

كلية: الصيدلة	مقرر: الصيدلانيات ١
الرمز: PHPT 436	مدرس المقرر: أ.د. سوزان ويس

الصيدلانيات ١

PHARMACEUTICS 1



الأستاذة الدكتورة سوزان ويس

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 المواصفات الدستورية (التشريعات الصيدلانية) والذي يتضمن:

أقراص - Tablets - محاليل Solutions - كبسولات Capsuls - شرابات Syrups - بخاخ Puff - مراهم Ointments - تحاميل Suppositories - مضغوطات مضغ Chewable tablets - شرابات جافة Dry Syrups - 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 مزج الباراسيتامول مع مسحوق ممدد ينتج مسحوقاً، وعند عجن هذا المسحوق الناتج وتحثيره وتجفيفه وضغطه ينتج قرص الباراسيتامول.

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

يمكن تقسيم الأشكال الصيدلانية حسب الحالة الفيزيائية إلى:

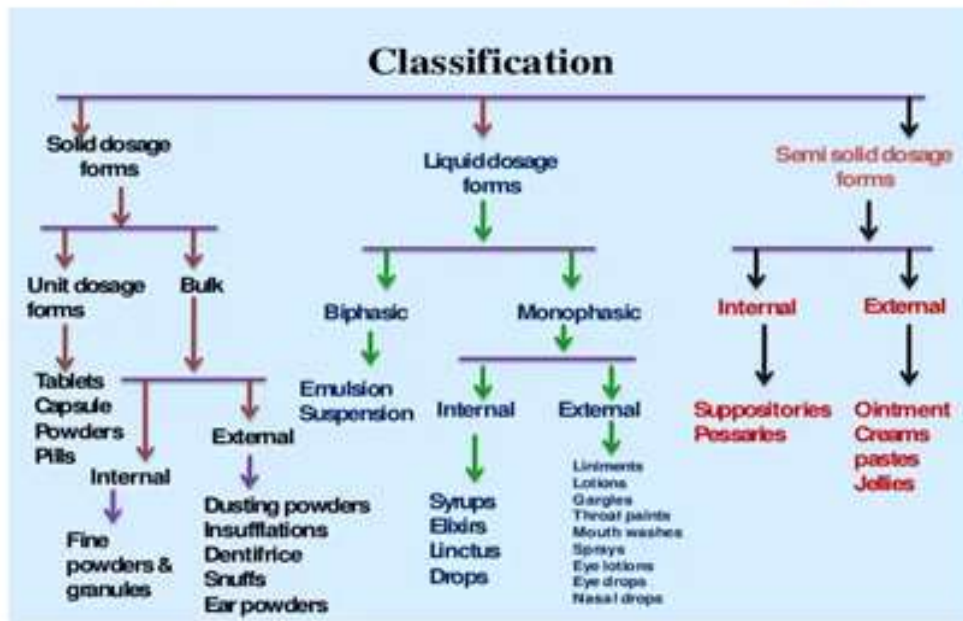
الأشكال الصيدلانية السائلة Liquid pharmaceutical forms

الأشكال الصيدلانية نصف الصلبة Semi-solid pharmaceutical forms

الأشكال الصيدلانية الصلبة Solid pharmaceutical form

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 | <input type="checkbox"/> Intraocular/ intraaural |
| <input checked="" type="checkbox"/> Ointments | <input checked="" type="checkbox"/> Solutions |
| <input checked="" type="checkbox"/> Creams | <input checked="" type="checkbox"/> Suspensions |
| <input checked="" type="checkbox"/> Infusion pumps | <input type="checkbox"/> Intranasal |
| <input checked="" type="checkbox"/> Pastes | <input checked="" type="checkbox"/> Solutions |
| <input checked="" type="checkbox"/> Plasters | <input checked="" type="checkbox"/> Sprays |
| <input checked="" type="checkbox"/> Powders | <input checked="" type="checkbox"/> Inhalers |
| <input checked="" type="checkbox"/> Aerosols | <input checked="" type="checkbox"/> Ointments |
| <input checked="" type="checkbox"/> Lotions | <input type="checkbox"/> Intrarespiratory |
| <input checked="" type="checkbox"/> Transdermal patches, discs, solutions | <input checked="" type="checkbox"/> Aerosols |
| | <input checked="" type="checkbox"/> Powders |

Dosage Form/ Drug Delivery System by route of administration

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Oral <ul style="list-style-type: none">■ Tablets■ Capsules■ Solutions■ Syrups■ Elixirs■ Suspensions■ Magmas■ Gels■ Powders | <input type="checkbox"/> Sublingual <ul style="list-style-type: none">■ Tablets■ Troches and Lozenges <input type="checkbox"/> Parenteral <ul style="list-style-type: none">■ Solutions■ Suspensions■ Emulsions <input type="checkbox"/> Conjunctival <ul style="list-style-type: none">■ Contact lens inserts■ Ointments |
|---|---|

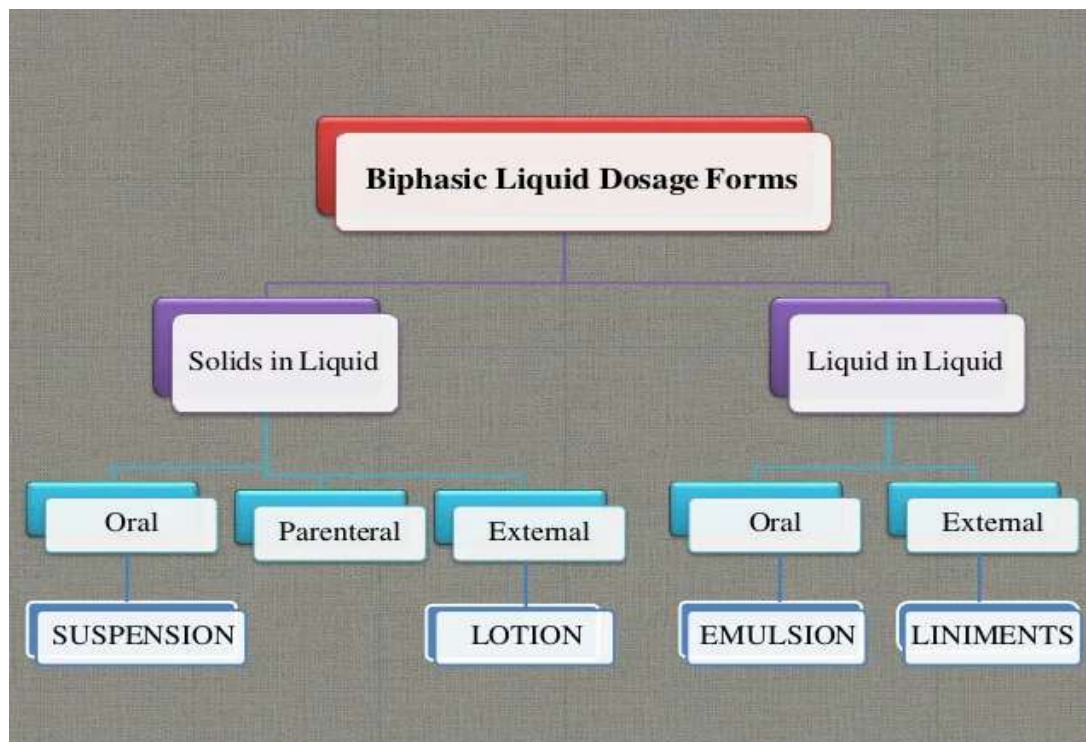
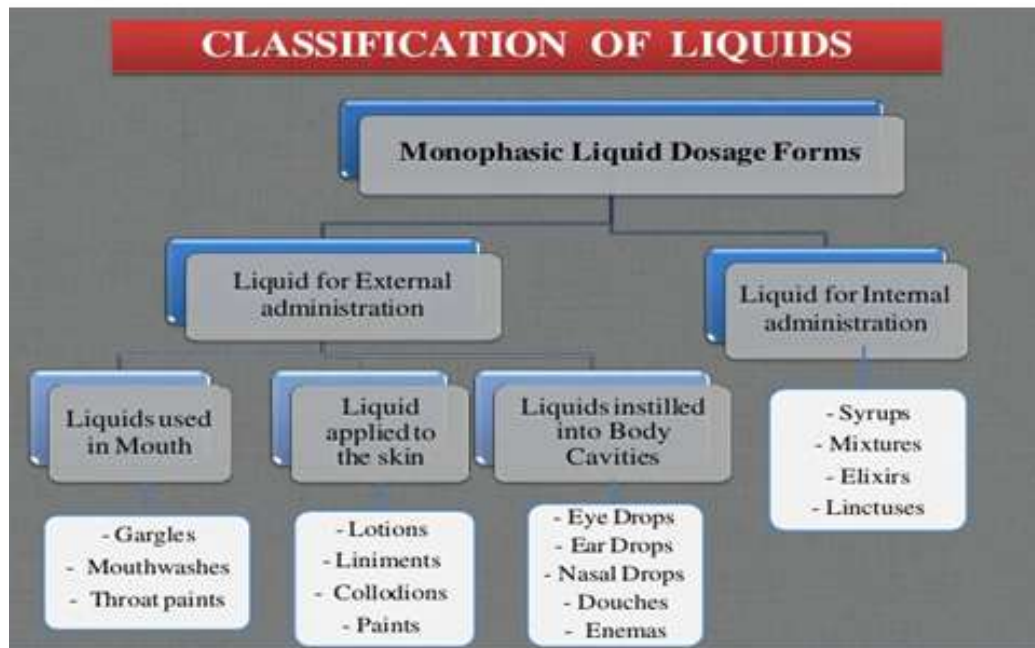
Dosage Form/ Drug Delivery System by route of administration

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Vaginal <ul style="list-style-type: none">■ Solutions■ Ointments■ Emulsion foams■ Gels■ Tablets■ Inserts suppositories | <input type="checkbox"/> Rectal <ul style="list-style-type: none">■ Solutions■ Ointments■ Suppositories <input type="checkbox"/> Urethral <ul style="list-style-type: none">■ Solutions■ suppositories |
|--|---|

الأشكال الصيدلانية السائلة

Liquid Dosage Forms

تصنيف الأشكال الصيدلانية الجرعية السائلة:



الأشكال الصيدلانية السائلة الوحيدة الطور:

-أشكال صيدلانية سائلة مُعدة للاستعمال الخارجي:

كالغسولات Lotions والمحاليل الجلدية المطهرة، أمثلة:

§ محلول البوفيدون اليودي PVP-I بنسبة 10%.

§ محلول الكحول المُمددة بتركيز 65-75% في الماء.

§ محلول اليود اليودي المُطهر (اليود الحر + يود البوتاسيوم).

§ محاليل مُطهرة جلدية.

أشكال صيدلانية سائلة مُعدة للاستعمال الموضعي:

أمثلة:

§ غسولات الشعر وفروة الرأس.

§ محاليل جلدية.

§ محاليل مطهرة للبلعوم، مثل:

- غرغرة المنثول والتيمول.

- غرغرة روح النعنع العطرية.

§ محاليل مزيلة للمكياج وظل العيون.

أشكال صيدلانية سائلة مُعدة للاستعمال الداخلي:

عن طريق الفم : Oral

- شرابات.

- محاليل.

- زيوت نباتية، مثل: (زيت الخروع الذي يُستخدم كمسهل قوي بكمية تتراوح من ١٠٠ إلى ٣٠٠ ملغ دفعة واحدة،

ويُستخدم كمُلين قبل التصوير الظليلي بكمية ٤٠ إلى ٥٠ غ).

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

الأشكال الصيدلانية السائلة الثنائية الطور:

Suspensions & Emulsions المعلقات والمستحلبات

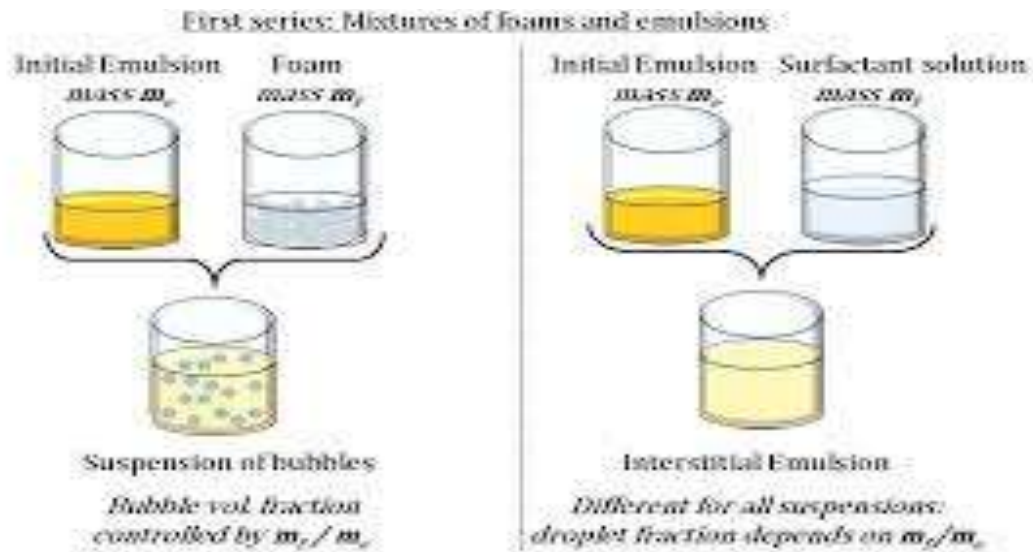
المعلقات الدوائية Suspensions: هي محضرات تكون فيها المادة الفعالة بشكل أجزاء دقيقة مبعثرة بشكل متجانس في السواغ السائل (الطور المستمر) الذي تبدي فيه المادة الفعالة درجة دنيا من الذوبانية أو الانحلال. إما أن يكون المعلق الدوائي جاهز للاستعمال مباشرة وإما أن يكون بشكل مسحوق أو مزيج مساحيق جاف يضاف إليه السواغ السائل عند الاستعمال، ويحتوي المسحوق أيضا على مواد مساعدة 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. يلجأ 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 تتألف من طورين، إلا أن الطور المبعثر في المعلق يتألف من أجزاء صلبة صغيرة مبعثرة ضمن الطور السائل المستمر.

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

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



الأشكال السائلة المُعدّة للحقن Injectable Dosage Forms

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

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

C. المحاليل المُعدّة للحقن تحت الجلد: مثل مُعلّق الانسولين لمرضى السكري المزمن.

الأشكال الصيدلانية نصف الصلبة Semi-Solid Dosage Forms

- ١- المراهم الدوائية الموضعية الحاوية على مواد فعّالة
- 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



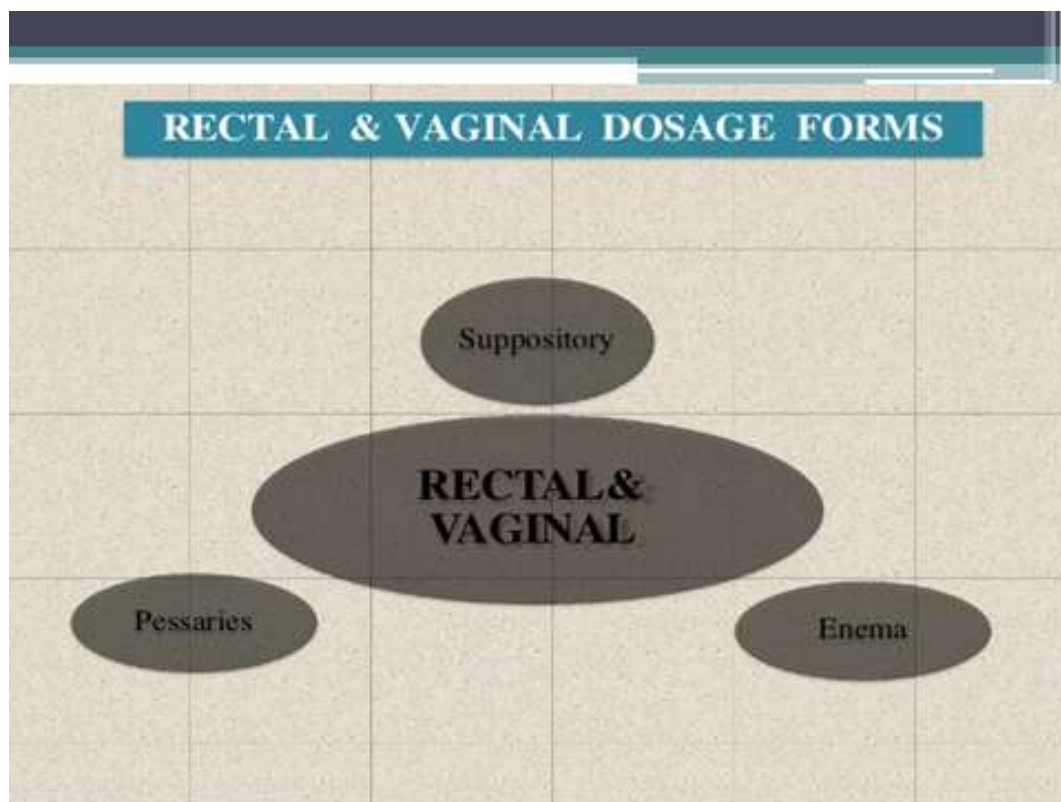
Pastes



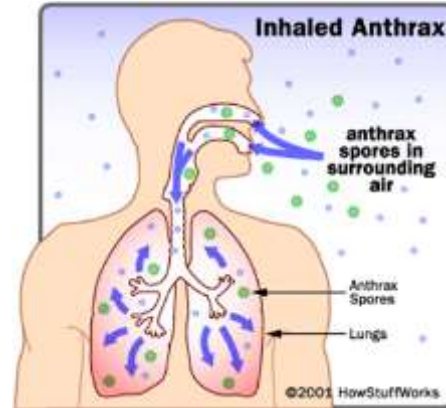
Gels



Suppositories



Inhalation and intranasal الأدوية عبر الأنف المستنشقات و



امتصاص سريع

الجرعة الكلية الممتصة متفاوتة.

Rapid absorption.

Total dose absorbed is variable.

للاستخدام من أجل التأثيرات الجهازية والموضعية.

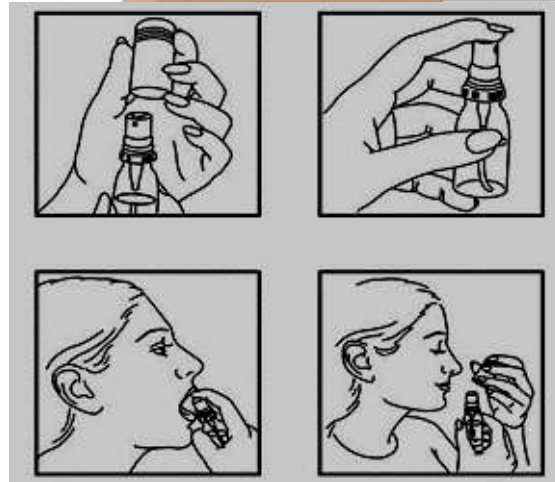
May be used for local or systemic effects.

يمكن أن يسبب سعال.

يمكن أن يتم بلع بعض الدواء.

May stimulate cough reflex.

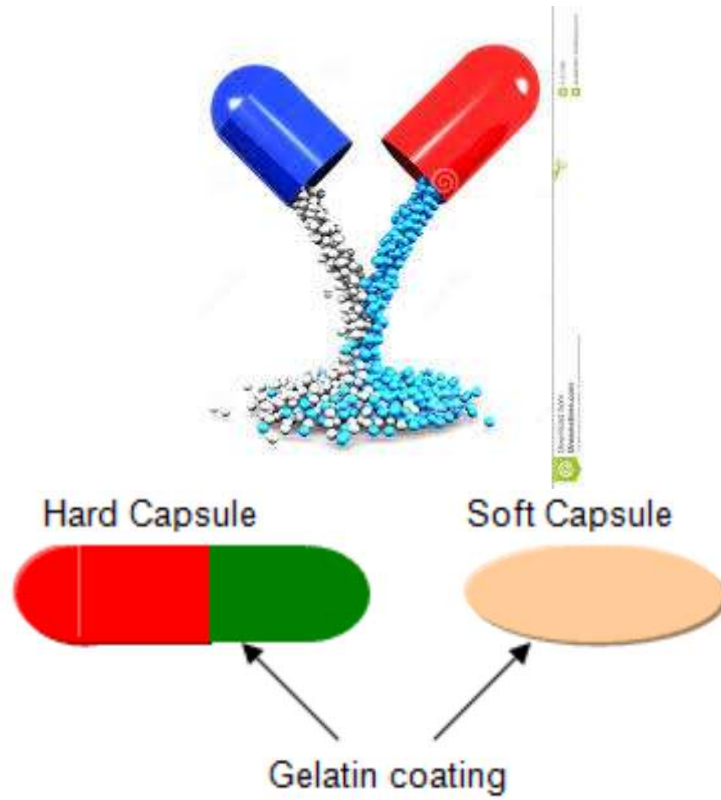
Some drug may be swallowed.



الأشكال الصيدلانية الصلبة

Dosage Forms Solid

- ١- الحبوب والحبيبات
- ٢- الأقراص غير المضغوطة (أقراص القالب، أقراص المص)
- ٢- المساحيق والحثريات
- ٣- الكبسولات أو المحافظ الجيلاتينية القاسية
- ٤- الكبسولات أو المحافظ الجيلاتينية اللينة
- ٥- المضغوطات أو الأقراص
- الأقراص أو الكبسولات أو الحثريات آنية التحرر (تتحرر المادة الفعالة بالمعدة فوراً).
- الأقراص أو الكبسولات أو الحثريات مديدة التحرر (تتحرر المادة الدوائية ببطء).
- الأقراص أو الكبسولات أو الحثريات آجلة التحرر (تتحرر المادة الدوائية في الأمعاء وليس في المعدة).
- الأقراص متعددة الطبقات: يتألف هذا القرص من طبقتين أو أكثر من الطبقات وكل طبقة تحوي مادة فعالة حيث أن المواد الفعالة متنافرة (غير قابلة للمزج).
- الأقراص المبرمجة أو المضبوطة التحرر



المحاضرة الثانية:

Pills, Pellets, and Uncompressed Tablets

الحبوب والحبيبات والأقراص غير المضغوطة



الحبوب Pills

هي أشكال صيدلانية فموية صلبة دائرية تتكون من كتل صغيرة كروية قطرها ٦-٨ مم وزنه 100-300 ملغ 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 تبلع دون مضغها أو دون أن تترك لتذوب 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 تلييسها 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 محاليل هذه المواد الفعالة في الأشكال الصيدلانية السائلة لأنها توجد بشكل جاف.
- ٣- سهولة تناول الحبوب لصغر حجمها ولشكلها الكروي.
- ٤- دقة الجرعة الفردية النسبية في الحبوب بسبب استعمال تقنيات تحضير بسيطة ودقيقة.
- ٥- سهولة التحضير باستخدام أدوات بسيطة و إنتاجية 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 معوياً يحفظ المواد الفعالة من تأثير العصارة المعدية وكذلك يقوم بتجنيب المعدة من التأثير المخرش للدواء في نفس الوقت.

مساوئ الحبوب

- إدخال عدد من المواد الخاملة (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 المعوية للأغذية بينما يكون استعمال الصابون الطبي غير مرغوب بسبب الطعم.
- صعوبة البلع في بعض الحالات، وهي أقل أهمية بالمقارنة مع الأقراص كون الحبوب أقل حجماً وذات شكل كروي.
- / يمكن التخلص من معظم هذه المشاكل من خلال الاختيار الحكيم للسواغات/

تحضير الحبوب:

يعتبر تحضير الحبوب فنا صيدلانيا

تحضر من المواد الفعالة والسواغات الملائمة **عجينة متجانسة** ذات قوام مناسب أي: (لدنة - قابلة للمد والبسط بسهولة - عديمة التشقق والتفتت - عديمة الالتصاق بأدوات التحضير - جيدة التماسك - قوامها أقرب إلى الصلابة منه إلى اللينة - متجانسة المحتوى). تُمد هذه العجينة على شكل أسطوانة منتظمة ونقطعها إلى أقسام متساوية الوزن بواسطة المحببة الخاصة بذلك ثم تحول هذه الأجزاء إلى كرات صغيرة متجانسة.

