# التلبيس

# Coating

## أنواع التلبيس:

1- التلبيس السكري Sugar coating
2- التلبيس بالفلم Film coating
3- التلبيس الجاف Press coating

تكون زيادة الوزن أكثر في التلبيس السكري مقارنة مع التلبيس بالفلم والتلبيس السكري يحتاج إلى خبرة ووقت أكثر ولا يمكن فيه الاحتفاظ بأخدود الكسر وعادة لا يتم تعديل التحرر بواسطته. كما أن الأشكال الملبسة والمطروحة (أو التي ستطرح) في السوق ستلبس بالفلم.

## التلبيس بالطبقة الرقيقة

### مقدمة

التلبيس بالطبقة الرقيقة هو تقنية تؤدي إلى تغطية كاملة وناجحة لنواة (حثيرة مضغوطة، محفظة) بطبقة رقيقة لاصقة ومستمرة.

وحسب البنية الكيميائية لمولدات الأفلام المستعملة في عملية التلبيس يمكن أن نميز ثلاثة أنواع مختلفة للمضغوطات الملبسة بالطبقة الرقيقة:

1-المضغوطات الملبسة تلبيساً معدياً Gastric coated tablets (التلبيس الواقي أو الحامي)

يذوب التلبيس المطبق على النواة الملبسة في المعدة وتتحرر المواد الفعالة في المعدة.

2-المضغوطات معدلة التحرر modified release tablets وتشمل مضغوطات التلبيس المعوي ومضغوطات التلبيس مطولة التأثير.

آ- المضغوطات الملبسة تلبيس معوي Enteric coated tablets

لايذوب التلبيس المطبق على النواة الملبسة في المعدة لأن الفلم مقاوم لعصارة المعدة وخمائرها الهاضمة بل يذوب في الأمعاء وتحرر النواة موادها افعالة في الأمعاء.

ب - المضغوطات الملبسة تلبيس مطول التأثير Prolonged action coated tablets

لايذوب الفلم المطبق على النواة الملبسة لا في المعدة ولا في الأمعاء لكنه يسمح بتحرر المواد الفعالة ببطء من خلاله أثناء مروره بالأنبوب الهضمي.

### ميزات التلبيس بالطبقة الرقيقة

تقدم تقنية التلبيس بالطبقة الرقيقة ميزات إضافية على التلبيس السكري يمكن تلخيصها بالنقاط التالية :

- حماية مرتفعة للمادة الفعالة الملبسة تجاه العوامل الخارجية المخربة (رطوبة، نور، أوكسجين)
- تخفيض كلفة التلبيس بسبب : قلة المادة التلبيس (2-3%) ، توفير في العبوات ومواد التعبئة، تخفيض أجور النقل

- تقنية سهلة وسريعة يمكن جعلها آلية بسهولة وتؤدي لاختصار شديد لحاجتها من العمال والفنيين
- اختلاف شكل النوى المغلفة وأبعادها (مساحيق،حثيرات، مضغوطات، محافظ )
- تحافظ الطبقة الرقيقة على ظهور أخدود الكسر مما يمكن من استخدام نصف حبة في جرعات خاصة.
- استعمال المذيبات العضوية في هذه التقنية يسمح بتلبيس المواد الحساسة جداً للماء دون أي خطر
- السيطرة على مواقع التحرر سواء في المعدة أو الأمعاء أو في جزء معين من الأنبوب الهضمي وذلك بحماية الشكل من تأثير الاوساط التي سيمر بها قبل مكان التأثيربهدف معالجة موضعية في الأنبوب الهضمي لاختيار مكان الامتصاص النموذجي للمادة افعالة
- اطالة زمن امتصاص مكونات الدواء وذلك باعاقة تحرر الدواء من الأشكال الصيدلانية.

**مكونات سائل التلبيس**

تتشكل الطبقة الرقيقة الملبسة بشكل رئيسي من مولدات الأفلام بعد تبخر المذيب واتحاد جزيئات المتماثر المولدة للفلم مع بعضها البعض، وتتكون محاليل التلبيس من مكاثير صلبة مولدة للأفلام تستعمل على شكل محاليل أو معلقات ضمن مذيب مناسب، ومن النادر جداً أن توجد هذه المكاثير لوحدها ضمن السائل المذيب، بل غالباً ما يتكون سائل التلبيس من المكونات التالية :

المكاثير المولدة للأفلامpolymer، المذيبات solvants الملدنات plastisizer، مساحيق التحميل (حشوة) filer الملونات colonrants

**1- المكاثير المولدة للأفلام polymer**

**بعض مولدات الأفلام المستخدمة في التلبيس المعدي**

**1- المشتقات السللوزية**

1-1-المشتقات المتشردة: كاربوكسي متيل سللوز الصودي C.M.C Na

1-2- المشتقات الألكيلية: متيل سللوز MC

1-3 - المشتقات المختلطة: هيدروكسي ايتيل سللوز HEC , هيدروكسي بروبيل سللوز HPC , هيدروكسي بروبيل متيل سللوز HPMC, هيدروكسي ايتيل متيل سللوز

**2- بولي أكسي ايتلين غليكول PEG**

- **مركبات الـ Polyox**

**3-المشتقات الفينيلية Vinilic derivative:** الكحول البولي فينيلي polyvinyl alcohol , البولي فنيل بيروليدون PVP

**4- المشتقات الأكريلية Acrylic derivative :** المكوثر الشارجبي Eudragit E

**5-الراتنجات والصموغ الطبيعية:** الصمغ العربي وصمغ الكثيراء والجيلاتين والزئين Zein ويجب هنا مراعاة السماكة والانتباه الى ان معظم هذه المواد يحتاج الى ملدنات.

**مولدات الافلام المستعملة في التلبيس المعويEnteric film coating**

- **دراسة اختلاف درجة حموضة الأنبوب الهضمي**

إن زمن مقاومة الفلم المعوي الملبس للنواة ضمن الأنبوب الهضمي متعلق بدرجة حموضة محتواه فالعامل الأكثر أهمية والذي يجب الإنتباه إليه أثناء التلبيس المعوي هو درجة حموضة الأجزاء المختلفة للانبوب الهضمي.

| جزء الأنبوب الهضمي | درجة حموضة المفرز pH | درجة حموضةالمحتوى pH |
|---|---|---|
| المعدة | 2.5 - 1.2 | حتى 3.5 |
| الأمعاء الدقيقة | 8.5 | البواب 4.5–3.7<br>الأثنى عشر 6.2–4.5<br>الصائم 7.3 – 6.2<br>الجزء الأخير من المعي الدقيق قليل القلوية |
| الأمعاء الغليظة | | أقل من 7.5 |

**يمكن تصنيف مواد التلبيس المعوي في المجموعات التالية:**

**1 - استرات الحموض الدسمة**

**2-البروتينات**

**3-المشتقات المتشردة في الأمعاء**

تتميز باحتوائها جذور كربوكسيلية حرة تعتمد عليها درجة الحموضة التي تذوب بها هذه المركبات

**أولاً- مولدات الأفلام السللوزية المقاومة لعصارة المعدة**

هي عبارة عن وحيدات استر لحمض ثنائي الوظيفة الكاربوكسيلية

1-خلات فتالات السللوز Cellulose acetophtalate

2-فتالات هيدروكسي بروبيل متيل السللوز HPMCP : HP50,HP55

3-اسيتو هيمي سكسينات السللوز Cellulose actohemi succinat

**ثانياً- المشتقات الأكريلية Acrylic derivative :** Eudragit L , Eudragit S

**ثالثاً-المشتقات الفينيلية Vinilic derivative**

**1-خلات البولي فينيل Polyvinyl acetate** (تستخدم في التحرر المطول ولكن ذكرت هنا لشرح البلمر التالي: خلات فتالات البولي فينيل)

**2 -خلات فتالات البولي فينيل Polyvinyl acetate phtalate**

**مولدات الافلام المستعملة في التحرر مطول التأثير Sustained release**

**(البوليميرات مطولة التأثير أي غير الذوابة في السائل الهضمي)**

**1- ايتيل سللوز EC**

**2- المشتقات الأكريلية المعتدلة:**

Eudragit RL, Eudragit RS غير المتشردة ولا تتأثر بتغير درجة حموضة الوسط pH . تعتمد نفوذية الفلم للماء على نسبة احتوائه على مجموعات هيدروفيلية قليلة في النوع RS وأكثر أهمية في النوع RL .

## المكون الثاني في سائل التلبيس

## المذيبات Solvents

**المذيبات الأساسية المستعملة في التلبيس**

الماء المقطر

الأغوال: مثل الايتانول- الميتانول- الايزوبروبانول... (ذوابة في الماء وقابلة للاشتعال وسميتها مختلفة)

المشتقات الكلورية: مثل الكلوروفورم- كلورميتيلين- رابع كلور الكربون... (غير ذوابة في الماء وقابلة للاشتعال وسميتها عالية)

الخلونات: مثل الاسيتون وايتيل ميتيل خلون (ذوابة في الماء وقابلة للاشتعال وسميتها ضعيفة)

الإسترات: مثل خلات الايتيل – خلات الميتيل (ذوابة في الماء بنسب ضئيلة وسميتها قليلة).

**تحضير محلول التلبيس**

إذابة البلمر حسب خصائصه – يفضل استخدام مزيج محلات من أجل: التحكم بكل من (الاشتعال – التطاير – الإذابة – السعر) – كما يجب ألا ننسى أن استخدام المذيبات عضوية يستلزم تجهيزات خاصة.

## المكون الثالث في سائل التلبيس

## الملدنات Plasticizer

**1- تمهيد**

للتخلص من تكسر الأفلام الناتجة نقوم بإضافة مواد تحسن من المرونة بإبعادها سلاسل البلمر عن بعضها = لدونة ومرونة- إضافة مواد أجنبية- خفض نقاط الارتباط تغيير شكل الفلم دون تصدعه- و الملدنات بالتعريف هي مواد غير طيارة تغير من خصائص الفلم الفيزيوكيميائية الميكانيكية و تخفض من قابليته للعطب.

**2- عملية التلدين**

**2-1- التلدين الداخلي**

إدخال سلسلة جانبية بحجم كبير أو متشعبة, استقطابها قليل – أو استعمال بلمر بالمشاركة من ضم ذرتين بسيطتين مختلفتي التركيب الكيميائي – بلمرات أقل تبلوراً مثل الفارماكوت 606

**2-2- التلدين الخارجي**

إدخال مادة ملدنة لمحلول التلبيس تتوضع بين سلاسل البوليمير مما يؤدي لتحسين المقاومة الفيزيائية للفلم بزيادة المرونة وتغيير خصائصه الفيزيوكيميائية. و نميز:

**2-2-1- التلين بالتنظيم الذري**

تثبيت ذرات الملدن على سلسلة البلمر – إبعاد السلاسل عن بعضها – تخفيض الاستقطاب بين الذرات – تخفيض التبلور.

**2-2-2- التلدين بالانتشار الذري**

ذرات الملدن محبوسة بين ذرات البلمر- ابتعاد السلاسل دون تفاعل.

**3- عمل الملدنات**

تباعد السلاسل عن بعضها مما يؤدي إلى نقص قوة الالتحام الذاتي وإنقاص نقاط الارتباط فنحصل علىفلم لدن ومرن

توزع الملدن يكون غير متجانس – ملدن مستقطب = ملدن ذواب في الماء نستخدمه لفلم محب للماء – غير ذواب نستخدمه في التلبيس المعوي أو مطول التاثير – الأفضل هو التلدين الداخلي.

**4- الملدنات الأساسية المستعملة في التلبيس**

**4-1- الملدنات المحبة للماء**

- الغليكولات: الغليسيرين, بروبيلين غليكول, ايتيلين غليكول, دي ايتيلين غليكول.

- PEG : ذات الوزن الجزيئي المنخفض بين 200 و 400 وتستخدم لتلدين الإيترات السللوزية والمشتقات الفينيلية.

**4-2- الملدنات الكارهة للماء**

إسترات أليفاتية (فتالات دي ميتيل وفتالات دي بوتيل) – شمعات الغليكول – الخلات (تري اسيتين) – إسترات الغليكول – إسترات السوربيتان – زيت الخروع – زيت السيليكون.

## المكون الرابع في سائل التلبيس

## مساحيق التحميل أو الحشوة Filler

**1- تمهيد**

دور المالئات أو الحشوة حماية المادة الفعالة من الضوء أو إنقاص الكلفة من خلال تسريع بناء الفلم وبالتالي تخفيض زمن التلبيس وإنقاص كمية السائل المستعمل.

**2- تحضير معلق مسحوق التحميل**

نخل (تكتل) – تحريك مستمر - الكتل (تؤثر سلباً في سير العملية أو تسد فتحة جهاز الإرذاذ).

**3- عمل مساحيق التحميل**

خفض الانتظام الذري للبلمر وتباعد الذرات (كما الملدن) – يزيد من كثافة الفلم ومقاومته الميكانيكية وخصائصه الفيزيوكيميائية (نفوذية لبخار الماء – سرعة ذوبانه وبالتالي تحرر المادة الدوائية مما يؤثر على التوافرالحيوي)

**مساحيق التحميل المستعملة في التلبيس**

**1- المحبة للماء**

**أكسيد التيتان:** خامل – غير سام – ناعم – عدم تجانس الطبقات الأولى من التلبيس- يختفي – تجانس لوني في النهاية – في حال استخدامه بنسبة مرتفعة يظهر تشقق ويكون الحل بإضافة الـ PEG (وزن مرتفع)

**الإيروزيل:** غير سام – ناعم جداً وبالتالي يمكن دخوله في الأنف- يهلم الزيت والعطور والماء وبنحل في pH قلوي

**كربونات الكالسيوم:** قليل الاستعمال – يمتص الماء لذلك ينقص من مدة حفظ المضغوطات الملبسة.

**2- الكارهة للماء**

**التالك:** يعطي أفلاماً نصف شفافة عندما تكون قرينة انكساره قريبة من قرينة انكسار المادة الملبسة وبالتالي تقل الحماية على النور وبشكل عام باعتباره كارهاً للماء فهو ينقص من نفوذية بخار الماء وبذلك يزيد من حفظ الأدوية التي تتخرب بالرطوبة

**شمعات المغنيزيوم**: كاره للماء – تغطية كبيرة (نعومة فائقة) نفوذية لبخار الماء – يبطئ من سرعة التحرر بتأثيره لى ذوبان الفلم .

## المكون الخامس في سائل التلبيس

## الملونات Colorants

**1- تمهيد**

من المعلوم أن فعالية الشكل الصيدلاني تعتمد بشكل رئيس على المادة الفعالة ولكن اللون يساهم ويساعد بشكل فعال على نجاح المستحضر فالدواء يمكن أن يقبل بسهولة من قبل المريض عندما يتمتع بخواص حسية جيدة. فاللون بالفعل هو عامل حكم بالنسبة للمريض لأنه بالدرجة الأولى يلمس حواسه ويزيد الأناقة الصيدلية للمستحضر الملون, فإذا كان الإنطباع الأول عن الدواء سيئاً يتأثر بذلك تأثيره العلاجي وتقل أهميته.

فمن أجل جذب المريض من قبل الدواء المقدم إليه وجعل هذا الدواء مقبولاً من قبله من الناحية النفسية وحث المريض على مساعدة الطبيب في المعالجة نلون مستحضراتنا الصيدلانية. فلون الملبسة أو المضغوطة الجاذب للمريض وكسبها ثقته تؤدي إلى زيادة فعالية الدواء وتناوله بشكل منتظم حسب إرشادات الصيدلي. وفي الحالة المعاكسة عندما يكون الدواء غير مقبول سيؤخذ هذا الدواء من قبل المريض بشكل عشوائي وغير منتظم.

أما أثناء تلوين الشرابات والمعلقات فمن المفضل استعمال ملون ينسجم مع المادة المطعمة المستعملة. أي يجب أن بعطي لون الثمار التي استعمل طعمها أو عطرها لكي تذكر بالمنشأ. وهناك دراسة إحصائية أجريت بفرنسا والمانيا وايطاليا على تفضيل الملونات من قبل المرضى , فوجدوا أن الأطفال يفضلون الشرابات والمضغوطات الملونة ويتناولونها بسهولة اكبر من الأشكال غير الملونة , فهم يفضلون الألوان التالية حسب تسلسلها : الأحمر فالأخضر فالأصفر.

**2- ميزات استعمال الملونات**

إن الحصول على أدوية مرضية من الناحية الحسية تبرز أهميته لأجل أسباب تقنية, فبعض المواد يمكن أن تظهر ألواناً غير مرضية أو اختلاف اللون من وجبة إلى أخرى دون تغيير الفعالية بشكل ملحوظ مثل الصبغات عندها نضيف ملونات للمحضر من أجل إخفاء هذا الاختلاف اللوني المعزى إلى المواد الأولية ونحصل بالنتيجة على تلوين ثابت ومتجانس لكل الوجبات المتعاقبة.

من ناحية أخرى فإن استعمال الملونات المختلفة على مستوى المضغوطات والملبسات يسمح بتميز اكثر سهولة ما بين المواد المتعاكسة من الناحية العلاجية أو ذات العيار المختلف وهذا التميز صعب الحصول دون ملون وبخاصة عندما يكون شكل المضغوطات وحجمها واحداً.

فالتلوين يسهل تميز المواد أثناء عملية التصنيع والتوزيع وكذلك أيضا من قبل المريض ويمنع الخطأ والالتباس ويجنب الأخطار.

من الناحية الصناعية يسمح تلوين المزيج بمراقبة تجانسه أثناء المزج ومراقبة تجانس التلبيس.

**3- مساوئ استعمال الملونات**

من مساوئ الملونات يمكن آن نذكر:

أ- السمية : سمية الملونات المؤكدة حالياً هي سبب الانتقادات المتكررة والموجهة لاستعمالها وهذا ما يؤدي إلى الحد من تركيز عدد الملونات المسموح باستعمالها وعددها

ب-التداخل في معايرة المادة الدوائية = مشكل بالتحليل لذلك فلا يجوز أن يتجاوز تركيز الملون إطلاقا 40 ميكرو غراماً في الجرعة المجزأة للشكل الصيدلاني

ج -عند تحسين الشكل الصيدلاني المقدم بشكل كبير حيث يظهر في بعض الأحيان على شكل سكاكر أو شراب لذيذ ( فمضغوطات فيتامين ث فوارة ) وهذا يشد ميل الأطفال لاستعماله المتكرر مما يؤدي إلى حوادث عرضية سمية من جراء المغالاة في استعماله.

**4- تصنيف الملونات حسب المنشأ**

1- الملونات الطبيعية

ذات المنشأ النباتي ( كاروتين ) آو الحيواني ( كوشينيل )
2- وهناك أيضا الملونات الطبيعية ذات المنشأ المعدني : أكسيد التيتان، أكسيد الحديد، كربونات الكالسيوم
3- بجانب هذه الملونات الطبيعية نجد الملونات العضوية الصناعية بعضها يوجد في دساتير الأدوية امارانت Amarant
ترترازين Tartrazine
4- تصنيف الملونات حسب اللون التي تكسبه

- الأصفر : jaune solide - chrysoines - jaune de quinoleine - tartrazine
- البرتقالي: jaune orange sunset yelow
- الأحمر: ecarlate GN- azorubine- amaranthe- aliz arines - erythrosine I- coccinnouvelle
- الأزرق : indigotine synthetique- bleu patente
- الأسود: noir brillant B.N

5- كما تصنف بدلالة طبيعتها الكيماوية
مشتقات Monoazoiques: : Tartrazine -jaune solide - chrisoines - Azoribine -
Amaranthe – Jaune Oranges - Ecarlote GN - Coccine Nouvelle

**مساوئ استعمال الملونات**

المشكلة الرئيسية هي ان الملونات المسموح باستخدامها هي الملونات الذوابة في الماء باستثناء Blue (Solantherene RS) لذلك نلجأ إلى الحلول التالية للتخلص من هذه المشكلة:

1- إضافة الماء (ولكن قد يترسب البلمر)
2- استعمال الغول ممدد (ولكن قد يترسب الملون)
3- استعمال ملونات غير ذوابة
4- استعمال محل مساعد مثل ايتيلين غليكول- PEG منخفض الوزن الجزيئي- غليسيرين: وهنا يجب الانتباه إلى التأثير الملدن هذه المحلات المساعدة ويجب دراسة خواصها على نفوذية الفلم على بخار الماء وعلى سرعة ذوبانه.

## الأجهزة المستعملة في التلبيس بالطبقة الرقيقة

- تقنيات تقليدية
- تقنيات آلية

**التقنيات التقليدية**

- التلبيس بالقدور التقليدية وبواسطة مرذاذ الهواء المضغوط أو باستعمال مرذاذ يعمل بالضغط دون هواء
- التلبيس بالقدر الدوار ذي المحور الإرذاذي

**التقنيات الآلية**

- تقنية دريام
- طريقة Accela-Cota
- طريقة Hi-Coater
- طريقة بيللغريني
- التلبيس بالسرير الهوائي (جهاز Glatt Wsg)

## مراقبة المضغوطات الملبسة بالفلم

1- **القساوة:** تزداد قساوة المضغوطات الملبسة بالمقارنة مع المضغوطات غير الملبسة ويجري هذا الفحص باستعمال الاجهزة المذكورة سابقاً.

2- **الهشاشة:** يتم التاكد من هذا الفحص من التصاق الفلم الجيد على المضغوطات وكذلك يبين مقاومتها للحت والصدمات ويمكن ان يساوي الصفر.

3- **شكل التلبيس**: استمراره – انتظامه – تجانسه – لمعانه – نقاط التقشر (بسبب التصاق المضغوطات ببعضها) – شكل السطح والذي يجب أن يكون موحداً (لا مقبب, عدم وجود نقاط لماعة).

**4- مراقبة التلبيس نفسه**

**4-1- استمرار التلبيس: طريقة الزئبق** (على 50 مضغوطة وملاحظة المضغوطات الحاوية على سطحها زئبق متشرب ضمن المسامات او الشقوق الموجودة في التلبيس)

**طريقة اليود** (على 10 مضغوطات. إذا ظهرت على السطح قطرات بلون أزرق غامق بسبب احتواء المضغوطات على نشاء يعني وجود مسامات او تشققات)

**4-2- تجانس التلبيس** (بإضافة ملون في محلول التلبيس وملاحظة توزعه وتجانسه وذلك بشكل عياني)

**4-3- سماكة الفلم:** (على 50 مضغوطة: تحدد بقياس السماكة في وسطها أو قطرياً قبل وبعد عملية التلبيس والفرق بين متوسط السماكتين مقسوماً على 2 تساوي سماكة الفلم) كما يمكن وزن كل مضغوطة قبل وبعد التلبيس والفرق يمثل الزيادة الناتجة عن التلبيس.

**4-4- نفوذية الفلم** (على الهواء وعلى بخار الماء)

**4-5- ذوبان الفلم (تلبيس ذواب بالمعدة:** باستعمال وسط معدي اصطناعي من أجل دراسة زمن التفتت أو سرعة الذوبان)

**(تلبيس مقاوم للمعدة ذواب بالأمعاء:** يقاس زمن التفتت او سرعة الذوبان بوسط معدي صنعي ومن ثم سائل معوي اصطناعي بدرجة حرارة 37م. يجب على الفلم المعوي ان يقاوم الوسط المعدي اي pH = 1.2-3.5 والخمائر المعدية من 1-2 ساعة إلى 6 ساعات كحد أقصى ولايجب على المضغوطة ان تتغير او أن تحرر المادة الفعالة خلال تواجدها في الوسط المعدي ).

- **زمن تفتت المضغوطات المعوية** (توضع المضغوطات المقاومة للمعدة ضمن الجهاز المخصص والحاوي على وسط معوي اصطناعي بدرجة 37م و pH= 6-7.5 ويسجل زمن التفتت)
- **سرعة ذوبان المضغوطات المعوية** (أي حركية الذوبان وذلك بقياس الكمية المتحررة بدلالة الزمن)

**العوامل المؤثرة على سرعة ذوبان الفلم المعوي**

1- **مايخص البلمر و pH:** إن وجود المجموعة الكربوكسيلية على جزيئة البلمر تجعله حساساً للـ pH وبشكل عام, تتشرد الحموض 100% عندما تزيد pH الوسط بمقدار وحدتين على pKa المادة الملبسة (الحمض الضعيف) ويكون غير متشرد عندما يكون pH الوسط أقل بوحدتين من pKa المادة الملبسة.

2- **مايخص تركيب الفلم وخواصه الفيزيائية:** سماكة الفلم وتجانسه والتصاقه ووجود مواد مساعدة.....

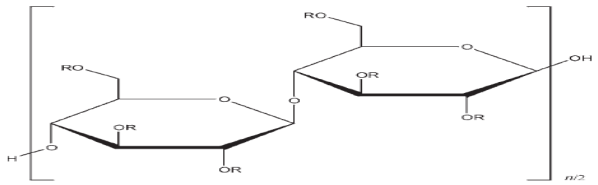
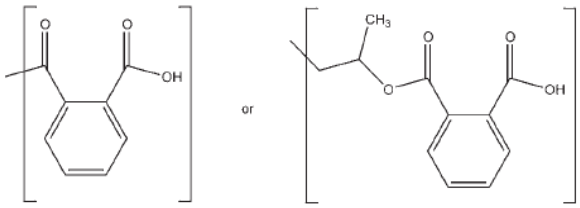
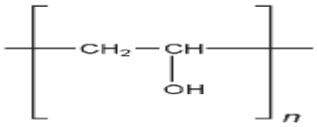
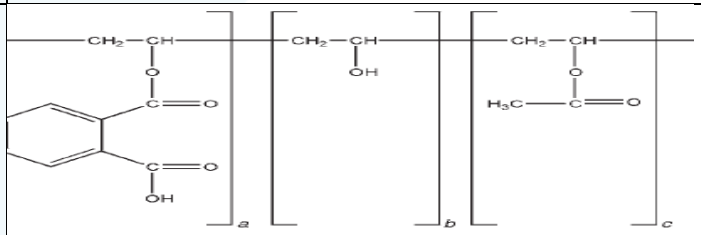
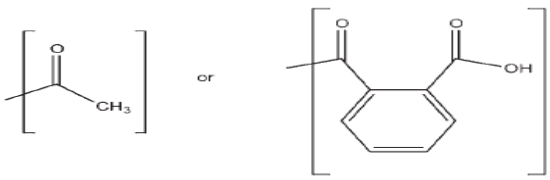
**4-6- فحص ثبات المضغوطات الملبسة:** توضع المضغوطات في الحاضنة بشروط محددة من الحرارة والرطوبة كما ذكر سابقاً ولفترات زمنية معينة وتعاد دراسة جميع المواصفات في نهاية كل فترة زمنية وتقارن النتائج لتحديد شروط تخزين المضغوطات وتكون مدة تخزين الملبسات أكبر من تلك لغير الملبسة نتيجة الحماية التي يعطيها التلبيس.

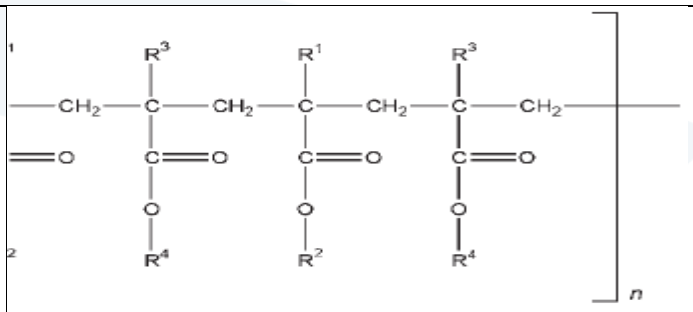
---

**انتهت المحاضرة**

## تعديل واطالة التأثير

### جدول يبين بنية البلمرات المستخدمة في التلبيس وفي إطالة التأثير

| | |
|---|---|
| السللوز |  R=H |
| CMC Na | R=H, R= $-CH_2-COONa$ |
| MC | R= $-CH_3$ |
| MEC | R= $-CH_3$, R=$-C_2H_5$ |
| HEC | R=$-CH_2CH_2OH$, R=H |
| HPC | R= $-CH_2-CHOH-CH_3$, R=H |
| HPMC | R=H, R= $CH_3$, R= $CH_3-CHOH-CH_3$ |
| HPMCP | R = H, $CH_3$, $CH_2CH(OH)CH_3$,  |
| PVA |  |
| Polyvinyl acetate phtalate |  |
| CAP | R is  |
| EC | R=- $C_2H_5$ |

| | |
|---|---|
| مجموعة الايدراجيت |  |

For *Eudragit E*:
$R^1, R^3 = CH_3$
$R^2 = CH_2CH_2N(CH_3)_2$
$R^4 = CH_3, C_4H_9$
For *Eudragit L* and *Eudragit S*:
$R^1, R^3 = CH_3$
$R^2 = H$
$R^4 = CH_3$
For *Eudragit FS*:
$R^1 = H$
$R^2 = H, CH_3$
$R^3 = CH_3$
$R^4 = CH_3$
For *Eudragit RL* and *Eudragit RS*:
$R^1 = H, CH_3$
$R^2 = CH_3, C_2H_5$
$R^3 = CH_3$

**R4= $CH_2CH_2N(CH_3)^+Cl^-$**

## جدول يبين استخدام بعض البلمرات في مختلف انواع التحرر

| التحرر المطول او المديد<br>**Prolonged or Sustained or Extended Release** | التحرر المعوي<br>**Enteric Release** | التحرر المعدي<br>**Gastric Release** |
|---|---|---|
| ايتيل سللوز | فتالات الهيبروميلوز HPMCP | CMC Na |
| Eudragit RS | اسيتو فتالات السللوز CAP | MC |
| Eudragit RL | اسيتو هيمي سكسينات السللوز | MEC |
| | Polyvinyl acetate phtalate | HEC |
| | Eudragit L | HPC |
| | Eudragit S | HPMC |
| | | الغول البولي فينيل PVA |
| | | PVP |
| | | Eudragit E |
| | | عالي الوزن الجزيئي PEG |
| | | Polyox : مركبات عالية الوزن الجزيئي بشكل كبير لذلك امكانية استخدامها في التحرر المديد |

مع الانتباه الى انه مع ارتفاع الوزن الجزيئي لبعض البلمرات تصبح مستخدمة في التحرر المديد مثل: HPMC, HEC.....
كلما كان البلمر متبلورا اكثر كلما زادت قساوته وزادت الحاجة الى استخدام ملدنات.

# المضغوطات ذات التحرر المعدل

# Modified Release Tablets (MR)

**مقدمة**

المضغوطات الفموية التقليدية (Conventional tablets) تحرر محتواها بشكل آني في المعدة دون اي تعديل وكل المضغوطات التي درست سابقاً كانت تقليدية باستثناء المضغوطات الفوارة او الملبسة معويا...ً.

في المضغوطات التقليدية لايعتمد ذوبان المادة الفعالة على السواغات المستعملة في الصياغة وإنما يعتمد تحرر المادة الفعالة على الخواص الفيزيوكيميائية للمادة الفعالة. وقد تم التوصل الآن إلى تعديل تحرر المادة الفعالة وتعديل موقع تحرره والسيطرة عليه سواء بالمعدة (تحرر بسرعة فائقة) **أو** بالأمعاء أو بجزء منها (تلبيس معوي) **أو** إطالة زمن التحرر (مضغوطات مطولة التحرر). يتم هذا التعديل في التحرر باستخدام تقنيات خاصة أو باستعمال سواغات خاصة تسمح بزيادة أو إنقاص سرعة التحرر وبالتالي نميز 3 أنواع رئيسية من الأشكال معدلة التحرر MR (تابع شرح المحاضرة لمعرفة شكل مخطط التحرر) :

1- الأشكال ذات التحرر المسرع Accelerated release dosage forms
2- الأشكال ذات التحرر المؤجل Delayed release dosage forms
3- الأشكال ذات التحرر المطول (prolonged) أو الممتد (extended) أو المستديم (sustained) أو المضبط (controlled)

- Prolonged Release dosage forms: تحرر المادة الفعالة بشكل أطول من الأشكال التقليدية
- Extended Release dosage forms (ER): تحرر المادة الفعالة ببطء بحيث تتم المحافظة على التركيز الفعال خلال مدة مطولة من الزمن (8-12 ساعة)
- Sustained Release dosage forms (SR): تشير إلى تحرر بدئي للدواء كاف لإعطاء جرعة علاجية ومن ثم تحرر تدريجي خلال فترة ممتدة
- Controlled Release dosage forms (CR): تحرر المادة الفعالة بمعدل ثابت وتعطي تراكيز بلاسمية تبقى ثابتة مع الزمن.

