



## مقرر تكنولوجيا صيدلية 2



جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

## الأشكال ذات التحرر المسرّع

### Accelerated release dosage forms

#### 1. مقدمة:

تُعتبر الأشكال الصيدلانية الصلبة من مضغوطات أو كبسولات من أكثر الأشكال رواجاً. لكن يعاني حوالي 25% من الناس كالأطفال والمسنون وبعض المرضى صعوبة في البلع. علاوة على ذلك يصعب الحصول على الماء في بعض الأحيان كحالات السفر أو ظروف العمل الصعبة

من جهة أخرى تُظهر العديد من المواد الفعالة بعد الاستخدام الفموي توافراً حيوياً سيئاً. يعود هذا إلى سوء الامتصاص أو إلى تأثير العبور الأول حيث يتم استقلاب المادة الفعالة بعبورها الكبد وقد تصبح في بعض الأحيان غير فعالة. مما سبق تظهر أهمية تطوير شكل صيدلاني يتفكك خلال ثوان في الفم دون الحاجة إلى أي سائل إضافي محرراً بذلك المادة الفعالة بشكل سريع.

تم تطوير هذا الشكل للمرة الأولى عام 1986 من قبل شركة شيرر Scherer-UK تحت التقنية المعروفة باسم تقنية زيدس (zydis). ومنذ ذلك الوقت تتوالى براءات الاختراع لتطوير صيغ أو طرق تصنيع مختلفة لهذه الأقراص مما يبرر وجود الاختصارات والرموز المختلفة لها، فعلى سبيل المثال: /FDDF/ الشكل الصيدلاني المُجفّد أو سريع الانحلال (Freeze dried dosage form or fast dissolve dosage form), /FMT/: أقراص سريعة الذوبان (Fast melt tablets), /ODT/ أقراص سريعة التفكك Orally disintegrating Tablets. يوجد حالياً ما يزيد على 200 مستحضر مسوّق عالمياً بشكل ODT وقد وصل حجم المبيعات في عام 2010 إلى ما يقارب 8 مليارات دولار.

#### 2. مميزات المضغوطات سريعة التفكك في الفم:

- تحسين مطاوعة المريض حيث تتفكك المضغوطة بسرعة في الفم لتحرر المادة الفعالة في اللعاب دون الحاجة لتناول الماء.
- تحسين التوافر الحيوي للمواد المنحلة حيث يتم الامتصاص في مخاطية الفم مباشرة مما يجنب العبور الكبدي الأول.
- سرعة تحرر المادة الدوائية وبالتالي سرعة في الامتصاص مقارنة بالمضغوطات التقليدية.
- إطالة مدة براءة الاختراع للشركات المُصنعة الأم من خلال تقديم شكل صيدلي جديد للمادة الفعالة.

#### 3. أهم طرائق تحضير المضغوطات سريعة التفكك في الفم:

يمكن تقسيم طرق التحضير إلى ثلاث طرائق رئيسة وهي: التجفيد Freeze drying (تقنية Zydis®), تقنية Lycos® (تقنية Quicksolv®), الضغط المباشر Direct compression, القولية Molding

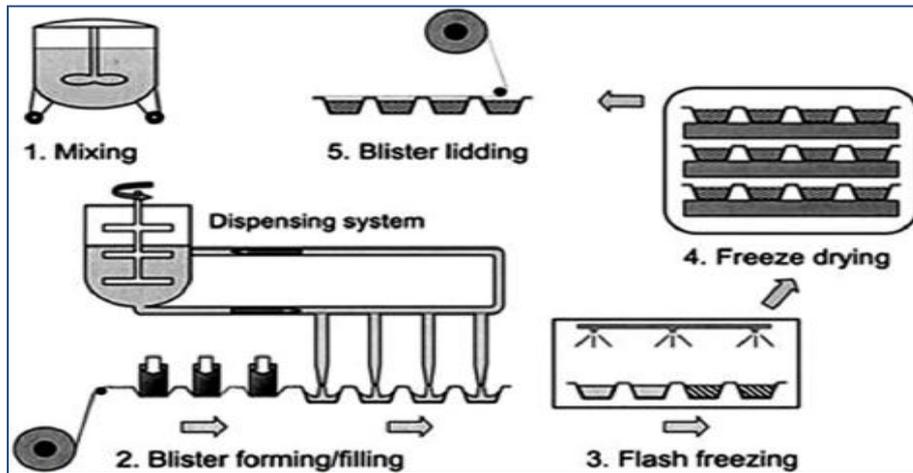
### 3.1.1:التجفيد Freeze drying

على الرغم من أنّ العديد من المراجع تصنّف الأقراص المجفّدة على أنها صنف من أصناف الأقراص سريعة التفكك في الفم إلا أنّ دستور الأدوية الأوروبي في الملحق الثامن عام 2010 اعتبرها صنفاً مستقلاً وجاءت تحت تسمية Oral Lyophilisates حيث عرّفها بأنها: محضرات صلبة معدة لتتبعثر أو تنحل إما مباشرة في الفم أو في الماء قبل الاستخدام وتكون محضرة بالتجفيد. تتميز هذه المستحضرات عن بقية الأشكال الأخرى بالمسامية العالية وسرعة التبعثر التي تصل إلى 3 ثوانٍ إلا أنها هشة جداً وحساسة للرطوبة مما يتطلب تعبئتها في أنواع خاصة من البليستر (Blister) إضافة إلى التكلفة المرتفعة.

#### 3.1.1.1:تقنية Zydys®

عُرفت وفق براءة الاختراع المقدّمة من قبل Gregory و Yarwood . تعتمد طريقة التحضير هنا على تجفيد محلول مكون من المادة الفعالة ومن مادة مكونة للقالب منحلة بشكل جيد بالماء. بالتالي تكون سرعة تحرر المادة الفعالة متعلقة بسرعة ذوبان القالب والمساحة النوعية للسطح. من أهم السواغات المستخدمة لتشكيل القالب وإعطاء البنية الأمورفية السهلة الانحلال بالماء نذكر الجيلاتين والألجينات, كما تستخدم بعض السواغات البلورية كالمانيتول لتحسين قساوة الأقراص وإعطائها شكلاً أنيقاً.

تتلخص طريقة التحضير الموضحة (بالشكل 1) بتوزيع محلول أو معلق المادة الفعالة المائي في البليستر الذي يمرر لاحقاً ضمن أنفاق مبردة بالأزوت السائل لتجميد المحلول. تنقل البليستر بعدها إلى المجفدة للتخلص من الماء بالتصعد (Sublimation) مما يمكن الحصول على مستحضر عالي المسامية. يستخدم الضغط لختم الشريحة العلوية من ورق البليستر مع القسم السفلي. ويوضح جدول 1 بعض الأمثلة المحضرة بهذه التقنية مع العلم أن الفائدة في معظم هذه الحالات تقتصر على تحسين مطاوعة المريض باستثناء Zelapar® الذي أظهر تحسناً ملحوظاً في التوافر الحيوي.



شكل 1: مراحل تحضير الجفادات الفموية وفق تقنية Zydys®

year	company	Active ingredient	Trade name
1986	Wyeth	Lorazepam	Temsta®
1992	Pfizer	Piroxicam	Feldene®
1998	Elan	Selegilin	Zelapar®
2000	Eli Lilly	Olanzapine	Zyprexa®

جدول 1: بعض المستحضرات المسوقة والمحضرة وفقاً لتقنية Zydis®

### 3.2. الضغط المباشر Direct compression:

تعتبر الطريقة الأسهل تطبيقاً والأوفر اقتصادياً حيث تتيح باستخدام آلات الضغط والتعبئة التقليدية المتوافرة تحضير مضغوطات سريعة التفكك. تعتمد آلية تحسين سرعة الانحلال بشكل أساسي على استخدام سواغات مناسبة كالمفككات الفائقة super disintegrants أو المزائج الفوارة. من السواغات المسوقة عالمياً والمستخدمه بكثرة في تحضير هذا النمط من المضغوطات نذكر Ludiflash® (مزيج من المانيتول, كروس بوفيدون , بولي فينيل أسيتات), Pharmaburst® (مزيج من المانيتول وسواغات أخرى محضرة بالتجفيف بالإرذاذ).

تتميز المضغوطات الناتجة عن هذه الطريقة بأنها ذات مقاومة ميكانيكية جيدة إلا أن زمن التفكك يعتبر أطول بالمقارنة مع المضغوطات المحضرة بالطرق الأخرى.

### 3.3. القولية Molding:

تعتمد هذه التقنية في تحضير المضغوطات على ترطيب مزيج من المساحيق باستخدام محل مناسب كالماء والإيثانول ثم ضغطها ضمن قوالب لتشكيل كتل رطبة تجفف لاحقاً بالهواء. يكون الضغط المستخدم أقل بكثير من الضغط المطبق عادة لتحضير المضغوطات التقليدية, مما يمنح المضغوطات بنية مسامية ويساعد بدوره على تحسين الانحلال وسرعة التحرر. كما وتعتبر طريقة أسهل تطبيقاً من التجفيد إلا أن المقاومة الميكانيكية الضعيفة لهذه المضغوطات تعتبر مشكلة هامة لا يمكن تجاهلها.

## الأشكال الجرعية مُعدّلة التحرر

### Modified Release dosage forms (MR)

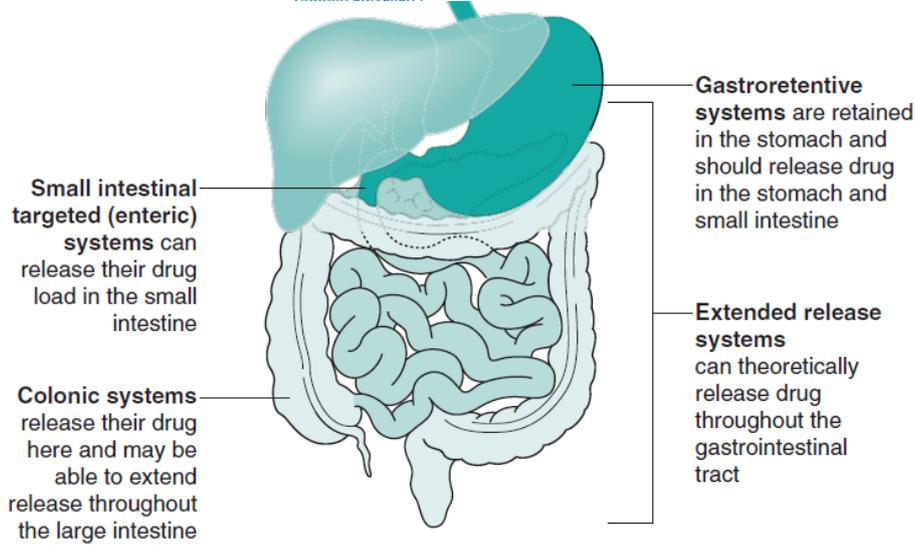
يعتبر إيتاء الدواء فمويًا من أكثر طرق الإيتاء انتشاراً حيث يشكل ما يقارب 70% من الأشكال الصيدلانية. إن معظم الأشكال التي درست سابقاً هي أشكال تقليدية Conventional dosage forms ذوبانها يحدث مباشرة (تحرر آني immediate release) بدون تعديل على التحرر. لكن يوجد العديد من الحالات التي لا يتوجب فيها التحرر السريع وإنما يكون إيتاء التحرر أو تغيير موقعه مطلوباً. يطلق اسم الأشكال المعدلة التحرر على الأشكال (مضغوطة, كبسولة, كريات...) التي تحرر الدواء للوصول إلى أهداف محددة مثل:

- 1- معدل محدد مرغوب
- 2- وقت زمني محدد مسبقاً
- 3- مكان محدد في الجهاز الهضمي

إن الأشكال الصيدلانية الفموية معدلة التحرر هو مصطلح واسع يضم عدة مقاربات وبشكل مختصر نذكر:

- **أشكال ذات تحرر مؤجل Delayed release:** لها فعل علاجي مساو للفعل التي تبديه الأشكال التقليدية لكن تحرر الدواء بشكل متأخر مقارنة معها ( يوجد فترة كمون طويلة بين تناول المريض للدواء وبين ظهور الدواء في الدم). يعتبر النمط الهديفي Site-specific targeting نمطاً من الأشكال المؤجلة التحرر.. قد تحتوي هذه الأشكال على جرعة هجومية يظهر تأثيرها بشكل سريع.
  - **الأشكال المقاومة للعصارة الهضمية: Gastro-resistant dosage forms** معدة لتأخير التحرر وتحرر الدواء في أوساط ذات درجات حموضة محددة. الشكل الشائع منها هو الذي يجنب تحرر الدواء في المعدة وتعرف أيضاً باسم المعوية enteric dosage:
  - **أشكال ذات تحرر مستديم Extended release** تسمح بتقليل تكرار الجرعة مقارنة بالأشكال التقليدية (مستوى الدواء في الدم يبقى ثابتاً لفترة طويلة) وتعرف أيضاً باسم بالتحرر المطول prolonged-release و sustained-release
- كما تعرف أيضاً باسم المضبوطة التحرر controlled-release مع العلم أن بعض المراجع تشير إلى التحرر المضبوط عندما يكون التحرر من الرتبة صفر والتي تستعمل في الحالات السريرية الضرورية التي تتطلب ثبات التركيز الدموي (كحالة خافضات الضغط الشرياني)
- الأشكال الصيدلانية ذات التحرر المستديم التي تبقى في المعدة تسمى المحتبسة gastroretentive

ويبين الشكل أماكن التحرر للأشكال المعدلة التحرر:



The site of release for various oral modified-release drug delivery systems.

## 1. فوائد الجرعة معدلة التحرر:

- إبقاء التراكيز البلاسمية للدواء ضمن النافذة العلاجية: معظم الأدوية المستخدمة تتمتع بزمن تأثير قصير نسبياً حيث تختلف مدة تأثير الأدوية حسب زمن نصف عمرها الحيوي. وكلما كان قصيراً نقص معه زمن تأثير الدواء، هذه الصفة تجبر الطبيب المعالج للمحافظة على تركيز الدواء عند المريض ضمن المجال المؤثر مدة زمنية مقبولة بتكرار تناول جرعات متتالية من المادة الفعالة بفواصل زمنية قصيرة. يعتبر هذا الأمر هاماً وخاصة بالنسبة في حالة الأمراض المزمنة حيث تظهر أعراض الانقطاع عند انخفاض التراكيز تحت الحد العلاجي كما في حالات الربو والإكتئاب. كما يعتبر الحد الأدنى هاماً في معالجة الآلام ما يبرر استخدام المسكنات بشكل مطول التحرر. ومن خلال الحفاظ على التراكيز خلال الليل Maintaining drug levels overnight: يتم تجنب إيقاظ المريض ليلاً لتناول الدواء
- المعالجة الزمنية Chronotherapy: يعرف هذا المصطلح بأنه تحديد زمن تحرر الدواء بشكل متزامن مع حاجة الجسم له فمثلاً يمكن تصميم تعديل التحرر بحيث يكون في الصباح الباكر عند الاستيقاظ عندما تكون أعراض المرض في أوجها (مثل الروماتيزم، الربو). كما هو عند استخدام prednisolone .
- تخفيض الآثار الجانبية: ففي الأشكال التقليدية يكون التركيز الأعظمي في الدم مرتفعاً  $C_{max}$  بشكل قد يتجاوز الحدود الآمنة مما يجعل الآثار الجانبية أكثر احتمالاً. أما الأشكال المعدلة التحرر فتخفيض  $C_{max}$  يخفض من احتمالية حدوث هذه الأعراض.
- تحسين مطاوعة المرضى: تفرض الأشكال التقليدية التزامات دقيقة على المريض أو محيطه ليؤدي ذلك أحياناً للإهمال أو النسيان فينتج عدم خضوع المريض لتأثير العلاج بشكل مستمر. وهذا ما يتم تجنبه في الأشكال المعدلة التحرر
- معالجة مناطق محددة في الجهاز الهضمي: مثل التهاب الكولون تنطب المعالجة بالستروئيدات في مناطق الإصابة.

## 2. سلبيات الجرعة مطولة التأثير:

- اختلاف كبير في الاستجابة بين المرضى بسبب اختلاف العوامل الفيزيولوجية (زمن البقاء المعدي على سبيل المثال). كون المضغوطات لا تنتفتت في المعدة قد تُحتبس في المعدة لوجود أكل دسم مثلاً لفترة طويلة.
- مشاكل ثبات الدواء خلال عبور الجهاز الهضمي.
- المشكلة الأخطر هي انفجار الجرعة كاملة أي تحرر كمية كبيرة نسبياً من الدواء بشكل مفاجئ من الشكل مطول التحرر، مما يسبب وصول كمية زائدة من الدواء إلى الدوران الجهازى وبالتالي قد يعرض المريض لحدوث تسمم أو وفاة في حال الأدوية ذات الهامش العلاجي الضيق.

## 3. الخواص الواجب توافرها في المادة الدوائية المرشحة للصياغة في شكل مطول التحرر:

- تكون الأدوية من الصنف الأول class I التي تتمتع بانحلالية عالية ونفوذية عالية الأفضل لصياغتها بشكل معدل لأن هذا يعني أن سرعة التحرر هي التي تحكم عملية التأثير وهو ما يمكن التحكم به من خلال الصياغة المناسبة للشكل الصيدلاني. اما الأدوية ذات الانحلالية القليلة ( $1 \text{ mg/mL} <$ ) فإن هذا لوحده يبطئ من التحرر. كذلك الأمر بالنسبة للأدوية ذات النفوذية القليلة ( $0.5 \times 10^{-6} \text{ mm s}^{-1} <$ ) من خلال خلايا  $\text{CaCo-2}$  فلا تعتبر مناسبة لصياغتها بشكل مطول.
- يجب أن يتراوح العمر النصفى بين 4-6 ساعات وذلك لأن الأدوية ذات العمر النصفى القصير جداً (أقل من ساعتين) ستحتاج كمية كبيرة من الدواء في كل وحدة جرعية للحفاظ على التحرر المطول خلال الفترة المطلوبة مما يجعل الشكل الجرعي المصمم كبيراً للغاية. أما بالنسبة للأدوية ذات العمر النصفى الطويل (أكبر من 8 ساعات) تعتبر أصلاً ذات تأثير مطول كما ويبرز معها خطر التراكم لأن معدل تصفيتها يكون أبطأ من معدل امتصاصها.
- هناك حد اعظمي للجرعة الفموية الوحيدة في الأشكال التقليدية يتراوح بين 500-1000 ملغ. أما بالنسبة للأشكال مطولة التحرر يصبح الأمر أكثر صعوبة إذ أن حجم المضغوطة سيكون أكبر مما يجعلها صعبة التناول

## تتواجد الأشكال الفموية المعدلة التحرر :

- A. بشكل وحدة جرعية واحدة كالمضغوطات وتعرف أحياناً باسم monolithic. يتميز هذا النمط بسهولة التصنيع حيث يمكن التصنيع باستخدام التقنيات التقليدية كالضغط والتلييس ولكن قد ينتج عنه بعض السلبيات المتعلقة بالتوافر الحيوي فقد تحتجز في المعدة لفترة طويلة (مع الأكل) كونها لا تنتفتت في المعدة وهذا يُعتبر مشكلة حيوية تواجه وصول بعض الأدوية التي تستهدف الأمعاء الدقيقة أو الغليظة.
- B. نمط متعدد الوحدات الجرعية Multiple-unit systems كالحثيرات والكريات pellets المعبأة في الكبسولات الصلبة. تتميز بتكرارية للتفريغ المعدي وتخضع من احتمالية اغراق الجرعة إلا أن تصنيعها أصعب (بثق وتكوين).

## 4. طرق إطالة التأثير:

تصنف الأشكال الفموية المطولة التحرر غالباً حسب آلية تحرر الدواء حيث يتم ضبط تحرر الدواء وفق واحدة من هذه الآليات أو أكثر من واحدة سوية:

- بالاعتماد على الضغط الحلولي osmotic pumping
- بالاعتماد على التبادل الشاردي ion exchange control
- بالاعتماد على الانتشار Diffusion-controlled release systems
- بالاعتماد على الانحلال Dissolution-controlled release systems
- بالاعتماد على التآكل Erosion-controlled release systems

#### 4.1. طرائق تعتمد على الضغط الحلولي Osmosis-controlled release systems :

يتكون هذا الشكل من مضغوطات ملبسة بغشاء مرن نصف نفوذ يسمح بدخول السائل الهضمي باتجاه النواة من خلال التلبيس ويخرج محلول المادة الفعالة من فتحة مصنوعة بدقة بواسطة الليزر موجودة في أحد وجهي المضغوطة ومحددة الأبعاد بدقة للسيطرة على كمية المادة الفعالة المتحررة (600 µm to 1 mm) والتي تعطي تركيز دموي ثابت ومستقر من المادة الفعالة. يدعى النظام السابق بنظام **OROS** أو المضخة التناضحية الفموية (الشكل 2).

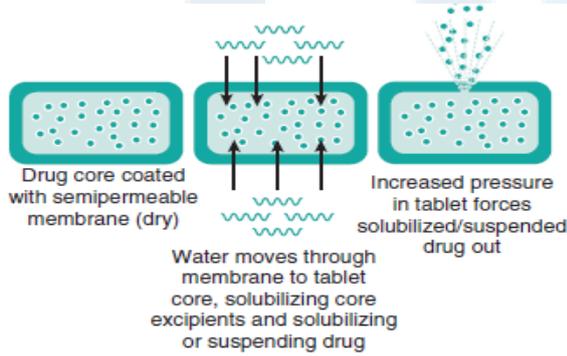
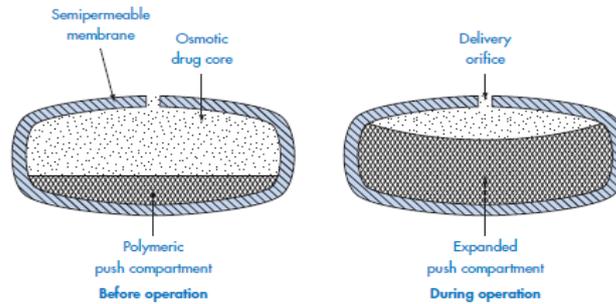


Fig. 31.11 • Release mechanisms for an osmotic pump  
شكل 2: نظام OROS

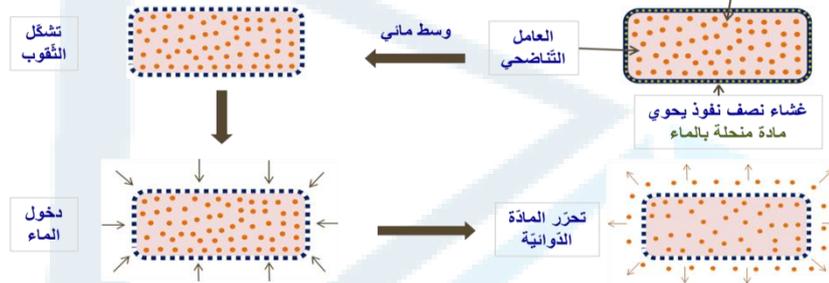
وهناك شكل آخر من هذه الأنظمة يدعى نظام **Push-Pull-OROS**: يكون فيه لب المضغوطة مكون من طبقتين أحدهما تحوي المادة الفعالة بينما تحوي الطبقة الأخرى على عامل تناضحي بوليميري. ينفذ السائل الهضمي من الغشاء نصف النفوذ الذي يغلف المضغوطة ويصل إلى اللب مما يؤدي إلى حل المادة الفعالة أو تعليقها وعند زيادة الضغط في الطبقة التناضحية فإنه يدفع أو يضخ المحلول الدوائي خارجاً (الشكل 3). ويجب التنويه إلى أن هذه الأنظمة تستطيع تحقيق تحرر دوائي من الرتبة صفر.



شكل 3: نظام Push-Pull-OROS

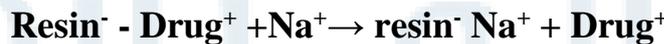
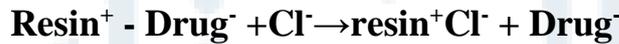
كما يوجد نمط من الأنظمة التناضحية وحيدة الحجرة ولكنها تحتوي على ثقب دقيقة على كامل مساحة طبقة التلبيس ويسمى هذا النمط بالمضخة التناضحية مضبوطة المسامية **controlled porosity osmotic pump**

(CPOP). يعتمد على استخدام مادة منحلة بالماء (عامل مشكل للثقوب) في طبقة التلبيس إلى جانب العامل المشكل للفقيل، حيث تنحل عند تماسها مع الوسط المائي في الأنبوب الهضمي تاركة مكانها ثقوباً دقيقة تتحرر عبرها المادة الدوائية بشكل محلولها المائي وفقاً للضغط التناضحي الذي يولده العامل التناضحي المستخدم ويستوجب هذا النمط استخدام مادة دوائية منحلة في الماء أو محسنة الانحلالية. ويتأثر معدل تحرر المادة الفعالة بعوامل عدة، مثل نوع وتركيز العامل التناضحي المستخدم، نوع وتركيز العامل المشكل للثقوب، وسماكة طبقة التلبيس.



#### 4.2 استعمال الراتنجات مبادلة الشوارد Ion-Exchange resins systems:

تقضي هذه التقنية تطبيق مواد فعالة ذات وظيفة حمضية أو قلوية مع راتنجات مبادلة للشوارد، يؤدي ذلك إلى ارتباط كيميائي ليشكل معقد غير منحل ما بين الراتنج والمادة الدوائية. يمكن للدواء التحرر من المعقد فقط من خلال التبادل بين شاردة الدواء وشاردة فيزيولوجية موجودة في سوائل الجسم (Na, H<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, OH<sup>-</sup>). الراتنج هو مادة غير منحلة مكونة من قسمين حيث تتكون البنية الرئيسية من الستيرين المتصالب مع دي فينيل البنزن بالإضافة إلى القسم الثاني وهو المجموعات الوظيفية الشاردية (شرجبية أو شرسبية). يشكل الراتنج معقدات مع الأدوية القلوية (مثل القلويدات عندما يكون حمضي/شرجبي/سواء ضعيف عند امتلاكه وظيفة كربوكسيلية أو حمضي قوي عند امتلاكه وظيفة سلفونية). أما الأدوية الحمضية كالباربيتورات فتشكل معقدات مع الراتنج القلوية الشرسبية الحاوية على وظائف قلوية (قوية مثل مجموعات الامونيوم الرباعي أو ضعيفة مثل مجموعات الامونيوم الثلاثية). تحرر هذه الراتنجات الأدوية ضمن المعدة أو الأمعاء عن طريق التبادل مع الشوارد المناسبة كما هو موضح في المعادلتين ادناه



كما أنّ تحضير هذه الأنظمة يكون سهلاً ويستدعي بشكل رئيسي معالجة الراتنج المنعم بمحلول مائي من المادة الفعالة وتجفيفها بدرجة حرارة معتدلة مما يجعل الدواء يدمص على السطح ويمكن للمركب الناتج أن يحضر بعدها بالضغط أو يُعبأ بالكبسولات أو يُحضر بشكل معلق. يتأثر تحرر المواد بخصائص كل من الدواء وخصائص الراتنج مثل:

- أبعاد أجزاء الراتنج: كلما انخفضت الأبعاد ينخفض الوقت اللازم لحدوث التفاعل مع المحلول المحيط.

- درجة التصالب: تسبب زيادة التصالبات انخفاض المسامية وبالتالي ليس فقط تُخفض من سرعة تحرر الدواء وإنما أيضاً تحد من وصول شاردة الدواء إلى المجموعات المبادلة أثناء التحضير.
  - طبيعة الراتنج: وبالتحديد القوة الشاردية فكما كان الوظيفة الحمضية قوية مثلاً كلما كان الارتباط مع الدواء أقوى والتحرر أبطأ. يمكن تحضير مزيج من راتنجين واحد يحوي وظيفة كربوكسيلية يتحرر في المعدة بشكل سريع كجرعة هجومية والثاني وظيفة سلفونية يحزر الدواء بشكل أبطأ في الامعاء
  - وجود كمية من الراتنج تزيد عن المطلوب للتفاعل مع الدواء: يفيد ذلك في إبطاء سرعة التحرر للدواء الأساس الفلوي المرتبط براتنج شرجي باضافة كمية من الراتنج بشكل حمض (غير مرتبط بالدواء). حيث يحصل تنافس في الأنبوب الهضمي للتبادل مع شوارد الموافقة الموجودة على الراتنجين والتي تفضل الهيدروجين.
- تعتبر كمية الدواء الممكن تضمينها في هذا النظام محدودة وتبلغ كأقصى حد **300 mg-200** لان الجرعات العالية تتطلب راتنجات أكثر. يعتبر نموذج التحرر لمعدقات الراتنجات حساس لاختلافات الشوارد في الحيوي.

#### 4.3 أنظمة تحرر الدواء بالاعتماد على الانتشار Diffusion-controlled release systems

وفيها يكون انتشار الدواء المنحل عبر مسامات مملوءة بالسائل أو العصارات الهضمية هو الخطوة المحددة للعملية. تقسم إلى أنظمة القالب وأنظمة المستودع وقد تكون مضغوطات أو حثيرات أو كريات ذات أبعاد تقريبا 1 ملم. في القوالب يحدث الانتشار عبر ثقوب ومسامات موجودة في كتلة الوحدة الجرعية، أما في المستودع يحدث الانتشار عبر طبقة غير منحلة في الماء (غشاء) يحيط بالوحدة الجرعية سماكته تتراوح غالباً بين **5-20µm** وهذا الانتشار يحدث عبر ثقوب موجودة في الغشاء أو عبر البنية الصلبة للغشاء نفسه.

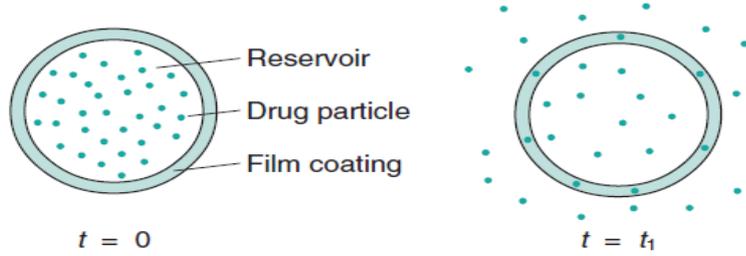
يتحرر الدواء من هذه الأنظمة بخطوتين:

1. يدخل السائل المحيط بالوحدة الجرعية ليحل الدواء وبالتالي يتشكل مدروج للتركيز للدواء المنحل بين الوسط الداخلي والخارجي للوحدة.
  2. الدواء المنحل سينتشر عبر المسامات أو الغشاء المحيط وبالتالي يتحرر أو بشكل بديل يتقاسم الدواء المنحل بين الغشاء المحيط بالجرعة وينتشر في الغشاء.
- وبالتالي فإن الانحلال خطوة متضمنة في عملية تحرر الدواء ولكن الانتشار هو الخطوة المحددة لهذه العملية، ويعتمد معدل الانتشار على ثلاثة أمور رئيسية: مدروج التركيز ومساحة السطح والمسافة التي يحدث عبرها الانتشار بالإضافة لثابت انتشار الدواء عبر الوسط حيث يمكن أحياناً التلاعب بهذه المتغيرات الثلاثة لتعديل معدل التحرر في بعض الصياغات.

##### 4.3.1 نظام المستودع Reservoir system

يحدث الانتشار عبر فيلم رقيق يحيط بالوحدة الجرعية يتكون غالباً من بوليمير مرتفع الوزن الجزيئي غير منحل في الماء مثل **EC** وبعض المشتقات الأكريلية بالإضافة لوجود ملدن. تبقى مسافة الانتشار ثابتة خلال التحرر طالما يبقى مدروج التركيز ثابتاً.

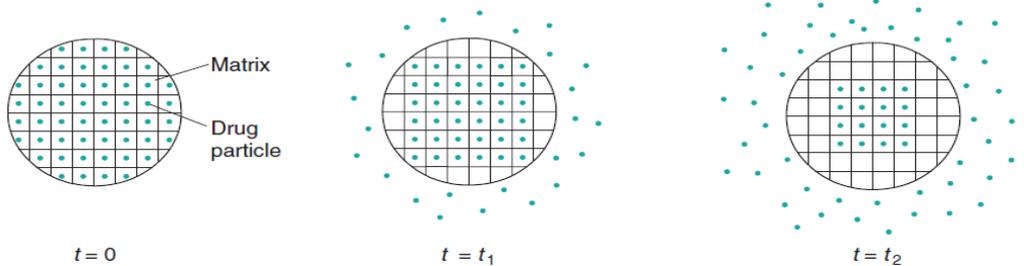
عملياً يُضاف لهذا الفيلم (البوليمر غير المنحل في الماء) مواد منحلة في الماء أو بوليميرات منحلة من مشتقات السيللوز مثل **HPMC**. حيث تتحل هذه المكونات المُضافة لتشكل ثقباً ينتشر عبرها الدواء لاحقاً. يحضر نظام المستودع غالباً بشكل وحدات جرعية متعددة أكثر من وحدة جرعية واحدة.



الشكل: تحرر الدواء من نظام المستودع المعتمد على الانتشار

#### 4.3.2. نظام القالب **Matrix system**

يتوزع الدواء بشكل جسيمات صلبة ضمن قالب مكون من بوليمر غير منحل في الماء مثل **PVC** أو في قالب يشكل هلاماً عند تماسه مع الماء. بداية ستتحل جزيئات الدواء الموجودة على سطح الوحدة الجرعية وسيحرر الدواء بسرعة، ثم ستتحل الجزيئات الأبعد عن السطح وستنتشر عبر مسامات القالب أو الهلامية إلى الوسط الخارجي. بالتالي ستزداد مسافة الانتشار للدواء المنحل مع زيادة تقدم عملية تحرر الدواء. العوامل التي يجب أخذها بعين الاعتبار للتحكم بمعدل تحرر الدواء من هذه الأنظمة القالبية هي كمية الدواء، مسامية الوحدة الجرعية، طول القنيات المتعرجة وانحلالية الدواء التي ستشكل مدروج التركيز. يمكن التحكم بخواص النظام المسامي من خلال إضافة سواغات منحلة أو بالانتباه لقوة الضغط المطبقة أثناء تصنيع المضغوطة. تحضر أنظمة القالب عادة بشكل وحدة جرعية وحيدة كالمضغوطات.



