ما قبل الصياغة Preformulation (2) / البنية البلورية

- **يمكن أن تكون المواد في الحالة الصلبة:**
- متبلورة crystalline
- غير متبلورة amorphous
- مزيج من الاثنين معًا.

في المواد البلورية (المسحوق المبلور) يتم ترتيب الذرات/الجزيئات بتترتب محدد ضمن شبكة ويتكرر هذا الترتيب نفسه مرارًا وتكرارًا في جميع أنحاء الجسيم.

من ميزات الجسم الصلب المبلور: نقطة الانصهار (تفكك الروابط وتحوله إلى حالة سائلة). في حال وجود روابط خفيفة بين البلورات تكون حرارة الانصهار قليلة. **مثلا** : **NaCl** (روابط شاردية) درجة انصهاره أكبر من **البارافين** (روابط ڤاندرڤالس)

- **تحضير البلورات**

1. يبرد مصهور المادة إلى درجة أخفض من درجة انصهاره (كما في التحاميل)
2. يمكن ترسيب البلورات من محلول مشبع بعدة طرق:

- إزالة السائل عن طريق التبخر، مما يؤدي إلى ارتفاع تركيز المذاب في المذيب المتبقي (هذه هي الطريقة التي يتم بها تحضير ملح البحر)
- تبريد المحلول، لأن معظم المواد تصبح أقل قابلية للانحلال مع انخفاض درجة الحرارة
- إضافة سائل مزوج مع السائل الأول ولكن لا يحل المادة الدوائية (يسمى antisolvent)

تتم بلورة العديد من الأدوية عن طريق إضافة الماء كـ antisolvent لمحلول الدواء في سائل عضوي. يمكن بلورة الدواء بإضافة الماء إلى محلول شبه مشبع منه في الإيثانول وبالتالي يترسب.

- **نمو البلورات (التنوي nucleation)**

أي زيادة حجم الشبكة البلورية ويؤثر عليه ظروف البلورة. أي ترتيب ذرات NaCl مثلاً ضمن بنية بلورية ثم تكبر هذه البلورة. حيث يتم تكوين كتلة صغيرة يمكن أن تنمو عليها البلورة، ثم يحدث إضافة المزيد من الجزيئات الذائبة إلى موقع التنوي ويتحقق ذلك ابتداء من محلول فوق مشبع.

عملياً: في محلول فوق مشبع لم يتبلور بمجرد خدش جانب الكأس بقضيب زجاج يحدث التبلور.

ينتج عن عملية الخدش كمية صغيرة من السطح الخشن الذي يعمل كموقع تنوي ويتسبب في تعجيل ترسب المذاب مفرط التشبع.

- **تعدد الأشكال البلورية Polymorphism**

إذا تم تغيير ظروف التبلور فمن الممكن أن تبدأ الجزيئات في تكوين بلورات بترتيب مختلف عن ذلك الذي حدث عند استخدام الشروط الأصلية.

مثلاً:

- NaCl ضمن شروط معينة من البلورة (حرارة معينة، سائل معين، تركيز معين) نحصل على بلورات NaCl بشكل مكعب.
- تغيير ظروف البلورة (وضع شائبة ما، تغيير الحرارة، تغيير المحل.....) نحصل على شكلين بلوريين أحدهما مكعب والآخر متوازي أضلاع مثلاً كل منهما يسمى بتعدد الشكل:

ستختلف خواص الأشكال المختلفة من حيث:

الكثافة، درجة الانصهار، الانحلالية، معدل الانحلال، قوة الروابط

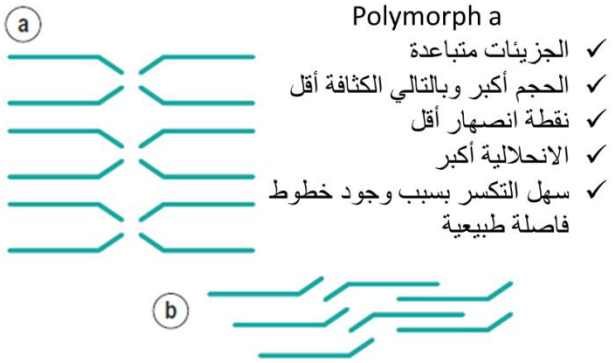


Figure 8.1 • A representation of two polymorphic forms of a crystal consisting of a molecule shown as a 'hockey stick' shape.

