

التكنولوجيا الصيدلانية 2 - المحاضرة الثانية

الأشكال الجرعية معدلة 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 ذوبانها يحدث مباشرة (تحرر آني immediate release) بدون تعديل على التحرر. لكن يوجد العديد من الحالات التي لا يتوجب فيها التحرر السريع وإنما يكون إبطاء التحرر أو تغيير موقعه مطلوباً. يطلق اسم الأشكال المعدلة التحرر على الأشكال (مضغوطة, كبسولة, كريات...) التي تحرر المادة الفعالة 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 يتحرر الدواء بشكل متأخر مقارنة بها (يوجد فترة كمون طويلة بين تناول المريض للدواء وبين ظهور المادة الفعالة في الدم). يعتبر النمط الهدي (Site-specific targeting) نمطاً من الأشكال المؤجلة التحرر. قد تحتوي هذه الأشكال على جرعة هجومية يظهر تأثيرها بشكل سريع.

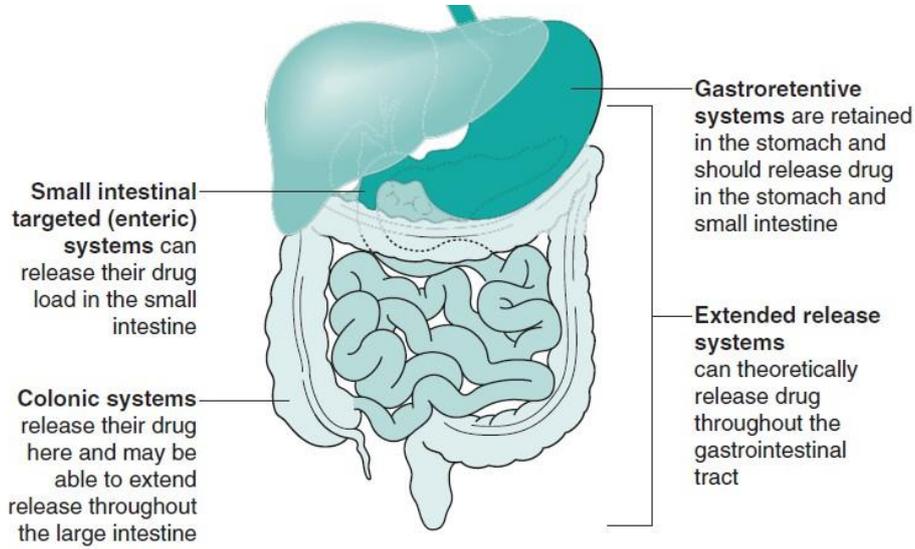
• الأشكال المقاومة للعصارة الهضمية (Gastro-resistant dosage forms)

معدة لتأخير التحرر وتحرر المادة الفعالة في أوساط ذات درجات حموضة محددة. الشكل الشائع منها هو الذي يجنب تحرر المادة الفعالة 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).

يبين الشكل أماكن التحرر للأشكال المعدلة التحرر:

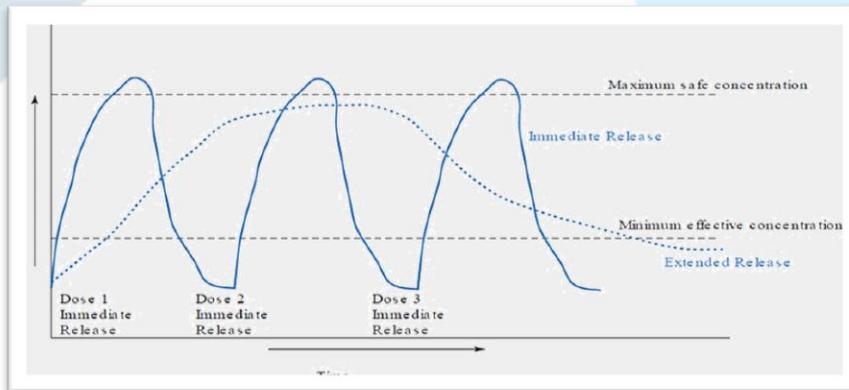


شكل 1. أماكن تحرر المواد الفعالة من مختلف نظم إيتاء الدواء الفموية المعدلة التحرر

❖ 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 المادة الفعالة. هذه الصفة تجبر الطبيب المعالج للمحافظة على تركيز المادة الفعالة عند المريض ضمن المجال المؤثر مدة زمنية مقبولة بتكرار تناول جرعات متتالية من الدواء 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 وتسكين الألم. ومن خلال الحفاظ على التراكيز خلال الليل (Maintaining overnight drug levels) يتم تجنب إيقاظ المريض ليلاً لتناول الدواء.



