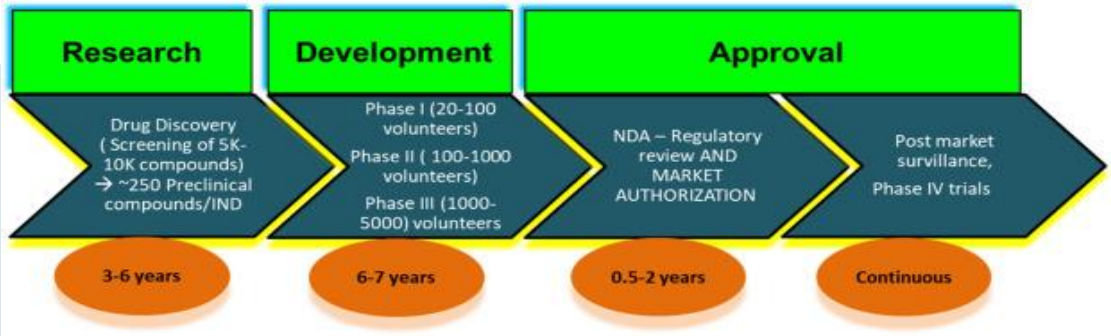
ما قبل الصياغة Pre formulation (1)/ الانسيابية

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 بمرحلة اكتشاف المواد الفعالة لتصل مادة واحدة فقط إلى المرحلة الأخيرة.

1. 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 والكيمائية و غيرها
2. المرحلة السريرية الأولى phase I: تطبق على متطوعين (20-100) لتحديد الحركية الدوائية والاستقلاب و...وتترافق مع تجارب على الحيوان لتحديد التأثير المسرطن . يتم استخدام ابسط شكل صيدلاني ممكن لهذه المرحلة (معلق او محلول او كبسول)
3. المرحلة السريرية الثانية phaseII: تطبق على المرضى (100-500) بهدف إثبات الفعالية وتحديد الجرعة وتجري على الشكل الصيدلاني المطلوب
4. المرحلة السريرية الثالثة phaseIII: تطبق على المرضى (1000-5000) لدراسة الفعالية والتأثيرات الجانبية والتداخلات
5. مرحلة scal up تعني الانتقال من تصنيع الكميات الصغيرة إلى المستوى الصناعي



شكل 1. مراحل تطوير دواء جديد

فالمادة الفعالة الجديدة هي نواة الشكل الصيدلي والمطلوب من محضر الصيغة تحديداً دقيقا 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، HPLC،UV
- النوعية Quality: المظهر، الرائحة، لون المحلول، نقطة الذوبان

- أما فحوص الخصائص لما قبل الصياغة Preformulation drug Characterization فتضم:

■ **خصائص الكتلة (Bulk Characteristic):**

قياس أبعاد الجسيمات، نقطة الانصهار، انسيابية المسحوق، امتصاص الرطوبة، قابلية انضغاط المادة الدوائية، تعدد الأشكال البلورية

■ **خصائص الانحلالية (Solubility Characteristics):**

قيمة الـ pKa، معامل التوزع، انحلالية المادة الفعالة

■ **خصائص الثباتية (Stability Characteristics)**

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

أولا: **الانسيابية** Flow Characteristics

تعد انسيابية المواد الصلبة أصعب من انسيابية السوائل بسبب خصائص الاحتكاك والالتصاق للمواد الصلبة. وعندما نتحدث عن الانسيابية للمواد الصلبة فإنا أيضا نتحدث عن انسيابية المساحيق وأيضا انسيابية الحثيرات. تعتبر المساحيق عامة بكونها مكونة من جسيمات صلبة متجانسة أو تركيبات كيميائية مختلفة بقطر أقل من 1000 ميكرومتر.

إن الاستخدام الأكبر للمساحيق صيدلانياً هو لإنتاج المضغوطات والمحافظ وذلك بمزجها وضغطها وبالتالي فإن انسيابيتها لها أهمية كبيرة وحرجة في إنتاج الأشكال الصيدلانية.

❖ أهمية تحديد انسيابية المادة

من أسباب الحاجة لإنتاج المساحيق الصيدلانية حرة الانسياب free- flowing pharmaceutical powders:

1- إن الانسيابية الجيدة تؤمن تعبئة منتظمة لحجر الضغط عند تحضير المضغوطات وكذلك عند تعبئة أغلفة المحافظ (الكبسولات) مما يحقق تجانس المحتوى (أي تجانس الجرعة الدوائية في كل المضغوات أو الكبسولات المحضرة في نفس الطبخة)، كما يجعل المضغوطات تتميز بخصائص فيزيائية ميكانيكية متماسكة.