مثال1: مادة السبيرونولاكتون

يظهر لها شكلان اساسيان:

- عند حل المادة في الاسيتون بدرجة حرارة قريبة من الغليان ثم تبريد المحلول خلال عدة ساعات إلى الدرجة صفر نحصل على شكل ابري).
- عند حل المادة في مزيج الاستون والكلوروفورم بدرجة حرارة الغرفة ثم السماح بالتبخر التلقائي للمحلول خلال عدة اسابيع نحصل على شكل موشوري.

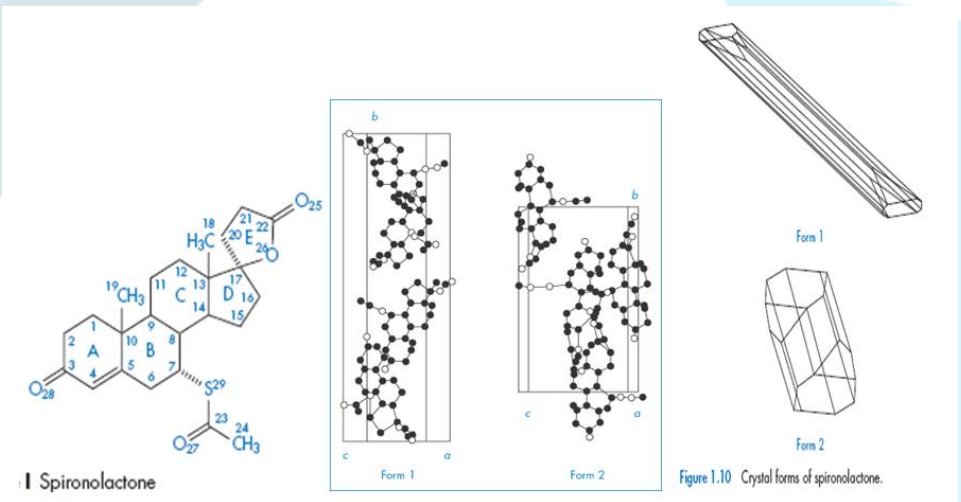


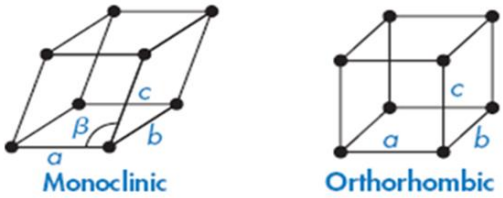
Figure 1.10 Crystal forms of spironolactone.

مثال 2: الباراسيتامول

يكون للبارسيتامول شكلين:

الأول هو Monclinic أكثر ثباتية عند درجة حرارة الغرفة ولكنه غير مناسب للضغط المباشر ويجب مزجه بمواد رابطة (مكلف+ وقت طويل)

الثاني orthorhombic خواصه البلاستيكية أفضل وبالتالي قابلية انضغاط أفضل.



- **Monotropic Polymorphism (تعدد الأشكال أحادي الاتجاه)**

يمكن أن تعاني العديد من الأدوية والسواغات من تعدد الأشكال البلورية ومعظم الأشكال الموجودة في السوق تعرف بـ monotropic polymorphism (تعدد الأشكال أحادي الاتجاه)

أي هناك polymorph واحد فقط ثابت **stable** (له درجة الانصهار الأعلى والانحلالية الأقل) بينما الأشكال الأخرى تكون غير ثابتة **metastable** (طاقتها كبيرة, درجة الانصهار أقل والانحلالية أكبر). ستتحول الأشكال غير الثابتة مع الوقت(أيام، أشهر) إلى الشكل الثابت وهذا الوقت يختلف حسب المادة وظروف التخزين

نقطة الانصهار العالية - روابط قوية - معدل انحلال منخفض

نقطة الانصهار المنخفضة - روابط ضعيفة - معدل انحلال مرتفع

ظاهرة تعدد الأشكال للجسم الصلب تؤدي إلى:

اختلاف في الانحلالية الظاهرة Apparent Solubility

عندما ينحل metastable polymorph يمكن أن يعطي كمية أكبر من المادة في المحلول من انحلالية التشبع, أي أنه سيشكل محلولا فوق مشبعاً.

