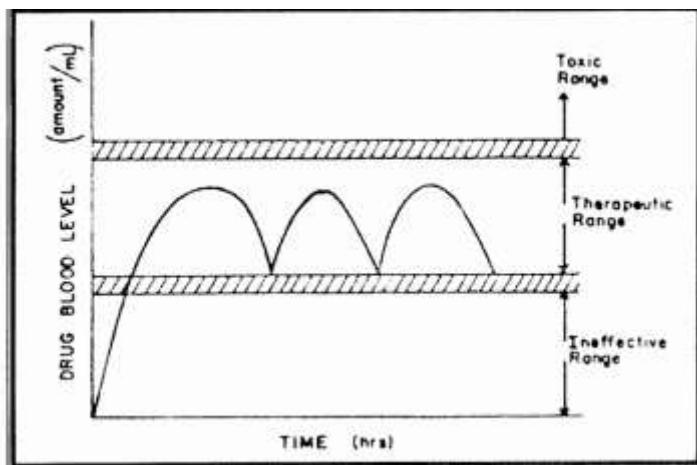
- التحرر الآجل (المتأخر) –

يضم الشكل الصيدلاني الجرعي ذو التحرر الآجل لتحرير الدواء من الشكل الصيدلاني الجرعي في الوقت الذي لا يحدث مباشرة بعد الإعطاء. يمكن أن يرتكز التأجيل على الزمن أو على تأثير الشروط البيئية مثل درجة حرارة pH للوسط المعدى المعوي، كمثال عليه التثبيس المعوي.



- التحرر المتكرر Repeated action

يتضمن عادة جرعتين مفردين من الدواء، واحدة للتحرر الفوري والثانية للتحرر المتأخر، إن المضغوطات ثنائية الطبقات على سبيل المثال، يمكن أن تُحضر بحيث تتضمن طبقة من الدواء للتحرر الفوري مع طبقة ثانية مصممة لتحرير الدواء فيما بعد إما كجرعة ثانية أو بأسلوب تحرر مديد.

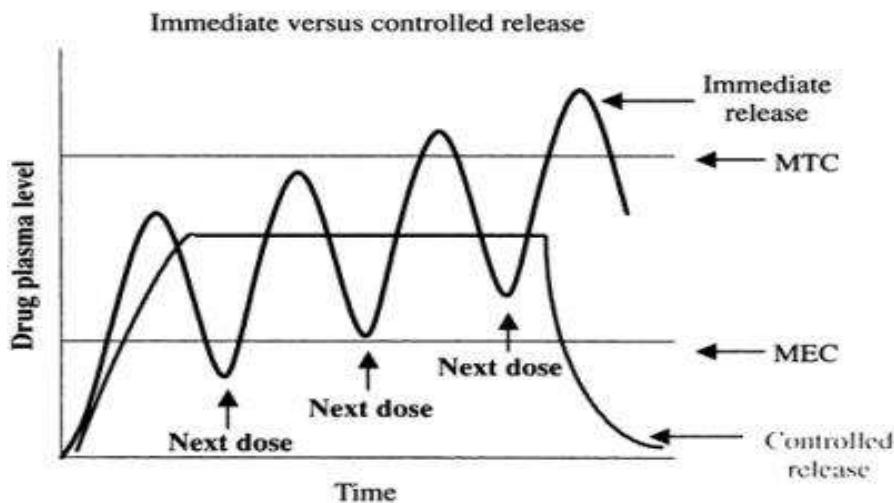


- التحرر المستهدف Targeted-release

وهو يصف تحرر الدواء الموجه إلى منطقة من الجسم، أو نسيج أو مقر للامتصاص أو للتأثير الدوائي، كاستهداف الخلايا السرطانية في نسيج محدد.

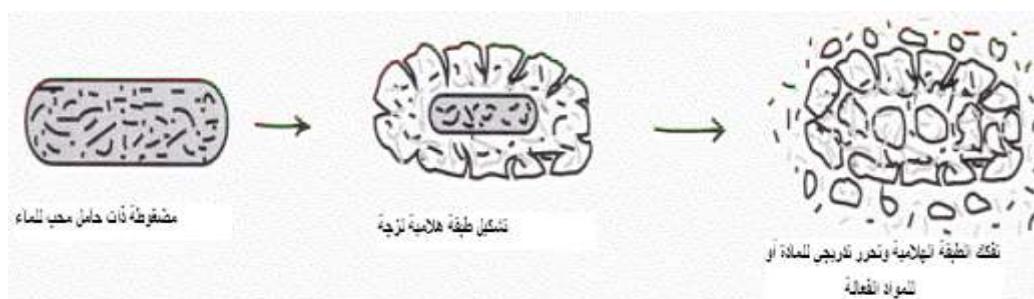
هذا النوع من التحرر هو ما يطمح إليه مصنفو الدواء في شتى أصقاع الأرض، وهو ما زال التحدي الأكبر الذي يواجه علماء وباحثي الصيدلة، حيث أن النتائج ما زالت غير مرضية بشكل كبير. من الأمثلة الحديثة المحافظ الدقيقة (ميكروكبسول) والمحافظ النانوميتيرية (نانوكبسول).

- التحرر المضبوط Controlled-release



يعطي التحرر المضبوط تحررا ثابتا مع مرور الزمن، حيث يتم التحرر بسرعة محددة وخلال زمن محدد، وله عدة آليات، منها:

- ١) التحكم بمعدل تحرر الدواء من خلال قالب بوليمرى غشائي أو مخزن: ✓
قالب بلاستيكي خامل: ✓
قالب معدني: أملأ الكالسيوم قليلة الذوبان كالكربونات والفوسفات. ✓
قالب محب للماء: PEG ✓
قالب محب للدسم: الليبوزوم. ✓
قالب يعتمد على درجة حموضة الوسط: قالب يتكون من مولدات الأفلام المغوية والمطبلة للتأثير. ✓



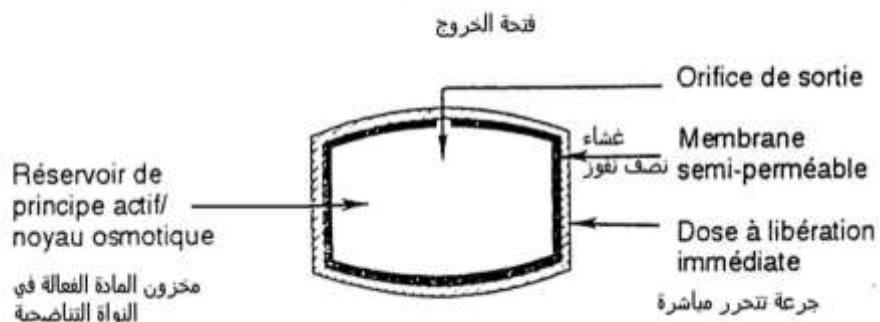
٢) التحكم بتحرير الدواء من خلال مادة كيميائية حيوية، كتحميل الدواء ضمن قالب متآكل حيويا، أو يمكن أن يكون الدواء ضمن مستودع يغلفه غشاء بوليمرى نصف نفود ويتم تحرير الدواء بتحريض من مواد كيميائية حيوية (موجودة في النسيج الحي كالأنزيمات) وكمثال على ذلك وسائل كيميائية حيوية مثل الأنزيمات، كمثال يتم تحرير دواء الفلوروبيوراسييل (دواء مضاد للسرطان) المحمّل على الألبيومين من خلال أنزيم البروتياز الذي يخرب الألبيومين ويحرر الدواء.