تجب الإشارة هنا إلى أن دستور الأدوية الأمريكي لايميز بين هذه الأشكال ويعتبرها كلها مطولة التأثير.

**أولاً: الأشكال ذات التحرر المسرع Accelerated release dosage forms**

تحرر هذه الأشكال المادة الفعالة بشكل أسرع من الأشكال التقليدية المخصص لطريق الاستخدام نفسه وهذا لأنها سريعة الامتصاص ونميز ضمنها نوعين من المضغوطات:

1- المضغوطات الفوارة: درست سابقاً
2- الـ Lyocs والمحضرة بطريقة التجفيد أو التجفيف بالتثليج (Lyophylisation)

يتم تناول الـ Lyocs بعد إذابتها أو بعثرتها في كأس من الماء. تحوي مادة فعالة أو أكثر ذوابة أو غير ذوابة في الماء موزعة ضمن حامل مناسب من المواد المساعدة والتي تكسبها مواصفات فيزيائية تجعلها تتبعثر أو تذوب في الماء مباشرة لتحضير محاليل أو معلقات من المواد الفعالة والمواد المساعدة ثم توزع بآلات توزيع دقيقة الجرعة ضمن حجر خاصة من PVC. لها شكل قرصي وذات مسامية مرتفعة وتتفتت بسرعة في الماء.

**ثانياً: الأشكال ذات التحرر المؤجل Delayed release dosage forms:** أي التحرر المعوي. من البلمرات المستخدمة حالياً: بلمرات وحيدة الاستر لحموض ثنائية الوظيفة الكربوكسيلية حيث أن الوظائف الحمضية الحرة تشكل أملاحاً في وسط مائي ذي pH قريب من الاعتدال وتنحل قليلاً في الاوساط الحمضية. كما يمكن استعمال بروتينات (كيراتين وغلوتين) وأسترات الحموض الدسمة, صمغ اللاك... والمشتقات الاكريلية

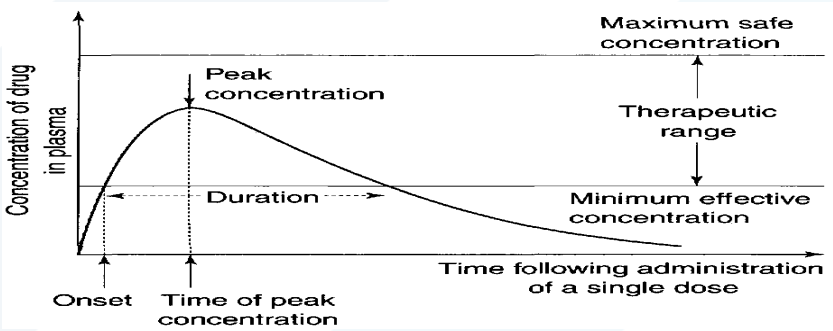
## ثالثاً: الأشكال ذات التحرر المطول Prolonged Release

تحرر هذه الأشكال محتواها خلال عدة ساعات بعد تناول جرعة وحيدة وهي تجنب التناول المتكرر للدواء وتعطي فوائد علاجية. نجد تطبيقات لها عند أخذها قبل النوم مثلاً في أدوية الصرع (وبالتالي السيطرة على النوبة الليلية) والشقيقة والصادات الحيوية. من الممكن ان يكون هناك آثار غير مرغوب بها إذا كانت سيئة التصميم حيث يمكن ألا تحرر كل محتواها أو يمكن أن تحرره بشكل سريع. يمكن أن تكون الأشكال مطولة التأثير غالية الثمن نتيجة نفقات تطوير هذا الشكل وإنتاجه ومراقبة سرعة تحرره....

**المبادئ العامة لإطالة تأثير الأشكال الصيدلانية الصلبة**

ينتج عن استخدام أدوية ذات نصف عمر حيوي قصير نقصان في زمن أو مدة تأثير المادة الفعالة مما يجبر الطبيب تكرار تناول جرعات فردية للمحافظة على تركيز فعال من المادة الفعالة وهذا مايفرض بدوره التزامات دقيقة من المريض او من ذويه بوقت تناول الدواء والذي يؤدي أحياناً إلى النسيان والأهمال وبالتالي عدم خضوع المريض لتأثير العلاج بشكل مستمر.

من هنا يكون مبدأ إطالة تأثير الأدوية وذلك بالمحافظة على تركيز فعال للمادة الفعالة في الجسم وبشكل طويل نسبياً وبحيث يكون التركيز أعلى من عتبة التأثير وأقل من التركيز السمي والذي يظهر التأثيرات الجانبية (الشكل 1).




**الشكل 1: تغيرات التراكيز الدموية بعد تناول جرعة وحيدة**

### 1- الأشكال ذات التحرر المتكرر Repeat release أو التأثير المتعدد

يحوي هذا الشكل على عدة وحدات ضمن شكل واحد (مضغوطات أو كبسولات) وكل جزء يحرر محتواه خلال فترة زمنية محددة. لاتحرر هذه الأشكال المادة الفعالة بشكل بطيء ولذلك فإن مخططات تحرر المادة الفعالة منها لاتشبه مخططات الـ ER. بالمقارنة مع الأشكال التقليدية يتم استخدام هذا الشكل مرة واحدة بدلاً من مرتين مثلاً. من مساوئ هذه الأشكال هو توالي التراكيز المرتفعة والمنخفضة في الدم مما يؤدي إلى ظهور تأثيرات غير مرغوبة عند المريض.
نميز ضمن هذه الأشكال ذات التحرر المتكرر (تابع شرح المحاضرة لمعرفة شكل مخطط التحرر):

الأشكال ذات التحرر المؤجل Delayed Release

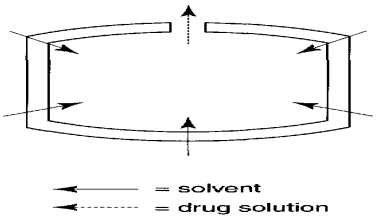
بشكل عام لهذه الأشكال فعل دوائي وعلاجي مساو للأدوية التقليدية ولكن لايبدأ فعل التأثير إلا بعد فترة كمون مثل الأسبرين الملبس معوياً. للحصول على شكل مطول من هذه الأشكال المؤجلة, يمزج الشكل المتأخر مع كمية من المادة الفعالة الطبيعية ومجموع الجرعة تصبح مطولة التأثير (على شكل متكرر).

### 2- الأشكال ذات التحرر الممتد أو المستمر ER

تكون هذه الأشكال مثلاً بشكل مضغوطات قالبية أو ملبسة وقد تكون بشكل حثيرات ملبسة. إذا كانت الجرعة الهجومية غير كافية, يوضع قسم من المادة الفعالة بحيث تتحرر بسرعة (الجرعة الهجومية) بالإضافة للجرعة الداعمة والمكونة من الحثيرات الملبسة وتوضع عندها في مضغوطات مضاعفة أو ثنائية الطبقة أو في محافظ.

### 3- الأشكال ذات التحرر المضبط CR

تعتبر هذه الأشكال نظاماً يمكن التحكم بواسطته بالعلاج مكانياً أو زمانياً أو كليهما ومن خلاله يمكن الحفاظ على تركيز الدواء في النسيج أو الدم وهو يمثل نظام تحرر للمادة الفعالة من الرتبة صفر (الشكل 2).




**OROS الشكل 2: تحرر المادة الفعالة من نظام المضخة الحلولية الفموية**

يتكون هذا الشكل من مضغوطات ملبسة بغشاء نصف نفوذ يسمح بدخول السائل الهضمي إلى النواة ويخرج محلول المادة الفعالة من فتحة قطرها 0.4 ملم مصنوعة بدقة بواسطة الليزر للتحكم بكمية المادة الفعالة المتحررة والتي تعطي تركيزاً دموياً ثابتاً (Steady state) نتيجة تساوي سرعة الدخول إلى الدوران وسرعة الخروج (استقلاب وإطراح). كما يمكن للب المضغوطة في بعض نظم المضخات الاسموزية الفموية ان يتكون من طبقتين إحداها تحوي المادة الفعالة والأخرى تحوي مادة اوسموزية بلمرية.

**ملاحظة:** كثير من المراجع تستخدم مصطلح Sustained Release (SR) على الأشكال التي تحوي على جرعة هجومية تضمن الوصول إلى التركيز الفعال العلاجي وبالتالي فإن الشكلين ER و CR هي أشكال SR.

## إطالة تأثير الأدوية

## (الراتنجات مبادلات الشوارد- القوالب- التلبيس)

### الأدوية المرشحة للأشكال ذات التحرر المطول

الشكل مطول التأثير الناجح هو ذلك الشكل الذي يحرر الدواء بمعدل محدد وينحل في السائل الهضمي ويحتفظ بمدة بقاء مناسبة في السبيل الهضمي ويمتص بمعدل كاف لتعويض الكمية المستقلبة والمطروحة.

بشكل عام, نورد أهم مواصفات المواد الفعالة المرشحة لأن تدخل في شكل مطول التأثير:

1- ليس لها معدلات امتصاص أو إطراح لا سريعة كثيراً ولا بطيئة كثيراً (معدلات بطيئة تكون مواد فعالة بحد ذاتها طويلة التأثير نتيجة كبر نصف عمرها الحيوي وبالعكس لتلك الأدوية ذات نصف العمر القصير –أقل من ساعتين- فهي ليست مرشحة لكبر الكمية الواجب وضعها من المادة الفعالة). تتراوح أنصاف أعمار المواد الفعالة المناسبة لإدخالها في أشكال مطولة التأثير من 2-6 ساعات
2- يجب أن تمتص بشكل متجانس وواحد على طول السبيل الهضمي حيث يجب أن تتمتع بانحلالية جيدة في الماء وتبقى بشكل كاف في السبيل الهضمي
3- يجب أن تستخدم بجرعات صغيرة نسبياً وإلا تصبح المضغوطة (أو الكبسولة) كبيرة جداً لأن تبلع بسهولة
4- يجب أن يكون لها هامش أمان جيد: كلما كبر الهامش العلاجي كلما كان الدواء أكثر أماناً
5- يجب أن تستخدم لعلاج الحالات المزمنة وليس الحادة لأن الحالات الحادة تحتاج لضبط الجرعة من قبل الطبيب بشكل أكبر
6- لا تتجاوز جرعتها 125-325 ملغ بشكل عام.

### فوائد الأشكال مطولة التأثير بالمقارنة مع الأشكال التقليدية

1- التحكم بتركيز الدواء في الدم مما يسمح:
- بفعالية علاجية مستمرة لبعض الأمراض (الربو- الاكتئاب....) مع الحفاظ على تركيز فعال فوق MEC
- الحفاظ على الفعالية العلاجية خلال النوم

- نقص الآثار الجانبية الناجمة عن ارتفاع التراكيز البلاسمية في حالة الأشكال التقليدية
- نقص كمية المادة الفعالة الكلية المستخدمة خلال العلاج

2- زيادة راحة ومطاوعة المريض
3- انخفاض في شدة الآثار الجانبية الهضمية الناتجة عن تحرر كمية كبيرة من المادة الفعالة في الأشكال التقليدية (كما في KCl).

يتعلق زمن نصف العمر الحيوي بـ:

1- سرعة الامتصاص
2- سرعة الإطراح
3- سرعة التحولات الكيماوية (الاستقلاب)

وللحصول على تأثير مطول لمادة فعالة يجب التحكم في احد او اكثر من العوامل الثلاث السابقة:

1- التأثير في الامتصاص
- طرق الاستخدام (فموي – عبر المستقيم – زرق وريدي أسرع - العضلي – تحت الجلد – زرق بطيء.
- الطرق الفارماكوديناميكية (مثل مقبضات الأوعية التي تؤخر من امتصاص الادوية مثل مشاركة الأدرينالين مع المخدر الموضعي:البروكائين)

2- التأثير في الاستقلاب
منع تحطم المواد الدوائية مثال: البنسلين مع سلفامات الصوديوم (المثبط لأنزيم البنسليناز) والأستيل كولين مع بروستغمين (المثبط لأنزيم الكولين إستراز)

3- التأثير في الإطراح الكلوي
كما في زيادة فترة تأثير البنسلين بمشاركته مع البروبنسيد المثبط لإطراح البنسلين.

---

**انتهت المحاضرة**

## تعديل واطالة التأثير

## تقنيات إطالة التحرر

**أولاً: إطالة التحرر بواسطة الراتنجات مبادلات الشوارد**

تقضي هذه الطريقة تطبيق مواد فعالة ذات وظيفة حمضية او قلوية مع الراتنجات مبادلات الشوارد حيث يؤدي ذلك إلى ارتباط كيميائي بين الراتنج مبادل الشوارد والمادة الفعالة وتبدي هذه الراتنجات ميزات حيث أن سميتها قليلة جداً وسهلة الإفراز.

يمكن استعمال الأدوية القلوية مع راتنجات شرجبية كربوكسيلية أو سلفونية مشكلة بذلك راتنجات والادوية الحمضية مثل الباربيتورات يمكن أن تثبت بواسطة راتنجات شرسبية ذات مجموعات امينية من أجل تشكيل الراتنجات وهذ الراتنجات المتشكلة في الحالتين تحرر المادة الفعالة في المعدة والامعاء وفق التالي:

| مبدأ تحضير الشكل الصيدلاني | الدواء ضمن الشكل الصيدلاني | المعدة HCl | الامعاء NaCl |
|---|---|---|---|
| راتنج حمضي +دواء قلوي | ملح للراتنج (راننجات الدواء) | راتنج حمضي +كلوريدات الدواء | راتنج صودي +كلوريدات الدواء |
| راتنج قلوي +دواء حمضي | ملح للراتنج (راننجات الدواء) | كلوريدات الدواء +دواء حمضي | كلوريدات الراتنج + ملح صودي للدواء |

إن تحضير الادوية المدمصة على الراتنجات سهل ويستدعي معالجة الراتنج بمحلول مائي للمادة الفعالة وتجفيفها في الهواء وبعيداً عن التلوث أو في فرن بدرجة حرارة معتدلة والمادة الحاصلة توضع ضمن محافظ أو تضغط بشكل مضغوطات.

يمكن التحكم بسرعة تحرر المادة الفعالة من الراتنجات بتغيير عدة عوامل:

1- أبعاد أجزاء الراتنج: زيادة حجم الأجزاء تؤدي إلى إنقاص سرعة تحرر المادة الفعالة وهذا يتعلق بسطح التبادل بين الراتنج ووسط الذوبان
2- درجة تشعب الراتنج: كلما زاد التشعب نقصت سرعة التحرر وذلك لزيادة سطح التبادل والادمصاص بين المادة الفعالة والراتنج وهذا يؤدي إلى زيادة الروابط الكيميائية
3- طبيعة الراتنج: يتحرر الإفدرين من معقد (إفدرين-راتنج كربوكسيلي) في الوسط الحمضي بسرعة أكبر بالمقارنة مع المعقد (افدرين-راتنج سلفوني) لأن التحرر بالحالة الثانية لايعتمد على pH الوسط مما يسمح بتحرر الافدرين بشكل منتظم في حالة الراتنج السلفوني
4- وجود كمية حرة من الراتنج تزيد عما يلزم للتفاعل مع الدواء: وهنا يمكن إنقاص سرعة تحرر الدواء القلوي المرتبط مع راتنج حمضي وذلك بإضافة نسبة من الراتنج على شكل حمض (أي غير مرتبط مع الدواء القلوي) وهنا نحصل على التحرر المطول بالتنافس الحاصل لشكلي الراتنج مع شوارد الأنبوب الهضمي والتي تفضل الراتنج الحمضي أكثر من الراتنج المرتبط مع المادة الفعالة.

**ثانياً: اطالة تاثير الادوية بواسطة تقنية القوالب Matrix**

**إطالة التأثير بواسطة القوالب:**

1- قوالب خاملة (بلاستيكية ومعدنية)
2- قوالب محبة للماء متآكلة حيوياً
3- قوالب دسمة متآكلة حيوياً
4- قوالب يتوقف التحرر منها على pH

هناك نظام القوالب الملتصقة حيوياً ونظام القوالب الطافية.

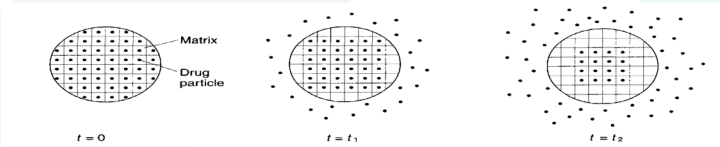
- ✓ **القوالب الخاملة**

القوالب البلاستيكية

من المواد البلاستيكية المرشحة: البولي إيتيلين – خلات أو كلور البولي فينيل حيث تمزج مع المادة الفعالة وسواغات اخرى ثم ضغط أو تحثير ثم ضغط او تعبئة الحثيرات ضمن كبسولات.
لاتتجاوز كمية المادة الفعالة 40% من القالب. يتوقف التحرر على انحلالية المادة الفعالة وعلى المسامية وطول وتعرج القنيات (التي تتعلق بالضغط وبالسواغات المستخدمة) ولاتتاثر هذه القوالب بدرجة الحموضة او بالخمائر ولاتنحل في الانبوب الهضمي.

القوالب المعدنية

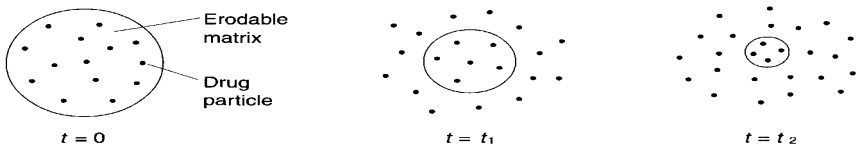
نفس طريق تحضير القوالب البلاستيكية ومن المواد المعدنية المستخدمة فوسفات او كبريتات الكالسيوم ونجد نفس العوامل المؤثرة على تحرر المادة الفعالة من القوالب البلاستيكية يمكن تطبيقه على تحرر المادة الفعالة ابتداءً من القالب الخامل




**الشكل 3: تحرر المادة الفعالة من قالب خامل وفق آلية الانتشار**

- ✓ **القوالب المحبة للماء**

تصنع من بلمرات محبة للماء عالية الوزن الجزيئي مثل: HEC, HPMC والتي تشكل بتماسها مع الماء طبقة لزجة على سطح القالب تعيق مرور مزيد من الماء الى قلب القالب. فبعد التميه يحدث التآكل الذي يساهم في التحرر وفي صغر ابعاد القالب مع طول فترة تواجده في الانبوب الهضمي.




**الشكل 4 : تحرر المادة الفعالة من نظام القالب المحب للماء والمتآكل حيوياً bioerodable**

- ✓ **القوالب الدسمة**

يمكن أن تكون المواد الدسمة المستخدمة خاملة وفي الجسم أي بعد تناولها تتشكل قنيوات إما عبر استخدام مادة فعالة محبة للماء أو عبر إضافة مواد محبة للماء مشكلة للقنيات (Channelling agents) كما ينطبق إضافة مواد صانعة للقنيات على القوالب البلاستيكية الخاملة مثلاً. تكون المواد الدسمة متآكلة حيوياً bioerodable. يمكن ان تتاثر المادة الدسمة بوجود خمائر الليباز والاستراز, وبـ pH. كما تؤثر HLB ودرجة انصهار المادة الدسمة على تحرر المادة الفعالة.

- ✓ **القوالب التي لاتتاثر بالـ pH**

نفس طريقة تحضير القوالب الاخرى (انظر الى الطريقة في فقرة القوالب البلاستيكية) ومن المواد المعدلة للتحرر المستخدمة: EC, Eudragit RS, Eudragit RL.

✓ **القوالب الطافية Floating matrice**

تطفو هذه القوالب على سطح محتويات المعدة فيتاخر تفريغه من المعدة الى الامعاء. يصنع من مواد اقل كثافة من كثافة السائل المعدي مثل: بعض المشتقات السللوزية ويمكن ان تضاف اليها بعض المواد الدسمة لانقاص الكثافة. كما يمكن ان يزداد حجمه بتماسه مع السائل الهضمي فتقل كثافته ويطفو كما انه يمكن ان تستخدم مواد تطلق غاز Co2 اثناء تماسها مع سوائل فينخفض وزنها وتطفو. تتراوح مدة بقائه بين 5 و 12 ساعة وتؤثر نوعية الطعام ووضعية الوقوف والاستلقاء على مكوثه في المعدة.

✓ **القوالب اللصوقة حيوياً Bioadhesive matrice**

يصنع من مواد قادرة على تشكيل روابط مع المخاط المبطن للانبوب الهضمي مثل الجينات Na و CMC Na والكاربوبول وبالتالي فانه يحتبس في المعدة ليحرر المادة الفعالة وهو مناسب للادوية ذات التاثير الموضعي في المعدة او ذات الامتصاص الافضل فيها.

**ثالثاً: اطالة تاثير الادوية بواسطة تقنية التلبيس Reservoir**

يجب ان يختار التلبيس المناسب باستخدام البلمر المناسب كما تلعب سماكة التلبيس والسواغات المستعملة ونسبة استخدامها دورا هاما. يمكن ان يكون التلبيس باستعمال:

- مواد دسمة كارهة للماء مثل الاغوال الدسمة والشموع والحوض الدسمة واستراتها
- بلمرات معتمدة على pH مثل Eudragit L او Eudragit S وهنا يجب وضع جرعة هجومية ليصبح الشكل مطول التاثير
- بلمرات غير معتمدة على pH مثل Eudragit RL او Eudragit RS

عند التحضير تلبس الحثيرات ثم تضغط او تعبا في الكبسولات او ينم الحصول على الشكل المستودع بتلبيس المضغوطات اوو الكبسولات مباشرة بالمادة المعدلة للتحرر.

يمكن تحضير نموذج المستودع بواسطة التلبيس الجاف حيث تلبس المضغوطة بالبلمر المناسب ثم تلبس **تلبيسا جافا** بحثيرات الجرعة الهجومية او يمكن ان تلبس الحثيرات ببلمرات مختلفة وتوضع ضمن كبسولات لتعطي **تحررا متكررا** او يمكن لهذه الحثيرات الملبسة ان تضغط بشكل **مضغوطات متعددة الطبقات.**

ملاحظة هامة: المادة المعدلة للتحرر في نظام المستودع متواجدة دوما على السطح بينما تكون متوزعة بشكل متجانس مع المادة الفعالة في نظام القالب.

**جرعات المادة الفعالة المتضمنة في الشكل مطول التأثير**

عند تحديد كمية الجرعة المتضمنة في شكل صيدلاني لابد من دراسة:

1- الطور الحركي للدواء (امتصاص- توزع- استقلاب وإطراح)
2- الطور الصيدلي الحيوي (تحرر المادة الفعالة من الشكل الصيدلاني- الانحلال والانتشار في موقع الاستخدام ثم الامتصاص)

**دراسة نموذج وحيد الحجرة**

الحجرة هي قطاع أو حيز افتراضي غير محدد بدقة من الجسم ويتكون في نموذجه السهل من الدم والسائل الخلالي والنسيج. في حال النموذج متعدد الحجر يعد الدم حجرة مركزية والأنسجة حجرة محيطية.

نموذج وحيد الحجرة يفترض أن التوزع سريع وآني وأن الدواء يصل لمرحلة التوازن (بعد التوزع) قبل البدء بمرحلة الإطراح لذلك يمكن التنبؤ بالتركيز عند التوازن $C_0$.

لندرس الحالة الأكثر سهولة وهي حالة المادة الفعالة لاتستقلب في الجسم بل تطرح كما هي:

في أغلب الحالات يكون إطراح الأدوية من الرتبة الاولى أي عند رسم الخط الباني الذي يمثل تركيز المادة الفعالة بدلالة الزمن تكون العلاقة أسية أي: $\frac{-dc}{dt} = Kel.Ct$

حيث: $K_{el}$: ثابتة الإطراح

$C_t$: تركيز المادة الفعالة في الدم بالزمن t

عند رسم الخط البياني الذي يبين لوغاريتم التركيز بدلالة الزمن يمكن تحديد $C_0$ أي تركيز المادة الفعالة في الدم بالزمن صفر وذلك بتمديد المستقيم ليقطع محور العينات.

في تفاعلات الرتبة الأولى: يكون نصف عمر الدواء مستقلاً عن التركيز وإن السرعة التي يأخذها الدواء لكي يطرح من الجسم هي نفسها المستهلكة للوصول إلى حالة 100% steady state.

الثوابت الأساسية الهامة لحركية الدواء:

1- حجم التوزع $V_d$: وهو الحجم الجاهز والمفروض لتوزع المادة الفعالة ويمكن التعبير عنه بحجم الماء الجسمي الذي يحتوي المادة الفعالة وهذه الثابتة سهلة التحديد حيث يكفي زرق المادة الفعالة في الوريد ومن ثم حساب العلاقة بين الجرعة المحقونة D وتركيز المادة الفعالة في الدم بالزمن صفر $C_0$: $V=\frac{D}{C0}$

إن حجماً ظاهرياً كبيراً يعني أن غالبية الدواء في الفراغ خارج المصوري وهو غير فعال بالنسبة لأعضاء الإفراز مما يؤدي إلى زيادة نصف عمر الدواء ويطيل فترة تأثيره.

الحجم الظاهري الكبير $V_d$ يشير إلى حجز كبير للدواء في عضو أو حيز ما.

إذا كان $V_d$ صغيراً أي أن الدواء المزاح من ارتباطه مع الألبومين لا يتحرك كثيراً باتجاه الأنسجة فإذا كان المشعر العلاجي للدواء صغيراً فإن ذلك يعرض المريض لعواقب سريرية هامة.

2- ثابتة الإطراح $K_{el}$: عند تناقص تركيز المادة الفعالة في الدم بشكل أسي يكون لدينا:

$$\frac{-dc}{dt} = Kel.Ct$$

بإجراء التكامل نحصل على:

$$Kel = \frac{2.303}{t2-t1} \log \frac{C1}{C2}$$

لحساب ثابتة الإطراح, يكفي اختيار فترتين زمنيتين $t_1, t_2$ وقياس تركيز المادة الفعالة في الدم $C_1, C_2$ في هذين الزمنين.

3- نصف العمر الحيوي: وهو الزمن اللازم لكي ينخفض تركيز المادة الفعالة في الدم إلى النصف بعد أن يحدث الانتشار والتوع في الجسم. بعد معرفة ثابتة الإطراح يكون لدينا نصف العمر بالشكل:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{Kel}$$

كما يمكن الحصول على زمن نصف العمر الحيوي بيانياً بدءاً من تركيزين تجريبيين موافقين لـ C و $C_{1/2}$ حيث $C_{1/2}$ تساوي كمياً نصف C.

إذا كانت المادة الفعالة تستقلب بالجسم فإن ثابتة الإطراح الكلية K تساوي: $K= K_e + K_m$

حيث: $K_e$: ثابتة سرعة الإطراح و $K_m$ ثابتة سرعة الاستقلاب.

وعندها تعتمد الجرعة الفعالة العلاجية على الجرعة المطروحة حسب $K_e$.

**مفهوم جرعة التحميل أو الجرعة الهجومية**

إن الزمن اللازم للحصول على 95% من تركيز الـ Steady state هو $4.3 * t_{0.5}$ وذلك عند استخدام جرعات متكررة بفواصل زمنية مستمرة ومن أجل دواء نصف عمره = 24 ساعة يجب الانتظار عدة أيام للوصول إلى 95% من تركيز الثبات.

عادة يتوافق التركيز الوسطي في حالة الثبات مع الفعالية السريرة ومن أجل إنقاص الوقت اللازم لظهور التأثير العلاجي الكامل تعطى عادة جرعة واحدة من الدواء بشكل بدئي من اجل الحصول على تركيز بلاسمي قممي ضمن عتبة العلاج وهو معادل بشكل تقريبي لقيمة تركيز حالة الثبات الوسطي وهذا ما يسمى بالجرعة الهجومية loading dose أو الجرعة البدئية Priming dose ومن ثم تعطى جرعات متساوية أصغر وبشكل متكرر بفاصل ثابت مناسب للحفاظ على التراكيز البلاسمية للدواء ضمن حالة الثبات وهذا ما يسمى بجرعة الصيانة Maintenance dose. بشكل عام تكون جرعة التحميل أكبر بمرتين من جرعة الصيانة إذا كان الفاصل بين الجرعات يوافق نصف عمر الدواء.

**حساب الجرعة البدئية والجرعة الداعمة**

الجرعة البدئية: هي كمية المادة الفعالة التي توضع آنياً تحت تصرف الجسم والتي تؤدي للحصول على تركيز الدم المؤثر من المادة الفعالة وبشكل سريع حيث تحصل الاستجابة الدوائية (ضمن حدود التركيز العلاجي المؤثر أي تحت التركيز السمي وفوق التركيز الفعال). تحدد هذه الجرعة من قبل اختصاصي تأثير الأدوية ولكل مادة فعالة جرعة محددة تعتمد على عدد من العوامل أهمها تشكل البلورات وعامل التوزع ومركز التأثير...

جرعة التحميل = حجم التوزع * التركيز البلاسمي المنشود / التوافر الحيوي

الجرعة الداعمة أو جرعة الصيانة: تمثل كمية المادة الفعالة المضافة والتي ستتحرر تدريجياً لتعوض الضياع (أي الإطراح و/أو الاستقلاب) من المادة الفعالة وتعديل الفعالية العلاجية وبالتالي فهذه الجرعة تحافظ على التركيز الدموي في حدود التركيز العلاجي ولفترة محددة. لايمكن حساب هذه الجرعة إلا بعد تحديد الثوابت الحركية للمادة الفعالة مثل $K_{el}$ و $t_{1/2}$.

جرعة الصيانة = التصفية * التركيز البلاسمي المنشود / التوافر الحيوي

ومنه تعطى الجرعة الداعمة بالعلاقة: $De = Q_0 . K_{el} . h$

حيث: $Q_0$: كمية المادة الفعالة الضرورية لإحداث الفعل العلاجي وتساوي الجرعة البدئية

$K_{el}$: ثابتة سرعة إطراح المادة الفعالة

h : عدد الساعات المطلوب أن يستمر خلالها فعل الدواء (عادة 12 ساعة)

ومنه: التركيز المنشود= (1.44 *جرعة الصيانة *التوافر الحيوي*$t_{0.5}$)/ (حجم التوزع * الفاصل الزمني بين الجرعات)

مثال: صاد حيوي يجب أن يستخدم لمريض وزنه 76كغ. هذا الصاد مسوق بشكل مضغوطات حاوية على 250 ملغ منه. نسبة الدواء الممتصة بعد الاستخدام الفموي = 0.9 وله نصف عمر حيوي = 3 ساعات وللمريض حجم توزع ظاهري = 0.2 ليتر/كغ. المطلوب: ما هو الفاصل الزمني الضروري لتكرار الجعة للحصول على تركيز بلاسمي وسطي في حالة الثبات (steady state) مساو إلى 16 ملغ/ل؟

**وبالتالي تكون الجرعة الكلية المتضمنة في شكل صيدلاني مطول التأثير:**

$$Q_t = Q_0 + Q_0 . K_{el} . h$$

**انتهت المحاضرة**

# الضبوبات

# Aerosols

## 1- تعريف الضبوبات

مبعثرات لمواد فعالة منحلة أو مستحلبة أو معلقة في سواغ أو في مزيج من المذيبات في وسط غازي لاستعمالات طبية أو صيدلانية أو غير صيدلانية.

الضبوبات الطبية: تحوي مادة فعالة بمقدار علاجي تحدث بوساطة الجهاز التنفسي أو المسالك الأنفية تأثيراً موضعياً في الحفر الأنفية أو البلعوم أو الرئتين كما تحدث تأثيراً عاماً بعد الامتصاص في مستوى الأسناخ الرئوية.