تتلخص خطوات التحضير كما يلي:

أولاً: تحضير العجينة بالهاون:

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

- في حالة المواد الفعالة مساحيق صلبة:

- تسحق المواد كلا على حده ثم تتخل وتمزج حتى التجانس التام وترطب بالمادة المساعدة الملائمة المختارة بالتدرج والمزج المستمر للحصول على العجينة ذات القوام المطلوب المناسب للمد والبسط بسهولة
- في حالة المواد الفعالة خلاصات نباتية فتعالج بالطريقة التي تناسب قوامها كما يلي:
- * الخلاصات اللينة: تعرف بأنها محضرات صيدلانية ذات قوام متوسط بين الخلاصات السائلة والجافة وتحوي عادة على بقية جافة لا تقل عن ٧٠%.

تُحضّر الخلاصات اللينة من الخلاصات السائلة بتبخير 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 نبخر الكمية الزائدة من المذيب حتى الحصول على قوام الخلاصة اللينة ونكمل كما سبق.

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

* الخلاصات الجافة: تعامل معاملة المساحيق.

ثانيا : مد العجينة وتحويلها إلى أسطوانة:

يتم ذلك باستخدام المحببة وهي آلة تتألف من:

- لوح خشبي مثبت على ثلثه السفلي قطعة معدنية على شكل قنويات توضع عليه العجينة.
- مسطرة خشبية : تقوم بتحويل العجينة إلى أسطوانة منتظمة.
- قطعة معدنية على القسم العلوي مقسمة إلى قنويات قاطعة تنطبق تماما على السابقة تقوم بتقسيم العجينة إلى أقسام متساوية عند انطباق الجزأين العلوي والسفلي.
- قرص معدني مدور 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.

ثالثا : تقسيم الأسطوانة إلى أقسام:

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

رابعا : تكوين الأقسام الناتجة:

تدور القطع السابقة على اللوح الخشبي بواسطة القرص المعدني حتى الحصول على كرات صغيرة مغلقة بالمسحوق الخامل 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 ٤٠ °م مثلا وذلك حتى لا تتخرب المواد الفعالة الحساسة.



الشكل رقم ١ . المحببة

المساحيق المستخدمة في التعفير النهائي:

- تقوم هذه المساحيق بدور في منع التصاق وإخفاء الطعم و الرائحة ومنها:
- التالك: كاره للماء ولايجوز المبالغة باستعماله لأنه يزيد زمن تفكك الحبوب.
- النشا: يؤدي إلى التكتل إذا زادت رطوبة الوسط بسبب شراسته للماء .
- مسحوق عرق السوس: الأكثر استعمالا.
- مسحوق الكبريت- مسحوق القهوة.



الشكل ٢ . تحضير الحبوب



الشكل ٣ . المحببة 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 الغلوكونز - مزيج الماء والغول - مزيج الماء والجليسيرين - محلول الصمغ العربي أو صمغ الكثيرة أو الجيلاتين (اللعابيات) - خلاصة خميرة الجعة - مركبات البولي إيثيلين غليكول السائلة أو الصلبة المنحلة ضمن المحلول.

* في حالة المواد الفعالة السائلة، نستخدم مواد ماصة للرطوبة مثل: الكاؤلان - مسحوق الختمي - مسحوق عرق السوس - اللاكتوز - المانيزا الخفيفة - صوابين (شمعات وزيتات المغنزيوم والبوليتاسيوم) - أكسيد الزنك.

تلبيس الحبوب

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

أولاً- التلبيس الواقى، 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 التلبيس الواقى:

١- بلم التولو : توضع الحبوب في جفنة تحوي قطرات من محلول البلم بالغول ثم تحرك حركة دائرية للحصول على تغطية كاملة للحبوب , تكرر العملية ٢-٣ مرات ثم تجفف في الهواء الطلق ثم نتابع التجفيف في الفرن بدرجة (35-45)° م ونحصل في النهاية على فيلم راتنجي جيد

٢- الجيلاتين : يتم تثبيت الحبة برأس دبوس ثم تغمس بمحلول الجيلاتين الساخن ثم تبرد فيتصلب الجيلاتين مولداً فلماً واقياً

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 التلبيس باستخدام السندركة أو وريقات الفضة.

ثانياً- التلبيس المعوي :

يقصد به التلبيس المقاوم لعصارة المعدة وهدفه حماية المعدة من التخريش الناتج عن بعض المواد الفعالة- حماية المواد الفعالة من عصارات المعدة وخمائر الهاضمة من أجل الحصول على تحرر معوي.

المواد المستخدمة في التلبيس المعوي:

- استرات الحموض الدسمة التي لا تتفكك إلا بدرجات حموضة عالية وبخامائر الليياز المعوية.

- مواد بروتينية تقاوم فعل الببسين وتتفكك بالتربسين المعوية.

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

الحبيبات Pellets

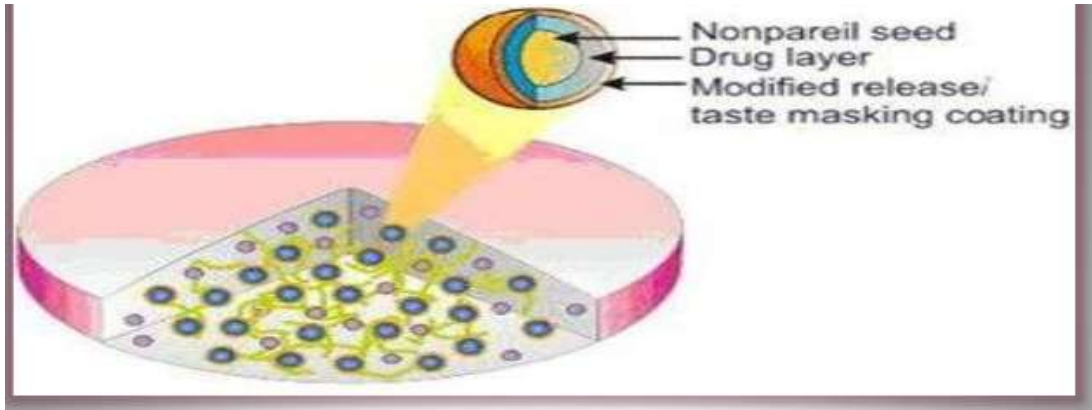
هي عبارة عن حبوب صغيرة وزنها لا يتجاوز (٥٠ - ٦٠ ملغ) تحوي جرعة فردية من المواد الشديدة الفعالية والسامة (مثل ديجيتالين - ستركنين - بلا ماء الزرنين) - يمكن استعمالها فمويًا أو حقنًا - تستخدم لمنع التناثر بين المواد - إطالة التأثير - حماية المواد الفعالة من التآكل - حماية المعدة من التآكل. وهي تحضر بنفس طريقة تحضير الحبوب العامة.

يستخدم سواغ شهير لتحضير الحبيبات 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 الحبيبات شديدة السمية فهي تسوّق على شكل مساحيق ممددة من المادة الفعالة وملونة بلون مميز لكل مستحضر، كمثال على ذلك:

- مسحوق الديجيتالين المئوي ١٠٠/١ الملون باللون الورد
- اللون الأصفر للحبيبات الحاوية على المواد الفعالة ذات العيار ٤/١ ملغ
- اللون الأخضر للحبيبات الحاوية على المواد الفعالة ذات العيار ٢/١ ملغ
- اللون الأبيض للحبيبات الحاوية على المواد الفعالة ذات العيار الأكثر من ١ ملغ

الحبيبات الموجودة حالياً في الأسواق:



الأقراص غير المضغوطة – أقراص القالب (المقولة)

MOLDED TABLETS = UNCOMPRESSED TABLETS

THEY HAVE 2 TYPES:

Lozenges = Troches = Pastilles: أقراص المص ١ –

تحتوي كمية كبيرة من السكاكر مثل: المانيتول، السوربيتول، السكروز.
يبلغ وزنها ١ غ تتحل ببطء في الفم (مطهرات للفم ومخدرات موضعية ومضادات حيوية ومضادات هيستامين ومطعمات... الخ).



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



٢ – أقراص القالب MOLDED TABLETS

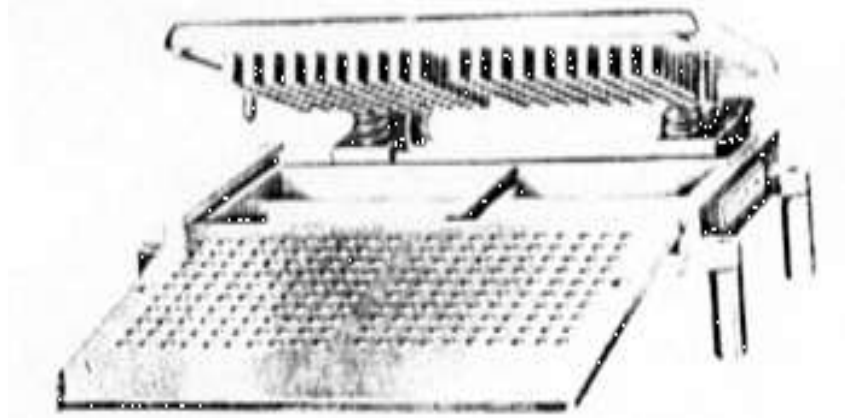
تم استبدال التحضير التجاري لأقراص القالب بضغط الأقراص. ومع ذلك، يمكن تحضير الأقراص المقولة، أو أقراص Triturates ، على نطاق معمل صغير على النحو التالي:
القالب مصنوع من المطاط الصلب أو البلاستيك الصلب أو المعدن. يتكون من جزأين ، الجزء العلوي ، أو جزء

القالب، والجزء السفلي، يحتوي على بروزات المسطحة.
جزء القالب عبارة عن لوحة مسطحة بسمكة الأقرص المراد إنتاجها ، مع ٥٠ إلى ٢٠٠ ثقب دائري بشكل موحد ومتباعد بشكل متساوٍ .

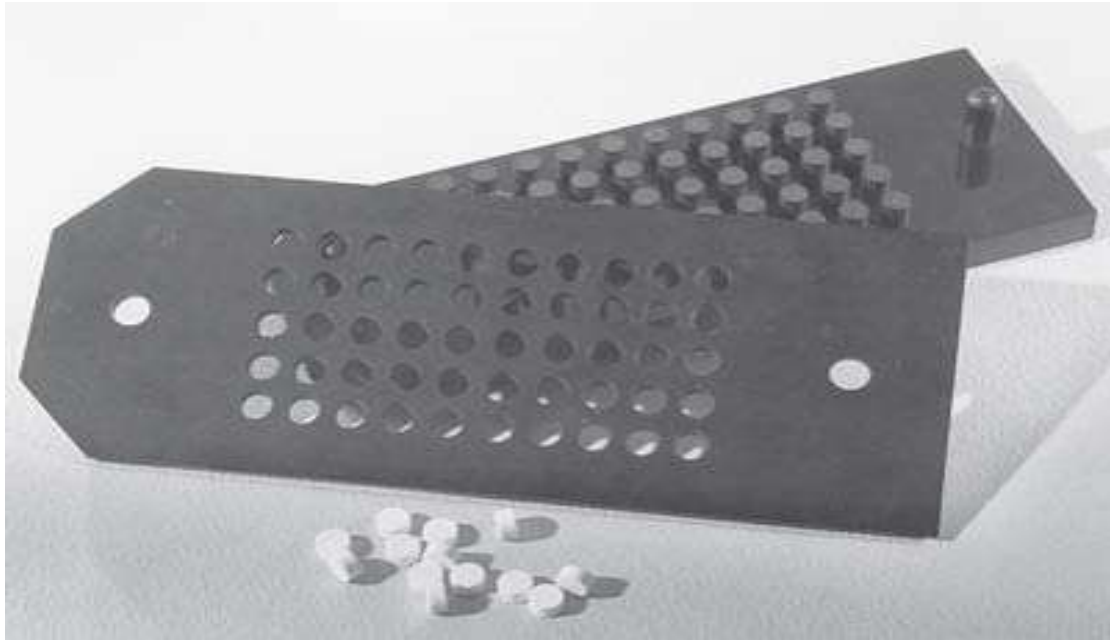
يحتوي الجزء السفلي من القالب على البروزات المقابلة التي تناسب الثقوب بدقة.
عندما تمتلئ القالب بالمواد وتوضع فوق البروزات، ترفع البروزات برفق مادة الحشو من الثقوب لتستقر على سطح البروزات للتجفيف.

تعرف الأقرص القالبية أو المقولبة بأنها أشكال صيدلانية صلبة سريعة الانحلال قرصية الشكل غالباً ناعمة الملمس تزن بين ٣٠ - ٢٥٠ ملغ سماكتها ٢,٥ - ٤ مم تحضر بالقالب ويتكون سواغها بشكل رئيس من اللاكتوز أو المانيتول أو الديكستريين أو أي مادة سريعة الانحلال.

تستخدم هذه التقنية في تحضير العديد من المواد الفعالة التي يتطلب منها أن تتفك بسرعة كأقرص النيتروجليسرين التي تؤخذ مصاً أو تحت اللسان لأن النيتروجليسرين يمتص بسرعة من قبل الأغشية المخاطية الفموية وينفذ عبر المسامات بسهولة ويوسع الأوعية الكليلية للقلب وهكذا يكون فعله سريعاً خلال دقائق كما نجد عدداً من الأقرص الدستورية لعدد من القلويدات ذات الفعالية العالية والأدوية ذات السمية المرتفعة أيضاً.



يتم تشكيل الأقرص بجهاز تحضير الأقرص الذي يتكون من صفيحة معدنية مثقبة تحوي من ٥٠-٥٠٠ ثقب قطرها مناسب لقطر الأقرص وشكلها قرصي أو مثلث أو مربع كما يمكن أن تصنع هذه الصفيحة من الستانلس ستيل أو النيكل أو البلاستيك، توضع هذه الصفيحة المثقبة فوق صفيحة مصقولة جيداً صفيحة زجاجية أو بلاستيكية، تملأ هذه الثقوب بالعجينة الدوائية المكون من المادة الفعالة والسواغات المناسبة لاكتوز، مانيتول، دكستروز، سكاروز، كاؤلان، كربونات الكالسيوم المرطب بالماء أو الكحول أو المزيج منهما. ننزع الزائد من العجينة بعد إتمام ملء القالب بملق مناسب وبعد الجفاف النسبي للعجينة الموجودة تضغط هذه العجينة بواسطة 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 الأقرص ضمن القوالب بين القاعدة الزجاجية والمكابس ثم تنزع القاعدة الزجاجية من أسفل الأقرص المشكلة، وبمتابعة عملية الضغط فوق المكابس تدفع الأقرص المشكلة وتلفظ خارج قوالبها ثم تجفف هذه الأقرص بحرارة معتدلة تتراوح بين ٤٥-٦٠ درجة مئوية.



مراقبة الحبوب والحبيبات & 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 التففت: إن الحبوب التي لا تتفتت 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 (معدّي - معوي) اصطناعي بدرجة حرارة (٣٧)م تقريبا ولتكون الحبوب مقبولة يجب أن تحقق ما يلي:

- يجب أن تتفتت الحبوب غير الملبسة في الماء المقطر أو الوسط المعدّي الاصطناعي بالدرجة (٣٧) م خلال مدة لا تتجاوز (١٥) دقيقة

- يجب أن تتفتت الحبوب الملبسة بالشروط السابقة بمدة لا تتجاوز (٦٠) دقيقة

- الحبوب الملبسة معويًا يجب أن تقاوم الوسط الحمضي $pH = ١.٥$ دون أن تتفتت لمدة ساعتين وأن تتفتت في الوسط المعوي الاصطناعي خلال (٦٠) دقيقة

عنونة الحبوب وتغليفها وحفظها Labeling & Packaging & Storage

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 البزموت والزئبق ويعود استخدامها تاريخياً إلى ما قبل الميلاد بحوالي خمسمائة عام حيث ذكر في التاريخ استعمال مسحوق Hiera وهو مزيج من مساحيق نباتية ملينة laxative وقد أدرج هذا المسحوق في الصيغ 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 للاستثناء) أو قد تكون معدة للاستنشاق من أجل التأثير موضعياً أو جهازياً.

يمكن تصنيف المساحيق حسب درجة النعومة إلى:

- فائقة النعومة: أقل من ١٠٠ μ.
- ناعمة جداً Very Fine: ١-١٠٠ μ.

- ناعمة Fine: ١٠٠-١٥٠ μm.
- معتدلة الخشونة Moderately Coarse (نصف ناعمة): ١٠٠-٥٠ مليم.
- خشنة Coarse: ٥٠-١ مليم.
- خشنة جداً Very Coarse: ١٠٠-٥٠ مليم.

تستعمل المساحيق حسب أبعادها :

- في القطورات العينية: ٥٠-١ μm.
- في المراهم الجلدية: ١٠٠-٥٠ μm.
- في الشرابات: ١٥٠-٥٠ μm.
- في الذرور (النشوقات): ٥٠-٥ μm.

يمكن إضافة سواغات مختلفة للمساحيق مثل الممددات، 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 حلاطات 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 ٢-٣ سنوات و لكن حالما تحضر بإضافة الماء يصبح هذا العمر ١-٢ أسبوع).
- المساحيق أشكال مناسبة لصرف الأدوية ذات الجرعات العالية، فعلى سبيل المثال إن جرعة تري سيليكات المغنيزيوم ١-٥ غ مما يجعله صعب التحضير بشكل مضغوطات أو محافظ و يفضل كثير من المرضى بعثرة المسحوق في الماء و ابتلاعه.
- تملك المساحيق المعطاة فموياً سرعة انحلال أكبر من المضغوطات أو المحافظ، حيث أن هذه الأشكال يجب أن تنتفتت 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 تقنيع الطعم غير المستحب كالطعم المر لبعض المواد الدوائية و يمكن تخفيفه بإضافة بعض المطعمات أو تحضير مستحضر فوار مقنع للطعم.
- غير مناسبة لإعطاء أدوية ذات فعالية عالية بجرعات منخفضة.
- غير مناسبة لتوزيع الأدوية الماصة للرطوبة أو القابلة للميوعة.
- المساحيق يجب أن تكون متجانسة من حيث أبعاد الجزيئات لتأمين التجانس في المحتوى.
- المساحيق غير مناسبة لتناول الأدوية المسببة لأضرار في المعدة و التي يجب أن تحضر بشكل مضغوطات ملبسة معوياً.

تأثيرات حجم أبعاد المساحيق وزيادة السطح النوعي

Powder Particle Size & Specific Surface Increase Influences

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

أهم مشاكل زيادة نعومة المساحيق:

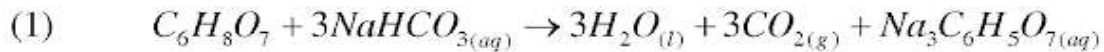
- التزهـر Efflorescence
- جذب الماء Hygroscopic
- التأثر بالهواء، O₂, CO₂
- التأثر بالنور .
- فقدان الرائحة الخاصة بالمسحوق بسبب تطاير الروائح العطرية.

تعبة المساحيق

مساحيق غير مجزأة Undivided: مسحوق يحوي عدة جرعات من الدواء. تعباً 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 الفوارة التي تحوي بيكربونات الصوديوم أو كربونات الصوديوم مع حمض الليمون أو حمض الطرطير بالإضافة إلى المادة الفعالة، حيث يتم تحرير غاز ثاني أكسيد الكربون عند إضافة الماء.



Citric
Acid

Baking Soda

Water

Carbon
Dioxide

Sodium Citrate

المساحيق الفوارة

Effervescent Powder

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

يجب أن يكون الفوران آني والم مسحوق جاف تماماً.

مميزات المساحيق الفوارة:

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

Powders as a Dosage Form

المساحيق كشكل صيدلاني

تحضر المساحيق إما بشكل مسحوق معفّر والتي تطبق موضعياً Dusting Powders

أو بشكل مسحوق قابلة للحل أو التعليق Reconstitution

أو بشكل المنفوخات أو المزفورات Insufflations

أو حلاّلات هوائية Aerosols

• أنواع المساحيق Types of Powders

١- المساحيق الفموية Oral Powders

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

مثال شوارد الأملاح ومضادات الحموضة والمسهلات وبعض مسكنات الألم ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.



شربات المضادات الحيوية الفموية

تحضّر 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 معلق فموي
Dry Powder for Oral Suspension (Reconstitution)

- 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.

A manual sphygmomanometer, consisting of a black rubber bulb connected to a clear glass manometer by a black tube. The manometer has a scale for measuring blood pressure.

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 ٠.٥-٥ ميكرومتر لتصل إلى الرئتين.



Flutide DPI which contains 200µg fluticasone propionate per actuation

مستنشقات للتأثيرات الجهازية:



أمثلة:

8/13/2015

IHS Gaborone

41

٤- المساحيق ذات الاستعمال الخارجي Powders for external use

يمكن أن تكون منحلة بشكل كامل في الماء وغير مخصصة للاستعمال الداخلي (كالبلع والحقن،....) تحل قبل الاستعمال مباشرة كالمطهرات المهبلية، كما يمكن أن تخصص للاستعمال الأنفي، الأذني 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



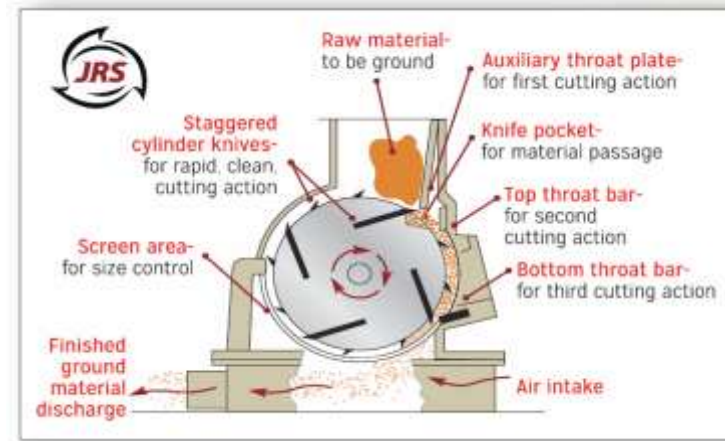
تحضير المساحيق Powders preparation:

تطبق التقنيات العامة للوزن والطحن والنخل والمزج - عند مزج مسحوقين أو أكثر يفضل تطبيق طريقة التمديد الهندسي وخاصة مع الكميات غير المتساوية من المساحيق (geometric dilution) التمديد الهندسي: لتمديد ١ ملغ من مادة فعالة إلى ١٠٠ ملغ باستخدام مادة خاملة (تالك، لاکتوز، نشاء،.....)، يمزج ١ ملغ من المادة الفعالة مع ١ ملغ من المادة الممددة، ومن ثم نمزج الـ ٢ ملغ الناتجة مع ٢ ملغ من المادة الخاملة، ثم يتم مزج الـ ٤ ملغ 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

إنقاص حجم الجزيئات لكافة المكونات بالمجال نفسه لمنع انفصال الجزيئات الكبيرة عن الجزيئات الصغيرة. تمهك الكميات الصغيرة باستخدام الهاون، أما الكميات الكبيرة فتحتاج إلى آلات ضخمة (مطاحن كهربائية). أنواع المطاحن:

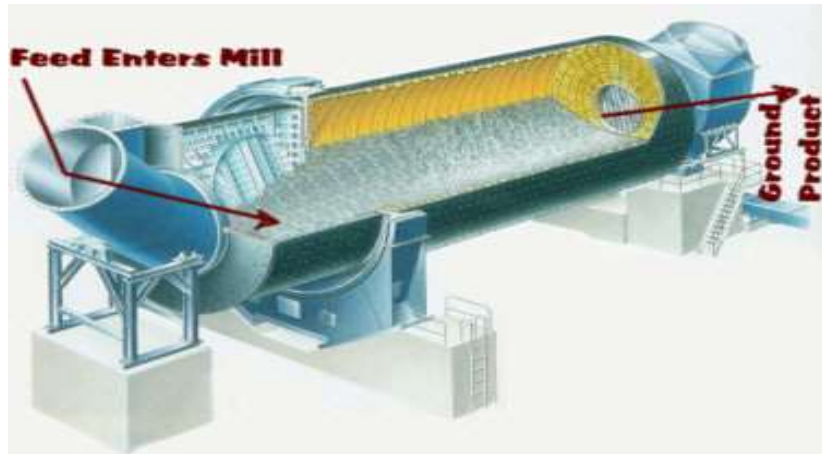
المطحنة ذات السكاكين، حجرة تحتوي على سكاكين (Knives) تقوم بتنعيم المسحوق.



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 وتصعد إلى الذروة ثم تهوي على شكل شلال، وفق المحور الشاقولي للحجرة، فوق المسحوق المراد تنعيمه.