٣) التحكم بتحرير الدواء من خلال:

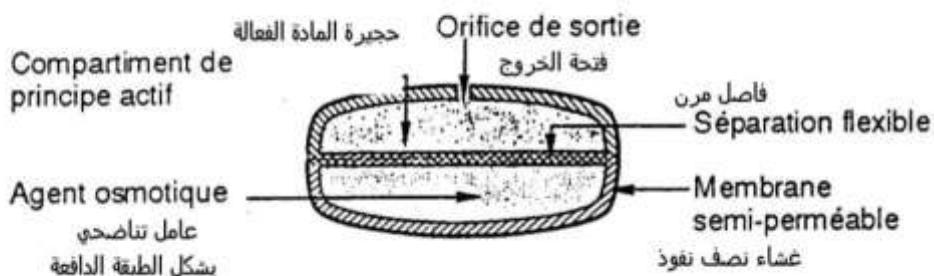
- ✓ وسائل فيزيائية (رحلان شاردي - أمواج فوق صوتية - أجسام مغناطيسية - ضغط حلولي (OROS
- ✓ وسائل كيميائية مثل التحكم بدرجة الحموضة المناسبة للتحرر.

EXAMPLES:

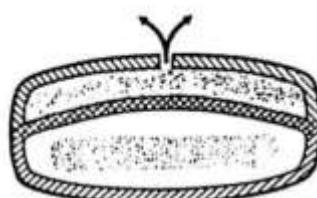
POMPE OSMOTIQUE OROS®



SYSTEME OROS “push-pull”



SYSTEME OROS push-pull EN ACTION
نظام اوروس أثناء العمل

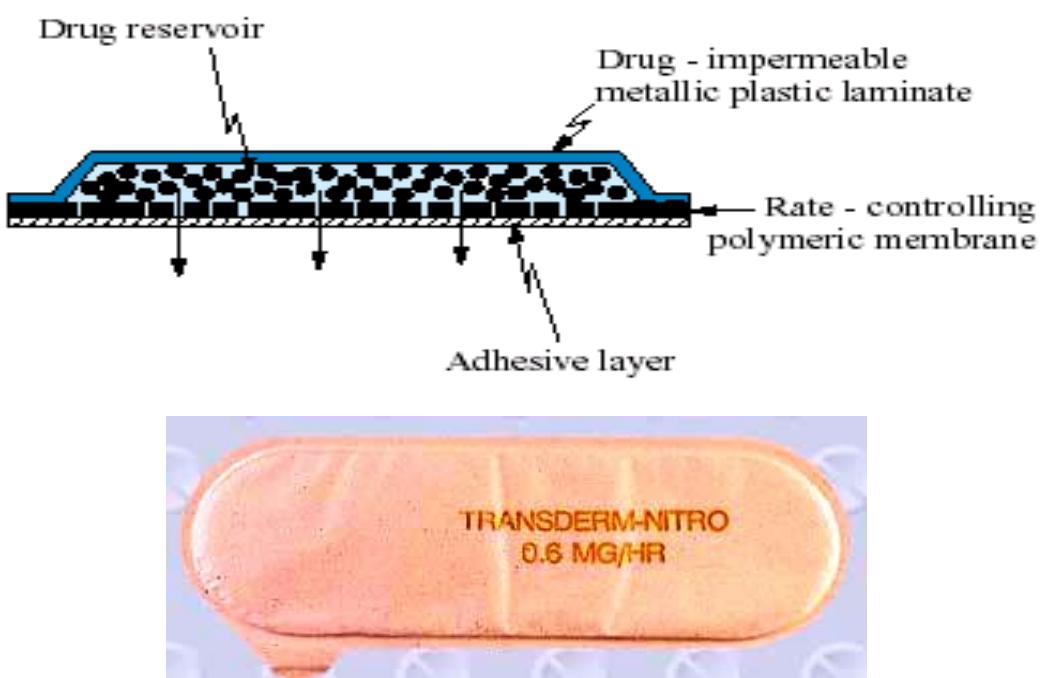


Transderm-Nitro®

في هذا النظام العلاجي الجلدي للتحرر المضبوط يكون مستودع الدواء محمضًا ضمن لصاقة رقيقة وهو عبارة عن مسحوق من النتروغليسرين واللاكتوز مبعثر في سائل سيليكوني بين صفائح بلاستيكية كثيفة للدواء. يتم نفود الدواء عبر غشاء بوليمر يتحكم بسرعة التحرر.

يلبي الغشاء النفود للدواء طبقة رقيقة من السيليكون اللاصق تسمح بتماس وثيق بين السطح المحرر للدواء وسطح الجلد للتلاصق وتنثبت في مكانها.

يؤمن إعطاء النتروغليسرين عبر الجلد بمعدل $0.5 \text{ ملغم/سم}^2/\text{يوم}$ الراحة اليومية من الذبحة القلبية.



غروس Norplant® تحت الجلد



ثالثاً - العوامل الحيوية التي تؤثر على تصميم الشكل الصيدلاني مطول التأثير المتناول عن طريق الفم:

١- نصف العمر الحيوي Biological Half life

الهدف العام من الأشكال الصيدلانية ذات التحرر المديد هو الإبقاء على تراكيز دموية علاجية لفترة زمنية مديدة، وللحصول على ذلك فإن سرعة دخول الدواء إلى الدوران يجب أن تكون متساوية تقريباً لسرعة إطراحه.

سرعة الإطراح وصفت كمياً بنصف العمر $\frac{1}{2}$ بحيث أن لكل دواء سرعة إطراح خاصة له والتي هي مجموع عمليات الإطراح الشاملة عمليات الاستقلاب - الإطراح وكل العمليات الأخرى التي تؤدي تقربياً لتخلص المجرى الدموي من الدواء.

وهذه العمليات الإطرافية المنفصلة يمكن أن تختلف سرعتها من مريض إلى آخر حيث تؤثر عليها عوامل متعددة كالعمر والحالة المرضية.

تعتبر المركبات ذات التأثير العلاجي والتي لها نصف عمر قصير مجموعة منتخبة ممتازة لتحضير الأدوية ذات التأثير المدید لأنها يمكن إيقاص تكرار الجرعة.

ولكن التقدم في هذا المجال كان محدوداً لأن الأدوية ذات نصف عمر حيوي قصير جداً تتطلب كمية كبيرة نسبياً في كل وحدة جرعية للبقاء على التأثير المدید، والكمية الكبيرة من الدواء تتطلب خلق الظروف المستحيلة لتنقية الشكل الصيدلاني نفسه ليصبح قابلاً للإعطاء.

بشكل عام الأدوية ذات العمر النصفي أقصر من ساعتين كالفورسيميد أو ليفودوبا تعتبر من المستحضرات غير المرغوبة في جعلها ضمن جملة مطولة التأثير. أما الأدوية ذات العمر النصفي الطويل نسبياً (بشكل عام أطول من 8 ساعات) لا تستخدم في أشكال مطولة التأثير لأن تأثيرها مدید بشكل طبيعي، كمثال عليها: الديجوكسين . الوارفارين . الفينتوئين.

والأكثر من ذلك إن زمن مرور معظم الأشكال الصيدلانية في الأنابيب المعدية المعوي في بين 8 و 12 ساعة. وهذا ما يخلق صعوبة في زيادة طور الامتصاص بعد عملية الإعطاء.

في بعض الحالات يتم الامتصاص من القولون وهذا يمكن أن يسمح بتطوير الشكل للحصول على تأثير دوائي لأكثر من 24 ساعة.

٢ - الامتصاص

إن خواص الامتصاص لدواء ما تتأثر بشكل كبير ببنائه كمستحضر مطول التأثير، وبما أن الهدف من تصميم المستحضر مطول التأثير هو التحكم في مكان الجملة المطورة، فإنه من المرغوب أن تكون سرعة التحرر بطيئة جداً بشكل أكثر من سرعة الامتصاص.