2- إذا لم تكن المساحيق متمتعة بانسياب حر فسوف يتوضع الهواء ضمنها مما يؤدي أثناء الضغط السريع إلى تفلع المضغوطات.

3- إن احتواء مزيج المساحيق على أجزاء ناعمة جداً يزيد الاحتكاك مع جدران حجرة الضغط مسبباً مشاكل في التزليق ويزيد من التلوث المتصالب أثناء نقل المساحيق.

❖ خصائص الجسيمات الصلبة (الالتصاق والاحتكاك)

إن وجود قوى بين الجسيمات الصلبة يجعلها تلتصق ببعضها أو بسطوح أخرى. يمكن اعتبار الاحتكاك والالتصاق كمفهومين لنفس الظاهرة، فالاحتكاك Cohesion يحدث بين سطوح متشابهة (بين الجسيمات الصلبة فيما بينها) بينما الالتصاق adhesion يحدث بين سطوح غير متشابهة (مثل بين الجزء الصلب وجدران حجرة الضغط).

قوى الاحتكاك والالتصاق تتواجد بين الجسيمات في سرير المسحوق وتتكون بشكل أساسي من:

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

2. **قوى فاندرفالس:** وهي الأهم وتتناسب عكساً مع مربع البعد بين الجسيمتين وتقل كلما كبرت الجسيمات وزاد البعد بينها، وعندما تصل أبعاد الجسيمات إلى أقل من 50 µm فتتوقف تقريباً عن التدفق (تدفق سيئ جدا)
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.

هناك العديد من العمليات الصناعية التي تتطلب من المساحيق أن تتحرك من موقع إلى آخر وفعالية هذا الانسياب تعتمد على تصميم التقنية وخصائص الجسيمات.

أولا: خصائص الجسيمات وتأثيرها على الانسياب:

في وضع الراحة هناك توازن بين قوى الاحتكاك والقوى المسببة للانسياب (قوة الجاذبية، كتلة الجسيمات، زاوية ميل رأس المسحوق الثابت لطبقة المسحوق، القوة الميكانيكية) و بعض هذه القوى تعدل ويمكن التحكم بها عن طريق عوامل خارجية لها علاقة بخصائص الجسيمات.

1- تأثير حجم الجسيمات:

بما أن الاحتكاك والالتصاق هي ظواهر تحدث على السطح فإن حجم الجزء سيؤثر على انسيابية المسحوق، بشكل عام الجسيمات الناعمة مع سطح كبير جداً تكون أكثر احتكاكاً من الجسيمات الأكبر والأكثر خشونة التي تتأثر بالجاذبية بشكل أكبر (قوة الثقالة) وبالتالي تنساب بحرية.

نجد أن الجسيمات ذات الحجوم أكبر من **250** ميكرومتر تكون عادة منسابة بحرية نسبياً ولكن عندما ينخفض الحجم تحت 100ميكرومتر يصبح المسحوق محتكاً ومشاكل الانسياب تبدأ بالظهور. بينما تكون المساحيق ذات الحجوم أصغر من **10** ميكرومتر عادة محتكة بشدة وتقاوم الانسياب بتأثير الثقالة باستثناء تلك التي تتجمع على شكل أغلوميرات (تندفات).

2- شكل الجسيمات:

المساحيق التي تمتلك أحجام متشابهة ولكن تختلف بالشكل يمكن أن تتغير خصائصها الانسيابية بسبب الاختلافات في مناطق الاحتكاك بين الجسيمات.

على سبيل المثال: مجموعة كريات spheres تملك احتكاك صغير بين الجسيمات بسبب سطح التماس الصغير فيما بينها وعادة تكون ذات انسيابية ممتازة. بينما مجموعة جسيمات مسطحة أو متشعبة flakes or dendritic particles تملك نسبة **سطح لحجم** كبيرة جدا وخصائص انسياب منخفضة.

3- كثافة الجسيمات:

بما أن الجسيمات تنساب عادة بتأثير الثقالة، فإن الجسيمات الكثيفة عادة تكون أقل احتكاكا وأكثر انسيابية من الجسيمات الأقل كثافة والتي تملك نفس الحجم والمظهر.