٢- عملية المزج (Mixing) Blending

للحصول على مسحوق متجانس المحتوى.

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

– Mechanical mixers أو المازجات الميكانيكية
للكميات الكبيرة (تعمل بآلية الدوران حول محور أفقي)

أنواع المازجات:

المزج الكوكبي Planetary Mixer

يتكون من حوض ثابت مزود بعدد من الأذرع المتبدلة الخاصة التي تدور بسرعات متبدلة داخل الحوض. تتحرك الأذرع داخل الحوض لتؤمن تجانس المسحوق.



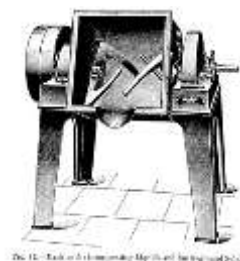
المزج ثنائي المخروط Double Cone Mixer

يتألف 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 الخلاط بسرعات محددة.



المزج المكعبي الدوار Rotating Cube Mixer

يخترق 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.



الخلط السبعي V Mixer

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



المشكلات التي تعترض تصنيع المساحيق Problems in powder manufacturing

إدخال مواد طيارة، سوائل، مواد جاذبة للرطوبة، مواد سهلة الانصهار .

المواد الطيارة Volatile Substances:

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

الأمزجة سهلة الانصهار Eutectic Mixtures:

✓ إدخال مادة ماصة للرطوبة أو ممددة خاملة مثل:

kaolin, starch, bentonite are used as absorbents

✓ إدخال ٢٠% حمض السيليس (٥٠ ميكرومتر)

prevented eutexia with aspirin, phenyl salicylate.

✓ إدخال أوكسيد المغنزيوم أو كربونات المغنزيوم.

السوائل Liquids:

✓ إدخال النشاء أو اللاكتوز أو كربونات المغنزيوم لزيادة الامتصاصية.

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

✓ يضاف اللاكتوز أثناء التبخير لزيادة السطح النوعي وتسريع التبخر.

المواد الجاذبة للرطوبة Hygroscopic Substances:

- الاستخدام كجرعات مجزأة باستخدام ممدد.

- التغليف المضاعف للحماية من الرطوبة.

- المواد الجاذبة للرطوبة بشكل كبير لا تحضر بشكل مساحيق.

خصائص انسيابية المساحيق 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 انسيابية المساحيق وبالتالي في تجانسها هي:
حجم الأجزاء، شكل الأجزاء، تشكّل الشحنات الساكنة، الرطوبة الممتزة أثناء التشكيل أو التصنيع.
particle size, density, shape, electrostatic charge, and adsorbed moisture,

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

تكتل الأجزاء الناعمة

نقص في انسيابيتها

نقص في قدرتها على الحركة

الحصول على مزيج غير متجانس

الانسيابية 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:**

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.

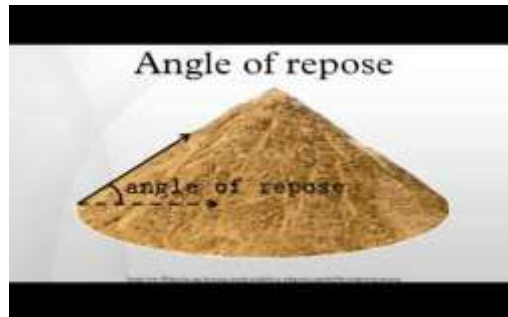
٤- **الرطوبة *Moisture*:**

يمكن التخلص من الرطوبة بالتجفيف حتى نسبة معينة من الرطوبة.

يتم تقييم الانسيابية بقياس زاوية التكوّم وكثافة التعبئة.

زاوية التكوّم *Angles of repose*

- طريقة سهلة لتقدير انسيابية المسحوق.
- تحدد بجعل المسحوق ينساب بحرية من خلال قمع على سطح مستو.
- يقاس ارتفاع وقطر المخروط المتشكل.
- زاوية التكوّم 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

87

الكثافة الظاهرية، الكثافة الحقيقية، 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. الكتلة/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 الظاهرة 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 بسيط في الحجم. الكتلة/الحجم الصلب (كثافة المادة دون هواء)
إذا كانت تغيرات الحجم قليلة تزداد كثافة التعبئة وتحسن الانسيابية.

نسبة هوسنر Hausner Ratio

Carr Compressibility Index قرينة كار للانضغاط

• عامل هوسنر (Hausner Ratio) يُعبّر عن 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 $(1.25 - 1.5)$ يمكن تحسين الانسيابية بمحسن انسيابية.

وإذا كانت الانسيابية $1.5 <$ فإن الانسيابية سيئة.

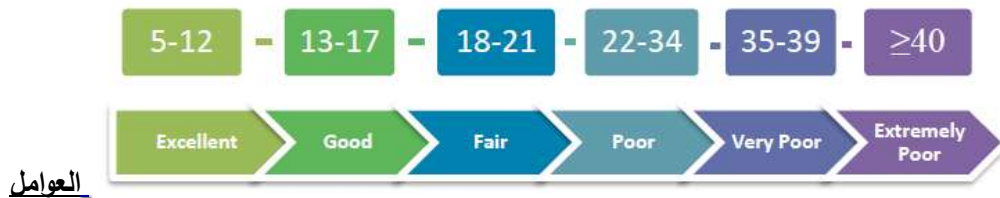
نسبة كار Carr's Index

$$\text{Compressibility Index: } 100 (V_0 - V_f) / V_0$$

V_0 : unsettled apparent volume V_f : final tapped volume

يحسب وفقاً للعلاقة التالية:

$$\text{Carr's index} = (\text{TD} - \text{BD}) / \text{TD} * 100$$



العوامل

المؤثرة في مزج المساحيق:

تتحقق عملية المزج بشكل سريع عندما تكون أبعاد أجزاء المسحوق متقاربة من بعضها وكثافتها متقاربة، بالإضافة إلى ضرورة نعومة ملمسها ليقول الاحتكاك بين أجزاء المسحوق. في حال كون المادة متكتلة 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 تجرى على المساحيق

فحص تجانس الوزن

٢- فحص الرطوبة

٣- فحص القدرة على الحل أو التعليق أو الفوران

٤- فحص شكل وحجم الجزيئات

٥- فحص الكثافة

٦- معايرة المادة أو المواد الفعالة

مثال ١ : مسحوق لمعاوضة الشوارد عند الأطفال

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

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 فواران سريع وغير منتظم وانحلالية جيدة.

مواصفات حمض الطرطر: يعطي فواران بطيء ومنتظم وانحلالية ضعيفة.

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

المحاضرة الرابعة:

الحثيرات Granules



الحثيرات شكل صيدلاني فموي صلب، يتألف 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 شكلاً صيدلانياً مستقلاً معداً للتناول كما هو مباشرة، أو أن تكون شكلاً بسيطاً لصنع أشكال صيدلانية أخرى مثل المحافظ الجيلاتينية الصلبة Hard Gelatin Capsules أو المضغوطات Tablets. تُعبأ الحثيرات غالباً إما في ظروف فردية محافظ ورقية Packets رزم Sachets أو في عبوات كبيرة.

مميزات الحثيرات:

- ④ أسهل تناولاً من المساحيق حيث يمكن تحديد جرعة مناسبة.
- ④ أقل امتصاصاً للرطوبة من المساحيق (لأن سطحها أصغر) وبالتالي فهي أكثر ثباتاً من المساحيق.
- ④ تقديم شكل فوار بشكل حثيرات أفضل منه كمسحوق فوار (فورانها أكثر انتظاماً).
- ④ أكثر قبولاً من المريض.
- ④ أقل تبعثراً في الهواء.
- ④ يمكن تلبيس الحثيرات.

مساوئ 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 يعد مشكلة لهذه المستحضرات
- غير مناسبة لإعطاء أدوية ذات فعالية عالية بجرعات منخفضة

أنواع الحثيرات:

الحثيرات غير الملبسة Uncoated Granules

الحثيرات الفوارة Effervescent Granules

الحثريات الذوابة لتحضير المحاليل أو المعلقات التي تؤخذ عن طريق الفم

Granules for Oral Solutions or Suspensions

Film-Coated Granules الحثريات الملبسة بالفيلم

Modified Release Granules الحثريات المعدلة التحرر

• حثريات التحرر المتأخر أو الآجل Delayed Release Granules

Gastro-Resistant Granules

Enteric Granules

• حثريات مطولة التأثير Prolonged Release Granules

Sustained Release Granules

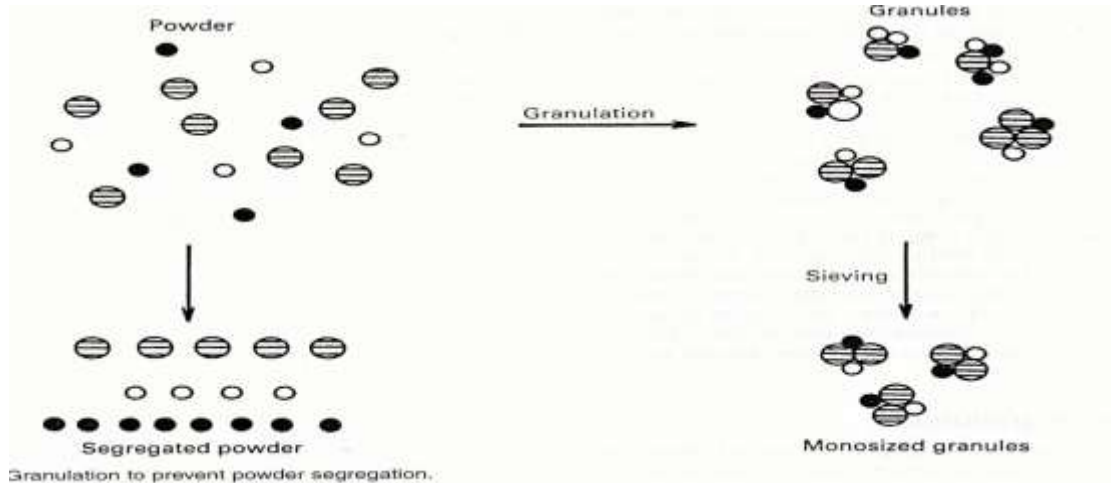
Extended Release Granules

Long Acting Granules

التحثير: Granulation

التحثير: هو تجميع أجزاء المساحيق المعدة للضغط الى قطع صغيرة تدعى حثريات Granules لا تأخذ شكلا هندسيا محدد (كروية، عصوية، أسطوانية،...) تمتاز 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- تحسين خصائص الضغط

فوائد التحثير:

❖ تحسين انسيابية مزيج المساحيق المعدة للضغط

❖ تحسين خصائص انضغاط المزيج من خلال:

- التوزيع الجيد للعامل الرابط 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 المشكلة لها فهي تشغل حجماً أقل في وحدة الوزن لذا فهي مفضلة

من أجل التخزين والشحن

طرائق التحثير:

❖ التحثير الرطب

❖ التحثير الجاف

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

١- التحثير الرطب Wet Granulation

مراحله:

- مزج المساحيق (بعد النخل والوزن)
- ترطيب المزيج بسائل يحوي مادة رابطة.
- تحثير الكتلة الرطبة بإمرارها 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

مادة رابطة Binder

مذيب مناسب
Solvent

الماء

الإيثانول أو الإيزوبروبانول
مزيج بنسب مختلفة

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

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

إن زيادة نسبة العامل الرابط يؤدي إلى إطالة زمن التفتت.

❏ سوائل التحثير المائية: الشراب البسيط، الماء، اللعابيات (النشاء، الصمغ العربي، الجيلاتين ...).

❏ أو استخدام الكحول لوحده أم الكحول ممزوجاً مع الماء أو مضافاً له مادة ربط مثل الـ P.V.P.

التحثير الرطب من أجل تحضير المضغوطات :Granulation for Tableting

مراحله:

مزج الطور الداخلي (بعد النخل والوزن)

ترطيب المزيج

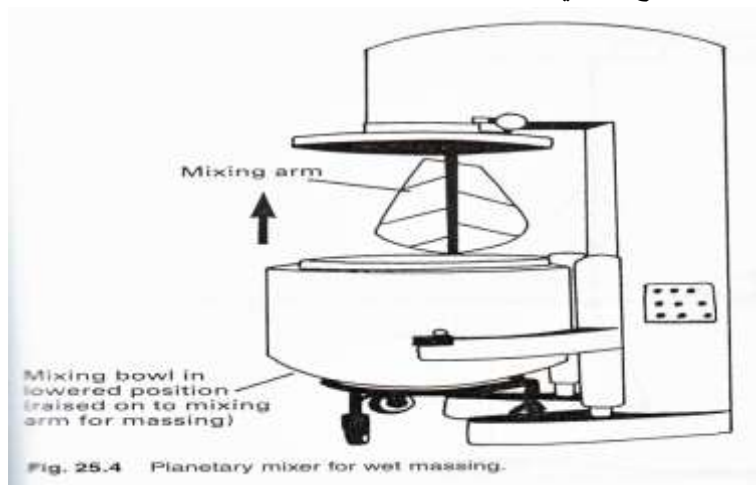
تحثير الكتلة الرطبة

تجفيف الحثيرات

مجانسة أبعاد الحثيرات الجافة

إضافة الطور الخارجي

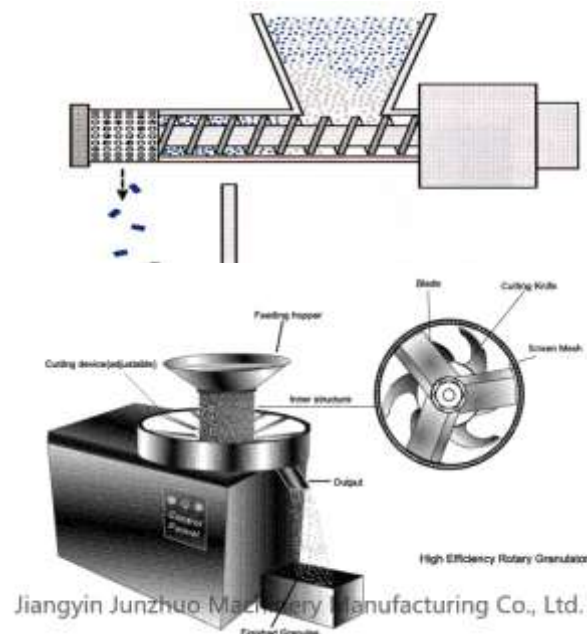
ضغط المزيج النهائي



Mixer for wet granulation

المحثرة الدوارة rotary granulator

تتألف من لولب يدفع أمامه الكتلة العجينية عند دورانه ويجبرها على المرور خلال صفيحة مثقبة بأبعاد محددة بدقة، متوضعة بشكل عمودي على محور اللولب.



المحترقة الهزازة oscillatory granulator

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

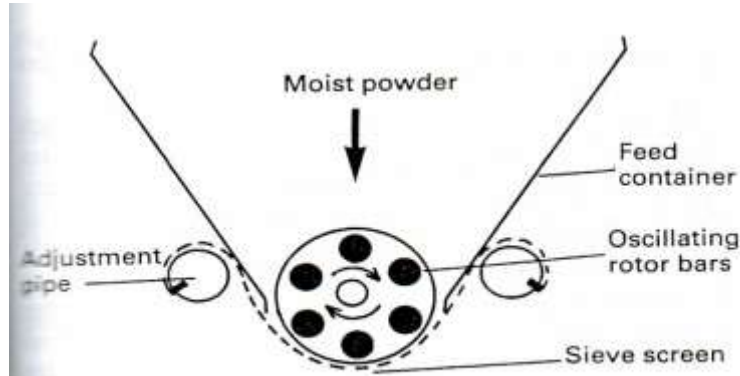
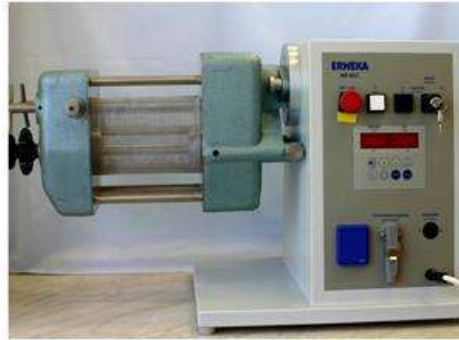
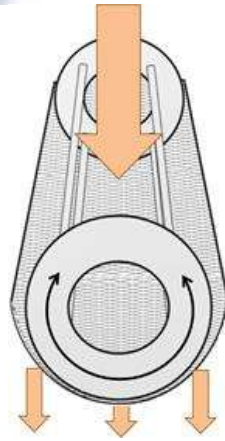


Fig. 25.5 Oscillating granulator.



التحثير بالسريير الهوائي

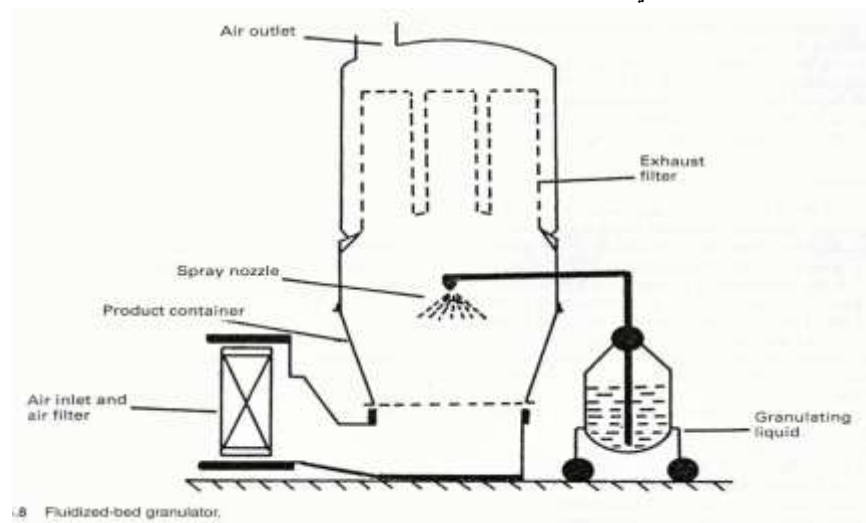


Fig. 25.6 Fluidized-bed granulator.

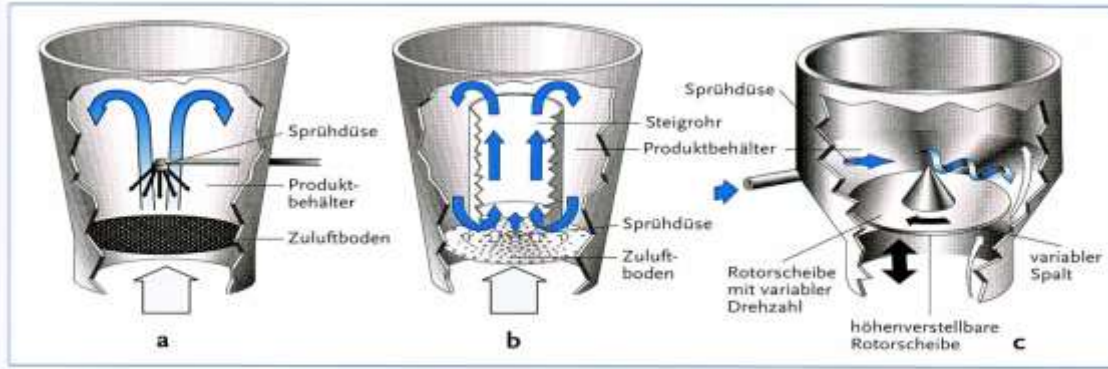
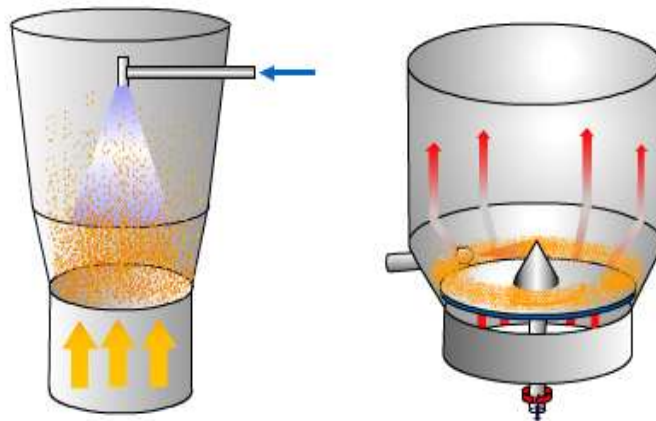


Abb. 10.8: Einsätze beim Wirbelschichter
a Top-spray-Einsatz, b Bottom-spray-Einsatz = Wurster-Einsatz, c Rotoreinsatz (Glatt GmbH, Binzen)

Rotogranulator

محتر السرير الهوائي الدوار

تخضع المساحيق لحركة عمودية بسبب تيار الهواء المتجه من الأسفل إلى الأعلى، وإلى حركة إضافية أفقية تعرض بدوران الصفيحة القاعدية غير المثقبة وإرذاذ 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 ويمرر فوقها تيار من الهواء الساخن ٤٠° - ٦٠° م
- التجفيف بالتخلية: استعمال أفران مرتبطة بمخلية هواء تخفض الضغط الجوي داخل الفرن
- التجفيف باستعمال مصابيح أشعة تحت الحمراء
- التجفيف باستعمال مادة ماصة للرطوبة (سيليكات 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 يتحلل في الماء معطياً رائحة حمض الخل.
- عندما تكون المكونات حساسة للرطوبة (مثل مشتقات البنسيلين) أو للحرارة ولها صفات لاصقة تسهل عملية التحضير
- يجب إضافة بعض السواغات لتحسين الصفات التقنية للمادة المعدة للضغط

مراحل التحثير الجاف

- تُجمع المساحيق بشكل صفائح وتدور بشكل متعكس.
 - تُكسر الصفائح بمناخل ستانلس ستيل قوية أو باستخدام آلات التحثير الجاف.
- أهم المواد الرابطة في التحثير الجاف:
- P.V.P البولي فينيل بيروليدون (بوفيدون).
 - الأفسيل (سللوز دقيق التبلور) ميكروكريستالين سللوز يُستخدم عند الضغط المباشر وهنا لا نحتاج إلى إضافة ماء أو كحول أو لعابيات.
- تعد هذه التقنية متوسطة من حيث تعدد المراحل بين الضغط المباشر والتحثير الرطب ويمكن أن تتم وفق ٣ آليات:

١- الضغط المضاعف (Slugging) double compression



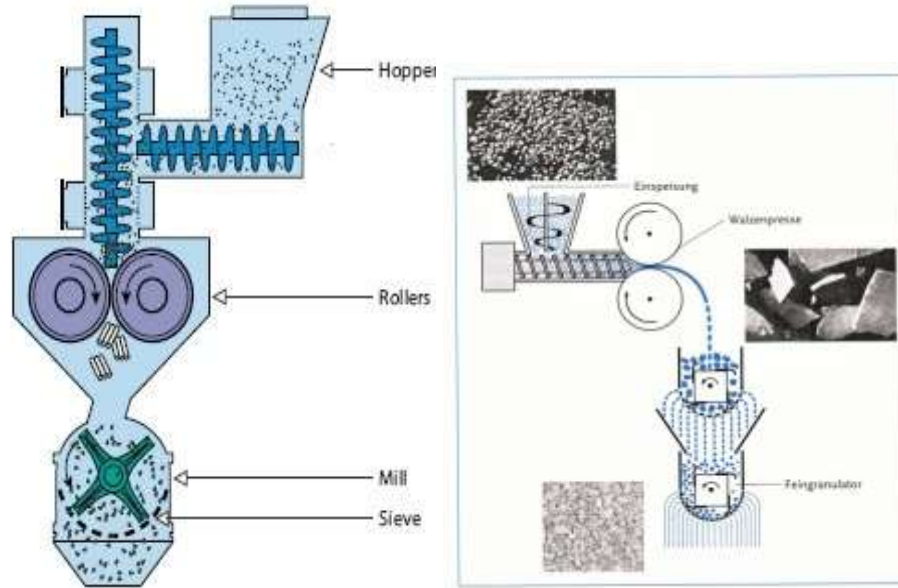
- وزن كل مسحوق لوحده.
- تنعيم كل مسحوق لوحده.
- المزج حسب الطريقة العامة (إضافة الكمية الكبيرة إلى الكمية الصغيرة).