وبفرض أن زمن العبور لمعظم الأدوية والجمل في المنطقة الامتصاصية للأنابيب المعدية المعوي GI يكون حوالي من ٨ - ١٢ ساعة فإن نصف العمر الأعظمي للامتصاص يجب أن يكون تقربياً ٣-٤ ساعات وبمعنى آخر فإن عبور الدواء من المنطقة الامتصاصية المحتملة قبل التحرر يكون كاملاً.

إن ثابتة سرعة الامتصاص هي ثابتة سرعة ظاهرية أو واضحة، ويجب أن تكون في الحقيقة ثابتة سرعة تحرر الدواء من الشكل الصيدلاني.

يخلق تناول الطعام تأثيراً مخالفاً كثيراً، ولذا فإن طرقاً كثيرة طورت حالياً لنقليل أو تحسين هذا التأثير واحدة من هذه الطرق حاولت صياغة محافظ أو حبيبات منخفضة الكثافة، هذه الجمل تطفو في أعلى العصارة المعدية محررة بالتحلل نوافلها إلى المعدة، كمثال عنها المضغوطات الطافية من الميترونيدازول.

ظهر تقدم آخر باستعمال المواد ذات اللزوجية الحيوية أو اللصوقة الحيوية، والمبدأ هو إعطاء جملة مؤلفة من متماثرات لزجة لها سطح قريب من السطح المعوي وأغلبها ذو غلاف مخاطي، نظرياً يسمح هذا بزيادة زمن بقاء الجملة لعدة أطوال من زمن التلبيس المعوي، وهذا يكون في حالة الأدوية التي لها نوافذ خاصة للامتصاص مثل الريبيوفلافين حيث يمكن أن يعطي مستحضرات ناجحة من الجمل مطولة التأثير، وبما أن زمن

البقاء أصبح أطول فإن القدرة على صياغة أدوية مطولة التأثير بنصف عمر حيوي أطول نسبياً أصبح أيضاً ممكناً.

٣- الاستقلاب Metabolism

إن الأدوية ذات الاستقلاب الهام وخاصة في منطقة المعي الدقيق يمكن أن تظهر تناقصاً في التوازن الحيوي عندما تكون في الأشكال الصيدلانية ذات التحرر البطيء. معظم أنزيمات الجدار المعموي قابلة للإشباع، فعندما يتحرر الدواء بسرعة بطيئة إلى هذه المناطق فإن مقداراً أقل من الدواء الكلي سيتعرض للعملية الأنزيمية خلال الفترة المعينة. وهذا يسمح بانتقال كامل للدواء إلى مستقبلاته.

٤- هامش الأمان والتأثيرات العلاجية Margin of safety and Therapeutic Effects

تقليل الأشكال الصيدلانية المطورة المطولة التأثير لإنقاص الآثار الجانبية بالاحتفاظ على مستوى من التركيز البلازمي للدواء ضمن المدى العلاجي.

إن نقصان الآثار الجانبية السامة يتم بتجنب الوصول إلى التركيز المساوي لذروة المحنن الذي شاهده في حالة استعمال الأشكال التقليدية، والأكثر من ذلك إن الأدوية التي لها قرينة علاجية ضيقة تتطلب تحكم دقيق بتركيز الدواء، وتكون الأشكال مطولة التأثير وذات التحرر المراقب مرغوبة لهذه المركبات حتى عند تجاوز الجرعة فإنها تأخذ وقتاً أطول لضبط الكمية الدوائية بالإضافة إلى أن الأشكال المطورة تحوي عادة على كمية كبيرة من الدواء فإن فشل الشكل الصيدلاني يمكن أن يعرض الجسم لجرعة مؤلمة محتملة.

رابعاً- إطالة التأثير من خلال الطور الحركي للدواء ADME

١- التأثير في الامتصاص: مقبض وعائي يؤخر الامتصاص، مثل: أدرينالين (مقبض وعائي) + ليدوكائين (مخدر موضعي).

٢- التأثير في الاستقلاب: منع تحرب الدواء كتثبيط عمل الأنزيمات المخربة للدواء، مثل: بنسلين + سلفات الصوديوم التي تثبّط عمل خميره البنسليناز المخربة.

٣- التأثير في الإطراح: تأخير إطراح الأدوية، حيث أن بعض المكواد تناقص على الإطراح فتقلل من عملية إطراحه وتزيد بقاءه في الجسم، مثل: بنسلين + بروبانسيد الذي ينافس البنسلين في عملية الإطراح الكلوي.

خامساً- العوامل الفيزيوكيميائية المؤثرة على تصميم الأشكال الصيدلانية مطولة التأثير المتناولة عن طريق الفم:

١- حجم الجرعة Dose size

بالنسبة للجمل المأخوذة عن طريق الفم فإن هناك حداً أعظمياً لمقدار حجم الجرعة المأخوذة وهو بشكل عام كجرعة فردية حوالي ٥-١٠٠ غ في حالة الشكل التقليدي كحد أعظمي، وكذلك يمكن أخذ نفس الجرعة في حالة الأشكال مطولة التأثير. تحتاج بعض الحالات إلى كمية كبيرة الحجم من المركب بحيث يصاغ على شكل جملة سائلة لذا يجب الأخذ بعين الاعتبار هامش الأمان المضمون في حال أخذ كمية كبيرة من الدواء مع قرينة علاجية منخفضة.

٢- التشرد، pKa، و الانحلالية Solubility ، pKa ، Ionization

معظم الأدوية ذات التأثير العلاجي الفعال هي عبارة عن حموض أو أنسس ضعيفة وبما أن الشكل غير المتشرد من المركب الكيميائي هو الذي يعبر الأغشية الخلوية (الدسمة) لذا فمن المهم أن نلاحظ العلاقة ما بين pK_a المركب والوسط الذي ينحل به.

يبعد أن نفود الدواء لا يحدث إلا إذا كان الدواء غير متشرد، ولسوء الحظ أن الوسط يتتألف من قطعة صغيرة معقدة جدا بحيث أن اتحاللة الدواء ستقتصر بشكل عام التحول إلى شكل غير متشرد.

بما أن الجمل المطورة التي تعتمد على الانتشار أو الانحلال ستعتمد بشكل كبير على اتحاللة الدواء في الأوساط المائية لذا فمن الأهمية بمكان معرفة خواص المركبات المنحلة مع الأخذ بعين الاعتبار أن هذه الأشكال يجب أن تكون مؤثرة في أوساط متغيرة من pH حيث نلاحظ أن المعدة ذات وسط حمضي بينما الأمعاء ذات وسط قلوي.

تأثير pH على عملية التحرر يجب أن يلغى، فلأجل مركبات عديدة سيكون موقع الامتصاص الأعظمي في المنطقة التي يكون فيها الدواء أقل اتحاللة كمثال: دواء اتحاللته العالية في المعدة ويكون معظمه على شكل غير متشرد في الأمعاء، فإذا كان شكله صيدلانيا تقليديا فإنه بشكل عام سينحل كاملا في المعدة وثم يتمتص في المعدة حيث pH حمضية، أما إذا كان شكله مطول التأثير سيصل أغلب الدواء إلى الأمعاء الدقيقة على شكل صلب وهذا يعني أن اتحاللة الدواء تميل للتغير في عدة أطوار خلال تحرر الدواء.

إن المركبات ذات الاتصال المنخفضة جدا (أقل من 0.01 ملغم/مل) يمكن اعتبارها مطولة تأثير، لأن تحررها في الزمن المدروس من الشكل الصيدلاني في الأنابيب المعدى المعموي سيكون محدودا باتحالل الدواء مثال: الديجوكتينين . غريزوفولفين . ساليسلاميد.