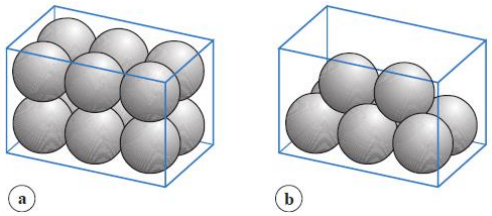
4- التعبئة الفراغية:

يمكن أن تتوضع الجسيمات في حجم من الفراغ لتشكل سرير المساحيق والذي يملك التوازن الناتج عن قوة الثقالة وقوى الاحتكاك والالتصاق. تصبح هذه الجسيمات أكثر حركية بتعريضها لرج خفيف لذلك إذا أوقف الرج فإن السرير يتوضع في توازن ساكن ولكن يشغل حجما فراغيا مختلفا عما قبل.

إن التغيير في الحجم الكامل قد نشأ أو نتج عن **إعادة ترتيب** في كيفية تعبئة الجسيمات. وبشكل عام مثل هذه الإعادة الترتيبية الفراغية تنتج عن تحول الجسيمات من جسيمات مدمجة بشكل خفيف إلى جسيمات مدمجة بشكل قوي والاحتكاك يزداد، وهذا يعني أيضا أن المساحيق المتوضعة بشكل مدمج قوي تتطلب قوى توزيع أعلى لكي تنساب أكثر من الجسيمات المتوضعة بشكل خفيف الاندماج لنفس المسحوق.

وصف التعبئة الفراغية باستخدام المسامية والكثافة الظاهرية:

يمكن ترتيب مجموعة من الجسيمات الكروية أحادية الحجم في العديد من التشكيلات الفراغية المختلفة. فعندما تشكل الكرات ترتيبًا مكعبًا، تكون الجسيمات معبأة بشكل مدمج خفيف ولها مسامية بحدود 48٪. أما عندما تتوضع هذه الجسيمات بشكل معين جانبي، فإنها تكون أكثر كثافة ومع مسامية بحدود 26٪ فقط.



شكل 2. الأشكال المختلفة للتوضع الهندسي للجسيمات الكروية.
(a) توضع مكعبي. (b) توضع معين جانبي

تربط المسامية المستخدمة لوصف التعبئة الفراغية بالكثافة الظاهرية للمسحوق (βρ).

الكثافة الظاهرية هي خاصية لكل مسحوق وتعطى بالكتلة (M) العائدة للمسحوق الذي يحتل حجم معروف (V) وذلك حسب العلاقة:

$$\rho\beta = \frac{M}{V} \quad (\text{كغ/م}^3)$$

الكثافة الظاهرية للمسحوق هي دائما أصغر من الكثافة الحقيقية لمكونات أجزائه لأن المسحوق يحتوي على مسامات وفراغات بين الجسيمات، هذا يعني أن المساحيق التي تمتلك كثافة حقيقية واحدة، تملك عدة كثافات ظاهرية وهذا يعتمد على توضع الجسيمات ومسامية سرير المسحوق.

استخدام المسامية كطريقة لتوصيف التوضعات الفراغية يمكن أحيانا أن يكون خادعا على سبيل المثال:

البلورات المكعبة وحيدة الحجم يمكن أن تعتبر كتوضعات ذات اندماج خفيف مع مسامية 20% بينما عندما تتوضع هذه البلورات بشكل منتظم فإن المسامية تكون 0%. بالمقابل فإن البلورات الكروية المكونة لكتلة مسحوق والتي تمتلك مسامية 48% يمكن اعتبارها متوضعة بشكل متراص أكثر عندما تكون المسامية 26%.

العوامل المؤثرة على التراص الفراغي:

1- **حجم الجسيمات وتوزعها**: الفراغات بين الجسيمات تكون أكبر كلما كبرت أبعاد الجسيمات بينما كلما صغرت أبعادها كلما قلت المسامية وكلما توضعت الجسيمات بشكل متراص أكبر (زيادة الاحتكاك).

2- **شكل الجسيم الصلب وبنيته**.

3- **خصائص السطح:** وجود القوى الكهربائية الساكنة يمكن أن تزيد من التجاذبات بين الجسيمات مما ينتج عنه توضع للمسحوق أكثر تراص وبالتالي احتكاك أكبر.

ثانيا: خصائص التقنيات- الانسياب من القمع:

هناك عدة أمثلة على هذا النموذج في الصناعة الصيدلانية كالانسياب في آلة المضغوطات وتعبئة الكبسولات وبسبب أهمية هكذا انسياب لما له من أهمية في تجانس التوزع والمحتوى من المادة الفعالة.