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

طريقة تجميع المساحيق بالتصفيةج أو الرص Compacting

يشكل المسحوق بشكل صفائح عند المرور بين أسطوانتين تدوران بضغط عال باتجاهين متعاكسين بواسطة لولب دافع متوضع 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 ويذيب العامل الرابط (سكروز، 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 البلورية قابلية انضغاط جيدة مثل بعض الأملاح: كلور الصوديوم، كلور البوتاسيوم، كلور الأمونيوم، سترات الصوديوم، كبريتات التوتياء
غالباً ما تتطلب هذه الطريقة إضافة بعض المواد المساعدة لتحسين الخواص التكنولوجية للمادة المعدة للضغط مثل المواد المفككة، المزقة، المحسنة للانسيابية والرابطة ويجب على هذه الأخيرة أن تتمتع بمقدرة عالية على الربط بشكلها الجاف.

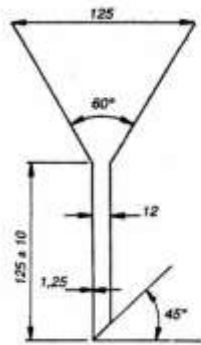
فحص الحثيرات:

• فحص المقاومة الميكانيكية

يتم هذا الفحص بوضع كمية من الحثيرات ١٠-٥ غ في عبوة مغلقة وتخضع لعملية رج shaking لفترة زمنية (حوالي الربع ساعة) ثم تتخل هذه الحثيرات فنحصل 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 الأوربي يجب أن تتساب ١٠٠ غ من الحثيرات المعدة للضغط خلال ١٠ ثوان في قمع الانسياب الدستوري ذي المواصفات المحددة



قمع قياس انسيابية الحثيرات
حسب دستور الأدوية الأوربي
١٩٩٨

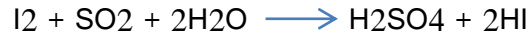
فحص توزع أبعاد الحثيرات

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



تتناسب كمية اليود المتفاعلة مع كمية الرطوبة الموجودة في المسحوق والتفاعل عكوس، لجعله باتجاه واحد، نستعمل اليود المنحل بالميثانول وثاني أكسيد الكبريت المنحل بالبيريدين.



• فحص التفثت

التفتت أسرع كلما كانت المكونات أكثر انحلالاً في الماء والأبعاد أصغر والمسامية أكبر
١ غ من الحثيرات + ٥٠ مل ماء (٣٧) م يحرك الوعاء بلطف من وقت لآخر يجب أن تتحل الحثيرات أو تتحول الى 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 أيضا على مواد مساعدة (السواغات).

تُحضّر صناعيا من المساحيق بواسطة آلات ضغط عالية التقنية. وتعتبر المضغوطات من أكثر الأشكال الصيدلانية ملائمة لتناول الدواء بسهولة إدخالها عبر الفم، وغالباً دون تدابير إضافية أو إزعاج للمريض. تعد الأقراص من أهم الأشكال الصيدلانية 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 الفوّارة (effervescent tablets) تُحل في الماء قبل التناول.

تصنع 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 أحيانا كسر المضغوظة الى قسمين

(many tablets are scored or grooved for this purpose)

مميزات المضغوطات:

- تمكن من إعطاء جرعة دقيقة من المادة الدوائية بسهولة
- سهولة الحمل من قبل المريض وسهولة الشحن من قبل المصنّع
- المواد الفعالة بشكلها الصلب في المضغوطات أكثر ثباتاً من محاليلها في الأشكال السائلة
- يمكن تحضيرها بأعداد كبيرة بسهولة وسرعة وبكلفة إنتاجية منخفضة مقارنة بالأشكال الأخرى
- تسمح بإخفاء الطعم أو الرائحة غير المقبولين لبعض المواد عند تلييسها
- يمكن أن تحوي مواد فعالة غير ذوابة في الماء.
- يمكن تلييسها سكرياً لتحسين مظهرها وتقبل المريض لها أو تلييسها بطبقة رقيقة بأحد البوليميرات المولدة للأفلام

- تسمح بالتحكم بموقع التأثير (من امتصاص سريع حتى التحرر في الكولون)
- تضمن ثبات المادة الفعالة لفترات طويلة (٢-٥) سنوات عند التخزين المناسب.
- معظم المواد الفعالة قابلة للتحضير بشكل مضغوطات.
- معظم المواد الفعالة قابلة للتحضير بشكل مضغوطات
- الزيوت، الصبغات والخلصات السائلة يمكنها وحتى درجة معينة من الادمصاص على مسحوق مناسب أن تحضر بشكل مضغوطات
- إمكانية الجمع بين مواد دوائية متنافرة في شكل واحد (حشيرات مختلفة، مضغوظة متعددة الطبقات، مضغوظة ذات غلاف)
- مساوئ المضغوطات:

- يتطلب تحضيرها استعمال سواغات متعددة قد يكون لبعضها تأثيرات غير مرغوبة أحيانا (الصفم العربي).

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



يبين الجدول التالي مراحل تحضير المضغوطات بطرق مختلفة.

الضغط المباشر		الضغط بعد التحضير
		التحضير الرطب
١- مزج مكونات الصيغة المادة الفعالة والممددات والمزلاقات والعوامل الرابطة والمفككات	١- مزج مكونات الصيغة: مادة فعالة مزلق عوامل رابطة عامل مفكك ٢- ضغط أولي للحصول على مضغوطات كبيرة وزنها يصل إلى ٨ غ	١- مزج الطور الداخلي فقط: مادة فعالة والممددات والعوامل المفككة ٢- ترطيب المزيج بمحلول رابط ٣- تحضير العجينة
	٢- أو تصفيح هذه المكونات بأسطوانتين تدوران باتجاهين متعاكسين ٣- تكسير هذه المضغوطات الكبيرة أو الصفائح الحاصلة بآلة التحضير الجاف ٤- نخل الحثيرات ومجانسة أبعادها ٥- مزج الحثيرات مع الطور الخارجي (المزلاقات والمفككات) ثم ضغطها للحصول على المضغوطات النهائية	٤- تجفيف الحثيرات ٥- نخل ومجانسة أبعاد الحثيرات ٦- إضافة الطور الخارجي من مفكك ومزلق ٧- ضغط نهائي والحصول على المضغوطات المطلوبة

• الضغط المباشر Direct Compression

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.

تصلح لبعض المواد الدوائية التي تبدي بنيتها البلورية قابلية انضغاط جيدة مثل بعض الأملاح: كلور الصوديوم، كلور البوتاسيوم، كلور الأمونيوم، سترات الصوديوم، كبريتات التوتياء غالباً ما تتطلب هذه الطريقة إضافة بعض المواد المساعدة لتحسين الخواص التكنولوجية للمادة المعدة للضغط مثل المواد المفككة، المزقة، المحسنة للانسيابية والرابطة ويجب على هذه الأخيرة أن تتمتع بمقدرة عالية على الربط بشكلها الجاف.

• التحثير الرطب Wet granulation

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

• التحثير الجاف Dry granulation

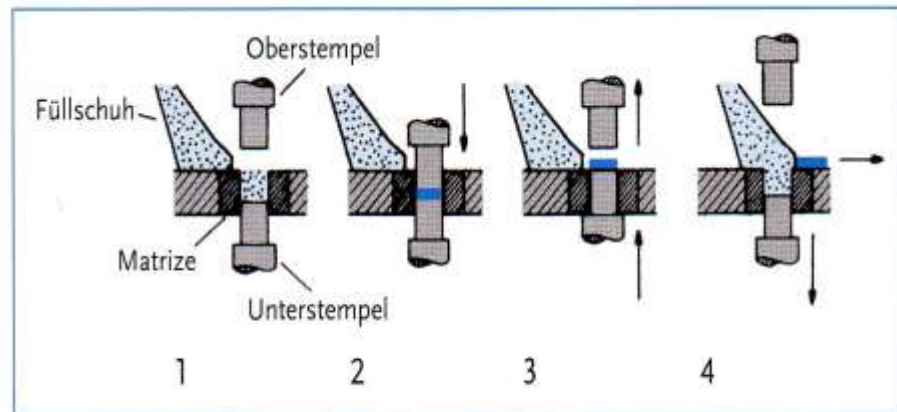
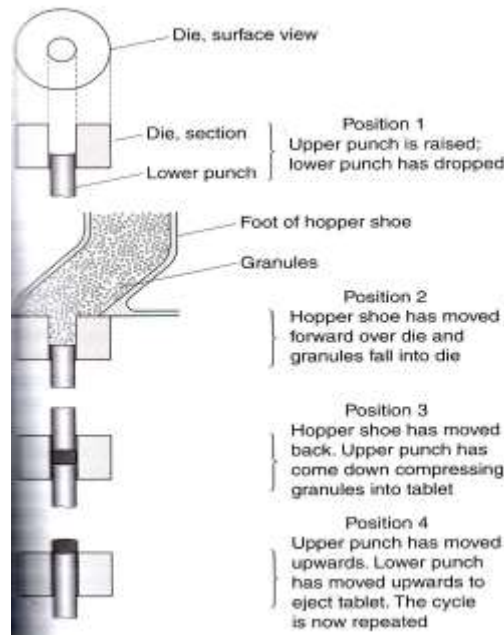
عندما تكون المكونات حساسة للرطوبة (مثل مشتقات البنسيلين) أو للحرارة ولها صفات لاصقة تسهل عملية التحضير

يجب إضافة بعض السواغات لتحسين الصفات التقنية للمادة المعدة للضغط

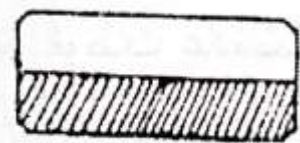
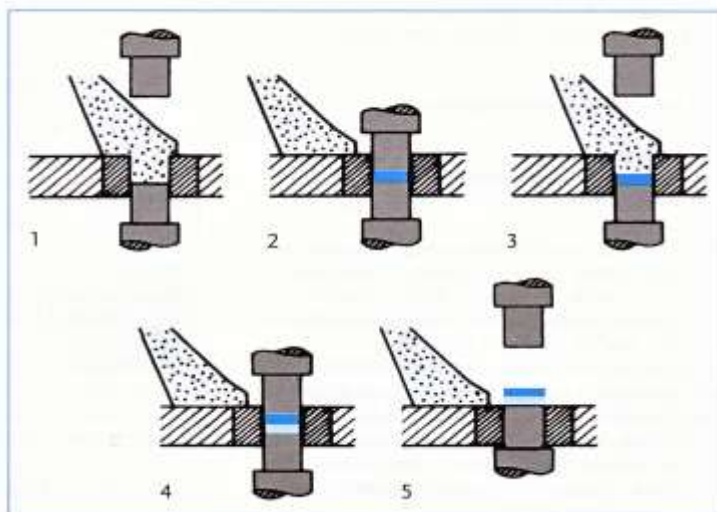
تعد هذه التقنية متوسطة من حيث تعدد المراحل بين الضغط المباشر والتحثير الرطب



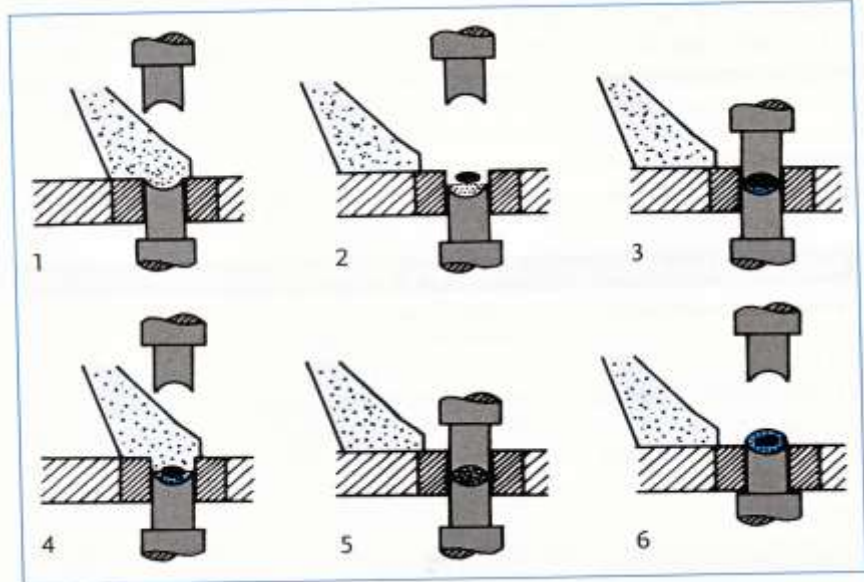
آلات الضغط



آلة ضغط الأقراص ثنائية الطبقات أو متعددة الطبقات



آلات الضغط للتلبيس الجاف



أنواع المضغوطات:

مضغوطات الاستعمال الداخلي:

الفوارة effervescent tab

الشرقية 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 سكرياً Sugar Coated Tablets

الملبسة بالفيلم Film Coated Tablets

الملبسة معوية Enteric Tablets

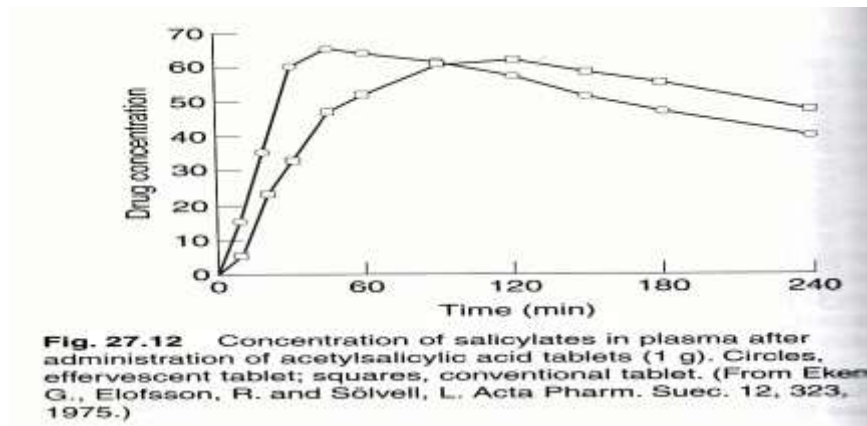
الملبسة بالضغط Press Tablets

المضغوطات الفوارة Effervescent tablets

- فعل دوائي سريع (المسكنات)
- تسهيل الامتصاص (الفيتامينات)
- تجنب تهيج أو تخريش المعدة (الأسبرين، كلور البوتاسيوم،...)
- جيدة التحمل والتقبل
- اعطاء جرعات كبيرة
- عدم الالتصاق بجدران الأنبوب 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 ذوباناً من سابقتها، ماصة للرطوبة، تعطي كمية أقل من غاز ثاني أكسيد الكربون

ثاني فحمات البوتاسيوم: جيدة الفوران، ذوابة جداً، لكنها ماصة جداً للرطوبة
فحمات البوتاسيوم: جيدة الفوارة، ذوابة جداً، لكنها ماصة جداً للرطوبة
فحمات الغليسرين الصودية: غير ماصة للرطوبة، ذوبانها جيد، تفاعلها مع الحمض لا يعطي ماء، تتنافر مع بعض المواد الفعالة وهي أقل فوراناً من ثاني فحمات الصوديوم مما يتطلب استعمال كمية كبيرة منها
المواد المزلقة للأقراص الفوارة:

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

تصنيع المضغوطات الفوارة:

- الضغط المباشر أو التحثير الجاف
- التحثير الرطب التحثير الرطب 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 العادية كمية الرطوبة المتبقية بطريقة الوزن الثابت أو كارل فيشر، توزع أبعاد الأجزاء انسيابية الحثيرات وزيادة على ذلك نجري الفحوص التالية:

كمية بلا ماء حمض الفحم المتحررة من أجل التحقق من السير السليم لعملية التحضير، مراقبة زمن الفوران، وطعم المحلول الناتج، ورواق المحلول الناتج، وحموضة المحلول الناتج.

مراقبة المضغوطات الفوارة:

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

تغليف المضغوطات الفوارة وتعليبها:

- 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 المحلول الناتج ليلاقى قبولاً من قبل المريض، والصناعة الصيدلانية تعير اهتماماً بالغاً للعبوات التي ستحتوي هذه المضغوطات الفوارة أو المواد الحساسة للرطوبة حيث نجزم على استعمال عبوات لا تسمح بنفوذ بخار الماء إلى داخلها ووصله إلى المادة الفعالة.

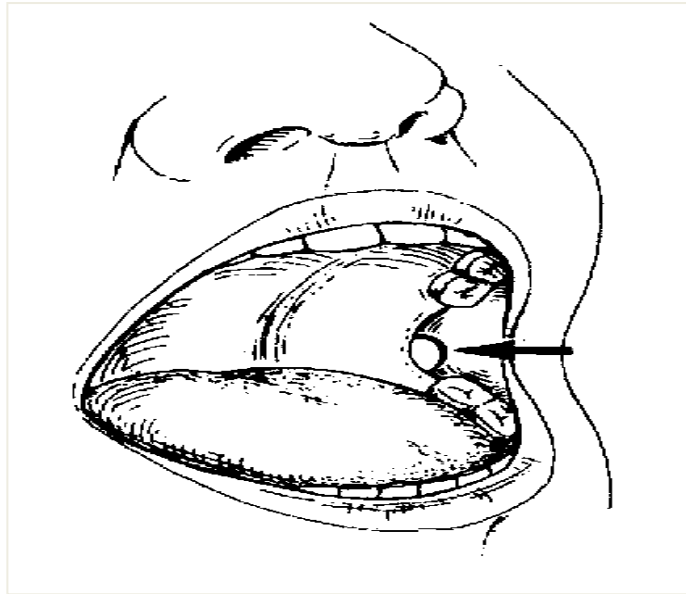
- تختلف نفوذية المواد المستعملة في صناعة العبوات لبخار الماء من مادة إلى أخرى، فقد أكدت الدراسات أن نفوذية العبوات الأنبوبية المصنوعة من البولي إيثيلين والألمنيوم والزجاج لبخار الماء أقل بكثير من نفوذية العبوات الأنبوبية المصنوعة من البولي ستيرين أو الكرتون المبرفن. والفاعلية الجيدة للمواد التالية ألومنيوم أو زجاج في صناعة العبوات تمكن من استعمالها المأمون إذ كانت أغطيتها المستعملة محكمة الإغلاق تمنع من نفوذ بخار الماء إلى داخلها وغلباً ما تكون أغشية الأنابيب الزجاجية مصنوعة من المعدن على شكل غطاء مطزن، أما أغشية الأنابيب المصنوعة من الألمنيوم فتكون مشابهة للسابق أو محفظة بلاستيكية تدخل بالضغط داخل فتحة العبوة أثناء سده بإحكام.

مضغوظات تحت اللسان Sublingual Tablets

صغيرة الحجم ذات شكل عدسي و سطح ناعم لا يحتوي على زوايا، وذات مسامية عالية. مناسبة للمواد الفعالة التي تتخرب بفعل العصارات الهضمية، أو سيئة الامتصاص من الأنبوب الهضمي، أو الحساسية لفعل المرور الكبدي الأول first pass effect وكذلك عندما يطلب التأثير السريع للدواء كما في حالة مضغوظات النتروغليسرين لمعالجة الذبحة الصدرية.

المضغوظات الشدقية Buccal Tablets (مضغوظات جوف الفم)

هي مضغوظات معدة للتطبيق على الجوف الداخلي للفم (الغشاء المخاطي المبطن للخد) أو تطبق في المنطقة ما بين الشفة العليا واللثة تلتصق 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 وهكذا يتجنب العصارة المعدية المعوية وكذلك الاستقلاب الكبدي الأول.



المضغوظات المعدة للمضغ Chewable Tablets

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

يجب استعمال مواد مطعمة ومواد رابطة ومواد مزلفة

فمثال : مضادات الحموضة وبعض الفيتامينات

هذه المضغوظات لا تتطلب فحص للتفتت.

مضغوطات سريعة الذوبان Instant Dissolving Tablets

تحضر باستعمال سواغات ذوابة جدا في الماء نحل في الفم خلال أقل من دقيقة اذ تتميع بعد وضعها على اللسان ويبلغ المريض السائل
تحضر بطريقة التجفيد (Lyophilisation) أو الضغط المباشر الخفيف
تصلح للمسكنات، مضادات الاسهال، مضادات الاقياء، مضادات الحساسية،.....

مضغوطات للزرع تحت الجلد Hypodermic implantation Tablets

أشكال أسطوانية صغيرة يتم زرعها تحت الجلد بواسطة جهاز زرق خاص
غالبا ما تحضر ضمن قالب بوليميري قد يكون متخربا حيويا أو غير متخرب وعندها يجب نزعها من الجسم بعد انقضاء المدة اللازمة لتحرر الدواء
يجب أن تتوفر العقامة المطلقة لهذا الشكل كحالات الحقن
تحرر المادة الفعالة ببطء لعدة أسابيع
تستعمل لاعطاء الهرمونات (أوستراديول، تستوستيرون) وبعض المضادات 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 المهبلية يجب أن يؤخذ في الحسبان الخصائص التشريحية والفيزيولوجية للمهبل والأوعية الدموية الغزيرة لهذا السطح، وأهمية الإفرازات المهبلية ودرجة حموضة هذه المفرزات.
يمكن أخذ بعض الأدوية عبر المهبل بقصد حدوث فعل جهازى وخاصة في حالات النقص الهرموني التي تتجلى باضطرابات الدورة الشهرية أو انقطاع الطمث كمضغوطات البروجسترون المهبلية.
- لها نوعان : مضغوطات مهبلية عادية ذات تحرر بطيء أو مضغوطات فوارة 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

ثickness السماكة ٣-

Hardness القساوة ٤-

Friability الهشاشة ٥-

Drug content uniformity تجانس المحتوى من الدواء ٦-

Weight uniformity تجانس الوزن ٧-

Disintegration test فحص التففت ٨-

Dissolution test فحص الانحلال ٩-

Stability test فحص الثبات ١٠-





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 كمادة مصلبة أو ملدنة،
- ❖ وتستهمل أيضاً السواغات كمادة مثبّنة 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 التآثر مع مكونات الشكل الصيدلاني
- ❖ ألا تتقص من تأثير المادة الفعالة
- ❖ ألا تسرع في تحرب المادة الفعالة (وضع سواغ ماص للرطوبة مع مادة فعالة حساسة لها)
- ❖ أن يكون السواغ مناسباً اقتصادياً

ضرورة وجود السواغات

- تسهيل التعامل مع المادة الفعالة

API – Active Pharmaceutical Ingredient

- تحديد الجرعة الدقيق

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 تتفكك في موضع الاستعمال.

API may be degraded at the site of administration

أهم السواغات المستعملة في تحضير الأشكال الصيدلانية الصلبة

Diluents المواد الممددة

Binders المواد الرابطة

Lubricants and Glidants المواد المزلفة ومحسنات الانسيابية

Disintegrants المواد المفتتة

- العوامل الملبسة Coating
- العوامل الحافظة Preservatives
- الملونات Colorants
- المطعمات Flavours
- العوامل المبللة Wetting agents
- المواد المضادة للأكسدة Antioxidants
- العوامل المضادة للالتصاق Antiadhesives
- المواد الماصّة أو الممتزّة Adsorbents

دور السواغات في الأشكال الصيدلانية الصلبة

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

Tablet Excipients سواغات المضغوطات

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 لحجرة الضغط
- قابلية جيدة للانضغاط ← مضغوطات ملتحمة ومقاومة للعوامل الفيزيائية التي ستعرض لها بعد صناعتها

- عدم الالتصاق بالمكابس أو بجدران حجرة الضغط ← سطح مستو وأملس
- أن تتفكك المضغوطة الناتجة ضمن الأنبوب الهضمي وتحرر كامل المادة الفعالة

المواد الممددة Diluents

عندما تكون كمية المواد الفعالة صغيرة أو صعبة الانضغاط

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

المواد الرابطة Binders

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

يمكن أن تستعمل بالحالة الجافة (ضغط مباشر)

ولكن غالبا ما تستعمل بشكل محاليل مائية أو كحولية إذ تؤمن بذلك توزعا متجانسا بشكل أكبر وتؤدي عملية الربط بمرود أفضل

يمكن تصنيف العوامل الرابطة ضمن ثلاث 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 الى المساحيق المعدة للضغط مباشرة عند استعمال تقنية الضغط المباشر إذ تمتاز بقوة ربط كبيرة بحالتها الجافة.

مثال: الأفيسل (السيلولوز ذو التبلور الدقيق)

Microcrystalline Cellulose (MCC, Avicel)

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

العوامل الرابطة المنحلة في الماء:

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

صمغ الكثيرة: يستعمل بنسبة ١-٣% قوته الرابطة كبيرة ويعطي مضغوطات قاسية لذا يفضل استعماله في تحضير أقراص المص.