وقد وجد أن الحد الأصغرى لاتصالية الدواء لإمكان صياغته على شكل جملة مطولة التأثير هو 0.1 ملغم/مل. فمن الملاحظ أن اتحاللة المركبات ستتعدد اختيار الآلة التي يمكن تطويرها بها على شكل جملة مطورة مطولة التأثير مثل الجمل التي تعمل بالانتشار ستكون اختيارا سيئا للأدوية ذات اتحاللة الضعيفة لأنه عند تطبيق قوة لحدوث انتشار سيكون تركيز المحلول منخفضا جدا.

٣- معامل التوزع Partition coefficient

عند دخول الدواء إلى الأنابيب المعدى المعموي بشكل نهائى للحصول على التأثير العلاجي في منطقة أخرى من الجسم يجب عليه أن يعبر أغشية حيوية مختلفة.

فمن المعروف أن هذه الأغشية تعتبر ذات طبيعة دسمة ولذا فإن النواقل المساعدة للدواء تكون هامة جدا في تحديد فعالية النفوذ من خلال هذه الحاجز والأغشية.

يعرف معامل التوزع بشكل عام بأنها نسبة جزيئات الدواء في الطور الزيتى (غالباً أوكتانول) إلى نسبة جزيئات الدواء في الطور المائي.

وبما أن المركبات التي تملك معامل توزع عالى نسبياً أي منحلة بالدهن غالباً فإن لها اتحاللة ضعيفة في الطور المائي. ومع الأخذ بعين الاعتبار جميع الخصائص التي ذكرت سابقاً فإن هذه المركبات تستطيع عادة المكوث في الجسم لفترة طويلة من الزمن ويرجع ذلك إلى حقيقة أنها تتوضع في الأغشية الدسمة للخلايا، الفينوتيازين يقدم مثلاً لهذا النمط من المركبات، أما المركبات التي لها معامل توزع منخفض جداً ستواجه صعوبة في المرور عبر الأغشية وبالتالي تكون توافرها الحيوي ضعيف والأكثر من ذلك إن التوزع يؤثر على التطبيق بشكل مماثل للانتشار خلال الأغشية.

٤- الثباتية Stability



إن الأدوية المتناولة عن طريق الفم يمكن أن تتعرض للحملة الحمضية والقلوية والنفثات الأنزيمي أو التدرك الأنزيمي.

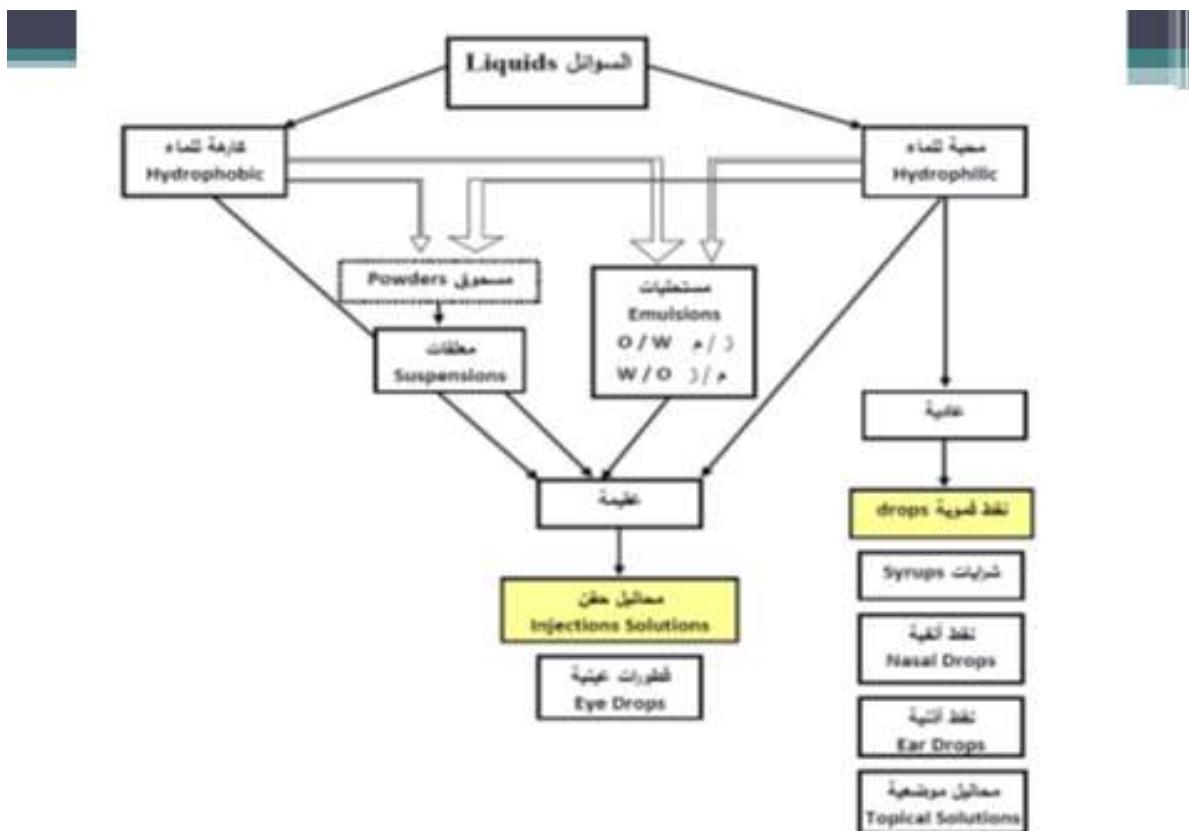
يُعمل التدرك بشكل بسيط في حال الدواء كان في شكله الصلب، فمثلاً تكون الصياغة ناجحة من أجل الأدوية غير الثابتة في المعدة والملبسة معويًا والعاشرة للأنبوب المعدني المعوي أو من أجل الجمل ذات التحرر المتأخر حتى وصول الشكل إلى الأنبوب المعوي.

إن المركبات غير الثابتة في الأمعاء الدقيقة أبدت تناقصاً في التوازن الحيوي عند إعطائها على شكل جملة مطولة التأثير وهذا يعود إلى أن معظم الأدوية تكون معرضة للتدرك في المعي الدقيق، بروبيانتيلين وبروبنتين يقدمان نموذجاً لهذه الأدوية.

المحاضرة العاشرة:

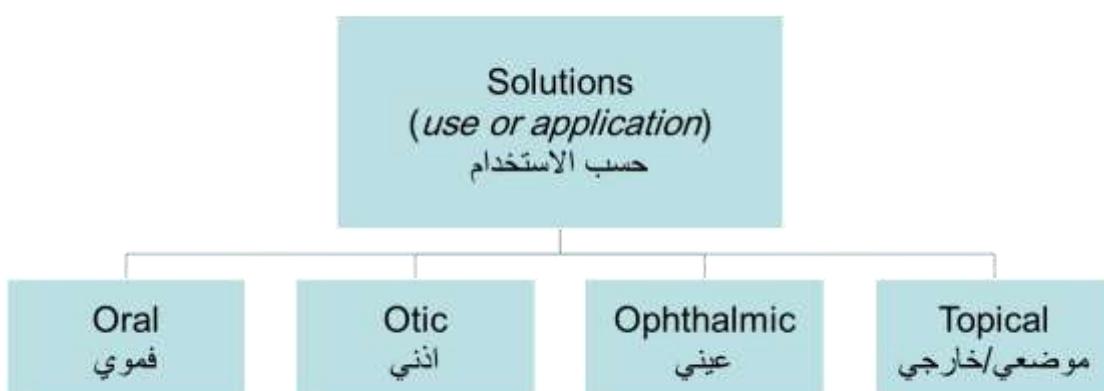
Liquid Dosage Forms – Solutions

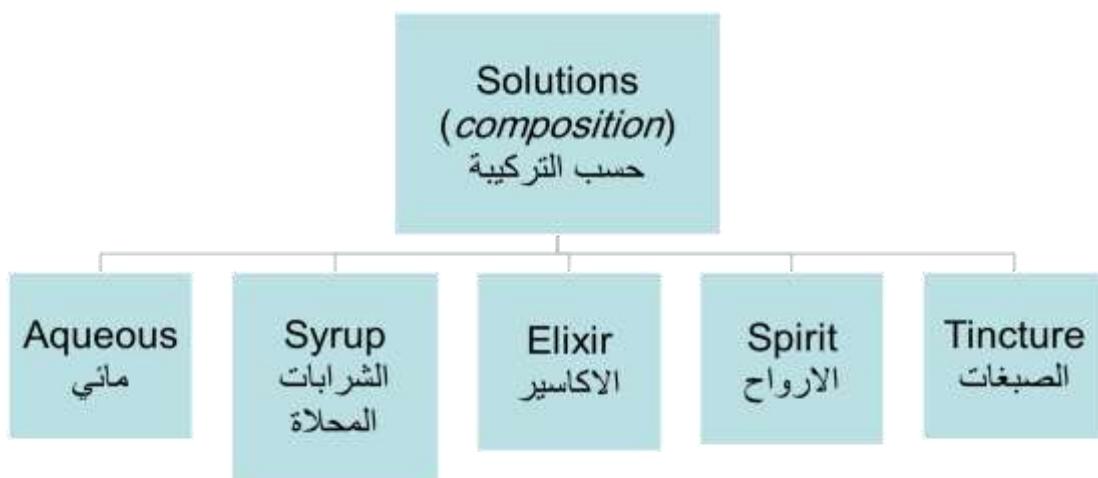
الأشكال الصيدلانية السائلة – المحاليل



Solutions المحاليل

المحاليل هي: المستحضرات السائلة التي تحتوي على مادة كيميائية واحدة أو أكثر مذابة في سائل مناسب أو مزيج من السوائل القابلة للامتزاج.





Solution الحل

هي عملية مزج مواد صلبة أو سائلة أو غازية في سائل ما وتوزيعها توزيعاً متجانساً، و يسمى السائل محل Solvent والشكل الصيدلاني محلولاً Solution، وتعد عملية الحل من أفضل الطرق الصيدلانية للحصول على الدواء الجيد، وامتصاص المواد الدوائية تكون أسرع وتطبيقاتها أسهل. قابلية الذوبان للمادة وهي أقصى تركيز (على تركيز) يمكن تحضير محلول بهذه المادة في مذيب معين عند درجة حرارة معينة - محلول مشبع (محلول مشبع)

Degree of solubility درجة الانحلال

يعبر عن تركيز المادة المنحلة في سائل مشبع بدرجة حرارة معينة بالوحدات التالية:

الكتلة المئوية % (غ / 100 غ) محلول

الحجم المئوي % (مل / 100 مل) محلول

المول mol (مول / 1000 مل) محلول

مول بالكيلوغرام (مول / 1000 غ) سائل محل

Factors affecting solubility العوامل المؤثرة في الانحلال:

Chemical composition (قانون فاوست)

- المواد ذات المجموعات أو الجذور القطبية تحل في سوائل عالية القطبية، والمادة غير القطبية تحل في أواسط غير قطبية.
- السكاروز ينحل في الماء، أنه يحوي في صيغته الكيميائية جذور هيدروكسيلية - OH و هو نفس طبيعة الماء OH-H
- الكبريت S2 ينحل في كبريت الفحم CS2

Polarity القطبية

- **المواد القطبية:** هي الجزيئات التي تحوي على شحنات غير متناظرة، وتقاس القطبية بثابتة العزل الكهربائي
- **Constan Dielectric،** وتكون ثابتة العزل في المواد القطبية أكبر من ٥٠ مثال: الماء H_2O
- $Cl - C - H, Na^+ : Cl^-$
- H
- **المواد غير القطبية:** هي المواد التي تحوي في جزيئاتها على شحنات متناظرة أي أن الزوج الإلكتروني المكون للروابط يقع ما بين الأيونات بالتساوي، ويكون ثابت العزل الكهربائي أقل من ٢٠ مثال: رباع كلور الفحم CCl_4 .

آلية الانحلال: تحوي المادة في جزيئاتها على شحنات قد تؤثر في كسر روابطها عند حلها في الماء، فيحصل تشرد أو استقطاب متبادل بين جزيئات المادة وجزيئات محلل (المذيب).

غالباً ما يحدث في المحاليل الحقيقة ما يدعى بالذوبان **Solvation** أي حدوث تفاعل جزيئي تبادلي بين المادة المنحلة وجزيئات الوسط محلل، آلية الانحلال أو الذوبان مرتبطة بحرارة المحاليل.

تعتمد ذوبان مادة قابلة للذوبان في مادة مذيبة على درجة الحرارة. فعندما ينحل الجسم الصلب في سائل يحدث تغير في الحالة الفيزيائية له بشكل مماثل لحدث عملية الانصهار حيث تحدث عملية تحطم للروابط الكيميائية أو تحدث حالة تفكك له.

عملية التفكك (تكسير الروابط) هذه تحتاج إلى طاقة حرارية من أجل فصل أجزاء الجزيئات المترابطة عن بعضها البعض. لهذا تزداد قابلية ذوبان الملح في الماء بارتفاع درجة الحرارة (إمداد الجزيئات بحرارة (طاقة) من الخارج لحثها على تكسير الروابط). وبالعكس فإعادة تشكيل الروابط بصفة عامة يكون مقتربنا باصدار حرارة.

قوانين الانحلال والذوبان:

- قانون النفوذية الأول **:First Fick**

$$\frac{dc}{dt} = K (Cs - Ct)$$

سرعة الانحلال dc/dt
 K ثابت النفوذية، $Cs - Ct$ فرق تركيز المادة المنحللة بين طرفي الطبقة
 نستنتج من القانون السابق أن سرعة الانحلال في ظروف حرارة ثابتة ومساحة سطح ثابت متعلقة بفرق التركيز بين التركيز المشبع والتركيز في الزمن T . تتكون أثناء احلال مادة صلبة طبقة محلول ذي تركيز مشبع حول أجزاء المادة غير المنحللة، فعلى الجزيئات أن تتنفس عبر هذه الطبقة إلى محلول.

- قانون نويس وويتشي **:Noyes & Whitney**

$$\frac{dc}{dt} = \frac{K \cdot A}{H} (Cs - Ct)$$

سرعة الانحلال dc/dt
 K ثابت النفوذية
 A مساحة سطح الأجزاء غير المنحللة، Cs التركيز المشبع
 H سماك طبقة النفوذية،
 $Cs - Ct$ فرق تركيز المادة المنحللة بين طرفي الطبقة

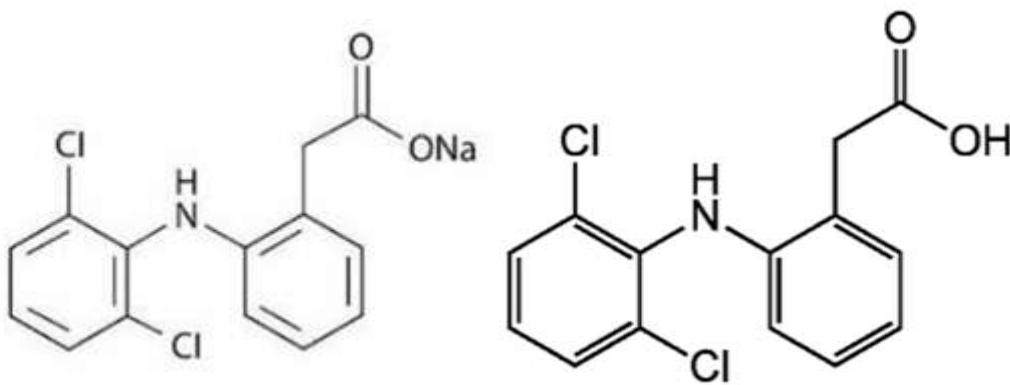


العوامل المؤثرة على الانحلالية Factors affecting solubility

١- التركيب الكيميائي للمذاب Chemical constitution of the solute

الشكل الحر free from:

الشكل الملحى salt from:



• pH of solution

٣-العوامل المشكّلة للمقدّمات Additives: complexation agent

Iodine solubility = 1 g/ 3000 ml water, maximum possible concentration = 0.03 %.