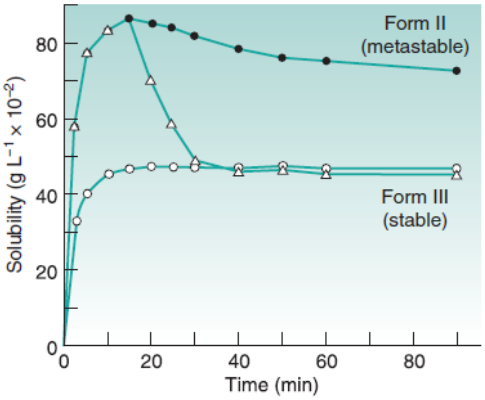
- لكن ستعود الانحلالية إلى حقيقتها بسبب تشكل ترسبات في المحلول من الشكل الثابت أي ستترسب الكمية فوق حد الإشباع
- هذه العملية قد لا تكون فورية
- يمكن أن تؤدي هذه الانحلالية السريعة والزائدة لفترة كافية لإحداث زيادة في التوافر البيولوجي لدواء ضعيف الانحلال.

مثال1: في الشكل المقابل:

للمادة الفعالة **Sulfamethoxydiazine** شكلان بلوريان

α stable polymorph و β metastable polymorph

- تمثل الدوائر المفتوحة قابلية الانحلال في الشكل α
- تمثل الدوائر المملوءة قابلية انحلال الشكل β والذي يذوب إلى ضعف مدى الشكل α ثم يظهر انخفاضًا تدريجيًا مع مرور الوقت حيث يتبلور الشكل المستقر من المحلول (انحلالية ظاهرية – فوق التشبع)
- Δ تمثل المثلثات تأثير إضافة بلورات من الشكل α إلى محلول الشكل β في ذروة الانحلال. سيكون نوى ليتشكل منها الشكل الثابت بشكل سريع وبالتالي ترسبه ونقص الانحلالية والعودة إلى انحلالية التشبع للشكل α



شكل : علاقة الانحلالية بالزمن لمادة Sulfamethoxydiazine

تعدد الشكل وعلاقته مع التوافر الحيوي

عدد كبير من المواد الدوائية ضعيف الانحلال في الماء ← ضعيف الانحلال في سوائل الجسم ← امتصاص ضعيف ← توافر حيوي قليل.

مثال 2: بالميتات الكلورامفينيكول له شكلان α stable، β metastable .

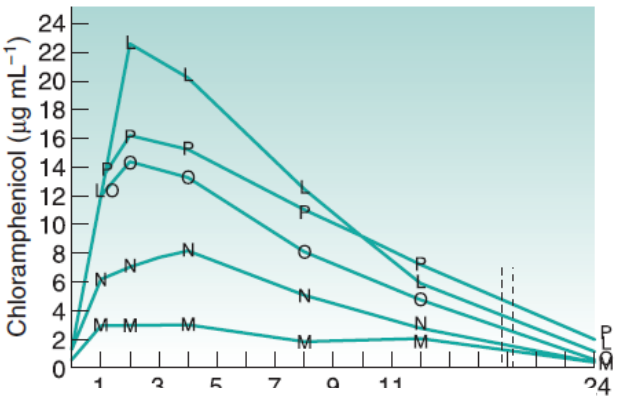
الشكل β metastable : التوافر الحيوي أعلى

- إذا أردنا الحصول على معدل انحلال عالي وامتصاص سريع وتوافر حيوي عالٍ نستخدم β
- يمكن أن يتحول مع الوقت إلى الشكل الثابت لذلك يجب أن نراعي شروط التخزين.
- التحول لا يحدث إلا بعد سنة مثلاً وبالتالي فإنه لا يخزن لأكثر من سنة. **على المصنّع أن يتأكد من:**
  - استعمال الشكل المتعدد المناسب polymorph في كل مرة يصنعون فيها الدواء

يفضل استخدام نستخدم 100% β بدون وجود α كي لا يسبب تنوي بلوري سريع ضمن شروط الحفظ (يحدد الدستور USP مقدار α كحد أعظمي بـ 10%).