الشكل: تحرر الدواء من نظام القالب المعتمد على الانتشار

#### 4.4. أنظمة تحرر الدواء بالاعتماد على الانحلال **Dissolution-controlled release systems**

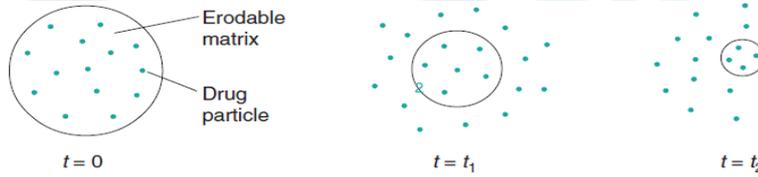
هنا يكون معدل انحلال الدواء في العصارات الهاضمة هو الخطوة المحددة للعملية. يمكن استخدام الأدوية المنحلة بشكل قليل في الماء **sparingly soluble** ضمن هذه الأنظمة، أو يمكن تخفيض انحلالية المادة بتشكيل المشتقات أو الأملاح الأقل انحلالاً، أو بدمج المادة في حامل منحل ببطء، أو بتلييس جزيئات الدواء بطبقة تلييس منحلة ببطء وهنا يقوم السائل المحيط بالوحدة الجرعية بحل طبقة التلييس أولاً ثم يتعرض الدواء الموجود في الداخل لهذا السائل لينحل بدوره أيضاً.

تحضر المضغوطات المؤجلة التحرر عادة بشكل مضبوط بالانحلالية ففي حال المضغوطات المقاومة للعصارة المعدية يتم إعاقه الانحلال حتى الوصول إلى أوساط ذات حموضة مرتفعة.

#### 4.5. أنظمة تحرر الدواء بالاعتماد على التآكل Erosion-controlled release systems

يتحكم هنا معدل تآكل القالب الذي يتوزع فيه الدواء بمعدل تحرره. يمكن تعريف التآكل بأنه تحرر مستمر لمكونات القالب (الدواء والسواغات) من سطح المضغوطة الذي يسمى سطح التآكل وبالتالي سيحدث تناقص مستمر في وزن المضغوطة خلال هذه العملية يمكن وصف تحرر الدواء من الأنظمة المتآكلة بخطوتين:

- 1- يتحرر القالب الحاوي على الدواء المنحل أو المبعثر من سطح المضغوطة
- 2- يتعرض الدواء للعصارات الهضمية ويمتجج بها (في حال كان منحلًا) أو ينحل أولاً (في حال كان معلقاً) يمكن تشكيل هذه الأنظمة باستخدام العديد من المواد كالشموع والليبيدات والبوليميرات التي تشكل هلاماً عند تماسها مع الماء (HEC) إذ ستتآكل هذه الهلامية لتحرر الدواء المنحل أو المتبعثر فيها (يمكن تصنيف هذا النوع من الأنظمة أيضاً بنظام معتمد على الانتشار كما نوقش سابقاً).



الشكل 5: تحرر الدواء من نظام معتمد على التآكل

#### 5. المضغوطات القالبية Matrix tablets

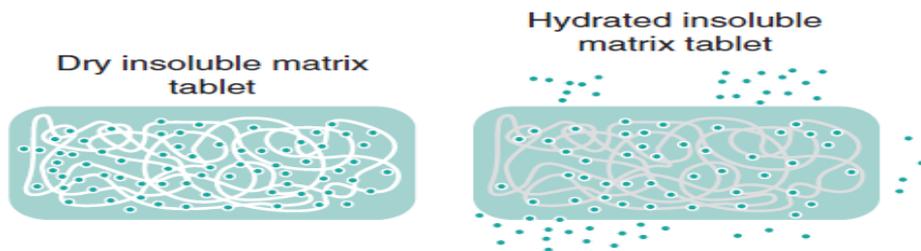
من أنظمة إطالة التحرر حيث تكون المادة الفعالة ممزوجة أو موزعة ضمن سواغات خاملة غير ذوابة أو قليلة الذوبان في السوائل الهضمية ليحتجز الدواء ضمن عيون ومسامات القالب الخامل وقنواته بعد تشكيله. تعتبر هذه التقنية الأبسط في إطالة التحرر وذلك لعدة أسباب: السهولة في التحضير حيث يمكن استخدام طريقة الضغط المباشر أو الضغط بعد التحثير، التكلفة المنخفضة، القدرة على استيعاب كميات كبيرة من المادة الدوائية التي تتطلب جرعة عالية، وعدم الحاجة إلى مذيبات عضوية في التحضير مما يجعلها تقنية صديقة للبيئة. تُصنّف أنظمة القالب وفق عدة مبادئ، أهمها حسب البنية والطبيعة الكيميائية والتي نَمِيز من خلالها: القوالب الخاملة أو البلاستيكية، القوالب الليبيدية، القوالب الطافية والقوالب المُحبّة للماء أو القوالب الهيدروفيلية..... الخ.

**TABLE 14-7. Materials Used as Retardants in Matrix Tablet Formulations**

Matrix Characteristics	Material
Insoluble, inert	Polyethylene Polyvinyl chloride Methyl acrylate-methacrylate copolymer Ethylcellulose
Insoluble, erodable	Carnauba wax Stearyl alcohol Stearic acid Polyethylene glycol Castor wax Polyethylene glycol monostearate Triglycerides
Hydrophilic	Methylcellulose (400 cps, 4000 cps) Hydroxyethylcellulose Hydroxypropylmethylcellulose (60 HG, 90 HG, 25 cps, 4000 cps, 15,000 cps) Sodium carboxymethylcellulose Carboxypolymethylene Galactomannose Sodium alginate

### 5.1 القوالب البلاستيكية الخاملة plastic matrices:

أقل انتشارا من القوالب المحبة للماء المنتجة. تتكون من نظام قلابي يكون فيه الدواء ضمن البوليمر الخامل. تتكون من بوليميرات لا تتأثر بالسوائل الهضمية، خاملة فيزيولوجيا، ذات مسامية عالية نسبيا وغير ذوابة أو كارهة للماء مثل: البولي إيثيلين PE، كلور البولي فينيل PVC والايثيل سيللوز EC. تُشبه بنيتها بالاسفنجية. عند توزع الدواء في الاسفنجية ثم تطبيق الماء عند الاستخدام يستطيع الدواء التسرب خارجاً من خلال القنوات المتشكلة. على عكس القوالب الهيدروفيلية تبقى هذه القوالب غير متخربة intact خلال عبورها في الجهاز الهضمي. يتم التحكم بتحرر الدواء في هذه القوالب من خلال عدد المسامات وأبعادها والقنوات المتعرجة في القالب. يمكن إضافة مواد مشكلة للمسامات لتسهيل تحرر الدواء. كما يعتمد التحرر إلى درجة كبيرة على طبيعة المادة الدوائية وانحلاليتها في النظام. لا يتبع التحرر الرتبة صفر حيث تنخفض الكمية المتحررة مع الوقت بسبب زيادة المسافة الواجب قطعها من قبل الدواء للوصول إلى سطح القالب.



**Fig. 31.9 •** A dry insoluble matrix tablet has channels (white) interspersed within the polymer. These channels hydrate and the drug can diffuse out.



جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

شكل4: insoluble matrix

## 5.2 القوالب المحبة للماء hydrophilic matrices:

تعرف ايضا باسم القوالب المنتبجة (swellable soluble matrices). تصنع هذه القوالب من بوليميرات محبة للماء ذات وزن جزيئي مرتفع ولزوجية عالية يمزج الدواء عادة مع بوليميرات قابلة للانتباج محبة للماء ثم يضغط. يكون البوليمير عادة بشكل مساحيق أو حثيرات وتحضر المضغوطات عادة إما بالضغط المباشر أو بالتحثير الجاف (بالرص compacting roller). عند التعرض للسوائل تنتبج البوليميرات في المضغوطات ويزداد حجمها وتصبح بشكل هلامية عالية اللزوجة. وعندها يمكن أن تسمح الهلامة للدواء بالتححرر من خلال انحلالها أو عند تآكل الهلامة يسمح للدواء ضمنها بالتححرر. يؤثر معدل نفوذ الماء خلال المضغوطة ومن ثم خلال الهلامة على معدل تححرر الدواء. يمكن تصور الهلاميات المائية بأنها شبكة من البوليميرات المتداخلة والمنتشرة حيث يتوضع في الفراغات interstitial spaces بين السلاسل طور مستمر يمكن أن ينتشر من خلاله الماء والدواء. تتصل هذه الفراغات مع بعضها لتشكل ممرات متعرجة ضمن الهلامة وتعتبر هذه الممرات هامة في تححرر الدواء. يمكن أن يتأثر هذا بالوزن الجزيئي للبوليميرات أو بالهلامات المتصالية كما تخفض زيادة تركيز البوليمير من عدد هذه الممرات وبالتالي تبطئ تححرر الدواء.

من أهم البوليميرات المستخدمة: هيدروكسي بروبيل ميتيل سليلوز المرتفع الوزن الجزيئي (HPMC)، هيدروكسي بروبيل سليلوز (HPC)، كربوكسي ميتيل سليلوز الصوديوم، ألجينات الصوديوم، والكيروزان.

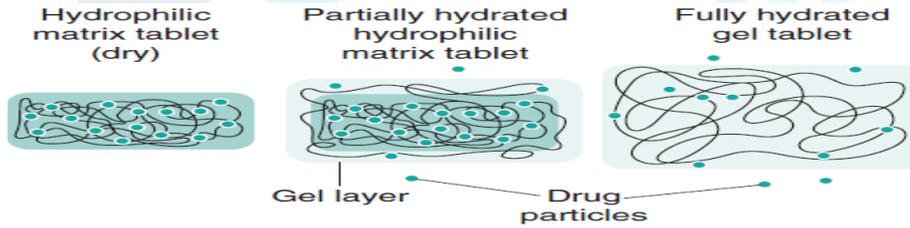


Fig. 31.7 • Process of drug release from a hydrophilic matrix. Water has to penetrate the dry matrix tablet. As the tablet becomes hydrated, drug can diffuse out.

شكل5: Hydrophilic matrix

## 5.3 القوالب الدسمة lipid matrices:

تتكون من مادة دسمة صلبة تحبس في داخلها المادة الفعالة مما يكبح سرعة التححرر بسبب فعلها الكاره للماء الذي يبطئ دخول وسط الذوبان وتححرر المادة الدوائية إليه. يمكن التحضير إما بطريقة تبخير المحل لمزيج من الدواء مع الشمع المصهور ثم إزالة المحل بالتبخير. يمكن التحضير بالتحثير الجاف بالضغط المضاعف أو بالصهر من خلال مزج المواد الدوائية والسواغية مع مصهور الشمع (تقريباً 90) ثم يتم التبريد والطحن ثم الضغط. تتأثر المواد الدسمة المكونة لهذا النمط من القوالب تدريجياً تحت تأثير خمائر الليباز والاستراز في وسط خفيف القلوية فيتحرر الدواء بتآكل القالب أو بالانتشار عبر ثقوبه. يعد شمع الخرنوب بالمشاركة مع الغول السترنيلي أو حمض الشمع من أشهر المواد استخداماً.

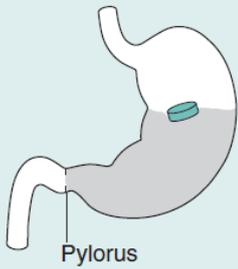
## 5.4 القوالب المعتمدة على درجة حموضة الوسط pH - dependent matrices:

تتكون من المواد المستخدمة في التلبيس المعوي لذلك يعتمد التحرر هنا على اختلاف درجة حموضة الأنبوب الهضمي. ويمكن تحضير القالب بتحثير المواد الفعالة مع البوليميرات المولدة للأفلام المعوية ثم ضغطها أو بتلبيس مساحيق المواد الفعالة أو حثيراتها بالبوليميرات السابقة ثم ضغط الناتج. تتدرك هذه المواد بارتفاع درجة حموضة الوسط في الأنبوب الهضمي, نذكر من هذه المواد:

**.CAP, HP50, HP55, Eudragit L, Eudragit S**

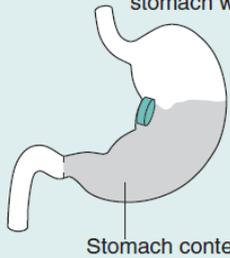
#### Floating

Tablet floats on stomach contents



#### Mucoadhesion

Tablet sticks to stomach wall



### 5.5. القوالب المحتبسة :Gastroretention

وفقاً لهذه الآلية يتم احتباس الشكل الصيدلاني في المعدة وبشكل خاص لتحسين امتصاص بعض المواد الدوائية مثلاً. تهدف الأشكال المحتبسة إلى التغلب على الآلية الميكانيكية لتفريغ المعدة حيث تبقى ضمنها لزمان طويل. تعتبر هذه التقنية مفيدة للأدوية المستخدمة للمعالجة الموضعية للمعدة (لمعالجة مثلاً البوابية الملثوية *Helicobacter pylori*) أو التي تملك نافذة امتصاص ضيقة في الأمعاء الدقيقة أو التي تتخرب في الكولون. يوجد عدة تقنيات مستخدمة لحصول على الاحتباس موضحة بالشكل ومنها نذكر.

1- القوالب الطافية: عبارة عن قالب محب للماء يسمح بتأخير خروجه من المعدة عبر فتحة البواب لأنه يطفو على سطح السائل المعدي حيث يحرق مادته الفعالة بشكل مستمر (5-12 ساعة).

تمتلك السواغات المشكلة لهذا النمط من القوالب كثافة أقل من الواحد, وهذا يمكن تحقيقه أثناء التصنيع أو بزيادة حجم الشكل الصيدلاني بعد تماسه مع السائل المعدي أثناء امتصاصه للماء من قبل المواد المكونة له (مواد غروانية هيدروفيلية), أو بتخفيض وزنها نتيجة إطلاق غاز  $CO_2$  مما يؤدي إلى طفوها على السطح ليزيد بذلك زمن بقائها في المعدة بشكل واضح.

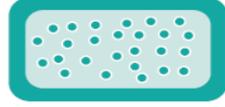
2- الأشكال اللصوقة على الغشاء المخاطي: باستخدام بعض البوليميرات (الكاربوبول

والكيتوزان) التي يمكن أن تلتصق بالغشاء المخاطي للمعدة ولكن حتى الآن اقتصر التجارب على الفئران بسبب عدم القدرة الكافية على الالتصاق مع استمرار حركة المعدة

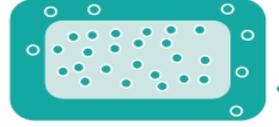
### 6. التلبيس :Coating

إجراء عملية تلبيس كاملة ومستمرة للمادة الملبسة بغلاف ليس له تأثير فيزيولوجي، يتكون من مواد طبيعية (راتنجات، صمغ، جيلاتين، سكاكر، شموع...) أو مواد صناعية (بوليميرات).

Drug core coated with  
extended-release  
membrane (dry)



Hydrated membrane  
allows water ingress  
and drug diffusion



Drug molecules

**Fig. 31.10** • Drug release mechanism for a dosage form coated with a modified-release membrane.

هناك عدة تقنيات للتلييس: التلييس السكري – التلييس بالفيلم (أو بالطبقة الرقيقة) – التلييس الجاف – الميكروكبسلة أو الكبسلة الدقيقة.

**Table 31.2 The different types of modified-release dosage form used commercially and being investigated for oral drug delivery**

Type of dosage form	Extended release					Delayed release	
	Hydrophilic matrix	Insoluble polymer matrix	Membrane-controlled extended release	Osmotic pump system	Gastroretentive system	pH-controlled delayed release	Bacterially triggered delayed release
Single or multiple units?	Monolithic tablet	Monolithic tablet	Monolithic coated tablet/coated pellet	Single unit	Monolithic tablet/coated pellet	Monolithic coated tablet or coated pellet	Monolithic coated tablet or coated pellet
Type of drug release	Zero order, first order, bimodal	First order	First order	Zero order, first order	First order	Delayed, then first order	Delayed, then first order
Key features	Slow/sustained release of drug is achieved by diffusion through a swollen polymer gel	Slow/sustained release of drug is achieved by diffusion through a nondissolving sponge-like polymer scaffold	Slow/sustained release of drug is achieved by diffusion through a polymer coat (modified by film thickness and/or pore formers)	Water diffusion through a semipermeable coat increases osmotic pressure in the device, forcing drug out through a hole	Various: sticking to stomach wall (mucoadhesion), avoiding gastric emptying by large size or floating on stomach contents	Coating dissolves on exposure to small intestinal or colonic environment by virtue of sensitivity to pH	Coating digested on exposure to colonic environment by virtue of sensitivity to digestion by colonic bacteria
Key ingredients	Swelling polymers (e.g. hydroxypropyl cellulose, polyethylene oxide)	Insoluble polymers (e.g. ethylcellulose)	Water-insoluble polymers (e.g. ethylcellulose, acrylic copolymers), pore formers (e.g. polyethylene glycol)	Osmotically active filler (e.g. lactose-fructose), semipermeable membrane (e.g. cellulose acetate)	Mucoadhesive polymers (e.g. chitosan), swelling polymers, gas-generating bicarbonates)	pH-responsive polymers (acrylic copolymers, phthalate polymers)	Polysaccharides which are digested only by colonic bacteria (e.g. some starches, pectin)
Eroding?	Yes	No	No	No	Yes, but slowly	Yes	Yes
Pharmaceutical technology	Tableting	Tableting	Tableting/pelletization and coating	Tableting, coating and laser drilling	Tableting/pelletization	Tableting/pelletization and coating	Tableting/pelletization and coating
Status	Commercial products	Commercial products	Commercial products	Commercial products	Some commercial products but mainly experimental/clinical trial stages	Commercial products	Experimental/clinical trials
Use	Drugs requiring extended-release action to achieve once-daily dosing, reduced toxicity, etc.				Drugs which have poor colonic absorption, local delivery to the stomach	Acid-sensitive drugs, stomach irritants, colonic delivery, small intestinal delivery	Colonic delivery



جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

## اللصاقات الجلدية

### Transdermal Patches

#### مقدمة:

يتميز دستور الأدوية بين البلاستر الطبي Medicated plasters واللصاقات الجلدية Transdermal Patches وفقاً لما يلي:

#### **Medicated plasters:**

- محضرات مرنة مكونة من مادة دوائية أو أكثر، معدة للتطبيق على الجلد. تحافظ على بقاء المادة الدوائية على تماس مع الجلد بحيث يتم الامتصاص ببطء أو تعمل كطبقة وقاية أو للمساعدة على حدوث إماهة الطبقة المتقرنة.
- تتألف من طبقة لاصقة وتحتوي على المادة الفعالة بشكل طبقة متجانسة موضوعة على داعم مناسب مصنوع من مواد طبيعية أو صناعية.
- يجب ألا تسبب تهيج أو تحسس الجلد
- تُغطى الطبقة اللاصقة بطبقة حماية للاصق protective liner تنزع قبل تطبيق البلاستر للجلد. يجب ألا يسبب نزاع هذه الطبقة فصل المادة الفعالة عن الطبقة الحاملة.
- تتوافر البلاستر الطبية بقياسات مختلفة حسب مكان وهدف الاستخدام حيث تطبق على الجلد بالضغط اللطيف بالأصابع.

#### **Transdermal patches**

مستحضرات صيدلانية مرنة تختلف في أحجامها وتحتوي على مادة فعالة أو أكثر. معدة للتطبيق على الجلد السليم للوصول إلى التأثير الجهازي بعد عبور الحاجز الجلدي. يتألف المحضر من المادة الفعالة مع السواغات كالمواد المساعدة على تحسين الانحلال أو الثباتية أو المعدلة للتححرر أو المحسنة للنفوذ

#### ■ تقدم العديد من الميزات مثل:

- 1- تجنب التغيرات في درجة الـ pH المشاهدة في الطريق الهضمي
  - 2- تجنب العبور الكبدي الأول
  - 3- يمكن إزالة اللصاقات بسهولة وسرعة في حالات التأثيرات الضارة أو التحسس الدوائي
  - 4- التزام المريض بها جيد
- لكن بسبب الخواص الحاجزية للجلد يوجد عدد قليل من الجزيئات الدوائية التي تمتلك خواصاً فيزيوكيميائية وعلاجية مناسبة للإيتاء المديد عبر الجلد.

#### أقسام اللصاق الجلدية Patch:

- **الطبقة الواقية (Liner):** تحمي اللصاق خلال التخزين من تسرب المادة الفعالة، تحمي من تأثير العوامل الخارجية، تنزع قبل التطبيق، تصنع عادة من البولييمرات مثل poly(ethylene-vinyl acetate) البولي إيثيلين فينيل اسيتات أو رقائق الألمنيوم وذلك حسب طبيعة اللاصق الذي تغطيه. يجب أن تُزال هذه الطبقة بسهولة ولكن

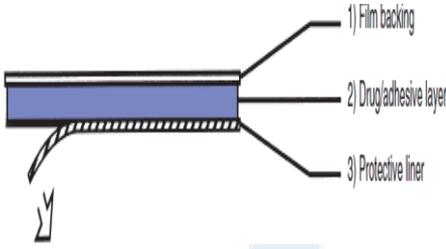
أيضاً يجب ان تكون مرتبطة بإحكام كافي لتجنب الإزالة العرضية. ويجب أن تكون محكمة الإغلاق للوقاية من ضياع مكونات المواد الطيارة مثل الإيثانول.

- **الطبقة اللاصقة (Adhesive):** مكون أساسي في اللصاقة وتستعمل اللواصق الحساسة للضغط مثل acrylates, polyisobutylene or polysiloxane ويجب أن تلبى الشروط التالية:
  - الالتصاق بالجلد طول فترة الاستعمال
  - يجب ألا تسبب التهيج والحساسية كونها قد تستعمل لمدة 7 أيام
  - أن تتوافق مع الدواء والسواغات الأخرى
  - السماح بإزالة اللصاقة بدون ألم وبدون ترك بقايا من اللاصق على سطح الجلد.
- **الطبقة الداعمة (Backing layer):** القسم الخارجي من اللصاقة, تحمي اللصاقة من العوامل البيئية الخارجية وتمنع فقدان أو تبخر المادة الدوائية, ذات ثخانة قد تتراوح بين 2-3 ملم. يمكن استعمال العديد من المواد كطبقات داعمة وهذا يتغير وفقاً لحجم اللصاقة وطول فترة الاستخدام. ففي اللصاقات الصغيرة والمستخدمة لوقت قصير نسبياً يمكن اختيار الطبقات الداعمة المحكمة الإغلاق التي تؤمن بذلك إمهارة طبقات الجلد تحتها مما يحسن الاختراقية ومن المواد نذكر البولي إيثيلين أو أفلام البولي استر. بالنسبة للصاقات الكبيرة الحجم والمستعملة لفترة أطول يفضل استخدام مواد تسمح بنفوذ الأوكسجين والبخار مثل البولي فينيل كلوريد. كما يجب أن تكون الطبقة الداعمة مرنة بشكل كاف لتسمح بتحريك اللصاقة عند تحريك الجلد. تجمع الطبقة الداعمة المثالية بين المرونة العالية والقابلية الجيدة لتمرير الأوكسجين والماء (عدم مرور الماء بالاطلاق يجعلها قابلة للسقوط.
- **القالب / المستودع Matrix/ Reservoir :** يُحضر عادة بحل الدواء والبوليمرات في مذيب شائع قبل إضافتها إلى سواغات أخرى مثل الملدنات. يمكن تعديل اللزوجة وبالتالي ضبط انتشار الدواء عبر القالب إلى اللاصق وبعد ذلك إلى سطح الجلد.
  - من مكونات القالب Matrix former:
  - البولي إيثيلين غليكول المتصالب: تنتج وتشكل هلاميات قادرة على تحرير المادة الفعالة
  - قوالب حمض الأكريليك (Eudragit RL PM, Eudragit S-100)
- **الغشاء (Membran):** ينظم سرعة تحرر المادة الفعالة من المخزن, لا يتواجد في كل الأنماط. يجب أن متوافقاً مع الدواء, غير سام, ثابت ومرن. يمكن استعمال العديد من البوليمرات لهذا الغرض مثل البولي إيثيلين فينيل اسيتات.

### أنماط اللصاقات الجلدية

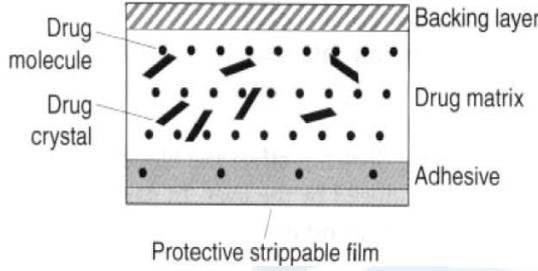
- 1- الأنظمة اللاصقة : adhesive system
  - 2- الأنظمة القالبية Matrix System/
  - 3- الأنظمة ذات الأغشية المحددة للتحرر rate limiting membrane System
- 1- الأنظمة اللاصقة : adhesive system

تعتبر أبسط الأنماط وأكثرها انتشاراً حيث تحتوي المادة اللاصقة على المادة الفعالة. تُستعمل مثلاً لإيتاء النيكوتين والاستراديول والنتروغليسرين. تتكون من دواء منحل أو مبعثر في اللاصق. يميل هذا النمط ليكون رقيق وأكثر مرونة من الأنماط الأخرى. وكما مع كل اللصاقات يمكن زيادة الجرعات الدوائية اليومية عن طريق زيادة مساحة سطح اللصاقة. يمكن تصميم هذا النوع لإيتاء أدوية خلال يوم واحد (النيكوتين) أو لتصل إلى 7 أيام (استراديول). تهدف لإيتاء الدواء بمعدل ثابت خلال مدة الاستعمال (الرتبة صفر مثلاً). لكن عملياً ينخفض تركيز الدواء في اللصاقة مع الوقت ويتغير بالتالي مدروج التركيز بين اللصاقة والجلد مما قد يقلل الاختراق. لكن قد يكون هذا مهماً أحياناً. تستعمل عادة للأدوية ذات الأوزان الجزيئية المنخفضة.



## 2- أنظمة القالب Matrix system:

لزيادة المحتوى الدوائي حيث يتواجد الدواء بشكل محلول أو معلق ضمن قالب بوليمري صلب. من البوليمرات نذكر البولي فينيل أسيتات والبولي فينيل بيروليدين وقد تضاف بعض المواد الأخرى كالملدنة (غليسيرول). كما يمكن استعمال الجل كقالب ومن الواضح أن الدواء سيتوزع أولاً في القالب ثم ينتشر في عبر الطبقة اللاصقة.

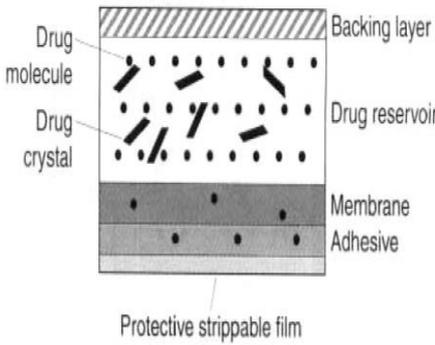


- الالتصاق على الجلد

- طبقة حماية قابلة للنزع

## 3- الأنظمة ذات الأغشية المحددة rate limiting membrane System (المخزن reservoir):

وهي الأكثر تعقيداً حيث يوجد الدواء ضمن مخزن صغير ويضبط غشاء نصف نفوذ تحته تحرر الدواء. يمكن أن يكون المستودع سائل أو هلاماً وهو الأكثر انتشاراً. يساعد في تحميل جرعات عالية من الدواء.



- يلعب الغشاء دور المنظم لتحرر المادة الفعالة وقد يكون

- بدون مسام: يتحرر الدواء بالنفوذ فيعتمد معدل المرور على

كل من ثخانة الغشاء وانحلال الدواء في الغشاء

- ذو مسام دقيقة مملوء بسائل معين: تعبره المادة الدوائية

## مراقبة اللصاقات:

### 1- فحص تجانس المحتوى:

- يجري على 10 لصاقات

- يجب أن يكون متوسط المحتوى للعينات المدروسة بين 90-110%

- ويجب ألا يتجاوز محتوى أي عينة 75-125% من الكمية المعلن عنها.

## 2- فحص الانحلال

### □ طريقة القرص :DISK ASSEMBLY METHOD

تجمع بين الشفرة المجذاف paddle بالإضافة إلى شبكة من الستانلس ستيل ذات أبعاد 125 μm

توضع اللصاقة على الشبكة بحيث يكون سطح التحرر باتجاه الأعلى

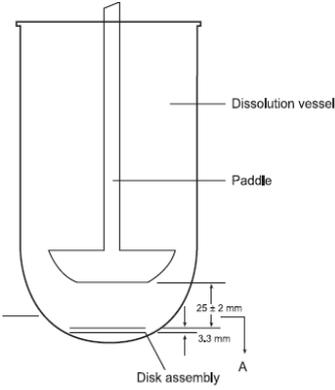
### أمثلة

□ لصاقة السكوبلامين: أول لصاقة حازت على موافقة الـ FDA وطرحت بالسوق

1979, تطبق خلف الأذن، تملك غشاء ضابط للسرعة، يتم تحرر الدواء من اللاصق

التماسي لإشباع مواقع الارتباط في الطبقة القرنية

### أمثلة:



**TABLE 11.1 EXAMPLES OF TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (40–44, 47–51)**

THERAPEUTIC			
AGENT	TDDS	DESIGN, CONTENTS	COMMENTS
Clonidine	Catapres-TTS (Boehringer Ingelheim)	Four-layer patch: (a) backing of pigmented polyester film; (b) reservoir of clonidine, mineral oil, polyisobutylene, colloidal silicon dioxide; (c) microporous polypropylene membrane—controlling rate of delivery; (d) adhesive formulation of agents	Transdermal therapeutic system to deliver therapeutic dose of antihypertensive drug at constant rate for 7 days. TDDS generally applied to hairless or shaven area of upper arm or torso
Estradiol	Estraderm (Novartis)	Four-layer patch: (a) transparent polyester film; (b) reservoir of estradiol, alcohol gelled with hydroxypropyl cellulose; (c) ethylene-vinyl acetate copolymer membrane; (d) adhesive formulation of light mineral oil, polyisobutylene	Transdermal system to release 17β-estradiol continuously. Patch is generally applied to trunk, including abdomen and buttocks, alternating sites, twice weekly over a 3-week cycle with dosage frequency adjusted as required

THERAPEUTIC AGENT	TDDS	DESIGN, CONTENTS
	Prostep (Wyeth)	Multilayer round patch: (a) beige foam tape, acrylate adhesive; (b) backing foil, gelatin, low-density polyethylene coating; (c) nicotine gel matrix; (d) protective foil with well; (e) release liner, removed prior to use
Nitroglycerin	Deponit (Schwarz)	Three-layer system: (a) covering foil; (b) nitroglycerin matrix with polyisobutylene adhesive, plasticizer, release membrane; (c) protective foil, removed before use
Nitroglycerin	Nitro-Dur (Key)	Nitroglycerin in gel-like matrix of glycerin water, lactose, polyvinyl alcohol, povidone, sodium citrate sealed in polyester, foil, polyethylene laminate

### تقنيات تحسين الإيتاء الجلدي:

#### **I-المحاقن بدون إبر (N.F.I):**

تقنية مستخدمة لإيتاء الدواء بدون إحداث ثقب بالجلد كالأبر التقليدية. تتمتع بالعديد من الميزات والسيئات:

- 1- تمنع المخاطر المترافقة بثقب الجلد بما فيها النزف أو أي ضرر آخر
- 2- طريقة إيتاء سريعة غير باضعة وبتكرارية أفضل من الطريقة التقليدية
- 3- ثباتية أفضل أثناء التخزين كمسحوق جاف
- 4- تجنب مشاكل إعادة التشكيل المترافقة مع الأشكال المجفدة

5- تحسين المطاوعة (تقليل الخوف)

السيئات: 1- الطريقة معقدة وغالية

2- يحتاج المريض إلى تدريب لمعرفة الاستخدام

3- غير متاحة للطريق الوريدي

يتألف جهاز المحاقن بدون إبر من:

1- جهاز الحقن Injection device: يحتوي على حجرة

الدواء يصنع من البلاستيك ومصمم بحيث يسمح

الاستخدام الذاتي. ويمكن تأمين العقامة

2- المرذاذ: Nozzle يخدم كمرمر للدواء، يمتلك فتحة يعبر من خلالها الدواء باتجاه الجلد. يبلغ قطر الفتحة عادة حوالي 100 ميكرومتر. يطلق المرذاذ الدواء بسرعة تبلغ تقريبا 100 م/ثانية وبعمق 2 ملم.

3- مصدر الضغط: هام جداً لإيصال الدواء للحصول على التأثير الجهازي. قد يكون مصدر الضغط ميكانيكي حيث تخترن الطاقة في نابض الذي يتحرر عند الكبس على الزر الدافع. وقد تكون بطريقة تخزين الضغط



Figure 1. Components of a needle-less injection device<sup>[4]</sup>

التي تستخدم الغاز المضغوط ضمن خرطوشة ويعتبر النيتروجين وغاز ثاني أوكسيد الكربون من اكثرها استخداماً.

4- تتعلق كل من دقة الجرعة والتوتر المفروض على المحضر بتصميم الجهاز. يجب أن يضمن الجهاز توليد الضغط الكافي ليسبب ثقب الجلد بدون اي ضرر لجزيئة الدواء. بعض الأدوية لا تناسب هذه الطريقة بسبب هشاشيتها للضغط العالي.

الآلية: يبلغ الزمن الكلي لايقال الحقنة اقل من ثلث الثانية ويحدث بثلاثة اطوار

1- طور قمة الضغط: يتطلب الضغط المثالي لاخترق الجلد ويدوم حوالي  $0.025 \text{ sec} <$

2- طور التبعر ويستمع حوالي  $0.2 \text{ sec}$

3- طور الانحدار ويبلغ حوالي  $0.05 \text{ sec} <$

**أنماط المحاقن بدون إبر:** محاقن المساحيق, محاقن السوائل

**محاقن المساحيق:** تتالف من حجرة تحتوي على الدواء الصلب ومن فتحة لاطلاق الدواء باتجاه الجلد باستخدام

مصدر للطاقة الذي يكون غاز مضغوط غالباً. تحتوي

المحقنة على غشاء بثخانة بضع ميكرونات من كل

جهات الحجرة لتغطي حجرة الدواء.