الضبوبات الصيدلانية: مخصصة للمعالجة الموضعية في تجاويف البدن كالأذن والمستقيم والمهبل وكذلك للاستعمالات الأخرى (مبيدات الحشرات، ضبوبات تجميلية).

## 2- أنواع الضبوبات:

تقسم إلى ثلاث زمر:

1- ضبوبات ذات تأثير عام

2- ضبوبات ذات تأثير موضعي

3- ضبوبات غير صيدلانية

يمكن أن تحدث الضبوبات المخصصة للاستنشاق نمطين من التأثير مرتبطين بأبعاد أجزاء الجملة المبعثرة:

*تأثير موضعي في مستوى المخاطيات الأنفية، الجيوب، البلعوم، الحنجرة.

*تأثير عام يظهر عندما تصل الأدوية للأسناخ الرئوية لتمتص إلى الدوران العام.

**الأجزاء :** أكبر من 30 ميكرومتر تتوضع في الحفر الأنفية – البلعوم –الحنجرة

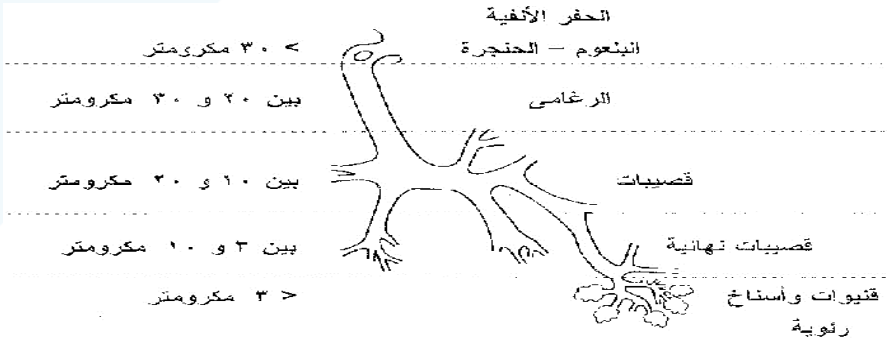
20 – 30 ميكرومتر تتوضع في الرغامى

10 – 20 ميكرومتر تتوضع في القصبات

3 – 10 ميكرومتر تتوضع في القصيبات

أقل من 3 ميكرومتر تصل للأسناخ الرئوية

يظهر الشكل 1 تأثير أبعاد الأجزاء المبعثرة في إعطاء الفعالية الدوائية للضبوبات:



**الشكل 1: توضع الأجزاء في الجهاز التنفسي حسب الأبعاد**

**فضلاً عن تأثير الأبعاد بالتوضع ضمن الجهاز التنفسي يتأثر توضع المادة الفعالة بـ:**

- قوة تيار التنفس الذي يسعى لسحب الأجزاء المبعثرة خارج الرئة
- قوة التيار الغازي الدافع المستخدم
- الرطوبة الجوية ودرجة الحرارة المحيطة
- طبيعة الجهاز التنفسي وفيزيولوجيته.

**3- ميزات الضبوبات كشكل صيدلاني:**

- سهولة التطبيق والتناول
- سرعة التأثير الدوائي مقارنة بطريق الفم حيث سرعة تأثير بعض الأدوية معادلة للطريق الوريدي
- تجنب التخرب عبرالطريق المعدي المعوي (تجاوز عقبة المرور للكبد)
- إلغاء خطر التلوث أو التخرب نتيجة الاستعمال المتكرر
- إمكانية تحديد الجرعة بدقة (صمامات معايرة) حيث كل ضغطة تعطي جرعة معينة محددة بدقة
- إمكانية استخدام الكثير من المواد الدوائية بهذا الطريق حتى سريعة التفكك مثل أدرينالين واستعمالاتها إما لتأثير عام أو موضعياً (بخاخات الفطور والمخدرات الموضعية) أو استخدامات غير صيدلانية مثل المبيدات.

**أمثلة:** من المواد الفعالة التي تم استخدامها بشكل ضبوبات:

بنسيلين، أسيتات هيدروكورتيزون، ايزوبرينالين، تيوفيللين، سلفات الأتروبين، باربيتوريات, سالبوتامول...

**4- تحديد تركيب الضبوبات:**

تتكون الضبوبات من مكونين أساسيين:

1) مواد المستحضر: تتألف من مادة أو مزيج لمواد فعالة وعوامل أخرى كمحلات ومضادات أكسدة وعوامل فعالة سطحياً.

2) الغاز الدافع: عبارة عن مركب واحد أو مزيج لمركبات متنوعة لتحقيق خواص الانحلال المرغوبة وبحيث يعطي ضغط البخار وحجم الأجزاء المرغوب فيه.

يمكن بالاعتماد على نمط العبوة المستخدم أن تصرف الضبوبات بشكل رذاذ رطب أو رغوة سريعة الزوال أو رغوة ثابتة صلبة (غير مائية) أو نصف صلبة (مائية).

**5- أنماط الجمل التي يمكن تحضيرها بالضبوبات:**

**1- جملة محلول:** عبارة عن جملة ثنائية الطور أي تتألف من طور بخار وطور سائل وعندما تكون المادة الفعالة منحلة في الغاز الدافع لا حاجة لمحلات أخرى وإلا فتستخدم محلات مساعدة كالايتانول وتفيد هذه المستحضرات في التطبيق الموضعي لأنها تميل لتغطية المنطقة المصابة بطبقة رقيقة من المواد الفعالة وتتراوح كمية الغاز الدافع بين 80-98%.

مثال: ضبوب معدّ لمعالجة الربو:

ايزوبروتيرينول هيدروكلورايد %0.25

حمض الأسكوربيك %0.1

غول ايتيلي %35.75

غاز دافع (فريون 12) %63.9

2- **جملة معلق:** تعد جملاً ثنائية الطور أيضـــاً وتتضـــمن مواد فعالة مبعثرة في الغاز الدافع أو مزيج غازات دافعة مضاف إليها عوامل فعالة سطحياً أو عوامل معلقة لإنقاص سرعة انطلاق الأجزاء ويمكن زيادة ثبات الجملة من خلال:

*التحكم بمحتوى الرطوبة

*استخدام مشتقات المواد الفعالة ذات الانحلالية الضعيفة في الغاز الدافع

*إنقاص أبعاد الأجزاء المبعثرة إلى أقل من 5 ميكرومتر

*ضبط كثافة الغاز الدافع أو المواد المعلقة أو كليهما لتكون متقاربة.

**مثال :** ثنائي طرطرات ايبنفرين %0.5

غول زيتي %0.5

غاز فريون 114 %49.5

غاز فريون 12 %49.5

ملاحظة : يعد ثنائي طرطرات ايبنفرين ضعيف الانحلال في الغاز الدافع لكنه ينحل بسرعة في مفرزات الرئة ليظهر فعله العلاجي بينما يفضل استخدام هدروكلورايد ايبنفرين في جمل المحلول.

3- **جمل الأساس المائي:** يستخدم فيها الماء بنسب كبيرة بدل المحلات غير المائية بالإضافة لمحلات أخرى للحصول على رذاذ ناعم حيث ينتج لدينا حسـب الصـياغة إرذاذ أو رغوة. هذه المحلات تكون مبعثرة في جملة مسـتحلب يكون فيه الغاز الدافع في الطور الخارجي حيث يتبخر الأخير بسرعة عند الصرف تاركاً وراءه رذاذاً ناعماً.

تسـمى هذه الجمل جملاً ثلاثية الطور نظراً لكون الغاز الدافع لا يمتزج مع الماء فتتشـكل ضـبابة بثلاثة أطوار: طور الماء وطور الغاز الدافع وطور البخار ويســتخدم هنا الايتانول لأنه يســاعد على حل قليل من الغاز الدافع في الماء وعلى إنتاج أجزاء بحجم صـغير من خلال خاصـيته في خفض التوتر السـطحي. يسـتعمل الغاز الدافع بتركيز 25 – 60% أما العوامل الفعالة سطحياً المستخدمة في هذه الجمل فأهمها استرات الغليسرول والسوربيتول مع الحموض الدسمة مثل السبان 20، 40، 80 بتركيز 0.5-2%.

مثال: كلورهيكزيدين دي غلوكونات %125

غول بنزيلي

غول ايتيلي 95%

ماء منقى

غاز دافع (آزوت)

4- **جمل الرغوة (الحلالات الاســتحلابية):** تتكون من مادة فعالة وطورين طور محب الماء وطور آخر كاره له مع عامل اسـتحلابي بالإضـافة إلى الغاز الدافع أو مزيج الغازات الدافعة حيث تتبعثر هذه المكونات في مكان التطبيق بشـكل رغوة ثابتة (مائية أو غير مائية) أو رغوة ثابتة دافئة أو رغوة سريعة التلاشي.

أ. **الرغوات الثابتة المائية:** تتألف من مواد فعالة وشمع أو زيوت وعوامل استحلابية (ز/م) ونسبة من الماء 75 – 95% وغاز دافع (5 – 25%):

مواد فعالة (مضادات حيوية أو ستيروئيدات) %2

أساس مستحلب %90

غاز فريون 12 وفريون 114 %8

مثال لأساس استحلابي:

حمض الشحم %5.33

حمض الميريستي %1.33

غول سيتيلي %0.5

لانولين %0.2

ميريستات ايزوبروبيل %1.33

ثلاثي ايتانول أمين %3.34

غليسرين %4.7

بولي فينيل بيروليدون %0.34

ماء منقى %82.93

ب. **الرغوات الثابتة غير المائية:** تستخدم فيها عوامل استحلابية تنتمي إلى استرات الغليكول مثل وحيدة شحمات البروبيلين غليكول حسب الصيغة:

غليكول %86

عامل استحلابي %4

غاز فريون 12 وفريون 114 %10

ج. **الرغوات سريعة التلاشي:** يشكل فيها الغاز الدافع الطور الخارجي وينتج رغوة لا تلبث أن تتحول إلى سائل ما يجعله مناسباً للمداواة الموضعية المطبقة على أماكن كبيرة أو محددة فالمواد الفعالة الداخلة في تركيبه تتبعثر دون الحاجة لبذل أي جهد ويمكن للعامل الفعال سطحياً أن يكون ذا شحنة سالبة أو موجبة أو معتدل الشحنة كما في الصيغة التالية:

غول ايتيلي 46 – %66

عامل فعال سطحياً 0.5 – %5

ماء منقى 28 – %24

غازات دافعة (فريون114/12) 3 – %15

د. **الرغوات الثابتة الدافئة :** تستخدم طرق عدة للحصول على رغوات دافئة مثل استخدام سلك كهربائي أو إجراء تفاعل كيميائي مولد للحرارة ضمن المضخة المولدة للضبوب مثل تفاعل الأكسدة والارجاع ويتم هنا حفظ كل من طرفي التفاعل في مكان منفصل عن الآخر بغشاء غير نفوذ ضمن العبوة حيث تمتزج المادتان في الصمام عند الاستخدام لإنتاج الرغوة المطلوبة. كمثال على المواد المؤكسدة نجد الماء الأوكسجيني أما من العوامل المرجعة فنذكر كبريتيت الصوديوم.

**6- الغازات الدافعة :**

**1- الفحوم الهالوجينية:** الأكثر استخداماً وخاصة بطريق الفم ونجد فيها :

*مجموعة مشتقات الفلور (مثل دي فلور ايتان)

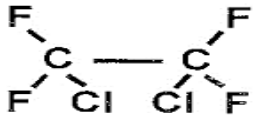
*مجموعة المشتقات الكلورية الفلورية (مثل دي كلور دي فلور ايتان)

تتميز هذه الزمرة بكونها فعالة في بعثرة المواد الفعالة إلى سحابة ذات أجزاء ناعمة أو رغوة حين تكون مميعة وأنها خاملة نسبياً وغير سامة فضلاً عن بقاء الضغط ضمن العبوة ثابتاً.

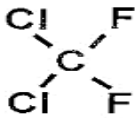
تستخدم بشكل مزيج من أمثلته كلور الميتلين دي فلور إيتان ثلاثي كلور أحادي فلور الميتان ثنائي كلور ثنائي فلور الميتان .....الخ.

وتعطى لهذه المركبات أسماء تجارية مختلفة مثل فريون، فوران، بروبيلانت...كما يشار إليها بأرقام مختلفة تدل على تركيبها مثل الفريون 11 الفريون 12 الفريون 114 الفريون 152A ..وغيرها حيث يدل الرقم من اليمين إلى عدد ذرات الفلور والرقم الثاني أي العشرات إلى عدد ذرات الهيدرجين +1 والرقم الثالث أي المئات إلى عدد ذرات الكربون-1 وباقي الذرات في الجزيء يكون عدد ذرات الكلور وعندما يكون المركب حلقياً يضاف الحرف C قبل الرقم وفي حالة المتماكبات يضاف إلى العدد الأحرف a ، b , c.

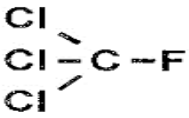
نجد في الشكل 2 الصيغ الكيميائية لبعض الغازات الدافعة الهالوجينية وأسمائها:



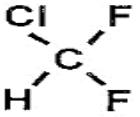
Tetrafluorodichlorethane
( Freon 114 )



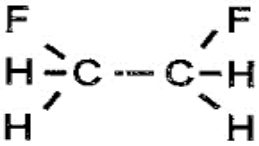
Dichlorodifluoromethane
( Freon 12 )



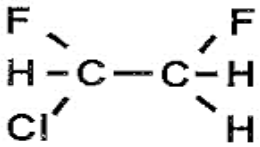
Trichloromonofluoromethane
( Freon 11)



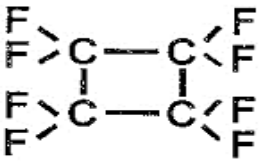
Monochlorodifluoromethane
( Freon 22 )



Difluoroethane
( Freon 152a )



Monochlorodifluoroethane
( Freon 142b )



Octafluorocyclobutane
( Freon C-318 )

**الشكل 2: بعض مركبات الفريون**

**قانون راؤول لحساب ضغط مزيج غازات دافعة:**

غالباً ما يستخدم أمزجة من عوامل دافعة بغية الحصول على ضغط محدد في أوعية الضبوبات ويمكن التوصل إلى هذا الضغط بواسطة قانون راؤول الذي ينص على أن ضغط بخار مزيج كامل يتعلق بضغط بخار كل من مكوناته:

أي أن ضغط البخار الكلي لمزيج الغازات P = مجموع ضغوط البخار الجزئية للغازات المكونة له

$$p = pa + pb$$

الضغط الجزئي للغاز الأول A = aP و الضغط الجزئي للغاز الثاني B = bP

$$Pa = \frac{Na}{Na + Nb} \times pao$$

$$Pb = \frac{Nb}{Nb + Na} \times pbo$$

عدد جزيئات الغاز الأول : Na

عدد جزيئات الغاز الثاني : Nb

ضغط الغاز الأول بحالته النقية : pao

ضغط الغاز الثاني بحالته النقية : obp

**مثال :** احسب ضغط البخار في الدرجة 20 لمزيج من الغازات الدافعة (100غ) مؤلفة من 70% من الفريون 11 و 30% من الفريون 12 مع العلم أن الوزن الجزئي للفريون 11 137,38 وضغط بخاره النقي 0,9 والفريون 12 وزنه الجزئي 120,93 وضغط بخاره النقي 5,78

عدد جزئيات الفريون 11 $= \frac{70}{137.38} = 0.5095 =$ وزن الفريون في المزيج / الوزن الجزيئي

عدد جزئيات الفريون 12 $= \frac{30}{120.93} = 0.2480$

$$P_{11} = \frac{N_{11}}{N_{11} + N_{12}} \times Pa_{11} = \frac{0.5095}{0.5095 + 0.2480} \times 0.9 = 0.6053$$

$$P_{12} = \frac{N_{12}}{N_{12} + N_{11}} \times Pa_{12} = \frac{0.2481}{0.2481 + 0.5095} \times 5.78 = 1.8928$$

فيكون ضغط بخار مزيج الغازات :

0,6053 + 1,8928 = 2,4981 كغ/سم2

**2- الفحوم الهيدروجينية**: مثل ميتان، ايتان، بوتان نطامي، بروبان... وتتميز بسميتها المنخفضة ورخص ثمنها وانخفاض قدرتها على إحداث الالتهاب خاصة الأنواع الجديدة تستعمل كثيراً في الضبوبات المطبقة في المهبل لمنع الحمل مثلاً وهي

أخف من الماء فتبقى على سطح الطبقة المائية ما يساعدها في دفع المحتويات خارج الوعاء، ولكن تبقى قابلة للاشتعال لذلك يجب أخذ الأحتياطات عند التصنيع.

**3- الغازات المضغوطة**: مثل الآزوت - ثاني أكسيد الأزوت - ثاني أكسيد الكربون وهى غير قابلة للاشتعال وتعطي بحسب الصيغة رذاذ ناعم أو شكل نصف صلب أو ضباب وتستخدم في بعض الضبوبات مثل المراهم، الكريمات السنية ومستحضرات الشعر فضلاً عن المطهرات المائية ومبيدات الحشرات.

**7- آلية عمل الضبوبات:**

يمكن تصنيف الضبوبات بالاعتماد على طبيعة المنتج أو على طبيعة الغاز الدافع كما يلي:

**1- ضبوبات ذات غاز دافع منفصل عن الخلاصة المركزة:** ويوجد لها عدة نماذج منها:

أ. نموذج البخاخ باستعمال تجهيزات سريرية

ب. نموذج مكبسي

ج. نموذج الكيس المرن

د. نموذج ميكانيكي

تخصص الأجهزة السريرية من هذا النوع لمعالجة إصابات الجهاز التنفسي وكذلك لتطبيق معالجات بواسطة الدوران الرئوي وتحتوي هذه الأجهزة على ثلاثة عناصر رئيسية:

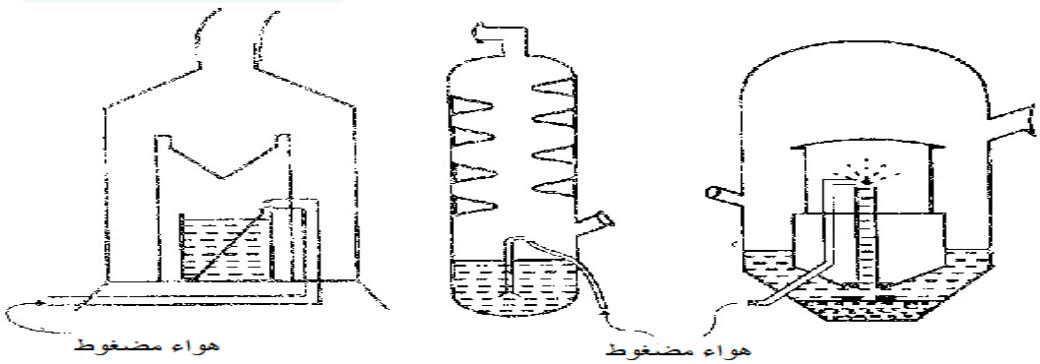
1. منبع للغاز المضغوط : اسطوانة هواء مضغوط أو ضواغط تسمح بتوليد ضغط نحو 600- 800 غ/سم$^2$.

2. مولد للضبوب يحتوي علىجهاز إرذاذ ويعتمد على بعثرة كمية من السائل في حجم كبير من الهواء ما يؤدي إلى انخفاض في الضغط ويسمح للسائل بالصعود من الأنبوبة المغموس طرفها الآخر في السائل.

* جهاز حجز والغرض منه إزالة القطيرات الكبيرة التي يمكن أن تترسب على جدران الفم والبلعوم بسبب أبعادها وتمنع القطيرات الصغيرة من الوصول إلى الأسناخ الرئوية.

3- مسخن وقناع ونهايات خاصة حيث يقوم المسخن برفع درجة حرارة الضبابة إلى درجة قريبة من حرارة الجسم أما الأقنعة المطاطية أو اللدنة فالغاية منها أن تطبق على الفم في معالجة إصابات الطرق التنفسية أو الرئة أو أن تكون مزودة بنهايات مخصصة للإدخال في الجيوب أو كضبوبات نسائية.

نجد في الشكل 3 رسم تخطيطي لأجهزة الضبوبات السريرية :



2- **ضبوبات ذات نظام غازي مميع :** ويكون الطور السائل مؤلف من مزيج مواد فعالة والغاز المميع حيث يمكن أن تتميع الغازات بخفض درجة حرارتها أو بزيادة الضـــغط المطبق عليها ويختار عادة غازات لها نقطة غليان تحت 21 °م وضغط بخاري 0.94 – 5.98 كغ/سم$^2$.

**ملاحظة:** عندما يوضـع الغاز الدافع بشـكل غاز مميع في عبوة محكمة الإغلاق ينفصـل إلى طور سـائل وطور بخار ولدى دخول أجزاء الطور الغازي يرتفع الضـــغط مع ازدياد عدد الأجزاء الداخلة حتى يصـــل إلى حالة توازن في عدد الأجزاء المتحولة من سائل إلى غاز وبالعكس ويشير الضغط هنا إلى ضغط بخار الغاز الدافع المستخدم في درجة الحرارة المعطاة.

ونجد في ضبوبات النظام المميع نوعين:

أ. **ضبوبات ثنائية الطور**: تتألف إما من

* محلول لمواد فعالة في مزيج الغاز الدافع السـائل والمحل وتدعى رذاذات الفراغ وتحوي 80-98% غاز دافع و2-20% مواد فعالة ويتراوح الضغط بين 3.14 – 3.85 كغ/سم$^2$ وأبعاد الرذاذات 0.1-0.5 مكرومتر ومن أمثلتها المبيدات الحشرية ومزيلات الروائح.

* معلق لمواد فعالة في الغاز الدافع السـائل وتدعى رذاذات السـطح وتحوي 20-75% غاز دافع و25-80% مواد فعالة وتعطي أجزاء بأبعاد 5-20 مكرومتر ومن أمثلتها بخاخات الشعر والعطورات والضبوبات ذات الاستخدام الموضعي.

ب. **ضـــبوبات ثلاثية الطور** : يكون طور المواد الفعالة المنحلة في الماء غير ممزوج مع الغاز الدافع المميع فالأطوار الثلاثة هي :

*طور الغازات بحالة بخار

*طور الغازات الدافعة السائلة

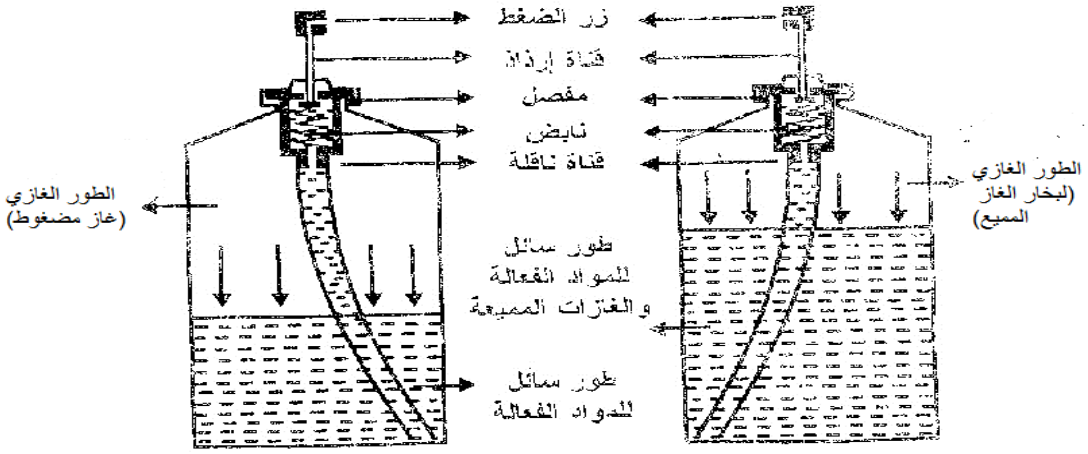
*طور المحاليل المائية للعناصر الفعالة

تعمل هذه الجمل تحت ضـــغط 2-2.5 كغ/ســـم2 وتكون أبعاد الرذاذات بحدود 15 مكرومتر ومن أمثلتها كريمات الحلاقة والشامبو.

3- **ضبوبات ذات جمل غازية مضغوطة :** وأنواعها :

في هذه الجمل تضـــغط الغازات الدافعة (الخاملة) داخل العبوة لتقوم بحض اندفاع محتويات العبوة (مواد فعالة ومذيباتها، مواد صلبة, مستحلبات للمواد الفعالة) ويكون ضغط الغاز الدافع بين 7.36-8.06 كغ/سم$^2$ وهذا ضروري لضمان ضغط مناســب لتبعثر أكبر كمية من محتوى الضـــبوب ولدوام عمله ومن أمثلتها معاجين الأســـنان وبخاخات الشـــعر والمراهم والكريمات الغذائية والتجميلية.

يقدم الشكل 4 مقارنة بين نظام الغاز المميع والمضغوط في الضبوبات :




| جمل الغاز المميع | جمل الغاز المضغوط |
|---|---|
| الحجم الابتدائي لطور البخار قليل | الحجم الابتدائي لطور البخار كبير |
| بقاء الضغط ضمن العبوة ثابتاً | انخفاض الضغط ضمن العبوة مع الاستخدام |
| تحتاج إلى قيم ضغط بدئية منخفضة | تحتاج إلى قيم ضغط بدئية عالية |
| خطر انفجار العبوة بتأثير الحرارة | تحمل أكبر للحرارة دون خطر انفجار العبوة |

**8- مبدأ عمل الضبوبات**

- سواء أكانت ذات نظام مضغوط أو مميع فإنه يعتمد على ضغط الطور الغازي باتجاه جدران العبوة وعلى السائل ليدفعه خلال الأنبوب المغموس فيرتفع بذلك إلى منطقة انفتاح الصمام وعندما يحرر الصمام بالضغط على زر التحريض يندفع الطور السائل متسرباً باتجاه الفتحة ويستمر بذلك طالما بقيت فتحة الصمام مفتوحة وبقيت كمية كافية من الغاز الدافع داخل الوعاء.

- ينطبق المبدأ نفسه على الضبوبات ذات الرغوة (الحلالات الاستحلابية) مع ضرورة خض الوعاء قبل الاستخدام فيتحول المستحلب إلى رغوة في الصمام حيث يحتجز المستحلب لصورة مؤقتة وتتمدد أجزاء الغاز لتشكل العديد من الفقاعات الصغيرة معطية رغوة.

ملاحظات:

1- يتكون المحلول الذي يندفع من فتحة الصمام بشكل سائل من الغاز الدافع والخلاصة المركزة الحاوية على المادة الفعالة وهذا الغاز يملك درجات غليان منخفضة نسبياً فيتبخر بسرعة قبل أن يلمس الجسم أو مباشرة في أثناء لمسه تاركاً خلفه العناصر الفعالة بشكل رذاذ.

2- مع المحاليل ذات اللزوجة العالية يجب أن يبدي الغاز درجة غليان متباعدة بحيث يبقى فترة بعد إرذاذ المحضر على الجلد أو الشعر.

3- الضبوبات التي تعطي مساحيق تحوي بالأصل المسحوق بحالة منحلة وعند خروج الغاز الدافع من العبوة والحامل للمسحوق يتطاير الغاز سريعاً ليترك المسحوق على سطح الجلد أو على الشعر.

**9- تصنيع الضبوبات:** هناك طريقتان رئيسيتان تستعملان لتصنيع الضبوبات:

1) زيادة الضغط وتطبق على جمل الغاز المضغوط أساساً حيث توضع المادة المركزة (مساحيق، محاليل، معلقات، مستحلبات) في الأوعية في درجة حرارة عادية ثم يطرد الهواء الموجود بالوعاء بواسطة مضخة تفريغ ويوضع الصمام بعدها ويرص ويدخل الغاز الدافع تحت الضغط ثم يوضع الغطاء الواقي للصمام.

2) خفض درجة الحرارة وتطبق على جمل الغاز المميع دون المضغوط تدخل المواد المركزة الفعالة وتوزع في الأوعية بعد تبريد محلولها ويبرد الغاز الدافع المأخوذ من مصدره بواسطة جهاز تبريد ذي أنابيب حلزونية كل على حده بدرجة أقل من درجة غليان المركب الأكثر تطايراً (مثلاً في حال الفريون 12 يتم التبريد بدرجة تقع بين -35 و -40 °م ) ثم يوضع الصمام ويرص.

**ملاحظة :**يبقى تطبيق طريقة خفض درجة الحرارة جائزاً على جمل الغاز المميع ثنائية الطور (محلولأومعلقاً) أما في الجمل ثلاثية الطور (جمل الأساس المائي أو الحلالات المستحلبة) فيجب الاستغناء عن هذه الطريقة واللجوء إلى طريقة زيادة الضغط من أجل تصنيع جملة الضبوب نظراً لأن البرودة لاتناسب المحاليل المائية أو المراهم المستحلبة (حيث يمكن أن يحدث تكتلاً وتبلور المحتوى أو انكسار المستحلب) ويعتمد مبدأ التصنيع بزيادة الضغط هنا على رفع قيم الضغط إلى قيم أعلى من قيمة توتر بخار الغازات في درجة الحرارة العادية.

**10- المراقبة النوعية للضبوبات**

تقسم فحوص الثبات المجراة على الضبوبات خلال التحضير أو بعد جاهزيتها إلى:

*فحوص تجرى على الأوعية والصمامات وتتضمن دراسة تآكل هذه الأجزاء الزجاجية أوالمعدنية من قبل المحتوى.

*فحوص تجرى على العوامل الغازية الدافعة بما فيها مدى المحافظة على الضغط الداخليضمن العبوة.

*فحوص تجرى على المواد الفعالة وتتضمن دراسة تغير المحتوى من المادة الفعالة مع الزمن بتغير عوامل مثل حرارة، رطوبة، درجة حموضة....الخ وقد تكون فحوص الثباتية هذه مسرّعة (أي خلال 2-3 أشهر) باستخدام حرارة 60 – 70 °م مثلاً أو عادية أي بعد 6 أشهر إلى سنة في درجات حرارة طبيعية.

بصورة عامة تخضع الضبوبات إلى:

**1- الفحوص الكيميائية:**

- اختبار قابلية الاشتعال وقابلية الانفجار
- تعيين هوية ونسبة تركيز الغاز الدافع بواسطة التفريق اللوني الغازي
- تحديد نسبة الرطوبة والهالوجين والبقية غير الطيارة.

**2- الفحوص الفيزيائية والآلية:**

- تحديد ضغط البخار
- فحوص الكثافة
- سرعة الإرذاذ من الصمام وقرنية الانكسار واللزوجة والوزن الكلي للعبوة.
- فحص أبعاد الأجزاء حيث:

*كلما كان توتر الأبخرة مرتفعاً يكون انتشار الأجزاء أكبر عند الرذ

*كلما كان انحلال الغاز الدافع في محلول المكونات الفعالة ضـــعيفاً تكون نعومة الرذ أكبر لأن الغاز يكون أســـهل تطايراً ويمارس ضغط أكبر.

*يتدخل الصمام في إعطاء أبعاد مختلفة من الأجزاء.

- فحص التسرب.

**3- الفحوص الأخرى:**

- تقدير الجرعات في الصمام المعاير لمعرفة مقدار الجرعة الناتجة عن كل مرة يضغط فيها الصمام ويتم :

*بطريقة كيميائية حيث يرذ جرعة أو اثنتين في مذيب أو على مادة ماصة ويعاير المحلول الناتج لتقدير كمية المادة الفعالة.

*بطريقة وزنية حيث يوزن الوعاء الحاوي على الضبابة ثم تصرف منه جرعات محددة ويعاد وزن الوعاء فالاختلاف في الوزن مقسوماً على عدد الجرعات المصروفة يساوي الجرعة الوسطية.

- تحديد ثبات الرغوة ويتراوح من عدة ثوان للرغوات سريعة التلاشي إلى ساعة أو أكثر للرغوات الأخرى.

- تحديد حجم الأجزاء ضروري لمعرفة المسافة التي يمكن أن تصلها الرذاذات في جهاز التنفس مثلاً يكون الحجم الوسطي لأجزاء ايبنفرين 2.7-3.5 مكرومتر في حين يكون التوزع الحقيقي: 70-80% من الأجزاء أقل من 5 µ و88-93% أقل من 7 µ و98-100% أقل من 10 µ.