شكل 2. منحنيات التراكيز البلاسمية مع الزمن للأشكال التقليدية متعددة الجرعات وجرعة وحيدة من شكل مضبوط التحرر بآلية من الرتبة صفر

• 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

في 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 يتطلب المعالجة بالستروئيدات في مناطق الإصابة.

❖ سلبيات الجرعة مطولة التأثير:

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

❖ الخواص الواجب توافرها في المادة الدوائية المرشحة للصياغة في شكل مطول التحرر:

1. تكون الأدوية من الصنف الأول I class 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. أما الأدوية ذات الانحلالية القليلة ($< 1 \text{ mg/ml}$) فإن هذا لوحده يبطئ من التحرر. كذلك الأمر بالنسبة للأدوية ذات النفوذية القليلة ($< 0.5 \times 10^{-6} \text{ mm s}^{-1}$) فلا تعتبر مناسبة لصياغتها بشكل مطول.
2. يجب أن يتراوح العمر النصفى بين 1-4 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 9 ساعات) تعتبر أصلاً ذات تأثير مطول كما ويبرز معها خطر التراكم لأن معدل تصفيتها يكون أبطأ من معدل امتصاصها.

3. 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 والتلبيس ولكن قد ينتج عنه بعض السلبيات المتعلقة بالتوافر الحيوي فقد تحتجز في المعدة لفترة طويلة (مع الأكل) كونها لا تتفتت 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 للتفرغ المعدي وتخفف من احتمالية اغراق الجرعة إلا أن تصنيعها أصعب (بثق وتكوير).

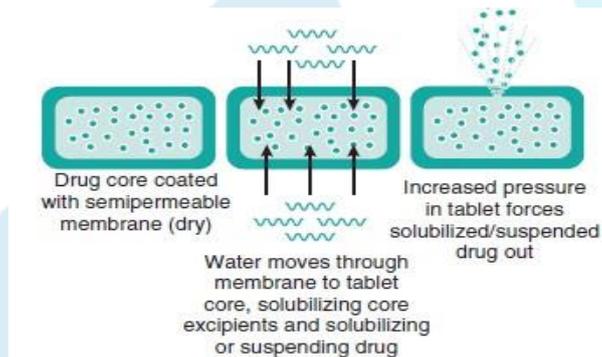
❖ طرائق إطالة التأثير:

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:

- (1) بالاعتماد على الضغط الحلولي osmotic pumping
- (2) بالاعتماد على التبادل الشاردي ion exchange control
- (3) بالاعتماد على الانتشار Diffusion-controlled release systems
- (4) بالاعتماد على الانحلال Dissolution-controlled release systems
- (5) بالاعتماد على التآكل Erosion-controlled release systems

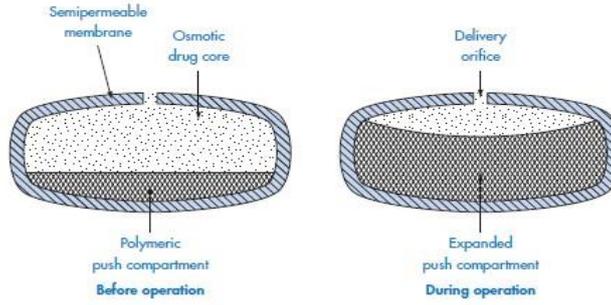
(1) طرائق تعتمد على الضغط الحلولي Osmosis-controlled release systems

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 هذا النظام بنظام المضخة التناضحية الفموية (OROS) Osmotic-controlled Release Oral delivery System.



