

مقرر تكنولوجيا صيدلانية 1



التحاميل

1. تعريف:

التحاميل هي عبارة عن أشكال صيدلانية ذات قوام صلب أو نصف صلب، سهلة الانصهار بدرجة حرارة الجسم أو منحلة في الماء (في سوائل المستقيم بحالة تحاميل المستقيم مع مراعاة pH المستقيم)، ذات شكل مخروطي أو بيضوي معدة لإدخالها في مختلف أجواف البدن عدا الفم.

حيث تتألف التحاميل من مواد تنصهر بتأثير حرارة البدن بعد إدخالها أو تذوب، لتحرير المادة الدوائية التي تصبح ملائمة للأغشية المخاطية فتؤثر عليها موضعياً أو تمتصها و تنقل تأثيرها إلى سائر أنحاء الجسم.

تصنف التحاميل حسب مكان إدخالها إلى الجسم كالتالي: تحاميل المستقيم (وهي الأكثر شيوعاً) و استخداماً)، تحاميل مهبلية، تحاميل إكليلية، تحاميل أنفية، تحاميل أذنية.

تكون التحاميل ذات أوزان جزيئية مختلفة حسب العمر والاستخدام:	
1 غرام	تحاميل الرضع
2-1 غرام وهي 2 غرام غالباً	تحاميل الأطفال
3-2 غرام للكبار و من ال 3-5 غرام هي تحاميل نسائية	تحاميل الكبار

** قديماً" كانت التحاميل على شكل دعامة (من خشب مصقول عديمة الفاعلية العلاجية) تغطس بمحلول المواد الدوائية ليتم إدخالها من المستقيم و تترك فترة من الزمن ثم تخرج من المريض. بعد ذلك أُلغيت الدعامة وأصبحت التحاميل تحضر ككتلة لينة من العسل المطبوخ أو الصوابين أو شحم الخاروف، إلى أن اكتشفت زبدة الكاكاو وأصبحت تعتبر السواغ الوحيد والأول في صناعة التحاميل.

2. مزايا ومساوى التحاميل:

مساوى التحاميل:

- قد تسبب تخريش المخاطيات نتيجة كثرة الاستعمال.

- وجود صعوبة في الاستخدام بحال كانت جرعة الدواء لأكثر من مرتين يوميا" بالمقارنة مع المضغوطات حيث يكون مقبولا" أن تصل الجرعة لأربع مرات يوميا".(عند الأطفال قد تستخدم التحاميل خافضة الحرارة 3 مرات يوميا" في حالات نادرة)
- طريقة استعمال التحاميل غير مريحة نفسيا" للمريض.

مزايا التحاميل:

- تعطي تأثير سريع مقارنة مع الأشكال الصيدلانية الأخرى، حيث تنصهر خلال 20 دقيقة (ثلث ساعة) لتبدأ بتحرير المادة الدوائية التي تمتص وتعطي التأثير الدوائي المطلوب.
- يمكن استعمالها في حالات الإقياء و في حالات الإغماء.
- تستخدم في حال الأدوية سواء التي تسبب تخريش للسبيل الهضمي أو التي تتخرب في السبيل الهضمي.
- تفيد في إعطاء فعالية موضعية على مخاطية المستقيم لمعالجة البواسير أو التهاب المستقيم، كذلك في حالات المهبل و الإحليل.
- تفيد في تجنب المرور الكبدي الأول في العديد من الحالات.

3. امتصاص الأدوية من المستقيم:

البنية التشريحية للمستقيم Rectum:

المستقيم هو نهاية الكولون و يبلغ طوله حوالي 20 سم، حيث يحتوي المستقيم على 2-3 مل من المخاط Mucous و الماء، حيث pH الوسط في المستقيم 7.4 و له قدرة وقائية صغيرة.

تميز في المستقيم عدة أوردة هي الوريد المستقيم السفلي inferior rectal veins و الوريد المستقيم العلوي superior و الوريد الأوسط Middle. حيث يصب الوريد المستقيمي العلوي في الوريد البابي و بالتالي انتقال الدم إلى وريد الباب فالكبد قبل القلب على الوريدان المستقيمان السفلي و الأوسط يصبان في الوريد الأجوف السفلي فينتقل الدم للقلب دون المرور بالكبد.

كما و إن أنسجة المستقيم موصولة مع الأوردة الباسورية العلوية superior haemorrhoidal vein و السفلية inferior و الوسطى middle، حيث فقط الأوردة العلوية هي التي تتصل مع الجملة البوابية الكبدية.