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

هلامه النشا: وتستعمل 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، غلوكوز، سوربيتول) بتركيز مختلفة.

العوامل الرابطة التي تذاب في المحلات العضوية:

يمكن إذابة العوامل الرابطة في المحلات العضوية إذا ما كانت مكونات المضغوطة 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 إيثيلن غليكول (PEG 4000, PEG 6000)

بولي فينيل بيروليدون PVP

يمكن استعمال هذه المواد بشكلها الجاف أيضا أو على شكل محاليل مائية عندما لا تتوافر مكونات الصيغة مع الماء.

ملاحظات:

- إن كمية العامل الرابط المستخدمة لا تتعلق بوزن المضغوطة، وإنما تتعلق بسطح المسحوق
 - فكلما زادت النعومة زاد السطح النوعي وزادت كمية العامل الرابط اللازمة
 - إن نقص العامل الرابط عجيبة هشة متفتتة حثيرات هشة مضغوطات متقلعة وغير مقاومة للكسر
 - إن زيادة العامل الرابط عجيبة لزجة ملتصقة يصعب تحويلها لحيثيات
- إذ تسد فتحات آلة التحشير، والحيثيات الناتجة بعد التجفيف تكون شديدة القساوة وتحتاج لقوة ضاغطة عالية لتحويلها إلى مضغوطات، والمضغوطات الناتجة تكون بطيئة التفكك

المزلاقات Glidants, Antiadherents and Lubricants

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 وجدران حجرة الضغط مما يكسب المضغوطة الناتجة مظهرا ناعما ولماعا Antiadherent
- (٣) خفض الاحتكاك بين الحثيرات، وخفض الاحتكاك بين المضغوطة وجدران حجرة الضغط أثناء لفظ المضغوطة، مما يعطي لفظا جيدا للمضغوطة ويقلل من استهلاك الآلة Lubricant
- (٤) تضاف المزلاقات للحيثيات أو المساحيق قبل الضغط مباشرة على شكل مساحيق ناعمة جدا تنتزع على سطح الحثيرات وتغلفها.
- (٥) وتستهمل هذه المواد بنسب قليلة تتراوح بين 0.5-2% من وزن المساحيق أو الحثيرات الجافة المعدة للضغط

من أهم العوامل المحسنة للانزلاق والانسيابية نذكر:

التالك ويستهمل بنسبة 1-2% من وزن الحثيرات

الإيروزيل (Colloidal Silicon Dioxide "SiO2") مسحوق عديم الشكل واللون والرائحة، يتمتع بانسيابية

جيدة، خفيف جدا، يستعمل كمزلق ومضاد احتكاك في تحضير المضغوطات والمحافظ بنسبة 0.5-1.0%

كما يمكن لشمعات المغنيزيوم أن تعزز من إنسياب المساحيق وتستهمل بتركيز أقل من 1% إلى 2%.

أما مزلاقات الضغط (مضادات الالتصاق ومضادات الاحتكاك) فأهمها:

شمعات المغنيزيوم Magnesium stearate

شمعات الكالسيوم Calcium stearate

الجليسيريل أحادي الشمعات Glyceryl monostearate

حمض الشمع Stearic acid

وتستهمل كلها بنسب أقل من 1%

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

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

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

بالإضافة لذلك فإن طريقة مزج المزلاقات 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 الى أجزاء صغيرة من أجل تسريع انحلال المادة الفعالة.

يمكن تصنيف المواد المفتتة حسب آلية عملها الى ثلاث مجموعات:

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

أمثلة:

النشاء

صوديوم نشاء غليكولات

كروس كارميلوز صوديوم CMC CL

كروس بوفيدون PVP CL

٢) مواد تقوم بتوليد غاز عند تماسها مع الماء أو الوسط المعدي (غاز CO₂ عادة) وهذا الصنف من العوامل المفككة يستعمل في المضغوطات الفوارة.

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

تضاف المواد المفتتة بنسب تتراوح بين ٣-١٠% ويفضل إضافة جزء منها إلى المساحيق أثناء عملية التحنير والجزء الآخر يضاف مع المزلاقات 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 تناثره مع مكونات المضغوطة.

تضاف الملونات على شكل محاليل (مع المحلول الرابط) وإذا كان الملون غير ذواب فإنه يضاف الى مزيج

المساحيق

مشاكل الملونات

- تعيق معايرة المادة الفعالة في المنتج النهائي

- قد يكون لها تأثير سمي أحيانا
- يمكن أن تكسب المضغوطات لونا غير متجانس أحيانا بسبب هجرة الملون أثناء التجفيف
- يمكن إضافة بعض المطاعم (طعم البرتقال أو الفريز مثلا) أو المحليات الصناعية (السكرارين أو الأسبارتام) الى المضغوطات لإعطاء المذاق الجيد أو لتغطية مذاق سيء.
- إن معظم المطاعم حساس للحرارة لذا تضاف مع الطور الخارجي ومن الأمثلة على المنكهات:
- لتحسين الطعم المر للمنتج نستعمل نكهة النعنع أو الكرز أو اليانسون.
- لتحسين الطعم المالح للمنتج نستعمل نكهة الخوخ أو المشمش أو العرق سوس.
- لتحسين الطعم الحامض للمنتج نستعمل نكهة توت العليق أو العرق سوس.
- ومع المنتجات شديدة الحلاوة يمكننا استخدام نكهة الفانيليا.

المواد الماصة أو الممتزة Adsorbents

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

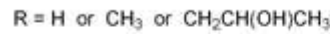
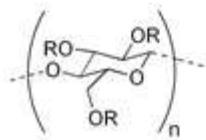
مواد مبللة Wetting Agents

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

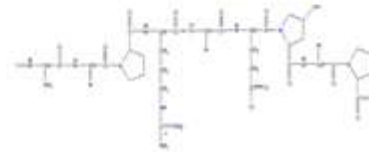
مواد التلبيس Coatings



Coatings مواد التلبيس



Hydroxypropylmethylcellulose



Gelatin

- 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 : السلولوزية

*Hydroxy propyl methyl cellulose HPMC
(HPMC Phthalate 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

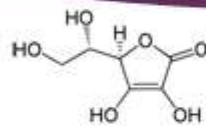
* Polyvinyl Acetate Phthalate (EC)

❖ Acrylic Derivatives المشتقات الأكريلية

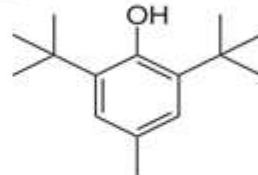
التلبيس السكري صيغة معلق نموذجي للتلبيس الأولي

المادة	%و/و
كربونات الكالسيوم	٢٠
ثاني أكسيد التيتانيوم	١
تالك	١٢
سكاروز	٤٠
صمغ عربي	٢
ماء مقطر	٢٥

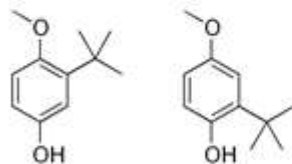
مضادات الأكسدة Antioxidants



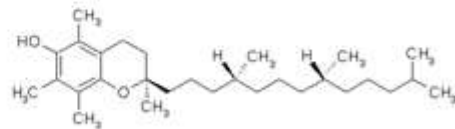
Ascorbic acid



Butylated hydroxytoluene



Butylated hydroxyanisole



Alpha-tocopherol

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 derivatives

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، الصمغ، السكر، الملدنات، الشموع، الملونات الغذائية الدوائية FD & C، المنكهات أحياناً، مواد دوائية أحياناً. تضاف المواد المستخدمة في التلبيس إما على شكل محاليل أو على شكل معلقات، يتبخر المحل فيها تحت شروط معينة.

أنواع التلبيس

Types of tablet coating

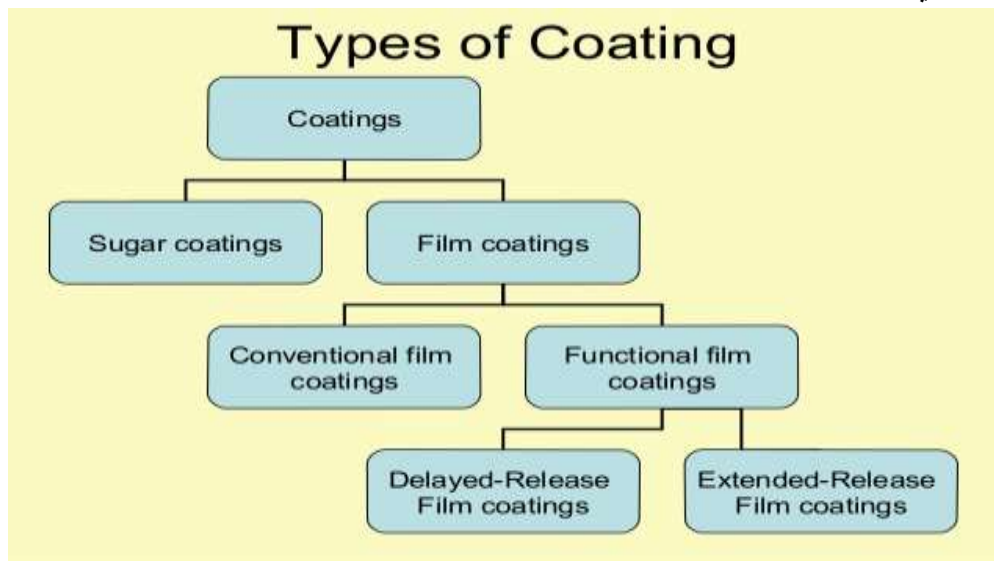
The general methods involved in coating tablets are as follows:

- 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 نتيجة لتبلور 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 تقنيع طعم أو رائحة الدواء أو السواغ غير المرغوبين.

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

تأمين خصائص معينة لتحرر الدواء (تلبيس معوي، تحرر مديد).

4) to provide aesthetics or distinction to the product;

إعطاء جمالية معينة أو تفريق أو تمييز للمنتج أو لعياراته.

5) patient's compliance;

تحسين قبول المريض

التلبيس السكري Sugar Coating

يمكن تلبيس المضغوطات بطبقة سكرية ملونة أو غير ملونة ذوابة في الماء وتتحل بسرعة في المعدة بعد انتباج الطبقة السكرية التي تحمي المادة الدوائية من تأثير العوامل المحيطة وتستتر الطعم والرائحة غير المرغوبين، كما تحسن من مظهر المضغوطة وتتمكن 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 ووزن وقساوة المضغوطات، إضافة إلى أنه يحتاج إلى خبرة في التصنيع.

الاختلافات بين التلبيس السكري والتلبيس بالفيلم		
التلبيس بالفيلم	التلبيس السكري	وجوه الاختلاف
 يحافظ على الحواف، أقل لمعاتاً	 دائرية، لامعة	الشكل
٢-٣%	٣٠ - ٥٠%	ازدياد الوزن بسبب التلبيس
 ممكن	غير ممكن	وضع لوغو أو حز
حبيبات، محافظ دقيقة، أجزاء دقيقة، حشيرات	مضغوطات فقط	إمكانية تغليف أشكال صيدلانية أخرى
مرحلة واحدة	٥ أو ٦ مراحل	مراحل التلبيس
١.٥ - ٢ ساعة	٨ ساعات	مدة عملية التلبيس

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

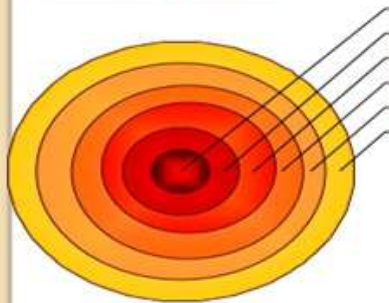
Raw Materials for Sugar Coating

Sugar & it's Subtituents:	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.



1. Seal tablet core
2. Sub coating
3. Smoothing
4. Colouring
5. Polishing
6. Printing

مراحل التلييس السكري

١- العزل/Sealing/Water proofing

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

المواد المستخدمة في العزل:

بوليمرات ومواد مشكلة للفيلم غير ذوابة في الماء، تحل في محل عضوي

سللوز أسيتات فتالات، هيدروكسي بروبيل متيل سللوز، هيدروكسي بروبيل سللوز، شيللاك، بولي فينيل أسيتات فتالات.

تزيد هذه المرحلة ٢-٣% من وزن المضغوطة.

٢- التلييس الأولي Subcoating

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

هنالك طريقتان أساسيتان للتلييس الأولي:

١- تطبيق محلول أساسه صمغي يتبع بالتغير بمسحوق ثم التجفيف. تعاد العملية حتى الوصول إلى الشكل المناسب للمضغوطة.

٢- تطبيق معلق لمسحوق في محلول صمغي سكري متبوع بالتجفيف.

درجة الحرارة ٥٠° - ٧٠° م لمرحلة التلييس الأولي.

المحلول الرابط النموذجي للتلييس الأولي

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

المساحيق المعفرة النموذجية للتلييس الأولي

المادة	% و/و	% و/و
كربونات الكالسيوم	٤٠	---
ثاني أكسيد التيتانيوم	٥	١
تالك	٢٥	٦١
سكاروز	٢٨	٣٨
صمغ عربي	٢	---

صيغة معلق نموذجي للتلييس الأولي

المادة	% و/و
كربونات الكالسيوم	٢٠
ثاني أكسيد التيتانيوم	١
تالك	١٢
سكاروز	٤٠
صمغ عربي	٢
ماء مقطر	٢٥

٣-التنعيم SMOOTHING:

تؤمن هذه العملية تنعيم سطح المضغوطة وملء الفراغات غير المنتظمة الحاصلة أثناء مرحلة التلبيس الأولي، كما أنها تزيد من حجم المضغوطة إلى الأبعاد المحددة لها في حال كان السطح من عملية التلبيس الأولي خشناً. يفضل استخدام معلق يحوي مواد صلبة لتسريع عملية بناء للفراغات. يستخدم معلق شراب بسيط ٦٠-٧٠% يحوي نشاء وجيلاتين وصمغ عربي ومعمات عند الضرورة.

٤-التلوين Colouring:

تؤمن هذه العملية إعطاء لون للمضغوطة (ملون ذواب في الماء أو أحد أكاسيد الحديد الأصفر أو الأحمر أو مزيج منهما)، وتتم بتطبيق مكرر لمحلول الشراب البسيط ٦٠ - ٧٠ % يحوي اللون الأساسي مع ثاني أوكسيد التيتانيوم. درجة الحرارة ٥٥ ° م للتنعيم والتلوين.

٥-التلميع Polishing:

تؤمن هذه العملية إعطاء لمعان للمضغوطة الملبسة سكرياً، وتتم بإضافة الشموع (شمع الخرنوب، شمع البارافين، شمع العسل) بشكل قطع إلى وعاء التلبيس الحاوي على المضغوطات الملبسة سكرياً، 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 التلبيس:

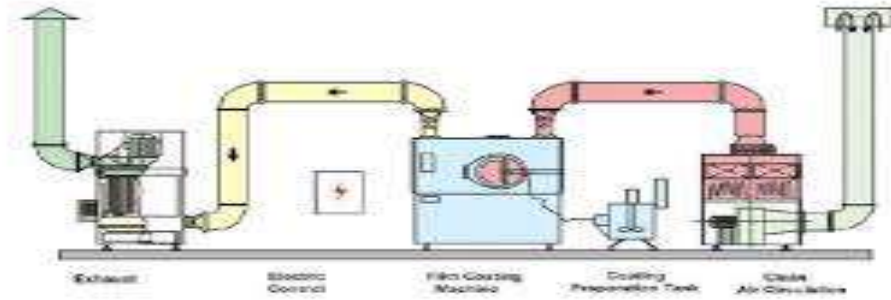
تطبيق مواد التلبيس على القرص النواة مع استخدام متزامن لهواء ساخن لتسهيل وتسريع تبخر المحل.

وعاء التلبيس

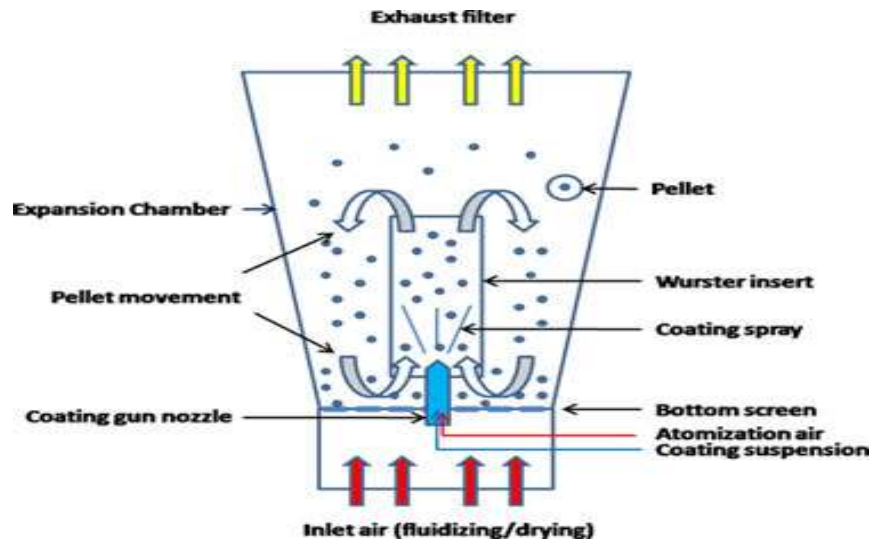


السكري الآلي التلبيس

تدور المضغوطات ضمن مسارات ثابتة و بدوران خفيف. يخلط سائل التلبس في البرميل و ترش مادة التلبس على المضغوطات بواسطة مرذات في المدخل في غضون ذلك يسحب الهواء الساخن والمنقى بدرجة عالية عبر انابيب التوزيع في مركز الاسطوانة ويتدفق الى المضغوطات. الهواء الساخن النظيف المزود بواسطة حجرة النفط، ينفث من المروحة الى الاسفل وبهذا يجف سائل التلبس عبر سطح المضغوطات بسرعة وتشكل طبقة التلبس بشكل طبقة ناعمة و رقيقة.



التلبس بالسريير الهوائي أو تلبس المعلق الهوائي fluid-bed or air suspension coating



عيوب المضغوطات الملبسة سكرياً

Sugar Coated Tablets Defects

١- تفاوت اللون Colour Variation

السبب:

- مزج غير كاف
- الرذ غير المتجانس
- عدم كفاية مرحلة التلبس
- عدم تجانس سطح التلبس الأولي

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 التلبس
- ضبط عملية التجفيف.

٣- الالتصاق والالتقاط Sticking & Picking

السبب:

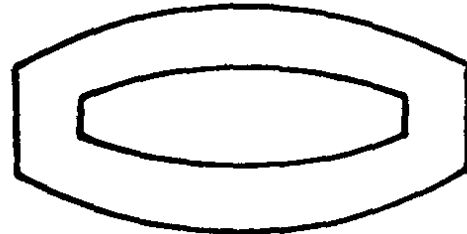
- زيادة سرعة تطبيق سائل التلبس
- التجفيف غير الكافي

الحلول:

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

التلبس بالضغط PRESS COATING

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



سبب استخدام التلبس بالضغط

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

أو من أجل الحصول على مضغوطات مديدة التحرر.

تلبس وظيفي FUNCTIONAL COATINGS

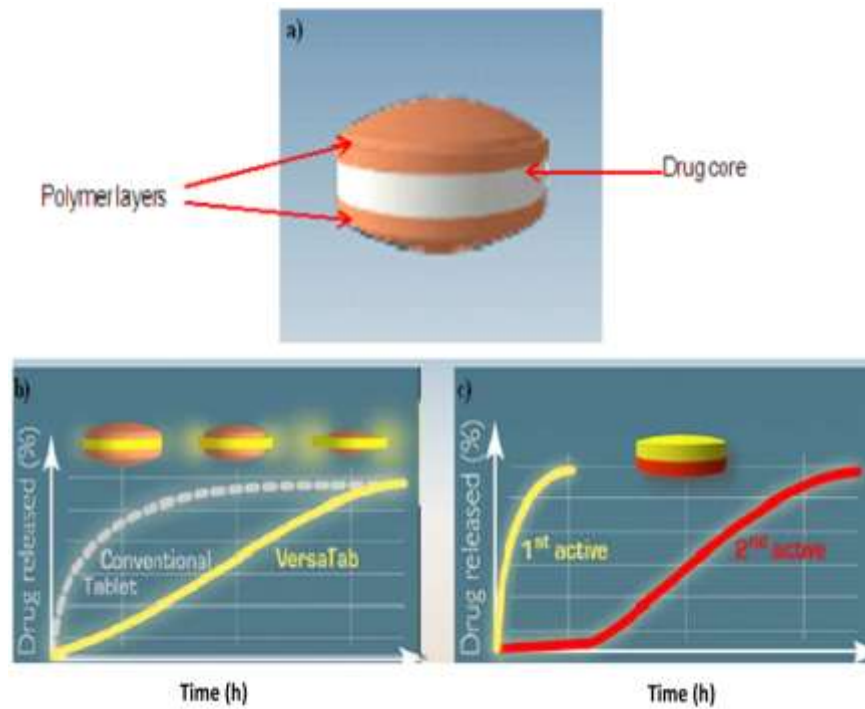
تلبس معوي أو متأخر التحرر

Enteric-Coating or

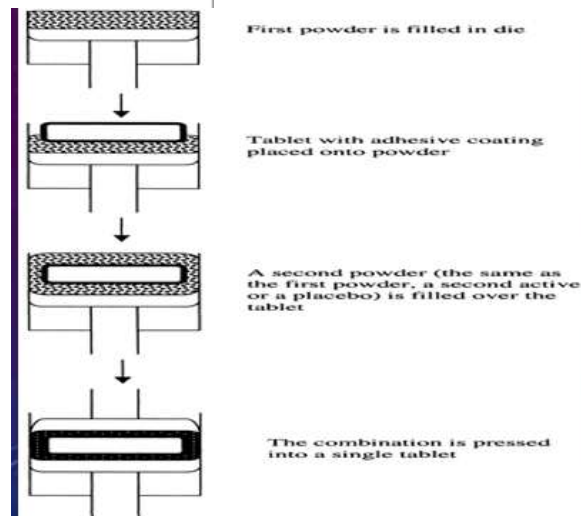
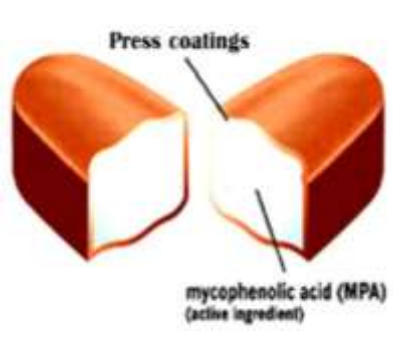
Delayed Release

تلبس مضبوط التحرر

Controlled-release coatings



البلمرات المستخدمة في التلبس بالضغط
مشتقات السللوز غير المنحلة في الماء
إيتيل سللوز
مشتقات الأكريلات



- يملأ المسحوق في جرن المكبس.
- توضع المضغوطة النواة المغلفة بغلاف لاصق فوق المسحوق.
- يوضع طبقة أخرى من المسحوق.
- يضغط المزيج في قرص واحد.

المحاضرة الثامنة:

تلبيس المضغوطات بالفيلم

THE TABLETS COATING



التلبيس بالفيلم

التلبيس السكري

مميزات التلبيس بالفيلم أو الطبقة الرقيقة

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

أهداف التلبيس بالفيلم

- ١-تحسين الشكل النهائي للمضغوظة
- ٢-إعطاء لون للمضغوظة (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)
Light (Nefidipine Tablets)
Oxidation of the drug substance(methyl dopa)
- ٤-إخفاء الطعم أو الرائحة غير المرغوبين
(Ciprofloxacin HCl –Vita B1)
- ٥-تأمين خصائص معينة لتحرر المادة (تحرر معوي، تحرر مديد)
Enteric Coating (Diclofenac Na)
Sustained Release SR (Theophylline)

- مراحل التلييس:
تطبيق سائل التلييس على السرير المتحرك للمضغوطات مع الاستعمال المتزامن للهواء الساخن لتسهيل تبخر المحل.

