

## التكنولوجيا الصيدلانية 2 – المحاضرة الأولى الأشكال ذات التحرر المسرع Accelerated release dosage forms

### مقدمة:

تُعتبر الأشكال الصيدلانية الصلبة من مضغوطات أو كبسولات من أكثر الأشكال رواجاً. لكن يعاني حوالي 22% 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 ثوانٍ في الفم دون الحاجة إلى أي سائل إضافي محرراً بذلك المادة الفعالة بشكل سريع.

تُعدّ الأقراص سريعة التفكك فموياً من الأشكال الصيدلانية الحديثة التي اكتسبت أهمية كبيرة خلال العقود الأخيرة، نظراً لقدرتها على الجمع بين سهولة الاستخدام وسرعة بدء التأثير الدوائي. تُعرف هذه الأقراص بأنها مستحضرات صلبة تُوضع على اللسان لتتفكك أو تذوب خلال ثوانٍ معدودة، دون الحاجة إلى الماء. ويهدف هذا النوع من المستحضرات إلى تسهيل تناول الدواء للمرضى الذين يعانون من صعوبة في البلع، مثل الأطفال وكبار السن، وكذلك المرضى النفسيين أو المصابين بأمراض عصبية تعيق البلع.

تم تطوير هذا الشكل للمرة الأولى عام 1891 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: الشكل الصيدلاني المُجفّد أو سريع الانحلال (Freeze ) FDDF، (Fast Melt Tablets) FMT، أقراص سريعة الذوبان (Fast Melt Tablets) FMT، dried dosage form or fast dissolve dosage form، ولكن التسمية الأكثر اعتماداً هي أقراص سريعة التفكك (Orally disintegrating Tablets) ODT.

### 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.

## • متطلبات FDA لـ ODTs

توصي إدارة الغذاء والدواء (FDA) باعتبار الأقراص سريعة التفكك (ODTs) مستحضرات صلبة فموية تتفكك بسرعة باللعاب في تجويف الفم دون الحاجة إلى المضغ أو السوائل، بحيث يكون زمن التفكك في المختبر (in-vitro) حوالي 30 ثانية أو أقل. كما توصي إدارة الغذاء والدواء عمومًا بألا يتجاوز وزن القرص 500 ملغ.

## • أهم طرق تحضير المضغوطات سريعة التفكك في الفم:

توجد عدة طرق لتحضير الأقراص سريعة التفكك، تختلف في مبادئها وآلياتها، إلا أن الهدف المشترك بينها جميعًا هو إنتاج قرص ذي مسامية عالية يذوب أو يتفكك بسرعة عند ملامسته للعاب.

يمكن تقسيم طرق التحضير إلى ثلاث طرائق رئيسة وهي:

- التجفيد drying Freeze (تقنية Zydys®، تقنية Lycos®، تقنية Quicksolv®)
- الضغط المباشر Direct compression
- القولبة Molding (بالضغط وبالحرارة)
- التصعد (التسامي) Sublimation
- التجفيف بالارذاذ
- البثق الكتلي

## 1. التجفيد (التجفيف بالتجميد) Lyophilization (Freeze drying)

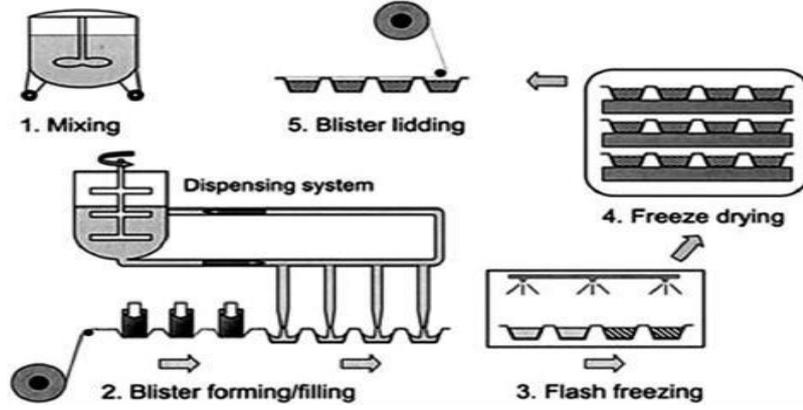
تتميز هذه المستحضرات المحضرة بالتجفيد عن بقية الأشكال الأخرى بالمسامية العالية وسرعة التبخر التي تصل إلى 3 ثوان، كما أنها تناسب الأدوية الحساسة للحرارة، إلا أنها هشّة جدًا (المقاومة الميكانيكية ضعيفة) وحساسة للرطوبة مما يتطلب تعبئتها في أنواع خاصة من البليستر (Blister) إضافة إلى التكلفة المرتفعة.