- تحديد الفعالية العلاجية والسـمية حيث تطبق الضـبابة على العضـوية (اسـتنشـاقاً أو على الجلد موضـعياً) وتحدد نسـبة امتصـــاص المواد الفعالة ونســبة الســمية إن وجدت أو تهيج الجلد كحس البرودة مثلاً كما يبحث إن كان هناك تداخل غير مرغوب بين المكونات (نقص أو إبطال تأثير، مؤازرة فائقة في التأثير....الخ).

---

**انتهت المحاضرة**

## أنظمة إيتاء الدواء عبر الجلد Transdermal Therapeutic System TTS

## أو Transdermal (Drug) Delivery System T(D)DS

إن أهم نظام هو **اللصاقات الجلدية** أي Patches حيث تحرر الدواء بعدل مضبط (Controlled release) أقل مما يمكن للجلد أن يستوعبه و هنا النظام أو اللصاقة هي التي تتحكم بالتحرر و ليس الجلد أو SC حيث يكون الجريان أو الانسياب أو انتشار الدواء عبر اللصاقة إلى الجلد أقل بكثير من الانسياب الأعظمي عبر الجلد.

**ميزات إيتاء الدواء عبر الـ Patches**

**يقدم إيتاء الدواء عبر اللصاقات الجلدية الفوائد التالية بالنسبة لإعطائها فموياً:**

1- التخلص من التغيرات التي تؤثر على الامتصاص مثل الـ pH, التفريغ المعدي, العبور المعوي, الأنزيمات.....
2- التخلص من تأثير المرور الكبدي الأول (مع أن الجلد يقوم باستقلاب تقريباً 5% من الدواء)
3- يعطي الدواء بشكل مستمر وبالتالي يمكن إعطاء الأدوية ذات نصف العمر الحيوي القصير
4- يلغي أيضاً ظهور القمم الدوائية البلاسمية مما يؤدي لتليل ظهور الآثار الجانبية
5- يمكن أن يستخدم للأدوية ذات الهامش العلاجي الصغير
6- يمكن إزالتها فوراً عند ظهور أي أثر جانبي مع أنه يوجد تأثير كمستودع (resrvoir) ولذلك فإن تركيز الدواء لايهبط مباشرة بعد إزالة اللصاقة.

**ميزات الأدوية المستخدمة عبر الـ Patches**

- قوية, غير مخرشة أو محسسة للجلد
- ثابتة
- لها الخواص الفيزيوكيميائية لتتوزع في SC و تعبر إلى الدوران.

**تصميم اللصاقة**

تصمم بعدة أشكال ولكن للبساطة نميز نوعين رئيسيين:

1- القالبية (matrix)
2- ذات الغشاء المتحكم بالتحرر (reservoir).

**النظام القالبي**

يخضع تحرر الدواء من هذا النظام إلى قانون Higuchi أي أن كمية الدواء المتحررة تتناسب مع الجذر التربيعي للوقت وبذلك يكون الجريان متناسباً عكساً مع الجذر التربيعي.

وللحصول على تحرر من الرتبة صفر عبر الجلد باستخدام هذا النظام يجب أن يكون العبور عبر الـ SC هو المحدد للعبور أي يجب أن تتحكم الطبقة المتقرنة بالعبور وبإيتاء الدواء عبر الجلد وهذا ممكن التحقيق فقط إذا كان تحرر الدواء من اللصاقة أكبر بكثيرمن عبوره والتقاطه من قبل الجلد.

يكون النظام القالبي مكوناً من الطبقات التالية:

1- طبقة خارجية حامية occlusive غير نفوذة للدواء والتي تحمي
2- قالب الدواء (مؤلفاً من بوليمير محب أو كاره للماء) الذي يتبعثر فيه الدواء على شكل معلق وذلك بتوازن مع محلوله المشبع
3- طبقة لاصقة تحوي على الدواء المنحل بشكل متوازن مع طبقة القالب وهي تصل النظام مع الجلد
4- طبقة قابلة للنزع قبل الاستخدام.

**<u>النظام ذو الغشاء المتحكم بالتحرر</u>**

تحوي هذه اللصاقات على غشاء و يمكننا أن نتوقع بذلك أن شكل التحرر سيتبع قانون Fick أي: $Dm/dt=DC_0K/h$

وهكذا عند الوصول إلى حالة الـ steady-state ستكون الكمية المتحررة إلى الجلد متعلقة مباشرة مع الزمن وهذا ينطبق إذا كان الغشاء خالياً من الدواء في البداية وعندها تمثل الـ lag time المدة أو الفترة التي يتوازن خلالها الغشاء مع الدواء بعد تطبيقه على Sink (وفي هذه الحالة يكون الجلد هو Sink). ولكن في الحياة العملية لايحدث هذا لأن الدواء يتوازن مع كل مكونات اللصاقة أثناء التخزين قبل أن يصل إلى المريض.

تتألف اللصاقة من:

1- الطبقة الحامية
2- مستودع حاو على الدواء
3- غشاء
4- طبقة لاصقة على الجلد
5- طبقة قابلة للنزع.

أثناء التخزين, يتوازن الدواء في الغشاء واللاصق وهذه الكمية التي توازنت بعد توزعها في هاتين الطبقتين (الغشاء واللاصق) ستتحرر بشكل سريع وأسرع إلى الجلد حيث لا يمكنها أن تعبر كل الغشاء (فقد توازنت فيه أثناء التخزين) وتكون النتيجة إعطاء تأثير burst effect.

هذه الحالة الأخيرة يمكن أن تختلط مع نموذج Higuchi (مع نموذج القالب) وفائدة burst effect هنا هو إعطاء تأثير سريع وبالتالي جرعة الدواء الأولية.

<u>الأنظمة اللاصقة المتحكمة بالتحرر من خلال الانتشار:</u>

إن الفرق الرئيسي بين هذا النظام وبين الغشاء بأن الغشاء المسامي الدقيق يكون غائباً هنا. يتألف النظام من حاجز بلاستيكي غير نفوذ في الأعلى وفي الوسط يوجد مستودع للدواء ثم عدة طبقات لاصقة متحكمة بلاتحرر قرب الجلد ويكون معدل

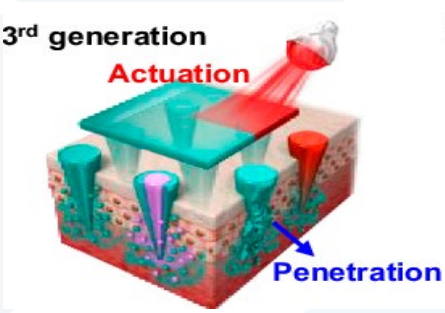
تحرر الدواء dQ/dt معتمداً على K (معامل التقاسم) بين المستودع r وبين الطبقات اللاصقة a وعلى معامل الانتشار $D_a$ وعلى مجموع سماكات الطبقات اللاصقة $h_a$ وعلى التركيز $C_r$ في طبقة المستودع:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{K\mathrm{DaCr}}{\mathrm{ha}}$$

ويمكن تتحرر الأدوية من هذا النظام في الزجاج من الرتبة صفر.

ويمكن إعطاء بعض الأشكال الصيدلانية أو الأجهزة (الحاوية على مواد دوائية) عن طريق الجلد ومن أمثلتها:

1- الإبر المجهرية Microneedles: بديل عن الحقن التقليدي وتكون مخصصة لاختراق الطبقة المتقرنة SC (الشكل 1). تكون الإبر المجهرية بطول 25-2000 ميكرون.




**الشكل 1: الإبر المجهرية**

2- الحقن بدون إبرة Needleless (needle free) injection: تكون القوة التي تؤدي إلى الحقن إنا نتيجة لولب أو بطارية أو قوة دافعة غازية...

3- الحقن بدون محاقن حقيقية injection syringless: مثل قلم الحقن Injection pen (الشكل 2) الذي يتكون من حجرة أو خرطوشة حاوية على المادة الفعالة, من مقدمة لتثبيت الخرطوشة, وغطاس أو مكبس Piston لحقن الجرعة. كما يمكن أن يحتوي هذا القلم على قارئ Dial لتحديد ولضبط الجرعة قبل كل استخدام. كما أن بعض الأقلام الحاوية على dial يمكن أن تكون مترافقة مع صوت للدلالة على أن الجرعة قد تم إيتاؤها.

**الشكل 2: Injection Pen**

# الأشكال الصيدلانية الحديثة

## 1- الجسيمات الشحمية

## Liposomes

**تعريف**: الجسيمات الشحمية عبارة عن حويصلات صغيرة تتراوح أبعادها بين عشرات النانومتر وعدة مكرومترات يتألف جدارها من شحميات فسفورية (فوسفوليبيدات) يمكن أن تحوي بداخلها مختلف المواد الدوائية المحبة أو الكارهة للماء. تعد هذه الجسيمات نظاماً جديداً لإيصال الأدوية إلى الجسم ويعود ذلك إلى قدرتها على حمل جرعات دوائية صغيرة نسبياً وموجهة توجيهاً دقيقاً إلى النسج المريضة وذلك من خلال جملة عمليات حيوية.

**ميزات الجسيمات الشحمية كشكل صيدلاني**

1. تحمل مواد دوائية محبة أو كارهة للماء
2. تقوم بالتأثير الدوائي من خلال جرعات صغيرة بعيدة عن السمية
3. تستعمل بأكثر من طريق للمعالجة (وعائي – خارج وعائي)
4. يمكن توجيهها بشكل نوعي إلى الخلايا المستهدفة
5. يمكن بواسطتها نقل المركبات الحيوية التي تقوم بتنشيط البلاعم وبذلك يمكن زيادة إمكانية دفاع العضوية ضد الطفيليات والأورام السرطانية.

### تركيب الجسيمات الشحمية

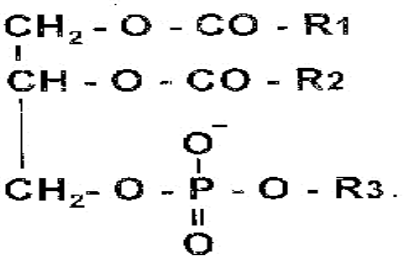
تتألف الجسيمات الشحمية من شحميات فسفورية غليسرية أو سفنغولية ومواد مساعدة أخرى

**الشحميات الفسفورية**

وتملك خاصتين متعارضتين فلديها طرف محب للماء مؤلف من حمض الفسفور المرتبط بأحد الجزيئات الذوابة في الماء مثل كولين أو سيرين وطرف ثاني كاره للماء عبارة عن سلسلتين من حموض شحمية تحوي ما بين 12 و 24 ذرة كربون ونجد كأمثلة عليها:

ثنائي نخلات فسفاتيديل كولين، ثنائي غارات فسفاتيديل ايتانولامين، ثنائي مرستات فسفاتيديل كولين

أ- الشحميات **الفسفورية الغليسرية** وأكثرها استخداماً الفوسفاتيديل كولين الطبيعي المستخرج من صفار البيض أو من فول الصويا وتحمل الصيغة العامة التالية الموضحة بالشكل 1

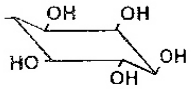



الشكل ١

R1، R2 عبارة عن سلاسل أليفاتية

R3: جذر الكولين، الايتانولامين، السيرين، الغليسرول، الأينوزيتول.

يضم الجدول التالي أسماء مركبات الفسفاتيديل تبعاً لطبيعة الجذر 3R :

| اسم المركب | | الجذر المرتبط |
|---|---|---|
| فسفاتيديل كولين | PC | $- CH_2 - CH_2 - N^+ - (CH_3)_3$ |
| فسفاتيديل ايتانو لامين | PE | $- CH_2 - CH_2 - N^+ H_3$ |
| فسفاتيديل سيرين | PS | $- CH_2 - CH (COO^-) - N^+ H_3$ |
| فسفاتيديل غلسيرول | PG | $- CH_2 - CH (OH) - CH_2 - OH$ |
| حمض الفسفاتيديل | PA | $- H$ |
| فسفاتيديل اينوزيتول | PI |  |

**ب**- الشحميات **السفنغولية** ومثالها السفنغوميلين:

$$CH_3 (CH_2)_{12} - CH = CH - CH - OH$$
$$R_2 - \underset{\underset{O}{\|}}{C} - NH - CH$$
$$CH_2 - O - R_3$$

**مواد مساعدة أخرى**

يستخدم بالإضافة للشحميات الفسفورية في تركيب غشاء الجسيمات الشحمية.

*الكوليسترول ليجعلها أقل نفوذية للمواد الفعالة وأكثر طواعية في عمليات التسلل الخلوي.

*مواد إضافية لإعطاء غشاء الجسيمات الشحمية بعض الصفات التي تمكنه من حفظ المواد الفعالة داخل الحويصلات أو حمل هذه المواد على جدار الحويصلات أو ربط الجسيمات الشحمية مع مراكز التأثير الخلوي مثلاً يمكن إضافة مواد تحمل شحنات كهربائية موجبة مثل ستياريلامين أو مواد تحمل شحنات كهربائية سالبة مثل ثنائي سيتيل سلفات والسلفاتيد.

**المواد الدوائية**

ما يهم بخاصة هي تلك المواد التي تتمتع بخواص كيميائية وحيوية معينة والتي يمكن أن تكون ضعيفة الثبات في الأوساط الحيوية أو يكون مستوى تأثيرها السمي قريب جداً من المستوى العلاجي فضلاً عن أهمية التأثير المديد والمركز لهذه الجسيمات في العضوية.

**أمثلة**: يمكن أن تحفظ في الجسيمات الشحمية مواد دوائية محبة أو كارهة للماء ذات أوزان جزيئية متنوعة مثل أكتينوميسين – جنتامايسين – هيبارين – نخلات هيدروكورتيزون – أنسولين – استراديول – ميثوتركسات.

## تصنيف الجسيمات الشحمية

يمكن تصنيف الجسيمات الشحمية حسب أبعادها أو عدد الحجر المؤلفة لها أو طريقة تصنيعها.

**أبعاد الجسيمات الشحمية**

- تتراوح أبعاد الجسيمات الشحمية المستخدمة في المعالجة بين 25 نانومتر وبعض المكرومترات (10 ميكرون) ويعتمد انتقاء الأبعاد على نوع المعالجة والهدف الدوائي المطلوب.

- لاختلاف أبعاد الجسيمات الشحمية أهمية كبيرة في:

*عملية حفظ المواد الدوائية ذات الأوزان الجزيئية المتنوعة.

* عملية طرح وتصفية هذه الجسيمات من الدوران العام إذ يمكن أن نلاحظ طورين في عملية الاطراح الأول سريع ويتضمن الجسيمات الشحمية الكبيرة والثاني بطيء وطويل ويتضمن الجسيمات الشحمية الصغيرة.

**ملاحظة:** هنالك جسيمات شحمية عملاقة تصل أبعادها إلى 50 مكرومتر وذلك حسب الطريقة المتبعة في التحضير.

الشكل 2 يبين تصنيف الجسيمات الشحمية حسب الأبعاد:

| MLV | SUV | LUV - REV | |
|---|---|---|---|
| 400 - 3500 | 20 - 50 | 200 - 1000 | الأبعاد بالنانومتر |
| 4.1 | 0.5 | 13.7 | المحتوى (مكرونتر/ منغ) |
| 5 - 15 | 0.5 - 1 | 35 - 65 | % لفعالية الحفظ |

**الشكل 2: تصنيف الجسيمات الشحمية**

**عدد حجر الجسيمات الشحمية**

يمكن أن يلاحظ أشكال عدة للجسيمات الشحمية:

* حويصلات ذات غشاء شحمي فسفوري وحيد مؤلف من طبقة مضاعفة من الشحميات الفسفورية والمواد المضافة سابقة الذكر تتراوح ثخانته بين 4.8 و6.9 نانومتر ويحيط تماماً بقسم مركزي سائل.

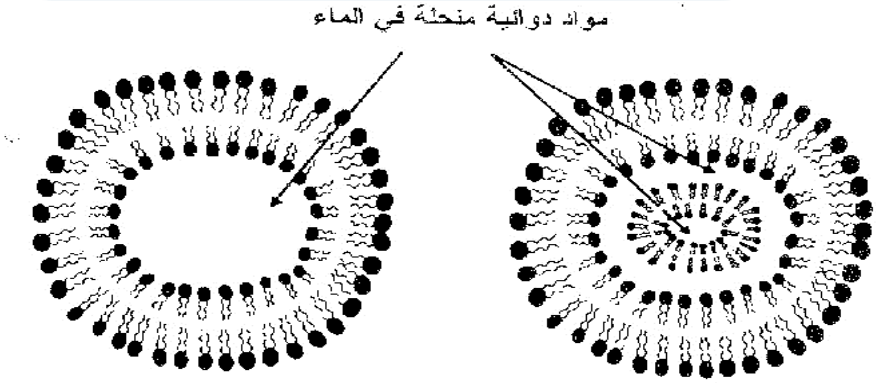
هذه الحويصلات أحادية الغشاء قد تكون صغيرة الحجم Small Unilamellar Vesicles "SUV" أو كبيرة الحجم فتسمى Large Unilamellar Vesicles "LUV"

Multilamellar Vesicles "MLV". *جسيمات شحمية على شكل حويصلات متعددة الأغشية يفصل بين الأغشية فراغ صغير يعادل 1.85 نانومتر وتحتوي فجوة مركزية مائية واحدة.

* جسيمات شحمية متعددة الفجوات يحيط بها غشاء شحمي فسفوري ثخين تفصل فجواته أغشية أحادية أو ثنائية الطبقة من الشحميات الفسفورية.

**ملاحظة:** تختلف أبعاد الفجوة المائية المركزية تبعاً لعدة عوامل منها: طبيعة مكونات الغشاء الشحمي الفسفوري، المواد الدوائية المستعملة، وطريقة التحضير المستخدمة.

الشكل 3 يبين أشكال الجسيمات الشحمية وفقاً لعدد الحجر:




الشكل ٣

**طرائق تحضير الجسيمات الشحمية**

تتنوع طرائق تحضير الجسيمات الشحمية حيث يمكن أن تهدف إلى:

* تشكيل حويصلات صغيرة الحجم أو كبيرة

* تشكيل حويصلات متعددة الأغشية

* تحسين نسبة حفظ المواد الدوائية

* تحضير حويصلات أكثر ثباتاً

* الابتعاد عن المذيبات أو خافضات التوتر السطحي

**1) تحضير جسيمات شحمية متعددة الطبقات:**

- طريقة **بنغهام**: وتتضمن:

1- حل الشحميات الفسفورية والمكونات المشكلة للجدار في مذيب عضوي كالكلوروفورم

2- تبخير المذيب العضوي في مبخر دوار بدرجة حرارة مناسبة تحت ضغط منخفض أو غاز الآزوت للحصول على طبقة رقيقة من الشحميات الفسفورية على الجدار الداخلي لبالون المبخر.

3- إضافة الوسط المائي (عبارة عن دارئة) فوق الطبقة الرقيقة للشحميات الفسفورية مع التحريك المستمر ضمن الشروط ذاتها فنحصل على جسيمات متعددة الطبقات.

تضاف المادة الدوائية حسب انحلاليتها إما في الطور المائي أو في الطور الشحمي.

- طريقة **التجفيد**:

1-تمزج الشحميات الفسفورية مع الدارئة لتشكيل معلق مائي بواسطة الأمواج فوق الصوتية

2- يضاف محلول المادة الدوائية مع المانيتول ويجفد المزيج بالدرجة -40 °م لمدة 18 ساعة

3- تحل الجفادة الناتجة بالماء المقطر باستخدام مازج كهربائي فنحصل على الجسيمات الشحمية ويلاحظ ارتفاع فعالية الحفظ (من 37.4% إلى 50.8%) مع ارتفاع كمية الشحميات (من 2.5 إلى 5%).

**ملاحظة:** باستخدام الكمية نفسها من الشحميات الفسفورية تكون فعالية الحفظ بهذه الطريقة أفضل من تلك التي تقدمها طريقة بنغهام (6% فقط باستخدام 5% شحميات فسفورية).

- طريقة **تبخير قطيرات المحاليل**:

يمكن هنا تحضير جسيمات شحمية من نوع MLV بأقطار محددة وهذا ما لايتوفر في طريقتي بنغهام أو التجفيد وتعتمد الطريقة على:

*إذابة الشحميات الفسفورية في مزيج مذيبات عضوية (كلوروفورم/ايتر)

*بعثرة الناتج في محلول غلوكوز 5%

*مزج المحلولين بالمازج الكهربائي لتشكيل مستحلب ز/م

*إضافة مزيج مائي من الغلوكوز والملح

*تبخير المذيب العضوي بجهاز تبخير دوار حيث تترسب الشحميات الفسفورية بشكل طبقات أحادية أو ثنائية الغشاء اعتماداً على كمية الماء المخزونة في قطيرات المحل العضوي قبل تبخره.

تتعلق أبعاد الجسيمات الناتجة بتركيب الشحميات الفسفورية وكميتها وكذلك بسرعة المازج المستخدم.

**ملاحظة:** يمكن إنتاج جسيمات شحمية صغيرة وحيدة الغشاء بدءاً من الشحميات متعددة الأغشية وذلك عن طريق إخضاعها للأمواج فوق الصوتية أو عن طريق ضغطها بمساعدة ضاغط فرنش.

**2) تحضير جسيمات شحمية وحيدة الطبقة:**

- **طريقة الطور المنقلب:** وتسمى أيضاًReverse phase Evaporation Vesicles "REV"

*تحل الشحميات الفسفورية في مذيب عضوي كالايتر أو مزيج ايتر – كلوروفورم

*يضاف المحلول المائي إلى المزيج السابق بحيث تكون نسبة الطور المائي إلى العضوي 1 : 3 للايتر و 1 : 6 لمزيج ايتر – كلوروفورم.

*يعرض المزيج للأمواج فوق الصوتية تحت غاز الآزوت فيتشكل مستحلب م/ز.

*ينزع المذيب العضوي تحت ضغط منخفض باستخدام مبخر دوار وفي أثناء ذلك يمر المزيج بطور وسط لزج (هلامي) ويستمر بالتبخير إلى أن ينقلب المستحلب ويتشكل وسط جديد عبارة عن جسيمات شحمية بوسط مائي.

تعتمد أبعاد أقطار الجسيمات الناتجة على تركيب ونسبة الشحميات الفسفورية وتتراوح عادة بين 200 و1000 نانومتر أما كمية الحفظ فهي مرتفعة تتجاوز 50%.

**3) تحضير جسيمات شحمية متعددة الأجواف**

1-تحضير مستحلب ماء/محلول الشحميات الفسفورية في الكلوروفورم والايتر

2-تحضير مستحلب ثان يكون فيه المستحلب السابق طوراً داخلياً والطور الثاني عبارة عن محلول سكري (مستحلب م/ز/م)

3- تبخير الكلوروفورم والايتر مما يؤدي لتشكل جسيمات شحمية متعددة الأجواف.

تكون الجسيمات الناتجة كروية تختلف أبعادها باختلاف زمن المزج عند تحضير المستحلبات وهي حوالي 6000 نانومتر أما كمية الحفظ فهي مرتفعة جداً تتراوح بين 56 و 87% بحسب تركيب الشحميات الفسفورية والكمية المستخدمة.

## محتوى الجسيمات الشحمية

1- حفظ المواد الفعالة في الجسيمات الشحمية:

يجب فصل المواد الدوائية التي تدخل الجسيمات الشحمية عن المواد التي تبقى خارجها لمعرفة

كمية المادة الدوائية المقدمة للمعالجة. من الممكن التعبير عن محتوى الجسيمات الشحمية وفق معايير عدة:

***فعالية الحفظ:** عدد جزيئات المادة الفعالة المحفوظة في جزيء واحد من الشحميات.

***النسبة المئوية للحفظ:** النسبة المئوية لكمية المادة الفعالة المحفوظة داخل الجسيمات الشحمية.

***نسبة الحفظ:** تعني:

-نسبة الكتلة الكلية للطور المائي المحفوظ داخل الجسيمات الشحمية إلى الكتلة الكلية للطور الشحمي.

-نسبة الحجم الكلي للطور المائي المحفوظ داخل الجسيمات الشحمية إلى العدد الكلي لجزيئات الطور الشحمي (μL/μmol).

2- فصل الجسيمات الشحمية

**أ. فصل الجسيمات الشحمية باستخدام الهلام:** يعتمد مبدؤه على اختلاف الأوزان الجزيئية للمواد المراد فصلها فيتم هنا فصل المواد الفعالة المحفوظة داخل الجسيمات الشحمية عن تلك الموجودة خارجها باستعمال عمود تفريق بوجود هلام السيفادكس مثلاً بوضع كمية من معلق الجسيمات الشحمية على السطح العلوي من الهلام ثم بتمرير الطور المتحرك (دارئة) حيث يتم أولاً التقاط الجسيمات الشحمية والمواد الفعالة المحفوظة بداخلها وبعد فترة نحصل على المادة الدوائية غير المحفوظة ويمكن الكشف عن الجسيمات بواسطة مقياس الطيف الضوئي.

**ب. فصل الجسيمات الشحمية بفوق الترشيح:** تستخدم لهذا الغرض مراشح من عديد الكربونات أبعاد مساماتها أقل من حجوم الجسيمات الشحمية بمساعدة القوة الضاغطة لغاز الآزوت ثم تغسل الجسيمات الشحمية المتبقية على سطح المرشحة بمحلول الدارئة المستخدم لتحضير الجسيمات الشحمية كما يمكن استخدام هذه الطريقة في الحصول على جسيمات شحمية عقيمة أبعادها تقل عن 220 نانومتر باستخدام مراشح عقيمة أبعاد مساماتها تعادل 220 نانومتر.

**ج. فصل الجسيمات الشحمية بفوق التنبيذ:** يعتمد على ترسيب الجسيمات الشحمية من معلقها من خلال القوة النابذة اعتماداً على تباين الأوزان الجزيئية الكبيرة نسبياً للجسيمات الشحمية مقارنة بالمواد الدوائية المنحلة في الماء ويكفي استخدام قوة 700 ج لمدة 10 دقائق لترسيب جسيمات من نوع متعددة الأغشية في حين يلزم 150000 – 220000 ج مدة 4 ساعات لترسيب جسيمات شحمية صغيرة جداً وحيدة الغشاء بدرجة حرارة 4 °م ثم تغسل الرسابة بمحلول التحضير مرتين.

### مراقبة الجسيمات الشحمية

إضافة لتحديد نسبة حفظ الجسيمات الشحمية من المواد الفعالة يجري مراقبة ما يلي:

**1- أبعاد الجسيمات الشحمية:** وتحدد بقياس انتشار أشعة ليزر على سطح الجسيمات الشحمية باستخدام مقياس الأبعاد من رتبة النانومتر (نانو سايزر) كما يسمح الجهاز فضلاً عن قياس الأبعاد الوسطية للجسيمات بتحديد درجة تبعثرها وتوزع أبعادها.

**2- بنية الجسيمات الشحمية:** يتم التعرف عليها باستخدام المجهر الطبقي الالكتروني بعد تلوين جدار هذه الحويصلات بملون مثل فسفوتنعستات الصوديوم كما يمكن ملاحظة مدى تجانس أبعادها.

**3- ثبات الجسيمات الشحمية**: ويتضمن :

* الثبات الكيميائي

* تغير الأبعاد

* تغير البنية

* التباين في نسبة حفظ المواد الدوائية مع الزمن

* تأثير السوائل الحيوية في ثبات الجسيمات

**أ. ثبات الجسيمات الشحمية في الزجاج:**

- هناك مشاكل عدة تتعلق بخروج المواد الفعالة المحفوظة داخل الحويصلات إلى الوسط المحيط (الدارئة) ومن العوامل التي تتدخل في ذلك الوزن الجزيئي للمواد الفعالة وانحلاليتها في الماء أو الزيت إذ تنخفض نسبة خروج المواد الفعالة خلال جدار الجسيمات:

* كلما ارتفع وزنها الجزيئي

* كلما ارتفعت انحلاليتها في الأوساط الشحمية.

- يجب الانتباه إلى ثبات المواد المحفوظة في الماء لأن بعض المواد الدوائية تتخرب بالأوساط المائية بمرور الزمن.

- يجب الانتباه إلى تركيب جدار الجسيمات الشحمية ومعرفة السلاسل الأليفاتية وهل تحمل روابط مضاعفة.

**ملاحظة:** لوجود الكوليسترول والمواد البروتينية والمواد التي تحمل شحنات كهربائية في تركيب جدار الجسيمات أهمية كبيرة في تغاير نفوذية الجدار للمواد الدوائية.

**ب. تجفيد الجسيمات الشحمية:**

تعد المحافظة على الجسيمات الشحمية بوسط مائي لفترة طويلة (سنوات) دون أن يتبدل محتواها من المواد الفعالة أو أن تتخرب بنية جدارها مسألة صعبة فلم تنجح درجات الحرارة المنخفضة أي تجميد معلق الجسيمات في تحقيق ذلك. - كانت عملية التجفيد بديلاً جيداً للمحافظة على جدار الجسيمات الشحمية وكذلك على محتواها من المواد الفعالة وذلك من خلال استعمال مواد داعمة للجدار مثل مالتوز – مانيتول – ترهالوز.

**ج. ثبات الجسيمات الشحمية في الأوساط الحيوية:**

يواجه استخدام الجسيمات الشحمية في العضوية مشاكل عدة سواء استخدم وعائياً أم خارج وعائي (بطريق الحقن العضلي أو الجلد أو التنفس أو الهضم أو العين) وغير ذلك من طرق مستخدمة لإيصال الدواء إلى الخلايا المريضة أو السرطانية

حيث أن قدرة هذه الجسيمات على عبور الأغشية الحيوية والمعالجة يتعلق بعدد من العوامل التي يمكن أن تتعرض لها هذه الجسيمات مما قد يمنعها من أداء دورها بالشكل المطلوب ومن هذه العوامل:

1) وجود أنزيمات الفسفوليباز في العضوية التي تعمل على تخريب جدار الجسيمات.

2) الفعالية الاستقلابية التي تعمل على تخريب الشحميات الفسفورية والكوليسترول.

3) تعمل البروتينات الشحمية وخاصة البروتين عالي الكثافة (LDH) على نقل الشحميات الفسفورية وتشكيل معقدات معها والدخول في تفاعلات صميم البروتين الشحمي التي تخرب هذه الشحميات.

4) تداخل الجسيمات الشحمية مع بروتينات البلازما (ألبومين – غلوبولينات مناعية).

5) اجتياز الجسيمات الشحمية للعديد من الأغشية الحيوية قد يقودها إلى تحرير موادها الفعالة بعيداً عن هدفها المطلوب.

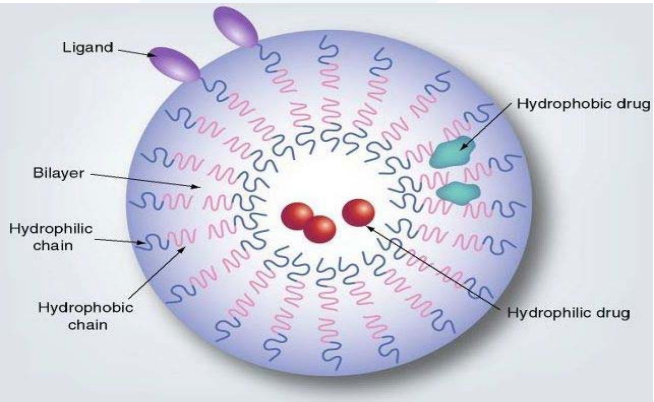
## 2- النيوزومات

## Niosomes

**تعريف**

النيوزوم: حويصل مكون من عامل فعال على السطح غير مشحون (مثل السبان, التوين, الـ Brij) وعادة يضاف إليها الكولسيترول (لزيادة صلابة ومتانة الغشاء وإعطائة شكلاً مناسباً) كما يمكن إضافة سواغات أخرى وتكون أبعادها بين 10 و100 نانومتر. للنيوزومات قابلية اختراق لللخلايا أكثر من المستحلبات. تشبه الليبوزومات من حيث غشائها ثنايي الطبقة ولكن المواد المستخدمة في تحضير النيوزومات تجعلها كثر ثباتاً وبالتالي لها مجموعة من الميزات مقارنة مع الليبوزومات.