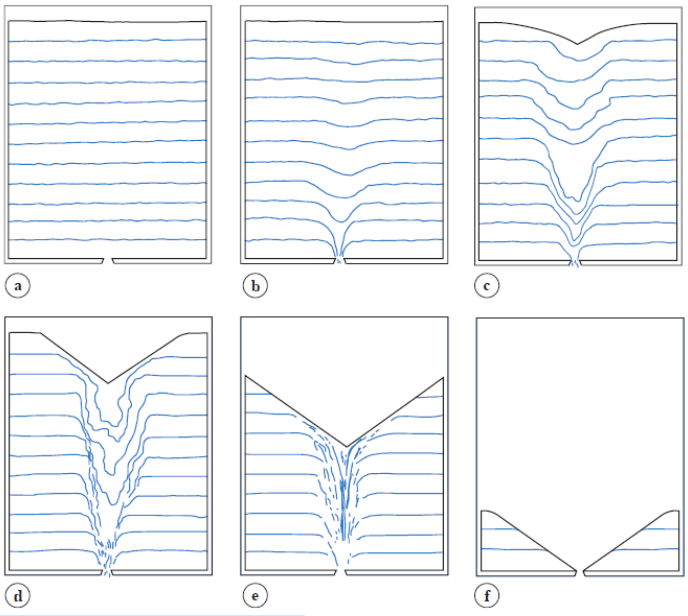
القمع يمكن أن يصمم بشكل وعاء أسطواني طويل حاو على ثقب في أسفله (في القاعدة) ومليء مبدئيا بمسحوق بانسيابية حرة والذي يملك سطح علوي عندما يتم فتح الثقب نلاحظ (الشكل 4):

1- عند فتح الثقب لا يكون هناك حركة لحظية على السطح لكن الجسيمات فوق الثقب تسقط بشكل حر خلاله. (الشكلb).

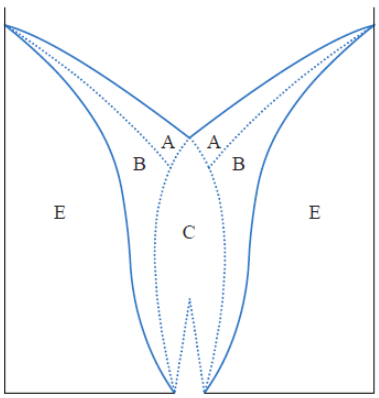
2- يحدث انخفاض في السطح الأعلى للمسحوق المنساب على الثقب وينتشر إلى جوانب القمع. (الشكل d،c).

3- بما أن القمع طويل وليس ضيق يتم إنشاء نمط التدفق الموضح في الشكل e والموضح بشكل تخطيطي في الشكل 5.

شكل3. آلة تحضير المضغوطات



شكل 4: تطور التدفق من خلال فتحة قمع التعذية



شكل 5: تدفق متطور بالكامل لمسحوق حر الانسياب من خلال فتحة قمع التغذية

تتحرك الجسيمات الموجودة في المنطقة (A) بسرعة فوق الجسيمات ذات الحركة الأبطأ في المنطقة (B)، بينما تظل الجسيمات الموجودة في المنطقة (E) ثابتة وهكذا فإن الجسيمات الموجودة في المنطقة (A) تغذي المنطقة (C)، حيث تتحرك بسرعة إلى الأسفل عبر الثقب وإلى الخارج. الجسيمات التي تتحرك بشكل أبطأ في المنطقة B لا تدخل المنطقة C.. وهكذا.....

يتقارب كلا تياري المسحوق في المنطقتين B وC ليشكلا "لسانًا" فوق الثقب مباشرةً، حيث تكون الحركة في أقصى سرعة وتكون تعبئة الجسيمات أقل كثافة. في المنطقة الواقعة فوق الثقب مباشرة، تكون الجسيمات في حالة حرية.

العوامل المؤثرة على معدل الانسياب عبر فتحة القمع:

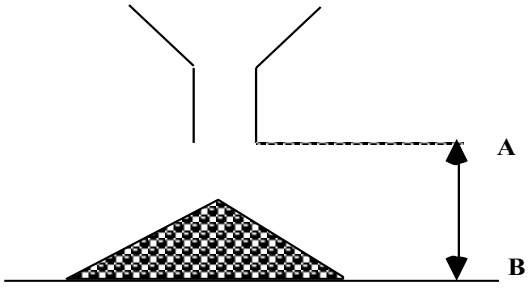
- حجم الجسيمات: نوقش سابقا.
- قطر الفتحة: سرعة الانسياب خلال الفتحة تتناسب طردا مع قطر الثقب (DO).
- ارتفاع المسحوق في القمع: يرتبط و يتأثر انسياب المساحيق بشكل خفيف بارتفاع المسحوق على عكس انسياب السوائل حيث تقل سرعة الانسياب كلما قل ارتفاع السائل.