امتصاص الدواء من المستقيم:

تمتص الأدوية في القسم السفلي من المستقيم وتحرر المادة الدوائية مباشرة للدوران العام متجاوزة المرور الكبدي الأول. وجد أن التحاميل تستطيع أن تدخل لمسافة كافية من المستقيم مما يسبب امتصاص جزء من الدواء من قبل الوريد الكبدي العلوي لذلك يستحسن إبقاء الدواء بالقسم السفلي من المستقيم، وذلك عن طريق تجنب إجراء عملية ضغط للتحميله أثناء إدخالها. إن إدخال التحميلة في المستقيم ينتج عنه سلسلة من الآثار التي تقود إلى توافر حيوي جيد للدواء.

يمكن للدواء اعتماداً على صفات الأساس (السواغ) أن ينحل في سوائل المستقيم لذلك تأخذ زمن أكثر من 20 دقيقة لتعطي مفعولها، أو ينصهر في الطبقة المخاطية للمستقيم. بما أن سوائل المستقيم قليلة جداً فإن الانحلال التام للأساس يتطلب كمية إضافية من الماء (لذلك ينصح بغمس التحميلة بماء حرارته عادية ثم تدخل بالمستقيم).

بسبب الآثار الأوزمولية (التناضحية) للأساس المنحل يتم جذب الماء مسبباً إحساس مؤلم للمريض. واعتماداً على نوع الأساس فإن الدواء المنحل بالتحميلة سينتشر باتجاه أغشية المستقيم.

إن عملية امتصاص الدواء عبر المستقيم تتم بالانتشار المنفعل أي من التركيز العالي إلى التركيز المنخفض.

4. المعايير الوصفية الواجب توافرها في سواغات التحاميل:

- يحرر المادة الدوائية بسهولة: عادة توضع المادة الدوائية بعكس الطور الذي تحل فيه لتسريع تحريرها من السواغ.
- ينصهر السواغ في درجة حرارة الجسم وأن يذوب أو يتبعثر في مفرزات المستقيم.
- أن يكون عديم السمية وغير مخرّش للأغشية المخاطية.
- أن يحافظ على قوامه في درجات حرارة حفظه العادية أي حرارة الغرفة.
- ألا يتنافر مع المواد الدوائية المضافة إليه أي أن يكون خامل.

- أن يبقى ثابت طوال مدة حفظه أي ألا يتغير من شكل إلى شكل آخر.
- ليس له أي تأثير فيزيولوجي.
- قادر على امتصاص المحاليل المائية في بعض الحالات.
- يؤمن توزع متجانس لكمية المادة الدوائية الموصوفة.
- سهل الاستخدام في القوالب فلا يلتصق بها: حيث نضطر أحياناً إلى برفنة القالب كي لا يلتصق السواغ وذلك يعني مسحه بزيت البارافين.
- ثابت عند التسخين فوق درجة الانصهار لإتمام عملية التحضير: مثلاً فزبدة الكاكاو تنصهر في الدرجة 37 م، وفي حال تسخينها مدة أطول بعد انصهارها أي بعد الدرجة 37 وبقاؤها على الحمام المائي فإنها لن تتصلب مرة ثانية عند التبريد أي ستبقى ليّنة بسبب تخرب البنية البلورية، كما أنها تتحول إلى أشكال بلورية أخرى وهذا يعتبر من مساوئ زبدة الكاكاو.
- أن يحرر المادة الدوائية ببطء في حال تحضير التحاميل ذات التأثير العلاجي المديد.

5. المواصفات الفيزيائية الكيميائية لسواغات التحاميل:

- قرينة الحموضة: يجب أن تكون أقل من 0.2 حيث أن القيم المرتفعة تحفز الأكسدة.
- قرينة التصبن: يجب أن تكون بين 200-245
- قرينة اليود: يجب أن تكون أقل من 7 إذ كلما زادت كان السواغ أكثر قابلية للتأكسد.
- الفارق بين الانصهار و التصلب: بعد صهر السواغ تضاف المادة الفعالة لتسكب التحاميل في قوالب و تترك لتتصلب في درجة حرارة الغرفة أو في الثلجة. هنا يجب الانتباه إلى احتمالية أن تترسب المادة الدوائية في حالة استغرق التصلب وقت طويل. لذلك إذا كانت التحاميل تحوي على نسبة كبيرة من المساحيق غير المنحلة في السواغ المستخدم يفضل أن نختار سواغ بفارق قليل بين درجة انصهاره و تصلبه حتى تبقى المواد مبعثرة بكامل جسم التحميلة و لا تعطى وقت للترسب. يفضل أن يكون الفارق بين 2-5 درجات كحد أقصى.