الآلية:

(أ) تتوجد الجسيمات في الفوهة مع تيار الغاز.

(ب) تصطدم الجسيمات بسطح الجلد مما يؤدي إلى

تكوين تجويف في الجلد مع تقدم الحقن.

(ج) تتوضع جزيئات الدواء في نمط كروي فينهاية

التجويف وتخترق عبر الطبقة القرنية.

(د) بعد تغلغلها في الجلد ، تصبح جزيئات الدواء متوزعة بالكامل في الطبقة القرنية و البشرة .

**محاقن السوائل: liquid injections** المبدأ الأساسي

لهذا الحقن هو عند توليد الضغط العالي الكافي ،

سيستطيع السائل عند التماس الوثيق مع الجلد إحداث ثقباً

في الجلد ويتم إيصاله إلى الانسجة. تستخدم هذه الأنظمة

الغاز أو النابض, المكابس حيز الدواء وفوهات تبلغ

أبعادها عادة بين 150 إلى 300 ميكرومتر.

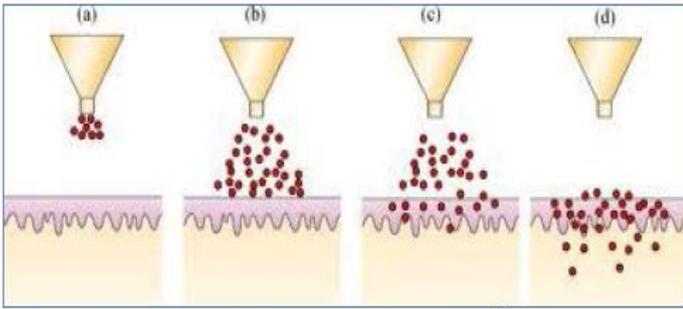


Figure 2. Mechanism of a powder injection<sup>[6]</sup>

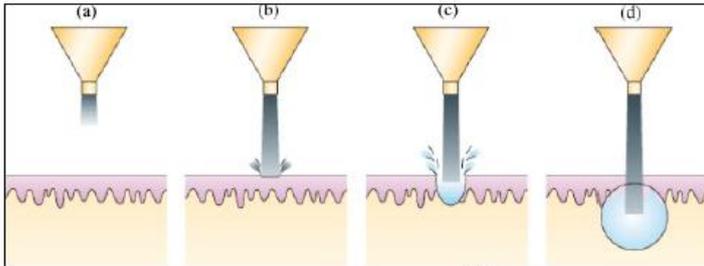


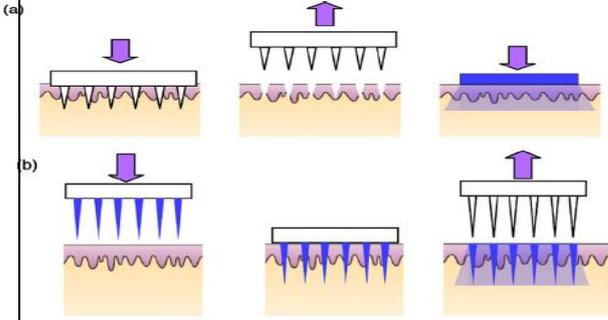
Figure 3. Mechanism of a liquid injection<sup>[6]</sup>

## II- المحاقن الميكرونية Microneedles

❖ تجمع لأبر صغيرة ذات أقطار من أجزاء الميكرن وأطوال حتى 1mm

❖ مواد مختلفة (سيليكون, معادن, بوليميرات)

❖ أشكال مختلفة



### المحاقن الميكرونية الصلبة solid Microneedles

❖ ما قبل المداواة Pretreatment

❖ تطبيق لصاقة, شكل صيدلي موضعي

### المحاقن الميكرونية المغلفة Coated Microneedles

❖ ثاقب وحامل

❖ مواد التغليف: آمنة, منحلة بالماء

## الواقيات الشمسية Sunscreens:

### الأشعة فوق البنفسجية UV :

□ UVB (280-320 nm) عالية الطاقة

▪ وهي تخترق البشرة وتسبب حروق الشمس وتصبغات جلدية وعلى المدى الطويل تسهم في الشيخوخة المبكرة للجلد و مسؤولة عن سرطان الجلد.

▪ لا تخترق الزجاج

□ UVA (320- 400 nm) سوية طاقة أدنى

▪ لها دور في أذية الجلد المزمنة وخاصة شيخوخة الجلد وكذلك تطور سرطان الجلد.

▪ تخترق الزجاج

**خصائص الواقى المثالي:** يمنع عبور الأشعة فوق البنفسجية A و B, مقبول تجميليا ولا يسبب أي حساسية, مقاوم للماء, ذو فترة تأثير طويلة

**الواقيات الفيزيائية:**

تعمل عن طريق عكسها أو بعثرة الأشعة المرئية وفوق البنفسجية

أمثلة: أكسيد الزنك, أكاسيد الحديد, أكسيد التيتانيوم (جسيمات ذات أبعاد 230تبعثر فقط الضوء المرئي, وبأبعاد 60 تبعثر UV),

**الواقيات الكيميائية:**

تمتص الأشعة فوق البنفسجية وتمنع اختراقها, لا تحجب UVA بشكل جيد ومن الأمثلة:

- بنزوفينونات : ( UVA ) benzophenones
- بارا أمينو بينزويك أسيد para-aminobenzoic acid ومشتقاته يحجب UVB
- سينامات ( UVB ) cinnamates

FDA Monograph Sunscreen Ingredients	Amount of Ray Protection		Chemical (C) or Physical (P)
	UVA	UVB	
Aminobenzoic acid (PABA)	○	●	C
Avobenzone	●	●	C
Cinoxate	●	●	C
Dioxybenzone	●	●	C
Ecamsule	●	●	C
Homosalate	○	●	C
Menthyl anthranilate	●	●	C
Octocrylene	●	●	C
Octyl methoxycinnamate	●	●	C
Octyl salicylate	○	●	C
Oxybenzone	●	●	C
Padimate O	○	●	C
Phenylbenzimidazole	○	●	C
Sulisobenzon	●	●	C
Titanium dioxide	●	●	P
Trolamine salicylate	○	●	C
Zinc Oxide	●	●	P

Protection Level: ● = extensive ◐ = considerable ◑ = limited ○ = minimal

### الواقيات الشمسية

- تتواجد بأشكال صيدلانية مختلفة: كريم, جل, سائل...
- تحتوي واقيات فيزيائية وكيميائية بنسبة تتراوح بين 4-40%
- تختلف بعامل الوقاية Sun Protection Factor

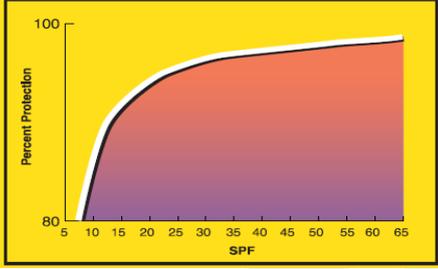
### عامل الوقاية Sun Protection Factor

□ تقييم درجة الحماية من الأشعة فوق البنفسجية التي يمارسها الواقى الشمسي (أقل كمية مسببة للاحمرار عند التعرض للأشعة بالمقارنة مع جلد غير محمي)

□ SPF 4 يعني إمكانية التعرض 4 مرات أكثر حتى الوصول إلى الاحمرار ولكن...

□ العوامل المؤثرة على فعالية عامل الوقاية هي: نوع الجلد, وقت النهار, سماكة الطبقة المستخدمة

### SPF vs. UVB protection



## الضبوبات Aerosols

### مقدمة

الضبوبات (الحللات الهوائية) عبارة عن مبعثرات دقيقة (بقطر حوالي ميكرون حتى نانومتر) قد تكون سائلة أو صلبة في وسط غازي. ويعرف دستور الأدوية الأمريكي الضبوبات الصيدلانية بأنها مستحضرات معبأة تحت الضغط تحتوي مواد فعالة تتحرر عند تفعيل الصمام المناسب للجهاز. قد تكون للتطبيق الموضعي على الجلد أو في الانف nasal aerosols أو الفم (lingual aerosols) أو الرئة (inhalation aerosols). يوضع المحضر في نظام مزود بصمام يؤمن تحرر مضبوط أو مستمر.

### أنواع الضبوبات

- يمكن تقسيم الضبوبات حسب استعمالها ونمط تأثيرها إلى ثلاث زمر.
- 1- ضبوبات ذات تأثير عام: يظهر عندما تصل الأدوية المتناولة بهذا الشكل إلى الأسناخ الرئوية حيث تمتص إلى الدوران العام
  - 2- ضبوبات ذات تأثير موضعي: يظهر في مستوى المخاطيات الأنفية، الجيوب، البلعوم، الحنجرة.
  - 3- ضبوبات غير صيدلانية.

وكما هو موضح في الشكل 1 فإن لأبعاد الأجزاء المبعثرة دوراً كبيراً في إعطاء الفعالية الدوائية للضبوبات.

حيث أظهرت التجربة أن الأجزاء ذات الأبعاد الأكبر من 30 ميكرومتر تتركز في مستوى الحفر الأنفية، أما الأجزاء ذات الأبعاد المحصورة بين 20 و 30 ميكرومتر فكانت تتوضع بخاصة في الرغامى، والأجزاء ذات الأبعاد المحصورة بين 10 و 20 ميكرومتر كانت تتوضع في القصبات، أما الأجزاء المحصورة ما بين 3 و 10 ميكرومتر فكانت تتركز في القصبيات النهائية، في حين أن الأجزاء الأقل من 3 ميكرومتر فإنها تتوضع بسهولة في الأسناخ الرئوية (الشكل 1).

ويمكن لهذه التوضعات أن تخضع لتأثيرات أخرى منها:

- 1- قوة تيار التنفس الذي يسعى لسحب الأجزاء الدقيقة المبعثرة إلى خارج الرئة.
- 2- قوة التيار الغازي الدافع المستخدم في الضبوبات.
- 3- الرطوبة الجوية ودرجة الحرارة المحيطة.
- 4- طبيعة الجهاز التنفسي وفيزيولوجيته.

الحفر الأنفية

البلعوم – الحنجرة

< 30 ميكرومتر

### الشكل 1

## مميزات الضبوبات كشكل صيدلاني

1. سهولة تطبيق مقارنة مع الطرق الحقيقية
2. سرعة التأثير الدوائي، ويلاحظ ذلك بالمقارنة مع تناول المستحضرات عن طريق الفم، حيث يكون التأثير أسرع من الطرق الفموية ومعادلاً لتأثير الطريق الوريدي.
3. إمكانية إدخال الكثير من المواد الفعالة خاصة المواد سريعة التخرّب بالطريق الهضمي أو الضعيفة الانحلالية، مثل الابينفرين (الادرينالين)، والمخدرات الموضعية، والمطهرات، ومضادات الجراثيم.
4. تجنب تخرّب الأدوية المتناولة عبر الطريق المعدي المعوي (عقبة الكبد) وبالتالي تحسين التوافر الحيوي.
5. تأمين وصول مباشر للمادة الدوائية لمعالجة أمراض الجهاز التنفسي مباشرة مما يخفف من الكمية اللازمة للاستخدام بالطرق الجهازية الأخرى كالطريق الفموي أو الحقني.

## تحديد تركيب الضبوبات

تتكون الضبوبات من أربع مكونات أساسية هي العبوة، الصمام، مواد المستحضر والغاز الدافع، أما مواد المستحضر فهي تتألف من مادة أو مزيج من المواد الفعالة وعوامل أخرى ضرورية كالمحلات ومضادات الأكسدة والعوامل الفعالة سطحياً، أما الغاز الدافع فيمكن أن يكون مركباً واحداً أو مزيجاً من المركبات المتنوعة، ويمكن استخدام مزيج من المحلات لتحقيق الخواص الانحلالية المرغوب فيها واستخدام مزيج من العوامل الفعالة سطحياً لإعطاء قيمة توازن مائي زيتي مناسبة لجملة استحلالية ما، ويتم اختيار الغاز الدافع بحيث يعطي ضغط البخار والانحلالية وحجم الأجزاء المرغوب فيها. لذا يتوجب على المصنّع معرفة الغاز الدافع معرفة جيدة، وكذلك معرفة التأثيرات التي يؤثر بها في المنتج النهائي. فالغاز الدافع يمكن أن يتحد مع المواد الفعالة بطرائق مختلفة ومتعددة مؤدياً لإعطاء مركبات لها مميزات خاصة، ويمكن بالاعتماد على نمط العبوة المستخدمة أن تصرف الضبوبات بشكل رذاذ رطب أو رغوة سريعة الزوال أو رغوة ثابتة، صلبة أو نصف صلبة.

## العبوة:

يجب أن يتوافر فيها شرطان أساسيان هما التوافق مع مكونات الضبوبات (فعالة، سواغات) ومقاومة الضغط العالي داخلها. من المواد المستخدمة:

- الزجاج: مع أو بدون تغليف بلاستيكي ويتميز بإمكانية تفادي مشكلة الصدأ والحرية في تصميم شكل العبوة
- فولاذ مقصود

- الستانلس ستيل: مقاوم بشكل عام بشكل ممتاز لكنه غالي الثمن وصعب التصنيع
- الألمنيوم: يتميز عامة بقلّة التعرض لمخاطر التوافق ومقاومة لصدأ لكن قد يتآكل بفعل الماء أو الايتانول. خفيف الوزن وسهل التحضير.

### الصمام:

يجب أن يتميز بإمكانية الفتح والإغلاق بسهولة, إيصال المحتوى بالشكل المرغوب وإيصال الكمية المطلوبة. ونميز بين الصمام المستمر continuous Spray Valve والصمام المعياري metered Dose Valve

#### 1. الصمام المستمر continuous Spray Valve:

- Mounting Cup (كأس): تستخدم لوصل الصمام بشكل مناسب مع العبوة
- Body (الجسم) لاحتواء مكونات الصمام
- Stem (الساق) يحوي على فتحة محورية وفتحة جانبية
- Gasket توضع بين الوعاء وجسم الصمام.
- Spring (النايظ) يعيد العنق إلى الوضع الراحة بعد التشغيل
- Dip Tube أنبوب الغطس
- Actuator: الدافع الميكانيكي

2. الصمام المعياري Metered Dose valve: يسمح بإيصال حجوم متماثلة وصغيرة بين 25 و 100 ميكرو لتر

### 1- أنماط الجمل

يمكن ملاحظة عدد كبير ومختلف من الجمل الداخلة في تركيب الضبوبات.

#### 1-1- جملة محلول (ثنائية الطور)

وتسمى أيضاً جملة ثنائية الطور وتتألف من طور بخار وطور سائل، وعندما تكون المادة الفعالة منحلّة في الغاز الدافع لا يكون هنالك ثمة حاجة لمحاللات أخرى، تتراوح كمية الغاز الدافع المستخدم بين 8 – 98% من الصيغة الكاملة، ويمكن استعمال غاز دافع وحيد أو مزيج من الغازات الدافعة .

والأمثلة على هذا النوع من الجمل:

أ - الضبوبات المعدة للاستنشاق أو للتأثير الموضعي في الجهاز التنفسي وذلك لمعالجة الربو:

Isoproterenol hydrochloride	% 0.25	ايزوبروتيرينول هيدروكلورايد
Ascorbic acid	% 0.10	حمض الأسكوربيك
Ethanol	% 35.75	غول إيثيلي
Propellenl 12	% 63.90	غاز دافع (فريون 12)

#### 1-2- جملة أساس مائي (ثلاثية الطور)

وفيها يستخدم الماء بنسب كبيرة بدلاً من المحلات غير المائية، وتعطي هذه النماذج حسب صياغتها إرذاذاً أو رغوة، ولكي نحصل على رذاذ ناعم من الواجب إضافة محلات أخرى للمادة الفعالة، وهذه جميعها مبعثرة في جملة مستحلب يكون فيه الغاز الدافع في الطور الخارجي، وبهذه الطريقة يتبخر الغاز الدافع عند صرف المنتج بسرعة تاركاً وراءه رذاذاً ناعماً، وبما أن الغاز الدافع لا يمتزج مع الماء فستتشكل ضبابية بثلاثة أطوار، طور الغاز الدافع، وطور البخار وطور الماء. وقد استخدم الايتانول كمحل مساعد ليحل القليل من الغاز الدافع في الماء، كما أن الايتانول يساعد أيضاً على إنتاج أجزاء بحجم صغير وذلك من خلال خاصيته في خفض التوتر السطحي. ويمكن استخدام عوامل فعالة سطحياً وذلك لإعطاء توزيع متجانس وذلك من خلال خاصية هذه العوامل في الانحلال الضعيف في الماء والانحلال الكبير في المحلات غير القطبية، ومثال ذلك: استرات الغليكول والغليسول والسيوربيتول مع حمض الزيت وحمض الشمع وحمض النخل وحمض الغار ومثاله السبان 20، 40، 80 ويستعمل عادة 0.5 – 2% من العامل الفعال سطحياً و 25 – 60% من الغاز الدافع ومثال هذه الجملة:

كلور هيكلزدين دي غلوكونات	125 %	Chlorhexidine digluconate
غول بنزيلي		Alcool benzylique
غول ايتيلي 95%		Ethanol à 95 %
ماء منقى		Eau purifiée
غاز دافع (الأزوت)		Azote

### 3-1- جملة معلق أو الجملة المبعثرة

وتتضمن هذه الجملة مواد فعالة مبعثرة في الغاز الدافع أو مزيج من الغازات الدافعة وقد تم إضافة عوامل فعالة سطحياً أو عوامل معلقة متعددة وذلك لإنفاص سرعة انطلاق الأجزاء المبعثرة وفيما يأتي بعض الأمثلة عن هذه الجملة:

سلفات الايزوبروتيرينول	33.3 %	Isoproterenol sulfate
غول زيتي	33.3 %	Oleyl Alcohol
غول ميريسيتيلي	33.4 %	Myristyl Alcohol
غاز دافع (فريون 114)	7 غ	Propellentl 114
غاز دافع (فريون 12)	7 غ	Propellentl 12

يمكن زيادة ثبات الجملة المبعثرة للضغوطات وذلك من خلال التحكم بمحتوى الرطوبة وباستخدام مشتقات المواد الفعالة ذات الانحلالية الضعيفة في جملة الغاز الدافع، وأيضاً بإنفاص أبعاد الأجزاء المبعثرة إلى أقل من 5 ميكرومتر. وأخيراً ضبط كثافة الغاز الدافع أو المواد المعلقة أو كليهما بحيث تكون متقاربة مع استخدام عوامل مبعثرة. تستخدم العوامل الخافضة للتوتر السطحي وغير المتشردة بتراكيز من 0.01% إلى 10% وذلك تبعاً لتركيز المواد المعلقة وللغاية المرجوة من استخدام المنتج.

### 4-1- جملة الرغوة

تتألف الضبوبات التي تشكل مستحلباً أو رغوة من مواد فعالة ومن طور محب للماء أو نفور منه، ومن عامل فعال سطحياً ومن غاز دافع أو مزيج غازات دافعة. وتتبعثر هذه المكونات في مكان التطبيق بشكل رغوة ثابتة أو سريعة التلاشي وذلك تبعاً لطبيعة المواد الفعالة وللصيغة. إن تحول المستحلب إلى رغوة يحدث في الصمام حيث يحتجز المستحلب بصورة مؤقتة وخلال احتجازه تتمدد أجزاء الغاز مسببة تشكل العديد من الفقاعات الصغيرة معطية رغوة. و يمكن أن نجد:

أ – الرغوات الثابتة المائية.

ب- الرغوات الثابتة غير المائية.

ج- الرغوات سريعة التلاشي.

## 2- الغازات الدافعة

تصنف الغازات الدافعة المستعملة في تحضير الضبوبات في زمر:

1- الفحوم الهالوجينية ،

2- الفحوم الهيدروجينية

3- الغازات المضغوطة

### 1-2- الغازات المميعة

وهي الأكثر انتشاراً وهي فعالة تماماً في بعثرة المواد الفعالة إلى سحابة ذات أجزاء ناعمة أو إلى رغوة، بالإضافة إلى أنها خاملة نسبياً وغير سامة ومن محاسنها الأخرى بقاء الضغط ضمن العبوة ثابتاً.

### 2-2- الفحوم الهالوجينية

هذه الغازات مؤلفة أساساً من الميثان، الايثان، سيكلوبوتان. وهي غير خطيرة من ناحية قابليتها للاشتعال، وتقسم بدورها إلى أربع مجموعات وهي:

مجموعة مشتقات الكلور (كلور المثيلين، كلور الفينيل ...).

مجموعة مشتقات الفلور (دي فلور ايثان، اوكتافلوروسيكلوبوتان).

مشتقات كلورية فلورية.

تحمل مجموعات الفحوم الهيدروجينية الفلورية أسماء تجارية مثل فريون Freon أو فوران Forane، أو فلوجين Flugene، أو بروبيلانث Propellant ... الخ.

وهي تحمل أرقاماً مختلفة مثل فريون 11 أو 12 أو 114 أو A152 وغيرها، حيث يشير الرقم الأول من اليمين إلى عدد ذرات الفلور في الجزيء والرقم الثاني أي العشرات إلى عدد ذرات الهيدروجين مضافاً له واحد والرقم الثالث أي المئات إلى عدد ذرات الكربون ناقصاً منها واحد، وباقي الذرات في الجزيء يكون عدد ذرات الكلور، وفي حالة المتماكبات يضاف إلى العدد الأحرف ... a, b, c, وعندما يكون المركب حلقياً، يضاف الحرف (C) قبل العدد، يبين الشكل 2 صيغ بعض الغازات المستخدمة في الضبوبات مع أسمائها التجارية وأرقامها.

يستخدم غالباً أمزجة من العوامل الدافعة وذلك بغية الحصول على ضغط محدد في الأوعية المستخدمة للضغوطات، ويمكن التوصل إلى هذه الضغوط بواسطة قانون راؤول في الغازات والذي ينص على أن ضغط بخار مزيج كامل يتعلق بضغط بخار كل من مكوناته: أي

$$P = P_a + P_b \dots\dots (1)$$

حيث:  $P$  = ضغط البخار الكلي لمزيج الغازات.

$P_a$  = ضغط البخار الجزئي للغاز الدافع A.

$P_b$  = ضغط البخار الجزئي للغاز الدافع B.

ولحساب الضغط الجزئي للغاز الدافع A و B نطبق العلاقات الآتية:

$$P_a = \frac{N_a}{N_a + N_b} \times P_a O \dots\dots (2)$$

$$P_b = \frac{N_b}{N_b + N_a} \times P_b O \dots\dots (3)$$

حيث:  $N_a$  = عدد جزيئات الغاز الدافع A

$N_b$  = عدد جزيئات الغاز الدافع B

$P_a O$  = ضغط البخار للغاز الدافع A النقي

$P_b O$  = ضغط البخار للغاز الدافع B النقي

مثال: أحسب ضغط البخار في الدرجة 20° م لمزيج من الغازات الدافعة والمؤلف من 30 و 70 % من الفريون 12 والفريون 11 على التوالي:

عدد جزيئات الفريون 11 = وزن الفريون 11 / الوزن الجزيئي = 137.38 / 70 = 0.5095

عدد جزيئات الفريون 12 = وزن الفريون 12 / الوزن الجزيئي = 120.93 / 30 = 0.2481

ومن الجدول رقم 1 وبالعودة للعلاقات (2، 3) سابقة الذكر نجد:

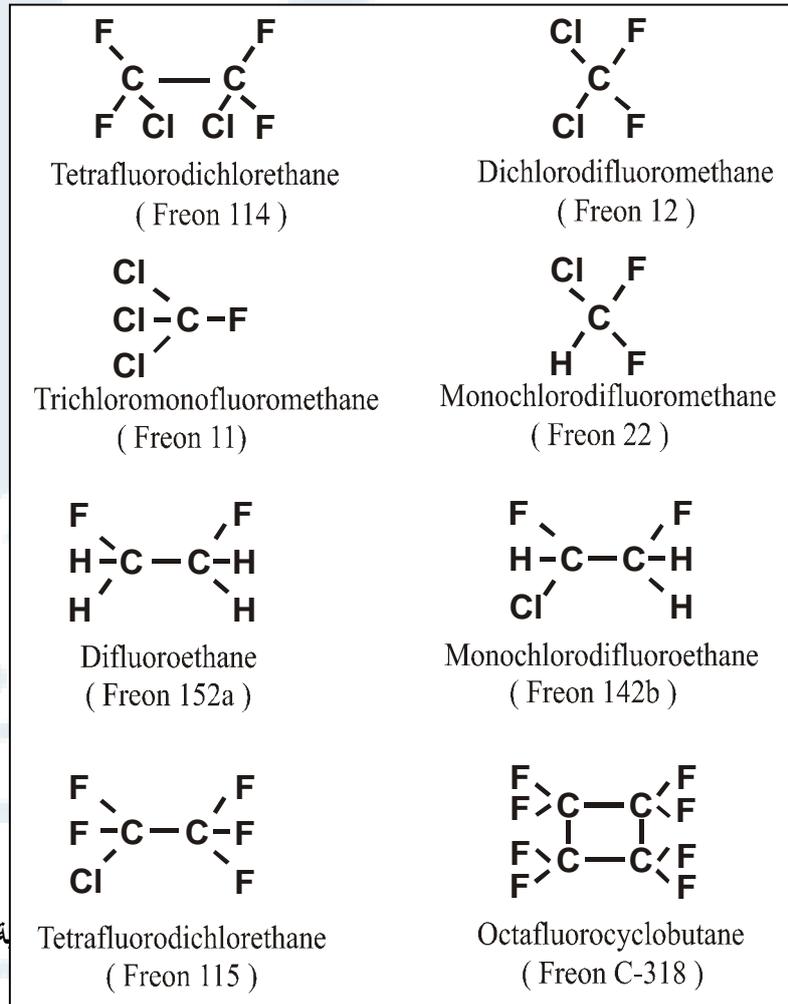
$$P_{11} = \frac{N_{11}}{N_{11} + N_{12}} \times P_a O = \frac{0.5095}{0.5095 + 0.2481} \times 0.9 = 0.6053$$

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

ومنه يكون ضغط بخار مزيج الغازات الدافعة السابقة الذكر:

$$2.4981 \text{ كغ / سم}^3 = 1.8928 + 0.6053 = P$$

بمقارنة النتائج المحسوبة مما سبق والنتائج المدونة في الجدول (1) نجد أن هنالك اختلافاً في النتائج المحسوبة والنتائج التجريبية، وهذا ما يسمى بالانحراف عن القيمة النظرية. والخطوط البيانية المتوفرة حول ذلك توضح العلاقة بين ضغط البخار ودرجة الحرارة (الشكل 4)، ويمكن استخدام هذه الخطوط لتحديد ضغط البخار في درجة الحرارة المناسبة.



### 3-2- الفحوم الهيدروجينية

حلت الغازات الدافعة المؤلفة من فحوم هيدروجينية محل الفحوم الهالوجينية في الضبوبات المستخدمة لأغراض صيدلانية وإن سميتها المنخفضة جعلتها مناسبة للاستخدام، إلا أن كونها تسبب الالتهاب قد حد من هذا الاستخدام، ولكن مع تطور الأنواع الجديدة من الصمامات الموزعة فإن خطر إحداثها الالتهاب قد انخفض انخفاضاً ملحوظاً. وإن الفائدة من الفحوم الهيدروجينية تكمن في قابليتها الواسعة للانحلال ورخص ثمنها بالإضافة إلى أن كثافتها (أقل من 1) وعدم امتزاجها بالماء يجعلانها مفيدة في الضبوبات ذات الطور الثلاثي. ولكونها أخف من الماء فإنها تبقى على سطح الطبقة المائية وتساعد في دفع المحتويات خارج الوعاء. ولكن تبقى الفحوم الهيدروجينية قابلة

للاشتعال وتشكل أمزجة متفجرة بتركيز معينة في الهواء ولذا يجب أخذ الاحتياطات في أثناء عملية التصنيع والتعبئة.

## 2-4- الغازات المضغوطة

مثل الأزوت، ثاني أكسيد الأزوت، ثاني أكسيد الكربون وهي غير قابلة للاشتعال ويمكن أن نتعامل معها بأمان وهي تعطي رذاذاً ناعماً أو ضباباً أو شكلاً نصف صلب وهي تستخدم في بعض الضبوبات مثل مستحضرات الشعر، المراهم، المطهرات المائية ومبيدات الحشرات. لكن لها انحلالية ضعيفة في السوائل والمحاليل المستخدمة في الضبوب ولاتحافظ على الضغط ثابتاً حتى نهاية فترة الاستخدام.

## 5- مبدأ وآلية عمل الضبوبات

لفهم مبدأ وآلية عمل الضبوبات، يجب تحديد الأنظمة التي يمكن أن تؤمن بعثرة المواد في الهواء. يمكن تصنيف الضبوبات وفق معايير مختلفة، فيمكن أن تصنف الضبوبات حسب طبيعة المنتج أو أن تعتمد على طبيعة الغاز الدافع، وبهذا يمكن أن تصنف كما يلي:

- 1- ضبوبات ذات غاز دافع منفصل عن الخلاصة المركزة، وأنواعها: أ - نموذج البخاخ باستعمال تجهيزات سريرية. ب - نموذج مكبسي. ج - نموذج الكيس المرن.
- 2- ضبوبات ذات نظام غازي مميع وأنواعها: أ - ضبوبات ثنائية الطور. ب - ضبوبات ثلاثية الأطوار.
- 3- ضبوبات ذات جمل غازية مضغوطة وأنواعها: أ - ضبوبات ذات دفق متماسك. ب - ضبوبات تعطي بعثرة بشكل رغوة. ج - ضبوبات تعطي بعثرة بشكل رذاذ.
- 4- ضبوبات تحوي المساحيق الجافة

## 5-1 ضبوبات ذات غاز دافع منفصل عن الخلاصة المركزة، وأنواعها:

نموذج البخاخ باستعمال تجهيزات سريرية: يخصص إنتاج الضبوبات باستخدام أجهزة سريرية لمعالجة إصابات الطرائق التنفسية، وكذلك مختلف المعالجات عن بعد بواسطة الدوران الرئوي. الأجهزة المستعملة لإنتاج الضبوبات تحتوي على ثلاثة عناصر رئيسية هي:

- 1- منبع للغاز المضغوط.
  - 2- مولد الضبوب وملحقته.
  - 3- مسخن وقتاع ونهايات خاصة.
- يكون مصدر الهواء المضغوط إما من اسطوانة تحوي هواء مضغوط أو من ضواغط تسمح بالحصول على صبيب غازي بحدود 15 - 20 لتر/ دقيقة، وبضغط يتراوح بين 600 - 800 غ / سم<sup>2</sup>.

وأما مولد الضبوبات فيحتوي على جهاز إرداذ وجهاز حجز. ويعتمد جهاز الإرداذ المستخدم في أغلب الأجهزة على بعثرة كمية من السائل في كمية كبيرة من الهواء والتي تؤدي إلى انخفاض في الضغط وهذا يسمح للسائل بالصعود من الأنبوبة المغموس طرفها الآخر في السائل.

أما الغرض من جهاز الحجز فهو إزالة القطيرات الكبيرة التي يمكن أن تترسب على جدران الفم والبلعوم بسبب أبعادها. وتمنع القطيرات الصغيرة من الوصول إلى الأسناخ الرئوية.

ويفضل أن يضاف إلى الأجهزة السيريرية مسخن يقوم برفع درجة حرارة الضبابية الناتجة إلى درجات قريبة من درجة حرارة الجسم. وفي النهاية تزود هذه الأجهزة بأقنعة مطاطية أو لدنة وذلك لتطبيق على الفم في حالة معالجة إصابات الطرق التنفسية، طريق الرئة أو تزود بنهايات ذات أشكال مختلفة لتدخل في الجيوب أو ضبوبات نسائية. نموذج مكبسي: يستخدم في الأشكال نصف صلبة كالجبنه حيث يستخدم مكبس من البولي ايتلين يفصل المنتج عن الغاز. لا يستخدم للمواد السائلة.

نموذج الكيس المرن: كيس بلاستيكي قابل للطوي ضمن عبوة من الألمنيوم ويستخدم في الأشكال نصف الصلبة

## 2-5- ضبوبات ذات نظام غازي مميع

في الضبوبات ذات النظام الغازي المميع، يكون الطور السائل مؤلفاً من مزيج المواد الفعالة والغاز المميع. يمكن أن تتميع الغازات بسهولة بخفض درجة حرارتها أو بزيادة الضغط المطبق عليها. نختار عادة المركبات الغازية التي لها نقطة غليان تحت درجة حرارة 70 فهرنهايت أي حوالي 21°م وضغط بخاري بين 0.94 – 5.98 كغ/سم<sup>2</sup>.

عندما يوضع الغاز الدافع بشكل غاز مميع في عبوة محكمة الإغلاق، ينفصل مباشرة إلى طور سائل وطور بخار، ولدى دخول أجزاء الطور الغازي فإن الضغط سيرتفع تدريجياً مع ازدياد عدد الأجزاء الداخلة إلى طور الغاز إلى أن يصل بعد فترة وجيزة إلى حالة توازن في عدد الأجزاء المتحولة من سائل إلى بخار، ومن غاز إلى سائل. إن الضغط في هذه النقطة يشير لضغط البخار وهو خاص بكل غاز دافع في درجة حرارة معطاة.

تقسم الضبوبات ذات النظام الغازي المميع إلى:

### 1- ضبوبات ثنائية الطور

وهي أبسط أنواع الضبوبات وتتألف من محلول أو معلق لمواد فعالة في الغاز الدافع السائل أو مزيج الغاز الدافع والسائل والمحل. فالضبوبات من نوع رذاذات الفراغ space Spraye تحتوي بعامة على 2 – 20% من المواد الفعالة و 80 – 98% غاز دافع، ويتراوح الضغط في هذه الأشكال بين 3.14 – 3.85 كغ/سم<sup>2</sup>، وبالتالي فإن أبعاد الرذاذات الناتجة يتراوح بين 0.1 – 0.5 ميكرومتر، ومثالها المبيدات الحشرية ومزيلات الروائح.