In the presence of KI or NaI, water soluble complex will form and iodine topical solution of concentration up to 2.4 % can be prepared.

٤- درجة الحرارة Temperature

↑ الحرارة ← | عدد الروابط الهيدروجينية

↑ انحلال المواد عالية القطبية ← محب للماء (البيروفيلية) ←

من جهة أخرى تقوم بعض المواد برفع عدد الروابط الهيدروجينية للماء أي ما يمثل تأثير التبريد على الماء. درجة الحرارة \leftrightarrow عدد الروابط الهيدروجينية \leftrightarrow الهيدروفوبية (محب للدسم) \leftrightarrow خواص الاتصال.

كيف نعبر عن الذوبان؟ في الممارسة الصيدلانية، يتم التعبير عنها كغرام من المذاب في ملليلتر من المذيب، على سبيل المثال ، ١ غ من كلوريد الصوديوم في ٢٠.٨ مل من الماء.

Descriptive term	الوصف	Parts of solvents required for 1 part of solute
Very soluble	ذواب جدا	< 1
Freely soluble	ذواب بشكل حر	1 – 10
Soluble	ذواب	10 – 30
Sparingly soluble	ذواب بشكل ضئيل	30 – 100
Slightly soluble	ذواب بشكل طفيف	100 – 1000
Very Slightly soluble	ذواب بشكل طفيف جدا	1000 – 10,000
Insoluble	غير ذواب	> 10,000

Water and alcohol solubility of some weak acids and bases and their salts.

drug	ml of solvent to dissolve 1 g of drug	
	Water	alcohol
Atropine	455	2
Atropine sulfate	0.5	5
Codeine	120	2
Codeine sulfate	30	1,280
Codeine phosphate	2.5	325
Morphine	5,000	210
Morphine sulfate	16	565
Sulfadiazine	13,000	Sparingly soluble
Sodium sulfadiazine	2	Slightly soluble

مبادئ وطرق تحسين الالحلال:

١- الطحن أو التنعيم:

لزيادة ذوبان مادة دوائية بقدر ١٠% يجب تصغير الأجزاء من ٥ - ٦ مرات، أي يكون تحسين الذوبان مقتصر على المجال الغروي، أو بإضافة بعض السواغات والعمليات التقنية التي تؤدي إلى إنفاس حجم الأجزاء

٢- طريقة الرذ مع التجفيف:

بهذه الطريقة تكون المحاليل السائلة كريات مفرغة بقطر يتراوح بين ٢٠-٢٠٠ ميكرومتر وتحتاج بخواص غروانية، بحيث تزيد من مساحة السطح وتحسن بذلك الذوبان

٣- الرذ مع متماثرات محبة للماء: مثل:

Methylcellulose . Natrium Carboxymethyl cellulose . Polyethylene Glycol
Polyvinyl Pyrrolidon

كمثال على هذه الطريقة إرذاز غريزوفولفين Gresofulvin في محلول واحد مع Pyrrolidon

٤- صهر البناء والتبيير:

حيث يتم صهر المادة الدوائية مع مادة حاملة مثل ٦٠٠٠ Glycol polyethylene وأخيراً تجميد المنصهر. أو يتم إذابة المادة الدوائية مع مادة حاملة في محلول عضوي، وأخيراً تبخير السائل المنذيب وسحق الناتج، حيث تكون المادة الدوائية موزعة في مطرس Matrix من مادة سواغية وتحصل على مبعثر صلب Dispersion.

٥- التحميل على حامل صلب:

يتم تحويل المادة الدوائية على مادة التحميل: برذه بطرق تقنية مثل محتر سرير السائل Granulator Bed أو بتعليق المادة الحاملة في محلول المادة الدوائية. وأخيراً يفصل الحامل بطريقة الترشيح أو التبيير أو يخرج السائل الحامل حيث تفصل المادة المذابة على سطح الحامل.

طرق أخرى:

- تكوين أملاح منحلة في الماء.
Morphine Hydrochloride.

- ادخال جذور قطبية إلى جزء المادة الدوائية.
Poly Oxyethyle, Amine, Carboxyl .

- بناء معقدات:

تتم عن طريق تكوين روابط هdroجينية أو من خلال التأثير المتبادل بين مادتين.

- إضافة روابط محبة للماء:

ترزيد المواد الحاوية على جذور هيدروفيلية قطبية من انحلال المواد في الماء.

تستعمل لأهداف صيدلانية المواد الحاوية على جذور Ether, Ester, carboxyl, Amine.

- استخدام ما يدعى بالمذيبات Solubilisation، إضافة وسائط الذوبان أو الانحلال و خصوصاً خافضات التوتر السطحي، أي تحسين الذوبان للمواد السيئة الانحلال من خلال مركبات فعالة على السطح دون التغيير بالصيغة الكيميائية. مثل: Cremophor, Tween.

ال محلات المناسبة للمستحضرات السائلة:

- بالنسبة للمحاليل الفموية أو العينية أو الحقن: الماء هو المذيب المفضل.
- المذيبات المساعدة يمكن استخدام مذيبات مساعدة لزيادة عمل المذيب للماء أو للمساهمة في الاستقرار الكيميائي أو الفيزيائي للمنتج.
- المذيبات المساعدة الأكثر استخداماً: الكحول ، الغليسرين ، البروبيلين غликول، البولي إيتيلين غликول.
- الأسيتون ، الإيثيل أوكسيد (الأثير) وكحول الأيزوبروبيل هي مذيبات ممتازة لمركبات العضوية ولكنها شديدة السمية ولا يمكن استخدامها لتحضير أشكال الجرعات الصيدلانية.

أنواع الماء في الصناعة الدوائية

THE 8 TYPES OF WATER ARE:

Non-potable غير شرب

Potable (drinkable) water شرب

USP purified water ماء منقى

USP water for injection (WFI) ماء معالج للحقن

USP sterile water for injection ماء عقيم معالج للحقن

LUSP sterile water for inhalation ماء عقيم للاستنشاق

USP bacteriostatic water for injection ماء موقف لنمو الجراثيم معالج للحقن

USP sterile water for irrigation ماء لإرهاق

ماء الشرب Potable Water مأخوذ مباشرة من صنبور الماء، يحوي أملاح الكالسيوم والمعنزيوم والصوديوم. خال من الجراثيم الممرضة Pathogenic Micro-Organism، ومن العصيات الكولونية، والإيشريكيات الكولونية Escherichia Coli، غير مناسب لتحضير الأشكال الصيدلانية، لكنه يعتبر كمادة أولية لتحضير الماء المستخدم في الأشكال الصيدلانية (ماء مقطر Distilled Water أو ماء منقى Purified Water).



ماء منزوع الشوارد Water Demineralised هو ماء خال من الشوائب والأملاح. يحضر بجهاز مبادل الشوارد ion exchange يأخذ الجهاز من الماء المراد معالجته الشوارد السلبية ويستبدلها بشوارد OH كما يأخذ الشوارد الإيجابية ويستبدلها بشوارد H.

الماء المقطر Distilled Water يحضر بتقطير ماء الشرب حيث ينكافئ بخار الماء بجهاز التقطير المخبري أو الصناعي. يستخدم في تحضير العديد من الأشكال الصيدلانية السائلة، ويمكن أن يستخدم في تحضير الأشكال الصيدلانية العقيمة التي تعمق بعد التحضير بالحرارة الرطبة.