كما في الليبوزومات يمكن استخدام مواد فعالة محبة او كارهة للماء ويمكن تعديل الأبعاد وعدد الطبقات حسب الغاية العلاجية.




**طرائق التحضير**

**1- طريقة حقن الإيتر**

يحقن محلول إيتري للمادة الفعالة سطحياً ضمن محلول مائي للمادة عند الدرجة 60م عبر محقنة. يقود تبخر الإيتر إلى تشكل حويصلات وحيدة الغشاء. حسب الشروط تتراوح الابعاد من 50 إلى 1000 نانومتر.

**2- إماهة الفلم الرقيق**

تحل العوامل الفعالة سطحياً والكوليسترول في مجل طيار مثل الكلوروفورم او الميتانول او الإيتر... في حوجلة (بيشر دائري النهاية), يبخر المحل العضوي عند 20م باستخدام المبخر الدوار مما يترك طبقة رقيقة من المواد الصلبة على جدران الحوجلة, تعاد إماهة الفلم المتشكل بواسطة الطور المائي تحت التحريك اللطيف مما يؤدي تشكل حويصلات متعددة الطبقات.

**3- طريقة الأمواج فوق الصوتية**

يضاف محلول للمادة الفعالة ضمن وقاء مناسب إلى مزيج العوامل الفعالة سطحياً مع الكوليسيترول. يعرض المزيج للأمواج فوق الصوتية لمدة 3 دقائق عند الدرجة 60م للحصول على نيوزومات.

الـ sonication: تطبيق طاقة صوتية (ترددات فوق 20 كيلوهرتز) لتحريك الجسيمات في عينة ما وتطبق إما باستخدام حمام أو باستخدام ساق (Probe أو sonicator). تقوم على مبدأ خلق فجوات في المحل مما يؤدي إلى تشكل فقاعات ونموها وتشوهها في سائل ما نتيجة مرور الأمواج فوق الصوتية (نتيجة خلق تغيرات في الضغط) مما يحول الأمواج الصوتية إلى طاقة ميكانيكية. تجد تطبيقاً لها عند استخلاص مواد عديدة من النباتات وعند تحضير الليبوزومات والمستحلبات الدقيقة كما تستخدم لتسريع الانحلال لتحطيمها القوى بين الجزيئية, وتستخدم للتخلص من الغازات في العينة ولتخريب الغشاء الخلوي وتحرير محتوياتها.....

**4- طريقة البثق بأغشية متعددة**

يحضر مزيج من العوامل الفعالة سطحياً والكوليستيرول والدي سيتيل فوسفات ضمن الكلوروفورم ثم يبخر المحل فينتج فلم. يميه الفلم بمحلول مائي للمادة الفعالة ثم يبثق المعلق الناتج عبر سلسلة من أغشية البولي كربونات (حوالي 8 مرورات) وهي طريقة جيدة للتحكم بأبعاد النيوزومات الناتجة.

**5- تقنية انقلاب الطور REV**

يحل العامل الفعال سطحياً والكوليستيرول (1:1) في مزيج من الإيتر والكلوروفورم ثم يضاف محلول مائي للمادة الفعالة. يعرض المزيج الناتج للامواج فوق الصوتية عند 4-5م. يتشكل هلام رائق ويعرض للامواج فوق الصوتية بعد إضافة وقاء فوسفاتي ملحي (PBS). يبخر الطور العضوي عند 40 م تحت ضغط منخفض. يمدد المعلق الناتج الحاوي على نيوزومات بالوقاء الفوسفاتي الملحي ويسخن ضمن حمام مائي عند 60م لمدة 10 دقائق للحصول على النيوزومات.

تجدر الإشارة إلى أنه توجد طرائق أخرى لتحضير النيوزومات ولكن تم الاكتفاء بما ذكر أعلاه كما يجب ذكر أن طرائق التحضير المذكورة قد تتواجد في مراجع مختلفة مع بعض التعديلات.

تفصل النيوزومات عن المادة الفعالة غير المكبسلة بواسطة التحالdialysis والترشيح على هلام gel filtration والتثفيل centifugation...

---

**انتهت المحاضرة**

# الأشكال الصيدلانية الحديثة

## 3- التمحفظ الدقيق

## Microencapsulation

**مقدمة**

تركزت السنوات الاربعين الماضية على الجسيمات (ميكرو او نانو) الدروكة حيوياً وذلك للتحكم بتحرر المادة الفعالة او ثباتها وللتخلص من التذبذبات البلاسمية المصادفة عند استخدام الأشكال التقليدية. وبسبب وجود البلمرات (أو المواد المعدلة للتحرر) يمكن تعديل تحرر (زمن و/أو كمية و/أو موقع) المادة الفعالة.

**تعريف**

تعرف التمحفظ الدقيق بانه تقنية تسمح بحبس مواد صلبة , سائلة أو حتى غازية داخل بلمر أو مجموعة بلمرات وقد تطورت طريقة طريقة التمحفظ الدقيق بدءاً من طريقة التقوصر في بداية الخمسينات والتي استخدمت حينها لتطوير الورق بدون كربون وكانت اول مادة فعالة متمحفظة هي الاسبرين.

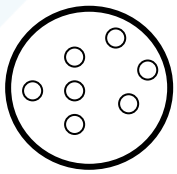
لايقتصر استعمال التمحفظ الدقيق في الصيدلة فحسب وإنما تطبق في مجالات عديدة: التجميل, العطور, المنظفات, الصناعة النسيجية, المبيدات الحشرية.....

**فوائد التمحفظ الدقيق**

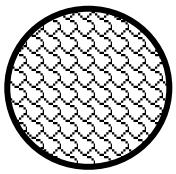
1- تقنيع الطعم او الراائحة غير المستحبين
2- حماية المادة الفعالة (من pH, الحرارة, الرطوبة, الاكسدة, الانزيمات....)
3- تامين تحرر مطول للمادة الفعالة وبالتالي تحسين مطاوعة المرضى
4- تامين هدفية للادوية (target therapy) مما يقلل من الآثار الجانبية
5- فصل للمواد الفعالة المتنافرة مع بعضها
6- تحقيق فعالية علاجية مثلى وذلك بالإنقاص كمية الجرعات وبالتالي تقليل الآثار الجانبية.

تتراوح أبعاد الجسيمات الدقيقة بين 1 و1000 ميكرون وتحوي بين 5 و95 % مادة فعالة وتقسم من حيث البنية إلى:

- ميكروسفيرات microspheres (نظام قالبي): المادة الفعالة متوزعة بشكل متجانس مع المادة المعدلة للتحرر
- ميكروكابسول microcapsules (نظام مستودع): المادة الفعالة محاطة بالمادة المعدلة للتحرر.



Microcapsules



Microspheres

**طرائق التمحفظ الدقيق**

- كيميائة: البلمرة بين السطوح
- فيزيوكيميائية: تبخر المحل- التوصر- التهلم الحراري (hot melt)...
- ميكانيكية: تجفيف بالإرذاذ- تلبيس بالسرير الهوائي- تهلم أو تجميد القطيرات....
- طرائق تعتمد على السوائل فوق الحرجة

**اولاً: الطرائق الكيميائية**

- **البلمرة بين السطوح interfacial polymerization**

تعتمد هذه الطريقة على تحضير جسيمات دقيقة وذلك بالتماس بين طور سائل حاو على مادة فعالة ومونومير أول او أكثر وبين طور آخر حاو على مونومير ثان أو أكثر حساس للتفاعل مع المونومير الأول (أو المونوميرات) وذلك لإعطاء بلمر. أي يتشكل مستحلب ز/م: الطور الزيتي يحوي على المادة الفعالة والمونومير الاول والطور الثاني يحوي المونومير الثاني وإذا كانت المادة الفعالة محبة للماء فعندها يحضر مستحلب م/ز والطور العضوي عبارة عن محل ذي درجة غليان مرتفعة مثل الهكسان او الهبتان. عند التحضير يتفاعل المونوميران لإعطاء طبقة بلمر حول قطيرات المادة الفعالة على السطح الفاصل بين الطورين.

تتضمن البلمرة تفاعلات البلمرة بالإضافة أو بالتكاثف.

**ثانياً: الطرائق الفيزيوكيميائية**

**1- تبخر المحل solvent evaporation**

تقوم هذه الطريقة على تبخر الطور الداخلي العضوي لمستحلب ما. تحل او تبعثر المادة الفعالة في طور عضوي (حاو على محل عضوي طيار مثل الديكلوروميتان DCM وعلى بلمر) ثم يستحلب هذا الطور العضوي في طور مائي حاو على عامل فعال سطحياً. يتبخر المحل العضوي الطيار على السطح الفاصل ماء/ هواء بعد انتشاره من الطور العضوي إلى الطور المائي الخارجي مما يسهم في ترسب البلمر وتشكل جسيمات دقيقة صلبة.

إذا كانت المادة الفعالة منحلة في الماء فإنه يمكن بعثرتها في الطور العضوي او تشكيل مستحلب مضاعف م$_1$/ز/م$_2$ حيث تكون المادة الفعالة منحلة في ماء الطور الداخلي م$_1$.

لتسريع تبخر المحل يمكن إضافة محل مزوج مع الماء ومع المحل العضوي (ولكن لايجب أن يحل البلمر) في الطور المائي الخارجي مثل الإيزوبروبانول والذي يقوم بتسريع استخلاص DCM من القطيرات الزيتية وعندها تسمى العملية: تبخر عبر استخلاص المحل.

**2- التقوصر Coacervation**

يقوم التقوصر على ترسب بلمر واحد (تقوصر بسيط) أو عدة بلمرات (تقوصر معقد) عبر فصل الأطوار ضمن محلول وعندها نحصل على طور غني بالبلمر وفقير بالمحل (وسط التقوصر) وعلى طور غني بالمحل وفقير بالبلمر (الطافي).

يقوم التقوصر البسيط simple coacervation على عدم حل بلمر واحد عبر خفض درجة الحرارة إو عبر إضافة محل مضاد او إضافة شوارد أو بلمر ثان غير متوافق ومن شان كل هذه الإضافات او خفض الحرارة ان تنقص انحلالية البلمر الاصلي. مثال: يحل الإيتيل سللوز في سيكلوهكسان في درجة حرارة 80 م. تبعثر المادة الفعالة في هذا الوسط مع التحريك وبخفض درجة الحرارة تقل انحلالية البلمر ويتقوصر على سطح بلورات المادة الفعالة مما يؤدي إلى تشكل غشاء أي جسيمات دقيقة.

يعتمد مبدأ التقوصر المعقد complex coacervation على إضعاف انحلالية متعددي شوارد منحلين في الماء (وذوي شحنات متعاكسة)ويتم التوصل إلى هذه الحالة بتغيير pH الوسط. مثال: تبعثر المادة الفعالة الصلبة او السائلة في طور مائي حاو على البلمرين (متعددي شوارد) ويتحرض التقوصر بضبط pH حيث أن احد البلمرين (عادة الجيلاتين) يشحن بالشحنة الموجبة والبلمر الثاني هو الصمغ العربي المشحون بالشحنة السالبة فينتج تجاذب كهربائي بين البلمرين وظهور تقوصر معقد وتدمص القطيرات المقوصرة على المادة الفعالة ومن ثم يتصلب الجدار بالتشابك أو بالتصالب.

بالنظر إلى الخصائص المهلمة للجيلاتين فإنه يجب العمل بداية بالدرجة 50 م وذلك لحل الجيلاتين وعندما يحدث التقوصر حول المادة الفعالة تخفض درجة الحرارة إلى 5 م للسماح للجيلاتين بالهلم ومن ثم يتصلب الجدار بالغلوتار ألدهيد مثلاً....

تعتبر هذه الطريقة مثالية للمواد الفعالة المحبة للدسم ولكن يمكن استعمال مواد فعالة محبة للماء بتحضير مستحلب م/ز/م حيث تدمص المادة المقوصرة حول القطيرات الزيتية.

**3- الانصهار الحراري Hot melt**

تحل او تبعثر المادة الفعالة في طور مصهور ثم يستحلب المصهور في طور مغاير لطبيعة المادة الفعالة فإذا كانت المادة الفعالة محبة للماء يبعثر الطور الأول المصهور في زيت السيليكون مثلاً وفي الماء إذا كانت المادة الفعالة محبة للدسم. بعد تبريد المستحلب تتصلب القطيرات.

**ثالثاً: الطرائق الميكانيكية**

**1- التجفيف بالإرذاذ Spray drying**

هي عملية تسمح بتحويل صيغة سائلة بدئية إلى شكل صلب جاف. يتكون الشكل البدئي إما من محلول للمادة الفعالة وللمادة المعدلة للتحرر أو من مبعثر للمادة الفعالة الصلبة في محلول للمادة لمعدلة للتحرر (أو يمكن أن يكون مستحلب). تتضمن هذه الطريقة الخطوات الثلاثة التالية:

1-رذ الصيغة السائلة البدئية لتشكيل ضبوب
2-تماس بين الضبوب مع تيار هواء (القطيرات والهواء في نفس الاتجاه) او بتيار معاكس (القطيرات وتيار الهواء باتجاهين متعاكسين) عند درجة حرارة مضبوطة
3-تجفيف سريع للضبوب لتشكيل جسيمات دقيقة صلبة
4-فصل الجسيمات الصلبة عن الهواء المحمل بالمحل المتبخر.

**2- السرير الهوائي Fluidization**

تطبق هذه الطريقة على المواد الفعالة الصلبة وإذا كانت سائلة يمكن أن تدمص أو تثبت على حامل. تتضمن المراحل التالية:

1- تمييع مسحوق المادة الفعالة بتيار من الهواء الساخن
2- رذ المادة المعدلة للتحرر على المادة الفعالة
3- تشكيل فلم للمادة المعدلة للتحرر وتجفيف الفلم الناتج

لايتشكل الفلم بسهولة حيث يجب أن يمر مسحوق المادة الفعالة عدة مرات أمام منطقة رذ المادة المعدلة للتحرر.

**رابعاً: الطرائق المعتمدة على السوائل فوق الحرجة**

**مقدمة عن السوائل فوق الحرجة supercritical fluids**

يمكن ان يتواجد جسم ما في حالات مختلفة حسب الحرارة والضغط. تسمى النقطة C بالنقطة الحرجة وبعد هذه النقطة توجد حالة وسيطة بين الحالة السائلة والغازية تسمى الحالة فوق الحرجة.

فالجسم عند نقطته الحرجة له خصائص السائل والغاز ويمكن اعتبار المائع فوق الحرج غازاً يمكن أن يحل المادة الفعالة وكسائل يمكن أن ينتشر كغاز أي أن المائع فوق الحرج له القدرة على الإذابة مع انتشار هام. تتطور الكتلة الحجمية مع الحرارة والضغط وتتغير معها معايير الانحلال. إن $CO_2$ هو المائع فوق الحرج الأكثر استعمالاً لأنه غير سام وغير قابل للاشتعال ويمكن الوصول إلى حالته فوق الحرجة بسهولة (73 بار و31,3 م).يستعمل $CO_2$ محلاً للمواد الفعالة الكارهة للماء ويمكن تعديل قدرته الحالة للمواد المحبة للماء باستعمال مزائج مع محلات قطبية (إيتانول, ميتانول, أسيتون...) بكميات بين 5 و 15%.

من طرائق التمحفظ الدقيق باستعمال السوائل فوق الحرجة هي التمدد السريع للمحاليل فوق الحرجة RESS: تستعمل هذه الطريقة للمواد الفعالة وللمواد المعدلة للتحرر المنحلة في السائل فوق الحرج. يرذ المحلول فوق الحرج (الحاوي على المادة الفعالة والبلمر) في منطقة حيث يكون فيها الضغط أقل من النقطة الحرجة فالتمدد السريع والمفاجئ للسائل فوق الحرج يحدث ترسباً للبلمر بشكل جسيمات دقيقة حاوية على المادة الفعالة.

## 4- التمحفظ النانوي

## النانو كبسلة

## Nanoencapsulataion

توجد طرائق مشتركة مع الـ microencapsulation وذلك بتغيير شروط التحضير مثل سرعة التحريك.... كما توجد طرائق خاصة بتقنية الـnanoencapsulation مثل:

1- ترسب البلمر

يحل البلمر في محل مزوج مع الماء ذي قطبية متوسطة ويحقن هذا المحلول في محلول مائي حاو على عامل مثبت stabilizer مثل عامل فعال على السطح تحت التحريك مما يؤدي إلى انتشار المحل إلى الماء وترسب البلمر غلى الحد الفاصل بين الزيت والماء مما يؤدي إلى تشكل nanoparticles.

2- انتشار المحل

يحل البلمر في محل منحل جزئياً في الماء ومشبع بالماء. لتحريض ترسب البلمر على شكل nanoparticles يجب تحريض انتشار المحل من الطور المبعثر بالتمديد بكمية كبيرة من الماء وذلك عندما يكون المحل العضوي مزوجاً بشكل جزئي مع الماء. وبالنتيجة, يترسب البلمر بعد انتشار المحل إلى الماء.

---

**انتهت المحاضرة**

# الانحلالية Solubility والذوبان Dissolution

**مقدمة عن حالات المادة**

للمادة ثلاثة أشكال: صلب، سائل، غاز.

في الحالة **الغازية**: الجزئيات لها حركة كبيرة جداً حيث تصطدم ببعضها البعض وبجدران الوعاء.

في الحالة **السائلة** (الطور المتكثف): الجزئيات قد تلتقي مع بعضها البعض فتتشكل كتلة متماسكة وتكون الحركة الحرارية للجزئيات قليلة نوعاً ما.

في الحالة **الصلبة**: تكون الحركة مقيدة على شكل اهتزازات على مراكز توازنها وتميل الجزئيات لتشكيل كتلة أو شبكة ثلاثية الأبعاد مرئية أو بشكل بلورات.

في النظام السائل تكون الحركة وسط ما بين الصلب والغازي وبناء عليه بنيته وسط بينهما فلا هو متراص ولا فوضوي كثيراً مثل الغاز.

عندما يوضع السائل في وعاء تمر لحظات عابرة يتجمع فيها السائل ببنى منتظمة بشكل عابر وليس دائم وقد يشاهد فيه فجوات تكون غير مشغولة من جزئيات السائل (فارغة) تأتي المادة المنحلة وتشغلها.

إذا وضعنا 100مل محل + مادة صلبة:

فحجم المحلول لا يساوي المجموع الجبري لحجمي المحل والمادة المنحلة (كما هو متوقع نظرياً)؛ نتيجة وجود هذه الفراغات التي قد تتوضع فيها المادة.

**الانحلالية Solubility**

المحلول هو عبارة عن مزيج متجانس من مركبين أو أكثر أي أنه يشكل طوراً واحداً.

المحل: الذي يؤمن انحلال المادة (الصلبة مثلاً) ويشكل الطور المستمر وهو الجزء الأكبر من النظام.

المادة المنحلة: هي المادة التي سيحلها المحل.

تدرس المحاليل بشكل كبير:

1- لأنها شائعة جداً في الأشكال الصيدلانية (شرابات, حقن، قطورات ...)
2- الدواء حتى يمتص في الجسم يجب أن يكون بشكل محلول.

سندرس انحلالية الصلب ضمن سائل لأن عملية الانحلال هذه هامة جداً؛

1- خلال تصنيع الدواء
2- خلال إيتاء الدواء.

سواء أنريد وضع الصلب ضمن الدواء بشكل سائل (شكل صيدلاني سائل) أو معظم الأدوية تكون بشكل بودرة عندما توضع في شكل صيدلاني صلب، وعندما يدخل الدواء إلى الجسم ستنحل البودرة وتصبح محلول (مرحلة ضرورية للامتصاص).

**يوجد فرق ما بين الانحلالية والذوبان**

فالذوبان Dissolution هو عبارة عن معدل نقل جزئيات الصلب إلى المحلول وهو عملية إعادة تموضع الجزئيات بحيث تكون الجزئيات الصلبة مترابطة ومحاطة بجزئيات من نفس جنس المادة، تنتقل إلى وضع يصبح فيه الصلب محاطاً بسائل (بطور آخر من طبيعة مختلفة). مثال: قرص في الماء: ما هو الزمن الذي يستغرقه ليذوب.

أما الانحلالية Solubility: فهي عبارة عن كمية المادة التي تنحل في المحلول ليكون المحلول مشبعاً.

**الذوبان**

**معدل ذوبان الصلب ضمن السائل**

تتألف عملية الذوبان من مرحلتين:

1- تغير في الطور: تأتي جزيئات المحل وتحل أو تفصل جزيئات الصلب التي تكون في السطح ومع مرور الوقت يصب تركيز المحلول max (إشباع) بتماس مع سطح الصلب (لأنه في تماس مباشر مع الصلب غير المنحل).
2- هذه الجزئيات في الطبقات المتاخمة لسطح الصلب ستنتقل إلى لمعة المحلول وفق آلية الانتشار مثلاً.
الطبقة حول سطح الصلب تسمى طبقة ساكنة أو طبقة الانتشار وهي قليلة الحركة وينتشر فيها المحلول بشكل بطيء.
التركيز المتاخم للصلب هو الأعظمي وهو المشبع ويقل كلما ابتعدنا.

تشكل هذه الطبقة الساكنة حاجزاً لتمر الجزيئات ضمن المحلول ولذلك بالتحريك نبعدها وبالتالي يسهل الذوبان.

إن معدل الذوبان **يتأثر بهاتين المرحلتين وإن الأبطأ بينهما هي التي تحدد معدل الذوبان.**

إن المرحلة الثانية هي الأبطأ وبالتالي هي التي تحدد معدل الذوبان، بينما المرحلة الأولى فهي لحظية.

معدل الذوبان عبارة عن تغير التركيز مع الزمن dc/dt ويكون متأثراً بـ Cs و C أي بـ "مدروج التركيز":

$$\frac{dc}{dt} \sim \Delta c$$

معدل الذوبان= تغير التركيز في اللمعة متناسباً مع فرق التركيز بين السطح ولمعة المحلول، يسمى هذا القانون: **قانون FICK**؛

$$\frac{dc}{dt} = k \ \Delta C = k\,(cs - c)$$

C = تركيز اللمعة، $c_s$= التركيز على السطح، $C < C_s$

فحسب طبيعة المادة سنحصل على محلول فوق مشبع وتنتقل الجزيئات من قلب المحلول فوق المشبع إلى السطح وهنا تحدث البلورة حيث يحدث الانتقال حسب مدروج التركيز. فالذوبان والبلورة عمليتان متعاكستان.

تركيز السطح = تركيز اللمعة أي يحدث توازن، ويتوقف الذوبان.

**علاقة Noyes – Whitney**

هذه المعادلة أشمل وهي تشرح أن معدل انتقال الكتلة بالنسبة للزمن تتناسب مع السطح المتاح للجزئية لكي تنتشر "فكلما زاد السطح كلما زاد الانتشار"

$$\frac{dm}{dt} = k.A.\ \Delta C$$

K = ثابتة الانتشار

$$K = \frac{D}{h}$$

D= معامل الانتشار, h= سماكة الطبقة الساكنة, V= حجم وسط الذوبان, K ثابتة = constant

$$\frac{dm}{dt} = \frac{D.A.(c_s-c)}{h}$$

← إذا قمنا بإزالة المادة من وسط الذوبان "قمنا بتمديد كبير جداً" عندها ستقترب c من0 وبالتالي تبقى $c_s$ كما هي، تسمى هذه الحالة **شروط الغور sink-condition** "نحصل عليها عندما نأخذ قرص دواء ويكون معدل امتصاصه أكبر من معدل ذوبانه" ويمكن أن نحصل على شروط الغور أيضاً إذا كان حجم وسط الذوبان كبيراً بحيث ان c لا تتجاوز 10/1 من $c_s$.

$$\frac{dm}{dt} = 0 \quad \leftarrow \quad cs=c=0$$

وبالتالي يتوقف الانتشار.

← ظروف non-sink condition عندما يسمح للمادة المنحلة أن تتراكم في وسط الذوبان إلى حد كبير بحيث يكون

$$\frac{cs}{10} < C$$

**العوامل المؤثرة على معدل الذوبان حسب علاقة NOYES-WHITNEY**

نجد من القانون التالي العوامل المؤثرة على معدل الذوبان:

$$\frac{dc}{dt} = k.A.\ \Delta C/\ v$$

**أولاً: A = مساحة السطح:**

1- أبعاد الجزيئات

مع مرور الوقت ينقص السطح والكتل الكبيرة ستتفتت وتصبح صغيرة، كلما نقصت أبعاد الجزئيات كلما زاد سطحها النوعي وبالتالي سيزداد معدل الذوبان.

2- المسامات

كلما زادت المسامات زاد سطحها وبالتالي يسهل دخول سائل الذوبان إلى الداخل.

3- تبعثر الصلب ضمن السائل

إذا كانت الجزيئات ميالة لتشكيل كتلة متماسكة في وسط الذوبان عندها ستكون المساحة المتاحة للذوبان صغيرة وعندها يمكن التغلب على هذه المشكلة باستعمال العوامل المبللة wetting-agent.

**ثانياً: cs انحلالية المادة الصلبة في وسط الذوبان**

والتي تتأثر بالحرارة وبالبنية الجزيئية للمادة المنحلة وبالبنية البلورية للصلب.

**ثالثاً: تركيز المنحل في المحلول"c" في الوقت t**

إذا أزيلت المادة المنحلة من وسط الذوبان "نتيجة: ادمصاص، استخلاص إلى محل آخر غير مزوج، التمديد" سينقص c وبالتالي سيؤثر على معدل الذوبان حيث ستزيد dm/dt.

**رابعاً: k**

k=d/hv (k: ثابتة معدل الذوبان)

D = معامل انتشار المادة المذابة وهو يتأثر بـ : لزوجة الوسط، حجم الجزيئة.

h( ضمنهv) = سماكة الطبقة المتاخمة وهي تتأثر: بالتحريك وبنمط التحريك وبالوعاء وبلزوجة الوسط وحجمه وشكل ووضع المحراك.

**معدل الذوبان الداخلي Intrinsic –Dissolution-Rate**

بغض النظر عن عوامل عديدة يتعلق بها معدل الذوبان حيث أنه يعتمد فقط على وسط الذوبان (pH –قوة شاردية...) أي تثبت كل العوامل المؤثرة على علاقة Noyes – whitney والمتعلقة بالصياغة مثل: السطح، التحريك، v

أي أن معدل الذوبان الداخلي عبارة عن معدل الذوبان للمادة نفسها بغض النظر عن معدل التحريك، حجم وسط الذوبان، مساحة المنحل المتاحة.

مثلاً: Nacl 5gr في pH معين: نريد معرفة معدل الذوبان الداخلي بدون شروط

يرمز له بـI. D.R : IDR = kCs

وهو يرتبط بالتركيز وثابتة التفاعل وهو مستقل عن سماكة الطبقة المتاخمة وحجم المحل (إذا فرضت شروط sink) وهو عبارة عن معدل نقل الكتلة (عبر وحدة الزمن) وعبر وحدة السطح، واحدته مغ/سم$^2$/د أهم شيء عند قياسه أن يكون السطح ثابتاً.

**قياس معدل الذوبان**

1- طريقة البيشر
نأخذ بيشر 400مل، نضع فيه 250مل وسط ذوبان وقرص المادة الصلبة المراد تذويبها ومحراك ثلاثي الشفرات من البولي ايتلين يغطس المحراك لعمق 27 مل في وسط الذوبان ويحرك بسرعة 60 rpm.
عند أزمنة معينة تؤخذ عينات ويصار إلى تحليلها.

2- Flask –stirrer
نفس الطريقة السابقة ولكن هنا نستخدم حوجلة دائرية القعر بدلاً من البيشر حيث أن الحوجلة تمنع تشكل ترسبات من القرص في الأسفل وكذلك تسهل عملية التحريك.

3- السلة الهزازة
نضع القرص ضمن السلة غير القابلة للصدأ ونضع السلة ضمن وعائها ويبدأ التحريك.

4- طريقة المجداف paddle: نفس الطريقة السابقة ولكن باستخدام مجداف ويوضع الشكل الصيدلاني قبل أن يبدأ بالتحريك.
5- نقوم بتشكيل قرص من المادة المدروسة بحيث يكون وجه واحد فقط معرض لوسط الذوبان "يغمر القرص والحامل في وسط الذوبان بوضع معين (قرص ثابت) أو يحرك بسرعة معينة (قرص دوار هزاز). هذه الطريقة تحدد IDR كون مساحة السطح ثابتة.

ملاحظة: لا يمكن مقارنة نتائج طريقة ما مع نتائج طريقة أخرى فالمقارنة تتم باستخدام الطريقة نفسها والجهاز نفسه.

**الانحلالية Solubility**

هي عبارة عن كمية المادة اللازمة للحصول على المحلول المشبع ضمن حرارة "عادة 20°م وأحياناً من الضروري 4مْ وضغط ثابتين.

تصنف المواد تبعاً لانحلاليتها إلى:

1- مادة منحلة جداً Very soluble: أقل من جزء واحد (غرام واحد) من المحل قادر على حل جزء واحد من المنحل (1غ)
2- ذوابة بشكل حرFreely soluble: من 1-10أجزاء (غرام واحد) من المحل قادر على حل جزء واحد من المنحل (1غ)
3- ذوابة Soluble: من 10-30 أجزاء (غرام واحد) من المحل قادر على حل جزء واحد من المنحل (1غ)
4- ذوبة بشكل ضئيل Sparingly soluble: 30-100 جزء (غرام واحد) من المحل قادر على حل جزء واحد من المنحل (1غ)
5- ذوابة بشكل طفيف Slightly soluble: 100-1000 جزء (غرام واحد) من المحل قادر على حل جزء واحد من المنحل (1غ)
6- ذوابة بشكل ضعيف جداً Very slightly soluble: 1000-10,000 جزء جزء (غرام واحد) من المحل قادر على حل جزء واحد من المنحل (1غ)
7- غير ذواب عملياً أو غير ذوابة Practically insoluble: أكثر من 10,000 جزء (غرام واحد) من المحل قادر على حل جزء واحد من المنحل (1غ).

ليكن A: محل، B: منحل.

1) إذا كانت الرابطة A-A> بكثير من B-A: لا يحدث انحلال، لأن المادة غير قادرة على تفكيك الروابط A-A مثل البنزن روابط ضعيفة والماء روابط قوية, بحيث أن البنزن غير قادر على تفكيك روابط الماء، على الرغم من روابط البنزن الضعيفة وتحتاج طاقة صغيرة للدخول ضمن جزيئات الماء إلا أن روابط الماء قوية لا تسمح للبنزن بالدخول.
إذا كانت روابط المحل مع بعضها أقوى من الرابطة التي ستتشكل بين المحل والمنحل عندها لن تنحل المادة (غير مزوجين في حالة السوائل).

2) إذا كانت رابطة المادة المنحلة B-B أقوى بكثير من A-A أوA-B مثل NaCl ضمن البنزن لن تنحل المادة بسبب عدم قدرة البنزن على تحطيم الروابط في بلورة NaCl وذلك لقوة الروابط في هذه الشبكة.
رتبة الروابط القطبية أكبر من غير القطبية (مثل فاندرفالس) وأكثر من قوة الروابط المتشكلة بين القطبية وغير القطبية لذلك إذا كان لدينا مادة قطبية فإنها ستنحل في محل قطبي "مبدأ الشبيه يحل الشبيه".
3) إذا كانت A-A < A-B أو B-B أو كانت هذه الروابط من نفس الدرجة ← تبعثر للمادة أو تشكيل محلول.