- قرينة الهيدروكسيل: تعبر عن مدى حب أو كره السواغ للماء حيث تقسم السواغات إلى منخفضة الهيدروكسيل 0-15 و متوسطة الهيدروكسيل 15-30 و عالية الهيدروكسيل تكون أكبر من 30. يتم اختيار السواغ ذو قرينة الهيدروكسيل المناسبة ذلك حسب طبيعة المادة الدوائية: أغلب المواد الدوائية مساحيق كما في الأسبرين الذي يتحلّمه بالرطوبة ويعطي حمض الصفصاف + حمض الخل لذلك عند تحضير تحميله من الأسبرين نختار سواغ ذو قرينة هيدروكسيل منخفضة أي لا يحوي مجموعات كثيرة من ال OH. أيضاً بعض المواد الدوائية ينحل بالماء وبعضها الآخر يتخرّب بالماء في حال كانت المادة منحلة بالماء يمكن عندها استخدام سواغ ذو قرينة هيدروكسيل عالية أو متوسطة حيث يفضّل حلّها بجزء من الماء وإدخالها إلى سواغ حتى لا يبقى أجسام صغيرة تسبب تخريش، ويجب أن نراعي أبعاد لا تتجاوز ال 15 – 50 ميكرومتر.

6. تصنيف سواغات التحاميل:

تصنف سواغات التحاميل وفقاً لحيها للماء إلى:

سواغات دسمة كارهة للماء كلياً - سواغات مشتركة - سواغات منحلة / مزوجة بالماء

6.1 سواغات دسمة كارهة للماء:



❖ زبدة الكاكاو Cocoa Butter

من أهم مواصفاتها (ميزات و مساوي):

- تستخدم كأساس للتحاميل لأن لها مجال واسع وتفي بالمتطلبات المثالية للأساس المطلوب.
- هي بالأصل ثلاثية غليسيريد، مادة دسمة هشّة صلبة ذات لون أبيض مصفر لها رائحة وطعم الشوكولا.
- في درجة الحرارة العادية 25 – 15 م تكون صلبة وعديمة الشكل البلوري، لكن في الدرجة 30-35 م (حرارة الجسم تقريباً) تنصهر وتتحوّل لزيت غير مخرّش
- توجد زبدة الكاكاو بأربع أشكال بوليميرية وبدرجات انصهار مختلفة 18.9 - 23 - 28 - 34.5 م.

- لذلك يجب تسخين زبدة الكاكاو لوقت قصير ولدرجة حرارة 36 م 9 لتقليل تشكل الأشكال البلورية ذات درجات الانصهار المنخفضة غير الثابتة، وتجنباً لفقدان قدرتها على التصلب.
- يجب وضع التحاميل في البراد عند تحضيرها بأجواء دافئة لأن درجة انصهارها منخفضة حيث تصبح سائلة ويجب حفظها بالبراد بالمناطق الحارة.
- إن قرينة اليود لزبدة الكاكاو بين 34 – 38 عالية.
- ولها قرينة حموضة بحوالي 4 عالية.
- تنكمش على بعضها قليلاً" في حالة التصلب لذلك يتطلب إضافة مادة مزقة كزيت البارافين لتسهيل الدخول و منع التخريش.
- القدرة على تحرير المواد الدوائية بسرعة داخل المستقيم .
- طريقة صهر زبدة الكاكاو: توضع بشكل برش و ليس قطع صلبة و ذلك لتسهيل الانصهار، و بمجرد انصهارها تبعد عن النار و تستكمل عملية الصهر بدرجة حرارة المزيج المصهور، يصب السواغ عندما يبدأ بالتهدم و لا يصب و هو ساخن.
- مع مصهور زبدة الكاكاو قد تعترضنا عدة مسائل:

المشكلة 1 : مع إضافة بعض المواد الدوائية كالزيوت الطيارة و الفينول أو هيدرات الكلورال و المنتول و الكافور تنخفض درجة حرارة انصهارها

الحل 1 : إضافة 3 – 5 % من رافعات القوام كشمع النحل أو أبيض البال لرفع درجة حرارة الانصهار إلى النطاق المطلوب.

المشكلة 2 : للمصهور قدرة امتصاصية قليلة جداً" للماء

الحل 2 : إضافة عامل فعال على السطح لزيادة القدرة الامتصاصية للمصهور مثل كوليسترول 2%، شمع مستحلب حتى 10%، سبان و توين بين 5 – 10%، شحم من الصوف بين 5 – 10%. مع الانتباه إلى أن إضافة عامل فعال على السطح قد يسبب ما هو غير مرغوب به لمواصفات الأساس حيث يقود إلى تداخلات بين الدواء و

الأساس أو يؤثر على تحرر الدواء من التحميلة لذلك وجب الانتباه إلى المادة المضافة بألا تسبب تداخل مع المادة الفعالة و ألا تؤثر على التوافر الحيوي.