الماء ثنائي التقطير Bidistilled Water يحضر بتقطير الماء مرتين متتاليتين، وهو خال من الشوائب والجراثيم (عقيم) ومولدات الحرارة Pyrogen، هو المسؤول عن تحضير المحاليل المعدة للحقن والمصوّل. الماء العقيم Sterilized Water يحضر بتعقيم الماء المقطر أو الماء المنقى أو الماء المعد للشرب بالصاد الموصد (١٢٠ درجة مدة ١٥ دقيقة)، وهو خال من الأحياء الدقيقة (الجراثيم، الفطور). يستخدم في المحاليل الحقنية فهو خال من الجراثيم والشوائب ومولدات الحرارة Pyrogen.

الماء المنقى Purified Water المحضر من ماء الشرب بالتقطير أو بالتحال العسكري أو بتنزع الشوارد، ويستخدم في تحضير الأشكال الصيدلانية غير العقيمة مثل المحاليل الفموية والشرابات، والحقن الشرجية، والقطورات الأنفية والأذنية والمحاليل الخارجية.

الكحول USP

أسماء أخرى: الكحول الإيثيلي، الإيثانول، C_2H_5OH ثاني أكثـر المذيبات فائدة في الصيـلة. ماء + كحـول ٥ مـزيـج مـائي كـحـولي مـزيـج مـائي كـحـولي الكـحـول USP هو ٩٤.٩ ٪ إلى ٩٦ ٪ (حجم / حجم) C_2H_5OH في الماء.

يحتوي الكحـول المـجـفـف USP الكـحـول منـزـوع المـاء / الجـافـ على < C_2H_5OH ٩٩.٥ ٪ من حـيثـ الحـجم (كـحـول خـالـ منـ المـاءـ).

خصائص الكـحـول كـمـذـيبـ: الـقـدـرـةـ عـلـىـ إـذـابـةـ الـعـدـيدـ مـنـ الـأـدوـيـةـ وـالـمـوـادـ الـمـضـافـةـ غـيرـ القـابـلـةـ لـلـذـوبـانـ فـيـ المـاءـ اـمـتـزـاجـ المـاءـ قـابـلـ لـلـمـزـجـ بـالـمـاءـ: تـنـصـ لـائـةـ إـدـارـةـ الـغـذـاءـ وـالـدـوـاءـ الـأـمـرـيـكـيـةـ FDAـ عـلـىـ أـنـ الـكـحـولـ فـيـ الـمـنـتـجـاتـ الـتـيـ لـاـ تـحـتـاجـ إـلـىـ وـصـفـةـ طـبـيـةـ .

يـجبـ أـنـ يـكـونـ أـقـلـ مـنـ ٥٠٠.٥ـ ٪ـ فـيـ الـأـطـفـالـ أـقـلـ مـنـ ٦ـ سـنـوـاتـ .
وـأـقـلـ مـنـ ٥ـ ٪ـ لـمـنـ تـنـرـاـوـهـ بـيـنـ ٦ـ وـ ١٢ـ وـ ١٠ـ ٪ـ لـلـبـالـغـينـ .

الغليسيرين USP

Other names: glycerol

Characteristics:

Clear syrupy liquid سائل شرابي

Sweet taste حلو الطعم

Miscible with water and alcohol.

Good preservative qualities له خصائص كمادة حافظة .

Glycerin is very viscous لزج and solutes will dissolve slowly unless it is rendered less viscous by heating. يمكن إفراص اللزوجية بالتسخين.



Uses: can be used in internal preparation المستحضرات الدخالية

Stabilizer: by rendering the solution more viscous بسبب لزوجيته

Auxiliary solvent with water and alcohol محل مساعد مع الماء والكحول

البروبيلين غليكول

Propylene glycol USP

Characteristics:

Viscous لزج

Miscible with water and alcohol يمتص مع الماء والكحول

Its frequently substituted for glycerin يستبدل أحياناً الغليسيرين به

in modern pharmaceutical formulation في المستحضرات الحديثة

بولي إيتيلين غليكول PEG

PEG 400 ، PEG 300 ، PEG 200 ، هي مشتقات سائلة، وهناك مشتقات صلبة شمعية الملمس

PEG6000 ، PEG4000 ، PEG2000 ، PEG1000

سائل عد يم اللون colourless، والرائحة odourless، لزج viscous، يحتوي في تركيبه جذور الهيدروكسيل، يملك صفات الماء والكحول، وينحل فيها، ويستعمل في تحضير الأشكال الصيدلانية عوضاً عن الغليسيرين، وهو ماء الرطوبة hygroscopic liquid ويحافظ عليها، له قدرة عالية على إذابة عدد من المواد الفعالة، لذلك يدخل في تحضير كثيّر من الأشكال الصيدلانية السائلة (شرابات، قطرات) ونصف الصلبة (كريمات، مراهم).

يُعمل كمذيب وكعامل استحلبي الغسولات، وموزع في اللعابات والمستحلبات.

الماء المنقى Purified Water USP

Tap water (ماء الصنبور) : not suitable for pharmaceutical preparation \Rightarrow contains dissolved inorganic solids, dissolved and un-dissolved organic matter, and microorganisms.

يحتوي مواد صلبة ذاتية غير عضوية ومواد عضوية ذاتية وغير ذاتية وجراثيم.

If used in compounding pharmaceuticals it may lead to Chemical incompatibilities عدم التوافق الكيميائي

المادة الدوائية between dissolved salts والملح الذاتية and medicinal agent التوافق الكيميائي

Sings of incompatibilities include:

Precipitation الترسيب

Discoloration زوال اللون

Efferevesence الفوران

what to use? Purified water USP.

طائق تحضير الماء المنقى Methods of preparation of purified water USP

Distillation method التقطير

Reverse osmosis التناضج العكسي

Ion exchange method تبادل الشوارد/الإيونات



Advantages:

No heat is needed بدون حرارة

more cost effective أقل كلفة

less complex and less maintenance effort أقل تعقيداً وأقل حاجة للصيانة

ease of operation سهل الاستعمال

available in lab scale موجود على نطاق صغير/مختبري

Composed of:

Cation (acid-exchange) resin: removes cations from water

Anion (base-exchange) resin: remove anions from water.

⦿ The water purified by ion exchange method is usually referred to as deionized and

ماء منزوع الشوارد او منزوع الاملاح

المحاضرة الحادية عشر

Oral, External and Topical Solutions

المحاليل الفموية والخارجية والموضعة



الأشكال الصيدلانية السائلة

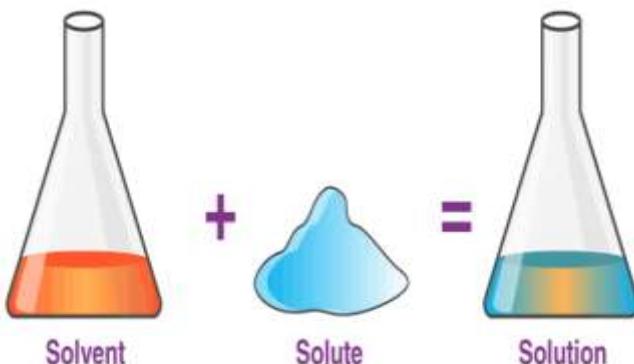
- وهي أشكال أو مستحضرات سائلة تتألف من مذيب (محل) ومواد مذابة (منحلة) .
- تحوي على مادة فعالة أو أكثر منحلة في مذيب مناسب، أو مزيج من عدة مذيبات قابلة للامتزاج .
- يمكن أن تعطى داخلياً كالنقطة الفموية، والشرابات، وهناك محاليل تطبق خارجياً على سطح الجلد، أو موضعياً في أجوف الأذن الخارجية، والأذفية، والشرجية، والمهبلية ..)