ظروف التصنيع كذلك تؤثر على شكل البلورات الموجودة ضمن الشكل الصيدلاني (مثال: عمليات التجفيف المختلفة)

الشكل α stable: قد يستخدم لإطالة فترة التأثير.



شكل : مقارنة متوسط مستويات مصل الدم بعد امتصاص نخلات الكلورامفنيكول من معلقه باستخدام نسب مختلفة من الأشكال البلورية

Figure 8.3 • Comparison of mean blood serum levels after administration of chloramphenicol palmitate suspensions with varying ratios of the stable (α) and the metastable (β) polymorphs. *M*, 100% α-polymorph; *N*, 25:75 β-polymorph to α-polymorph; *O*, 50:50 β-polymorph to α-polymorph; *P*, 75:25 β-polymorph to α-polymorph; *L*, 100% β-polymorph. Adapted from Aguiar

تعدد الأشكال لا يؤثر على المواد المنحلة في الماء، ولكن تبرز أهمية تعدد الأشكال في المواد **قليلة الانحلال**

- يجب مراقبة الأشكال متعددة الأشكال للأدوية قليلة الانحلال في الماء **لماذا؟**

للتأكد من أن التوافر الحيوي هو نفسه في كل وقت تصنيع الدواء وخلال فترة تخزينه،

- من الخطر استعمال دواء يحوي أشكال متعددة غير الشكل الثابت (دواء قليل الانحلال). **لماذا؟**

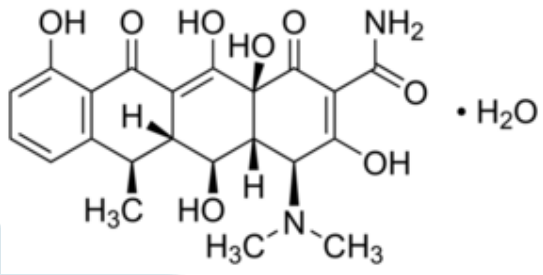
لأنه إذا اعتمدنا أن الدواء يحوي متعدد شكل معين وبنسبة معينة وعملنا دراسات عليه وكان الدواء يحتوي على نسبة مختلفة منه (متعدد الشكل) سوف تتحول إلى الشكل الثابت وبالتالي سينقص التوافر الحيوي وستنقص الفعالية الدوائية.

ملاحظة: يمكن أن تتغير الصفات الانضغاطية للمادة في تعدد الأشكال فمثلاً باراسيتامول انضغاطيته ضعيفة، يمكن أخذ شكلاً منه ذا صفات انضغاطية أفضل.

- **تعدد الأشكال الكاذب Pseudo Polymorphism (Solvates & Hydrates)**

hydrate ماء التبلور (تبلور الماء ضمن شبكة البلورة) و solvate عندما يكون المحل غير الماء.

تتواجد الهيدرات بنسبة 11% بالنسبة للأشكال.



- 50% منها تكون Monohydrate

جزيئة ماء واحدة لكل بلورة.

- 20% منها تكون dihydrates

جزيتين من ماء لكل بلورة.

- 8% منها تكون trihydrates
- 8% منها تكون hemihydrate جزيئة ماء لكل بلورتين

عندما يكون المحل إيتانول بدل الماء يصبح إيتانول + بلورة ethanolate

تعدد الأشكال الكاذب Pseudo Polymorphism

- للهيدرات خواص تختلف عن خواص الأشكال البلورية غير المائية
- الشكل غير المائي هو أكثر انحلالا من الشكل المائي لكن هناك شواذ

حالة شاذة: الاريترومايسين

التمييز بين تعدد الأشكال الحقيقية والكاذبة:

بفحص السلوك الانصهاري للمستحضر المبعثر في زيت السيليكون باستخدام مجهر خاص، فإذا قاد ارتفاع الحرارة إلى بخار (ماء أو محل) فنحن أمام تعدد أشكال كاذب (يسبب فقاعات في الزيت).