أما تركيز الضبوبات من نوع رذاذات السطح Sprayes surface فيتراوح ما بين 20 – 75% من العناصر الفعالة والمحلات وهي تعطي أجزاء بأبعاد محصورة بين 5 – 20 ميكرومتر ومثالها بخاخات الشعر والعطورات والطلاءات الحافظة والضبوبات ذات الاستخدام الموضعي.

### 2- ضبوبات ثلاثية الأطوار

يكون طور المواد الفعالة المنحلة في الماء غير ممزوج مع الغاز لدافع المميع، وبهذا فالأطوار الثلاثة هي عبارة عن:

1- طور الغازات الدافعة السائلة

2- طور الغازات بحالة بخار

### 3- طور المحاليل المائية للعناصر الفعالة.

لا يوجد في هذه النماذج من الضبوبات امتزاج بين طور الغازات الدافعة السائلة وطور المحاليل المائية وبهذا فإنه يلاحظ وجود طبقتين غير ممزجتين. تعمل هذه الجمل تحت ضغط بحدود 2 – 2.5 كغ / سم<sup>2</sup> وتستهلك عادة حوالي 5 – 10% من الغاز الدافع وتكون أبعاد الرذاذات الناتجة أقل من 15 ميكرومتر. ومن المستحضرات التي يتم تحضيرها بهذا النظام من الحلالات، كريمات الحلاقة، الشامبو، المركبات الصيدلانية ذات الاستخدام الموضعي.

### 3-5- ضبوبات ذات جمل غازية مضغوطة

أما في الضبوبات ذات الجمل الغازية المضغوطة، فستستخدم غازات معظمها خاملة مثل الأزوت، ثاني أكسيد الأزوت، وثاني أكسيد الكربون، حيث تضغط داخل العبوة وهي تحض اندفاع وطردها محتويات العبوة من المواد الفعالة ومذيباتها أو من المواد الصلبة أو من مستحلبات المواد الفعالة.

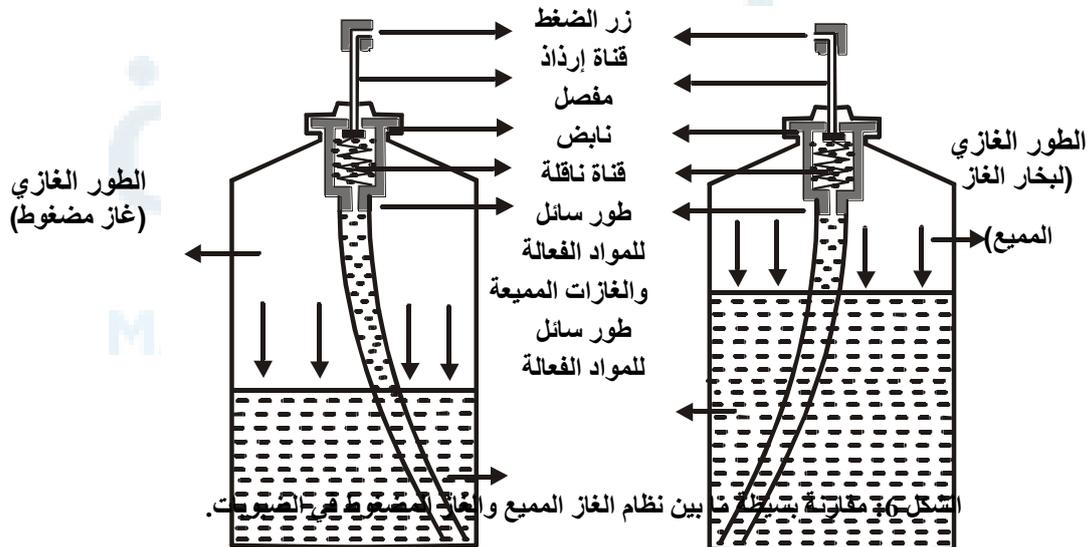
يكون ضغط الغاز الدافع في مثل هذا النمط بين 7.36 – 8.06 كغ/سم<sup>2</sup> في درجة حرارة 21°م وهذا ضروري لضمان ضغط مناسب لتبعثر أكبر كمية ممكنة من محتويات عبوة الضبوبات.

هذا النظام ملائم لتوزيع معاجين الأسنان، وبخاخات الشعر، والمراهم، والكريمات التجميلية والغذائية وغيرها. والشكل رقم 6 يقارن بين نظام الغاز المميع والغاز المضغوط.

أما المبدأ الذي تعمل به عبوات الضبوبات فهو بسيط نسبياً. ويعتمد كما ذكرنا على ضغط السوائل على جدران الأوعية التي توضع فيها، فعندما يوضع الغاز المميع في العبوة ويتم ختمها فإن جزءاً من المواد يتبخر وجزءاً منها يبقى في حالته السائلة حتى يصل لحالة توازن، يرتفع طور البخار إلى الأعلى وينخفض الطور السائل إلى الأسفل بحيث تتحلل أو تتبعثر المادة المركزة في الطبقة السائلة.

يضغط الطور الغازي ليس فقط باتجاه جدران العبوة ولكن أيضاً على السائل دافعاً إياه خلال الأنبوب المغموس ويرتفع لمنطقة انفتاح الصمام لذلك عندما يحرر الصمام بالضغط على زر التحريض فإن الطور السائل يندفع متسرباً باتجاه الفتحة ويستمر مندفعاً باتجاهها طالما بقيت فتحة الصمام مفتوحة وبقيت كمية كافية من الغاز المندفع داخل الوعاء لتقوم بعملية التبخر.

إن المحلول الذي يندفع من فتحة الصمام بشكل سائل يتكون من الغاز الدافع والخالصة المركزة. وهذا الغاز يملك درجة غليان منخفضة نسبياً عن درجة حرارة الغرفة، ويتبخر بسرعة قبل أن يلمس الجسم أو مباشرة في أثناء لمسه تاركاً خلفه العناصر الفعالة بشكل رذاذ.



في حالات أخرى وخاصة مع محاليل ذات لزوجة عالية فإن استخدام الغازات الدافعة ضروري وأن يبدي هذا الغاز درجة غليان متباعدة بشكل واسع بحيث يمكن أن يبقى فترة قد تطول أو تقصر بعد إرذاذ المحضر على الجلد أو الشعر.

#### 4-5 ضبوبات تحوي المساحيق Dry-Powder Inhalers:

- ❖ الميزات: صديقة للبيئة لعدم وجود الغاز ولا تسبب إزعاج بالبرودة
- ❖ السلبيات: حساسة للرطوبة بشكل عام حيث تميل الجزيئات الصغيرة لتتجمع مع بعضها البعض كما يطلب استنشاق بقوة كافية
- ❖ يوجد عدة أنواع فقد تكون الجرعات مقسمة في كبسولات من الجيلتين الصلب Single Dose او متواجدة مع بعضها و مزودة بمعيار للحجم Multi Dose. يجب ألا تتجاوز أبعاد المسحوق 5  $\mu\text{m}$

#### تصنيع الضبوبات

تستعمل عادة طريقتان رئيسيتان لتجهيز الضبوبات ذات الغازات الدافعة وهما ترتكزان على المبدئين الرئيسيين لتميع الغازات الدافعة وهما على التوالي.

- 1- زيادة الضغط إلى قيم أعلى من قيمة توتر بخار الغازات في درجة الحرارة العادية.
- 2- خفض درجة الحرارة إلى درجة أقل من درجة تميع الغازات.

#### 1- الطريقة المعتمدة على زيادة الضغط

تطبق هذه الطريقة على أكثر أنماط الضبوبات حيث توضع المادة المركزة (مواد مسحوقة، محاليل، معلقات، مستحلبات) في الأوعية في درجة الحرارة العادية، وذلك بعد تحضير الوعاء المستخدم إن كان معدنياً أو زجاجياً. ومن ثم يطرد الهواء الموجود داخل الأوعية بواسطة مضخة تفريغ ويوضع بعدها الصمام في مكانه ويرص بالطرائق الخاصة به، وأخيراً يدخل الغاز الدافع تحت الضغط في الاتجاه المعاكس لعمل الصمام الطبيعي، حتى تمام توزع الكميات الضرورية. وفي النهاية يتم وضع الغطاء الواقي للصمام.

#### 2- الطريقة المعتمدة على خفض درجة الحرارة

تدخل في هذه الطريقة المواد المركزة الفعالة وتوزع في الأوعية، يبرد محلول المواد الفعالة والغاز الدافع المميع كل على حده بدرجة حرارة أقل من درجة غليان المركب الأكثر تطايراً. فمثلاً في حال استخدام الفريون 12 يتم التبريد لدرجة حرارة تتراوح بين 35 - إلى 40°م. يوجه الغاز الدافع المميع المأخوذ من مصدره بواسطة جهاز تبريد ذي أنابيب حلزونية إلى الأوعية حيث يدخل فيها بكميات معينة وبعد ذلك يوضع الصمام في مكانه ويرص.

لا تناسب هذه الطريقة المواد الحساسة للبرودة مثل المحاليل المائية والمراهم المستحلبة (يمكن أن يحدث تكتل أو تبلور المحتوى أو انكسار المستحلب).

#### المراقبة النوعية للضبوبات

إن الفحوص والاختبارات المختلفة المطبقة في أثناء تحضير الضبوبات كثيرة جداً وهي تطبق تارة على الأوعية والصمامات وتارة على العوامل الغازية الدافعة والمواد الفعالة وغالباً ما نتعرض إلى هذه العناصر الثلاثة مجتمعة وذلك بالنسبة للمنتجات الجاهزة. هنالك أيضاً فحوص الثبات والتي تعتمد على دراسة تغير المحتوى من المادة الفعالة مع الزمن وعلى تآكل الأوعية وأجزاء الصمامات من قبل المحتوى، وعلى المحافظة على الضغط الداخلي، كما تجرى عادة دراسة خصائص الرذاذ الناتج، وتطبق هذه الفحوص غالباً بعد 2 إلى 3 أشهر على الأوعية المحفوظة بدرجة حرارة حوالي 60°م وبعد 6 أشهر إلى سنة على الأوعية المحفوظة في درجة الحرارة العادية. وبعمامة فإن الفحوص التي تخضع لها الضبوبات يمكن أن تقسم إلى: فحوص كيميائية، فحوص فيزيائية وآلية، فحوص حيوية.

### 1- الفحوص الكيميائية

اختبار قابلية الاشتعال: وفيها يجب تحديد فيما إذا كان الغاز الدافع المستعمل قابلاً للاشتعال وتحديد نقطة التوهج وامتداد طول الشعلة. وأيضاً تحدد فيما إذا كان الغاز الدافع قابلاً للانفجار.

ب- تعيين هوية ونسبة تركيز الغاز الدافع: يتم بوساطة التفريق اللوني الغازي، وهذا مهم لتعيين هوية الغاز الدافع سواء أكان غازاً واحداً أو مزيجاً.

ج- تحديد نسبة الرطوبة والهالوجين والبقية غير الطيارة: وهذا الفحص يبين لنا نقاوة ومدى قبول الغاز الدافع.

### 2- الفحوص الفيزيائية والآلية

تتضمن الفحوص الفيزيائية والآلية ما يأتي:

أ- تحديد ضغط البخار: ومقارنته مع جدول المواصفات.

ب- فحوص الكثافة: هي تعتمد على خواص تمدد الغازات الدافعة بدرجات حرارة مرتفعة (50°م).

ج- سرعة الارتداد من الصمام، وقرينة الانكسار، واللزوجة والوزن الكلي للعبوة.

د- فحص أبعاد الأجزاء: الذي يتعلق بتوتر الغاز الدافع أو بمزيج الغاز الدافع والمادة الفعالة، فكلما كان توتر الأبخرة مرتفعاً يكون انتشار أجزاء المادة الفعالة أكبر عند الرذ، وأيضاً كلما كان انحلال الغاز الدافع في محلول المكونات الفعالة ضعيفاً تكون نعومة الرذ أكبر، نظراً لأن الغاز الدافع يكون أسهل تطايراً ويمارس ضغطاً أكبر. وأخيراً يتدخل الصمام في إعطاء أبعاد مختلفة من الأجزاء.

هـ- فحص التسرب: يتم على صمام العبوات السليمة وعلى الأوعية نفسها.

3- الفحوص الحيوية: هي ضرورية للتأكد من صحة إنتاج الضبوبات وتتضمن هذه الفحوص:

أ- تقدير الجرعات في الصمام المعايير: بهذا يجب معرفة مقدار الجرعة الناتجة عن كل مرة يضغط فيها الصمام، ويتم هذا إما بطريقة كيميائية حيث يرد مقدار جرعة واحدة أو اثنتين في مذيب أو على مادة ماصة للعناصر الفعالة، ثم يفحص المحلول الناتج وتقدر كمية المادة الفعالة. أو بطريقة وزنية حيث يوزن الوعاء الحاوي على الضبابية بدقة ثم تصرف منه جرعات عدة محددة، يعاد وزن الوعاء من جديد، فالاختلاف الحاصل في الوزن مقسوماً على عدد الجرعات المصروفة يساوي الجرعة الوسطية.

وأيضاً يجب معرفة مقدار الجرعة الكلية في العبوة أي تحديد كمية العناصر الفعالة في العبوة ويتم كما سبق.

ب- تحديد ثبات الرغوة: الذي يتراوح من عدة ثوان بالنسبة للرغوات سريعة التلاشي إلى ساعة أو أكثر بالنسبة للرغوات الأخرى وذلك حسب الصيغة.

ج- تحديد حجم الأجزاء: هذا ضروري لمعرفة المسافة التي يمكن أن تصلها الرذاذات في الجهاز التنفسي، فمثلاً يكون الحجم المتوسط لأجزاء ايروزيل الاينفرين ما بين 2.7 – 3.5 ميكرومتر، في حين أن 70 – 80% من الأجزاء لها حجم أقل من 5 ميكرومتر، وأن 88 – 93% أقل من 7 ميكرومتر، و 98 – 100% أقل من 10 ميكرومتر.

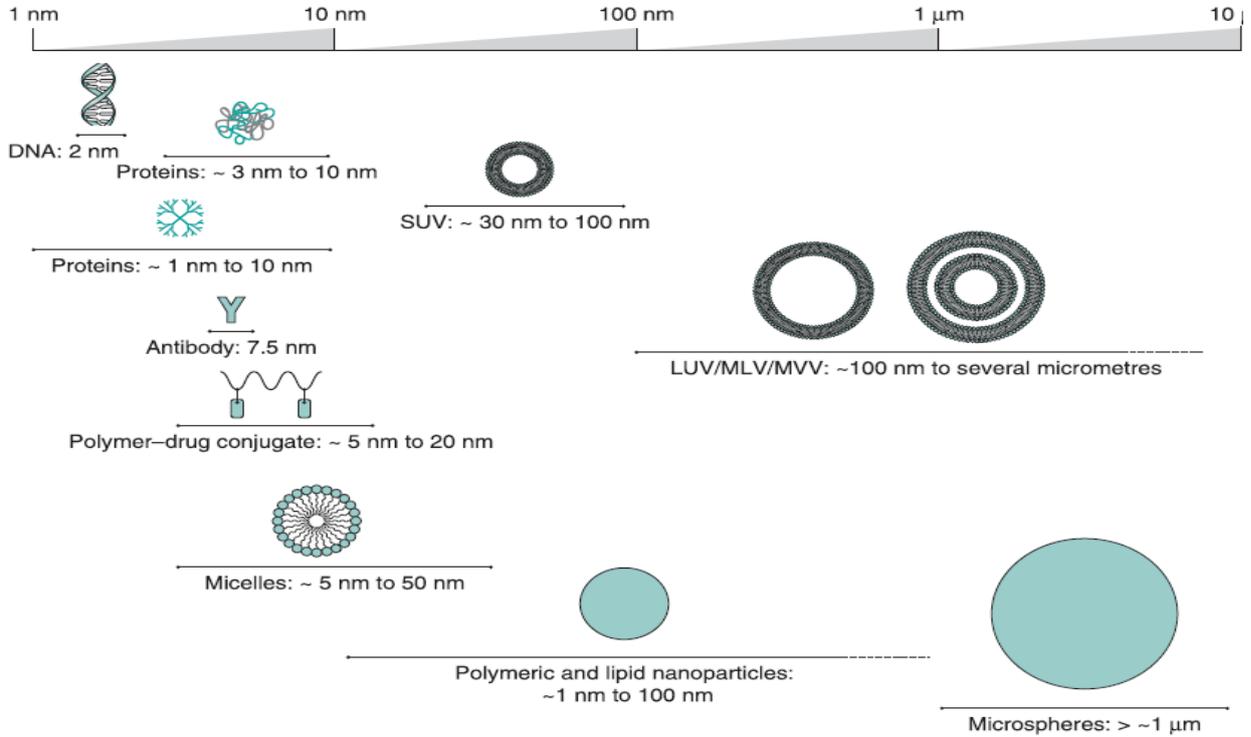
د- تحديد الفعالية العلاجية والسمية: يتم بتطبيق الضبابية على العضوية وتحديد النتائج المرجوة، بالنسبة للضبوبات المأخوذة استنشاقاً أو المطبقة على الجلد موضعياً، وتحديد نسبة امتصاص العناصر الفعالة، وأيضاً تحديد نسبة السمية إن وجدت أو نسبة تهيج الجلد أو حس البرودة وأيضاً تحديد إن كان هنالك أي تدخل غير مرغوب فيه ما بين مكونات الضبابية

## تقنية النانو Nanotechnology

### مقدمة:

يُطلق مصطلح تقنية النانو Nanotechnology عموماً على تصميم وتوصيف وإنتاج المواد الصيدلانية والبنى والمنتجات التي تملك أبعاداً تتراوح بين 1 و 100 نانومتر مع العلم أن الكثير من المراجع والمنظمات مثل FDA تعتبر الحدود حتى 1000 nm مقبولة. كما يوجد إجماع أن اعتماد الأبعاد فقط لتحديد الأدوية النانوية غير كافياً لوحده وإنما يجب أيضاً اعتبار فيما إذا كان المحضر يُظهر خصائص فيزيائية وحيوية وكيميائية خاصة ناتجة عن هذه الأبعاد. فمن المهم معرفة أن التأثير للمنتج مثل التوافر الحيوي والسمية والفعالية متعلقة بأبعاد المنتج.

وفقاً لهذا التعريف العام يمكن أن تتضمن تقنية النانو الصيدلانية العديد من الأنظمة من العملاقة macromolecules مثل الأجسام المضادة والتقارنات بوليمر-بروتين والليبوزومات.



**Fig. 44.1** • Approximate size range of various nanomedicines. LUV, large unilamellar vesicle; MLV, multilamellar vesicle; MVV, multivesicular vesicle; SUV, small unilamellar vesicle.

## التطبيقات الصيدلانية لتقنية النانو:

يشمل تطبيق تقنية النانو كل من صياغة وتطوير الأدوية النانوية لزيادة فعالية الدواء واستخدام المواد النانوية في هندسة الأنسجة وزراعتها، تعديل ودعم تجديد الأنسجة داخل الجسم. كما يتضمن أيضاً تطوير أجهزة ذات أبعاد نانوية مثل الأنظمة الحسية القابلة للزرع (تفيد في الإجراءات التشخيصية) وسنركز على الأنظمة النانوية التي تفيد بشكل خاص في:

- 1- تحسين الانحلال ومعدل الانحلال: بسبب زيادة مساحة السطح
- 2- تحسين إبقاء الدواء: يمكن أن يطيل الحجم الصغير للجسيمات النانوية في بقاء الدواء ضمن الدوران الجهازي وهذا يمكن أن يغير توزيع الدواء وقد يسمح باستهداف الأدوية ونقلها عبر الحواجز البيولوجية. سيتم التركيز على بعضها في هذه المحاضرة:

### 1- اقتران دواء – بوليمير :

يمكن ربط جزيئات الدواء بالبوليمرات، مما يؤدي إلى خلق اقترانات من النمط البوليمير-دواء. تُعتبر اقترانات دواء-بوليمير هذه بنى كيميائية جديدة بحد ذاتها، وبما أن حجمها الإجمالي أصغر من 100 نانومتر، يمكن تصنيفها ضمن المجال العام للتكنولوجيا النانوية. لتشكيل اقترانات البوليمير-دواء، يمكن إنتاج العديد من البوليمرات الصناعية التي توفر سمات جودة وثبات مناسبة، كما يمكن أن تكون مصممة خصيصاً لخصائص مميزة، بما في ذلك الوزن

الجزئي، الحجم، والشحنة. بما أن هذه البوليميرات صناعية المنشأ فهي عموماً أقل تحريضا للمناعة من الجزيئات الكبيرة المشتقة بشكل طبيعي. تستخدم البوليميرات القابلة للانحلال في الماء عادة لإنتاج تقارنات بوليمير-دواء للإعطاء بالحقن.

يمكن أن يؤدي اقتران الأدوية بالبوليميرات إلى تحسين التأثير العلاجي للدواء عن طريق زيادة قابلية الانحلال، وحماية الدواء من التحطيم الإنزيمي، وتعزيز زمن دوران البلازما و/ أو تعزيز استهداف الدواء. ويتحقق ذلك من خلال الإجراءات المختلفة. تتكون اقترانات بوليمير – دواء من ثلاثة مكونات أساسية:

(a) **الهيكل البوليميري المنحل في الماء** : نذكر البوليميرات الصناعية PEG (بولي إيثيلين غليكول)، بولي إيثيلين أمين، بولي فينيل بيروليدون، بولي فينيل الكحول، بولي غلوتاميك أسيد أو الطبيعية مثل ديكستران، الشيتوزان، حمض الهيالورونيك والبروتينات. يعتبر PEG الأكثر استخداماً بأوزان جزيئية تتراوح هي 5000\_40000 حيث يوفر خصائص مثل

- التحريض المناعي والسمية الأقل
- توفر سلاسل PEG إمارة ومرونة مما يفيد في زيادة القابلية للانحلال وتحسين إبقاء الدواء
- التبعثر المنخفض (من ناحية الوزن الجزيئي)
- سهولة تعديل PEG وربطه بالأدوية والبروتينات

(b) **المجموعة الرابطة: linker group** : من الممكن للدواء أن يرتبط مباشرة بالبوليمير تساهمياً، لكن غالباً يتم الاقتران عبر رابط أو مجموعة عازلة *linker or spacer group*. يمكن أيضاً تصميم الرابط بحيث يكون متحطماً في ظروف معينة، مثل التغييرات في درجة الحموضة pH أو التحلل الأنزيمي أو الحلمة. فتستخدم هذه الخاصية لتحفيز تحرر الدواء من الاقتران مع البوليمير في ظروف مناسبة، وبالتالي تعزيز استهداف الدواء. تتضمن أمثلة المجموعات الرابطة التي يمكن استخدامها مجموعات أمينية وكارباماتية واسترية، مع بقاء الرابط الأميدي كخيار أكثر شيوعاً.

(c) **الأدوية: عادةً هي تلك المستخدمة في العلاج الكيميائي المضاد للسرطان، مثل دوكسوروبيسين و باكليتاكسيل.** وذلك لأن اقترانات البوليميرات يمكن أن تحسن الإبقاء ويقلل الآثار الجانبية غير المرغوب فيها لهذه الأدوية التي لها هوامش علاجية ضيقة. البروتينات هي المجموعة الثانية من الأدوية التي تستفيد من الصياغة عند اقتران البوليميرات. مثل؛ أسباراجيناز-1 أو انترفيرونات. بشكل عام، تتمتع البروتينات بعمر نصفي قصير وثباتية منخفضة بعد إعطائها الجهازي. يمكن أن يزيد نصف عمر البروتينات عن طريق حمايتها من التحلل الأنزيمي وتقليل معدلات التصفية باقتران البروتينات مع البوليميرات.

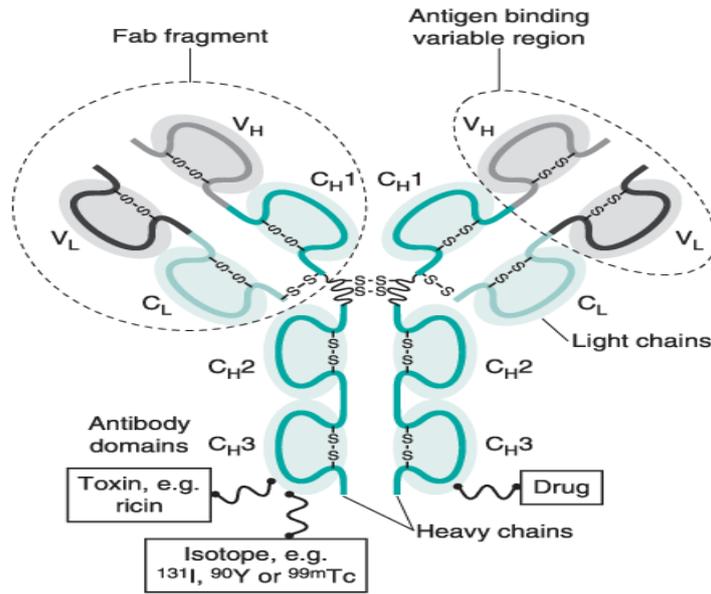
جدول 2: أمثلة عن تقارنات دواء بوليمير في السوق

الاسم	اقتران بوليمير_ دواء	الاستطباب
Adagen®	PEG-adenosine deaminase	متلازمة النقص المناعي الشديد المشترك SCID
Cimzia®	PEG-anti TNF Fab fragment	داء كرون والتهاب المفاصل الروماتويدي
Oncaspar®	PEG-asparaginase	ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد
PEGIntron®	Peginterferon alfa-2b	التهاب الكبد نمط C

التهاب الكبد نمط C و نمط B	Peginterferon alfa-2a	Pegasys®
PEG,polyethyleneglycole,SCID:severe combined immunodeficiency, TNF:tumour necrosis factor, VEGF:vascular endothelial growth factor.		

## 2- الأضداد والاقتران أضداد – دواء: Antibodies and antibody-drugconjugates

الأجسام المضادة هي جزيئات بروتينية كبيرة الحجم على شكل Y تنتجها الخلايا البائية. يمكن أن ترتبط الأجسام المضادة بشكل خاص إلى مجموعة من العوامل المرضية، بما في ذلك البكتيريا والفيروسات، من خلال قدرتها على ربط مستضدات على وجه التحديد. هناك عدة أصناف (أو نظائر) للأجسام المضادة، ضمن أنواع رئيسية هي IgG و IgA و IgM و IgE و IgD. حيث يعتبر IgG هو الأكثر انتشاراً في الجسم. يتكون الهيكل الأساسي لـ IgG من سلسلتين متعددتي الببتيد ثقيلتين متطابقتين (50 كيلو دالتون) وسلاسل ببتيدي خفيفة متطابقة (23 كيلو دالتون). وتُعد هذه السلاسل معاً عن طريق روابط ثنائية الكبريت. إن قدرة الأجسام المضادة على استهداف المستضدات المحددة بشكل خاص ترجع إلى تسلسل الحمض الأميني الخاص بها على أطراف البروتين، والتي هي مواقع ربط المستضدات (الشكل 2).



الشكل 2- IgG يمكن استخدامه كدواء، أو كحامل. يمكن ربط الأدوية أو النظائر أو السموم بجزيئات IgG التي يمكن أن تستهدف الخلايا بشكل انتقائي من خلال منطقة ربط مولد الضد في نهاية منطقة Fab

### 2-1- العلاج بالأضداد :

نظراً لقدرتها على استهداف مجموعة من المستضدات وأنواع خلايا محددة، يمكن استخدام الأجسام المضادة لاستهداف الأدوية، إما كأدوية بحد ذاتها أو كمجموعات مستهدفة للأدوية أو أنظمة التوصيل. لتحقيق ذلك، تم تطوير الأجسام المضادة أحادية النسيلة IgG. تركز هذه العلاجات بشكل عام على علم الأورام. في حالة علاجات الأضداد،

تم تصميم الجسم المضاد للاستهداف الفعال للخلايا السرطانية حيث يحدث موت الخلية عبر نوعين من الآليات المحتملة بواسطة الأجسام المضادة المرتبطة بالخلايا السرطانية:

1. يرتبط الجسم المضاد بخلية الورم ويعمل بعد ذلك كواسم لمكونات أو خلايا أخرى في الجهاز المناعي لتدمير خلية الورم. على سبيل المثال، يعمل اقتران Trastuzumab كواسم لتحفيز خلايا الجهاز المناعي على تدمير الخلايا السرطانية.

2. إن ربط الجسم المضاد يمكن أن يُحفز آليات الإشارة في الخلية المستهدفة التي تمنع نمو الخلية و/أو تؤدي إلى التدمير الذاتي للخلايا المستهدفة. على سبيل المثال، يرتبط ريتوكسيماب بجزيئات CD20 على الخلايا السرطانية ويكبح الموت المبرمج للخلايا.

### 3-2- الاقتران بالأضداد :

على غرار اقتران بوليمير- دواء، يمكن أن تعمل الأجسام المضادة أيضاً كحوامل للأدوية و عوامل أخرى، بما في ذلك النظائر المشعة والسموم. يُشار أحياناً إلى اقترانات الأجسام المضادة هذه بوحدات المناعية  $immunoconjugates$ .

### 3- المتغصنات : Dendrimers

هي جزيئات بوليميرية عملاقة متشعبة بكثرة نجمية الشكل والتي يمكن أن تحضر ضمن النطاق النانوي. الجسيمات المتغصنة تحضر من خلال اصطناع كيميائي مضبوط وتملك ثلاث عناصر هي (شكل 3) :

1. نواة مركزية

2. بنية شجيرية داخلية، والذي يتألف من هيكل بوليميري متفرع مبني على النواة المركزية

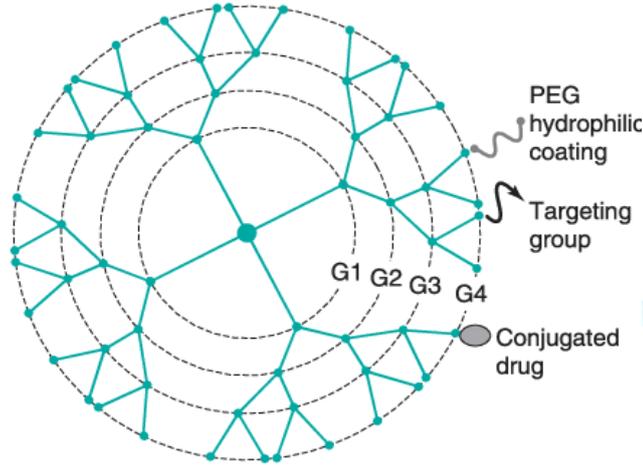
3. السطح الخارجي للجسيم المتغصن.

بسبب تنوع هيكل الجسيم المتغصن حول النواة المركزية، يمكن للمرء أن يبنى تصميمات بأشكال وأحجام مختلفة، والتي يمكن أن توفر القدرة على حمل الأدوية داخل البنية، أو يمكن أن يقترن الأدوية على سطح التجويف. يمكن تعديل سطح الجزيء المتغصن أيضاً مع مجموعات الاستهداف، أو غلاف محب للماء لتحسين قابلية الانحلال. بناءً على تصميمها، يمكن بناء الجزيئات المتغصنة بحيث تكون قابلة للتدرك الحيوي أو غير قابلة للتدرك، بشكل مشابه لاقتران البوليمير - دواء. يتم تصنيع هذه الهياكل البوليميرية المتفرعة بواسطة إضافة تدرجية لطبقات البوليمير المتفرعة، والمشار إليها باسم الأجيال (تسمى G1، G2، إلخ). بشكل عام، مع زيادة عدد الطبقات أو الأجيال، فإن بنية الجسيم المتغصن تنتقل من الهياكل المفتوحة للجيل المنخفض للجسيم إلى هيكل أكثر كروية وكثافة على نحو متزايد. في جميع الحالات، يتم تصميم التركيبات الناتجة بحيث يكون لها حجم معين ودرجة عالية من التجانس الجزيئي وتوزع ضيق للوزن الجزيئي. في حين يمكن اعتبار الجزيئات المتغصنة كتطور للبوليمرات المتفرعة، فإنها توفر ميزة أنها يمكن أن تكون متضمنة مع توزع أبعاد ضيق للغاية. علاوة على ذلك، فإن العدد الكبير من المجموعات المحيطة على السطح الخارجي للجزيء المتغصن، والتي تزداد بشكل طردي مع كل جيل مُضاف، مما يسمح بقدرات أعلى على تحميل الأدوية مقارنةً مع البوليمرات الخطية أو المتفرعة المستخدمة في تقارنات البوليمرات الدوائية.

تشمل ميزات الجسيمات المتغصنة مقارنة مع تقارنات البوليمير-دواء:

- مجال توزع أبعاد أحادي وقدرة تحميل عالية للأدوية.
- الاستفادة من كبسلة الدواء داخل الجسيم المتغصن لحماية الأدوية الحساسة والتي تتخرب بسرعة.

- تحقيق التحرر الدوائي المضبوط حيث يمكن حجز الدواء داخل الجسيم المتغصن إما عن طريق احتباس فيزيائي بسيط أو عن طريق التداخلات غير الرابطة، مثل التداخلات الكهربائية الساكنة.
- محسن لانحلال الأدوية منخفضة الانحلال (على غرار المذيبات)



(الشكل.3): الجزيء المتغصن (باللون الأزرق) مع أربع أجيال تحمل علامة G1 إلى G4 على التوالي. يمكن اقتران جزيئات الدواء والمجموعات الهدف إلى الجزء الخارجي من المتغصن ويمكن إضافة بولي إيثيلين غليكول PEG إلى السطح الخارجي لتوفير غلاف محب للماء.

#### 4- الجسيمات النانوية الصلبة: solid nanoparticles

عبارة عن بنى صلبة ضمن مجال النانو تُحضر بطرائق مختلفة كتصغير الأبعاد (كالطحن) أو بالتجميع agglomeration (كالترسيب precipitation). تُستخدم الطريقة الأولى في تحضير جسيمات الدواء عند عدم وجود مواد حاملة مضافة في حين تستخدم الطريقة الثانية لتحضير حوامل نانوية تحتوي الدواء بداخلها.