### تقنية Zydys®

تعتمد طريقة التحضير على توزيع المحلول أو المعلق المائي للمادة الفعالة مع السواغات المنحلة بالماء في البليستر ومن ثم:

1. تجميد المحلول أو المعلق باستخدام الأزوت السائل
2. تجفيف أولي: تطبيق ضغط منخفض (تفريغ عالي) للتخلص من الماء بالتسامي حيث يتم التخلص من 90% من كمية الماء
3. تجفيف ثانوي بالحرارة للتخلص من الكمية المتبقية من الماء
4. الختم: يستخدم الضغط لختم الشريحة العلوية من ورق البليستر مع القسم السفلي.

تسهل البنية المسامية للعالية المتشكلة نفاذ اللعاب وتسرع التفكك. وبالتالي تكون سرعة تحرر المادة الفعالة متعلقة بسرعة ذوبان القالب والمساحة النوعية للسطح.



شكل 1. مراحل تحضير الجفادات الفموية وفق تقنية Zydis®

من أهم السواغات المستخدمة:

- (1) لتشكيل قالب وإعطاء البنية الأمورفية السهلة الانحلال بالماء: Gelatin, dextrin, alginates
- (2) لتحسين قساوة الأقراص وإعطائها شكلاً أنيقاً: Mannitol, sorbitol
- (3) مفككات: Crospovidone, croscarmellose
- (4) محليات: Aspartame, Saccharin
- (5) مطعمات
- (6) ملونات

#### ملاحظات:

- المنتج النهائي خفيف الوزن وهش.
- يجب عدم دفع المضغوطة عبر غشاء التغليف وإنما بنزع الغلاف.
- بشكل عام تكون محفوظة تلقائياً لأن التركيز النهائي للماء قليل لا يسمح بنمو الجراثيم.

## 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 والمستخدم بكثرة في تحضير هذا النمط من المضغوطات نذكر:

من السواغات المسوقة عالمياً والمستخدم بكثرة في تحضيرها:

- Ludiflash® (مزيج من المانيتول كمدد، كروس بوفيدون كمفكك فائق، بولي فينيل أسيتات كرابط)
- Pharmaburst® (مزيج من المانيتول وسواغات أخرى محضرة بالتجفيف بالإرذاذ: كروس بوفيدون، كروس كارميلوز، السيليكا الغروية كعامل مضاد للتكتل)

• **مميزاتها:**

1. أسهل تطبيقاً وأوفر اقتصادياً (تتم بأجهزة تقليدية وسواغات متوفرة وشائعة)
2. وقت تحضير أقل (عدد محدد من الخطوات)
3. يمكن استيعاب الجرات العالية وتجاوز مشكلة الوزن النهائي للمضغوطة
4. مناسبة للأدوية الحساسة للرطوبة والحرارة
5. حل مشكلة الهشاشة والمقاومة الميكانيكية المنخفضة

• **السلبيات:**

زمن التفتت يعتبر أطول بالمقارنة مع المضغوطات المحضرة بالطرق الأخرى.

### 3. القولية Molding

تُستخدم هذه الطريقة عندما يكون الهدف إنتاج قرص ذي ملمس ناعم يذوب بسرعة في الفم. ويمكن أن تكون القولية بالضغط أو بالحرارة.

في القولية بالضغط **Compression molding**، يُخلط مسحوق المادة الفعالة مع سواغات (من ضمنها سواغات مفككة منحلة بالماء) مع كمية صغيرة من محل مناسب كالماء والإيثانول لتكوين كتلة طرية تُضغط داخل قوالب لتشكيل كتل رطبة تجف لاحقاً بالهواء. يكون الضغط المستخدم أقل بكثير من الضغط المطبق عادةً 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.