**انحلالية صلب ضمن سائل**

لتحديد انحلالية الصلب ضمن سائل:

1- يجب أن يكونا نقيين
2- يجب أن تجري عملية الانحلال في درجة حرارة مضبوطة
3- يجب ألا نأخذ عينة التحليل قبل حدوث الإشباع
4- يجب أن تكون طريقة فصل العينة عن المادة غير المنحلة جيدة "عادة يستخدم الترشيح عند درجة حرارة الانحلالية"

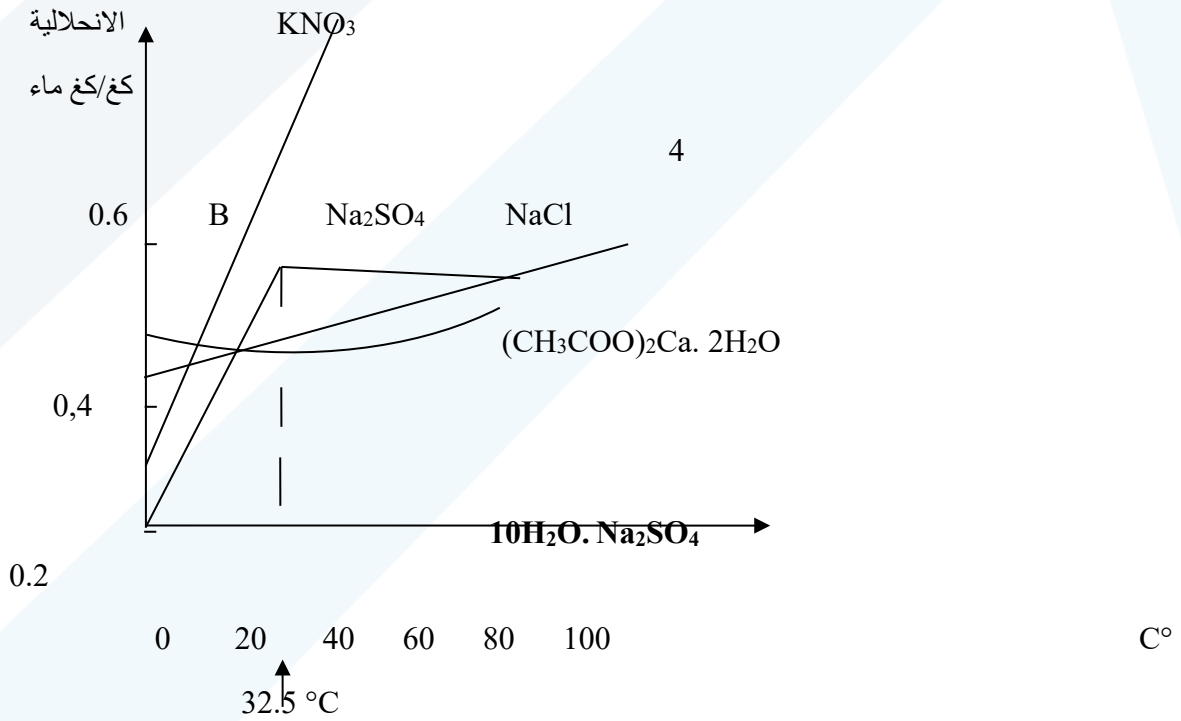
5- يجب أن تكون طريقة التحليل موثوق بها.
للحصول على محلول مشبع:

إما نأخذ مادة فائضة ضمن حجم معين ونحركه لساعات عديدة حتى التوازن أو نسخن فنبرد مع الانتباه إلى تطاير المواد" التسخين والتبريد عند درجات حرارة محددة" من الضروري بقاء كمية من المادة غير منحلة لضمان أن المحلول مشبع.

من طرق التحليل: U.V , الكروماتوغرافيا بأنواعها. الفلترة: حيث نختار أقطار مسامات أوراق الترشيح حسب المادة.....

**العوامل المؤثرة على انحلالية صلب في سائل**

1- الحرارة
بشكل عام: كلما ارتفعت الحرارة زادت الانحلالية. ففي التفاعلات الماصة للحرارة" $\Delta H>0$ "عندما تزيد حرارة النظام فإن هذا النظام سيتصرف بطريقة لإلغاء المضايقة التي تعرض لها ورد الفعل هذا سيتمثل بالانحلال وفق مبدأ لوشاتولييه فإن إنقاص الحرارة المقدمة يتم عبر امتصاصها (التفاعل ماص للحرارة). لدينا في المخطط التالي منحني انحلال للمادة $Na_2SO_4.\ 10H_2O$ تفاعلها ماص للحرارة تزيد الانحلالية مع ارتفاع الحرارة حتى الوصول إلى النقطة B وهي $32.5^{\circ}$ حيث تنقص الانحلالية ويفقد الملح كل جزيئات الماء ويصبح الانحلال ناشراً للحرارة وبالتالي تقل الانحلالية بارتفاع الحرارة.




المواد الماصة للحرارة يكون ميل منحني انحلالها موجباً تزداد انحلاليتها مع امتصاصها للحرارة بشكل أكثر أما المواد الناشرة للحرارة التي تقل انحلاليتها مع امتصاصها للحرارة (ويكون ميلها سالباً).

2- البنية الجزيئية

إن تغيير البنية الجزيئية لبعض المواد يغير من قدرتها على الانحلال مثل الفينول والبنزن. فالبنزن غير ذواب في الماء وعندما نضيف إلى بنيته مجموعة OH (محب للماء) تزداد انحلاليته 100مرة.

إذا كان لدينا حموض واستخدمنا أملاحها تزيد انحلاليتها مثل حمض الساليسيليك انحلاليته المائية 550:1 أما الساليسيلات مثل ساليسيلات Na فإنها أكثر انحلالاً حيث أن انحلاليتها 1:1 جزء: جزء.

إذا أضفنا مجموعات كارهة للماء مثل الإستر تضعف الانحلالية مثل الكلورأمفينكول: منحل (بالمقارنة مع الأستر مع جذر النخلات Palmitate)، مر جداً، أما نخلات الكلورامفنيكول: تقل انحلاليته وكذلك مرارته.

3-طبيعة المحل

المحلات المساعدة COSOLVENTS

إن مادة الميترنيدازول ضعيفة الانحلال في الماء لاستخدامها حقناً لذلك لابد من زيادة انحلاليتها وتركيزها ويتم ذلك بإضافة الإيتانول (محل مساعد مزوج مع الماء) ولكن الإيتانول لا يستعمل وحيداً بالحقن داخل الجسم لذلك يشارك مع الماء.

ويجب أن تكون انحلالية المادة المطلوبة في المحلات المساعدة كبيرة.

إن انحلالية الميترويندازول في الماء: 100ملغ/10مل ويمكن زيادة انحلالها حتى 500ملغ/10مل باستخدام المحلات المساعدة.

4-خصائص الشبكة البلورية

تختلف بنية الشبكة إذا اختلفت شروط البلورة من تحريك، وجود شوائب، درجة الحرارة، لزوجة الوسط. مثال:

مادة صافية مبلورة ← تعطي محلول مائي بالدرجة 25°م. فإذا اختلف أحد هذه الشروط نحصل على بلورات بأشكال مختلفة تسمى هذه الظاهرة تعدد الأشكال POLYMORPHES وتكون ذات مستويات طاقية مختلفة, و يميز أن هناك شكلاً بلورياً أكثر ثباتاً وأقل طاقة والأشكال الأخرى تكون أقل ثباتاً من الشكل الثابت وتسمى هذه الأشكال ذات الطاقة الأكبر بالـ METASTABLE وتكون انحلاليتها أفضل من انحلالية الشكل الثابت. إذا قمنا بتخزين شكل صيدلاني حاوي على هذه الأشكال فإنه مع مرور الوقت قد تتحول إلى شكلها الثابت " قد تأخذ وقت طويل لتتحول " لذلك فهي تعتبر أشكالاً غير ثابتة وهي مشكلة تفرض صعوبة في تحضير المعلقات فقد تنمو البلورات في المعلقات.

6- حجم الأجزاء الصلبة

تزداد الانحلالية عند زيادة السطح النوعي للمادة. تفرض هذه الظاهرة مشكلة أحياناً عند تخزين المعلقات حيث أن الجزيئات ذوات الأبعاد الصغيرة تنحل بشكل أكبر من الأكبر وبالتالي يتشكل حولها محلول فوق مشبع فتحدث بلورة وتكبر البلورات.

7- الـ pH

إذا كان لديناحمض ضعيف: يجب رفع الـpH لزيادة انحلاليته (لأنه يتشرد)

$$pH = Pka + \log \frac{s-su}{su}$$

S= انحلالية الشكل بشكل عام، su= انحلالية الشكل غير المتشرد.

اما بالنسبة للقلوي فالعكس

$$pH = Pka + \log \frac{su}{s-su}$$

في pH معين يمكن تحديد انحلالية مادة معينة والـpH اللازم لبقائها منحلة.

8- تأثير الكهارل على انحلالية غير الكهارل

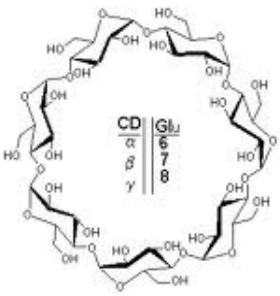
إذا وجدت مادة غير متشردة في المحلول فإنها ستنحل "إذا كانت ستنحل" نتيجة الروابط الهيدروجينية مع الماء فعندما نضيف مادة كهرلية فإنها ستأخذ الماء وتترسب المادة غير الكهرلية مثل سلفات الأمونيوم المستخدمة في ترسيب البروتينات.

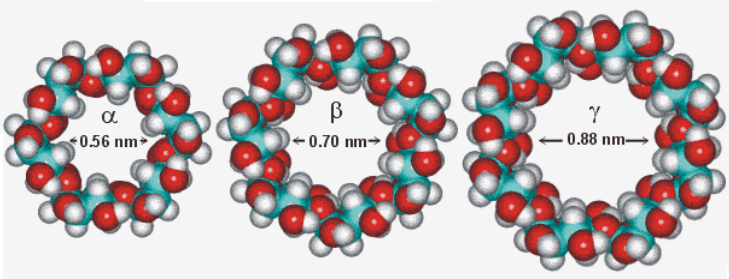
9- تشكيل المعقدات

يمكن إنقاص أو زيادة الانحلالية بإضافة مادة ثالثة تشكل رابطا"جزئيا" مع المادة المنحلة. مثال: يمكن زيادة الانحلالية عن طريق تشكيل معقدات مثل $HgI_2$ انحلاليته بالماء ضعيفة ولكنه ينحل في المحلول المائي لـ KI نتيجة تشكل $k_2(HgI_4)$ المنحل في الماء.

كذلك السيكلوديكسرتينات cyclodixtrines وهي عبارة عن نشاء معدل أنزيميا" تتألف من وحدات glucopyranose (غلوكوبيرانوز) بحيث تشكل حلقة سواء من:

6 وحدات (ألفا سيكلوديكسرتين)، 7 وحدات (β سيكلوديكسرتين) او8 وحدات (غاما سيكلوديكسرتين).




إن السطح الخارجي هو محب للماء والفجوة الداخلية كارهة للماء وتستعمل لحل المواد الكارهة للماء. إن حجم β سيكلوديكسترين مناسب لمعظم الذرات الدوائية وعادة ذرة دوائية واحدة سترتبط مع ذرة واحدة من β CD لتشكل معقداً عكوساً ولكن يمكن أن توجد نسب أخرى.

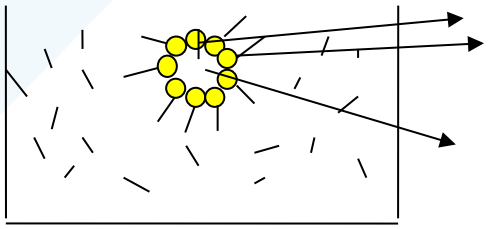
مثال: الميكونازول ذو توافر حيوي ضعيف نتيجة انحلاليته الضعيفة ولكن بوجود السيكلوديكسترينات تزداد انحلاليته ومعدل ذوبانه بمعدل 55 و255 مرة على الترتيب← زيادة توافره الحيوي.

10- العوامل المساعدة على الانحلال

هي عوامل تشكل تجمعات أو مذيلات إذا زاد تركيزها عن حد معين مثل العوامل الفعالة على السطح أو العوامل المشكلة للمذيلات Micelle

مثلاً: نريد حل مادة عضوية في الماء فيمكننا استخدام مادة لها قطبين تشكل مذيلات فوق التركيز المذيلي الحرج.

قطب كاره للماء



قطب محب للماء

وضع المادة المحبة للماء

ونفس الشيء مع المواد المحبة للماء إذا أردنا أن نزيد انحلاليتها في المحلات العضوية، وتسمى هذه الظاهرة Solubilization (المساعدة على الانحلال).

**انحلالية الغازات في السوائل**

إن كمية الغاز المنحلة في سائل تتحدد بطبيعة المكونين (الغاز والسائل) وبالحرارة وبالضغط.

إن لم يكن هناك تفاعل بين السائل والغاز فإن تأثير الضغط يتحدد بالقانون التالي الذي يقول بأنه في درجة حرارة ثابتة فإن انحلالية غاز ما في سائل ما متناسبة مباشرة مع ضغط الغاز فوق السائل وبشكل عام لدينا:

$$W = K\,p$$

W: كتلة الغاز المنحلة في واحدة الحجم من المحل في ضغط متوازن p

K: ثابتة التناسب

وكذلك تنطبق هذه المعادلة على انحلالية كل غاز في محلول لعدة غازات في نفس السائل بحيث p يمثل الضغط الجزئي لكل غاز.

إن انحلالية معظم الغازات في السوائل تنقص عندما تزداد درجة الحرارة وهذا يعتبر وسيلة لإزالة الغازات من الوسط وكمثال على ذلك:

الماء المخصص للحقن الذي يتحرر من كل من $CO_2$ والهواء عندما يغلي مع تعرض أدنى للهواء والحماية من الهواء الزائد خلال التبريد، وكذلك ينقص تواجد الكهارل في الوسط الانحلالية (غاز في الماء) بواسطة عملية salting out التي تحدث نتيجة التجاذب الملحوظ بين الماء والكهارل.

---

**انتهت المحاضرة**

# Preformulation

## (الصياغة الأولية، مرحلة ما قبل الصياغة)

تعني دراسة خواص المادة الفعالة وليس فقط جزيئة الدواء بل أيضاً مسحوق المادة الفعالة لكي نستطيع وضعها في شكل صيدلاني. الصياغة الأولية هي المعلومات الأولية التي يجب توافرها في المادة الفعالة وفي مسحوقها كي نستطيع وضعها في شكل صيدلاني مناسب.

مثلاً : الشكل الصيدلاني للباراسيتامول: كجزيئة دوائية يجب معرفة انحلاليته، كيف تتصرف بلوراته، ثباتية البلورات. أما كمسحوق فيجب معرفة إضافة إلى ماسبق انسيابية الجزيئات ضمن آلة الضغط وقابليته للضغط....

هذه المرحلة تكون في حال كانت الذرة الدوائية جديدة أو عند تحضير شكل صيدلاني جديد.

تتضمن هذه المرحلة دراسة الخواص الفيزكيميائية والكيميائية للمادة، وهذه المعلومات الأولية تنبئ بالأحداث المتتالية والخطوات الحاصلة في تطور صيغة أو تركيبة معينة للدواء.

## أولاً: التحليل الضوئي Spectroscopy

لابد من طريقة تحليلية بسيطة لكشف وتحليل المادة و أبسط طريقة هي **UV**.

معظم الأدوية تحوي حلقات عطرية (أروماتية) وتحوي على روابط مضاعفة بالتالي فهي تمتص **UV** عند طول موجة يتراوح بين (190 – 390 nm).

إذا كان لدينا مادة جديدة غير مدروسة من قبل، نقوم بعمل scanning لها ضمن طيف **UV** فيرسم طيفها ونأخذ طول الموجة الأعظمي لنحدد فيما بعد كميتها.

قانون بيير-لامبير

إن تحفيز أو تنشيط جزيئة ما في محلول يسبب نقصاً في الطاقة الضوئية، وإن مقدار التغير في الشدة الضوئية الصافي للضوء الساقط $I_0$ والضوء النافذ **I** يمكن أن يقاس، وتكون كمية الضوء الممتصة متناسبة مع C وطول المسار عبر المحلول، يعطى القانون بالعلاقة:

$$A = \log(I_0/I) = e.c.l$$

بحيث تكون:

e : عامل الانطفاء المولي ويعبر عن الكمية الممتصة من الضوء، يعبر عن مقدار النقصان في شدة الضوء الوارد.

$I_0$: الضوء الوارد أو الساقط. I : الضوء النافذ. c : التركيز.

**l**: المسافة. A: الامتصاصية.

في الصيدلة نستخدم: $E_1^1 = 10\ e/Mw$ ثابتة الامتصاصية النوعية

بحيث نثبت **l**= 1 cm ، c = 1% (w/v) ، c = 10 mg/ml ، Mw : الوزن الجزيئي.

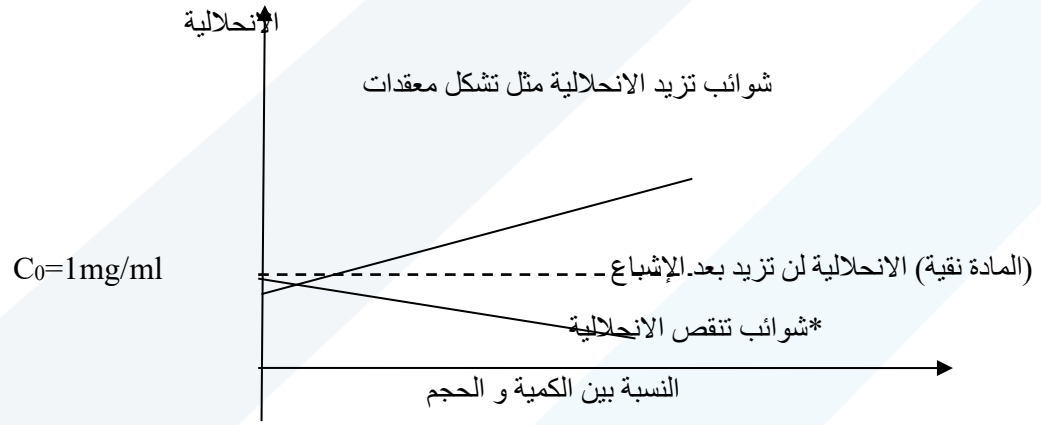
## ثانياً: الانحلالية Solubility

نأخذ كمية زائدة من المادة ونحلها مع التحريك مدة طويلة (مع الانتباه إلى عدم تخريب شروط تحديد الانحلالية بأخذ العينات ثم يتم إجراء التحليل الكيميائي لمحتوى المادة في المحلول) ((ثبات التركيز هو الوصول إلى حد الإشباع)).

**الانحلالية الداخلية $C_0$**

- لدينا مادة زادت انحلاليتها بالقلوي، فهي حمضية ضعيفة
- مادة منحلة في الماء لكن تزداد انحلاليتها بوجود حمض، فهي قلوية ضعيفة
- مادة منحلة في الماء ولا تتأثر انحلاليتها بوجود حمض أو أساس، فهي عديمة الشحنة
- مادة منحلة في الماء و تزداد انحلاليتها بوجود حمض أو أساس، فهي مذبذبة amphoteric.

إذا كانت نقاوة المادة المطلوب تحديد انحلاليتها مضمونة، نحدد الانحلالية عندما تكون المادة غير متشردة تماماً فنحدد انحلالية المادة الحمضية في وسط حمضي وتراقب انحلاليتها وهذا يعبر عن الانحلالية الداخلية أي بغض النظر عن أي عامل خارجي وفي حال كانت المادة قلوية نقوم بالعكس أي نحلها في وسط قلوي.




*شائبة تنافس جزيئات المادة الدوائية على جزيئات الماء Salting-out

قد يكون لانحلالية المادة الدوائية علاقة بالنقاوة أي من الممكن تحديد درجة نقاوة مادة من خلال انحلاليتها الداخلية. **مثلاً**: مادة انحلاليتها الداخلية 1mg/ml (أساس ضعيف) نضعها في NaOH 0.1N، فحصلنا على انحلاليتها الداخلية و هي 1mg/ml

عندما نأخذ حجم 3ml و نضع المادة الدوائية، نحتاج 3mg لنحصل على الانحلالية الداخلية (نسبة الكمية على الحجم = 1)، وضعنا 6mg (نسبة الكمية على الحجم = 2).

**العوامل المؤثرة على الانحلالية**

**A. <u>الحجم الجسيمي</u>**

يؤثر من خلال تأثيره على السطح، يمكن أن نحقق زيادة طفيفة على الانحلالية من خلال تغيير الحجم.

$$\text{Log}\ (S/S_0) = 2.\delta.V\ /\ 2.303\ R.T.\ r$$

هذه العلاقة توضح الانحلالية بعد تصغير الأبعاد حيث:

S : الانحلالية بعد تصغير الأبعاد, $S_0$: الانحلالية الأصلية, δ: التوتر السطحي للجسم الصلب, V : الحجم المولي v=d/p
d: الكثافة = الوزن / الحجم R: ثابتة الغازات, T: درجة الحرارة المطلقة, r : نصف القطر.
عندما ينقص نصف القطر تكبر نسبة الانحلالية

**مثال:** لدينا مسحوق: توتره السطحي 125 دينة/سم و$R=8.314x10^7 Erg/K/mol$، $V=45\ cm^3$ ، $T=27^oC$ فما هو الحجم المطلوب للحصول على زيادة في الانحلالية قدرها 5% ؟

**الحل**: نعتبر الانحلالية الأصلية $S_0 = 1$ فتكون $S = 1.05$، $r = 0.09238\mu m$ (*نأخذ الأبعاد بالميكرون μ).

## B. الانحلالية و الـ pH

إحدى الوسائل لزيادة انحلالية مادة ما هي ضبط pH هذه المادة. أحياناً لا نستطيع ضبط قيم pH لمادة حمضية أو قلوية ضعيفة لأننا نحتاج إلى حمض أو قلوي قوي مما يغير من القبول و الثبات للمادة، لذلك نلجأ إلى التعقيد (تشكيل معقدات) أو استخدام محلات مساعدة.....

إذا كان لدينا حمض: $HA \underset{}{\overset{Ka}{\rightleftarrows}} A^- + H^+$

بحيث $Ka = k_1/k_2 = [H^+]\,[A^-]/[HA]$ و هو ثابت التوازن أو التفارق.

عند وضعه في pH معين فالكمية الإجمالية للحمض المنحل: $S = [HA] + [A^-]$ : $[HA]$تمثل انحلالية المادة أو انحلالية التشبع.

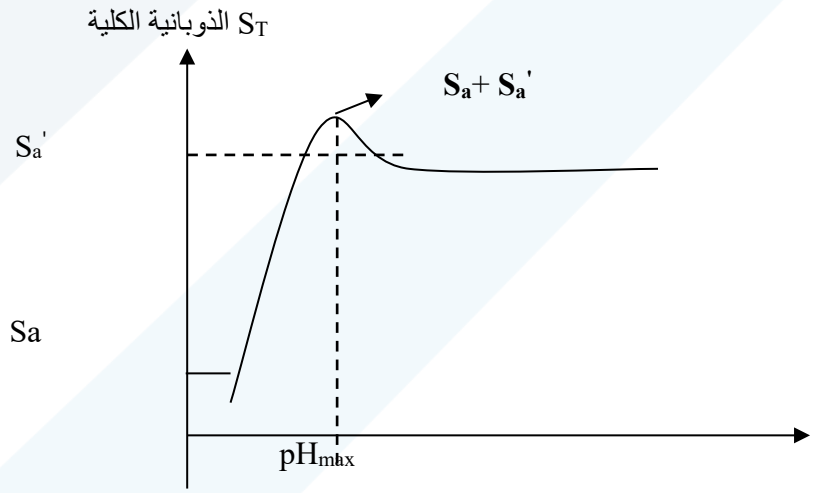
في حال كانت كمية المادة كبيرة نحصل على حد الإشباع: $S_a = [HA]$

في pH منخفض يكون تشبع للشكل الحمضي وليس للمتشرد.

في pH أعلى يكون تشبع للشكل المتشرد وليس لغير المتشرد.

في $pH > pH_{max}$ : $\mathbf{S_T = [HA] + [A^-] = S_a + (k_a[HA]/[H^+]) = S_a(1 + K_a/[H^+])}$

في $pH < pH_{max}$ : $\mathbf{S_T = [HA] + [A^-] = S_a' + ([H^+]\,[A^-]/K_a) = S_a'\,(1 + [H^+]/K_a)}$




بحيث $S_a'$ تمثل انحلالية التشبع للشكل الملحي.

## C. تشكيل الأملاح

من الأمور المقترحة لزيادة انحلالية مادة، تشكيل ملح لهذه المادة. أحياناً عند تشكيل ملح لمادة دوائية بإضافة حمض قوي أو أساس قوي، تكون الأملاح الناتجة ماصة للرطوبة فتؤثر على ثباتيتها لذلك نلجأ إلى تشكيل أملاح باستخدام حموض أو أسس ضعيفة حتى وإن كانت الانحلالية ستقل.

**مثلاً**: pH محلول الحقن يجب أن يكون 9-3 كي لا يحدث أي ألم أو تخرب الأنسجة، كذلك يجب ألا يكون قلوياً جداً كي لا يخرب الزجاج.

الشرابات يجب ألا تكون حمضية كثيراً كي لا يتأثر تقبل الطعم.

أملاح HCl لا يجب أن تستعمل في عبوات النشوقات المعدنية لأنه يمكن أن تتآكل العلبة.

- لدينا مادة دوائية قلوية ضعيفة وبالتالي ستنحل في المعدة ولكن هناك مشاكل مثل تشردها بشكل كبير في المعدة فلا تمتص. طبقة الانتشار المحيطة بها ستكون ذات pH قلوي وسيؤثر على pH المعدة وسيرفعه لكن بمقدار طفيف جداً.

**أي أن pH الوسط سيلعب دوراً في انحلالية الحموض والأسس الضعيفة**، أما في حالة الأملاح الموافقة يكون pH طبقة الانتشار هو الحاسم بغض النظر عن pH الوسط سواء بالمعدة أو الأمعاء، **أي أن طبقة الانتشار هي التي تحدد معدل الذوبان. مثال:** تولبوتاميد Na بالنسبة للشكل الملحي للحموض الضعيفة فله انحلالية كبيرة نسبياً في pH مرتفع في طبقة الانتشار وبالتالي فإن الدواء سينحل في هذه الطبقة وعندما ينتشر الدواء إلى لمعة المحلول (الوسط المعدي) فإن الشكل الحمضي سيترسب ولكن بكمية أكبر من كمية الحمض المنحلة بشكل انحلالية فقط (إذا استخدمنا الحمض فقط) تاركاً محلولاً مشبعاً من الحمض الحر في المعدة ولكنه ناعم جداً ومكروني غير متشرد وبالتالي سطح كبير جداً مما يسبب تسهيل إعادة ذوبان الجزيئات المترسبة، وبالتالي فإن معدل الذوبان والامتصاص يكون أسرع في حال استخدمنا ملح قلوي قوي لحمض ضعيف بالمقارنة مع استخدام حمض ضعيف لوحده. **مثال عن ملح حمض قوي لأساس ضعيف:** كلور برومازين HCl، سيكون pH طبقة الانتشار أخفض من pH الجهاز الهضمي (معدة أو أمعاء) وبالتالي فإن الدواء الأساسي سينحل في هذه الطبقة وبالتالي نضمن امتصاص الدواء في المعدة بشكل أسرع من الأساس لوحده بالمقارنة مع استخدام أساس بدون ملح، لكن إن وصل إلى الأمعاء سيكون محلولاً وبالتالي ترسب كما في الحالة السابقة.

المادة انحلت في وسط الانتشار ← قابلت وسط تنحل فيه ← هذا جيد.

← قابلت وسط لا تنحل فيه ← ستترسب بشكل ميكروني ولكن هذا سوف يزيد من ذوبانيتها من خلال: سطح انتشار كبير وهذا قد يسبب إعادة ذوبان بعد خروجها من طبقة الانتشار. // ترسبات ناعمة سطح كبير انحلال خاص //. ⟸

**ملاحظة**: تغير شكل الملح للمادة (طرطرات ، HCl،....) لا يؤثر على الفعالية ولكن يؤثر على معدل الامتصاص والتوافر الحيوي. عادةً بالنسبة للحموض نستخدم أملاح Na, K.

---

**انتهت المحاضرة**

# Preformulation

## (الصياغة الأولية، مرحلة ما قبل الصياغة)

## ثالثاً: البنية البلورية

تترتب ذرات الجسم الصلب ضمن بنية معينة، عندما تتكرر هذه البنية في المسحوق نحصل على بلورة (مسحوق مبلور) أي مرتبة ضمن شبكة معينة. أهم ميزة للجسم الصلب المبلور هي: نقطة الانصهار أي تفكك الروابط وتحوله إلى حالة سائلة، لذلك في حال وجود روابط خفيفة بين البلورات تكون حرارة الانصهار اللازمة لفك هذا الارتباط قليلة. **مثلاً**: NaCl (روابط شاردية) درجة انصهاره أكبر من البارافين (روابط ڤاندرڤالس)، يمكن أن نميع الجسم إلى درجة أخفض من درجة انصهاره ثم نبرده فيتجمد كما في التحاميل.

### تحضير البلورات

1- يبرد مصهور المادة إلى درجة أخفض من درجة انصهاره (كما في التحاميل)

2- يمكن ترسيب البلورات من محلول فوق مشبع بعدة طرق:

a) تبخير المحل
b) إضافة سائل مزوج مع السائل الأول و لكن لا يحل المادة الدوائية (يسمى Anti-solvent) **مثلاً**: مادة منحلة بالإيتانول و غير منحلة في الماء، عند إضافة الماء سيمتزج الماء مع الإيتانول وستترسب المادة.

نمو البلورات (التنوي): أي زيادة حجم الشبكة البلورية ويؤثر عليه ظروف البلورة. أي ترتيب ذرات NaCl مثلاً ضمن بنية بلورية ثم تكبر هذه البلورة.

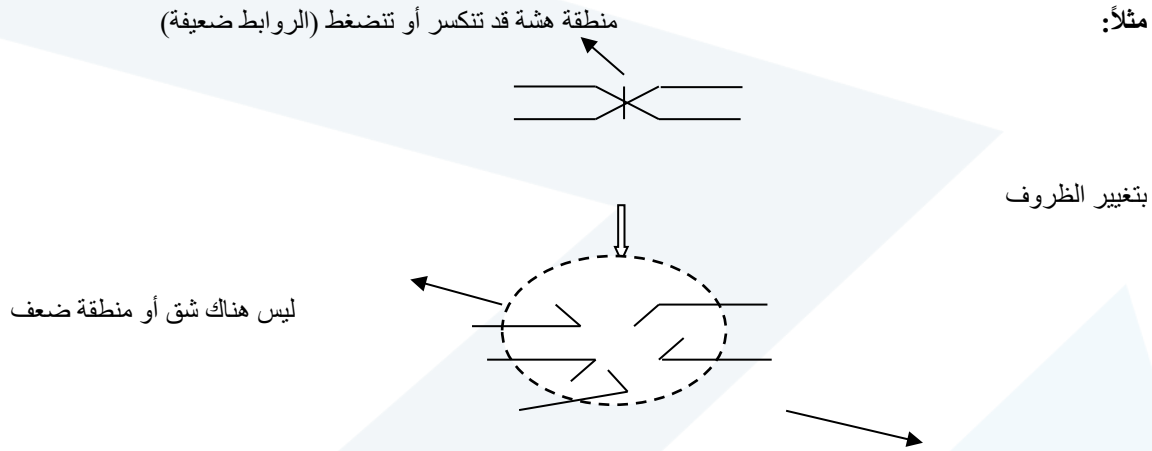
### تعدد الأشكال Polymorphism

تكون البلورات المختلفة التوضع للذرات، مثلاً NaCl ضمن شروط معينة من البلورة (حرارة معينة، سائل معين، تركيز معين) نحصل على بلورات NaCl بشكل مكعب. تغيير ظروف البلورة (وضع شائبة ما، تغيير الحرارة، تغيير المحل.....) نحصل على شكلين بلوريين أحدهما مكعب و الآخر متوازي أضلاع مثلاً كل منهما يسمى بتعدد الشكل:

Polymorph1 polymorph2

ستختلف خواص المادة من حيث الكثافة، درجة الانصهار، الانحلالية، معدل الذوبان، قوة الروابط.