##### 1.1 جزيئات الأدوية النانوية وبلورات النانو الدوائية:

يؤدي تخفيض أبعاد الجسيمات الدوائية إلى مجال النانو إلى زيادة كبيرة في مساحة السطح الكلي مما يحسن من الانحلالية وبالتالي التوافر الحيوي وهذا مايمكن استغلاله خاصة عند الإيتاء الفموي. إلا أن مساحة السطح العالية تترافق مع طاقة سطحية عالية وبالتالي تميل إلى التكتل. لتجنب هذه المشكلة يتم إضافة عوامل فعالة سطحياً. تحضر أنظمة البلورات النانوية من 100% دواء (بلوري أو أمورفي) بدون حامل لكن يضاف لهأثناء عملية الطحن مادة فعالة سطحياً (غير متشردة) لتساعد على الثباتية. تُحضر البلورات النانوية للإيتاء الفموي عادة بشكل مضغوطات أو كبسولات.

Table 44.5 Examples of products developed with drug nanoparticles

Product	Drug	Attributes
Emend®	Aprepitant	An oral capsule form of the poorly soluble drug aprepitant which is only absorbed in the upper gastrointestinal tract. Therefore the rapid dissolution offered by the nanocrystals supports fast absorption and increased bioavailability
Rapamume®	Sirolimus	This is an oral tablet of the poorly soluble drug, which is an immunosuppressant. The oral tablet offers higher bioavailability and can be more user-friendly than a liquid product

## 1.2 الجسيمات النانوية البوليميرية الصلبة: solid polymeric nanoparticles

بالإضافة إلى تخفيض الأبعاد يمكن تحضير الأنظمة النانوية الصلبة من خلال دمج الدواء ضمن قالب بوليميري أو مرتبطة على السطح. يمكن في هذه الأنظمة تحميل مجال واسع من الأدوية (المنحلة بالماء، قليلة الانحلال، عالية الوزن الجزيئي أو المنخفضة، البروتينات) وبالتالي تقديم حماية للدواء. يتيح هذا الدمج تعديل التوزيع الحيوي biodistribution حيث ستتأثر حركية الدواء بخصائص الجسيمات النانوية أكثر من خصائص الدواء. قد تكون البوليميرات المستخدمة طبيعية أو صناعية والأكثر استخداماً هي المتدركة حيويًا مثل بولي لاكتيد كوليغوليد poly(lactide-co-glycolide)، بولي لاكتيك أسيد poly lactic acid والكيروزان chitosan. تأتي أهمية هذه الأنظمة في إبقاء الدواء أنها تحسن من الاستهداف المنفعل للأدوية إلى مواقع الورم. يساعد التغليف بـ PEG يساعد على تحضير ما يسمى الأنظمة المنسلة stealth nanoparticles تمنع ارتباط الأجسام المضادة والبروتينات مما يقلل التعرف على هذه الأنظمة ويقلل من إخراجها من الدوران. يساعد إطالة زمن بقاء هذه الأنظمة النانوية في الدوران على دعم تراكمها في مواقع الأوعية الدموية الراشحة بما في ذلك مواقع الورم.

## 5- الجسيمات الشحمية Liposomes

### 1. مقدمة

الجسيمات الشحمية عبارة عن حويصلات أو كرات صغيرة جداً تتراوح أبعادها بين عشرات النانومتر و عدة ميكرومترات، يتألف جدارها أساساً من شحيمات فسفورية phospholipides، يمكن أن تحوي بداخلها مختلف المواد الدوائية المنحلة المحبة أو الكارهة للماء، وتعد الجسيمات الشحمية نظاماً جديداً لإيصال الأدوية إلى الجسم، يعتمد عملها أساساً على قدرة هذه الحويصلات على حمل جرعات دوائية صغيرة نسبياً وموجهة توجيهاً دقيقاً إلى النسيج المريضة وبالتالي إلى الخلية الحية، وذلك من خلال جملة عمليات حيوية.

وقد قام العالم بنغهام Bangham في عام 1961، بإنتاج أولى هذه الحويصلات والتعرف عليها، وذلك عند دراسته تأثير الشحيمات الفسفورية في تخثر الدم، حيث وجد أن إضافة الماء إلى ورق يحوي طبقة رقيقة من هذه الشحيمات ينجم عنه حويصلات ذات أغشية شحمية فسفورية ثنائية الطبقة.

### 2. ميزات الجسيمات الشحمية كشكل صيدلاني

تتمتع الجسيمات الشحمية الصيدلانية بالمميزات الآتية:

- 1- يمكن أن تحمل المواد الدوائية المحبة أو الكارهة للماء.
- 2- يمكن أن تقوم بالتأثير الدوائي من خلال جرعات دوائية صغيرة بعيدة عن المستوى السمي.

- 3- يمكن أن تستعمل بأكثر من طريق للمعالجة (طريق وعائي، أو خارج وعائي).  
 4- يمكن توجيهها بشكل نوعي إلى الخلايا المستهدفة دون سواها.  
 5- يمكن بواسطتها نقل المركبات الحيوية التي تقوم بتنشيط البلاعم Macrophage، وبذلك يمكن زيادة إمكانية دفاع العضوية ضد الطفيليات والأورام السرطانية.

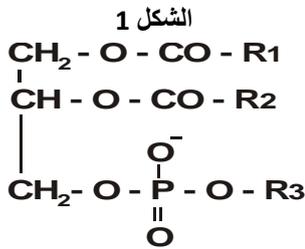
### 3. تركيب الجسيمات الشحمية

تتألف الجسيمات الشحمية أساساً من شحميات فسفورية، وستيرول، ومواد إضافية تحمل شحنات كهربائية موجبة أو سالبة (تفيد في تثبيت وربط بعض المواد على سطح الليبوزوم كالأحماض النووية والعديد من البروتينات الشرسبية التي تدمص على سطح الليبوزومات الشرجبية).

#### I. الشحميات الفسفورية

تملك الشحميات الفسفورية خاصيتين متعارضتين، فهي من جهة لديها طرف محب للماء hydrophilique، وهو عبارة عن حمض الفسفور المرتبط بأحد الجزئيات الذوابة في الماء مثل الكولين أو السيرين، وطرف ثاني كاره للماء hydrophobique، عبارة عن سلسلتين من الحموض الشحمية تحوي كل منها عدداً يراوح بين 12 و 24 من ذرات الكربون، ومن أكثر الشحميات الفسفورية استخداماً: ثنائي نخلات الفسفاتيديل كولين، ثنائي غارات الفسفاتيديل ايتانولامين، ثنائي مرستات الفسفاتيديل كولين، ثنائي نخلات فسفاتيديل غليسول، ثنائي نخلات الفسفاتيديل كولين، ليزوفسفاتيديل كولين، وغير ذلك من المركبات الناتجة عن تبديل الجذرين R1 و R2 كما هو موضح بالشكل 1.

#### أ - الشحميات الفسفورية الغليسيرية Glycerophospholipide



R1، R2 عبارة عن سلاسل أليفاتية

R3، جذر الكولين، الايتانولامين، السيرين، الغليسول، الأينوزيتول.

اسم المركب	الجذر المرتبط
فسفاتيديل كولين	PC
فسفاتيديل ايتانولامين	PE
فسفاتيديل سيرين	PS
فسفاتيديل غليسول	PG
حمض الفسفاتيديل	PA
فسفاتيديل اينوزيتول	PI

أكثر الشحميات الفسفورية استخداماً هي الفسفاتيديل كولين الطبيعي والمستخرج من فول الصويا أو من صفار البيض.

## ب - الشحيمات السفنغولية Sphingolipides

ومثالها: السفنغوميلين Sphingomyéline (SM) وتسمى عندها بـ: Sphingosomes: وهي حويصلات تكون فيها الطبقات الثنائية مكونة من السفينغوليبيدات R1، R2: عبارة عن سلسلة أليفاتية.



## II. مواد مساعدة أخرى

يستخدم الكولستيرول بالإضافة للشحيمات الفسفورية في تركيب غشاء الجسيمات الشحمية على الرغم أنه لا يشكل طبقة ثنائية من ذاته وإنما يجعل الليبوزومات أقل نفوذية للمواد الفعالة (من خلال الحد من حركة الفوسفوليبيدات وتحسين تعبئة الدسم داخل الطبقة الثنائية) وجعلها أيضاً أكثر طواعية في عمليات التسلل الخلوي، وهناك مواد إضافية تستخدم لإعطاء غشاء الجسيمات الشحمية بعض الصفات التي تمكنه من حفظ المواد الفعالة داخل الحويصلات أو حمل هذه المواد على جدار الحويصلات أو ربط هذه الجسيمات الشحمية مع مراكز التأثير الخلوي، فمثلاً يمكن إضافة مواد تحمل شحنات كهربائية موجبة مثل الستياريلامين (SA) Stéarylamine، أو مواد تحمل شحنات كهربائية سالبة مثل ثنائي سيتيل فسفات (Dicéthylphosphate (DCP)، والسلفاتيد (Sulfatide (Sul.)، والكولستيرول سلفات (Cholestérol Sulfate (Chol.Sul.)).

قد تضاف إلى الجدران بعض البوليمرات مثل PEG المحبة للماء والتي تساعد في على منع الطاهيات في الدم من بلعمة الليبوزومات وتزيد بذلك من مدة بقاءها في الدورة الدموية

## III. المواد الدوائية

المواد الفعالة المستخدمة حتى الآن كثيرة ومتنوعة وما يهم الباحثين هو تلك المواد التي تتمتع بخواص كيميائية وحيوية معينة، والتي يمكن أن تكون ضعيفة الثبات في الأوساط الحيوية أو يكون مستوى تأثيرها السمي قريباً جداً من المستوى العلاجي. وبالإضافة إلى ذلك فإن الأهم هو التأثير المديد والمركز لهذه الجسيمات الشحمية في العضوية الحية.

يمكن أن تحفظ في الجسيمات الشحمية المواد الدوائية المحبة (ضمن التجاويف المائية) أو الكارهة للماء (ضمن الطبقة المضاعفة) على السواء، والتي تكون أوزانها الجزيئية متنوعة، فعلى سبيل المثال لا الحصر، تم حفظ المواد الآتية ضمن الجسيمات الشحمية: أكتينومييسين actinomycine، ادرياميسين adriamycine، انجيوتنسين II، فلوكسوريدين Floxuridine، جينتاميسين gentamicine، الهيبارين Heparine، نخلات هيدروكورتيزون Hydrocortisone palmitate، الأنسولين Insuline، ليزوزيم Lysozyme، إستراديول estradiol، ميتوتريكسات Methotrexate، الأذنوزين ثلاثي الفسفات ATP.

**Table 44.6 Examples of clinically approved liposome products**

Product name	Drug	Formulation	Clinical indications
AmBisome®	Amphotericin B	SUV liposomes composed of hydrogenated soy phosphatidylcholine, cholesterol, distearoyl phosphatidylglycerol and $\alpha$ -tocopherol. The vesicles are smaller than 100 nm. Amphotericin B is intercalated within the liposome membrane	An antifungal agent given intravenously for the treatment of systemic fungal infections
DepoDur®	Morphine sulfate	Multivesicular liposomes composed of dioleoyl phosphatidylcholine, dipalmitoyl phosphatidylglycerol, cholesterol and triolein. The morphine is incorporated within the aqueous regions of the vesicles; similar to DepoCyte®	Extended postoperative pain relief after major surgery. This is a single epidural injection
Myocet®	Doxorubicin	Liposomes approximately 180 nm in size and composed of egg phosphatidylcholine and cholesterol. Doxorubicin is loaded into the aqueous core of the liposomes, where it forms a doxorubicin citrate complex	First-line treatment of metastatic breast cancer in women

#### IV. تصنيف الجسيمات الشحمية

يمكن تصنيف الجسيمات الشحمية حسب أبعادها أو عدد الحجر المؤلفة لها أو طريقة تصنيعها الشكل (2).

الشكل 2

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

#### - أبعاد الجسيمات الشحمية

تتراوح أبعاد الجسيمات الشحمية المستخدمة في المعالجة بين 25 نانومتر وبعض الميكرومترات (10 ميكرومتر)، ويعتمد انتقاء الأبعاد على نوع المعالجة والهدف الدوائي المطلوب. ولاختلاف أبعاد الجسيمات الشحمية أهمية كبيرة في عملية حفظ المواد الدوائية المختلفة ذات الأوزان الجزيئية المتنوعة، وكذلك في عملية طرح وتصفية هذه الجسيمات من الدوران العام. وبعمامة، من أجل بعثرة غير متجانسة لهذه الجسيمات يمكن أن

نلاحظ طورين في عملية طرح هذه الجسيمات، الطور الأول سريع يتضمن الجسيمات الشحمية الكبيرة، والطور الثاني بطيء وطويل يتضمن الجسيمات الشحمية الصغيرة، وقد تبين أيضاً أن لآلية طرح هذه الجسيمات الشحمية أهمية في عملية التصفية من الدوران العام.

يمكن أن نجد جسيمات شحمية صغيرة أبعادها محصورة بين 25 – 50 نانومتر وحوصلات كبيرة تراوح أبعادها بين 500 و 5000 نانومتر وهناك جسيمات شحمية عملاقة تصل أبعادها إلى 50 ميكرومتر، وذلك حسب طريقة التصنيع المتبعة في تحضير هذه الجسيمات الشحمية.

### - عدد حجر الجسيمات الشحمية

يمكن أن يلاحظ أشكال عدة للجسيمات الشحمية، الشكل 3:

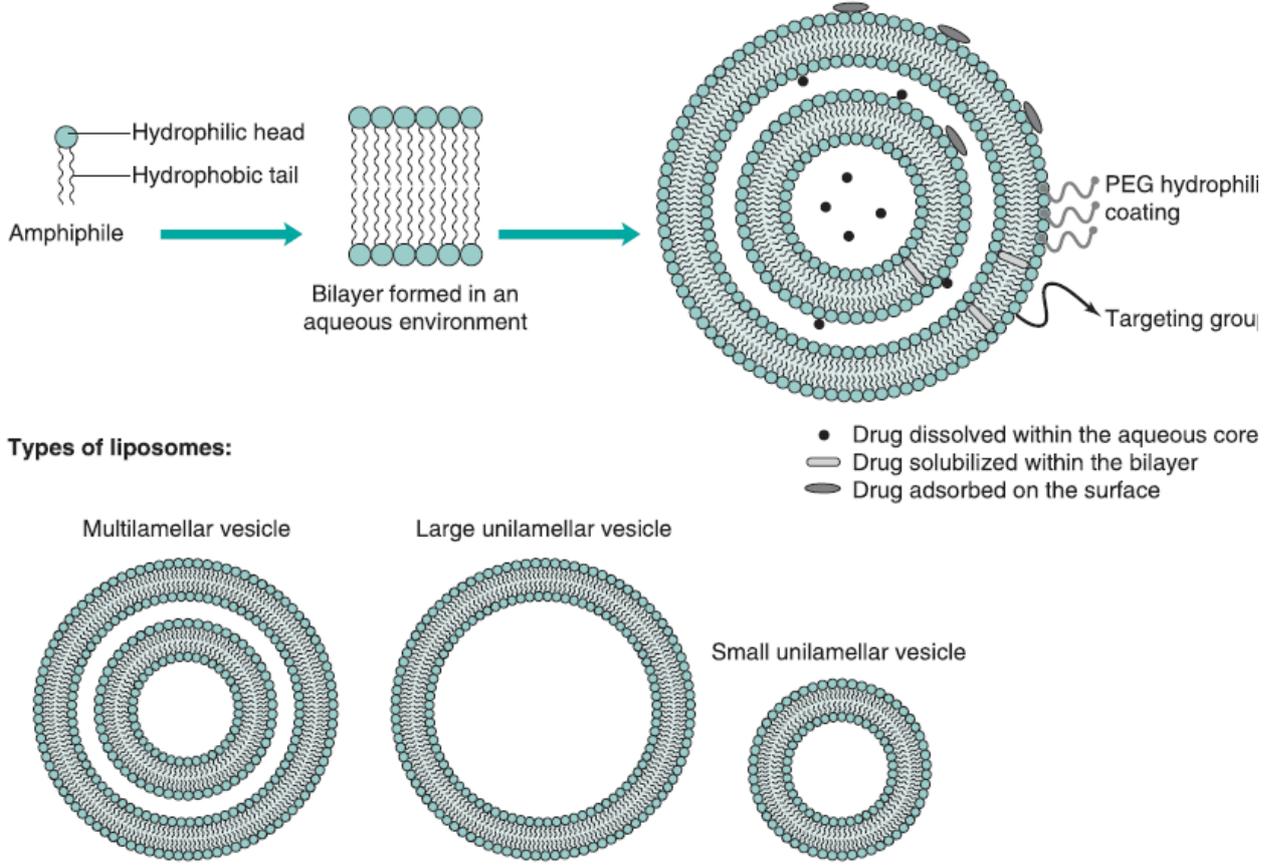
\* جسيمات شحمية على شكل حوصلات ذات غشاء شحمي فسفوري وحيد Unilamellar، يتألف بدوره من طبقة مضاعفة من المكونات الشحمية الفسفورية والمواد الإضافية سابقة الذكر، وتتراوح ثخانة هذا الغشاء بين 4.8 و 6.9 نانومتر. وهو يحيط تماماً بقسم مركزي سائل.

الحوصلات أحادية الغشاء قد تكون صغيرة الحجم فتسمى SUV (Small Unilamellar Vesicles)، أو كبيرة الحجم فتسمى LUV (Large Unilamellar Vesicles).

\* جسيمات شحمية على شكل حوصلات متعددة الأغشية MLV (Multilamellar Vesicles)، يفصل بين الأغشية فراغ صغير يعادل 1.85 نانومتر، وتحتوي فجوة مائية مركزية واحدة.

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

أما أبعاد الفجوة المائية المركزية فتختلف تبعاً لعوامل عديدة منها: طبيعة مكونات الغشاء الشحمي الفسفوري، والمواد الدوائية المستعملة، المنحلة أو غير المنحلة في الماء، وأيضاً حسب طريقة التحضير المستخدمة.



**Fig. 44.4** • A lipid, which can form bilayer vesicles with drug entrapped in the aqueous phase or within the bilayer. The liposome surface can be modified with a polyethylene glycol (PEG)-hydrophilic coating and targeting groups.

### الشكل 3

#### 4. طرائق تحضير الجسيمات الشحمية

أقترح العديد من الطرائق لتحضير الجسيمات الشحمية وتهدف كل منها إلى تشكيل حويصلات أحادية الغشاء صغيرة الحجم أو كبيرة، أو حويصلات متعددة الأغشية، أو إلى تحسين نسبة حفظ المواد الدوائية أو تحضير حويصلات أكثر ثباتاً، أو الابتعاد قدر الإمكان عن المذيبات أو خافضات التوتر السطحي وغير ذلك. من هذه الطرائق ما يعتمد على المجانسة الآلية للشحيمات الفسفورية والمواد المنحلة في الماء حيث تنتج حويصلات شحمية كبيرة متعددة الأغشية (MLV)، يمكن أن تتحول إلى جسيمات شحمية صغيرة وحيدة الغشاء (SUV) حين إخضاعها للأمواج فوق الصوتية، أو عن طريق ضغطها بمساعدة ضاغط فرنش FRENCH. وهناك آليات أخرى، كالتبخير في الطور المنقلب أو الحقن في الماء لمحلول شحمي فسفوري ايتري والتي تقود إلى تشكيل جسيمات شحمية كبيرة وحيدة الغشاء (LUV). كذلك حقن محلول غولي، أو نزع العوامل الخافضة للتوتر السطحي والموجودة بشكل مذيلات عن طريق التحال، أو التنبيد على طبقة من الهلام.

تسمح هذه الآليات بالحصول على جسيمات شحمية بمواصفات مختلفة من حيث الأبعاد وعدد طبقات الشحيمات الفسفورية المشكلة لجدار هذه الجسيمات وثبات متغاير في الزجاج أو في العضوية الحية.

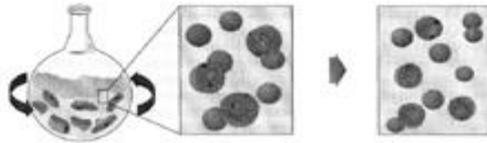
وسنعرض أهم الطرائق المستخدمة في تحضير الجسيمات الشحمية.

### 1.1.1 تحضير جسيمات شحمية متعددة الطبقات

#### 1.1.1.1 الطريقة التقليدية (طريقة بنغهام Bangham)

وهي الطريقة الأكثر شيوعاً وتتضمن:

- 1- حل الشحميات الفسفورية والمكونات المشكلة لجدار الجسيمات الشحمية في مذيب عضوي كالكلوروفورم.
- 2- تبخير المذيب العضوي في جهاز تبخير دوار باستخدام درجة حرارة تناسب الشحميات الفسفورية، وتحت ضغط منخفض أو تحت تيار من غاز الأزوت للحصول على طبقة رقيقة من الشحميات الفسفورية على الجدار الداخلي لبالون جهاز التبخير.
- 3- إضافة الوسط المائي (الذي هو عبارة عن دائرة) فوق الطبقة الرقيقة للشحميات الفسفورية، ومع التحريك المستمر وضمن الشروط السابقة، نحصل على جسيمات شحمية من نوع الـ MLV. يمكن إضافة المادة الدوائية حسب انحلاليتها إما في الطور المائي أو في الطور الشحمي.



### 1.2 تحضير جسيمات شحمية وحيدة الطبقة LUV

#### 1.2.1 طريقة الطور المنقلب

تسمى أيضاً طريقة (Reverse phase Evaporation Vesicles) (REV)، حيث تحل الشحميات الفسفورية في مذيب عضوي كالايتير الغولي والايتير الايزوبروبيلي أو مزيج من الايتير الايزوبروبيلي والكلوروفورم بنسبة (1:1)، ثم يُضاف المحلول المائي مباشرة إلى مزيج المذيب العضوي والشحميات الفسفورية. بحيث تكون نسبة الطور المائي إلى الطور العضوي 1 : 3 من أجل الايتير و 1 : 6 من أجل مزيج الايتير الايزوبروبيلي والكلوروفورم. بعد تعريض المزيج للأمواج فوق الصوتية لمدة خمس دقائق وتحت تيار من الأزوت، يتشكل مستحلب ماء / زيت، ينزع المذيب العضوي تحت ضغط منخفض باستخدام جهاز تبخير دوار. في أثناء ذلك يمر المزيج بطور وسط لزج (طور هلامي)، يُستمر بالتبخير إلى أن ينقلب المستحلب ويتشكل وسط جديد هو عبارة عن جسيمات شحمية في وسط مائي.

الجسيمات الشحمية الناتجة عبارة عن حويصلات وحيدة أو متعددة الطبقات. تعتمد أبعاد أقطارها على تركيب الشحميات الفسفورية ونسبتها والتي تتراوح بين 200 و 1000 نانومتر، أما كمية الحفظ فهي مرتفعة ويمكن أن تتجاوز 50% من المواد المراد حفظها. تقارب نسبة حفظ المواد الدوائية 14 مكرو لتر/ ملغ لـ REV. في حين أنه يقارب 4 مكرو لتر/ ملغ في الـ MLV، و 0.5 مكرو لتر/ ملغ في الـ SUV.

## 5. محتوى الجسيمات الشحمية

### 5.1. حفظ المواد الفعالة في الجسيمات الشحمية

من الضروري فصل المواد الدوائية التي تدخل الجسيمات الشحمية عن المواد الدوائية التي تبقى خارجها، وذلك لمعرفة كمية المادة الدوائية التي يمكن أن تقدم للمعالجة. ولهذا يمكن أن تستخدم عدة تقانات للقيام بهذه العملية.

يمكن أن يعبر عن محتوى الجسيمات الشحمية من المواد الفعالة وفق معايير مختلفة فنجد:

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

**النسبة المئوية للحفظ:** تعني النسبة المئوية لكمية المادة الفعالة المحفوظة داخل الجسيمات الشحمية بعد التحضير مباشرة.

### 5.2. فصل الجسيمات الشحمية بفوق الترشيح

يمكن استخدام مرشح من عديد الكربونات أبعاد مساماتها أقل من حجوم الجسيمات الشحمية، بمساعدة القوة الضاغطة لغاز الأزوت، لفصل الجسيمات الشحمية الحاوية على المواد الفعالة عن المواد الفعالة التي تبقى خارجها، تغسل الجسيمات الشحمية المتبقية على سطح طبقة التنبيذ مرات عدة بمحلول الدائرة المستخدم لتحضير الجسيمات الشحمية. يمكن استخدام هذه الطريقة في الحصول على جسيمات شحمية عقيمة أبعادها أقل من 220 نانومتر وذلك باستخدام مرشح عقيمة أبعاد مساماتها تعادل 220 نانومتر.

### 5.3. فصل الجسيمات الشحمية بفوق التنبيذ

يعتمد فوق التنبيذ أساساً على ترسيب الجسيمات الشحمية من معلقها خلال القوة النابذة التي تدفع بها نحو المحيط 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 شحمية من نوع الـ MLV، في حين يلزم 150000 × ج لمدة 4 ساعات لترسيب الجسيمات الشحمية الصغيرة جداً من نوع SUV. وقد نحتاج أحياناً 220000 × ج لمدة 4 ساعات لترسيب بعض أنواع من الجسيمات الشحمية وبدرجة حرارة +4°م، تُغسل الرسابة مرتين بمحلول التحضير، وذلك لضمان فصل المواد الموجودة في المحلول عن تلك الموجودة داخل الجسيمات الشحمية.

## 6. مراقبة الجسيمات الشحمية

إضافة لتحديد نسبة حفظ الجسيمات الشحمية من المواد الفعالة يمكن إجراء العديد من الفحوصات التي تتضمن دراسة أبعاد الجسيمات الشحمية وشكلها، وكذلك لزوجة الطور الحامل لهذه الحويصلات، وثبات هذه الحويصلات في الزجاج وفي الأوساط الحيوية.

- 1-6 أبعاد الجسيمات الشحمية
- 2-6 بنية الجسيمات الشحمية
- 3-6 ثبات الجسيمات الشحمية

تعد مشكلة ثبات الجسيمات الشحمية بعد تحضيرها من المشاكل الكبيرة التي تواجه هذا الشكل الصيدلاني، وهي تتضمن:

- 1- الثبات الكيميائي للشحميات.
- 2- تغير أبعاد الجسيمات الشحمية.
- 3- تغير بنية الحويصلات.
- 4- التباين في نسبة حفظ المواد الدوائية بمرور الزمن.
- 5- تأثير السوائل الحيوية في ثبات الجسيمات الشحمية.

### 6-3-1- ثبات الجسيمات الشحمية في الزجاج

تواجه العاملان في حقل الجسيمات الشحمية مشاكل عدة، منها خروج المواد الفعالة المحفوظة داخل هذه الحويصلات إلى الوسط المحيط، الذي هو عبارة عن دائرة خاصة بكل مادة فعالة. ومن العوامل التي تتدخل في هذه المشكلة الوزن الجزيئي للمواد الفعالة، وانحلالية هذه المواد في الماء أو الزيت.

وبعامة تنخفض نسبة خروج المواد الفعالة خلال جدار الجسيمات الشحمية كلما ارتفع وزنها الجزيئي. وكلما ارتفعت انحلاليتها في الأوساط الشحمية. يجب الانتباه أيضاً إلى ثبات المواد المحفوظة في الماء، لأن بعض المواد الدوائية تتخرب بالأوساط المائية بمرور الزمن.

من جهة أخرى ينبغي الانتباه إلى ضرورة معرفة تركيب جدار الجسيمات الشحمية ومعرفة السلاسل الأليفاتية المرتبطة مع الشحوم الفسفورية وهل تحمل روابط مضاعفة. كذلك فإن لوجود الكولستيرول والمواد البروتينية والمواد التي تحمل شحنات كهربائية في تركيب جدار الجسيمات الشحمية، أهمية بالغة في تغاير نفوذية الجدار للمواد الدوائية.

### ملاحظة:

النيوزوم: Niosome: هي حويصلات تكون فيها الطبقات الثنائية مكونة بشكل أساسي من عوامل فعالة سطحية غير متشردة (سبان، توين) التي تمتلك أشكال محددة تسمح بالبنية الثنائية الطبقة بالإضافة إلى ظروف التحضير المناسبة. من ميزاتها الأساسية المساعدة على تحسين الاختراقية

Bilosomes: هي حويصلات تكون فيها الطبقات الثنائية من أملاح صفراوية

### 6- الكبسلة الدقيقة/ التمحفظ الدقيق Microencapsulation

#### مقدمة:

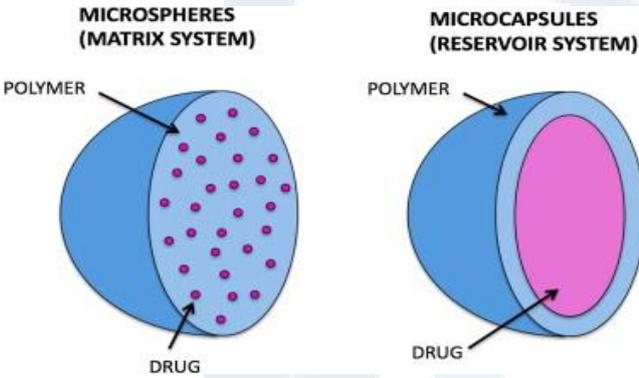
على الرغم من أن هذه الجسيمات كما يُظهر الاسم تقع عموماً خارج نطاق النانومتر لكن نظراً لتطبيقاتها السريرية في إيتاء الدواء يتم دراستها غالباً ضمن هذا المجال.

بدأت هذه العملية بالظهور أولاً في نهايات ثلاثينيات القرن الماضي كبديل أنظف لورق وشرائط الكربون، ولكن التطور الأساسي ظهر في خمسينيات ذلك القرن حيث تم إنتاج ورق وشرائط تحوي على صبغات بشكل كبسولات جيلاتينية غاية في الصغر تحرر محتواها من الحبر بتحريض الضغط الناتج عن مفاتيح الآلة الكاتبة أو الضغط اليدوي عند الكتابة بأقلام الحبر، حيث حرص ذلك الأمر تطوير طيف واسع لمكونات الكبسولات الدقيقة بما في ذلك الدوائي منها.

تمتلك الجسيمات الدقيقة شكلاً كروياً وتختلف المراجع في تحديد مجال أبعاد الجسيمات الدقيقة، فمنها ما يعتبرها جسيمات تتراوح أبعادها بين 1 – 1000 ميكرون في حين تحددها مراجع أخرى بين 0.2 و 5000 ميكرون. هذا ونميز نوعين أساسيين من الجسيمات الميكروية هما

- الميكروكبسول: حيث تشبه نظام المستودع وتكون المادة الفعالة (صلبة أو سائلة) المسماة النواة أو اللب محاطة بغشاء (منحل بالماء كالجيلاتين، صمغ عربي، PVP، أو غير منحل مثل EC).
- الميكروسفيرات: التي تشبه نظام القالب في المضغوطات حيث تمتزج المادة الفعالة مع البوليمر.

### 1- أسباب وتطبيقات الكبسلة الدقيقة:



تتمتع بتطبيقات عديدة فهي تستخدم عن طريق الحقن أو الجلد أو الفم وفيما يلي سنذكر جوانب من التطبيقات الواسعة لعملية الكبسلة الدقيقة:

- تحضير الأشكال الصيدلانية الحديثة معدلة التحرر
- تفنيد الطعوم غير المستحبة لبعض المواد الدوائية فموية التطبيق
- تحويل مواد دوائية سائلة إلى جزيئات صلبة:
- كبسلة المواد غير المتوافقة معاً: و صياغتها معاً ضمن شكل صيدلاني واحد مع احتفاظها بالفعالية والثبات الفيزيائي والكيميائي. ومن الأمثلة عن ذلك نذكر كبسلة كل من الأسبيرين والكورفينيرامين قبل تحضير مزيج منهما للصياغة.
- تحسين انسياب بعض المواد الدوائية سيئة الانسياب
- التقليل من خطورة بعض المواد اللبية: حيث يمكن أن تطبق هذه التقنية على بعض المواد السامة حيويًا، كالمبيدات الحشرية
- زيادة ثبات ومقاومة المادة اللبية للتأثيرات الخارجية المحيطة:

### 2- تقنيات تحضير الكبسولات الدقيقة:

يتبع تحضير الكبسولات الدقيقة تصانيف عدة، فمن المراجع ما يدرجها إلى طريقتين رئيسيتين هما: طريقة A تضم الطرق الميكانيكية والفيزيوكيميائية وطريقة B تضم الطرق الكيميائية ومنها كما يوضح الجدول يقسمها إلى فيزيوميكانية وفيزيوكيميائية.

PHYSICO - CHEMICAL PROCESSES	PHYSICO - MECHANICAL PROCESSES
Coacervation (2 – 1200 um)	Spray-drying (5 – 5000 um)
Polymer-polymer incompatibility (0.5 – 1000 um)	Fluidized- bed technology (20 – 1500 um)
Solvent evaporation (0.5 – 1000 um)	Pan coating (600 – 5000 um)
Encapsulation by supercritical Fluid	Spinning disc (5 – 1500 um)
Encapsulation by Polyelectrolyte multilayer (0.02 – 20 um)	Co-extrusion (250 – 2500 um)
Phase Inversion (0.5—5.0 um)	Interfacial polymerization (0.5 – 1000 um)
Hot Melt (1—1000 um)	In situ polymerization (0.5 – 1100 um)

### 3.1. التقوَصْر Coacervation

عملية يتم فيها التقليل جزئياً من انحلالية مادة بوليميرية ضمن محلول لها يحوي المواد المراد كبسلتها بشكل مبعثر، حيث يتشكل بنتيجة هذا التفاعل طورين اثنين أحدهما طور فقير بالبوليميرات يشكل وسط التقوَصْر، وطور ثانٍ غني بالبوليميرات هو عبارة عن نواتج عملية التقوَصْر. ونميز بين التقوَصْر البسيط (الغلاف بوليمير وحيد) والتقوَصْر المعقد (الغلاف أكثر من بوليمير).