- قد تكون للهيدرات معدلات انحلال أخفض أو أعلى ولكن بشكل عام تكون أقل، مثلاً:

الثيوفيللين:

معدل انحلال الثيوفيللين المائي أخفض من معدل انحلال اللامائي، لأن جزيئات الماء تشكل روابط هيدروجينية بين بلورتي ثيوفيللين وبالتالي روابط أقوى وبالتالي معدل انحلال أخفض

توجد حالات خاصة تقل فيها الانحلالية بوجود ماء التبلور مثل الإريترومايسين:

يزداد معدل انحلاله بازدياد عدد جزيئات الماء. لأن الماء يلعب دور (Wedge إسفين/ حاشر) بين البلورات ويمنع ارتباط الجزيئات الأمثل في البلورات (2 جزيئة ماء يسبب معدل انحلال أعلى من جزيئة ماء واحدة والشكل أحادي الهيدرات معدل انحلال أعلى من الشكل اللامائي).

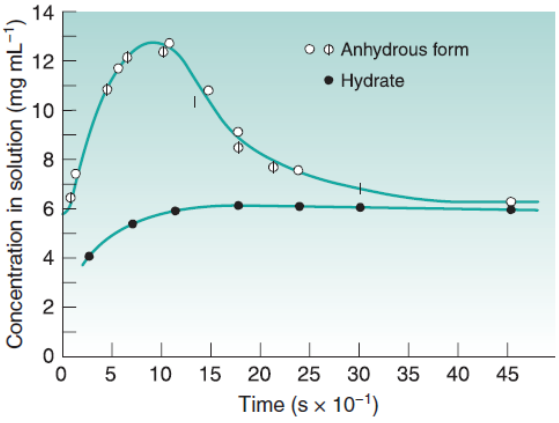


Figure 8.4 • The dissolution of theophylline monohydrate rising to an equilibrium solubility, compared with that for anhydrous theophylline, which forms a supersaturated solution with a peak more than twice that of the dissolving hydrate, before crystallizing to form the true equilibrium solubility. Adapted from Shefter & Higuchi, 1963, with permission.

شكل : سلوك الانحلال للثيوفيللين

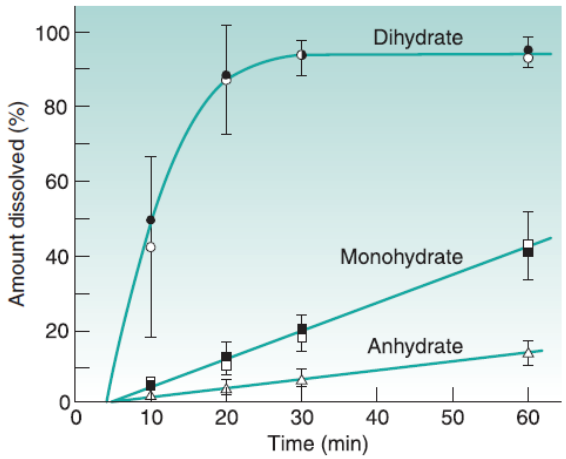


Figure 8.5 • The dissolution behaviour for erythromycin as the anhydrate, monohydrate and dihydrate, showing a progressively faster dissolution rate as the level of hydrate is increased. Adapted from Allen et al., 1978, with permission.