- يمكن تمييز ثلاثة أطوار:
- ١ - Organosol محلول من المادة المشكلة للفيلم والمكونات الأخرى ضمن مذيب عضوي.
- ٢ - Organogel مرحلة تبخر المحلول وتشكل الهلامية
- ٣ - Phase Solid الطور الصلب

المضغوطات معدلة التحرر

Modified-Release Tablets

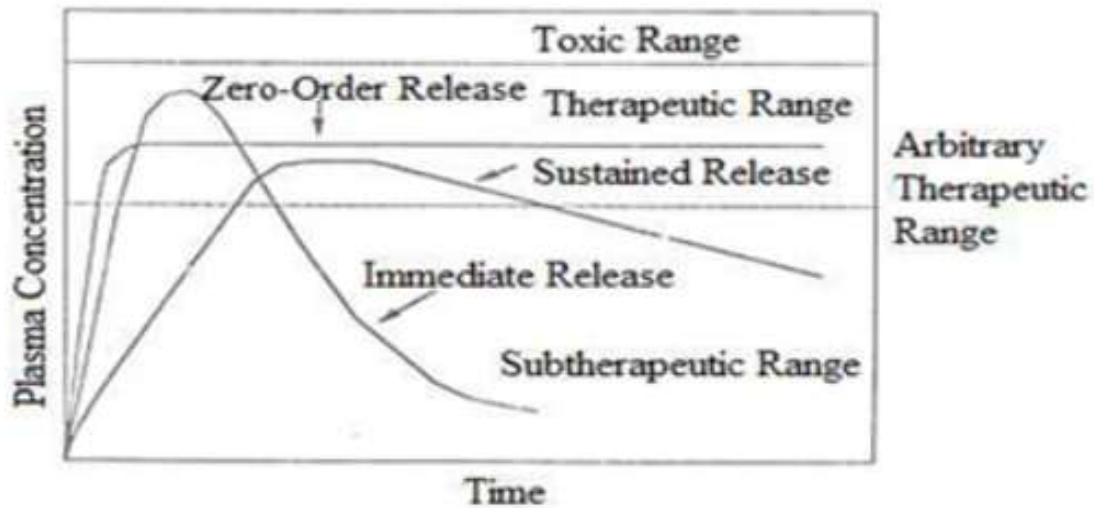
- ١ - تحرر آني Immediate Release (يتحرر الدواء خلال ٣٠ - ٦٠ دقيقة)
- ٢ - تحرر معدل Modified Release (يتحرر الدواء بشكل متأخر أو على فترة مطولة أو بشكل مهدف إلى عضو معين في الجسم)
- مضغوطات مطولة التأثير Prolonged Release
أي أن الدواء يتحرر على مدة طويلة وهو غير ثابت مع الزمن، تارة ينقص وتارة يزيد، ولكنه يبقى مدة طويلة (LA-Long Acting)، (ER, XR, XL-Extended-Release)
- 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 أنه هناك فاصل بين إعطاء الدواء وتحرره وهو زمن الإنفراغ المعدي Gastric Emptying.

- التحرر المهدف Targeted Release

تحرر الدواء مباشرة في جزء محدد من الجسم، تهديد 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 المتبقي ببطء وبشكل مديد ولكن ليس ثابتاً.



Sustained release drug profile

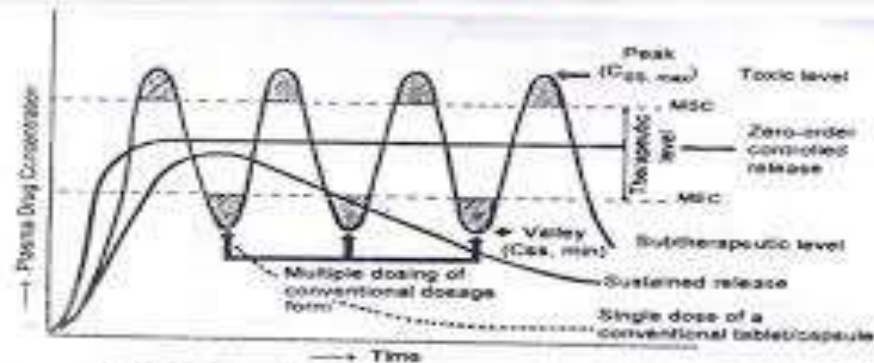
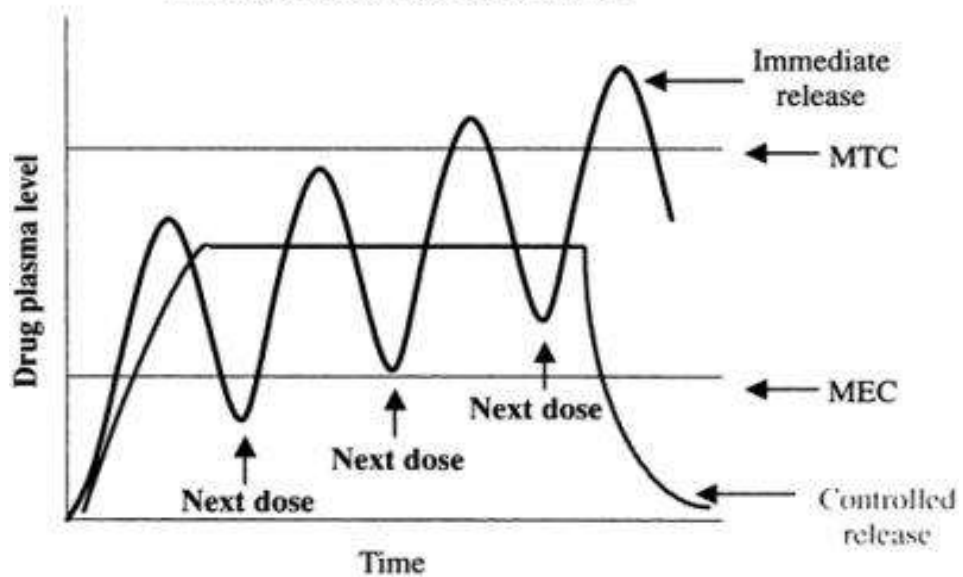


Fig. 15.1 A hypothetical plasma concentration-time profile from conventional multiple dosing and single doses of sustained and controlled delivery formulations

Immediate versus controlled release



مميزات المضغوطات مديدة التحرر

١. تحسين مطاوعة المريض للعلاج من خلال إنقاص عدد الجرعات والحفاظ على التركيز البلازمي العلاجي للدواء لأطول فترة ممكنة.
٢. التحكم بتحرر المادة الدوائية وإطالة زمن التحرر.
٣. إنقاص حدوث التأثيرات الجانبية الملاحظة مع الأشكال التقليدية، مثال على ذلك انخفاض الضغط عند مرضى ارتفاع الضغط الشرياني المعالجين بالنيفيديبين (خافض ضغط من زمرة حاصرات قنوات الكالسيوم) ذي التحرر السريع. لذا فإن استخدام منتجات التحرر المديد يسمح بتجنب التركيز البدئي العالي في الدم الذي يسبب رد فعل مفاجئ في ضغط الدم وفي منعكس تسرع القلب.
٤. التقليل من تذبذب التراكيز البلازمية العلاجية الملاحظة عند تطبيق الأشكال التقليدية والذي يعرض المريض أحياناً إلى تأثيرات جانبية ضارة من الدواء. فقد تصل التراكيز إلى مستويات عالية جداً أحياناً أو أقل من المستوى العلاجي في أحيان أخرى.
٥. تقليل الكلفة الإجمالية للعلاج.

مساوئ المضغوطات مديدة التحرر

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

المكونات الرئيسية للفيلم The film coating basic ingredients

١-البلمرات المستخدمة في التلبس بالفيلم

Polymers Used in Film-Coating Formulations

❖ السلولوزية : Cellulosics

*Hydroxy propyl methyl cellulose HPMC
(HPMC Pthalate EC)

*Hydroxy propyl cellulose (klucel)

*Hydroxy ethyl cellulose (natrosol)

*Methyl cellulose

Cellulose Acetate Phthalate (EC)

❖ مركبات الفينيل : Vinyls

*Poly vinyl pyrrolidone (kolidone – pvp)

*Poly vinyl alcohol (kollicoat)

*Poly vinyl acetate

Polyvinyl Acetate Phthalate (EC)

❖ المشتقات الأكريلية Acrylic Derivatives

المشتقات السيلوزية

وتقسم بدورها إلى: مولدات أفلام معدية و أخرى معوية

مولدات أفلام معدية: مولدات الأفلام الذوابة 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 ومرنة.

HPMC: هيدروكسي بروبيل متيل سيللوز، ذواب في الماء البارد و الأغوال ، إن وجود جذر الهيدروكسي بروبيل ويؤمن الحصول على مشتقات ذوابة بالمذيبات العضوية مع المحافظة على ذوبانها الجيد بالماء، لا نستعمل 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 نفوذيتها لبخار الماء

مولدات الأفلام المقاومة لعصارة المعدة: السيللوز أسيئات فتالات، يذوب بدرجة حموضة $pH=6.5$ إذ يذوب في الأمعاء بسهولة، قليل اللدانة وقابل للكسر لذا يحتاج استعماله لإضافة نسبة عالية من الملدنات حتى ٣٠% HPMCP فتالات هيدروكسي بروبيل متيل سيللوز تذوب بدرجة حموضة $pH=5-5.5$ ، بخلاف CAP فإن استعماله لا يتطلب إضافة مواد ملدنة بسبب لدانته الكافية.

المشتقات الفينيلية Vinyl Derivative

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

Oالبولي فينيل 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 الملبسة 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 لماعة و شفافة و يجب استعمال كمية مناسبة من الملدنات لأن هذه المواد تبدي قابلية للكسر و تقسم إلى ثلاثة أنواع:

البلمرات سالبة التشرد **Edragit L, Edragit S**: و هي غير ذوابة في الأوساط الحامضة فالإيدراجيت L

يذوب في وسط $pH=6$ و الإيدراجيت S $pH=7$ ، وبالتالي يمكن استعمالهما في التلبيس المعوي و ذلك بعد

إضافة ملدن. و توجد في التجارة على شكل معلق مائي Eudragit L30D, Eudragit S30D اللذين يستعملان في التلبيس المعوي.

البلمرات متشردة إيجابياً **Eudragit E**: الذواب في الأوساط الحمضية وغير ذواب في الأوساط

المعتدلة و يسمح بالحصول على فيلم سريع الذوبان في الوسط المعدي.

البلمرات المعتدلة **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- الملدنات plasticizers

• لجعل الفيلم أكثر مرونة.

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

٣- الملونات pigments

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

2- Red & yellow iron oxide

3- Sun set yellow lake

4- Qinolline yellow w.s

٤- المحلات Solvents:

1- organic coating :

Ethanol- isopropanol- acetone- Dichloromethane.

2- aqueous coating:

Water

The film coating advance

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

Opadry from colorcon company:

1- opadry

2- p.v.a+tio2+PEG4000+colorant

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

عيوب المضغوطات الملبسة بالفيلم

١- Capping ظهور غطاء

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

٢- Lamination الفصل إلى صفائح رقيقة

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

٣- Cracking تشقق المضغوطة

ظهور تشققات على سطح المضغوطة (عدم كفاية الملدن)

٤- Chipping انفصال قطع وتكسر أطراف المضغوطة.



PICKING AND STICKING



TWINNING



ORANGE PEEL



CAPPING & LAMINATION

الفحوص الطبقة على المضغوطات الملبسة

• فحص تجانس الوزن Weight Uniformity

إذا كان الوزن الوسطي للمضغوطات أقل من ٨٠ ملغ >>يسمح بانحراف معياري قدره $\pm 10\%$

إذا كان الوزن الوسطي للمضغوطات بين ٨٠ - ٢٥٠ ملغ >>يسمح بانحراف معياري $\pm 7.5\%$

إذا كان الوزن الوسطي للمضغوطات أكبر من ٢٥٠ ملغ >>يسمح بانحراف معياري $\pm 5\%$

• فحص المظهر الخارجي أو الفحص العياني [Description]

الشكل | اللون | السماكة | القطر - تجانس أشكال المضغوطات مع بعضها (أي أن جميع المضغوطات المنتجة تملك شكلاً ولوناً متشابهين وتكون سليمة وخالية من العيوب وصالحة للاستخدام).

• فحص سماكة الفيلم Film thickness

إجراء مقطع عرضي للمضغوظة وقياس سماكة الفيلم مجهرياً.

• القساوة Hardness or Resistance to crushing :

وهي تقاس بجهاز خاص دستوري تعرف بأنها الضغط أو القوة المطبقة على ١ سم^٢ من سطح المضغوظة واحدها كغ/سم^٢.

تتراوح عادة قيم القساوة للمضغوطات العادية من ٣.٥ - ٤ كغ/سم^٢.

والمضغوطات المعدة للتلبس ٤ - ٥.٥ كغ/سم^٢ حيث تكون أعلى لأنها ستقاوم مراحل تصنيعية أكثر من العادية.

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

• فحص الهشاشة Friability Test

تقاس بواسطة جهاز خاص وهو يملك مواصفات دستورية يدور بسرعة معينة ويملك أبعاد وشفرات ثابتة. (سرعة الدوران ٢٥ دورة في الدقيقة لمدة ٤ دقائق).

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

نشغل الجهاز وننتظر حتى انتهاء الزمن

نخرج المضغوطات ونزيل الغبار العالق عليها ثم نزنها مرة أخرى.

عادة يجري هذا الاختبار مرة واحدة.
إذا ظهرت شقوق واضحة أو تكسرات أو تفلعات نقشل في تجاوز الاختبار.
إذا كانت نسبة الخسارة صعبة الحساب (صغيرة جدا لا تميزها حساسية الميزان) أو القيمة القيمة المفقودة تجاوزت الحد المسموح يعد الفحص على عينتين ويحدد الوسطي للعينات الثلاثة.
يجب ألا تتجاوز القيمة المفقودة ١ % كحد أعظمي.
تحسب من العلاقة:
الهشاشة = [(وزن المضغوطات قبل وضعها للاختبار - وزن المضغوطات بعد وضعها للاختبار) / وزن المضغوطات قبل وضعها للاختبار] * ١٠٠



• فحص التففت Disintegration Test

يتم باستخدام جهاز السلة الهزاة. وهو الزمن اللازم لتحول المضغوطة إلى أجزاء صغيرة تكون فيها المادة الفعالة جاهزة حتى تتحل في الأوساط. وينتهي فحص التففت بمجرد خروج جميع الأجزاء الصغيرة من ثقوب الشبكة المعدنية الموجودة أسفل البيشر في الجهاز (السلة الهزاة).
Immediate Release مدة الاختبار ٣٠ دقيقة ويطبق على ٦ مضغوطات. وتعتبر المضغوطات موافقة للشروط إذا تففت جميع المضغوطات الست. إذا لم تففت واحدة أو اثنتان من المضغوطات يعاد الفحص على ١٢ مضغوطة جديدة. في هذه الحالة يجب أن تففت ١٦ مضغوطة على الأقل من أصل ١٨ مضغوطة التي خضعت للاختبار.

• Enteric Coated يجري في وسطين مختلفين من الـ PH وعلى مرحلتين:

الوسط الأول: تجري الاختبار في وسط حمضي.
الوسط الثاني: وهو ذو pH مائل للقلوية (حسب المكان من الأمعاء الموافق لتحرر المادة الفعالة)
يجب أن تففت المضغوطات في هذه المرحلة خلال ٦٠ دقيقة وضمن هذا الوسط.
وتعتبر المضغوطات ناجحة في الاختبار إذا لم تففت ولا واحدة من المضغوطات الست. وفي حال تففت إحداها نعيد الاختبار في هذه المرحلة على ١٢ مضغوطة جديدة.
يجب أن تقاوم ١٦ مضغوطة من أصل ١٨ التي خضعت للاختبار التففت في الوسط الحمضي في هذه المرحلة.



فحص الانحلالية Dissolution test

المضغوطات الملبسة بالفيلم:

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

المضغوطات الملبسة معويًا:

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

وقاء فوسفاتي درجة حموضة ٦.٨

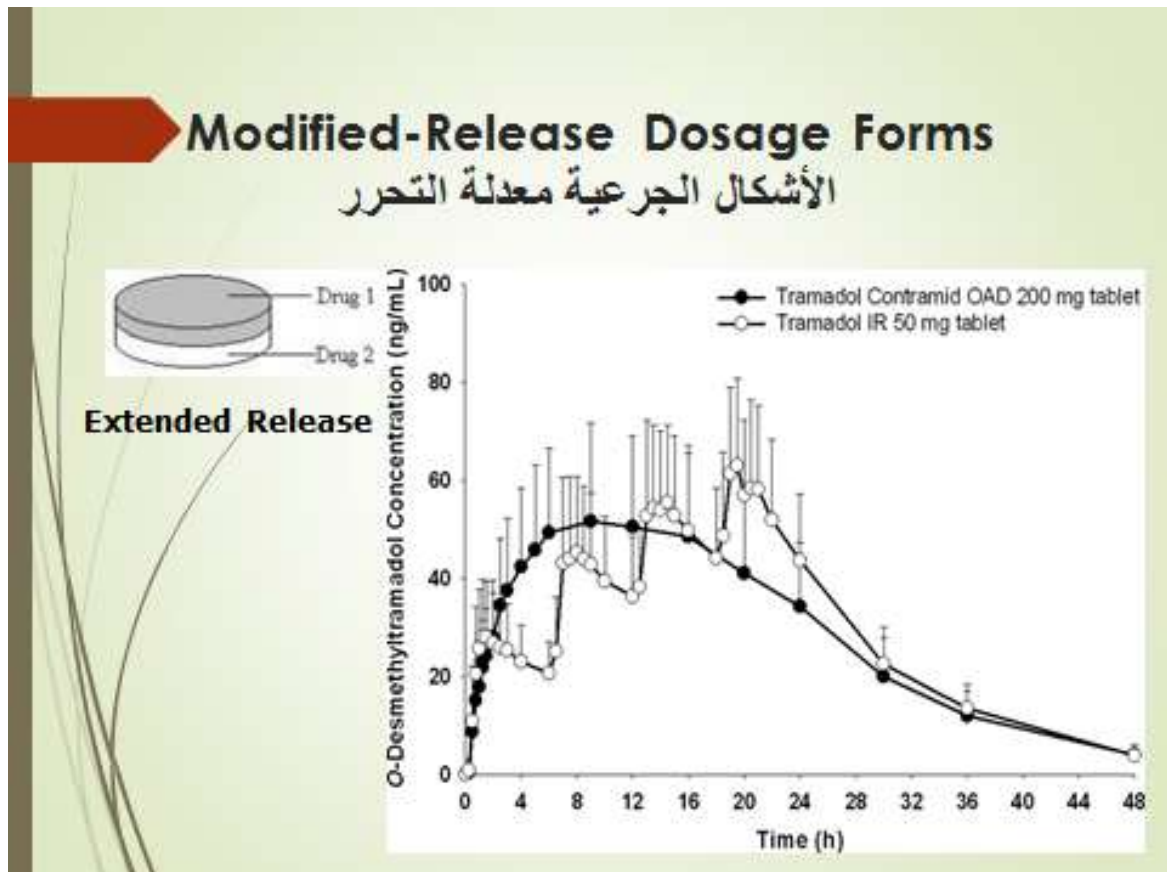
يجب أن تقاوم المضغوطة التحرر في وسط حمض كلور الماء لمدة ٢ ساعة

تحرر الكمية المحددة في الدستور في الوقاء الفوسفاتي.



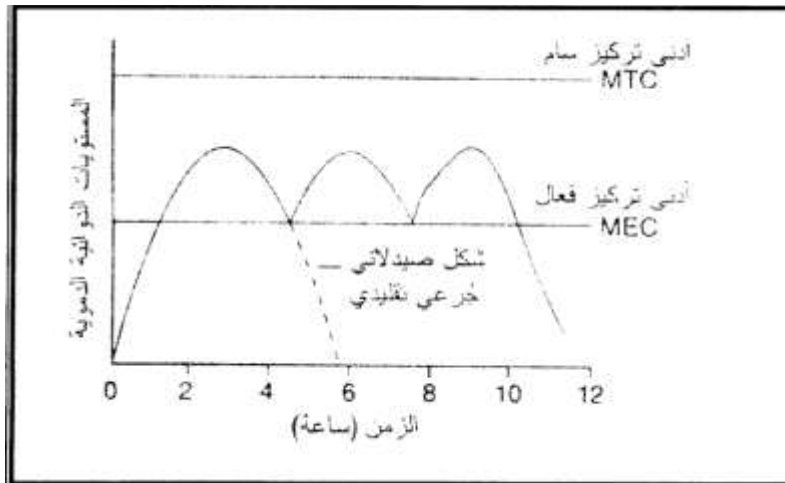
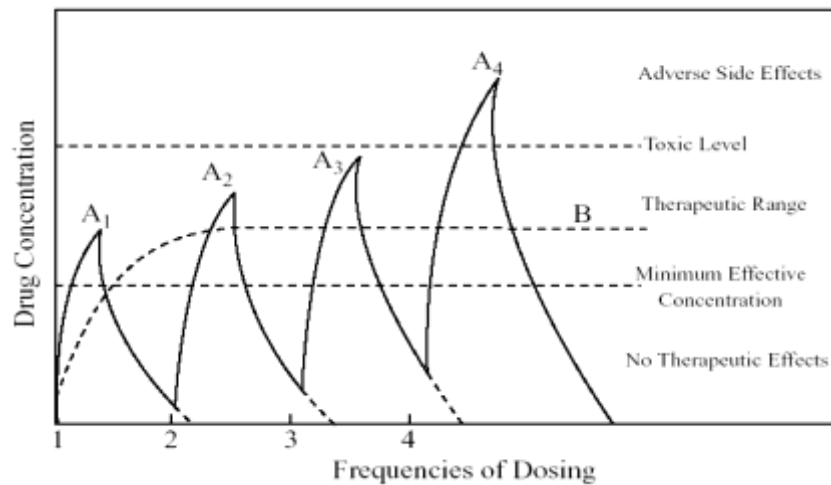
التحرر المستديم والتحرر المضبوط للأدوية

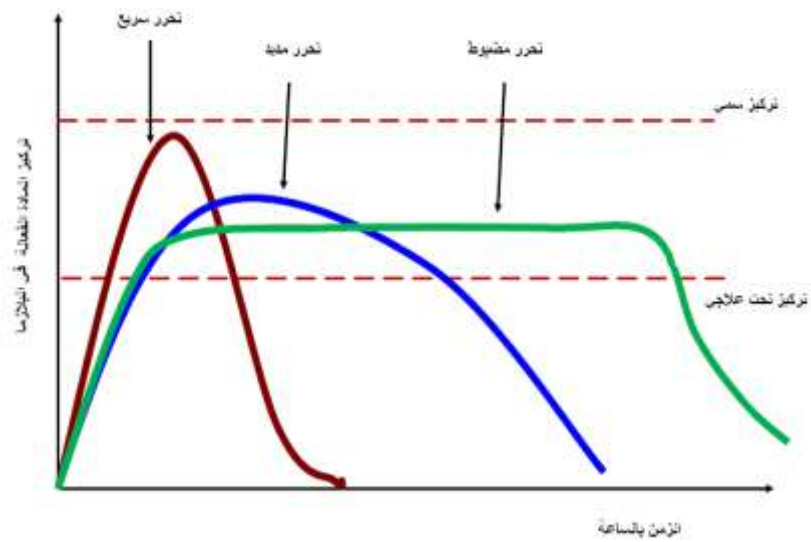
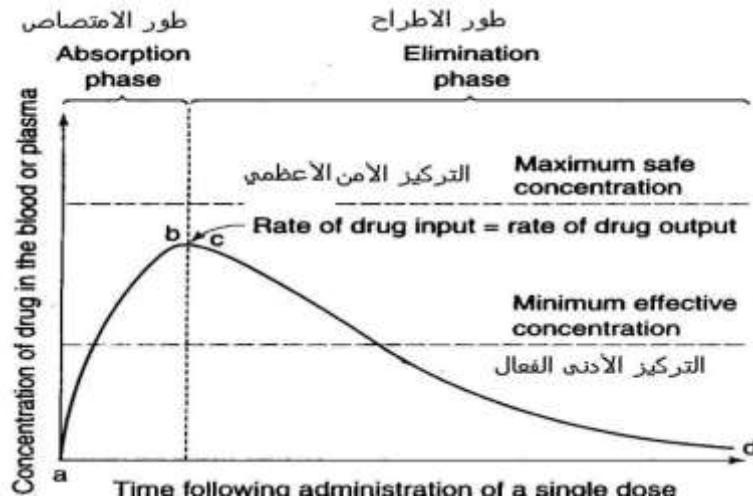
Sustained release & Controlled release drugs



أولاً- مقدمة:

تؤخذ الأشكال الصيدلانية ذات التحرر المديد بشكل عام مرة واحدة أو مرتين فقط يوميا مقارنة بالأشكال الصيدلانية التقليدية، والتي يمكن أن تؤخذ ثلاث أو أربع مرات يوميا للوصول إلى نفس التأثير العلاجي. توفر المنتجات ذات التحرر المديد تحررا فوريا 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 مسبقا. إن المستويات الدوائية البلاسمية المستديمة والموفرة بواسطة المنتجات الدوائية ذات التحرر المديد تلغي في أحوال كثيرة الحاجة إلى إعطاء جرعة ليلية، والتي تبدي فائدة ليس فقط للمريض وإنما أيضا لمقدم العناية.