#### 3.1.1. التقوَصْر البسيط (Phase Separation) Simple Coacervation:

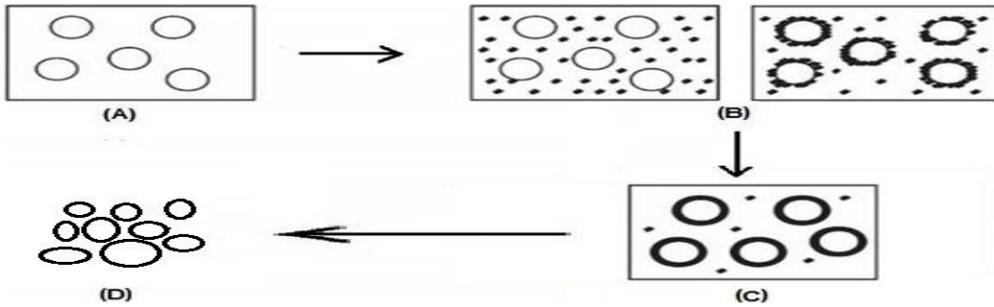
تتضمن الخطة العامة لهذه العملية ثلاث خطوات أساسية تتم بوجود التحريك المستمر وهي:

- **تشكيل مزيج لثلاث أطوار كيميائية غير ممتزجة:** هذه الأطوار الثلاثة هي السائل المحل للمادة البوليميرية (التي ستشكل مادة الغلاف)، والذي ستنتم ضمنه مجريات العملية والذي يكون مائياً (في معظم الحالات) أو عضوياً، الطور الثاني هو مادة الغلاف البوليميرية التي ستشكل مع السائل الحامل محلول غرويدي يتبعثر ضمنه الطور الثالث وهو المادة اللبية المراد تحضير كبسولات دقيقة لها.
  - **ترسيب المادة الغلاف (إحداث التقوَصْر):** يتم ترسيب البوليمير المغلف من محلوله ليحيط بذلك بجزئيات المادة اللبية المعلقة ضمن ذلك المحلول، وذلك باتباع أحد طرق الترسيب المعروفة:
1. إجراء تغيير بدرجة حرارة الوسط، مما يقود إلى تغيير بطبيعة البوليمير، وبالتالي إنقاص انحلاليته وترسبه حول المادة اللب المعلقة.
  2. إضافة ملح ما بشكل محلول يكون امتزاجه بالسائل المحل للبوليمير أكبر من انحلالية البوليمير نفسه، الأمر الذي سيقود إلى ترسب البوليمير من محلوله وتشكيله غلاف حول المادة اللب.
  3. إضافة محل عضوي ما غير حال للبوليمير وممتزج بالسائل المحل له، والذي يكون في هذه الحالة عضوياً أيضاً. الأمر الذي يقود إلى ترسب البوليمير من محلوله، مشكلاً الغلاف حول المادة اللبية المعلقة؛

4. طريقة عدم التوافق البوليميري: يتم فيها إضافة محلول بوليميري غير متوافق مع البوليمير الموجود بالأصل, حيث سيتمزج المحلول المضاف مع محل البوليمير الأساس, ويترسب البوليمير المغلف بالتالي حول المادة اللبية المعلقة

بعد تحريض ترسب المادة الغلاف يترك المزيج تحت التحريك لإعطاء البوليمير الراسب مجالاً للتوضع حول المادة اللبية المعلقة حيث يتم ذلك بآلية الأدمصاص, والتي تعتبر شرطاً أساسياً للحصول على كبسلة جيدة. يحرّض استمرار توضع المادة الغلاف حول الأنوية من خلال التقليل من إجمالي الطاقة السطحية الحرة للنظام, والذي ينتج عن إنقاص المساحة السطحية للمادة المغلفة من خلال التحام قطيراتها لتشكيل الغلاف البوليميري المطلوب.

- **تصليب الغلاف:** يتم بغرض إعطاء الكبسولات الدقيقة الناتجة هيئتها النهائية, حيث يتم ذلك بعدة وسائل قد تكون حرارية حيث يساعد التبريد في إعطاء غلاف الكبسولات الدقيقة الناتجة القساوة المطلوبة أو أن يحرّض ذلك من خلال إضافة مادة تحرض على إحداث التصلب بين سلاسل المادة الغلاف, أو قد يتم ذلك بإحدى تقنيات نزع المذيبات.



شكل. رسم توضيحي يبين الخطوات المتتابعة لمجريات عملية التقوُّص البسيط

### 3.1.1 التقوُّص المعقد Complex Coacervation:

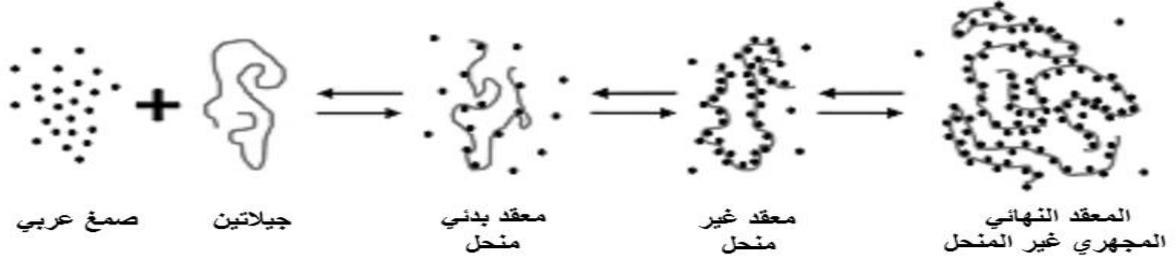
يحتوي محلول المواد المغلفة في هذه الحالة على زوج من البوليميرات والتي قد تكون ذات منشأ طبيعي, صناعي, أو نصف صناعي, يكونان في البداية مشحونين بنفس الشحنة وشحنة أحدهما فقط معتمدة على درجة pH الوسط بينما تبقى شحنة الآخر ثابتة.

يعتبر الجيلاتين أ [Type A Gelatin] والصبغ العربي [Acacia 'Arabic' Gum] من المواد النموذجية لإنجاز هذه العملية, حيث تكون بداية شحنتهما سالبة, وتكون شحنة الجيلاتين A فقط معتمدة على درجة pH الوسط حيث تتحول إلى موجبة عند تحميض الوسط. فيما يلي تفصيل دقيق لخطوات هذه العملية:

**طور التحضير:** يتم تحضير محلول مائي للمواد المغلفة كالجيلاتين والصبغ العربي, ثم تبعثر المادة المعدة للتلييس في المحلول السابق, بشرط أن لا تكون متفاعلة مع الماء أو منحلّة به. وما سيتحكم بحجم الكبسولات النهائية الناتجة هو ظروف التعليق من سرعة التحريك إلى شكل المحرك, التوتر السطحي, واللزوجة حيث تتراوح أبعاد هذه العملية فعلياً بين 2 – 1200 ميكرون.

**طور التقوُّص:** يُحدّث التقوُّص بتخفيض درجة pH المبعثر السابق (تحميض الوسط), وذلك بإضافة بضع قطرات من حمض ما, معدني: مثل حمض كلور الماء, أو حمض الكبريت, أو عضوي: مثل حمض الخل. يقود هذا إلى انخفاض في انحلالية مكونات المحلول البوليميري تدريجياً, وذلك لأن الجيلاتين يكون قد اكتسب شحنة موجبة نتيجة

تخفيض درجة الـ pH, وبالتالي سيتحد مع جزيئات الصمغ العربي سالبة الشحنة مشكلاً معقداً غير منحلّ بوسط التبعثر يبدأ بالترسب حول المادة المعدة للتليبس مشكلةً غلظاً مستمراً حولها.



شكل 3. رسم توضيحي يبين التفاعل الأساسي بين البوليميرين متعكسي الشحنة الذين سيسكلانالغلاف في التقوسر المعقد

**طور التبريد والتصلب:** يبرد المزيج السابق إلى درجة حرارة  $10^{\circ}\text{C}$  وما دون عن طريق غمر الوعاء الذي يحويه في حمام ثلجي, وذلك بغية تصلب الغلاف النهائي للكبسولات والذي لايزال ليناً. بعد ذلك تضاف العوامل المصلبة كالغلوتار ألدهيد أو الفورم ألدهيد والتي تلعب دور عوامل محرصة على الارتباط التصلبي بين سلاسل معقد جيلاتين – صمغ مع تركها تُحرَّك معاً لمدة معينة.

**طور الحصاد:** يتم جمع الكبسولات الدقيقة الناتجة والتي تشكل محصول العملية (Coacervation Yield) من وعاء التحضير وذلك إما بتثقيل الناتج وأخذ الرسابة التي تمثل الكبسولات الدقيقة الناتجة, أو بترشيح المزيج عبر مرشح سيللوزية ثم إمرار الرشاحة الناتجة على مرشح ميكرونية ومجموع الرسابتين السابقتين يشكل محصول العملية. تغسل كتلة الكبسولات الناتجة عدة مرات للتخلص من أي عوالق أو شوائب عليها, وبعد هذا يتم الانتقال لتجفيفها.

### 3.2. التمحفظ بالصهر الحراري: Hot melt microencapsulation

يتم صهر البوليمير ويمزج مع جسيمات المادة الفعالة الصلبة أو السائلة. يتم بعثرة المزيج في محل غير مزوج ويُسخن 5 درجات تقريباً فوق درجة انصهار البوليمر مع التحريك المستمر. يتم بعدها تبريد المستحلب المتشكل تحت درجة الانصهار حتى تتصلب القطيرات.

### 3.3. الكبسلة بالتعليق الهوائي (السرير الهوائي المميع Fluidized Bed Coating):

يتم بدايةً تعليق الجزيئات اللبية ضمن تيار هوائي مضبوط الحرارة, يدخل من خلال لوحة مثقبة متجهاً نحو الأعلى. يسبب الهواء ارتفاع الجزيئات بشكل تدريجي ضمن الجهاز, حيث يتم بالوقت نفسه إرذاذ محلول أو مصهور المواد المغلفة من مرذ علوي على شكل محاليل مائية أو لا مائية أو بشكل مستحلبات أو مبعثرات. مع استمرار ارتفاع الجزيئات اللبية تصل إلى حيز يكون فيه التيار الهوائي بطيئاً, فتعود الجزيئات ثانية إلى حيز التغليف وتكرر الدوران عدة مرات خلال عدد قليل من الدقائق حتى تمام الجفاف.

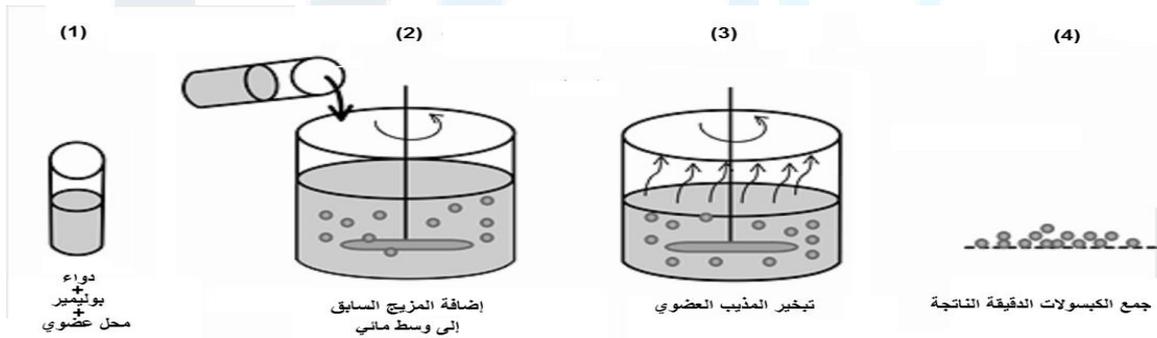
### 3.4. التجفيف بالإرذاذ Spray Drying

هي طريقة مكونة من مرحلة واحدة وضمن نظام مغلق مما يجعلها اقتصادية ومتاحة للعديد من المواد بما فيها القابلة للتخرب أو الحساسة لحرارة التجفيف. يتم حل أو تعليق الدواء في محل مناسب (مائي أو عضوي) يحتوي

على مواد الغلاف البوليمرية. يتم رذ المحلول أو المعلق في غرفة التجفيف ويتم تشكل الجسيمات الميكروية (ميكروسفيرات) عند تبخر المحل. تعتمد النتائج بشكل كبير على خصائص المادة وظروف العمل. تتراوح أبعاد الكبسولات الدقيقة المحضرة بهذه الطريقة ما بين (10 - 40) ميكرومتر، وغالباً ما تكون على هيئة تجمعات أو جزيئات غير منفصلة عن بعضها، وتختلف بأشكالها الهندسية ما بين غير المنتظم والكروي

### 3.5. تبخر المذيب Solvent Evaporation:

عادة يتم حل البوليمر في محل عضوي مثل كلوريد الميثيلين ثم يضاف الدواء إلى المحلول السابق بشكله المنحل أو المتبعثر بشكل جسيمات صلبة. يتم استحلاب هذا المزيج في محلول مائي يحتوي على عوامل فعالة سطحياً مثل البولي فينيل الكحولي. يتم تحريك المستحلب الناتج حتى يتبخر معظم المحل العضوي تاركاً الجسيمات الميكروية الصلبة التي يمكن لاحقاً من غسلها بالماء وتجفيفها. لتسريع تبخر المحل يتم عادة رفع درجة حرارة المستحلب قليلاً فوق درجة غليان المحل مثلاً هنا للدرجة 40 تقريباً. في حال كانت المادة اللبية بحالة معلقة سنحصل على كبسولات دقيقة تحوي نواة صلبة، أما في حال كانت بشكل بحالة منحلة فسنحصل على كبسولات دقيقة من نمط الماتريكس.

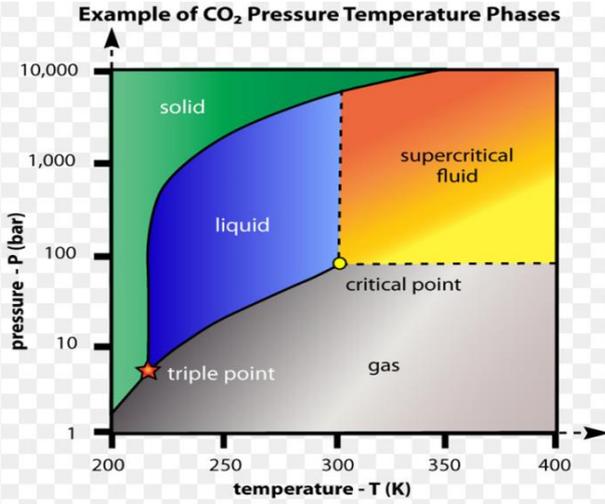


شكل 4. رسم توضيحي يبين مجريات عملية الكبسلة الدقيقة بتبخير المذيب

### 3.6. بالاعتماد على الموائع فوق الحرجة: Supercritical Fluid:

الموائع فوق الحرجة هي حالة أي مادة عند درجة حرارة فوق درجة حرارتها الحرجة وضغط يتعدى ضغطها الحرج. ولأن المادة لا يمكن أن تأخذ الحالة السائلة فوق درجة حرارتها الحرجة، ولا أن تأخذ الحالة الغازية فوق ضغطها الحرج، بالتالي تأخذ حالة متوسطة بين السوائل والغازات لا يمكن التمييز فيها بين طور سائل و طور

غاز. يمكن للمائع فوق الحرج أن ينفذ خلال المواد الصلبة تماما كالغاز، ويمكن له أيضا أن يُذيب مواد أخرى تماما كالمائيل. إضافة إلى ذلك، بالقرب من النقطة الحرجة، تسبب تغيرات صغيرة - في الضغط أو في درجة الحرارة -



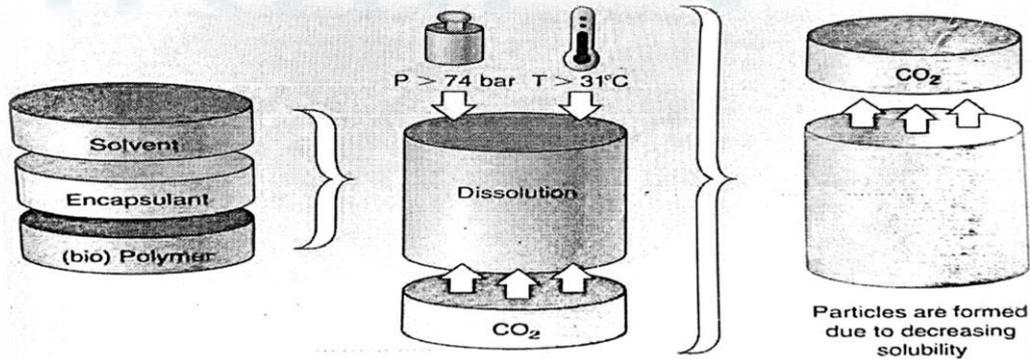
تغيرات كبيرة في الكثافة، مما يسمح بـ «تعديل» خواص عديدة للمادة. ويعتبر ثاني أكسيد الكربون من أكثر الأمثلة استخداما حيث يتميز بقلّة سميته وعدم قابليته على الاشتعال ويصل إلى الحالة الحرجة عند درجة حرارة 31.1 و عند ضغط جوي 7,3 MPa.

تعتبر من أحدث الطرائق حيث تقدم عدة ميزات بالاعتماد على خصائص الموائع فوق الحرجة (قابلية الانضغاط العالية والكثافة المشابهة للسوائل وبالتالي قدرة عالية على

حل المواد) مثل تجنب استخدام المحلات العضوية وظروف التحضير القاسية. يمكن تقسيمها عموما إلى قسمين:

1- تمديد سريع للمحلول فوق الحرج (RESS): الذي يستخدم المائع فوق الحرج كمحل للبوليمر والمادة الفعالة (يتم حل البوليمر والمادة الفعالة ثم يتم إرذاذ المحلول في منطقة ضغطها أخفض فيتحوّل للحالة الغازية و يترسب البوليمير حول المادة الفعالة).

2- التبلور المضاد للمحل فوق الحرج (SAS) supercritical antisolvent crystallization: يتم حل المادة المراد كبسلتها، والبوليمر في محل عضوي يتم رذ المحلول العضوي والمائع فوق الحرج (الذي سيعمل كمضاد للحل anti-solvent) سوياً وبسبب الامتزاج الكبير بين المائع والمحاليل العضوية يستخلص المائع المحل العضوي مما يسبب في ترسب البوليمر.



Microsphere formation and encapsulation by the Gas Anti-Solvent (GAS) or Supercritical fluid Anti-Solvent (SAS) method

## ما قبل الصياغة Preformulation

### 1. مقدمة

تحتاج المادة الدوائية لتصل كمستحضر صيدلاني موافق عليه من قبل المؤسسات والجهات المختصة ما يقارب 9 إلى 15 عاماً. تأتي هذه الحاجة من المراحل المتعددة التي تفرضها هذه المؤسسات على الشكل الصيدلاني للسماح بتسويقه.

تبدأ المراحل مع عدد كبير من المواد وبمرحلة اكتشاف المواد الفعالة لتصل مادة واحدة فقط إلى المرحلة الأخيرة. تجري المرحلة ما قبل السريرية preclinical على الحيوانات الصغيرة أو مزارع الخلايا وتدعى أيضا pharmacological Screening وتترافق من الناحية التصنيعية بما يسمى أيضا preformulation لدراسة الخواص الفيزيائية والكيميائية و....

المرحلة السريرية الأولى phase I: تطبق على متطوعين (100-20) لتحديد الحركة الدوائية والاستقلاب و... وتترافق مع تجارب على الحيوان لتحديد التأثير المسرطن . يتم استخدام ايسط شكل صيدلاني ممكن لهذه المرحلة (معلق او محلول او كبسول)

المرحلة السريرية الثانية phase II: تطبق على المرضى (100-500) بهدف إثبات الفعالية وتحديد الجرعة وتجري على الشكل الصيدلاني المطلوب

المرحلة السريرية الثالثة phase III: تطبق على المرضى (1000-5000) لدراسة الفعالية والتأثيرات الجانبية والتداخلات

مرحلة scal up تعني الانتقال من تصنيع الكميات الصغيرة إلى المستوى الصناعي

فالمادة الفعالة الجديدة هي نواة الشكل الصيدلي والمطلوب من محضر الصيغة تحديداً دقيقاً لمواصفات المادة الفعالة والحصول على المعلومات اللازمة والمفيدة لوضع هذه المادة في الشكل الصيدلي الذي يعطيها التأثير المرغوب. نميز في مرحلة ما قبل الصياغة بين تحاليل ما قبل الصياغة Analytical Preformulation وفحوص الخصائص لما قبل الصياغة Preformulation drug Characterization

- تحاليل ما قبل الصياغة Analytical Preformulation : وتشمل

■ تحديد الذاتية Identity: (المسعر الحراري التفاضلي DSC , مقياس الطيف UV , مقياس الطنين المغناطيسي NMR...)

■ تحديد النقاوة Purity : (نسبة المواد العضوية والعناصر اللاعضوية, نسبة الرطوبة, DSC)

■ اختبارات Assay: معايرة, UV, HPLC

■ النوعية Quality: المظهر, الرائحة, لون المحلول, نقطة الذوبان

أما فحوص ما قبل الصياغة Preformulation drug Characterization التي ستناولها في هذه المحاضرة فتضم:

■ خصائص الكتلة (Bulk Characteristic):

قياس أبعاد الجسيمات, نقطة الذوبان (الانصهار), انسيابية المسحوق, امتصاص الرطوبة, قابلية انضغاط المادة الدوائية, تعدد الأشكال البلورية

■ خصائص الانحلالية (Solubility Characteristics):

قيمة ال- pKa, معامل التوزع, انحلالية المادة الفعالة

### ■ خصائص الثباتية (Stability Characteristics)

الثبات في الحالة الصلبة, الثبات في الحالة السائلة, التوافق بين المادة الفعالة والسواغات

## 2. خصائص الكتلة (Bulk Characteristic):

### 2.1. قياس أبعاد الجسيمات Particle size analysis

أهمية تحديد أبعاد الجسيمات:

- التأثير على الصيغ الصيدلانية المختلفة (ضبوبات, مضغوطات, معلقات,.....)
- التأثير على سرعة الانحلال (التوافر الحيوي, التأثيرات الجانبية)

### 2.2. نقطة الانصهار Melting Point

**تعريف:** نقطة الانصهار للجسم البلوري النقي: هي درجة الحرارة التي تكون عندها المادة الصلبة في حالة توازن مع ذائبها وتقاس عادة عند الضغط الجوي الخارجي  
حرارة الذوبان: الحرارة اللازمة لإعطاء الجزيئات الطاقة اللازمة للحركة  
لا تؤدي الحرارة المكتسبة Heat الى رفع الحرارة Temperature اثناء الذوبان وانما تصرف هذه الطاقة لاتمام عملية الذوبان  
علاقة الذوبان - الانحلالية :

المادة	الانحلالية في الماء عند الدرجة 30° م	نقطه الانصهار
تيوفلين	4,5 مول/ليتر	270 ° م
كافئين (ميتيل التيوفيلين)	13,3 مول/ليتر	238 ° م
بروبيل تيوفيلين	104 مول/ليتر	100 ° م

يرتبطان بشكل واضح بالبنية الجزيئية وبالتالي القوى بين الجزيئات فالبلورات ذات قوى التماسك الصغيرة تملك نقطة ذوبان منخفضة. مثال: تتغير القوى بين الجزيئات مشتقات الكزانئين مما يؤثر على درجة الانصهار:

### ■ طرائق القياس:

- الأنبوب الشعري Capillary melting
- المجهر ذو المنصة الساخنة Hot stage microscopy
- المسعر الحراري Differential scanning calorimetry

### 2.3. الميل لجذب الرطوبة Hygroscopicity

تكم أهمية معرفة ميل المادة لجذب الرطوبة إلى أسباب عديدة منها أن الامتصاص أو الادمصاص يؤديان إلى الوزن الخاطئ والتأثير على الثباتية وبالتالي التأثير على اختيار العبوة المناسبة للمادة .  
تتراوح المواد الصيدلانية بين مواد قابلة للانحلال الذاتي deliquescent (تمتص كمية كافية من الرطوبة الجوية وتحل نفسها مثل كلوريد المغنسيوم أو هيدروكسيد البوتاسيوم ) والمزهرة efflorescent (تخسر الماء لتشكل بنية اقل ماءات أو بلا ماءات anhydrat). تمتلك الأملاح عادة ميلا أكبر للجذب من الاسس أو الحموض الضعيفة الموافقة لها

تتناسب امتصاصية المواد الصيدلانية للرطوبة مع مساحة السطح ومسامية المساحيق. لحساب معدل امتصاص الرطوبة Moisture uptake rate فيمكن وزن العينة جافة ثم وضعها عند درجة رطوبة جوية محددة لفترة محددة (مثلا 6 أيام) ثم نقوم بعدها بوزنها (نفترض أن الامتصاصية تكون بشكل خطي مع الزمن) مثال: إذا كانت زيادة الوزن 5mg لكل 10g خلال 6 day فيكون  $MUR=5/10*6=6$  mg/g/day

■ تقسم المواد حسب امتصاصها للرطوبة إلى:

#### ❖ غير ماص للرطوبة (nonhygroscopic)

لا يحصل تغير في محتوى المادة من الرطوبة عند رطوبة جوية (relative humidity RH%) مقدارها تحت 90% أو أقل من 20% تغير في محتوى الجسم من الرطوبة بعد التخزين لمدة أسبوع عند رطوبة جوية 90% , مثال : EC, شمعات المغنزيوم

#### ❖ Slightly hygroscopic خفيف

لا يحصل تغير في محتوى المادة من الرطوبة عند رطوبة جوية تحت 80% RH= أو أقل من 40% تغير في محتوى الجسم من الرطوبة بعد التخزين لمدة أسبوع عند رطوبة جوية 80% , مثال: سكاروز, MC, CAP

#### ❖ Moderate hygroscopic معتدل

لا يحصل تغير أكثر من 5% في محتوى المادة من الرطوبة عند رطوبة جوية أقل من 60% RH= أو أقل من 50% تغير في محتوى الجسم من الرطوبة بعد التخزين لمدة أسبوع عند رطوبة جوية 70% , مثال: HPC, HPMC, جيلاتين

#### ❖ Very hygroscopic بشدة

زيادة الرطوبة عند 5-40% أو أكثر من 70% تغير في محتوى الرطوبة عند التخزين لمدة أسبوع عند رطوبة جوية أكبر من 40% , مثال: سوربيتول.

## 2.4. الانسيابية Flow Characteristics

### ■ أهمية تحديد انسيابية المادة

تكمن الأهمية بالدرجة الأولى في تأثيرها على تجانس المحتوى للمضغوطات والمحافظ حيث تكون الانسيابية الجيدة مطلوبة أثناء تحضير هذه الأشكال لتعبر المساحيق من خلال أقمار الآلات المستخدمة. فالانسيابية السيئة قد تسمح أيضاً بدخول الهواء بين المساحيق مما ينتج عنه تفلح المضغوطة عند ضغط هذه المساحيق. هذا وتسبب الانسيابية السيئة زيادة الاحتكاك مع جدران الآلة مما يزيد من احتمال الضياع للمساحيق واحتمال حدوث التلوث المتصالب.

### ■ العوامل المؤثرة على الانسيابية:

تقاوم المساحيق الحركة المفرفة بين الجسيمات عند تعرضها إلى قوى خارجية وتنتج هذه المقاومة عن قوى التماسك المختلفة فيما بينها. حيث يوجد ثلاثة أنماط من القوى بين الجسيمات وهي:

1. قوى الكهرباء الساكنة: تعتمد الاختلافات في الشحنة الكهربائية التي تؤثر على الانسيابية على طبيعة الجسيمات وناقليتها الكهربائية.

2. **قوى فاندر فالس:** وهي الأهم وتتناسب عكساً مع مربع البعد بين الجسيمتين فتقل كلما كبرت الجسيمات وزاد البعد بينها, وعندما تصل أبعاد الجسيمات إلى أقل من  $50 \mu m$  فتتوقف تقريباً عن التدفق (تدفق سيئ جداً)

3. **الرطوبة:** تؤثر طبقات البخار المدمص سلباً على الانسيابية وتتشكل عند درجات رطوبة عالية (أكبر من 65%) جسور من السائل بين الجسيمات مما يزيد قوى التجاذب الناتجة عن التوتر السطحي أو القوى الشعرية.

ومن العوامل التي تؤثر على انسيابية المساحيق يلعب شكل الجسيمات أيضاً دوراً كبيراً حيث تكون قوى التجاذب بين جسيمة كروية وأخرى إبرية مثلاً ضعف قيمة التجاذب بين جسيمتين كرويتين.

#### ■ تحسين الانسيابية:

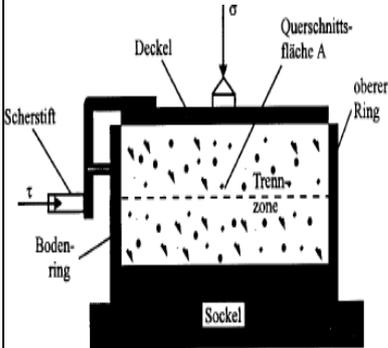
يمكن تحسين الانسيابية بعدة طرائق منها

- استخدام هزاز Vibrator ( ولكن هنا تكمن خطورة انفصال المساحيق )
- إضافة مزلق بتراكيز منخفضة
- التكوير spheronization (تحضير حثيرات كروية), أو التجفيف بالارذاذ
- تكبير الأبعاد : بالتحتير الجاف أو الرطب

#### ■ طرائق تحديد الانسيابية:

A. الانسياب من خلال فتحة :

يمكن تطبيقه بشكل أساسي فقط للمساحيق المناسبة حيث يحدد مثلاً الزمن اللازم لانسياب 10g من المسحوق أو عدد الغرامات المناسبة خلال 10 ثواني. تُظهر الانحرافات المعيارية الكبيرة بين القياسات المتعددة أن الانسيابية سيئة والانحراف في المحتوى سيكون كبيراً

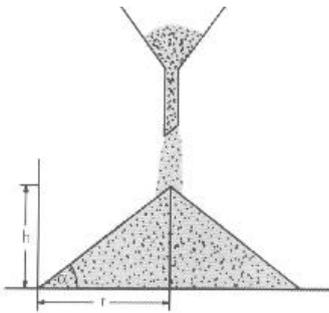


**خلية القص shear Cell:** هي الطريقة الأكثر دقة ولكن أيضاً تحتاج إلى جهد أكبر, وقت أطول وخبرة في العمل. يوجد منها عدة أنماط وهي عبارة عن خلية اسطوانية تتضمن قسم سفلي ثابت يحوي المادة بعد تكثيف المسحوق بتطبيق قوة ودوران الغطاء تقاس القوة اللازمة لقص عينة المساحيق باستخدام خاتم علوي متحرك.

C. زاوية الراحة Angel of Repose:

طريقة شائعة لقياس الانسيابية بكميات قليلة من المسحوق حيث يتشكل مخروط عند صب مسحوق من قمع إلى سطح أفقي. تدعى الزاوية بين الحواف والسطح الأفقي بزاوية الراحة وهي نصف النقطة التي يتم فيها التغلب على قوى الثقل لتدريج الجسيمات نتيجة قوى التجاذب فيما بينها.

يبين الجدول المرفق حسب USP كيفية الحكم على التدفق من خلال الزاوية



وبشكل تقريبي يكون انسياب المساحيق حراً عند زاوية أصغر من 30°، أما عند زاوية أكبر من 40° فتكون المساحيق عرضة للمشاكل.

Compressibility Index (%)	Flow Character	Hausner Ratio
< 10	Excellent	1.00–1.11
11–15	Good	1.12–1.18
16–20	Fair	1.19–1.25
21–25	Passable	1.26–1.34
26–31	Poor	1.35–1.45
32–37	Very poor	1.46–1.59
>38	Very, very poor	>1.60

Flow Property	Angle of Repose (degrees)
Excellent	25–30
Good	31–35
Fair—aid not needed	36–40
Passable—may hang up	41–45
Poor—must agitate, vibrate	46–55
Very poor	56–65
Very, very poor	>66

### D. معامل هاوسنر

تعتمد على صب كمية من المساحيق وقراءة حجم المسحوق المصبوب ثم حساب الكثافة poured density ثم القيام بعدد من الدقات (1250-2500) حتى الوصول إلى حجم ثابت. قراءة الحجم بعد الدق ← حساب الكثافة tapped density من خلال العلاقة التالية لتحديد معامل هاوسنر

$$HF = \frac{\text{tapped density}}{\text{Poured density}}$$

يمكن حساب مؤشر كار Carr index والتقدير من الجدول المرفق

$$CI[\%] = 100 \cdot \frac{\text{tapped density} - \text{poured density}}{\text{tapped density}}$$

### 2.5. قابلية الانضغاط compaction

تعتبر عن خاصية تشكيل كتلة سليمة ومتوازنة عند تطبيق الضغط عند تعريض المساحيق للضغط يحصل نوع من إعادة ترتيب للجسيمات وازدياد الكثافة ومع ازدياد الضغط يحدث نوعاً من التشوه الإيلاستيكي (قابل للرجوع) وازدياد الضغط يحصل التكسر أو التشوه البلاستيكي (غير قابل للعودة).

تتواجد السواغات غالباً بكميات أكبر من المادة الفعالة وبالتالي تعتبر هي المحددة لقابلية الانضغاط ولذلك يجب توخي الحذر أثناء اختيار السواغات ولاسيما الممددات عند فحص ما قبل الصياغة لما لها من تأثير على قابلية الانضغاط. تلعب خصائص المادة الفعالة دوراً عندما تكون الجرعة أكبر تقريبا من 50 ملغ.

تعتبر الخصائص البلاستيكية هي المطلوبة لتحضير المضغوطات ولكن وجود بعض التكسر يلعب دوراً إيجابياً أيضاً حيث أن خلق سطوح جديدة بالتكسر يساعد على تقوية الروابط. وكتوجيه عام عندما تكون المادة الفعالة ذات خصائص بلاستيكية ينصح بإضافة سواغات قابلة للتكسر وبالعكس.