أما في طريقة القولية بالحرارة **Heat Molding** يُذاب الأغار الذي يلعب دور عامل رابط في الماء الساخن لتكوين محلول هلامي، ثم تُضاف إليه المادة الفعالة والسواغات (سكريات مثل المانيتول واللاكتوز) لتشكيل معلق. يُصب الخليط الساخن (قبل أن يتصلب) في قوالب بلاستيكية أو سيليكونية على شكل أقراص صغيرة. يُترك القالب ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة حتى يتصلب الأجار ويتكوّن هلام صلب مرنة. تُزال الأقراص الهلامية من القوالب بعناية وتجف تحت ضغط منخفض 0.03-0.06 بار بدرجة حرارة 30م. يؤدي ذلك إلى تكوين بنية ODT مسامية مناسبة للتفكك السريع.

### 4. طريقة التسامي (Sublimation)

تعتمد هذه الطريقة على إضافة مواد متطايرة مثل اليوريا، كربونات الأمونيوم أو الكافور إلى تركيبة الأقراص. بعد ضغطها، تُعرض الأقراص للحرارة أو الفراغ لتتبخر هذه المواد، تاركاً وراءها مساماً دقيقة تتيح للألعاب التغلغل بسهولة داخل القرص، مما يؤدي إلى تفككه بسرعة. تمتاز هذه الطريقة ببساطتها وانخفاض تكلفتها، لكنها قد تترك رائحة غير مرغوبة، كما تتطلب تحكماً دقيقاً في درجة الحرارة لتفادي التأثير على ثباتية المادة الفعالة.

## 5. طريقة التجفيف بالارذاذ (Spray Drying)

تقوم هذه الطريقة على تحويل محلول أو معلق الدواء مع البوليمرات والسواغات الاخرى (ممدد مثل المانيتول ومفكك فائق مثل الكروس كارميلوز - اختياري) إلى رذاذ ناعم داخل تيار هواء ساخن، فيحدث تبخر سريع للمذيب ويتكون مسحوق جاف دقيق ذو مسامية عالية. ثم يتم فصل المسحوق المجفف عن مجرى الغاز وجمعه.

**المساحيق المجففة بالارذاذ تكون بشكل كرات خفيفة مجوفة مع فتحة صغيرة أحيانا ناتجة عن عملية التجفيف.** حيث تدخل القطيرة مجرى الهواء الحار وتجف من الخارج لتشكل القشرة الخارجية مع بقاء السائل في المركز الذي يتبخر بعدها ويخرج البخار من خلال نفخ فتحة صغيرة في الكرة. وتتميز بالخواص التالية:

- ناعمة ذات سطح نوعي كبير
- عالية المسامية
- سريعة الذوبان (خلال 20 ث عندما توضع على اللسان)
- انسيابية عالية
- خصائص ضغط ممتازة (مناسبة لتحضير المضغوطات)

## 5. طريقة البثق الكتلّي Mass Extrusion

في هذه الطريقة يتم تليين مسحوق المادة الفعالة مع السواغات بإضافة مزيج محل من PEG في الماء والايثانول لتشكيل كتلة لينة، ثم ترحل الكتلة المليئة عن طريق محقنة لتكوين أسطوانة أو خيوط رفيعة من المنتج. تجفف الأسطوانات المبتوقة لإزالة المذيب، تاركة وراءها هلاماً متصلباً. تقسم الاسطوانة إلى شرائح باستخدام شفرات ساخنة أو سحق إلى حثيرات ثم تضغط.

هذه الطريقة مفيدة في إخفاء الطعم المر وتحسين ذوبانية الأدوية قليلة الذوبان، كما أنها تسمح بالحصول على جرعات دقيقة ومتجانسة.



أول مستحضر ODT وافقت عليه FDA في عام 1996 هو Claritin RediTabs® loratadine ODT وقد حضر بالاعتماد على قالب قابل للذوبان.

بينما يعد مستحضر Zyprexa Zydis® الحاوي على Olanzapine أول منتج استخدم تقنية Zydys® وحصل على موافقة FDA عام 1997 من شركة Eli Lilly.

ومن أمثلة مستحضرات ODT أيضا نجد مستحضر Zelapar® الحاوي على المادة الفعالة سيليجيلين (Selegiline) والحاصل على

موافقة FDA عام 2006 لعلاج مرض باركنسون، والذي أظهر تحسناً ملحوظاً في التوافر الحيوي (حوالي 25-35٪ بالمقارنة مع أقل من 10٪ في مضغوطات البلع العادية)، كما أنه يحقق مفعولاً أقوى بجرعة أقل (1.25 ملغ) مقارنة بالأقراص التقليدية (5 ملغ).