Pharmacokinetics •

حركة الدواء في الجسم

L.A.D.M.E

- تحرر الدواء Libration

امتصاص الدواء Absorption

توزيع الدواء في الجسم Distribution

- التخلص من الدواء من مكان التأثير Elimination

- الاستقلاب Metabolism

- الإطراح Excretion

✕ ميزات الأشكال الصيدلانية الجرعية ذات التحرر المديد على الأشكال التقليدية

الميزة	الشرح
إنقاص في تموجات المستويات الدموية الدوائية	من خلال ضبط معدل تحرر الدواء، حيث تلغى القمم والمنخفضات للمستويات الدموية الدوائية.
تقليل التكرارية في إعطاء الجرعات	تطلق المنتجات ذات التحرر المديد الدواء بشكل أكثر تكرارية من الجرعة المفردة للدواء، وهكذا فيمكن أن تؤخذ بشكل أقل تكرارية من الأشكال الصيدلانية التقليدية.
تحسين ملائمة ومطابقة المريض	مع تكرارية أقل لإعطاء الجرعات، يمكن للمريض أن يكون أقل ميولا لإهمال أخذ الجرعات، كما أن هناك ملائمة أكبر للمريض وللمقدم الرعاية فيما يتعلق بزمان إعطاء الدواء نهارا وليلا.
إنقاص في التأثيرات الجانبية الضارة	نظرا لأن هناك قمم أقل للمستويات الدموية الدوائية خارج المجال العلاجي للدواء وداخل المجال السمي، فالتأثيرات الجانبية الضارة تحدث بشكل أقل تكرارية.
إنقاص في التكاليف الكلية للدواء	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.

✕ مساوئ الأشكال مطولة التأثير

1. يمكن أن يكون هنالك صعوبة في التنبؤ بالعلاقة بين الدراسة في الجسم الحي In-vivo والدراسة في الزجاج In-vitro.
2. فقدان المرونة في تعديل الجرعة الدوائية.
3. خطر احتمال حدوث فرط الجرعة بسبب وجود كمية أكبر من الدواء في هذه الأشكال.
4. تأثر فترة تحرر الدواء الفعالة بزمان البقاء في القناة المعدية المعوية في حالة الأشكال الفموية.
5. تتطلب تقنيات تصنيع وصياغة أصعب مقارنة بالأشكال التقليدية مما يعني كلفة عالية للمنتج.
6. 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 تحررا دوائيا مديدا extended أو مستديما sustained لأول مرة كصنف جديد ورئيس للأشكال الصيدلانية الجرعية في أواخر الأربعينات وبدايات الخمسينات من القرن العشرين، وعلى مدى سنوات، فإن العديد من المصطلحات والمختصرات مثل التحرر المستديم (SR) Sustained-release والتحرر المضبوط (CR) Controlled-release والتحرر المديد (ER) Extended-release والتحرر المؤقت (TR) Timed-release والتأثير الطويل (LA) Long-action 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:

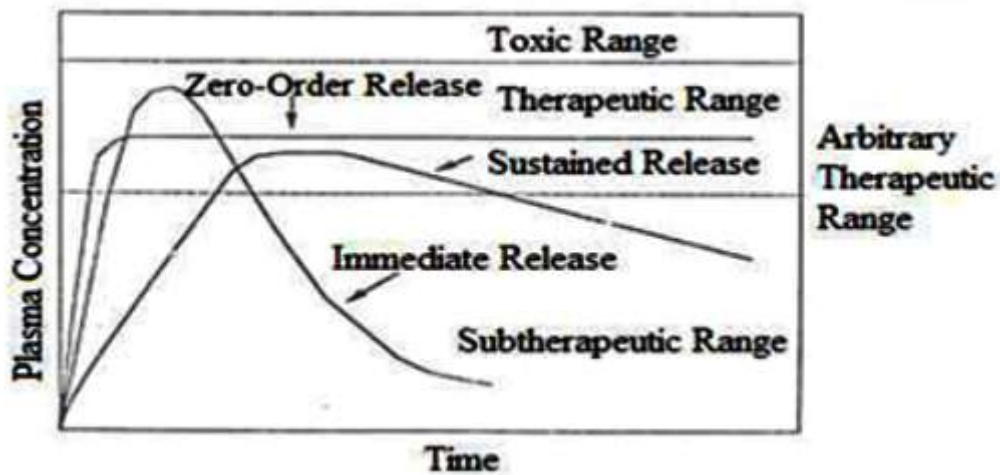
- **تحرر آني Immediate Release** (يتحرر الدواء خلال ٣٠ - ٦٠ دقيقة): كما في المضغوطات الفوارة والمستحضرات المجففة (التجفيف بالتجميد Freeze Drying)
- **التحرر المعدّل Modified-Release** ويقسم إلى:
 - **تحرر مطوّل Sustained Release**: حيث يتحرر الدواء بشكل متأخر أو على فترة مطولة أو بشكل مهدف إلى عضو معين في الجسم، من أشكاله:

- **التحرر المستديم Extended-release**

تعرف إدارة الغذاء والدواء FDA الشكل الصيدلاني الجرعي ذو التحرر المديد بأنه الشكل الذي يسمح بخفض تكرارية إعطاء الجرعات نسبة لتلك التي للشكل الصيدلاني الجرعي التقليدي، كمثال عليه التلييس بمولدات الأفلام المطيلة التأثير مثل الإيتيل سلولوز ومشتقات الأيدراحييت غير المنشردة.

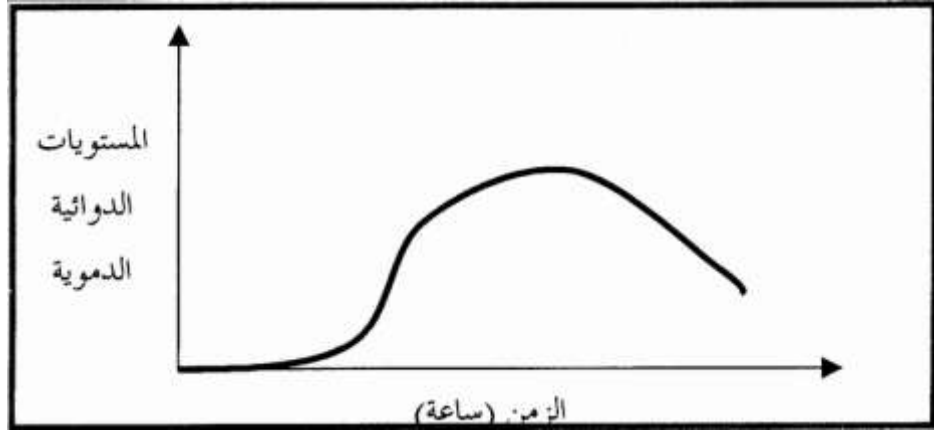
يهدف التحرر المستديم إلى الحفاظ على تركيز الدواء في الدم أو في النسيج ضمن الحدود العلاجية لفترة طويلة من الزمن، وتكون مثالية عند الوصول إلى تحرر الدواء من الدرجة صفر، أي يكون تحرر الدواء مستقل عن كمية الدواء الموجودة في الشكل الصيدلاني أي أن معدل التحرر ثابت مع الزمن.

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



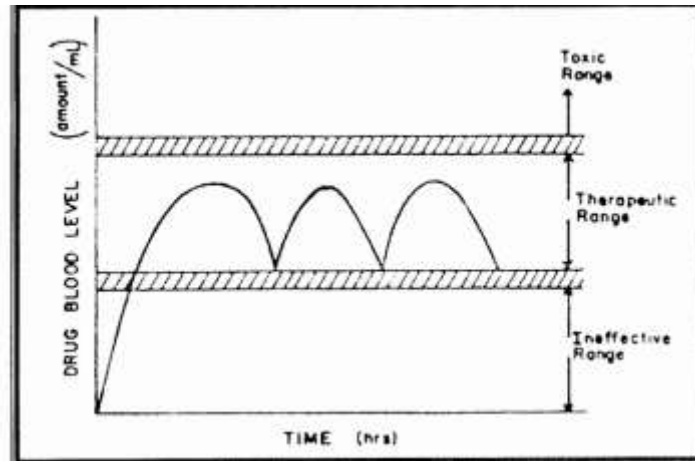
- **التحرر الآجل (المتأخر) Delayed-release**

يصمم الشكل الصيدلاني الجرعي ذو التحرر الآجل لتحرر 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 حموضة pH للوسط المعدي المعوي، كمثال عليه التلبيس المعوي.



- التحرر المتكرر Repeated action

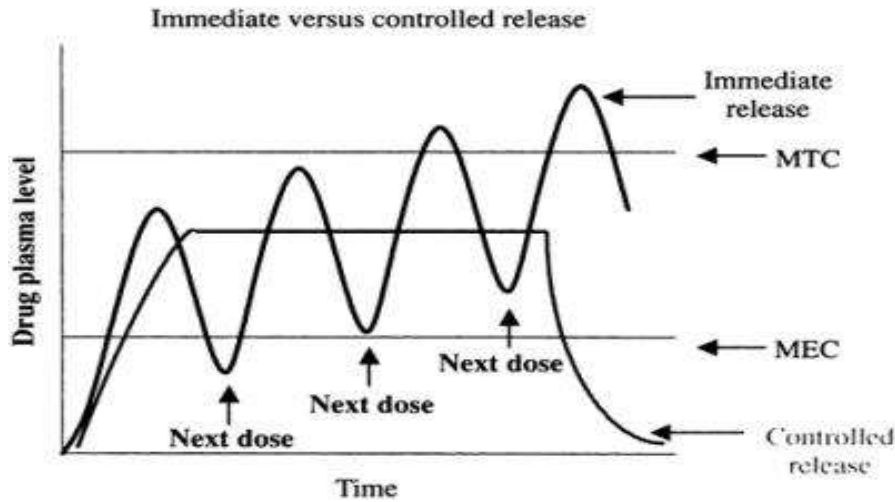
يتضمن عادة جرعتين مفردتين من الدواء، واحدة للتحرر الفوري والثانية للتحرر المتأخر، إن المضغوطات ثنائية الطبقات على سبيل المثال، يمكن أن تُحضّر بحيث تتضمن طبقة من الدواء للتحرر الفوري مع طبقة ثانية مصممة لتحرر الدواء فيما بعد إما كجرعة ثانية أو بأسلوب تحرر مديد.



- التحرر المستهدف Targeted-release

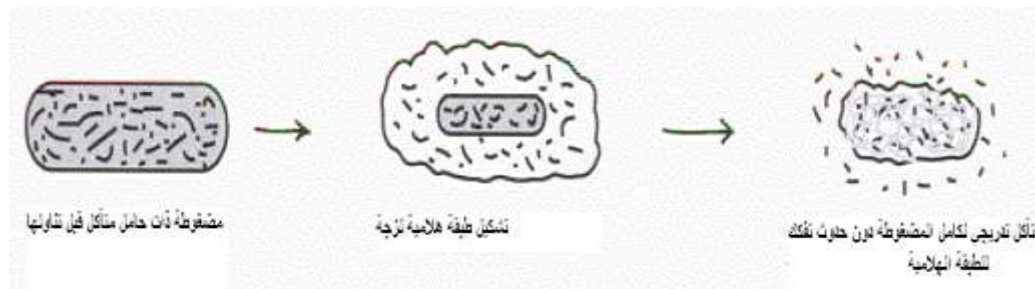
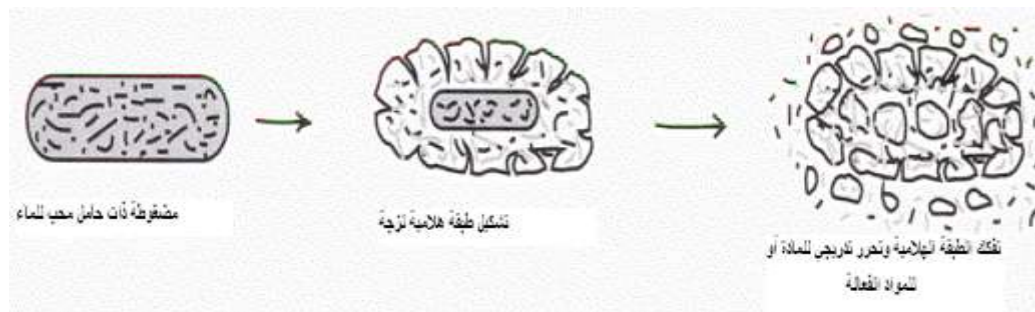
وهو يصف تحرر الدواء الموجّه إلى منطقة من الجسم، أو نسيج أو مقر لامتصاص أو للتأثير الدوائي، كاستهداف الخلايا السرطانية في نسيج محدد. هذا النوع من التحرر هو ما يطمح إليه مصنعو الدواء في شتى أصقاع الأرض، وهو ما زال التحدي الأكبر الذي يواجه علماء وباحثي الصيدلة، حيث أن النتائج ما زالت غير مرضية بشكل كبير. من الأمثلة الحديثة المحافظ الدقيقة (ميكروكبسول) والمحافظ النانوميتريّة (نانوكبسول).

- التحرر المضبوط Controlled-release



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

- (١) التحكم بمعدل تحرر الدواء من خلال قالب بوليميري غشائي أو مخزن:
 - ✓ قالب بلاستيكي خامل: PE
 - ✓ قالب معدني: أملاح الكالسيوم قليلة الذوبان كالكربونات والفوسفات.
 - ✓ قالب محب للماء: PEG
 - ✓ قالب محب للدهن: الليبوزوم.
 - ✓ قالب يعتمد على درجة حموضة الوسط: قالب يتكون من مولدات الأفلام المعوية والمطيلة للتأثير.



(٢) التحكم بتحرر الدواء من خلال مادة كيميائية حيوية، كتحميل الدواء ضمن قالب متآكل حيويًا، أو يمكن أن يكون الدواء ضمن مستودع يغلفه غشاء بوليميري نصف نفوذ ويتم تحرير الدواء بتحرير من مواد كيميائية حيوية (موجودة في النسيج الحي كالأنزيمات) وكمثال على ذلك وسائط كيميائية حيوية مثل الأنزيمات، كمثال يتم تحرر دواء الفلورويوراسيل (دواء مضاد للسرطان) المحمل على الألبومين من خلال أنزيم البروتياز الذي يخرب الألبومين ويحرر الدواء.

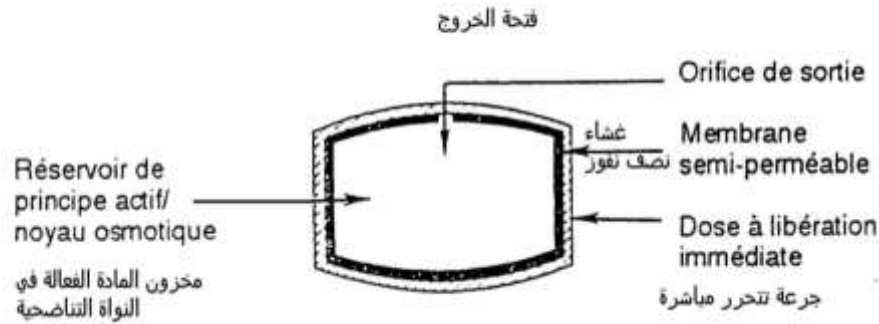
(٣) التحكم بتحرر الدواء من خلال:

✓ وسائط فيزيائية (رحلان شارد- أمواج فوق صوتية- أجسام مغناطيسية- ضغط حلوي جملة أوريوس OROS)

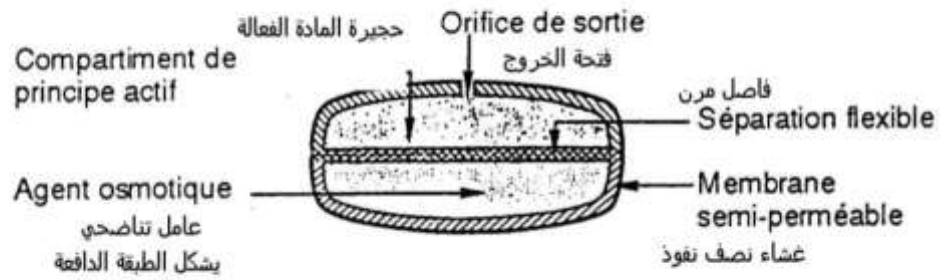
✓ وسائط كيميائية مثل التحكم بدرجة الحموضة المناسبة للتحرر.

EXAMPLES:

POMPE OSMOTIQUE OROS®

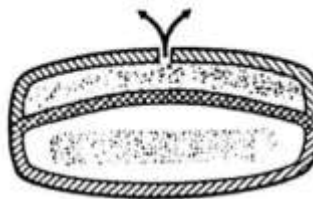


SYSTEME OROS "push-pull"



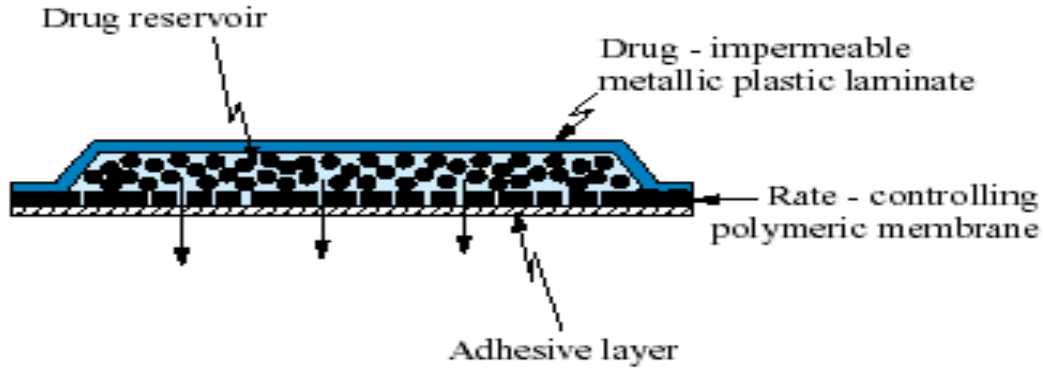
SYSTEME OROS push-pull EN ACTION

نظام أوريوس أثناء العمل



Transderm-Nitro®

في هذا النظام العلاجي الجلدي للتحرر المضبوط يكون مستودع الدواء محفظا ضمن لصاقة رقيقة وهو عبارة عن مسحوق من النيتروغليسرين واللاكتوز مبعثر في سائل سيليكوني بين صفائح بلاستيكية كتيمة للدواء. يتم نفوذ الدواء عبر غشاء بوليميري يتحكم بسرعة التحرر. يلي الغشاء النفوذ للدواء طبقة رقيقة من السيليكون اللاصق تسمح بتماس وثيق بين السطح المحرر للدواء وسطح الجلد لتلتصق وتثبت في مكانها. يؤمن إعطاء النيتروغليسرين عبر الجلد بمعدل ٠.٥ ملغ/سم²/يوم الراحة اليومية من الذبحة القلبية.



غروس Norplant® تحت الجلد



ثالثا- 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 مساوية تقريبا لسرعة إطراره.

سرعة الإطراح وصفت كمياً بنصف العمر $t_{1/2}$ بحيث أن لكل دواء سرعة إطراح خاصة له والتي هي مجموع عمليات الإطراح والشاملة عمليات الاستقلاب- الإطراح وكل العمليات الأخرى التي تؤدي تقريباً لتخليص المجرى الدموي من الدواء.

وهذه العمليات الإطراحية 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 المديد لأنه يمكن إنقاص تكرار الجرعة.

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

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

والأكثر من ذلك إن زمن مرور معظم الأشكال الصيدلانية في الأنبوب المعدي 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 Absorption

إن خواص الامتصاص لدواء ما تتأثر بشكل كبير بثباتيتها 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 والجمال في المنطقة الامتصاصية للأنبوب المعدي المعوي GI يكون حوالي من ٨- ١٢ ساعة فإن نصف العمر الأعظمي للامتصاص يجب أن يكون تقريباً 3-4 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 مختلفاً كثيراً، ولذا فإن طرقاً كثيرة طورت حالياً لتقليد أو تحسين هذا التأثير واحدة من هذه الطرق حاولت صياغة محافظ أو حبيبات منخفضة الكثافة، هذه الجمل تطفو في أعلى العصارة المعدية محررة بالتحلل نواقلها إلى المعدة، كمثال عنها المضغوطات الطافية من الميترونيدازول.

ظهر تقدم آخر باستعمال المواد ذات اللزوجة الحيوية أو اللصوقية 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 لمدة أطول من زمن التلبس المعوي، وهذا يكون في حالة الأدوية التي لها نوافذ خاصة للامتصاص مثل الريبوفلافين 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 نسبيا أصبح ممكنا.

٣- الاستقلاب Metabolism

إن الأدوية ذات الاستقلاب الهام وخاصة في منطقة المعى الدقيق يمكن أن تظهر تناقصا في التوافر الحيوي عندما تكون في الأشكال الصيدلانية ذات التحرر البطيء. معظم أنزيمات الجدار المعوي قابلة للإشباع، فعندما يتحرر الدواء بسرعة بطيئة إلى هذه المناطق فإن مقدارا 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

تميل 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 المنحنى الذي نشاهده 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 وقتا أطول لضبط الكمية الدوائية بالإضافة إلى أن الأشكال المطولة 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، مثال: أدرينالين (مقبض وعائي) + ليدوكائين (مخدر موضعي).
- ٢- التأثير في الاستقلاب: منع تخرب الدواء كتنشيط عمل الأنزيمات المخربة للدواء، مثال: بنسلين + سلفات الصوديوم التي تثبط عمل خميرة البنسليناز المخربة.
- ٣- التأثير في الإطراح: تأخير إطراح الأدوية، حيث أن بعض المواد تنافس على الإطراح فتقلل من عملية إطراحه وتزيد بقاءه في الجسم، مثال: بنسلين + بروبانسيد الذي ينافس البنسلين في عملية الإطراح الكلوي.

خامساً- العوامل الفيزيوكيميائية المؤثرة على تصميم الأشكال الصيدلانية مطولة التأثير المتتالية 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 ٠.٥ - ١ 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- النشرد، pKa، و الانحلالية Ionization، pKa، Solubility

معظم الأدوية ذات التأثير العلاجي الفعال هي عبارة عن حموض أو أسس 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.

يبدو أن نفوذ الدواء لا يحدث إلا إذا كان الدواء غير متشرد، ولسوء الحظ أن الوسط يتألف من قطعة صغيرة معقدة جدا بحيث أن انحلالية الدواء ستقتصر بشكل عام التحول إلى شكل غير متشرد. بما أن الجمل المطورة التي تعتمد على الانتشار أو الانحلال ستعتمد بشكل كبير على انحلالية 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 الـ pH حيث نلاحظ أن المعدة ذات وسط حمضي بينما الأمعاء ذات وسط قلوي.

تأثير الـ pH على عملية التحرر يجب أن يلغى، فلأجل مركبات عديدة سيكون موقع الامتصاص الأعظمي في المنطقة التي يكون فيها الدواء أقل انحلالية كمثال: دواء انحلالية عالية في المعدة ويكون معظمه على شكل غير متشرد في الأمعاء، فإذا كان شكلا صيدلانيا تقليديا فإنه بشكل عام سينحل كاملا في المعدة وثم يمتص في المعدة حيث pH حمضية، أما إذا كان شكلا مطول التأثير سيصل أغلب الدواء إلى الأمعاء الدقيقة على شكل صلب وهذا يعني أن انحلالية الدواء تميل للتغير في عدة أطوار خلال تحرر الدواء. إن المركبات ذات الانحلالية المنخفضة جدا (أقل من 0.01 مل/م) يمكن اعتبارها مطولة تأثير، لأن تحررها في الزمن المدروس من الشكل الصيدلاني في الأنبوب المعدي المعوي سيكون محدودا بانحلال الدواء مثال: الديجوكسين . غريزوفولين . سالياسلاميد.