المشكلة 3: معرض للأكسدة نسبة إلى قرينة الحموضة العالية
الحل 3: يمكن التغلب على ذلك بشكل جزئي من خلال تخزينه في مكان بارد و مظلم.

وهو مُتغيّر من حيث التماسك والرائحة واللون تبعاً للمصدر كغيرها من المنتجات الطبيعية. ودرجة الانصهار المنخفضة لمصهور زبدة الكاكاو يُسبّب مشاكل في التخزين خاصةً في المناطق الحارة (ففي السودان مثلاً لا يُستخدم).

6.2. سواغات منحلة بالماء:

من ميزاتهما:

- ثابتة بالحرارة
- تسريع تحرر المواد الدوائية غير المنحلة بالماء من السواغ المحب للماء حيث تنفر منه لأنه من طبيعة مختلفة مما يؤدي إلى امتصاص بشكل أكبر لهذه المواد بالمقارنة مع المواد المحبة للماء و المنحلة تماماً" في هذه السواغات.

من مساوئها:

- بطيئة الانحلال في سوائل المستقيم، لكن ممكن الاستفادة من ذلك في تصميم تحاميل مديدة التأثير
- لها تنافرات مع العديد من المواد الدوائية
- مخرشة
- وسط جيد لنمو الجراثيم و خاصة المكونة من جيلتين مع غليسرين.

من أنواعها:

- زمرة الهلاميات العضوية المائية

مثال: تحاميل الجيلاتين مع الغليسرين حيث الغليسرين هو المادة الفعالة الملمنة و الجيلاتين كرافع للقوام و يسهل إمكانية إدخال التحميلة إلى المستقيم

- سواغات البولي إيثيلين غليكول

6.3. السواغات المشتركة:

هي مزيج فيزيائي أو كيميائي من مواد دسمة مع مواد منحلة بالماء أو مزوجة بالماء. من هذه السواغات: المستحلبات بشكل عام من نمط ماء في زيت كمزيج زبدة الكاكاو مع عامل استحلابي، بولي أوكسيل 40 ستترات، الصوابين كما في تحاميل الغليسرين حسب ال USP.

لما رأيناه من مساوئ للسواغات المذكورة سابقا" تم البحث عن سواغات جديدة نصف صناعية تختلف عن بعضها البعض وعن سابقاتها بدرجات انصهارها و تصلبها و لزوجتها.

السواغات الدسمة - نصف الصناعية:

كسواغات التري غليسريد الصناعية Hard Fat المكونة من زيوت نباتية مجزأة مؤسترة و مهدرجة حيث تتميز عن زبدة الكاكاو بمايلي:

- غير مُعرّضة لظاهرة التعدد البلوري.
- قرينة اليود أصغر من 3 (تحتوي العديد من الحموض الدسمة المشبعة)، بينما زبدة الكاكاو فيها كميّة كبيرة من الحموض الدسمة غير المشبعة (ذات قرينة يود عالية)
- إن مجال الانصهار لهذه السواغات عادة يكون أعلى بثلاث درجات من زبدة الكاكاو (ذات درجة الانصهار المنخفضة).
- قرينة الحموضة منخفضة. >0.5

- تملك قرائن هيدروكسيل متعدّدة حسب الزيوت المستخدمة في تصنيفها، فالشحوم الصلبة هي عبارة عن مزيج من وحييد أو ثنائي أو ثلاثي الغليسريد مع حموض دسمة مشبعة C10 to C18 وبالتالي عديد جزيئات الغليسريد هو الذي يحدّد قرينة الهيدروكسيل. 15
- درجة تصلب ال Hard fat لا تتأثّر بارتفاع درجة الحرارة على عكس زبدة الكاكاو التي تبقى سائلة ولا تتصلّب عند رفع الحرارة.
- هناك فارق صغير بين درجة الانصهار ودرجة التصلّب، مما يقلّل من إمكانية ترسّب الأدوية المعلقة
- مزلّقات القالب غير ضرورية، حيث تبدي هذه الأسس انكماش ملحوظ عند التبريد، على عكس زبدة الكاكاو التي تحتاج لتزييت (برفنة) لأن انكماشها قليل.
- يمكن تحسين قدرة هذه السواغات على امتصاص الماء لحوالي 25% أو 30% W/W من خلال إضافة غليسيريل مونو إسترات.
- من أهم هذه السواغات: الويتبسول WITEPSOL، نوفاتا NOVATA، السابوسير SUPPOCIRE، الويكوبي WECOBEE، ماسا استرانيوم MASSA ESTRANIUM، لجميعها نفس البنية إنما تختلف بالحمض الدسم متشردة أو عديمة الشحنة كالسبان و التوين