**مثلاً:**



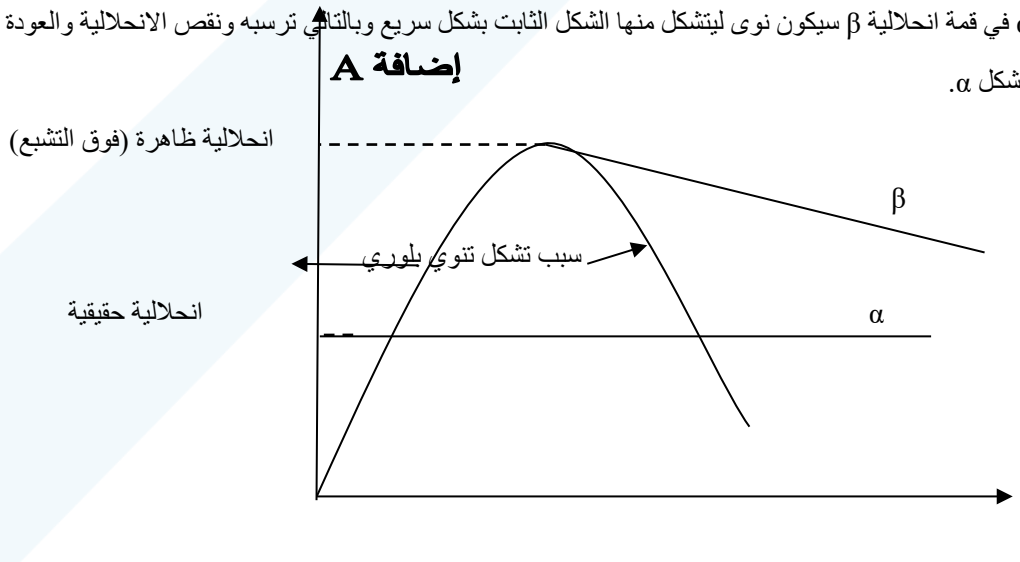

الحجم المشغول في الأول أكبر من الثاني وبالتالي انحلاليته أكبر (الجزيئات مبتعدة أكثر) أي بنية البلورة تكون متغيرة، وهناك تغير في الصفات أيضاً.

يمكن أن تعاني العديد من الأدوية والسواغات من polymorphism ومعظم الأشكال الموجودة في السوق تعرف بـ monotropic، أي هناك polymorph له درجة الانصهار الأعلى وهو ثابت بينما الأشكال الأخرى تكون غير ثابتة (طاقتها كبيرة) تسمى metastable (أكثر انحلالاً) وستتحول إلى الشكل الثابت، ويمكن مع الوقت أن تتحول إلى الشكل الثابت أو أشكال أخرى وهذا الوقت يختلف حسب المادة وشروط التخزين (أيام، أشهر،.....).

نقطة الانصهار العالية تدل على روابط قوية وبالتالي معدل ذوبان منخفض، أما نقطة الانصهار المنخفضة فتدل على روابط ضعيفة ومعدل ذوبان مرتفع. تسبب ظاهرة تعدد الأشكال للجسم الصلب اختلافاً في الانحلالية ومعدل الذوبان وهذا مفهوم، لكن الأقل فهماً هو أنها تؤدي إلى اختلاف في الانحلالية الظاهرة، أي ينحل الشكل بشكل كبير وينحل بشكل أكبر من الإشباع أكثر من الانحلالية التشبعية (محاليل فوق مشبعة) ولكن ستعود الانحلالية إلى حقيقتها وستترسب الكمية فوق حد الإشباع وليس من الضروري أن تكون هذه العملية لحظية (حيث في الحقيقة، يمكن أن تؤدي هذه الانحلالية السريعة والزائدة إلى زيادة في التوافر الحيوي للأدوية المنحلة بشكل قليل).

- ليكن لدينا شكلان: α (polymorph متعدد الشكل ثابت)،β(metastable polymorph) لدواء Sulpha methoxy diazine

إضافة α في قمة انحلالية β سيكون نوى ليتشكل منها الشكل الثابت بشكل سريع وبالتالي ترسبه ونقص الانحلالية والعودة إلى انحلالية التشبع للشكل α.




α: سينحل في الماء إلى حد معين ثم يعطي انحلالية التشبع.

β: وصل إلى حد أعلى من A وهو ليس انحلالية حقيقية بل انحلالية ظاهرة والانحلالية الحقيقية هي A، مع الوقت سيتحول Bإلى A (ثابت) أي أن فوق الإشباع هو الذي يتحول إلى A (لكن هذا قد يأخذ وقتاً طويلاً).

**تعدد الشكل وعلاقته مع التوافر الحيوي**

إن عدداً كبيراً من المواد الدوائية ضعيف الانحلال في الماء وبالتالي ضعيف الانحلال في سوائل الجسم وهذا يقود إلى امتصاص ضعيف وبالتالي إلى توافر حيوي قليل.

**مثال عن أهمية تعدد الأشكال**: بالميتات الكلورامفينيكول له شكلان α ثابت، β metastable.

إن التوافر الحيوي لـ β أعلى، ففي حال أردنا الحصول على معدل امتصاص سريع وتوافر حيوي عالٍ نستخدم β. عند استخدام β، يمكن أن يتحول مع الوقت إلى الشكل الثابت لذلك يجب أن نراعي شروط التخزين.

إن metastable لا يتحول إلى ثابت إلا بعد سنة مثلاً وبالتالي فإنه لا يخزن لأكثر من سنة. على المصنع أن يتأكد من وجود polymorph عند وضعه في الشكل الصيدلاني والتأكد من استعمال الشكل المتعدد المناسب في كل مرة يصنعون فيها الدواء، أي إذا كنا نريد وضع β يجب التأكد في البداية أن المادة على شكل β. قد يستخدم α لإطالة فترة التأثير، ويمكن تسريع معدل الذوبان باستخدام الشكل الـ metastable .

نستخدم β 100% بدون وجود α كي لا يسبب تنوي بلوري سريع ضمن شروط الحفظ.

- إن تعدد الأشكال لا يؤثر على المواد المنحلة في الماء، ولكن تبرز أهمية تعدد الأشكال في المواد قليلة الانحلال، ويجب مراقبة الأشكال متعددة الأشكال للأدوية قليلة الانحلال في الماء للتأكد من أن التوافرالحيوي هو نفسه في كل وقت تصنيع الدواء وخلال فترة تخزينه، وإنه من الخطر استعمال دواء يحوي أشكال متعددة غير الشكل الثابت (دواء قليل الانحلال). **لماذا؟** لأنه إذا اعتمدنا أن الدواء يحوي متعدد شكل معين وبنسبة معينة وعملنا دراسات عليه وكان الدواء يحتوي على نسبة مختلفة منه (متعدد الشكل) سوف تتحول إلى الشكل الثابت وبالتالي سينقص التوافر الحيوي وستنقص الفعالية الدوائية.
- يمكن أن تتغير الصفات الانضغاطية للمادة في تعدد الأشكال فمثلاً باراسيتامول انضغاطيته ضعيفة، يمكن أخذ شكلاً منه ذا صفات انضغاطية أفضل.

## Solvates & Hydrates

المقصود بـ hydrate ماء التبلور (تبلور الماء ضمن شبكة البلورة) وعندما يكون المحل غير الماء يسمى solvate ، تتواجد الهيدرات بنسبة 11% بالنسبة للأشكال.

50% منها تكون Monohydrate (جزيئة ماء واحدة لكل بلورة)

20% منها تكون ثنائية (جزيئا ماء لكل بلورة)

8% منها تكون ثلاثية

8% منها تكون جزيئة ماء لكل بلورتين hemihydrate

عندما يكون المحل إيتانول بدل الماء يصبح إيتانول + بلورة ⟵ ethanolate (إيتانول = solvate).

غالباً لا يجوز استخدام محلات عضوية في الأدوية، فإذا كان ضغط البخار ساماً فهو غير جيد في المركبات الصيدلانية. للهيدرات خواص تختلف عن خواص الأشكال البلورية غير المائية (بشكل عام الشكل غير المائي هو أكثر ذوباناً من الشكل المائي لكن هناك شواذ كما في حالة الاريترومايسين) ويسمى هذا الفرق في الخواص " تعدد الأشكال الكاذب pseudo polymorphism" وهو اختلاف الخواص بين تعدد الأشكال الحقيقي وذلك مع الماء أو المحل مثل اختلاف الصفات في الأشكال متعددة الأشكال، ويكون التمييز بين تعدد الأشكال الحقيقي والكاذب بفحص السلوك الانصهاري للمستحضر المبعثر في زيت السيليكون باستخدام مجهر خاص، فإذا قاد ارتفاع الحرارة إلى بخار (ماء أو محل) فنحن أمام تعدد أشكال كاذب (يسبب فقاعات في الزيت).

قد تكون للهيدرات معدلات ذوبان أخفض أو أعلى ولكن بشكل عام تكون أقل، مثلاً: **الثيوفيللين**: معدل ذوبان الثيوفيللين المائي أخفض من معدل ذوبان اللامائي، لأن جزيئات الماء تشكل روابط هيدروجينية بين بلورتي ثيوفيللين وبالتالي روابط أقوى وبالتالي معدل ذوبان أخفض. أما **الإريترومايسين** فيزداد معدل ذوبانه بازدياد عدد جزيئات الماء لأن الماء يلعب دور Wedge(إسفين – حاشر) بين البلورات

ويمنع ارتباط الجزيئات الأمثل في البلورات (2 جزيئة ماء يسبب معدل ذوبان أعلى من جزيئة ماء واحدة والشكل أحادي الهيدرات معدل ذوبانه أعلى من الشكل اللامائي).

- بعد تعدد الأشكال يجب دراسة الانحلالية حيث أن الروابط القوية في البلورة للأشكال متعددة الأشكال تسبب ارتفاع درجة الانصهار ونقصان الانحلالية، **مثال** الريبوفلافين له 3 أشكال متعددة:

| الشكل | $S_a'$ mg/ml | °C |
|---|---|---|
| **I** | 1100 | 195 |
| **II** | 70 | 280 |
| **III** | 60 | 290 |

## الحالة عديمة الشكل Amorphous

تكون المادة صلبة لكن ذراتها غير مجتمعة في نظام تجميعي متكرر وبالتالي لا توجد بنية بلورية منتظمة متكررة، البلورة Amorph

فمثلاً البوليميرات ذات أوزان جزيئية كبيرة وذات سلسلة ضخمة فمن الصعب أن تتوضع بشكل بلوري إلا في أجزاء محددة منها، فهي تحتوي بنى بلورية ولكن لا نقول إنها بلورية و تسمى **Semi-crystalline** وتختلف درجة البلورة حسب الظروف التي أدت إلى تشكل البوليمير نفسه (حرارة، محل،.....) وهذا سينعكس على الخصائص الصيدلانية. تستخدم البوليميرات عادةً في عملية تلبيس المضغوطات، فاستخدام بوليمير له بنية بلورية سيكون ذوبانه أقل من البوليمير الذي يحوي في بنية بلورية أقل.

بالنسبة للمواد ذات الوزن الجزيئي المنخفض، نحصل على الشكل "عديم الشكل" بالتصلب السريع بحيث لا تجد الفرصة لأن تترتب ضمن شبكة مثل التجفيف بالإرذاذ.

☒ **من أهم ميزات الحالة عديمة الشكل**

1- عدم وجود نقطة أو درجة انصهار (ليس هناك بلورة لتتكسر).

2- درجة حرارة الانتقال الزجاجي $T_g$: فإذا خزنت العينة تحت درجة $T_g$ ، فإن الشكل "عديم الشكل" سيتكسر أو يتشقق (brittle) (حالة زجاجية)، و إذا كانت حرارة التخزين > $T_g$ فإنها ستصبح مطاطية (rubbery).

- $T_g$ هي درجة الحرارة أو النقطة التي تعاني عندها الجزيئات الزجاجية من تغير كبير في الحركية. إن نقص الحركة في الحالة الزجاجية يسمح للشكل "عديم الشكل" بالتواجد لوقت طويل، و لكن إذا كانت $T_g$ < درجة حرارة التخزين فإن الجزيئات ستزداد حركتها وهذا ما يسمح بالانقلاب السريع إلى الشكل البلوري.
- يمكن أن تنقص $T_g$ بإضافة جزيئات صغيرة تسمى **الملدنات** والتي تنحشر بين الجزيئات الزجاجية وتعطيها حركية أكبر (مثال: الماء الذي يمثل ملدناً لجزيئات كثيرة وكثير من الجزيئات عديمة الشكل تمتص بخار الماء و بالتالي تنقص $T_g$ ).
- إن الكميات **الممتصة** (جزيئة في قلب جزيئة) من قبل الشكل عديم الشكل هي أكبر بكثير من الكميات **المدمصة** (على السطح) من قبل شكل بلوري وهذا يفيد عند دراسة الثباتية: حيث أنه عند تخزين دواء يعاني من الحلمهة بشكله البلوري سيكون ثابتاً أكثر مما إذا خزن بشكله عديم الشكل (نتيجة كمية الماء الممتص). **كلما زاد المحتوى من الشكل عديم الشكل، ازداد التخرب:**

| عينة | عديم الشكل % | من الدواء الثابت بعد التخزين في 31% رطوبة و 50° |
|---|---|---|
| **بلوري** | 0 | 100 |
| **مجفد Freeze - Drying** | 12 | 100 |
| **مجفد** | 46 | 85 |
| **مجفف بالإرذاذ Spray - Drying** | 53 | 44 |

✓ إذا كان الماء هو الملدن فإن الشكل "عديم الشكل" سيمتص الماء إلى حد معين (50% رطوبة نسبية) وبعدها سيحدث انخفاض في الكتلة نتيجة حدوث التبلور (لأن الكمية الزائدة من الماء الملدن سببت زيادة الحركة مما أدى إلى الوصول إلى حد تناقص $T_g$ تحت درجة حرارة الغرفة وبالتالي زيادة حركة وترتيب الجزيئات في بلورة) وعندها يحدث نقصان في الماء الممتص لأن الشكل أصبح بلوري ولا يستطيع امتصاص الماء وبالتالي يُطرد expelled ولكن تبقى كمية من الماء إذا كانت المادة قادرة على تشكيل هيدرات (اللاكتوز يشكل مونوهيدرات).

## تصرف البلورة Crystal habit

يعني طريقة نمو البلورة (كيف وما هي طريقة نمو البلورة مع المعدل). **مثلاً**: NaCl له بنية داخلية تشكل بلورة (فأي سطح سيلتقي، وبأي زاوية، وهل سينتج مكعب أو إبرة أو.....).

أي هو نتيجة لمعدل نمو مختلف الوجوه، وطريقة النمو تختلف حسب الشروط. في أي مادة مبلورة يكون السطح الأكبر هو الأقل نمواً فالنمو يبدأ في الوجوه الصغيرة (معدل النمو فيها أكبر من الكبيرة)و مع مرور الوقت ستختفي الوجوه الصغيرة و يصبح النمو على السطوح الأكبر وهكذا.

قد تحتوي البلورة على مجموعات قطبية أو غير قطبية، **فمثلاً**: بلورة ذات وجه قطبي في محلول مائي، لن يتم النمو في هذا الوجه لأن الماء مرتبط معه لذلك فإن نمو البلورة سيكون في الوجه غير القطبي الذي سيكون صغيراً. كما أن تصرف البلورة قد يغير من خصائص الدواء الصيدلانية، **فمثلاً**: بلورة أخذت 2-cristal habits أحدهما إبري والآخر كروي لهما نفس الكتلة ونفس الحجم ولكن يختلفان بالسطح، بالتالي الشكل الإبري سيكون معدل ذوبانه أعلى من الكروي (المساحة السطحية للإبرة أكبر بـ 2.7 مرة من الكرة). لا نحصل في البلورة على شكل كروي بل على شكل مكعب (هو أقرب شكل للكروي يمكن الحصول عليه من البلورة).

يمكن للشكل الخارجي أن يؤثر على خواص المسحوق نفسه، فمثلاً: الانسيابية: الشكل الكروي أو البيضوي ذو خواص انسياب أفضل من الشكل الإبري وهذا يؤثر على الخواص الصيدلانية.

يمكن أن نؤثر على Cristal Habit من خلال وضع شائبة في الوسط (يكون للشائبة عادةً بنية قريبة من بنية المادة) فسوف تدمص على أحد وجوه البلورة (تلتصق) فتقوم بدور مانع لنمو البلورة من هذا السطح وبالتالي نكون قد عدلنا نمو البلورة، وقد نستبدل الشائبة بعامل فعال على السطح.

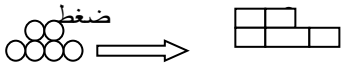
## رابعاً: خواص الانضغاط Compression Properties

بشكل عام مساحيق المواد الدوائية غير قابلة للإنضغاط. لكي تصبح قابلة للإنضغاط، يضاف إليها سواغات لتساعد على الانضغاط. **مثلاً**: عندما تكون جرعة المادة الدوائية في القرص قليلة < 50mg تكون المادة الدوائية ليس لها دور هام في قابلية الإنضغاط وإنما السواغات الموجودة هي التي تلعب هذه الدور كونها تشكل القسم الأكبر من المضغوطة (لذلك نقوم بإضافة السواغات) وعندها يمكن تحضيرها بالضغط المباشر (إذا أردنا)، أما عندما تكون الجرعة أكبر فإن التحثير الرطب هو المفضل.

**ملاحظة:**

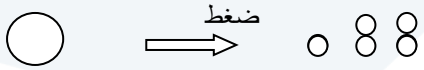
- نميز نوعين من التشوهات الحاصلة للمادة عند تعرضها لضغط معين:

1- **تشوه بلاستيكي Plastic** وهو عبارة عن تشوه دائم.

1 


عندما نزيل الضغط عن المادة فسيبقى الشكل 2 ولن تعود إلى شكلها الأصلي أما في **التشوه الإلاستيكي Elastic**: فبزوال الضغط ستعود المادة إلى شكلها الأولي فهو تشوه غير دائم.

- يوجد تغير اسمه **فيزكوإلاستيك Viscoelastic**: وهو تغير مرتبط مع الزمن، كلما زدنا الزمن والضغط يزداد التشوه ((يحافظ على الشكل الجديد أكثر)).
- **التكسر Fragmentation**: نطبق ضغط على مادة دوائية تعاني من هذه الخاصة فإن ذلك يؤدي إلى تكسرها.




**إذا كانت جرعة المادة الدوائية كبيرة**

- إنه من الأفضل أن تكون المادة المضغوطة بلاستيكية مع درجة من التكسر، ولذلك إذا كانت جرعة الدواء كبيرة وتتصرف بشكل بلاستيكي يجب أن نضيف سواغاً متكسراً (مثل اللاكتوز و فوسفات Ca) (و ذلك لتجنب الصعوبات الناتجة في انحلال المضغوطة وتفتتها بعد تناولها).

- إذا كانت المادة الدوائية تتكسر أو تتصرف بشكل إلاستيكي، فإن السواغات يجب أن تكون بلاستيكية (مثل السللوز مجهري التبلور) أو مواد رابطة بلاستيكية في التحثير الرطب.

* **الأفضل**: بلاستيكي + تكسر إلى حد معين.

**أما إذا كانت جرعة المادة الدوائية صغيرة** فإن الممدد هو الذي يجب أن يجمع الصفات الانضغاطية الجيدة.

نفحص خواص الإنضغاط لأي مادة و نحكم عليها من تجربة بسيطة:

500 مع مادة دوائية + 1 % شحمات Mg (مزلق)

نأخذ من المادة الدوائية مع المزلق ثلاث عينات:

| A | B | C |
|---|---|---|
| 500 | 500 | 500 |

نخلطها في الخلاط مع المزلق مدة

| | | |
|---|---|---|
| 5 min | 5 min | 30 min |

ثم نضغط بقوة

| | | |
|---|---|---|
| 75 باسكال | 75 باسكال | 75 باسكال |

لمدة

| | | |
|---|---|---|
| 2 sec | 30 sec | 2 sec |

ثم نضع المضغوطات ضمن حجرة معزولة في شروط واحدة من الحرارة و الرطوبة مدة 24 ساعة ثم نفحص المقاومة الميكانيكية للمضغوطات.

* إذا كانت المادة الدوائية بلاستيكية فأي مضغوطة ستكون الأقوى ؟!

B يجب أن تكون أقوى من A

C أضعفها بسبب وقت الخلط الكبير الذي يؤدي إلى تلبيس واحاطة كل الجزيئات بالمزلق.

المواد البلاستيكية ترتبط بعد حدوث تشوه الـ Viscoelastic فلذلك إذا ضغطت أكثر تؤدي إلى ترابط أكثر.

فالترتيب هو **B > A > C** فالمادة الدوائية بلاستيكية كونها تتصرف بهذا الشكل، فلكل مادة تبدي قوة ميكانيكية بهذا الترتيب هي مادة بلاستيكية.

* إذا كانت المادة متكسرة بشكل كبير فلا مدة المزج ولا مدة الضغط يمكن أن تؤثر على المضغوطة وقوتها وبالتالي فإن المضغوطات تكون هشة.

* إذا كانت المادة الإستيكية (مطاطية)

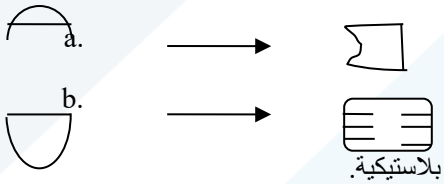
B سيكون الترابط هش، أجبرنا المادة على تغيير شكلها ولكن ليس على تشكيل روابط، وبالتالي ستحافظ على وحدة المضغوطة ولكن بشكل ضعيف جداً.

A و C سيعانيان إما من a أو b

عندما تنكسر المضغوطة يوجد شكلان

ابتعاد الرأس Capping

تصفح Lamination




لذلك إذا كانت المواد الإستيكية فيجب إضافة سواغات بلاستيكية.

* قدرة المادة الدوائية على أن تلتصق على مكبس آلة الضغط Punch filming propensity أو الميل لتشكيل فلم على المكبس، فالمادة يجب ألا تكون قابلة للالتصاق به.

لفحص هذه الخاصية: يدهن سطح المكبس بمحلّ قادر على الاستخلاص مثل الميتانول ويحدد محتوى المادة الدوائية، فإذا كانت المادة قابلة للدبق A= B > C

تتعلق هذه الخاصة بسطح المضغوطة، وعندها إما نزيد كمية المزلق إلى 2% (غير مرغوب بها كون المزلق يزيد من زمن التفتت) أو نزيد كمية السواغات بالنسبة للمادة الدوائية.

**مثلاً:** إذا كان ملح الدواء (الصودي مثلاً) هو الذي يلتصق نستبدله بملح آخر للدواء (البوتاسي مثلاً).

---

**انتهت المحاضرة**

# Preformulation

## (الصياغة الأولية، مرحلة ما قبل الصياغة)

## 5- درجة الانصهار

## Melting point MP

تعرف درجة الانصهار (أو درجة التجمد) لمادة صلبة نقية بأنها درجة الحرارة التي تتواجد عندها كل من المادة الصلبة النقية والمادة السائلة النقية بشكل متوازن.

يمكن للمواد الصلبة ذات درجات الانصهار المنخفضة ان تصبح طرية خلال العمليات التي تولد الحرارة مثل تصغير الأبعاد والضغط.... كما يمكن لدرجة الانصهار (أو مجال درجة الانصهار) أن يستعمل ككاشف للنقاوة (تتميز المادة النقية بنقطة انصهار حادة). فإذا كان هناك تغير في هذه القمة أو ظهرت قمة عند درجة حرارة مختلفة فيمكن أن يكون هذا دليلاً على عدم نقاوة الدواء.

كلما كانت الروابط أقوى بين جزيئات أو ذرات المادة كلما ارتفعت درجة الانصهار فمثلاً ترتفع درجة انصهار NaCl إلى 801م وذلك لقوة الروابط الشاردية بينما تنخفض درجة الانصهار إلى 52م في شمع البارافين الحاوي على روابط فاندرفالس وإلى 0م في الثلج الحاوي على روابط هيدروجينية بين جزيئات الماء.

إن إضافة مركب ثاني إلى المركب الأصلي النقي سيخفض من درجة انصهار المركب الأصلي ويتناسب هذا الانخفاض مع النسبة المولية للمركب الثاني المضاف. وعندما يضاف مركب ثاني إلى مركب أول له درجة انصهار (أو حرارة انصهار) منخفضة سيكون عناك انخفاض كبير في درجة الانصهار. وعلى العكس ستبدي المواد النقية ذات درجات الانصهار العالية اختلافاً بسيطاً في درجة الانصهار إذا أضيف إليها مركب ثاني.

**قياس درجة الانصهار**

1- الانصهار الشعري Capillary melting

يتم في أنبوب شعري. يعطي فكرة عن مجال الانصهار ومن الصعب تحديد درجة انصهار محددة وبدقة.

2- Hot stage microscopy

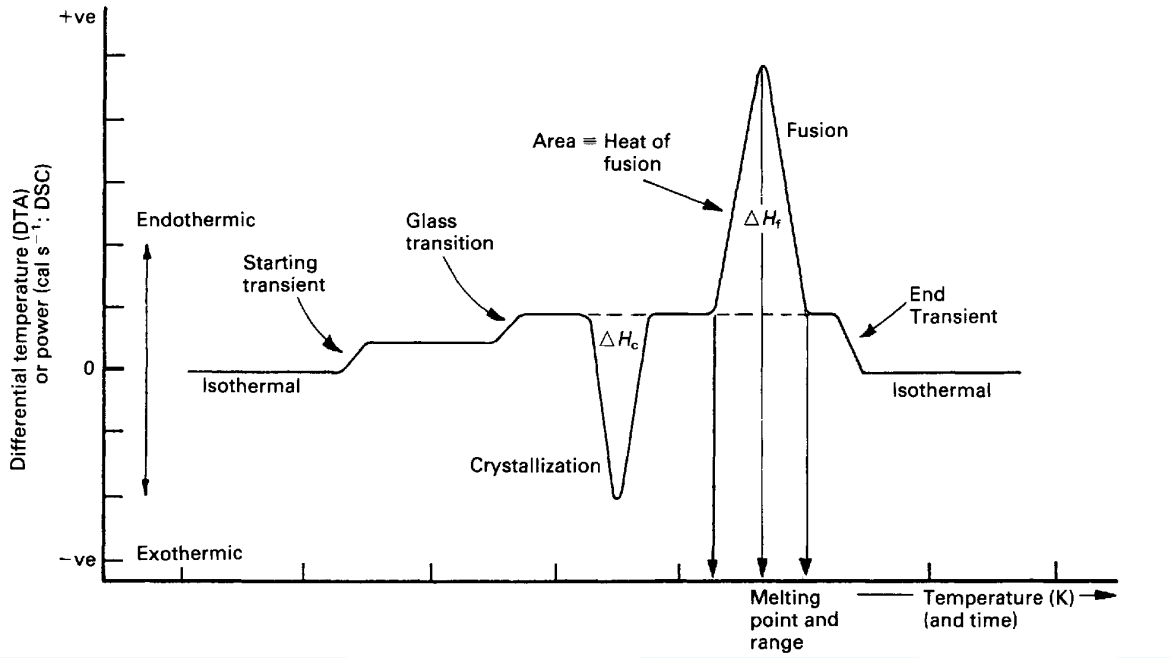
يعبر عن الملاحظة العيانية للانصهار تحت مجهر مزود بصفيحة قابلة للتسخين. يمكن ضبط معدل التسخين عند ثلاثة مستويات (بدء انصهار, 50% انصهار, تمام الانصهار) حيث يمكن ملاحظة الانصهار وذلك بسبب التكبير العالي وتكون القيم أكثر دقة.

3- التحليل الحراري التفاضلي DTA والمسعر المسحي التفاضلي DSC

وهنا يكون حجم العينة صغيراً من رتبة 2-5ملغ. يقيس الـ DTA فرق درجات الحرارة بين العينة ومرجعي مع تغير درجة الحرارة أو الزمن عند التسخين بمعدل ثابت.

يشبه الـ DSC الـ DTA ولكن الآلة تقيس كمية الطاقة المطلوبة للمحافظة على العينة بنفس درجة حرارة المرجعي (أي أنها تقيس أنتالبية أو المحتوى الحراري للتحول). عندما لايكون هناك تغير فيزيائي أو كيميائي في العينة فلن يحدث تغير في درجة الحرارة ولا

في امتصاص الطاقة للمحافظة على الـ Isotherm. ولكن إذا حدث تحول في الأطوار فسيلاحظ في المخطط إشارة كهربائية جديدة. إن التحولات البلورية والانصهار والتبخر والتصعيد هي تحولات في المادة ويمكن تحديدها على المخطط الحراري (الشكل 1).




**الشكل 1: مخطط حراري ناتج عن DSC**

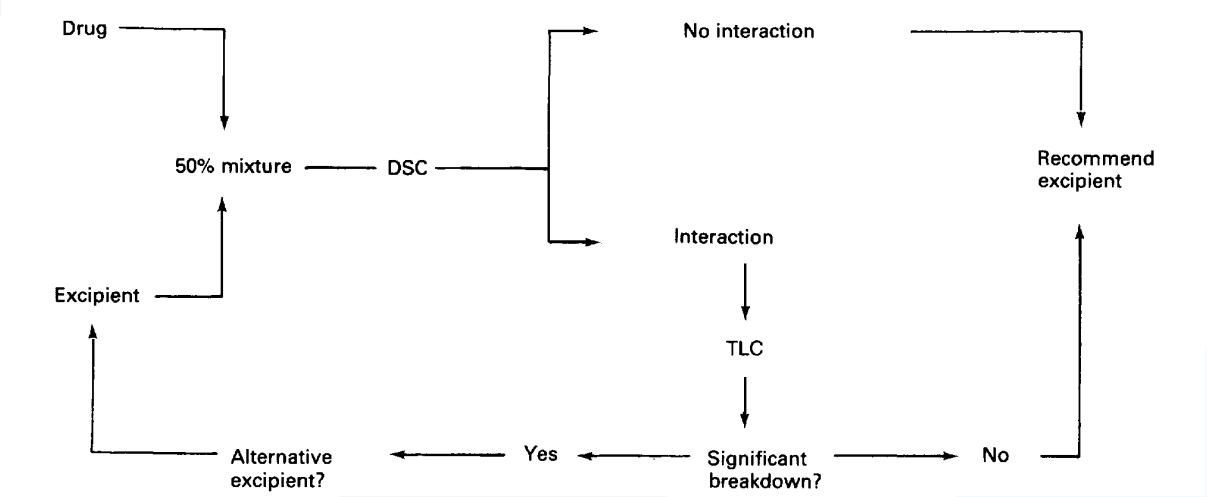
إن القضية الهامة في مرحلة ماقبل الصياغة هي تعدد الشكل وإن قياس درجة الانصهار وتغير حالات المادة الأخرى هو الوسيلة التشخيصية الاولي ويمكن تأكيدها بالأشعة تحت الحمراء IR وبانعراج الأشعة X.

## 6- التوافق مع السواغات Excipients compatability

تعتمد الصياغة الناجحة لشكل صيدلاني صلب ثابت وفعال على اختيار ناجح للسواغات المختارة لتسهيل الاستخدام وتأممين التحرر المطلوب (وبالتالي التوافر الحيوي المناسب) وتأمين الثباتية.

يمكن ان يستخدم التحليل الحراري لتقصي وللتنبؤ بأي تداخلات فيزيوكيميائية بين المكونات في الصيغة الصيدلانية ويمكن أن تطبق لاختيار سواغات متوافقة مناسبة.

الطريقة: انظر الشكل 2: (يستخدم 5ملغ مادة دوائية).




**الشكل 2: مخطط تحديد التوافق الكيميائي باستخدام DSC والتأكيد باستخدام TLC**

تكون الخواص الحرارية الناتجة عن المزيج محصلة للخواص الحرارية لكل مكون ويمكن مقارنة المخطط الحراري الناتج بالمخطط الحراري لكل مكون.

إذا حدث تغير في MP أو شكل القمة أو مساحة القمة و/أو شكل التحول: يكون ذلك دليلاً على حدوث تداخل Interaction وإذا لم يحدث تغيير (أو حدث حراري جديد) فهذا دليل على عدم حدوث تداخل.