شكل : سلوك الانحلال للاريثرومايسين

- **دراسة الانحلالية للأشكال البلورية**

الروابط القوية في البلورة للأشكال متعددة الأشكال تسبب

- ✓ ارتفاع درجة الانصهار
- ✓ ونقصان الانحلالية

مثال الريبوفلافين له 3 أشكال بلورية:

الشكل 1 يمتلك انحلالية التشبع الأكبر ودرجة الانصهار الأقل

الشكل 3 يمتلك انحلالية التشبع الأقل ودرجة الانصهار الأعلى

الشكل	S_a' mg/ml	°C
I	1100	195
II	70	280
III	60	290

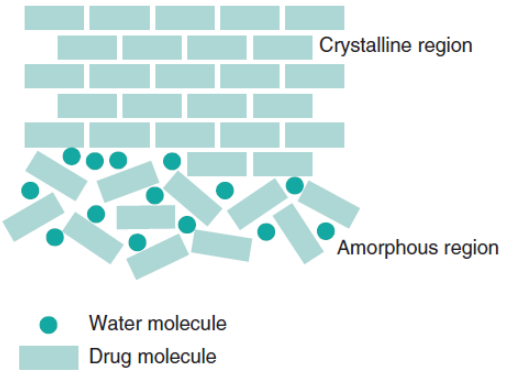


Figure 8.6 • The disruption of a crystal (represented as a brick wall) giving the possibility for water vapour absorption in the amorphous region.

- **الحالة عديمة الشكل Amorphous**

تكون المادة صلبة لكن ذراتها غير مجتمعة في نظام تجميعي متكرر وبالتالي لا توجد بنية بلورية منتظمة متكررة

- **البوليميرات** ذات أوزان جزيئية كبيرة وذات سلسلة ضخمة فمن الصعب أن تتوضع بشكل بلوري إلا في أجزاء محددة منها، فهي تحتوي بنى بلورية ولكن لا نقول إنها بلورية وتسمى **Semi-crystalline**
- وتختلف درجة البلورة حسب الظروف التي أدت إلى تشكل البوليمير نفسه (حرارة، محل،.....) وهذا سينعكس على الخصائص الصيدلانية.
- تستخدم البوليميرات عادة في عملية تلبيس المضغوطات، فاستخدام بوليمير له بنية بلورية سيكون انحلاله أقل من البوليمير الذي يحوي بنية بلورية أقل.

بالنسبة للمواد ذات الوزن الجزيئي المنخفض، نحصل على الشكل "عديم الشكل - الأمورف" بالتصلب السريع بحيث لا تجد الفرصة لأن تترتب ضمن شبكة مثل التجفيف بالإرذاذ.

من أهم خصائص الحالة عديمة الشكل

- عدم وجود نقطة أو درجة انصهار (ليس هناك بلورة لتتكسر)
- درجة حرارة الانتقال الزجاجي (*Tg*) *glass transition temperature*: هي درجة الحرارة أو النقطة التي تعاني عندها الجزيئات من تغير كبير في الحركية.

✓ إذا خزنت العينة تحت درجة Tg، فسيكون الشكل غير المتبلور هشًا/متشققا/متكسرا ويوصف بأنه في الحالة الزجاجية.

يكون هناك نقص الحركة يسمح للشكل غير المتبلور بالتواجد لوقت طويل

✓ إذا كانت حرارة التخزين أكبر من Tg فإنها ستصبح مطاطية

الجزيئات ستزداد حركتها وهذا ما يسمح بالانقلاب السريع إلى الشكل البلوري.

- يمكن أن تنقص Tg بإضافة جزيئات صغيرة تسمى **الملدنات** plasticizer والتي تنحشر بين الجزيئات الزجاجية وتعطيها حركية أكبر (التحول إلى الشكل البلوري).
- مثال: الماء الذي يمثل ملدنا لجزيئات كثيرة وكثير من الجزيئات عديمة الشكل تمتص بخار الماء وبالتالي تنقص Tg معظم المواد غير المتبلورة قادرة على

امتصاص كميات كبيرة من بخار الماء

الكميات الممتصة من الماء من قبل الشكل غير المتبلور هي أكبر بكثير من الكميات **المدمصة** من قبل شكل بلوري.

هذا يفيد عند دراسة الثباتية:

- حيث أنه عند تخزين دواء يعاني من الحلمهة بشكله البلوري سيكون ثابتا أكثر مما إذا خزن بشكله غير المتبلور.

وبالتالي :: كلما زاد المحتوى من الشكل الأمورف ازداد التخرب بالحلمهة