تحديد الانسيابية:

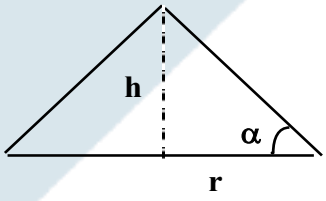
نظرًا لأهمية انسيابية وتدفق المسحوق، فقد تم تطوير العديد من الاختبارات المعملية للمساعدة في التنبؤ بكيفية أداء المادة (أو في كثير من الأحيان مزيج من المواد) أثناء التصنيع، وقد أثبت نسبة هاوسنر ومؤشر كار فائدتهما بشكل خاص في هذا السياق.

ويمكن تحديد الانسيابية بالطرق التالية:

1. حساب زاوية الراحة Angle of repose



- عندما ندع مسحوق ينساب فإن الجسيمات تتعرض لنوعين من القوى، قوى الثقل وقوى الاحتكاك إذا كانت قوى الثقل أعلى من الاحتكاك تنساب الجسيمات فوق بعضها.
- عندما يصبح هناك توازن بين قوى الثقل وقوى الاحتكاك حينها يتوقف الجزء عن الانسياب، مما يؤدي لتشكيل كومة جوانبها تشكل زاوية مع الأفق تسمى زاوية الراحة، وهي تصف بدقة الاحتكاك الداخلي بين الجسيمات.
- قيمة هذه الزاوية ستكون كبيرة إذا كانت قوى الاحتكاك كبيرة بين الجسيمات وصغيرة عندما تكون قوى الاحتكاك صغيرة.
- عندما يكون المسحوق "محتك" الكومة يمكن أن توصف بأكثر من زاوية راحة ففي البداية الاحتكاك بين الجسيمات يشكل مخروط ضيق لكن عند إضافة كمية أخرى من المسحوق هذه الكومة الطويلة تنهار فجأة.



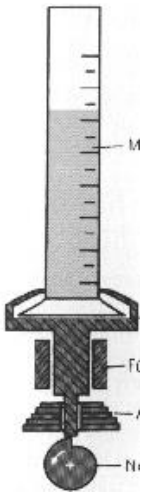
$$\tan \alpha = \frac{h}{r} \quad -1$$

حيث:

- α زاوية الراحة
- h ارتفاع الكومة
- r نصف قطر قاعدة الكومة

بشكل عام يحتاج المسحوق الذي يشكل زاوية راحة أكبر من 40° إلى تحسين في انسيابيته. تحدد القيم المرجعية لزاوية الراحة بالجدول التالي:

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



2. معامل هاوسنر ومؤشر كار

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

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

كما يمكن حساب مؤشر كار (Carr's Index) بالعلاقة التالية:

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

يتم الحكم على انسيابية المساحيق بناء على الجدول المرجعي التالي:

Carr's 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

تحسين الانسيابية:

يمكن تحسين الانسيابية بعدة طرائق منها

- استخدام هزاز Vibrator (ولكن هنا تكمن خطورة انفصال المساحيق)
- إضافة مزلق بتراكيز منخفضة، حيث تعتبر المزلقات الكارهة للماء مثل شمعات المغنيزيوم من أفضل أنواع المزلقات بالرغم من كونها تبطء من تحرر المادة الفعالة. بينما تستخدم المزلقات المحبة للماء مثل الأيروزيل وPEG عندما يراد للصيغة أن تنحل بشكل كامل في الماء كما في المضغوطات الفوارة. ولكن الانسيابية السيئة تتطلب استخدام مزلقات قوية.
- التكوير spheronization (تحضير حثيرات كروية)
- تكبير الأبعاد : بالتحثير الجاف أو الرطب

مثال:

يمكن المقارنة بين انسيابية المساحيق المعدة لتحضير المضغوطات عند استخدام كميات مختلفة من المزلق (شمعات المغنيزيوم) في الصيغ الثلاثة F1 ، F2 و F3.

من خلال تحديد الكثافة الظاهرية ومن ثم الكثافة الحقيقية (بعد الربت) يمكن حساب معامل هاوسنر ومعامل كار والحكم على الانسيابية .

الصيغة	كمية المزلق	الكثافة الظاهرية	كثافة الربت	معامل هاوسنر	معامل كار
F1	0.5%	0.815	1.019	1.25	50.04
F2	1%	0.444	0.533	1.2	16.64
F3	2%	0.503	555،0	1.1	9.36

الاستنتاج : نجد أن زيادة كمية المزلق يحسن من انسيابية المساحيق المعدة للضغط.

انتهت المحاضرة