وقد وجد أن الحد الأصغري لانحلالية الدواء لإمكان صباغته على شكل جملة مطولة التأثير هو 0.1 مل/م. فمن الملاحظ أن انحلالية المركبات ستحدد اختيار الآلية التي يمكن تطويرها بها على شكل جملة مطولة التأثير مثال الجمل التي تعمل بالانتشار ستكون اختيارا سيئا للأدوية ذات الانحلالية الضعيفة لأنه عند تطبيق قوة لحدوث انتشار سيكون تركيز المحلول منخفضا جدا.

٣- معامل التوزع Partition coefficient

عند دخول الدواء إلى الأنبوب المعدي المعوي بشكل نهائي 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 الحواجز والأغشية.

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

وبما أن المركبات التي تملك معامل توزع عالي نسبيا أي منحلة بالدم غالبا فإن لها انحلالية ضعيفة في الطور المائي. ومع الأخذ بعين الاعتبار جميع الخصائص التي ذكرت سابقا فإن هذه المركبات تستطيع عادة المكوث في الجسم لفترة طويلة من الزمن ويرجع ذلك إلى حقيقة أنها تتوضع في الأغشية الدسمة للخلايا، الفينوتيازين يقدم مثالا لهذا النمط من المركبات، أما المركبات التي لها معامل توزع منخفض جدا ستواجه صعوبة في المرور عبر الأغشية وبالنتيجة يكون 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 للحلمهة الحمضية والقلوية والتفكك الأنزيمي أو التدرك الأنزيمي.

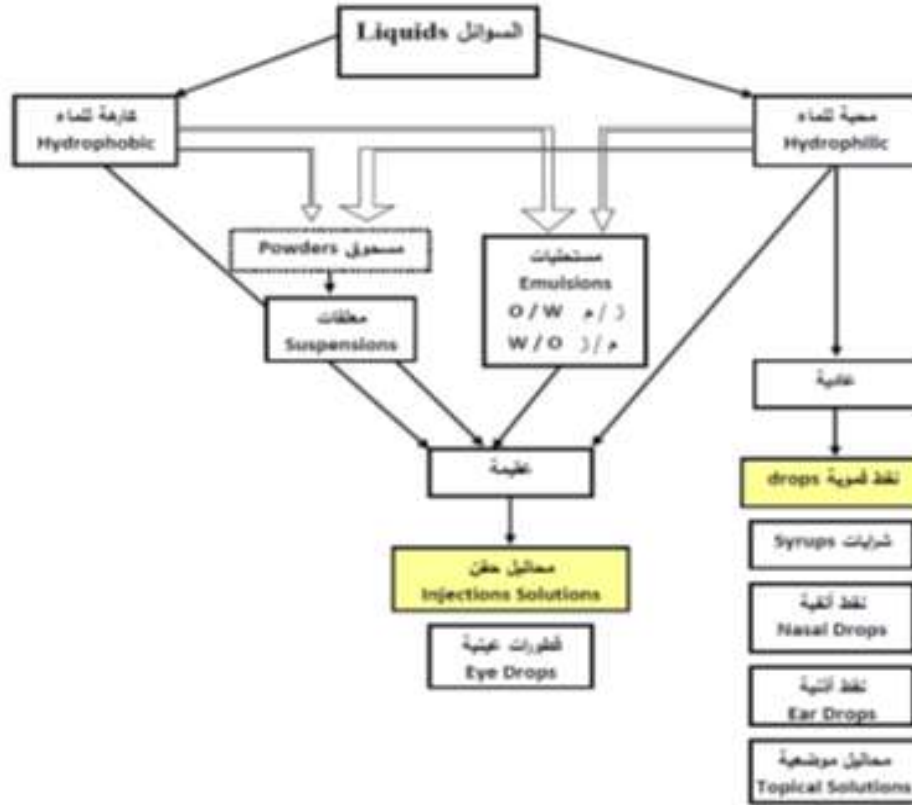
يعمل التدرك بشكل بسيط في حال الدواء كان في شكله الصلب، فمثلا تكون الصياغة ناجحة من أجل الأدوية غير الثابتة في المعدة والملبسة معويا والعبارة للأنبوب المعدي المعوي أو من أجل الجمل ذات التحرر المتأخر حتى وصول الشكل إلى الأنبوب المعوي.

إن المركبات غير الثابتة في الأمعاء الدقيقة أبدت تناقصا في التوافر الحيوي عند إعطائها على شكل جملة مطولة التأثير وهذا يعود إلى أن معظم الأدوية تكون معرضة للتدرك في المعى الدقيق، بروبانتيلين وبروبنتين يقدمان نموذجا لهذه الأدوية.

المحاضرة العاشرة:

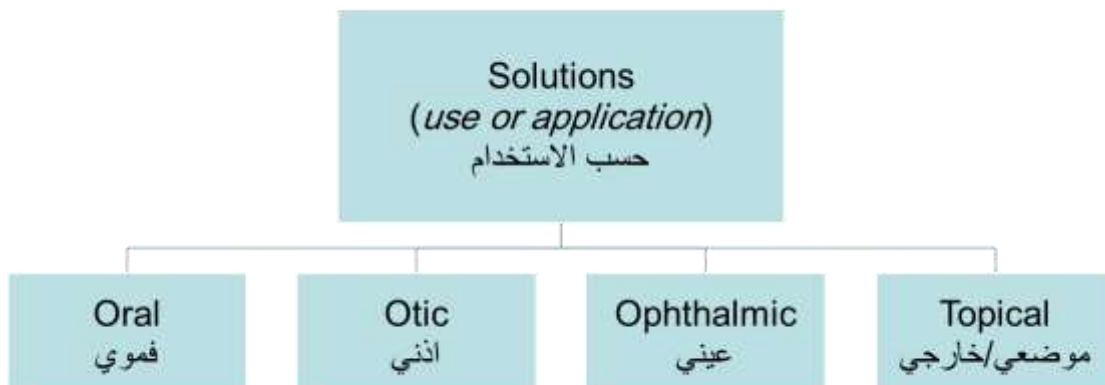
Liquid Dosage Forms – Solutions

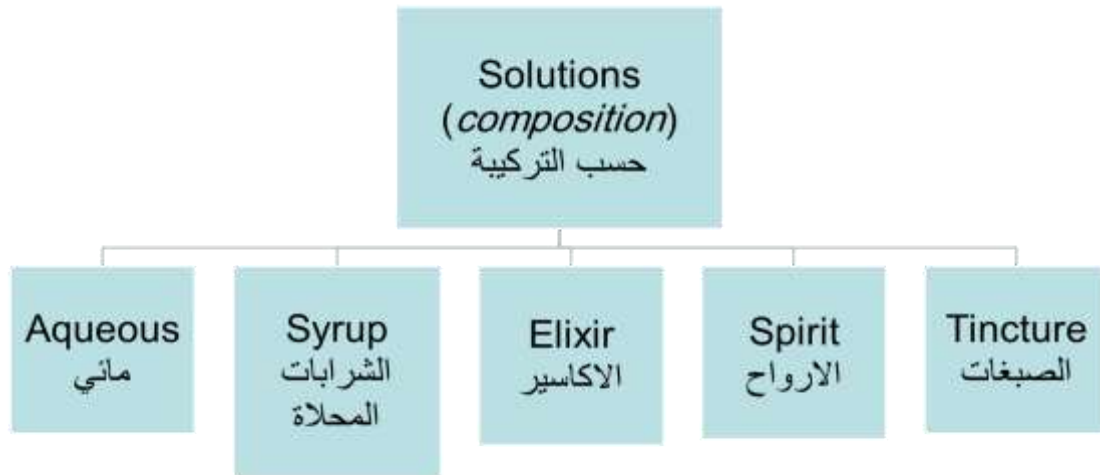
الأشكال الصيدلانية السائلة – المحاليل



المحاليل Solutions

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





الحل Solution

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

درجة الانحلال Solubility

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

الكتلة المئوية % (غ/ ١٠٠ غ) محلول

الحجم المئوي % (مل/ ١٠٠ مل) محلول

المول mol (مول/ ١٠٠٠ مل) محلول

مول بالكيلوغرام (مول/ ١٠٠٠ غ) سائل المحل

العوامل المؤثرة في الانحلال:

التركيب الكيميائي (قانون فاوست)

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

القطبية Polarity

- **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
- $Cl - C - H$, $Na^+ : Cl^-$
- 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: رابع 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 المحل (المذيب). غالباً ما يحدث في المحاليل الحقيقية ما يدعى بالذوبان **Solvation** أي حدوث تفاعل جزيئي تبادلي بين المادة المنحلة وجزيئات الوسط المحل، آلية الانحلال أو الذوبان مرتبطة بحرارة المحاليل. تعتمد ذوبان مادة قابلة للذوبان في مادة مذيية على درجة الحرارة. فعندما ينحل الجسم الصلب في سائل يحدث تغير في الحالة الفيزيائية له بشكل مماثل لحدوث 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 مقترنا باصدار حرارة.

قوانين الانحلال والذوبان:

- قانون النفوذية الأول **First Fick**:

$$\frac{dc}{dt} = K (C_s - C_t)$$

dc/dt سرعة الانحلال (تغير التركيز مع الزمن)
 K ثابت النفوذية، $C_s - C_t$ فرق تركيز المادة المنحلة 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 انحلال مادة صلبة طبقة محلول ذي تركيز مشبع حول أجزاء المادة غير المنحلة، فعلى الجزيئات أن تتغذى عبر هذه الطبقة إلى المحلول.

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

$$\frac{dc}{dt} = \frac{K \cdot A}{H} (C_s - C_t)$$

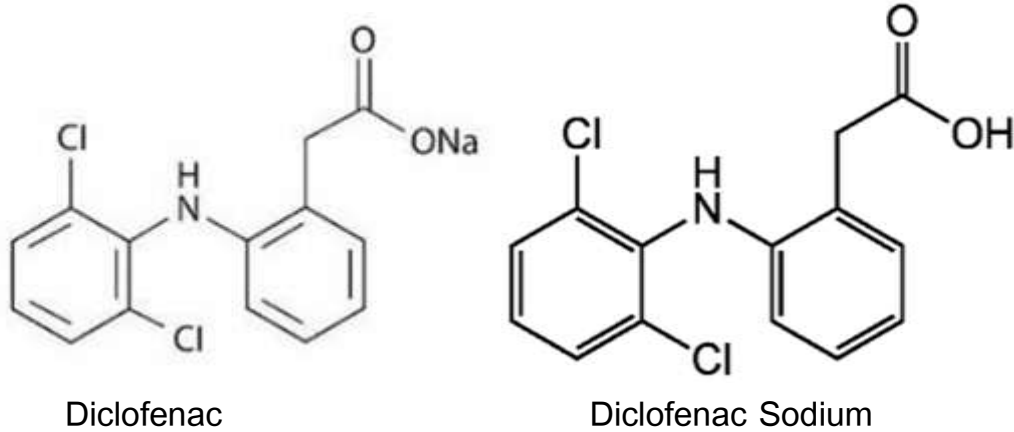
dc/dt سرعة الانحلال
 K ثابت النفوذية
 A مساحة سطح الأجزاء غير المنحلة، C_s التركيز المشبع
 H سمك طبقة النفوذية،
 $C_s - C_t$ فرق تركيز المادة المنحلة بين طرفي الطبقة

العوامل المؤثرة على الانحلالية Factors affecting solubility

١- التركيب الكيميائي للمذاب Chemical constitution of the solute

الشكل الحر: free from

الشكل الملحي: salt from



٢- درجة الحموضة pH of solution

٣- العوامل المشكلة للمعقدات 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
↑ الهيدروفيلية (محب للماء) ← ↑ انحلال المواد عالية القطبية
من جهة أخرى تقوم بعض المواد برفع عدد الروابط الهيدروجينية للماء أي ما يماثل تأثير التبريد على الماء.
↓ درجة الحرارة ← ↑ عدد الروابط الهيدروجينية ← ↑ الهيدروفوبية (محب للدهن) ← ↓ خواص الانحلال.

كيف نعبر عن الذوبان؟ في الممارسة الصيدلانية، يتم التعبير عنها كغرام من المذاب في مليلتر 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 وطرائق تحسين الانحلال:

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 إنقاص حجم الأجزاء

٢- طريقة الرذ مع التجفيف:

بهذه الطريقة تكون المحاليل السائلة كريات مفرغة بقطر يتراوح بين ٢٠٠-٢٠ ميكرومتر وتتمتع 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 إرداز غريزوفولفين Gresofulvin في محلول واحد مع Pyrrolidon

٤- صهر البناء والتبخير:

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 المذيب وسحق الناتج، حيث تكون المادة الدوائية موزعة في مطرس Matrix من مادة سواغية ونحصل على مبعثر صلب Solid Dispersion.

٥- التحميل على حامل صلب:

يتم تحميل المادة الدوائية على مادة التحميل: برذه بطرق تقنية مثل محثر سرير السائل Granulator Bed Fluid. أو بتعليق المادة الحاملة في محلول المادة الدوائية. وأخيراً يفصل الحامل بطريقة الترشيح أو التنبيد أو يبخر السائل الحامل حيث تفصل المادة المذابة على سطح الحامل.

طرائق أخرى:

- تكوين أملاح منحلّة في الماء.
Morphine Hydrochloride.
- ادخال جذور قطبية إلى جزيء المادة الدوائية.
Poly Oxyethyle ،Amine ،Carboxyl .
- بناء معقدات:
- تتم عن طريق تكوين روابط هيدروجينية أو من خلال التأثير المتبادل بين مادتين.
- إضافة روابط محبة للماء:
- تزيد المواد الحاوية على جذور هيدروفيلية قطبية من انحلال المواد في الماء.
- تستعمل لأهداف صيدلانية المواد الحاوية على جذور Ether ،Ester ،carboxyl ،
- 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: Tween ،Cremophor.
- المحلات 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 غليكول، البولي إيثيلين غليكول.
- الأسيتون ، الإيثيل أوكسيد (الأثير) وكحول الأيزوبروبيل هي مذيبات ممتازة للمركبات 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 معد للحقن
- USP sterile water for injection ماء عقيم معد للحقن
- LUSP sterile water for inhalation ماء عقيم للاستنشاق
- USP bacteriostatic water for injection ماء موقف لنمو الجراثيم معد للحقن
- USP sterile water for irrigation ماء للإرواء

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

ماء منزوع الشوارد Water Demineralised هو ماء خال من الشوائب والأملاح. يُحضّر 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 يُحضّر بتقطير ماء الشرب حيث يتكاثف بخار الماء بجهاز التقطير المخبري أو الصناعي. يستخدم في تحضير العديد من الأشكال الصيدلانية السائلة، ويمكن أن يستخدم في تحضير الأشكال الصيدلانية العقيمة التي تعقم بعد التحضير بالحرارة الرطبة.

الماء ثنائي التقطير Bidistilled Water يُحضّر بتقطير الماء مرتين متتاليتين، وهو خال من الشوائب والجراثيم (عقيم) ومولدات الحرارة Pyrogen، هو المسؤول عن تحضير المحاليل المعدة للحقن والمصول.

الماء العقيم Sterilized Water يُحضّر 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 الحقيقية فهو خال من الجراثيم والشوائب ومولدات الحرارة Pyrogen.

الماء المنقى Purified Water المحضر من ماء الشرب بالتقطير أو بالتحال العكسي أو بنزع 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 أكثر المذيبات فائدة في الصيدلة.
ماء + كحول P مزيج مائي كحولي مزيج مائي كحولي USP هو ٩٤.٩ إلى ٩٦٪ (حجم / حجم) C_2H_5OH في الماء.

يحتوي الكحول المجفف USP الكحول منزوع الماء / الجاف على C_2H_5OH ٩٩.٥ من حيث الحجم (كحول خال من الماء).

خصائص الكحول كمذيب: القدرة على إذابة العديد من الأدوية والمواد المضافة غير القابلة للذوبان في الماء امتزاج الماء قابل للمزج بالماء: تنص لائحة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية FDA على أن الكحول في المنتجات التي لا تحتاج إلى وصفة طبية .

يجب أن يكون أقل من ٠.٥٪ في الأطفال أقل من ٦ سنوات.

وأقل من ٥٪ لمن تتراوح أعمارهم بين ٦-١٢ و ١٠٪ للبالغين.

الجليسيرين USP Glycerin

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 and solutes will dissolve slowly unless it is rendered less viscous by heating. يمكن إنقاص اللزوجة بالتسخين .

Uses: can be used in internal preparation المستحضرات الداخلية

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 يمتزج مع الماء والكحول

Its frequently substituted for glycerin يستبدل أحياناً بالجليسيرين به

in modern pharmaceutical formulation في المستحضرات الحديثة

بولي إيثيلين غليكول PEG

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

PEG1000 ، PEG2000 ، PEG4000 ، PEG6000 .

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

يعمل كمذيب وكعامل استحدي الغسولات، وموزع في اللعابات والمستحلبات.

الماء المنقى Purified Water USP

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

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

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

المادة الدوائية and medicinal agent والأملاح الذائبة between dissolved salts التوافق الكيميائي

Sings of incompatibilities include:

Precipitation الترسيب

Discoloration زوال اللون

Efferevesence الفوران

what to use? Purified water USP.

طرائق تحضير الماء المنقى Methods of preparation of purified water USP

Distillation method التقطير

Reverse osmosis التناضح العكسي

Ion exchange method تبادل الشوارد/الايونات

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 demineralized water ماء منزوع الشوارد او منزوع الاملاح

Oral, External and Topical Solutions

المحاليل الفموية والخارجية والموضعية

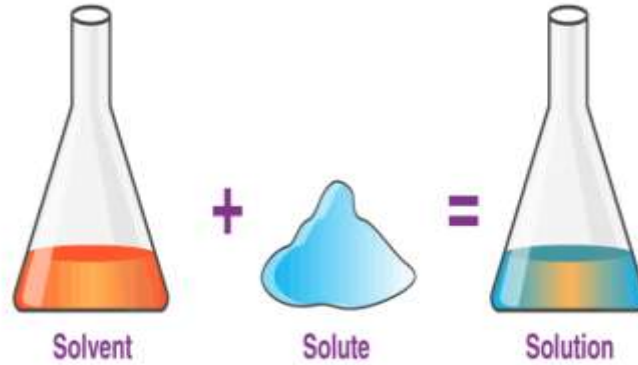


الأشكال الصيدلانية السائلة

وهي أشكال أو مستحضرات سائلة تتألف من مذيب (مُحل) ومواد مذابة (منحلة) .
٧ تحوي على مادة فعالة أو أكثر منحلّة في مذيب مناسب، أو مزيج من عدة مذيبات قابلة للامتزاج .
٧ يمكن أن تعطى داخلياً كالنقّوط الفموية، والشرابات، وهناك محاليل تطبق خارجياً على سطح الجلد، أو موضعياً في أجواف الأذن الخارجية، والأنفية، والشرجية، والمهبليّة ..)
تصنف المحاليل حسب طريقة استعمالها:

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

TYPES OF SOLUTIONS



© Byjus.com

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

مثلا : البوفيدون اليودي، لا يؤخذ داخليا وحتى لو استعمل في الفم فلا يجوز ابتلاعه .

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

مثال: النيساتين، مضاد فطري يمكن للمريض أن يتغرغر به، ثم يبتلعه ولا مشكلة في ذلك، وبالمقابل يوجد مراهم خارجية الاستخدام تحوي نيساتين.

النقطة أعلى تركيزا من الشرابات، لذا فهي تحتوي على تراكيز أعلى من الغول الإيثيلي لحل المواد الفعالة بتركيزها العالية ولضمان عدم حدوث أي ترسبات في المادة الفعالة مع الزمن مستقبلاً.

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

الأشكال الصيدلانية الفموية السائلة

Oral Dosage Forms Liquid

§ الشرابات Syrups،

§ النقاط أو القطورات الفموية Oral Drop

§ المحاليل الفموية Oral Solution

§ الأكاسير Elixir

§ لعوقات Linctus

§ الأمزجة Mixtures



مذيبات للاستعمال الداخلي



الشرابات والنقط الفموية

أساسها السكروز (الشراب البسيط) بنسبة عالية	معدّة للإعطاء الفموي	أشكال صيدلانية سائلة	ذات لزوجة عالية (بسبب احتوائها على السكر)
سؤال: ما الفرق بين الشرابات والنقط الفموية؟			
الشرابات	النقط الفموية	اللزوجة	اللزوجة
لزوجتها أخفض من النقط الفموية	لزوجتها أعلى من الشرابات	كمية المواد الدوائية "الفعالة"	كمية المواد الدوائية "الفعالة"
تكون "معددة"	كمية المواد الفعالة فيها "مركزة جداً"	الجرعة المعطاة	لا تعطى بكميات كبيرة وإنما نقط معدودة
تقدر بعدد المعالق	• في كلا الشكلين نضيف السواغات (كالمحليات والمنكهات والملونات و.....) نفسها. • في كلا الشكلين نستعمل أليات التحضير والتركيب نفسها.	وجه الشبه	

الشراب البسيط Simple Syrup

هو محلول حقيقي يتألف من السكروز والماء بنسبة ثلثين إلى ثلث في مختلف دساتير الأدوية وإن اختلفت الصيغة المعطى بها وطريقة تحضيره (أي يحوي سكروز بنسبة ٦٥% وزناً).

١٠٠ غرام شراب بسيط يحوي ٣٥ غرام ماء و ٦٥ غرام سكروز.

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:

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

مواد حافظة: تضاف عندما تكون نسبة السكر في المحلول أقل من ٥٠%.

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



الغرغر الفموية Gargles

هي محاليل مخصصة لغسل الفم والبلعوم والحنجرة، وهي غير مخصصة للبلع، وتكون غالبًا كثيفة ومركزة بالمواد الدوائية، وتمدد حسب الحجة بنسب معينة. أغلب المواد المستخدمة في الغرغر تكون إما مواد مؤكسدة، أو مواد مرجعة، أو مواد معقمة وملطفة، قاتلة للجراثيم، تطف آلام البلعوم، وسطح الحنجرة.

غرغرة بورات الصوديوم Sod. Borat Sol.

30غ	بورات الصوديوم Sod. Borat Sol.
150غ	عسلية الورد الأحمر Mel Rosae
30غ	بتلات الورد الأحمر Flor. Rosae
1000مل	ماء مقطر Aq. Dest. Ad

تنقع بتلات الورد الأحمر مع الماء مدة نصف ساعة، وبعد العصر يُضاف إليها كمية البورات ثم عسلية الورد، وتكمل حتى 1000 مل بالماء.

المحاليل أو الغسولات الخارجية External Lotions or Solutions

هي شكل من الأشكال الصيدلانية السائلة وهي عبارة عن محاليل تستخدم خارجيًا استخدامًا موضعيًا للتطهير أو للتنظيف.

تُطبق في كثير من المجالات كالأغذية والأدوات والأجهزة المستخدمة.

تُطبق بعض المحاليل أو الغسولات جلدًا مثل حالات علاج حب الشباب، أو البثور، أو لعلاج البشرة الدهنية، وتستخدم أيضًا للتعقيم ويدخل فيها المضادات الحيوية وأحماض الفواكه لتقشير البشرة والوصول إلى البؤر الجرثومية لتنظيفها.

تحضر بعملية حل بسيطة وتضاف إليها المواد الحافظة.

مذبات للاستعمال الخارجي



يستخدم الأثير مع الكحول عند تصنيع الـ colloids الذي يحتوي على pyroxilin كمادة مذابة.

يمكن استعمال مذيبيات الاستعمال الداخلي خارجياً لكن العكس ليس صحيح دائماً

وهذا يعتمد على نوع المذيب وسميته و تأثيره الفيزيولوجي.

– يمكن لبعض المذيبيات أن تستعمل داخلياً وخارجياً.

– مذيبيات محاليل الحقن: ماء معقم, زيت الزيتون المعقم, بروبيلين غليكول, الكحول البنزيلي, زيت الفول

السوداني المعقم, ميرستات الايزوبروبيل . isopropyl myristate

حسب بنيتها الكيميائية:

١ مذيبيات قطبية.

مثل: الماء, الغليسرين, بروبيلين غليكول, بولي إيثيلين غليكول.

٢ مذيبيات غير قطبية.

محلول البوفيدون البودي الجلدي

محلول البوفيدون البودي ١٠ % (مطهر جلدي):

بوفيدون يودي ١٠ غ

غليسرين ٦ غ

بروبيلين غليكول ٤ غ

حمض الليمون ٥ غ

ليمونات الصوديوم ٣ غ

ماء مقطر م. ك ١٠٠ مل