تنصح بعض المراجع بإجراء تجربة تحتاج لضغط ثلاث مضغوطات بوجود متغيرات في زمن المزج ومدة الضغط كما هو موضح في الجدول:

### Compression protocol (Aulton and Wells 1988).

	500 mg drug + 1% magnesium stearate		
	A	B	C
Blend in a tumbler mixer for	5 min	5 min	30 min
Compress 13 mm diameter compacts in a hydraulic press at	75 MPa	75 MPa	75 MPa
Dwell time of	2 sec	30 sec	2 sec
Store tablets in sealed container at room temperature to allow equilibration	24 h	24 h	24 h
Perform crushing strength on tablets and record load	AN	BN	CN

إذا كان القساوة لـ B أكبر من A وهذه بدورها أكبر من C تكون المادة B ذات خواص بلاستيكية. تكون المواد الهشة عادة غير معتمدة على زمن المزج أو زمن الضغط أما المواد الإيلاستيكية فتتصرف بأسلوب آخر.

## 2.6 حالات المادة

بالاعتماد على ترتيب الذرات أو الجزيئات ضمن الجسم نميز بين الأجسام البلورية والأجسام الأمورفية

الأجسام البلورية **crystal**:

**بنية البلورة crystal structure**

تظهر درجة عالية من الانتظام للجزيئات أو الذرات ناتجة عن تماسكها مع بعضها بروابط غير تشاركية covalence, أبسط مثال هو NaCl المؤلف من ذرتين حيث يمكن رسم مربع على إحدى الجهات يربط بين ذرات الـ Na ويمكن رسم هذا المربع على كل الجهات. تملك البلورة المؤلف من الشوارد درجة ذوبان أعلى وخصائص أسمى من المكونة من الجزيئات.

كل وحدة خلية (unit cell) تحوي نفس العدد من الشوارد أو الجزيئات في البلورة المعنية, من المفيد التفكير بالشوارد والجزيئات كنقط

والبلورة كترتيب ثلاثي الأبعاد لهذه النقاط crystal lattices.

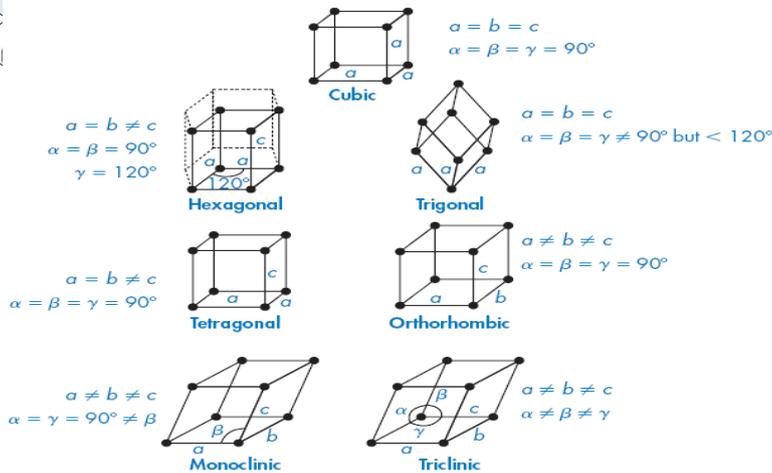
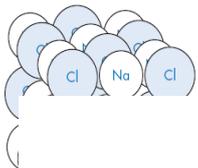
يوجد 7 وحدات خلية أساسية محتملة للبلورة بأبعاد  $a, b, c$  وزوايا  $\alpha, \beta, \gamma$  ولكن قد تتواجد وحدات خلية تحوي

الذرات أو الجزيئات في المركز العلوي أو السفلي (end centred) أو في مركز كل وجه (face centred) أو ذرة

واحدة في مركز الخلية (body centered). بشكل إجمالي يوجد 14 نمط لوحدة الخلية وهي تدعى Bravais lattices

تتواجد الأدوية عادة على نمط triclinic, monoclinic and orthorhombic

**مظهر البلورة crystal form (habit)**



تختلف البلورات بالحجم, عدد ونوع السطوح الظاهرة وبالتالي تملك مظاهر (أشكالاً) مختلفة فمظهر البلورة يصف الشكل الإجمالي للبلورة ويكون مثلاً إبري- هرمي-موشوري-مسطح ... على الرغم من الجدل حول وجود تأثير هام للمظهر على التوافر الحيوي إلا أن له تأثيراً واضحاً أثناء الصياغة فمن الأمثلة:

حقن معلق: يكون حقن البلورات الصفائحية المعلقة من خلال الإبر الناعمة أسهل من الإبرية الانحلالية: يملك الشكل الإبري سطح تماس أعلى  $\Rightarrow$  انحلاله أكبر. أصعب حقناً من الشكل الكروي الذي يملك سهولة حقن أكبر. قابلية الانضغاط للإبري أكبر بسبب التشابه الميكانيكي و سطح التماس. انسيابية الشكل الكروي أفضل.

يعتمد المظهر على ظروف التبلور (المحل-الحرارة-درجة الشوائب) فمثلاً يتبلور الايبوبروفين من محلول الهكسان بشكل إبري ومن محلول الميثانول بشكل متناظر الأبعاد الأفضل انسيابية وقابلية للانضغاط وبالتالي الأفضل لتحضير المضغوطات. يلعب مظهر السواغات دوراً كبيراً أيضاً في قساوة وتفتت المضغوظة لاحقاً.

### التبلور والعوامل المؤثرة على المظهر:

يحدث التبلور في السائل نتيجة لثلاثة أحداث متعاقبة:

- 1) تشكل محلول فوق مشبع Supersaturation: يتم الوصول إليه بالتبريد أو التبخير أو إضافة مواد مرسبة, مواد كيميائية تغير طبيعة المادة ولكن حالة فوق الاشباع لوحدها لا تكون كافية لتشكيل البلورات. هذا ويلعب المحل دوراً هاماً على الشكل فانخفاض اللزوجة يعطي بلورات أكثر انتظاماً.
- 2) تشكل النوى nucleation: حيث تصطدم جزيئات المادة المنحلة في المحلول مع بعضها أو أحياناً بإضافة ما يسمى بذور البلورات أو جزيئات غبار أو جسيمات من جدران الوعاء.
- 3) نمو النوى growth round the nuclei: (نقل الجزيئات إلى السطح, الاصطفاف بشكل منتظم في الشبكة يتأثر حجم البلورات وعددها بسرعة التبريد أو التبخير حيث يعطي ازدياد سرعة التبريد عدداً كبيراً من النوى الصغيرة الحجم وعلى العكس عند سرعات التبريد المنخفضة تكون البلورات المتشكلة كبيرة ذات اشكال هندسية ولكن عددها قليل.

### تعدد الشكل البلوري (polymorphism)

يكون للبلورات بنية كيميائية واحدة لكن تختلف إما في اصطفاف الجزيئات ضمنها أو باتجاه الجزيئات أو هيئتها (orientation or conformation). أما الصفات الفيزيوكيميائية (كثافة, ذوبان, انحلالية, ثباتية..). لهذه البلورات فتكون مختلفة. لكن ليس بالضرورة أن يكون لتعدد الشكل البلوري أي دلالة على مظهر البلورة (habit).

تعطي الأشكال البلورية للمادة نماذج مختلفة عند الفحص بالأشعة السينية X-ray diffraction.

مثال: مادة السيبرونولاكتون يظهر لها شكلان أساسيان:

- i. عند حل المادة في الاستون بدرجة حرارة قريبة من الغليان ثم تبريد المحلول خلال عدة ساعات إلى الدرجة صفر مئوية
- ii. عند حل المادة في مزيج الاستون والكلوروفورم بدرجة حرارة الغرفة ثم السماح بالتبخير التلقائي للمحلول خلال عدة أسابيع.

في كلا الشكلين تكون الحلقات A,B,C,D تقريبا مسطحة ومنعامة مع الحلقة E والسلسلة الجانبية. كلا وحدتي الخلية هما orthorhombic لكنهما يختلفان في المظهر حيث يكون الأول إبري أما الثاني فهو موشوري.

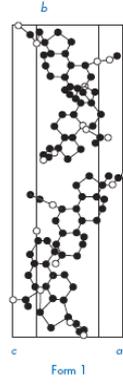
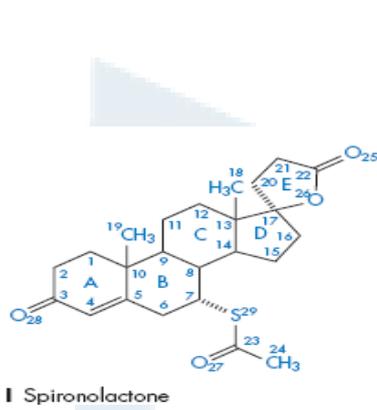


Figure 1.9 Unit cells of spironolactone.

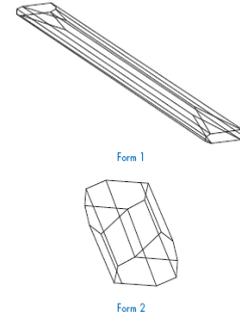
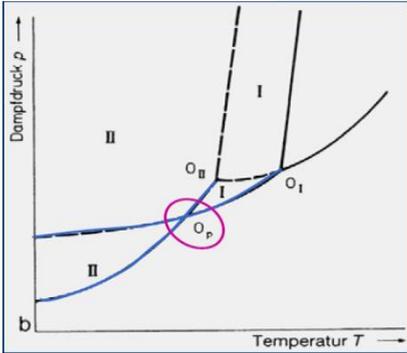


Figure 1.10 Crystal forms of spironolactone.

مثال 2: يكون للبارسيتامول شكلين الأول هو Monclinic والثاني orthorhombic يكون الأول أكثر ثباتية عند درجة حرارة الغرفة ولكنه غير مناسب للضغط المباشر ويجب مزجه بمواد رابطة (مكلف+ وقت طويل) أما الثاني فتكون خواصه البلاستيكية أفضل وبالتالي قابلية انضغاط أفضل.

تصنف ظاهرة تعدد الأشكال إلى



- enantiotropic : يمكن لأحد الأشكال التحول بشكل عكسي إلى الشكل الآخر عند تغير الحرارة أو الضغط . يوضح الرسم التوضيحي المجاور تقاطع خطوط التصعد أي أنه عند درجات حرارة عالية يكون الشكل I هو الأثبت أما عند انخفاض درجات الحرارة فيصبح II الأكثر ثباتاً.
- Monotropic : التغير هنا غير عكسي أي يمتلك الشكل الأكثر ثباتاً عند الظروف المختلفة من الضغط والحرارة الطاقة الأقل.

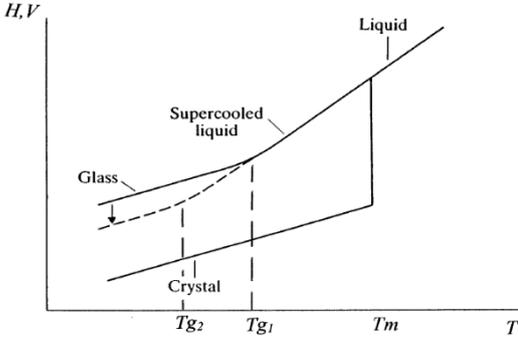
يحتوي الشكل الأكثر ثباتاً على أقل مقدار من الطاقة الحرة ويمتلك درجة انصهار عالية وانحلالية ضعيفة (عادة يأخذ الرمز I).

يؤثر تعدد الشكل على التوافر الحيوي إلى درجة كبيرة فمثلا يتحول نخلات الكلورامفينيكول من الشكل II (ذو الانحلالية الأفضل والامتصاص الأسرع) إلى الشكل I (الأكثر ثباتاً) لذلك يحدد الدستور USP مقدار I كحد أعظمي

بـ 10%

■ تعدد الشكل الكاذب: pseudo-polymorph:

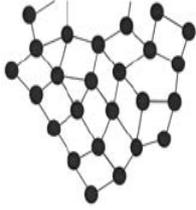
قد يحدث لجزئية من المحل المستخدم ضمن شبكة البلورة للمادة مما ينتج عنه بلورات ذات صفات فيزيوكيميائية مختلفة. إذا كان المحل هو الميثانول أو الإيثانول-..... فيدعى الشكل Solvat أما إذا كان المحل هو الماء ← Hydrat



تكون انحلالية الهيدرات عادة أضعف مقارنة مع الخالية من الماء يمكن مراقبة الفرق بين تعدد الشكل الكاذب والحقيقي : من خلال سلوك الذوبان للمادة الموضوعة ضمن زيت السيليكون في المجهر ذو المنصة الساخنة حيث تسبب الكاذبة فقاعات في الزيت ناتجة عن خروج الغاز أما الحقيقية فتتصهر محدثة تغير في الحالة. تكون درجة حرارة ظهور الفقاعة مقاربة لدرجة غليان المحل

### بلوري أو عديم الشكل crystal or amorph

- يكون الترتيب في الحالة الأمورية للمكونات على المستوى القريب فقط
- ثابتية أقل, انحلالية أفضل, كثافة أقل, ليس لها نقطة انصهار محددة وإنما درجة تحول زجاجي  $T_g$
- تظهر فحوص الأشعة السينية شكل هالة



### ■ التطبيقات الصيدلانية للحالة الأمورية:

- البروتينات (الأنسولين)
- سواغات عديدة الاستخدام (جيلاتين, نشاء)
- تحسين معدل الانحلالية Dissolution rate

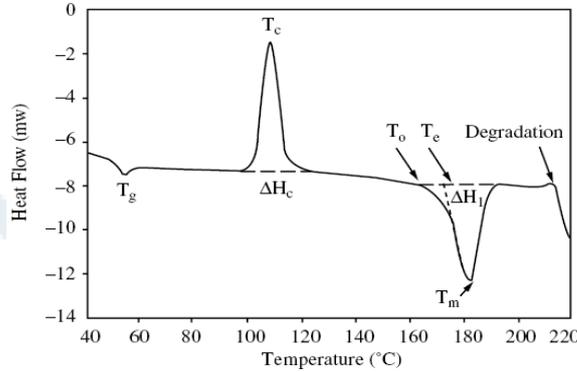
### ■ العمليات الصيدلانية المسببة للحالة الأمورية:

Freeze drying, التجفيد, spary drying التجفيد بالارذاذ, jet Mill الطاحونة النفاثة, melt extrusion البثق.

## 3. طرق تحليلية

### Differential scanning calorimeter and thermal analysis المسعر الحراري التفاضلي

طريقة تحليل حرارية حيث يقيس الـ DTA الفرق بين درجة حرارة العينة والشاهد المتواجدين في فرن مسخن الكترونيًا ويعطي النتائج لدرجة الحرارة بدلالة الوقت عند تزويدهما بمعدل متساو من الحرارة. أما الـ DSC فيقيس كمية الطاقة اللازمة لحفظ درجة حرارة العينة والشاهد متماثلة وتكون العينة في فرن مختلف عن الفرن الذي يوجد فيه الشاهد. والنتائج المعطاة تكون الطاقة المعطاة بدلالة الوقت.

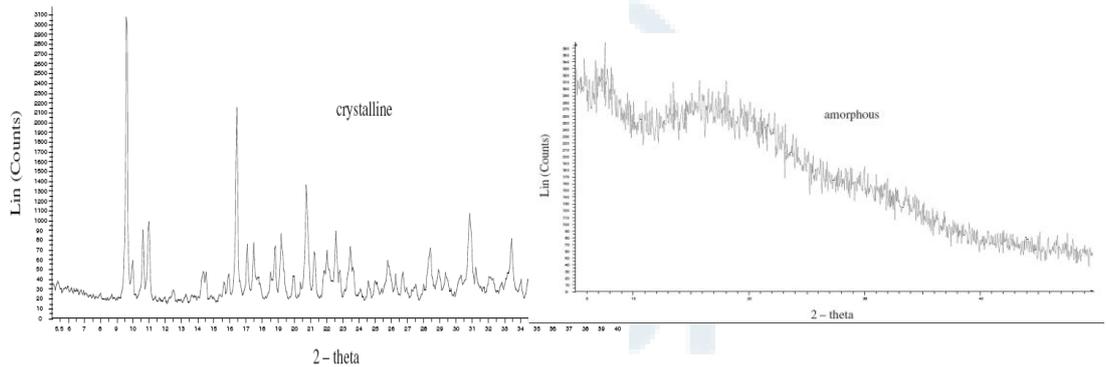


- عند عدم حدوث تغير فيزيائي أو كيميائي في العينة لا يحدث تغير في الحرارة أو الطاقة المعطاة.
- عندما تأخذ العينة حرارة ← تفاعل ماص للحرارة (endotherm)
- عندما تعطي العينة حرارة ← ناشر للحرارة (exotherm)
- عند حصول تحول فقط في السعة الحرارية دون تغير في الحالة ← تحول زجاجي (Tg)

#### انعراج الأشعة السينية X-Ray Powder Diffraction

- أبعاد الذرات بين 0,1-0,3nm (1-3 °A)
- طول أمواج الأشعة في المجهر الضوئي بين 300-700 nm
- أشعة السينية تقع بين فوق البنفسجية وأشعة غاما وتملك طول موجة بين 0,230-0,05 nm
- تسمح هذه الطريقة بفحص الترتيب بين الذرات والجزئيات في المادة الصلبة من التطبيقات :

- التمييز بين المواد البلورية (قم محددة لكل مادة) وعديمة الشكل (هالة) أو نسبة وجود الواحدة في الأخرى
- تحديد الفرق بين الأشكال (لكل شكل قمة تميزه عن الأشكال الأخرى)
- الثباتية الفيزيائية (ظهور قمم مميزة لشكل بلوري أو زيادة نسبتها مع الوقت)



### 3- خصائص الانحلاية (Solubility Characteristics)

#### 1-3 الانحلاية solubility

#### مصطلحات:

Solution, solubility and dissolution المحاليل والانحلاية والاندخال

المحلول Solution هو مزيج مادتين أو أكثر تشكلان طوراً واحداً متجانساً على المستوى الجزيئي. تُدعى المادة التي تحدد الطور بالمحل Solvent وتشكل غالباً (ليس شرطاً) النسبة الأكبر في المزيج. تسمى بقية المكونات بـ solutes والتي تكون موزعة بشكل جزيئات أو شوارد في المحل فيقال أنها انحلت dissolved. انتقال الجزيئات أو الشوارد من الحالة الصلبة إلى المحلول تعرف بالانحلال dissolution وتكون هذه العملية محكومة بشكل رئيسي بالألفة النسبية بين جزيئات المادة الصلبة وبين المحل. أما المدى الذي يتقدم الانحلال عنده تحت ظروف التجربة المحددة فيعرف باسم الانحلالية solubility المادة المنحلة في المحل. فالانحلالية هي الكمية amount المنتقلة إلى المحلول عند شروط التوازن بين المادة المنحلة في المحلول والفائض (غير المنحل) ويسمى المحلول الذي يتم الحصول عليه هكذا بالمشبع saturated. يدعى المحلول بتركيز أقل من التركيز عند التوازن بتحت المشبع subsaturated. يمكن الحصول أيضاً على محاليل أعلى من التركيز عند التوازن عند ظروف محددة وتعرف هذه بالمحاليل فوق المشبعة supersaturated solutions.

بما أن التعابير السابقة هي تعابير عامة فيمكن استخدامها لكل أنماط المحاليل المتضمنة أي من الحالات الثلاثة (غاز، سائل، صلب) المنحل في واحدة من الحالات الثلاثة مثلاً صلب في سائل، سائل في سائل، غاز في سائل، صلب في غاز، صلب في صلب. لكن عندما يكون الطوران المكونان للمحلول غازيان أو سائلان جرت العادة على استخدام مصطلح الامتزاج miscibility. ولا يوجد بينهما أي اختلاف عدا التسمية. نقطة هامة هنا للتأكيد هي أن معدل الانحلال dissolution rate والكمية الممكن انحلالها solubility هما تعبيران مختلفان وليس بالضرورة أن يكونا مرتبطين.

## عملية الانحلال: Process of dissolution

### آلية الانحلال: Dissolution Mechanism

على الرغم من احتمال تواجد المواد الدوائية بشكل سائل أو نصف صلب أو أمورفي إلا أن معظمها يكون بشكل بلوري. لذلك سيتم الاقتصار على الحديث على انحلال المواد الصلبة البلورية في المحلات السائلة وللتبسيط سيتم افتراض أن المادة الدوائية هي جزيئية molecular مع إمكانية تطبيق كل المناقشة على المواد الدوائية الشاردية ionic drugs. يمكن اعتبار أن انحلال المادة الصلبة في السائل هي مكونة من مرحلتين متعاقبتين:

#### المرحلة الأولى: التفاعل السطحي Interfacial reaction

**مغادرة السطح: Leaving the surface** يتضمن الانحلال استبدال جزيئات البلورة بجزيئات المحل كما يظهر الشكل. تتعلق عملية نزع جزيئات العقار من الصلب واستبدالها بجزيئات المحل بالألفة النسبية لمختلف الجزيئات. يجب أن تتغلب روابط التجاذب بين المحل والمادة المنحلة على قوى الترابط بين جزيئات المادة الصلبة.

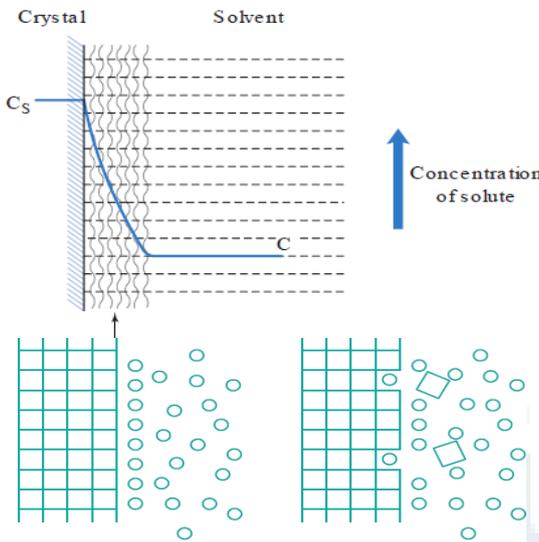


Fig. 2.2 • Replacement of crystal molecules with solvent molecules during dissolution.

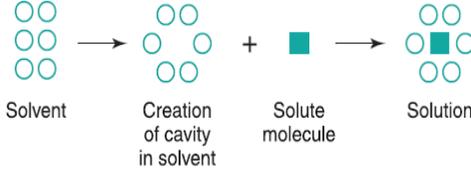


Fig. 2.3 • The theory of cavity creation in the mechanism of dissolution.

### الانتقال إلى السائل: *Moving into the liquid* عند مغادرة السطح

الصلب يجب أن يتم تضمين جزيئات العنقار في الطور السائل. إضافة إلى ذلك ينظر إلى السوائل على أنها تحتوي كميات صغيرة مما يسمى بالحجوم الحرة *free volume* بشكل فجوات *holes* والتي تكون لوقت قصير جداً غير مشغولة بجزيئات المحل نفسها. يمكن النظر بالتالي إلى عملية الانحلال *Dissolution* على أنها إعادة تموضع

لجزيئات المادة المنحلة من الجو الخارجي حيث تكون محاطة بجزيئات مماثلة لها لتصبح محاطة بجزيئات المحل غير المماثلة والتي ترتبط معها بدرجات مختلفة.

### النفوذية عبر الطبقات الحدودية *Diffusion through the boundary layer*

تتضمن هذه المرحلة نقل جزيئات العنقار بعيداً عن سطح التماس بين الصلب والسائل إلى وسط السائل تحت تأثير النفوذية أو الحمل. تكون الطبقات الحدودية سوائاً ساكنة أو بطيئة الحركة تحيط بالجسم الصلب. يحدث نقل الكتلة ببطء شديد عبر هذه الطبقات. يكون السائل المتاخم للصلب بالتركيز الإشعاعية ( $C_s$ ). خلال النفوذية يتحول المحلول من الإشباع عند الطبقات الحدودية إلى تراكيز مساوية للتراكيز في المحلول ( $C$ ).

### معدل انحلال المواد الصلبة في السوائل *Dissolution rates of solids in liquids*

كأي تفاعل يتضمن مراحل متعاقبة يعتمد الانحلال عموماً على الخطوة السابقة الأبطأ (الخطوة المحددة *rate limiting step*). تكون مرحلة التفاعل السطحي في الانحلال عادة ثابتة نظرياً وبالتالي يكون معدل الانحلال محدد بالخطوة الأبطأ وهي النفوذية للمادة المنحلة من خلال الطبقات الحدودية للسائل المتواجد بين الحدين السائل والصلب.

### معدل الانحلال بالسطح *Interface-controlled dissolution rate*

في حالات نادرة عندما يكون تحرر الجزيئات من الصلب إلى السائل هي البطيئة والنفوذ خلال الطبقة الحدودية إلى الكمية السائلة *bulk* هي الأسرع يسمى عندها بالانحلال المحدد بالسطح *interfacially controlled*

### معدل الانحلال المحدود بالنفوذية *Diffusion-controlled dissolution rate*

إذا كان معدل النفوذية للمادة المنحلة هي الخطوة الأبطأ سيكون الانحلال محدود بالنفوذية *diffusion controlled* سوف تخضع الحركة ضمن الطبقة الحاجزية إلى قانون فيك الأول *Fick's first law* في النفوذية ويظهر هذا القانون أن معدل التغير في تركيز المواد المنحلة خلال الوقت يتناسب طردياً مع الاختلاف بالتركيز بين الجهتين المختلفتين لطبقات النفوذية

$$\frac{dC}{dt} = k\Delta C$$

حيث  $C$  هي تركيز المادة المنحلة في المحلول في أي موضع عند الوقت  $t$ , الثابت  $k$ . معادلة نويز\_ ويتني *Noyes-Whitney equation*:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{k_1 A \Delta C}{h}$$

تم تطوير هذه العلاقة لتحديد الانحلال من جسيمة كروية وحيدة :

$$\frac{dm}{dt} = \frac{k_1 A (C_s - C)}{h}$$

يوجد شكل محور من المعادلة يمكن استخدامه عند التوازن

فيكون  $C_1$  تركيز المحلول الملامس للصلب مشبعاً ونعبر عنه بـ  $C_s$  ونستخدم  $C$  بدلا من  $C_2$ . عندما تكون كمية المحل كبيرة أو المادة المنحلة تُزال من الكتلة السائلة ببعض الطرائق بشكل أسرع من سرعة عبورها إلى المحلول فإن  $C$  تبقى مقاربة للصفر ويمكن اختصار  $(C_s - C)$  تصبح  $C_s$ .

من الناحية العملية إذا كان وسط الانحلال كبيرا حيث أن  $C$  لا تتجاوز 10% من  $C_s$  فعندها يمكن استخدام نفس التقريب. في كلا الحالتين نقول إن الانحلال  $\frac{dm}{dt} = \frac{k_1 A C_s}{h}$  يحدث تحت ظروف الغوص sink condition ويختصر بـ

يمكن أن تظهر ظروف الغوص في الحيوي عندما يمتص الدواء إلى الجسم من المحلول في السوائل الهضمية بمعدل أسرع من معدل الانحلال ضمن السوائل من الأشكال الصيدلانية الصلبة. عندما يسمح للمادة بالتراكم في كتلة السائل لدرجة أن النسبة المذكورة سابقاً غير متواجدة مثلاً  $C/C_s > 10$  تكون ظروف non sink. العوامل المؤثرة على معدل الانحلال المحدد بالفيزيائية:

#### A: مساحة سطح الجسم غير المنحل وتشمل

- أبعاد الجسيمات
- مسامية الجسم الصلب حيث تساعد المسامية أكثر ف الحثيرات على وصول وسط الانحلال
- تغيرات السطح خلال الانحلال: عمليا يظهر الأمر أكثر تعقيداً لأن حجم الجسيمة يصغر مع الوقت حتى تختفي. قد تتعرض بعض الجسيمات أيضاً للفتت لجسيمات صغيرة مما يساعد بزيادة السطح.

#### $C_s$ : الانحلالية في وسط الانحلال:

- الحرارة: حسب العملية ناشرة أو ماصة للحرارة
- طبيعة الوسط: مثل الـ pH ووجود مواد مساعدة cosolvent
- البنية الجزيئية للمادة المنحلة: الملح المستخدم
- البنية البلورية

#### C: تركيز المادة المنحلة في المحلول

- حجم وسط الانحلال: فكلما زاد حجم وسط الانحلال يمكن تجاهل  $C$  مقارنة بـ  $C_s$  مما يساعد بتأمين شروط الغوص
- أي عملية تؤدي إلى نزع المادة المنحلة من وسط الانحلال: الادمصاص على سطح مادة غير منحلة أو التوزع في سائل آخر غير مزوج مع وسط الانحلال أو الاستبدال الدائم بوسط جديد لا يحوي مادة منحلة يؤدي إلى انخفاض  $C$  وبالتالي تحسين الانحلالية. يمكن حدوث هذا في الحيوي عندما يكون الدواء جيد النفوذية. في حال كان الدواء منخفض الانحلالية المائية وضعيف الامتصاص فإن تركيز الدواء في السائل الهضمي  $C$  يرتفع حتى يصل إلى  $C_s$  وبالتالي يتوقف الانحلال. يسمى هذه الحالة أحيانا بـ *solubility-limited dissolution*

**h سماكة الطبقة الحاجزية:** في الزجاج تتأثر السماكة بمقدرا التهيج التي بدورها تعتمد على سرعة المحرك

أو الرج، حجم وشكل المحرك، حجم وشكل الوعاء و لزوجة المحلول.

معامل النفوذية  $K$ : حيث توضح العلاقة العوامل المؤثرة عليه.

$$D = \frac{R \cdot T}{6 \cdot \pi \cdot r \cdot \eta \cdot N}$$

R: ثابتة الغازات [J/(mol·K)] 8,314  
T: درجة الحرارة [K]  
r: قطر الجسيمة [m]  
N: عدد أفوغادرو [1/mol]  $6,0221 \cdot 10^{23}$   
η: اللزوجية [Pa·s]

### معدل الانحلال الجوهري Intrinsic dissolution rate:

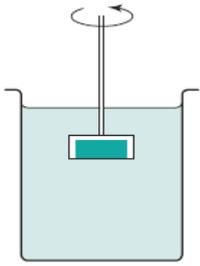
كون معدل الانحلال يعتمد على العديد من العوامل يكون من المفيد إيجاد مقياس غير معتمد على بعض العوامل مثل معدل التهيج ومساحة السطح المتاح للمادة المنحلة لشكل خاص.

يعتبر IDR معيار مفيد وهو الكتلة المنتقلة لكل وحدة سطح من السطح المنحل وعادة تملك واحدة  $\text{mg mm}^{-2} \text{s}^{-1}$ . يجب أن يكون IDR مستقلا عن كل من سماكة الطبقة الحاجزية وحجم المحل المستخدم (مثلا يتم افتراض أنه تم الوصول إلى شروط الغوص) وتعطى بالعلاقة:

$$\text{IDR} = k_1 C_s$$

وبالتالي تقيس الـ IDR الخواص الأساسية للدواء كتابع فقط لوسط الانحلال مثل الـ pH, القوة الشاردية ووجود شوارد مضادة ويكون غير معتمد على عوامل أخرى.

### طرائق قياس الـ IDR:



Rotating disc method  
Static disc method

1- يمكن استخدام الأقراص الثابتة أو الدوارة. تضغط المادة المراد فحصها في قرص غير متفتت ثم يثبت في حامل بحيث سيكون سطح واحد من القرص على تماس مع وسط الانحلال. يتم غمر القرص والحامل في وسط الانحلال ثم يتم إما تثبيته في قرص بشكل ثابت أو يتم تدويره بسرعة محددة. ثم يتم أخذ عينات من وسط الانحلال عند أوقات محددة, ترشح ثم يحدد المحتوى من المادة فيها. يحاول هذا النموذج من الاختبارات ضمان بقاء مساحة السطح المعرضة للانحلال ثابتة. عند هذه الشروط يمكن تحديد المادة المنحلة بوحدة الزمن ووحدة مساحة السطح.

يجب التفريق بين IDR المحدد بالطريقة السابقة عن المحدد بغير طرائق (غير القرصية) حيث تتغير فيها مساحة السطح المعرضة للانحلال بشكل ملحوظ مع الزمن بسبب تفتت الشكل الصيدلاني عادة إلى أجزاء أصغر تنخفض أبعادها مع تقدم عملية الانحلال ولكن من الصعب تحديد مساحة السطح عند زمن محدد.

2- قياس معدل الانحلال من الأشكال الصيدلية: يوجد العديد من الطرائق المتاحة وخاصة المتعلقة بفحص معدل تحرر المادة الفعالة من المضغوطات والكبسولات لما لها من أثر على التأثير الدوائي في الحيوي. مثل السلة والمجذاف والتدفق عبر الخلية والاسطوانة المتحركة.

### الانحلالية: Solubility

#### طرائق التعبير عن الانحلالية:

ينتج المحلول عند تواجد توازن بين الكمية المنحلة وغير المنحلة ويسمى بالمحلول المشبع *saturated solution* وتسمى الكمية المنحلة للحصول على المحلول المشبع بالانحلالية. من الممكن الحصول على محلول فوق مشبع إلا

أنه غير ثابت وتميل المادة المنحلة للتسرب. تعتبر الانحلالية أكثر  $10 \text{ mg mL}^{-1}$  مثالية للإيتاء الفموي أما أقل من  $1 \text{ mg mL}^{-1}$  فيعتبر مشكلة.