شكل 3. نظام OROS

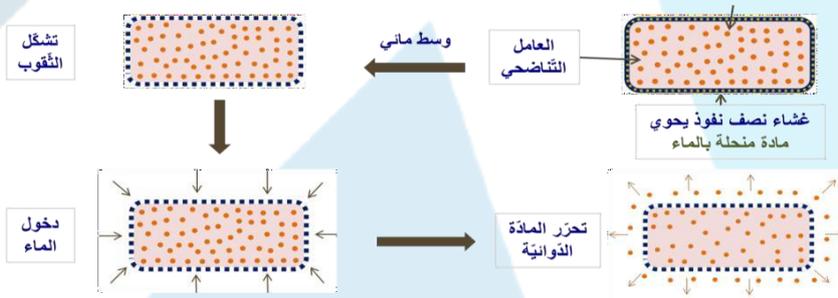
وهناك شكل آخر من هذه الأنظمة يدعى نظام Push-Pull-OROS يكون فيه لب المضغوطة مكون من طبقتين أحدهما تحوي المادة الفعالة بينما تحوي الطبقة الأخرى على عامل تناضحي بوليميري. ينفذ السائل الهضمي من الغشاء نصف النفوذ الذي يغلف المضغوطة ويصل إلى اللب مما يؤدي إلى حل المادة الفعالة أو تعليقها. وعند زيادة الضغط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



شكل 4. 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 (CPOP) controlled porosity osmotic pump. يعتمد CPOP على استخدام مادة منحلة بالماء (عامل مشكل للثقوب) في طبقة التلبيس إلى جانب العامل المشكل للفيلم، 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.



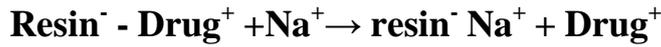
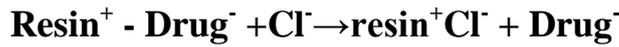
شكل 5. نظام CPOP

(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+, Cl-, OH-).

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 الراتنجات 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 فكلما 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 الأمعاء
- وجود كمية من الراتنج تزيد عن المطلوب للتفاعل مع الدواء: يفيد ذلك في إبطاء سرعة التحرر للدواء الأساس القلوي المرتبط براتنج شرجبي بإضافة 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 200-300 mg لان الجرعات العالية تتطلب راتنجات أكثر. يعتبر نموذج التحرر لمعقدات الراتنجات حساس لاختلافات الشوارد في الحيوي.

(3) أنظمة تحرر الدواء بالاعتماد على الانتشار Diffusion-controlled release system

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) تحيط بالوحدة الجرعية سماكتها 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

– مساحة السطح

– المسافة التي يحدث عبرها الانتشار

بالإضافة لثابت انتشار الدواء عبر الوسط حيث يمكن أحياناً التلاعب بهذه المتغيرات الثلاثة لتعديل معدل التحرر في بعض الصياغات.

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 السيلولوز مثل HPMC. حيث تنحل هذه المكونات المُضافة لتشكل ثقوباً ينتشر عبرها الدواء لاحقاً. يحضر نظام المستودع غالباً بشكل وحدات جرعية متعددة أكثر من وحدة جرعية واحدة.

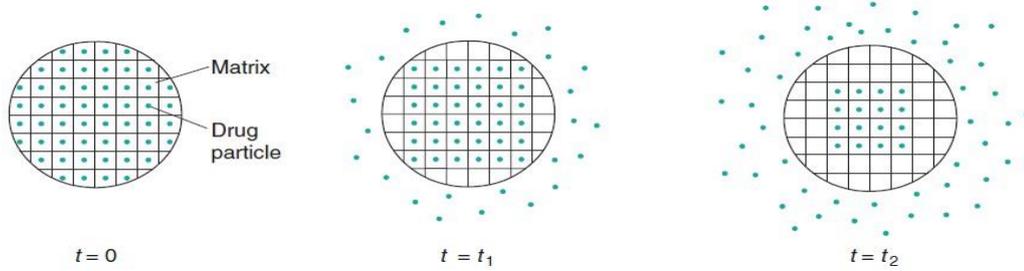


شكل 6. تحرر الدواء من نظام المستودع المعتمد على الانتشار

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 ستنحل جزيئات الدواء الموجودة على سطح الوحدة الجرعية وسيحرر الدواء بسرعة، ثم ستنحل 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 الفترات 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.