تصنف المحاليل حسب طريقة استعمالها:

- محاليل داخلية Oral Solutions
- محاليل أذنية Otic Solutions
- محاليل خارجية External Solutions

TYPES OF SOLUTIONS

BYJU'S
The Learning App



© Byjus.com

تدخل في تركيب المحاليل سواغات مختلفة، مع مراعاة لا يستخدم السواعغ المستخدم في تحضير المحاليل الخارجية في تحضير المحاليل الداخلية وكذلك المواد الفعالة.

مثلاً : البوفیدون الیودی، لا يؤخذ داخلياً وحتى لو استعمل في الفم فلا يجوز ابتلاعه .

٧ أما السواغات والمواد الفعالة المستخدمة في تحضير المستحضرات الداخلية فيمكن استخدامها خارجياً .

مثال: النيستاتين، مضاد فطري يمكن للمريض أن يتغير له، ثم يبتلاعه ولا مشكلة في ذلك، وبالمقابل يوجد مراهم خارجية الاستخدام تحوي نيستاتين .

٧ النقط أعلى تركيزاً من الشرابات، لذا فهي تحتوي على تركيز أعلى من الغول الإيثيلي لحل المواد الفعالة بتراكيزها العالية ولضمان عدم حدوث أي ترسبات في المادة الفعالة مع الزمن مستقبلاً .

ملاحظة: النقط الفموية المخصصة للأطفال توصي منظمة الصحة العالمية بضرورة سحب الكحول الإيثيلي من المستحضرات الدوائية المعدة للأطفال قدر المستطاع وتحدد تركيزه ب ٥ % كحد أقصى في النقط الفموية المعطاة لهم، وذلك في حال عدم توفر البديل الملائم .

الأشكال الصيدلانية الفموية السائلة

Oral Dosage Forms Liquid

§ الشرابات Syrups

§ النقط أو القطورات الفموية Oral Drop

§ المحاليل الفموية Oral Solution

§ الأكاسير Elixir

§ لعوقات Linctus

§ الأمزجة Mixtures



مذيبات للاستعمال الداخلي



الشرابات والنقط الفموية

ذات لزوجية عالية
(بسبب احتوائها
على السكر)

أساسها السكر (الشراب البسيط)
بنسبة عالية

معدة للإعطاء
الضمور

أشكال صيدلانية
سائلة

سؤال: ما الفرق بين الشرابات والنقط الفموية؟

النقط الفموية	الشرابات	اللزوجية
لزوجيتها أعلى من الشرابات	لزوجيتها أخفض من النقط الفموية	
كمية المواد الفعالة فيها تكون “مركبة جداً”	كمية المواد الفعالة فيها “معددة” تكون “معددة”	كمية المواد الدوائية “الفعالة”
لا تعطى بكميات كبيرة وإنما نقط معدودة	تقدر بعدد المعاشر	الجرعة المعطاة
* في كلتا التشكيلين تضيف السواغات (كمالميليات والمنكهات والملونات و.....) نفسها. * في كلتا التشكيلين يستعمل آليات التحضير والتركيب نفسها.		وجه الشبه

الشراب البسيط Simple Syrup

هو محلول حيقي يتتألف من السكر و الماء بنسبة ثلثين إلى ثلث في مختلف دساتير الأدوية وإن اختلفت الصيغة المعطى بها وطريقة تحضيره (أي يحوي سكر بنسبة ٦٥% وزناً).

٠ ١٠٠ غرام شراب بسيط يحوي ٣٥ غرام ماء و ٦٥ غرام سكر.

يعتبر الشراب البسيط السواغ الرئيسي في تحضير كثير من الشرابات الدوائية والأشكال الصيدلانية المختلفة يضاف إليه المواد الدوائية والسواغات الأخرى، فهو يستعمل:

١. كسواغ محسن للشكل والطعم واللون في مختلف الأشكال الصيدلانية السائلة التي تؤخذ عن طريق الفم.
٢. تلبيس المضغوطات للحماية (تلبيس سكري).
٣. المضغوطات بطريقة التحثير الرطب (Granulation) كمادة لاصقة كعامل رابط).
٤. سائل مرطب في تحضير الحثيرات وخاصة السكرية منها.

تحضير المحاليل الفموية:

تحوي بالإضافة إلى المواد الدوائية الفعالة والمحل المناسب ملونات ومنكهات لتجعل الشكل الصيدلاني جذاباً وسائغاً.

مواد حافظة: تضاف عندما تكون نسبة السكر في محلول أقل من ٥٥%.

فهي تمنع نمو الجراثيم، مثل حمض السوربيك وسوربات الصوديوم أو البوتاسيوم وحمض البنزويك وبنزوات الصوديوم، فينول، كريزول.



مشتقات حمض البنزويك

والبروبيل بارابين (نيبازول)

الميثيل بارابين (نيباجين)

Gargles الفموية

هي محليل مخصصة لغسل الفم والبلعوم والحنجرة، وهي غير مخصصة للبلع، وتكون غالباً كثيفة ومركزة بالماء الدوائية، وتمدد حسب الحلاوة بنسب معينة. أغلب المواد المستخدمة في الغراغر تكون إما مواد مؤكسدة، أو مواد مرجعة، أو مواد معقمة وملطفة، قاتلة للجراثيم، تلطف آلام البلعوم، وسطح الحنجرة.

غرغرة بورات الصوديوم Sod. Borat Sol.

بورات الصوديوم	30 غ
عصيلية الورد الأحمر	150 غ
بتلات الورد الأحمر	30 غ
ماء مقطر	1000 مل

تنقع بتلات الورد الأحمر مع الماء مدة نصف ساعة، وبعد العصر يضاف إليها كمية البورات ثم عصيلية الورد، وتكميل حتى 1000 مل بالماء.

المحاليل أو الغسولات الخارجية External Lotions or Solutions

هي شكل من الأشكال الصيدلانية السائلة وهي عبارة عن محليل تستخدم خارجياً استخداماً موضعياً للتطهير أو للتنظيف.

تُطبق في كثير من المجالات كالأغذية والأدوات والأجهزة المستخدمة. تُطبق بعض المحاليل أو الغسولات جلدياً مثل حالات علاج حب الشباب، أو البثور، أو لعلاج البشرة الدهنية، وتستخدم أيضاً للتعقيم ويدخل فيها المضادات الحيوية وأحماض الفواكه لتشقير البشرة والوصول إلى البؤر الجرثومية لتنظيفها.

تحضر بعملية حل بسيطة وتضاف إليها المواد الحافظة.

مذسات للاستعمال الخارجي External use solvents



يستخدم الإيزيلر مع الكحول هذه تصنع الـ collodions الذي يسمى الـ pyroxylin كمذسدة مذكرة.



- يمكن استعمال مذيبات الاستعمال الداخلي خارجياً لكن العكس ليس صحيح دائماً وهذا يعتمد على نوع المذيب وسميته وتأثيره الفيزيولوجي.
- يمكن لبعض المذيبات أن تستعمل داخلياً وخارجياً.
 - **مذيبات محاليل الحقن:** ماء معقم، زيت الزيتون المعقم، بروبيلين غليكول، الكحول البنزيلي، زيت الفول السوداني المعقم، ميرستات الایزوبروبيل . isopropyl myristate .
- حسب بنيتها الكيميائية:
- ١ مذيبات قطبية.
 - ٢ مذيبات غير قطبية.

محلول البوفیدون الیودي الجلدي

محلول البوفیدون الیودي ١٠ % (مطهر جلدي):

بو فيدرون يودي ١٠	غ
غليسيرين ٦	غ
بروبيلين غليكول ٤	غ
حمض الليمون ٥	غ
ليمونات الصوديوم ٣	غ
ماء مقطر م. اك	١٠٠ مل