عندما يمتلك المركب مجموعات متشردة تسمى الانحلالية عند التوازن للجزء غير المتشرد عندها بالانحلالية الأصلية ( $S_0$ ) *intrinsic solubility*. توصف الانحلالية نوعياً في دساتير الأدوية كما هو موضح في الجدول:

التصنيف	عدد الأقسام
انحلال جيد جداً Very soluble	أقل من قسم
منحل بسهولة Freely soluble	من 1-10 أقسام
منحل Soluble	من 10-30
قليل الانحلال Sparingly soluble	من 30-100
منحل بصعوبة Slightly soluble	من 100-1000
انحلال جدا صعب Very slightly soluble	من 1000-10000
غير منحل Practically insoluble	أكثر من 10000

عند تحديد انحلالية الأجسام الصلبة في السوائل لابد من مراعاة النقاط التالية:

- يجب أن يكون كل من المحل والمادة المنحلة بأعلى درجات النقاوة
- يجب الوصول إلى المحلول المشبع قبل القيام بأخذ أي عينة للتحليل
- يجب أن تكون طريقة التحليل ذات دقة كافية
- يجب ضبط درجة الحرارة بشكل جيد ( يتم عادة اختيار 3 درجات مختلفة هي 4, 25, 37 )

• 4 °C	تقلل درجة الحرارة المنخفضة معدل الحلمة (في حال احتمال حدوثها). وتكون كثافة الماء بأعلى درجاتها مما يشكل تحدياً للانحلالية
• 25 °C	درجة حرارة الغرفة المعيارية
• 37 °C	درجة حرارة الجسم وبالتالي محاكاة الانحلال <i>in vivo</i>

- يتم الوصول إلى المحلول المشبع إما بتحريك كمية زائدة من مسحوق المادة في المحل لعدة ساعات عند درجة حرارة محددة حتى الوصول إلى التوازن أو عن طريق تسخين المحلول مع كمية زائدة من المادة المنحلة ثم تركه يبرد حتى درجة الحرارة المطلوبة.
- يتم فصل المادة غير المنحلة عن المحلول في العينة المأخوذة للتحليل عن طريق الترشيح. ويجب أخذ الاحتياطات التالية أثناء الترشيح:
- أن يتم الترشيح عند درجة حرارة الانحلال كي لا يحدث تغير في التوازن الكائن بين المادة المنحلة وغير المنحلة.
- تجنب خسارة المكونات الطيارة
- تجنب ادمصاص المادة على مواد الفلتر وعادة تستخدم الفلاتر الغشائية التي توضع على السيرنجات المناسبة.
- بعد الترشيح يتم الفحص بطريقة مناسبة مثل الـ UV أو HPLC

## العوامل المؤثرة على الانحلال :

### الحرارة:

يؤدي ازدياد الحرارة إلى ازدياد انحلالية المواد عندما يكون الانحلال ماص للحرارة endothermic وهي الحالة الغالبة. أما عند نشر الحرارة عند الانحلال exothermic فتقل انحلاليتها. يظهر الشكل المجاور تأثير درجة الحرارة حيث يظهر أن معظم المنحنيات هي مستمرة أما بعض الأنظمة فتظهر انحرافاً واضحاً عند حدوث تغير في طبيعة المادة المنحلة عند درجة حرارة محددة. مثلاً  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  عند درجة الحرارة  $32.5^\circ\text{C}$  يتحول إلى كبريتات الصوديوم ويتحول الانحلال معها ليصبح ناشراً بدلاً من ماصاً للحرارة.

### البنية الجزيئية للمادة المنحلة:

تلعب البنية الجزيئية دوراً كبيراً حيث يشكل أقل تغيير في بنية المركبات تأثيراً كبيراً على الانحلالية. حيث تمتلك الأدوية الحاوية على مجموعات وظيفية قادرة على تشكيل روابط هيدروجينية مع الماء مثل  $\text{OH}$ ,  $\text{NH}$  or  $\text{SH}$  انحلالية مائية وهكذا نلاحظ عند إدخال زمرة الهيدروكسيل ارتفاع بمقدار 100 مرة للفينول مقارنة بالبنزن. كما أن تحويل الحمض الضعيف إلى ملحه الصودي يقود إلى درجة أعلى من التشتت في الماء وبالتالي زيادة التداخلات فمثلاً تزداد انحلالية حمض الصفصاف من 1/550 إلى 1/1 عند استخدام الملح الصودي. من جهة أخرى تعمل الأسترة على تخفيض درجة الانحلال وقد تم الاستفادة من هذه الحالة في

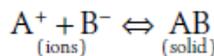
- تقنيع الطعم كاستخدام نخلات الكلورامفينيكول مثلاً في المعلقات الفموية عند الأطفال بدلاً من الكلورامفينيكول.
- حماية الدواء من التخرب في السائل الهضمي فمثلاً استخدم بروبيونات الأريثرومايسين الأقل انحلالاً وبالتالي أقل عرضة للتخرب بدلاً من الأريثرومايسين الأساس.
- زيادة امتصاص بعض المواد الدوائية من الجهاز الهضمي فكذا الأمر يكون بروبيونات الأريثرومايسين أفضل امتصاصاً.

### طبيعة المحلات والمحلات المساعدة: *cosolvents*

لإنجاز عملية الانحلال يجب أن تكون الروابط بين المحل والمادة المنحلة أكبر من الروابط بين جزيئات المحل أو بين جزيئات المادة المنحلة. تحتاج الروابط القوية كالروابط القطبية إلى طاقة أكبر من غير القطبية مما يفسر مبدأ الشبيه يذيب الشبيه. بالإضافة إلى هذه القاعدة تم استخدام المحلات المساعدة مثلاً الإيثانول والبروبيلين غليكول بكثرة للحصول على الانحلالية المائية. مثلاً استخدام إحدى المحلات المساعدة المزوجة مع الماء يزيد من انحلالية الميترونيدازول من 100 ملغ بـ 10 مل إلى 500 ملغ بـ 10 مل مما يمكن من تحضيره بشكل حقنات زرقية.

### تأثير الشوارد: *Common-ion effect*

يمكن تمثيل التوازن في المحلول المشبع لمُح ضعيف الانحلال بالتماس مع المادة الصلبة غير المنحلة بالعلاقة



ومنه يمكن تمثيل الثابت بالعلاقة

$$K = \frac{[A^+][B^-]}{[AB]}$$

وبما أنه يمكن اعتبار تركيز المادة الصلبة ثابتاً لذلك يمكن اختزال العلاقة إلى الشكل أدناه مع اعتبار  $K_S$  هو ناتج الانحلالية solubility product:

$$K_S = [A^+][B^-]$$

إذا احتوت كل جزيئة من الملح أكثر من شاردة فيمكن التعبير عن ثابت الانحلالية عندها بالعلاقة:

$$K_S = [A^+]^x[B^-]^y$$

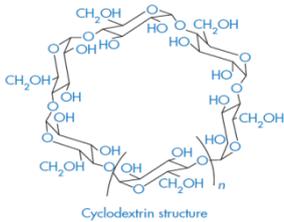
تكون هذه العلاقة مطبقة فقط في محاليل الأملاح الضعيفة الانحلال. إن إضافة شوارد  $A^+$  إلى الوسط سيدفع التوازن في العلاقة الأولى باتجاه اليمين للحفاظ على التوازن وبالتالي سيترسب  $AB$  وبالتالي ستخفض انحلاليتها. يعرف هذا بتأثير الشوارد الشائع common-ion effect. يحدث المثل عند إضافة شوارد  $B^-$ . مثال عن هذه الظاهرة هي انخفاض الانحلالية لأملاح الهيدروكلوريد للدواء في المعدة. لكن عملياً يكون تأثير الترسيب هذا بوجود الشوارد أو غيرها من المواد غير ظاهر بوضوح عملياً لعدة أسباب.

تأثير المواد غير المتشردة على انحلالية المتشردة: تعتمد انحلالية الألكتروليتات على تشرّد الجزيئات المنحلة إلى شوارد. وهذا يتأثر بثابت عزل المحل التي يعتبر مقياساً لقطبية المحل. حيث يستطيع الماء ذو ثابتة العزل المرتفعة على تخفيض قوى الجذب الحاصلة بين الشوارد المتعاكسة الشحنة الناتجة عن تشرّد الألكتروليت. عند إضافة مادة غير الكتروليتية منحلّة بالماء مثل الكحول إلى محلول مائي لآلكتروليت ضعيف الانحلال سوف ينخفض انحلاله أكثر لأن الكحول سيخفض ثابتة العزل الكهربائي للماء.

تأثير المواد المتشردة على غير المتشردة: لا تتشرّد المواد غير الألكتروليتية في المحاليل المائية وتتكون في محاليلها الممددة من جزيئات منفردة. تعتمد انحلاليتها بشكل رئيسي على تشكيل روابط بين جزيئية (هيدروجينية) بين جزيئاتها وبين المحل. وجود مواد الكتروليتية ذات ألفة عالية بالماء ستخفض من انحلالية المواد غير المتشردة بالتنافس وتحطيم الروابط بين الجزيئية مع الماء. يعتبر هذا الأثر هاماً عند ترسيب البروتينات.

**نمط البلورة modification:** الشكل الأقل طاقة هو الأقل انحلالاً.

### طرائق تحسين الانحلالية



1. تشكيل الأملاح: بإضافة حمض قوي أو أساس قوي
2. تخفيض أبعاد الجسيمات: زيادة مساحة السطح
3. تبديل شكل (Form) الدواء : تحويل الدواء من الشكل البلوري إلى الأمورفي
4. محلات مساعدة: محلات مزوجة مع الماء (حسب قطبيتها)

5. العوامل الفعالة سطحياً: تشكيل المذيلات التي تحتجز بالعقار الكاره للماء في قلبها الكاره للماء the solution.

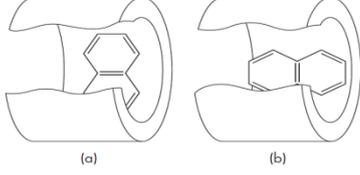


Figure 5.7 Two models of a complex of cyclodextrin with a lipophilic guest compound: (a) equatorial inclusion, (b) axial inclusion.

6. تشكيل معقدات: معقد يحجب الوظائف المحبة للدهن

مثال: السيكلودكسترين عبارة سكر معقد يتألف من عدد وحدات من الغلوكوز الحلقي فنميز نميز حسب عدد وحدات الغلوكوز بين  $\alpha$  (6 وحدات),  $\beta$  (7 وحدات)  $\gamma$  (8 وحدات). يكون بشكل شبه مخروط خارج محب للماء وداخله محب للدهن وتختلف قياسات التجويف حسب نوع السيكلودكسترين فتراوح بين 0.55 و 0.9nm

### 3-5 اختيار الملح Salt selection

عندما يمتلك الدواء انحلالية مائية ضعيفة أو يكون من الصعب تنقيته أو عزله وهو عبارة عن حمض ضعيف أو أساس ضعيف, يكون من المفيد تحويله إلى ملح. يؤدي هذا إلى تغيير العديد من الصفات الفيزيوكيميائية وقد يكون التغيير مفيداً أو سيئاً لذلك يجب أخذ القرار من المراحل الأولى من مرحلة ما قبل الصياغة وقبل بداية اختبارات السمية بسبب التكلفة المرافقة في حال تم تغيير الملح في مراحل متأخرة. لا يعتمد القرار على الانحلالية فقط. وجود غالبية الأدوية بشكل أملاح يظهر أن الايجابيات أكثر من السلبيات.

مميزات	سينات
يعزز الانحلالية	تتخفض نسبة المادة الفعالة
يزيد معدل الانحلال	زيادة الاسترطاب
درجة انصهار مرتفعة	تخفض الثباتية الكيميائية
استرطابية منخفضة	تزيد من عدد الأشكال (تعدد الشكل)
تحسين الثباتية تجاه الضوء	تخفض معدل الانحلال في السوائل الهضمية
طعم أفضل	لا يوجد تغير في الانحلالية في الوجودات
توافر حيوي أفضل	قابلية للتآكل
تصنيع أو تنقية أسهل	خطوات تصنيع إضافية
احتمالية تعديل التحرر	زيادة السمية

### تشكيل الملح salt formation:

يتشكل الملح عندما يتفاعل الحمض مع الأساس ليشكل نوع متماسك بروابط شاردية. بالمبدأ يمكن أن يشكل أي حمض ضعيف أو أساس ضعيف ملحاً على الرغم من أن الملح المتشكل يكون غير ثابت بـ pH السوائل الفيزيولوجية عندما تكون pKa القلوي ضعيفة جداً. ومن الملاحظ أنه لا يوجد أي ملح مُسوّق لدواء يملك pKa أقل من 4.6 واعتبرت القيمة pKa=5 هي الحدود العليا والتي يكون تحتها تشكيل الملح غير فعال.

لكي يتشكل الملح يجب أن يكون هناك فرقاً كافياً بين pKa الحمض والأساس (reactivity potential). عند انتقال البروتون من الحمض إلى الأساس الضعيف يجب أن تكون pKa الحمض أقل من الأساس والعكس صحيح.

قاعدة عامة نحتاج إلى  $\Delta pK_a=3$  لضمان أن النوعين متشردين في المحلول وبالتالي زيادة احتمالية التفاعل على الرغم من نجاح تشكيل بعض الاملاح بفوارق أقل.

الأكثر استعمالاً من الأنيونات نذكر : (Acetate ,Phosphate ,Sulphate ,Hydrochloride). ومن الكاتيونات (Calcium ,Potassium ,Sodium)

فلأدوية القلوية تكون أملاح الهيدروكلوريد هي الأكثر انتشاراً كون  $pK_a$  حمض كلور الماء منخفض جداً ومن السهل تشكيل الاملاح معه لئلا يسهل الضعيفة. كما أن الأملاح معروفة جداً وتشكل شوارد مقبولة فيزيولوجياً. لكن يوجد لها بعض السينات مثل انخفاض درجة الحموضة بعد الانحلال والذي يعتبر غير مرغوباً في المحضرات الزرقية. كما يوجد مخاطر التآكل للألات المستخدمة وقلة الثباتية عند التخزين في حال كانت المادة جاذبة للرطوبة. بالإضافة إلى تخفيض الانحلال والانهالية في السوائل الحيوية بسبب تأثير الشاردة المرافقة.

إن تحسن انهالية الملح مقارنة مع الحمض أو الأساس الحر الموافق هو فقط نتيجة تغير درجة الـ pH بعد الانحلال. أما انهالية الجوهرية *intrinsic solubility* للحمض الحر أو الأساس الحر فلا تتغير. بالتالي عند حل الملح في محل وقائي لن يكون هناك اختلاف في انهالية بين الملح والحمض أو الأساس الحر المكون له لأن الوقاء سيعمل على تعديل الوسط ولن تتغير درجة الـ pH.

لكن تمتلك الاملاح القدرة لتحسين معدل الانحلال وفقاً لقانون نويز-ويتني كون التراكيز الإشعاعية في الطبقة الحاجزية تكون أكبر بكثير من تلك الخاصة بالحمض أو الأساس الضعيف الموافق لها.

### 6-3 معامل التوزع Partition Coefficient

تعتبر عن نسبة انحلال المادة في وسط كاره للماء (n-octanol) إلى وسط محب للماء (ماء-وقاء) و يعود اختيار الاوكتانول إلى محاكاته للأغشية الخلوية من ناحية الكره للماء.

تستخدم نسب مختلفة من ماء:أوكتانول-ن 1:1 10:1 20:1

حيث يحل العقار في أحد الأطوار ثم يضاف الطور الآخر مع الخض لمدة 30 دقيقة حتى بلوغ التوازن ثم يحدد تركيز المادة في الطور المائي ويحسب معامل التوزع بأبسط أشكاله وفق العلاقة:  $K_{o/w} = C_o/C_w$  هذا وتؤثر درجة تشرد المادة بشكل كبير في معامل التوزع كما توضح العلاقتين التاليتين:

حيث  $\log P_{app}$  هي لوغاريتم  $K_{o/w}$  الظاهرية

$$(weakacid) : \log P = \log p_{app} - \log\left(\frac{1}{1 + 10^{(pH - pKa)}}\right)$$

$$(weakbase) : \log P = \log p_{app} - \log\left(\frac{1}{1 + 10^{(pKa - pH)}}\right)$$

وبما أن الدواء سيمر عبر الأغشية الحيوية ذات الطبيعة المحبة للدهن فيمكن بشكل تقريبي بالاعتماد عما سبق استنتاج ما يلي:

■  $\log P < 1$  ← نفوذية ضعيفة ضمن الأغشية

■  $\log P > 5$  ← يحتجز الدواء في الأغشية المحبة للدهن

■  $\log P > 1$  > 5 ← مثالي للامتصاص

### 7-3 الامتصاصية Absorption Potential

يجب أن يجتاز العقار العديد من الحواجز قبل أن يصل إلى الدورة الدموية فالامتصاص الفموي للدواء محدود بشكل رئيسي بمعدل انحلاله و/ أو نفوذيته خلال أغشية الجهاز الهضمي مما يوجب الاستقصاء عنهما من البداية. تم الحديث سابقاً عن دراسات الانحلالية ومعدل الانحلالية فالهدف الوصول إلى انحلالية أكبر من 10 ملغ/مل لتجنب إعاقة الامتصاصية بالانحلالية وسرعة انحلال أكبر من 1 ملغ/دقيقة/سم<sup>2</sup>. أما اختبارات النفوذية فتكون أصعب وتتم على مراحل ففي البداية يتم الاستقصاء باستخدام خلايا CaCO<sub>2</sub> وهي خلايا كولون سرطانية بشرية. لتجنب إعاقة الامتصاص في الحيوي in vivo يجب أن يكون معامل النفوذية بين  $2 \cdot 10^{-4}$  -  $4 \cdot 10^{-4}$  permeability coefficient = 4 cm/s<sup>4</sup>

بعد دراسات الخلية تُدرس النفوذية باستخدام خلايا معزولة من الفأر ومن ثم دراسات ضمن كامل الحيوان والقليل منها يصل إلى الدراسات السريرية على البشر. بالإضافة إلى الانحلالية والنفوذية من الهام أيضاً الاستقصاء عن الجرعة المتوقعة للدواء.

تعتبر طرائق تحسين النفوذية أكثر تعقيداً من تحسين الانحلالية نذكر منها:

- Transcellular transport: استخدام محسنات الامتصاص كالألاح الصفراوية التي تؤدي إلى تحسين عبور الدواء عبر الأغشية بالتأثير على طبقاته الدسمة.
  - Paracellular transport: تغيير في الوصلات المحكمة بين الخلايا باستخدام مواد مخلبة مثلاً ترتبط بشوراد الكالسيوم وتؤدي إلى فتح مؤقت للوصلات المحكمة بين الخلايا
  - Carrier mediated transport: يُستخدم ما يُدعى Prodrug ليتلاءم مع النواقل الموجودة في الجسم
- حساب الجرعة العظمى الممتصة Maximum Absorbed Dose:

$$MAD = C_s \cdot K_a \cdot V_{int} \cdot T_i$$

$C_s$ : الانحلالية في السائل الهضمي عند pH=6,5

$K_a$ : ثابتة الامتصاصية يُحصل عليها من دراسات النفوذية في الفأر

$V_{int}$ : حجم السائل الهضمي (عادة 250 مل)

$T_i$ : زمن العبور في جهاز لهضم (عادة 4,5 ساعات)

من العلاقة يمكن تقدير النفوذية أو الانحلالية المطلوبة من أجل جرعة محددة فمثلاً من أجل جرعة 1 ملغ/كغ (70 ملغ لـ 70 كغ) ← يجب أن تكون الانحلالية لعقار ذو نفوذية جيدة حوالي 0,05 ملغ/مل

### نظام التصنيف الصيدلاني الحيوي (BCS) Biopharmaceutics Classification system

- متاح فقط للطريق الفموي
- يُعتبر الدواء ذو انحلالية عالية إذا كانت الجرعة العظمى منحلّة في كوب ماء (250 مل)
- يعتبر الدواء عالي النفوذية إذا كان توافره الحيوي أكبر من 90%
- مؤشر في الصيدلة الحيوية أثناء تطوير الدواء وفي تطوير أشكال صيدلانية جديدة

الصف الأول: نفوذية عالية, انحلالية عالية (ميثرونيدازول)

الصف الثاني: نفوذية عالية, انحلالية منخفضة (ايبوبروفين)

الصف الثالث: نفوذية منخفضة, انحلالية عالية (امفوتريسين ب)

#### 4- خصائص الثباتية (Stability Characteristics)

##### 4 - 1 التوافق و عدم التوافق compatibility and incompatibility

التوافق و عدم التوافق: التفاعلات والتأثيرات المتبادلة غير المرغوبة بين المواد الأولية أثناء تحضير الشكل الصيدلاني ولكن غالباً تظهر هذه التأثيرات تحت شروط محددة كالحرارة أو الضغط . ونميز بين عدم التوافق الظاهر: تغيرات حسية ظاهرة فمثلاً عند إضافة مادة شرجبية إلى هيدروجيل محضر باستخدام مادة ممددة شرسبية مثل بولي اكريلات الصوديوم يتكون ملح أقل تشرذ مما يقلل الانحلال ويؤدي إلى تشكل تجمعات وفقدان القدرة المهلمة

عدم التوافق المقنع: لا نستطيع التعرف عليها حسياً وإنما بطرائق آلية أو قياس تحرر الدواء في الزجاج ففي المثال السابق عندما تكون المادة الفعالة المستعملة بتركيز منخفضة هي المادة الشرجبية يؤدي تشكل الملح إلى إعاقه التأثير الدوائي للمادة دون أن يؤثر على قدرة البولي اكريلات المهلمة وبالتالي الحفاظ على مظهره العام.

##### أسباب عدم التوافق-الكيميائية

الشحنات الكهربائية: قد تؤدي الشحن المتعاكسة إلى تشكل أملاح

مادة فعالة موجبة + مواد حافظة سالبة الشحنة (تيومرسال, حمض السوربيك) أو مادة فعالة سالبة + كلور البنز الكونيوم

مانحات الالكترونات ومستقبلاتها والمعقدات: تستطيع بعض السواغات الحاوية على زوج الكتروني حر (جسور ايترية في البولي ايتلين غليكول) ربط سواغات اخرى تستقبل هذه الالكترونات

المواد المضافة: تستطيع بعض المواد المضافة إلى العبوات بهدف تحسين خصائصها من الهجرة إلى الشكل الصيدلاني بشكل يسبب نوعاً من عدم التوافق فمثلاً يسبب أكسيد الباريوم الموجود في الزجاج التفاعل مع شوارد الكبريت ليتسبب كبريتات الباريوم

بعض الشوائب في المواد الأولية: فقد تحتوي البولييميرات على مواد محفزة مرجعة أو مؤكسدة, كما تم الكشف عن بقايا من أكسيد الايتلين المستخدم في تعقيم العبوات.

تفاعلات خاصة: تفاعل ميلارد (بين الوظيفة الأمينية في المادة الفعالة أو السواغات مع السكاكر المرجعة)

##### أسباب عدم التوافق-الفيزيائية

■ الأشكال السائلة و نصف الصلبة: يجب أن تقوم المواد الحافظة بشكل رئيسي بحفظ الطور المائي ولكن بسبب توزيعه في الطور الآخر في المستحلبات والكريمات يحصل نوعاً من نقصان للتركيز الفعال في الطور المائي كما يمكن أن تتشرب العبوة الأولية لمكونات المستحضر المحبة للدهن نتيجة بنية البولييميرات المسامية والمحبة للدهن

##### ■ الأشكال الصلبة:

- مواد بلورية ذات درجات انصهار منخفضة (أثناء تحضير المضغوطات)  
- يُعتبر انفصال المساحيق وما ينجم عنه أو حالة التجمع aggregation من مظاهر عدم التوافق الناتج عن اختلافات في الكثافة أو الشكل

## 2-4 الثباتية و عدم الثباتية stability and instability

- الثباتية للمادة أو المستحضر الدوائي: هي عدم التغيير النوعي أو التغيير ضمن الحدود المقبولة وذلك ضمن العبوة المعدة للحفاظ وتحت ظروف التخزين المحددة.
- مدة الصلاحية على الرف أو العمر التخزيني shelf life: وهي المدة التي يحافظ فيها المحضر على نوعيته وخصائصه الفيزيوكيميائية والميكروبيولوجية حتى نهاية تاريخ العمر التخزيني
- مدة الصلاحية عند الاستعمال: وهي المدة التي يحافظ فيها المحضر بعد فتح العبوة على النوعية و الخصائص الفيزيوكيميائية والميكروبيولوجية .

### أسباب عدم الثباتية-الفيزيائية

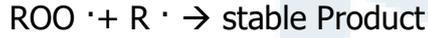
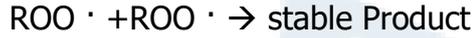
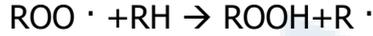
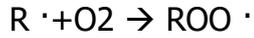
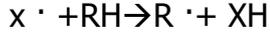
- درجة تبعثر الطور الصلب: (ظاهرة أوستفالد Ostwald) يُشجع تغير الحرارة أو فقدان السائل بالتبخر هذا النوع من نمو البلورات المشاهد في المعلمات .
- البنية العالية الطاقة: يتحول التتراسكلين من نمط بيتا إلى نمط الفا عند رطوبة أعلى من 65% أما تحتها فلا يحدث التحول .
- تشرب بخار الماء: يحدث على السطوح لذلك تتأثر بالتشرب كل الخصائص المعتمدة على السطح الفاصل بين الأطوار ومن الامثلة في المحافظ الصلبة أو اللينة حيث يؤدي التشرب إلى تغير في الخواص الميكانيكية و التفتت فارتفاع نسبة الماء تؤدي إلى تلاصق المحافظ أما النقص فيجعل الغلاف هشاً متكسراً .
- درجة تبعثر الطور السائل: قد يؤدي تأرجح درجات الحرارة خلال التخزين إلى اختلاف في الانحلالية ففي المستحلبات تتأثر انحلالية العامل الاستحلابي في كلا الطورين بالحرارة. بشكل عام يؤدي ارتفاع الحرارة إلى جعل العوامل أكثر حبا للدسم و بالتبريد أكثر حبا للماء فيتأثر نمط المستحلب حيث يتحول من ماء/زيت بالتبريد إلى زيت /ماء. كما يؤثر تأرجح الحرارة على ثبات المعلق حيث يؤدي ارتفاعها إلى انخفاض اللزوجة و بالتالي يزداد التقشيد أو الترسيب
- العبوات الأولية: ففي الزجاج يؤدي هجرة الشوراد القلوية إلى تغيير الباهاء وبالتالي يؤثر على الثباتية
- أسباب عدم الثباتية-الجرثومية: تكاثر العضويات الدقيقة, دخول العضويات الدقيقة بعد فتح العبوات,(دور المواد الحافظة, تركيزه)

### أسباب عدم الثباتية-الكيميائية- الحلمهة

وهي تفاعل الماء مع المركب الدوائي ويتأثر هذا التفاعل بعدة عوامل أهمها pH الوسط فمثلاً تحفز شوارد  $H^+$  التفاعلات في الأوساط الحمضية (محفزات حمضية) أو شوارد الهيدروكسيل في الأوساط القلوية (محفزات قلوية). كما يحرض كلا من الضوء و الحرارة تفاعل الحلمهة.

تؤثر بنية المركب على معدل حدوث الحلمهة حيث تتميز مجموعة من الوظائف التي تخضع للحلمهة ومنها: اللاكتام كما في السيفالوسبورين ومشتقات البنزوديازيبين وهي من أكثر الوظائف عرضة للحلمهة ثم تأتي وظيفة الاسترات الموجودة مثلاً في الاسبيرين ووظيفة اللاكتون في السبيرونولونولونولون والوظيفية الأميدية في الكلورامفينيكول. للوقاية من الحلمهة يفيد تحديد درجة pH الثبات, إضافة محلات غير مائية مثل الغليسرين والبروبيلين غليكول, كذلك يفيد جعل المادة أقل انحلالاً إما بتشكيل أملاح قليلة الانحلال أو تشكيل معقدات مع المادة الدوائية.

### أسباب عدم الثباتية-الكيميائية- الأكسدة



تأتي بعد الحلمهة شيوياً وتتضمن تفاعلات أكسدة- إرجاع نقل إما الكترولن, أو ذرة سالبة أو ذرة موجبة.

قد يحدث تخرب الأكسدة تلقائياً بدون وجود المحفزات بشكل بطيء وتحت تأثير الأوكسجين الجزيئي أو قد يكون عملية مؤلفة من ثلاث مراحل:

البدء, التنشيط, الايقاف

يحدث مرحلة البدء بتأثير الجذور الحرة المتكونة من المواد العضوية بتأثير الحرارة أو الضوء أو بعض المعادن الناقلة مثل النحاس والحديد المتواجدين بنسبة ضئيلة في الوقاءات مثلاً.

أمثلة عن الأدوية التي تكون عرضة للأكسدة: الحموض الدسمة غير المشبعة كالزيوت النباتية, الستيروئيدات (C=C), الايكونازول (الوظيفة الايتيرية),

للوقاية يفيد إضافة EDTA مواد مخلبة تشكل معقدات مع المعادن وإضافة مضادات أكسدة تتأكسد بسرعة أكبر من تأكسد المادة الدوائية حيث تتفاعل مع الجذور الحرة.

### أسباب عدم الثباتية-الكيميائية- التخرب الضوئي

يحدث عندما يكون طول موجة الضوء الساقط ضمن مجال امتصاص الدواء (عادة الـ UV بين 200-400 nm) أو بامتصاص السواغ للأشعة ثم تنتقل الطاقة إلى الدواء

يتخرب العديد من الأدوية مثل فيتامين C, فوليك أسيد, هيدروكورتيزون, بريدينزولون عند تعرضها للضوء مما يؤدي إلى فقدان الفعالية أو تغيرات لونية أو تشكل راسب.

للوقاية يفيد استخدام أوعية من الزجاج الملون (amber glass) والتخزين في أماكن عاتمة, كما يعتبر تلبيس المضغوطات طريقة من طرائق الوقاية من التخرب الضوئي.

### 3-4 حساب العمر التخزيني وحركيات التفاعل:

#### المناطق المناخية في الأرض

تقسم المناطق المناخية في الأرض إلى أربعة أقسام إلا أن شركات الأدوية تحاول التحضير بما يضمن الثباتية ضمن شروط الفئة الثانية لتؤمن تغطية الظروف في معظم أوروبا, الولايات المتحدة واليابان.

المنطقة	مثال	الحرارة °C	الرطوبة %RH
معتدلة	شمال أوروبا	21	45%
متوسطة	جنوب أوروبا	25	60%
حار جاف		31	40%
حار رطب		31	70%

تعتبر مدة 5 سنوات عادة كافية كعمر تخزيني للمستحضر ولكن لتحديد هذه الفترة لا بد من إجراء دراسة دقيقة لضمان عدم تخرب المحضر أثناء التخزين. وتشمل:

■ التنبؤ عن مقدار انخفاض النوعية اعتباراً من القيمة المبدئية تحت ظروف التخزين الطبيعية (  $T=25^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{rH}=60\%$  )

■ التنبؤ عن ثابتة سرعة تخرّب المادة الفعالة  $K$  بالاستناد إلى معادلة ارينوس اعتماداً على قيم  $K$  المحسوبة تحت ظروف متزايد من الحرارة و الرطوبة

يجب اتباع طرائق تحليلية نوعية و حساسة لقياس منتجات التخرّب وذلك للتحديد الدقيق وتغلب على مشاكل حساسية الطرائق المستخدمة.

### حركية التفاعل Kinetic

وهي عبارة عن دراسة سرعة حدوث التفاعل (عملياً: مراقبة انخفاض التركيز مع الزمن أو مراقبة ظهور إحدى المواد الناتجة عن التخرّب) حيث تُستخدم للتنبؤ عن العمر التخزيني للدواء تحت شروط محددة. تُصنّف حسب الأنواع المتفاعلة التي يحدّد تركيزها المعدل الذي يجري عنده التفاعل (0,1,2). ويتم حسابها تجريبياً بمراقبة تغيير التراكيز مع الزمن

### مقارنة بين حركيات التفاعل

0.Order

$$-\frac{dc}{dt} = k$$

$$c = c_0 - kt$$

$$t_{1/2} = \frac{c_0}{2k}$$

1.Order

$$-\frac{dc}{dt} = kc^1$$

$$c = c_0 \cdot e^{-kt}$$

$$\ln c = \ln c_0 - kt$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$$

2.Order

$$-\frac{dc}{dt} = kc^2$$

$$\frac{1}{c} = \frac{1}{c_0} + kt$$

$$t_{1/2} = \frac{1}{c_0 k}$$

### تفاعل من المرتبة صفر

- لا تتعلق سرعة التفاعل بتركيز المواد الداخلة في التفاعل
- العمر النصفى : الزمن اللازم كي ينقص التركيز إلى النصف
- مثال: إطراح الكحول من الجسم, تحرر المادة الدوائية من الشكل الصيدلاني المعدل (المخزن)

### تفاعل المرتبة الأولى

- يُحدّد المعدل بإحدى تراكيز المواد المتفاعلة
- لا يتعلق العمر النصفى بالتركيز الأولي
- مثال: موت العضويات الدقيقة
- الحلمهة: تفاعل من الرتبة الأولى الكاذبة (يتواجد الماء بكميات كبيرة)

### تفاعل المرتبة الثانية

- تتناسب سرعة التفاعل مع التركيز من الدرجة الثانية
- العمر النصفى يتناسب بشكل عكسي مع التركيز الأولي
- مثال:  $A + B \rightarrow C + D$

## أمثلة تطبيقية عن أنماط التفاعلات:

### تأثير الحرارة

تزداد التصادمات بين الجزيئات المتفاعلة بارتفاع درجة الحرارة مما ينتج عنه ازدياد في سرعة التفاعل. يجب أن تملك الجزيئات المتصادمة الطاقة الكافية لتشكيل معقدات metastable يتم الحصول منها على المنتجات النهائية تحتوي مقداراً أقل من الطاقة الحرة.

توضح معادلة أرينوس تأثير الحرارة على ثابتة التفاعل فتساعد على حساب ثابتة سرعة التفاعل عند درجة حرارة غير الدرجة التي تمت دراستها.

من الاشتقاق اللوغارتمي ينتج خطاً مستقيماً يقطع محور العينات في  $\ln A$  ويكون ميله  $E_a/R$

#### Arrhenius-Diagramm

$$k = A \cdot e^{-\frac{E_A}{R \cdot T}}$$

$$\ln k = \ln A - \frac{E_A}{R} \cdot \frac{1}{T}$$

1/T

K: ثابتة التفاعل ( $s^{-1}$ )

A: عامل التصادم / ثابت ( $s^{-1}$ )

$E_a$ : طاقة التنشيط ( $\sim 82 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ )

R: ثابتة الغازات ( $8.314 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ )

T: الحرارة المطلقة (K)