شكل 7. تحرر الدواء من نظام القالب المعتمد على الانتشار

هنا يكون معدل انحلال الدواء في العصارات الهاضمة هو الخطوة المحددة للعملية. يمكن استخدام الأدوية المنحلة بشكل قليل في الماء soluble sparingly 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 إعاقة الانحلال حتى الوصول إلى أوساط ذات حموضة مرتفعة.

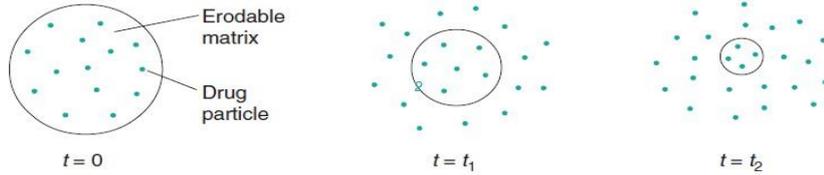
4) أنظمة تحرر الدواء بالاعتماد على التآكل Erosion-controlled systems release

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 ويمتدح بها (في حال كان منحلاً) أو ينحل أولاً (في حال كان معلقاً).

يمكن تشكيل هذه الأنظمة باستخدام العديد من المواد كالشموع والليبيدات والبوليميرات التي تشكل هلامة عند تماسها مع الماء (HEC) إذ ستأكل هذه الهلامة لتحرر الدواء المنحل أو المتبعثر فيها (يمكن تصنيف هذا النوع من الأنظمة أيضاً بنظام معتمد على الانتشار كما نوقش سابقاً).



شكل 8. تحرر الدواء من نظام معتمد على التآكل

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:

1. السهولة في التحضير حيث يمكن استخدام طريقة الضغط المباشر أو الضغط بعد التحضير،
2. التكلفة المنخفضة
3. القدرة على استيعاب كميات كبيرة من المادة الدوائية التي تتطلب جرعة عالية
4. عدم الحاجة إلى مذيبات عضوية في التحضير مما يجعلها تقنية صديقة للبيئة.

تُصنّف أنظمة القالب وفق عدة مبادئ، أهمها حسب البنية والطبيعة الكيميائية والتي نُميّز من خلالها: القوالب الخاملة أو البلاستيكية، القوالب الليبديّة، القوالب الطافية والقوالب المُحبّة للماء أو القوالب الهيدروفيلية.....الخ.

1. القوالب البلاستيكية الخاملة plastic matrices

أقل انتشاراً من القوالب المحبة للماء المنتجة.

تتكون من نظام قالبى يكون فيه الدواء ضمن البوليمر الخامل. تتكون من بوليميرات لا تتأثر بالسوائل الهضمية، خاملة فيزيولوجياً، ذات مسامية عالية نسبياً 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 الفجوات المتشكلة. على عكس القوالب الهيدروفيلية تبقى هذه القوالب غير متخرّبة 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.

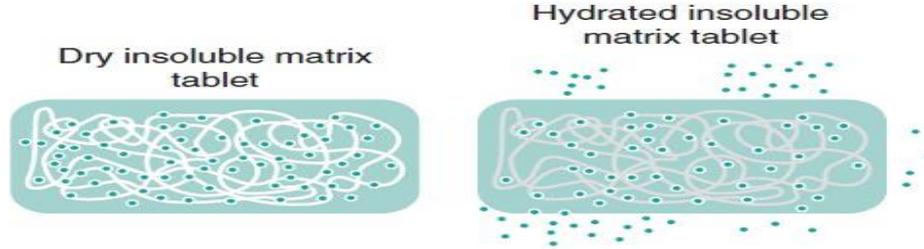


Fig. 31.9 • A dry insoluble matrix tablet has channels (white) interspersed within the polymer. These channels hydrate and the drug can diffuse out.

شكل 9. Insoluble matrix

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 الهلامية للدواء بالتححرر من خلال انحلالها أو عند تآكل الهلامية يسمح للدواء ضمنها بالتححرر.

يؤثر معدل نفوذ الماء خلال المضغوطة ومن ثم خلال الهلامية 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 الهلامية وتعتبر هذه الممرات هامة في تححرر الدواء. يمكن أن يتأثر هذا بالوزن الجزيئي للبوليميرات أو بالهلامات المتصالبة 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، والكينوزان.