إذا كانت هناك تداخلات كيميائية فسوف تظهر قمم جديدة أو توسع أو تطاول كبيرين في المخططين Endothermic أو Exothermic. وهنا لا يكون هناك توافق ويجب تجنب هذا السواغ وإذا تم الشك بهذا التداخل ولكن التغير الحراري كان صغيراً فيجب عنها تأكيد عدم التوافق بالـ TLC.

الطريقة المعتمدة عند الانتقال إلى TLC:

50% دواء + سواغ: يخزن عند 50م لمدة 7 أيام أو عند 37م لمدة 14 يوماً في أنابيب اختبار زجاجية ويجب تفسير النتائج بدقة. مثلاً شمعات Mg غير متوافق مع كثير من المواد الدوائية ولكن التركيز القليل المستخدم 0.5-1% فلا يحدث عدم التوافق هذا مشكلة عملياً عند التخزين لفترة طويلة.

## 6- الاسترطابية

## Hygroscopicity

أكثر المواد الدوائية تخسر أو تمتص رطوبة أو لا تتأثر حسب RH (الرطوبة النسبية). إن المواد التي لا تتأثر بالرطوبة تسمى nonhygroscopic، بينما تلك التي تكون في توازن حركي مع الماء في الجو تسمى hygroscopic. إن RH تختلف حسب الطقس وحسب درجة الحرارة الهواء وهذا ما يؤدي إلى اختلافات في RH وبالتالي تؤثر على الدواء والسواغات غير المحميين (وكذلك اختلافات الرطوبة النسبية الموجودة بين الليل والنهار) ولذلك يجب أن يخفف مستوى الرطوبة في الهواء (صيدلانياً) لأقل من 50% والمواد الـ hygroscopic كثيراً مثل الفوارة التي تخزن وتحفظ برطوبة نسبية تحت 40%.

إن الأقراص والمضغوطات يجب أن تكون محبة للماء لتسهيل الترطيب والتبليل وعملية التفتت وذوبان الدواء. كما يجب أن تكون hygroscopic بشكل متوازن حتى نضمن الثبات الفيزيائي والكيميائي في الظروف المناخية المعقولة. إن التعليب والتغليف الجيدين يمكن أن يساهما في زيادة الحماية من الرطوبة (العبوات الزجاجية، Blister, والمواد المجففة) وإن مرحلة ما قبل الصياغة تعتبر هامة للدواء ولمجموعة السواغات لاختيار التعليب الجيد. إن الأملاح (أملاح المواد الفعالة) يجب أن تختار بألا تكون hygroscopic ويجب أن يكون امتصاص المواد < 0.5% ماء في < 95% RH.

## 7- انسيابية المساحيق

## Powder flow

بشكل عام تعتبر المساحيق بأنها مكونة من جسيمات ذات تركيب كيميائي واحد أو مختلف ولها أقطار مكافئة اقل من 1000 ميكرون. كذلك أيضاً يستخدم تعبير المسحوق لوصف مجموعة الجسيمات المتجمعة بشكل حثيرات والتي يكون لها أبعاد أكبر من 1000 ميكرون. صيدلانيا يكون الاستخدام الأكثر شيوعا للمساحيق هو تصنيع المضغوطات والكبسولات حيث لإنتاج جيد من هذه الأشكال يلعب كل من مزج المساحيق وقابلية انضغاطها وانسيابها دورا مهماً.

**بعض أهداف إنتاج مساحيق صيدلانية حرة الانسياب**

1- تغذية موحدة إلى اقماع التغذية أو آلات تعبئة الكبسولات مما يؤدي لتعبئة منتظمة وبالتالي تجانس الوزن
2- تعبئة منتظمة لحجر الضغط أو مزج جرعات الكبسولات مما يحقق تجانس الوزن ويجعل المضغوطات تتمتع بخواص فيزيوكيميائية قوية
3- إذا لم تكن المساحيق منسابة بشكل جيد فان الهواء يتوضع ضمنها مما يؤدي أثناء الضغط السريع إلى تفلع المضغوطات (انفصال الرأس Capping أو تصفح Lamination)
4- إذا احتوى مزيج المساحيق على أجزاء ناعمة جدا فان ذلك يزيد احتكاك الجسيمات مع جدران حجرة الضغط مسببا مشاكل في التزليق ويزيد من احتمال التلوث المتصالب أثناء نقل المساحيق.

## خصائص الجسيمات Particle properties

### 1- الالتصاق والتماسك Adhesion/Cohesion

أن وجود قوى جزيئية يجعل الجسيمات ذات ميل لتلصق ببعضها أو بسطوح اخرى. يمكن اعتبار التماسك والالتصاق شكلين لنفس الظاهرة: فالتماسك Cohesion يحدث بين سطوح متشابهة (بين جسيمات المسحوق) بينما يحدث الالتصاق adhesion بين سطوح غير متشابهة (بين الجسيمات وجدران القمع مثلاً). تتكون قوى التماسك المتواجدة بين الجسيمات في سرير المسحوق بشكل اساسي من قوى فاندر فالس غير النوعية والضعيفة والتي تزداد كلما نقصت الابعا (زاد السطح) وتتغير بتغير الرطوبة النسبية. هناك قوى بين جزيئية اخرى تتواجد بين الجسيمات والتي يمكن أن تنشا من قوى التوتر السطحي بين طبقات السائل المدمصة على سطح الجسيمات وقوى الكهرباء الساكنة التي تظهر بسبب الشحنات الكهربائية أو الاحتكاك مما يزيد من تقارب الجسيمات ويزيد بذلك من قوى فاندرفالس. يعطي التماسك فكرة عن قوى الاحتكاك الموجودة في سرير المساحيق والتي تمنعها من الانسياب.

**قياس الالتصاق والتماسك**

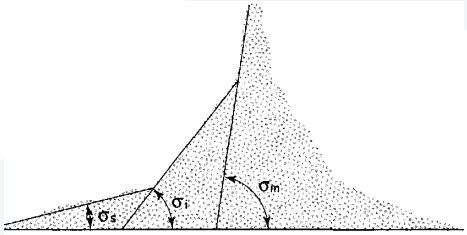
يمكن تحديد قوى الالتصاق والتماسك الموجودة بين زوج مفرد من الجسيمات أو بين جسيمة وسطح اخر وذلك باستخدام قوى تثقيل مناسبة وخاصة تسمح بتزويد قوى كبيرة وقوية كفاية لتفصل السطحين عن بعضهما. الطريقة الأكثر ملاءمة في دراسة انسيابية المسحوق هي توصيف لقوى التماسك والالتصاق في سرير المساحيق ومنها قياس زاوية الراحة.

*زاوية الراحة Angel of repose*

سيتم انزلاق للجسيمة إذا كانت زاوية الميل أو الانحراف كبيرة بحيث تتغلب على قوى الاحتكاك وبالعكس اي جسم متحرك سيتوقف عن الانزلاق إذا زاوية ميله اقل مما هو مطلوب للتغلب على الالتصاق/التماسك. هذه القوى هي المسؤولة عن إعطاء شكل الكومة عندما ينساب المسحوق على سطح ما. في البداية تتكوم الجسيمات حتى تصبح زاوية اقتراب الجسيمات التالية كبيرة كفاية لان تتغلب على الاحتكاك وعندها يحدث تشقق وتتدحرج الجسيمات فوق بعضها البعض حتى يحدث توازن بين قوى الجاذبية والقوى بين الجزيئية. وبالتالي تتشكل كومة تشكل جوانبها زاوية مع الأفق تسمى زاوية الراحة والتي تصف بشكل دقيق الاحتكاك أو التماسك بين الجسيمات.

تكون قيمة زاوية الراحة كبيرة إذا كانت قوى التماسك كبيرة بين الجسيمات وتكون صغيرة إذا كان المسحوق غير متماسك.

إذا كان المسحوق متماسكا فان الكومة يمكن أن توصف بأكثر من زاوية راحة (الشكل 1). ففي البداية يعطي التماسك بين الجسيمات كومة بشكل مخروط ضيق ولكن مع إضافة المزيد من المسحوق تنهار فجأة هذه الكومة الطويلة سامحة للهواء بالدخول بين الجسيمات فيتميع سرير المسحوق جزئياً مما يجعله أكثر على القدرة على الحركة. تحوي الكومة في هذه الحالة على زاويتي راحة: كبيرة وصغيرة. الكبيرة المتبقية من الكومة الأولى وزاوية صغيرة متشكلة من انهيار المسحوق من الكومة الأولى. للتخلص من هذه المشكلة, تحدد زوايا الراحة باستخدام تراكيز مختلفة للمسحوق عالي التماسك ضمن مسحوق آخر غير متماسك . تخطط زوايا الراحة الناتجة بدلالة تركيز المساحيق فينتج مستقيم وعند تمديده إلى النقطة الموافقة لـ 100% اي التركيز 100 % من المسحوق المتماسك تحسب زاوية الراحة لهذا المسحوق.




**الشكل 1: زوايا الراحة المتشكلة عند انسياب مسحوق متماسك**

## 2- خصائص الجسيمات والانسياب الكبير

في وضع الراحة يكون هناك توازن بين قوى التماسك التي تمنع الانسياب والقوى المسببة للانسياب. يمكن تعديل بعض هذه القوى والتحكم بها بواسطة عوامل خارجية ذات علاقة بخصائص الجسيمات.

*تأثير أبعاد الجسيمات Particle size*

بما أن التماسك والالتصاق هي ظواهر تحدث على السطح لذلك فان حجم الجسيمات سيؤثر على انسيابية المسحوق. بشكل عام الجسيمات الصغيرة والناعمة ذات السطح الكبير جدا بالنسبة للوزن تكون أكثر تماسكا بالمقارنة مع الجسيمات الأكبر والأخشن والتي تتأثر بشكل رئيسي بالجاذبية. الجسيمات ذوات الأبعاد الأكبر من 250 ميكرون تكون عادة منسابة بشكل حر ولكن إذا نقصت الأبعاد لأقل من 100 ميكرون يصبح المسحوق متماسكا ويبدي مشاكل في الانسياب. المساحيق ذات الأبعاد الأصغر من 10 ميكرون تكون عادة متماسكة بشدة ومقاومة للانسياب بتأثير الثقالة إلا إذا تجمعت بشكل Agglomerations.

*تأثير شكل الجسيمات particle shape*

الجسيمات ذوات الأبعاد المتماثلة ولكن الأشكال المختلفة يمكن أن تتغير خصائصها الانسيابية بسبب الاختلافات في مساحات التماس بين الجسيمات. مثلا الجسيمات ذات الشكل الكروي تملك سطوح تماس صغيرة فيما بينها وبالتالي فان انسيابها جيد ويمكن أن يكون مثاليا بينما الجسيمات التي تكون بشكل رقائق أو ذات شكل متشعب فإنها تملك نسبة سطح إلى حجم كبيرة جداً وبالتالي تبدي خصائص انسياب سيئة.

*تأثير كثافة الجسيمات Density particles*

بما أن الجسيمات تنساب عادة بتأثير الثقالة فان الجسيمات الكثيفة تكون اقل تماسكا من الجسيمات الأقل كثافة والتي تملك نفس الحجم والمظهر.

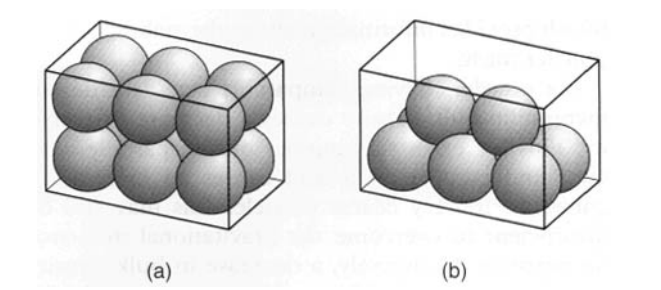
## 3- التعبئة الهندسية Packing geometry

يمكن أن تتوضع الجسيمات في حجم ما من الفراغ لتشكيل سرير المساحيق والذي يكون في توازن ساكن ناتج عن قوة الثقالة وقوى التماسك والالتصاق. بتعريض هذا السرير لهز خفيف يمكن أن تتحرك هذه الجسيمات لذلك إذا أوقف الهز فان السرير يعود إلى وضع توازن ساكن مرة ثانية ولكن يشغل حجماً فراغياً مختلفاً عما قبل.

ينشا أو ينتج هذا التغير في الحجم الظاهري عن اعادة ترتيب في كيفية تعبئة الجسيمات الهندسية وينتج عن اعادة الترتيب الهندسية هذه تحول الجسيمات من جسيمات مرتبة ومنظمة بشكل قليل إلى جسيمات مرتبة بشكل كبير ويزداد التماسك وهذا يعني أن المساحيق المرتبة بشكل كبير تتطلب قوى اعلى لكي تنساب بالمقارنة مع الجسيمات المرتبة بشكل خفيف لنفس المسحوق.

**توصيف التعبئة الهندسية باستخدام المسامية والكثافة الظاهرية**

يمكن أن تتوضع جسيمات كروية ذات أبعاد موحدة في توضعات هندسية فراغية مختلفة (الشكل 2). عندما تشكل هذه الجسيمات ترتيبا بشكل مكعب تصبح مرتبة بشكل خفيف وتحتوي على مسامية بحدود 48%, من الجهة الاخرى عندما تتوضع هذه الجسيمات بشكل موشوري فإنها تترتب بشكل مكثف مع مسامية بحدود 26.%.




**الشكل 2: توضعات هندسية مختلفة لجسيمات كروية (a: توضع مكعبي, b: توضع بشكل موشوري)**

ترتبط المسامية المستخدمة لوصف التعبئة الهندسية مع الكثافة الظاهرية للمسحوق $\rho_B$. ان الكثافة الظاهرية هي خاصية للمسحوق أكثر من انها خاصة بالجسيمات وتعطى بالنسبة بين الكتلة والحجم الذي تشغله هذه الكتلة من المسحوق حسب العلاقة: $\rho_B = \frac{M}{V}$ (كغ/ م$^3$)

تكون الكثافة الظاهرية للمسحوق اصغر من الكثافة الحقيقية للجسيمات المكونة للمسحوق وذلك لان المسحوق يحوي على مسامات وفراغات بين الجسيمات وهذا يعني أن المساحيق التي تملك كثافة حقيقية واحدة يمكن أن يكون لها عدة كثافات ظاهرية وهذا يعتمد على توضع الجسيمات وعلى مسامية سرير المسحوق.

لاترتبط زيادة قيم الكثافة الظاهرية فقط مع تعبئة هندسية منتظمة للجسيمات ومع مسامية منخفضة وانما ترتبط أيضاً بالكثافة الحقيقية ويكون لدينا: $K=\frac{\text{الكثافةالظاهرية}}{\text{الكثافةالحقيقية}}$

حيث K نسبة التعبئة أو نسبة محتوى الصلب فمثلا تكون K العائدة لكريات كثيفة معباة عشوائيا تقريبا 0.63, بينما تكون لأقراص كثيفة مرتبة بشكل عشوائي ايضا مساوية إلى 0.83.

أن استخدام المسامية كوسيلة لتوصيف التوضعات الفراغية يمكن أن تكون احيانا مشوشة ولاتعكس الحقيقة كما في المثال التالي: يمكن أن تعتبر البلورات المكعبة موحدة الإبعاد انها متوضعة بشكل مرتب خفيف مع مسامية 20% حيث انها إذا كانت مرتبة بشكل كبير تكون المسامية مساوية إلى 0%, بينما البلورات الكروية المكونة للمسحوق وذات المسامية 30% يمكن اعتبارها انها مرتبة بشكل كبير حيث أن المسامية =26% إذا كانت هذه الجسيمات الكروية متوضعة بشكلها المرتب المثالي. يظهر من هذا المثال أن المسحوق ذا المسامية الاعلى يكون مرتبا أكثر من المسحوق ذي المسامية الأقل.

**العوامل المؤثرة على التوضع الهندسي للجسيمات**

1- أبعاد الجسيمات وتوزع الأبعاد: في مسحوق غير متجانس الابعاد, يمكن أن تملا الفراغات الموجودة بين الجسيمات الكبيرة جسيمات ناعمة مما يؤدي إلى توضع منتظم هندسي وتقترب بذلك الجسيمات من بعضها وتعطي تماسكا اكبر

2- شكل الجسيمات وتركيبها: لها تأثير خفيف على مسامية سرير المسحوق حيث أن الاقواس أو الجسور المتشكلة يمكن أن تتشكل بين الجسيمات غير المنتظمة. أن ميل الجسيمات غير المنتظمة لتعطي بنى مفتوحة حاوية على أقواس يقود إلى اختلافات كبيرة في المسامية في مناطق الانتظام وعدم الانتظام وذلك بالمقارنة مع الجسيمات ذات الشكل المنتظم

3- خواص السطح: يمكن أن تزيد القوى الكهربائية الساكنة من التجاذبات بين الجسيمات مما ينتج عنه توضع للمسحوق بشكل متراص أكثر وتماسك أكبر

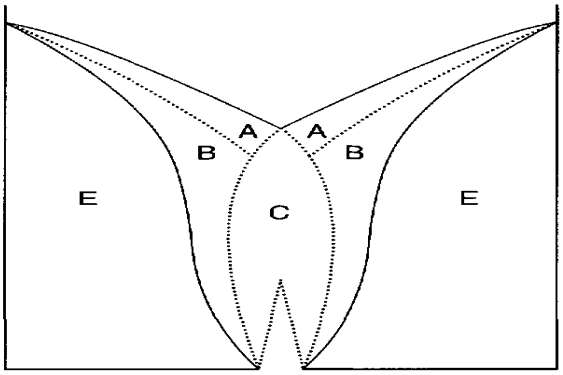
4- شروط العمليات: يمكن أن يؤثر طريقة التعامل مع المسحوق قبل تعريضه للانسياب أو للتعبئة على توضعه الهندسي.

## خصائص العمليات: تصميم القمع Hopper design

### الانسياب خلال ثقب

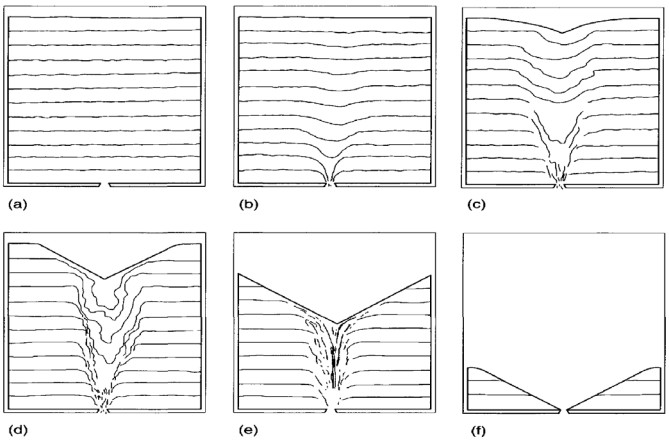
في الصناعة الصيدلانية يستخدم نموذج الانسياب من قمع كما في انسياب الحثيرات والمساحيق من قمع التغذية...ويكتسب هذا الانسياب اهمية خاصة لدوره في إعطاء وحدات متجانسة الوزن لذلك تدرس خواص الجسيمات المنسابة وبشكل كبير. يمكن أن يصمم القمع بشكل وعاء أسطواني طويل حاو على ثقب في الاسفل ويملا بالمسحوق المنساب (الشكل 3):

- فياخذ السطح شكلا افقياً إذا كان الثقب مغلقاً (الشكل a)
- عند فتح الثقب لاتكون هناك حركة لحظية على السطح ولكن الجسيمات الواقعة فوق الثقب تماما تسقط بشكل حر عبره (الشكل b)
- يظهر انخفاض في السطح الاعلى للمسحوق وينتشر باتجاه حواف القمع (الشكل c-d)
- بما أن القمع طويل وليس ضيقا كثيرا فان نموذج الانسياب يظهر بسرعة كما في (الشكل e) والرسم التفصيلي الذي يوضح ذلك في الشكل التالي حيث أن الجسيمات في المنطقة a تتحرك بسرعة فوق الجسيمات المتحركة ببطء في المنطقة b بينما الجسيمات الواقعة في المنطقة e تبقى ثابتة, وهكذا فان الجسيمات في المنطقة a تغذي المنطقة c والتي تتحرك بسرعة عبر الثقب وبالتالي فان الجسيمات في المنطقة b المتحركة ببطء لاتدخل المنطقة c.
- يجتمع تيارا المسحوقين في المنطقتين b و c فوق الثقب حيث تكون الحركة سريعة وتكون الجسيمات اقل كثافة والجسيمات فوق الثقب تكون بحالة انسياب حر تماماً.




**الشكل 3: انسياب مسحوق من ثقب**

يكتسب نموذج الانسياب هذا أهمية خاصة لأنه في المنطقة المتواجدة في القاعدة وعلى الحواف لايحدث انسياب (الشكل 4) مما يؤدي إلى فصل في المساحيق والتي مزجت بشكل متجانس قبل ادخالها إلى القمع.




**الشكل 4: تطور الانسياب عبر ثقب**

**العوامل المؤثرة على معدل الانسياب عبر الثقب**

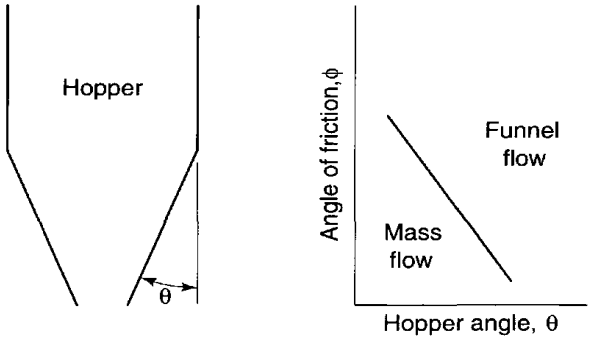
منها عوامل تتعلق بالجسيمات ومنها ماهو متعلق بالعملية

**العوامل المتعلقة بالجسيمات**

1- أبعاد الجسيمات: نوقشت سابقاً

**العوامل المتعلقة بالعملية**

1- قطر الثقب: يتناسب معدل الانسياب مع قطر الثقب $D_0$ حسب العلاقة: معدل الانسياب= $D_0^A$ حيث A ثابت يساوي 2.6 تقريباً. بما أن ارتفاع المسحوق اكبر بكثير من قطر الثقب فالانسياب واقعياً يكون مستقلاً عن ارتفاع المسحوق. وهذه الظاهرة لا تصادف في السوائل عبر ثقب حيث أن انسياب السائل ينخفض مع انخفاض ارتفاع السائل بينما معدل انسياب المساحيق الثابت هو خاصة مفيدة حيث يعني أنه إذا ملئ المسحوق في حجر الضغط أو الكبسولات أو اي وسيلة تعبئة اخرى فانه سيتم استقبال نفس الوزن خلال نفس الوقت.
2- عرض القمع: تختلف قوى القص والشد حسب اختلاف موقع الجسيمات في سرير المسحوق. إذا كانت قوة السرير في نقطة ما في القمع كبيرة بشكل كاف لان تقاوم القوى المؤدية للانسياب فعندها يمكن أن يتشكل قوس. أن الاجهادات التي يتعرض لها قوس متشكل ثابت تتعلق بعرض الوعاء وتختلف باختلاف اقطاره. يجب أن يكون الحد الادنى لعرض القمع كبيرا كفاية لتوليد اجهاد على القوس أكبر من قوة القوس وبالتالي تامين انسياب حر ومتجانس
3- ارتفاع المسحوق: يزداد الضغط تحت السطح الحر العلوي إلى قيمة ثابتة حسب قوى الاحتكاك. ينخفض الضغط مجدداً باتجاه مخرج الثقب إلى قيمة تحت الضغط الجوي النظامي عند الفتحة مسببا سحب الهواء إلى المنطقة القريبة من القاعدة وذلك لتعديل الضغط السلبي وتسمح بذلك بانسياب المسحوق
4- زاوية جدار القمع: تتجمع الجسيمات على شكل مخروطين إلى جانب الفتحة عند القاعدة إذا كان القمع بقاعدة مسطحة. لتجنب هذا ولضمان أن كل المسحوق سينساب يجب أن تكون الجدران ذات زاوية $\theta$ عند الاقتراب من الفتحة. يتم تحديد الزاوية المطلوبة لتامين تفريغ المسحوق بشكل حر بمكون الالتصاق بين الجسيمات والجدار ويعبر عنه بزاوية الاحتكاك الجداري $\Phi$ الخاصة بالجسيمات. المساحيق ذات زاوية الاحتكاك الجداري الصغيرة سيتم افراغها بشكل حر حتى لو كان القمع له ميل قليل بينما المساحيق ذات القيم العالية لزوايا الاحتكاك الجداري ستنساب بشكل سيء حتى لو كان القمع حاداً (الشكل 5) بين هذين الحدين يتم وصف الانسياب بالعلاقة بين الاحتكاك الجداري وزاوية القمع.




**الشكل 5: تأثير زاوية الاحتكاك الجداري وزاوية ميل القمع على الانسياب**

## تحديد مواصفات انسياب المساحيق

هناك طرائق مباشرة واخرى غير مباشرة

**1- الطرائق غير المباشرة**

### زاوية الراحة Angel of repose

تتعلق بالتماسك بين الجسيمات هناك عدة طرائق لتحديدها ويمكن لهذه الطرائق المختلفة أن تعطي قيم مختلفة لنفس المسحوق. كما يمكن لنفس المسحوق أن يعطي قيم زوايا راحة مختلفة وذلك حسب الطريقة التي عولج بها قبل القياس, لذلك تكون زوايا الراحة متغيرة ولاتمثل دائما الانسياب بشروط معينة
المساحيق ذات زاوية الراحة أكبر من 50° سيئة الانسيابية والزوايا الأصغر من 25 ° تكون ذات انسيابية جيدة جداً.

### قياسات الكثافة الظاهرية

تعتمد الكثافة الظاهرية على تعبئة الجسيمات وعلى التغيرات الحاصلة عندما يتماسك المسحوق. للمسحوق المتماسك اقواس أكثر من المسحوق غير المتماسك وبالتالي سيكون مقاوما أكثر على الانسياب وسهولة تماسك المسحوق تعتبر طريقة غير مباشرة لتقييم انسياب المسحوق كمياً.

إذا وضع مسحوق ذو كثافة ظاهرية بدئية $D_0$ (كثافة الحجم الكبير) في وعاء وخضع للربت الميكانيكي فان المسحوق سيصل إلى كثافة نهائية ثابتة نتيجة اعادة التوضع الهندسي الفراغي وهي $D_f$ (كثافة التوازن أو الربت). وجد Hausner أن النسبة $D_f/D_0$ متعلقة بالاحتكاك بين الجسيمات ويمكن أن يستعمل هذا المعامل للتنبؤ بانسيابية المسحوق. وجد أن المساحيق ذات الاحتكاك الضعيف بين جسيماته مثل الكريات الكبيرة سيكون لها معامل Hausner قريب من 1.2 والجسيمات الأكثر تماسكاً والاقل انسيابية مثل الرقائق Flakes سيكون لها معامل Hausner اكبر من 1.6.

هناك طريقة اخرى غير مباشرة مطورة من قبل Carr (منسب Carr) حيث أن منسب الانضغاط Compessibility index تعبر بشكل مباشر عن قوة الاقواس والجسور المتشكلة ويحسب كما يلي:

$$\text{الانضغاطية\%} = \frac{Df-D0}{Df}*100$$

والجدول التالي يبين العلاقة بين قابلية الانضغاطية وانسيابية المسحوق.

| % Compressibility range | Flow description |
|---|---|
| 5–15 | Excellent (free-flowing granules) |
| 12–16 | Good (free flowing powdered granules) |
| 18–21 | Fair (powdered granules) |
| 23–28 | Poor (very fluid powders) |
| 28–35 | Poor (fluid cohesive powders) |
| 35–38 | Very poor (fluid cohesive powders) |
| >40 | Extremely poor (cohesive powders) |

**2- الطرائق المباشرة**

**معدل انسياب المسحوق من القمع**

يغلق القمع من الاسفل ويملأ القمع بالمسحوق ثم يزال ما اغلق القمع ويسجل الوقت اللازم لتفريغ المسحوق كاملاً. بتقسيم كتلة المسحوق على وقت التفريغ يتم الحصول على معدل الانسياب والذي يستخدم كمقارنة كمية بين مساحيق مختلفة.

## تحسين انسيابية المساحيق

1- تعديل أبعاد الجسيمات وتوزع هذه الإبعاد: بما أن الجسيمات ذات الابعاد الكبيرة ذات انسياب أفضل من الصغيرة لذلك ليس من المفيد استعمال مساحيق ناعمة أكثر من المطلوب. يلعب توزع الابعاد دوراً ويتم ذلك بالتخلص من الجسيمات الصغيرة وزيادة نسبة الجسيمات ذات الابعاد الكبيرة كما يحدث خلال التحثير

2- تعديلات في شكل أو بنية الجسيمات: تكون الجسيمات الكروية ذات انسياب أفضل من الجسيمات غير المنتظمة لذلك يستعمل التجفيف بالإرذاذ Spray drying لإنتاج سواغات ذات جسيمات قريبة من الشكل الكروي مثل اللاكتوز المجفف بالإرذاذ. تلعب البنية دوراً كذلك, فالجسيمات ذات السطوح الخشنة ستكون أكثر تماسكاً وارتباطاً من الجسيمات الملساء. يمكن التحكم بالشكل وبالبنية بعملية البلورة

3- تعديل قوى السطح: يمكن أن يحسن خفض القوى الكهربائية الساكنة من انسيابية المسحوق وذلك بتغيير شروط العملية وذلك بإنقاص مناطق التماس. فمثلا عند صب مسحوق فان قنوات تجتمع على شكل انابيب تحت الضغط فيجب عندها تقليل سرعة وطول الطرق. يمكن تقليل الشحنات على الاوعية وذلك بتأريضها. كذلك يلعب محتوى الرطوبة دورا هما حيث أن افلام الرطوبة المدمصة تميل لان تزيد الكثافة الظاهرية وتنقص المسامية وإذا كانت الرطوبة زائدة يجب تجفيف المساحيق وإذا كانت المساحيق ماصة للرطوبة hygroscopic يجب أن تخزن وتعالج في شروط قليلة الرطوبة.

4- إضافة مواد للصياغة (منشطات انسيابية): تسمى منشطات الانسيابية صيدلانيا بمحسنات الانسيابية Glidants ولبعضها وظائف مزلقة ومضادة التصاق. تحسن هذه المحسنات الانسيابية بإنقاص الالتصاق والتماسك. من محسنات الانسيابية المستعملة: التالك, النشاء وشمعات المغنزيوم والتي تمارس عملها بإنقاص القوى الكهربائية الساكنة. وهناك محسن انسيابية بمساحة سطح كبيرة وهو اوكسيد السيليكون الغرويدي الذي ينقص الكثافة الظاهرية للمساحيق المتماسكة بشكل كبير. عندما لاتنساب المساحيق نتيجة احتوائها على رطوبة يمكن أن يضاف اوكسيد المغنزيوم الذي يستخدم كمحسن انسيابية فهو يقوم بإحداث اضطراب في استمرارية الفلم المتشكل من الرطوبة حول الجسيمات الرطبة. كما يمكن استخدام مساحيق معالجة بالسيليكون مثل التالك أو كربونات الصوديوم الملبسين بالسيليكون وهذا يكون مفيداً في تحسين انسيابية المساحيق الرطبة أو الماصة للرطوبة.

5- تعديلات في عملية قياس الانسيابية:

- استعمال اقماع هزازة ميكانيكياً
- استعمال مغذيات قوة وذلك باستعمال حواجز هزازة في قاعدة القمع كما في تصنيع المضغوطات

**ملاحظة هامة:** من الصعب في الصيدلة إجراء تعديل في عملية ما دون التأثير في عملية أخرى. فمثلا زيادة حركة الجسيمات ستكون مفيدة لتحسين الانسيابية ولكنها تزيد من الفصل في المساحيق وبالتالي فان تحسين الانسيابية الذي يكون هدفه الوصول إلى تجانس الوزن سيقود إلى عدم تجانس محتوى نتيجة الفصل.

---

**انتهت المحاضرة**