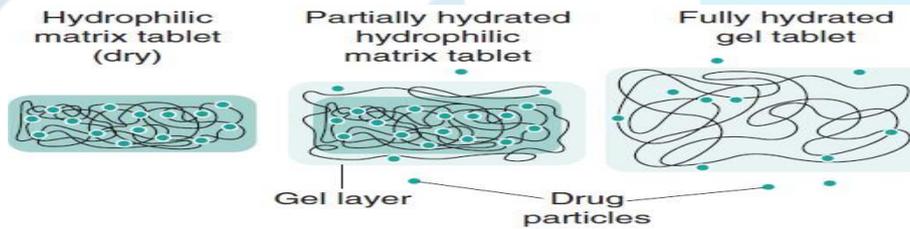


Fig. 31.7 • Process of drug release from a hydrophilic matrix. Water has to penetrate the dry matrix tablet. As the tablet becomes hydrated, drug can diffuse out.

شكل 10. Hydrophilic matrix

3. القوالب الدسمة lipid matrices

تتكون من مادة دسمة صلبة تحبس في داخلها المادة الفعالة مما يكبح سرعة التحرر بسبب فعلها الكاره للماء الذي يبطئ دخول وسط الذوبان وتحرر المادة الدوائية إليه. يمكن التحضير إما بطريقة تبخير المحل لمزيج من الدواء مع الشمع المصهور ثم إزالة المحل بالتبخير. يمكن التحضير بالتجفيف الجاف بالضغط المضاعف أو بالصهر من خلال مزج المواد الدوائية والسواغية مع مصهور الشمع (تقريباً 82) 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 الستريثيلي أو حمض الشمع من أشهر المواد استخداماً.

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 بتخثير المواد الفعالة مع البوليميرات المولدة للأفلام المعوية ثم ضغطها أو بتلبيس مساحيق المواد الفعالة أو حثيراتها بالبوليميرات السابقة ثم ضغط الناتج.

تتدرج هذه المواد بارتفاع درجة حموضة الوسط في الأنبوب الهضمي. نذكر من هذه المواد: CAP, HP50, HP55, Eudragit L, Eudragit S

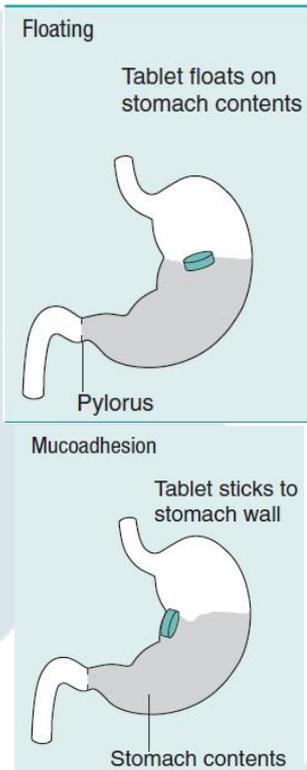
5. القوالب المحتبسة Gastroretention

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 يحرر مادته الفعالة بشكل مستمر (5-12 سا).

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 CO₂ مما يؤدي إلى طفوها على السطح ليزيد بذلك زمن بقائها في المعدة بشكل واضح.

2. الأشكال اللصوقة على الغشاء المخاطي: باستخدام بعض البوليميرات (الكارببول والكتوزان) التي يمكن أن تلتصق بالغشاء المخاطي للمعدة ولكن حتى الآن اقتصر التجارب على الفئران بسبب عدم القدرة الكافية على الالتصاق مع استمرار حركة المعدة.

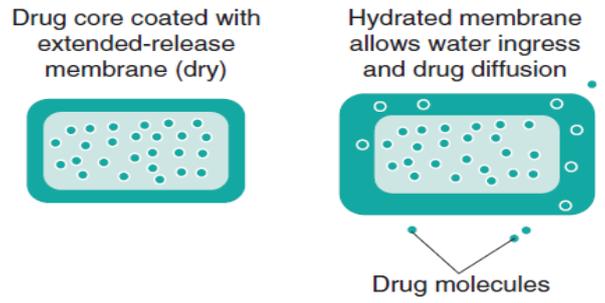


شكل 11. القوالب الطافية والمحتبسة

التبليس Coating

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

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



شكل 12. آلية تحرر الدواء من شكل صيدلاني ملبس بفيلم معدل للتحرر