المحاضرة الأولى

تعدد الأشكال البلورية للمواد الصلبة
Polymorphisms

تعدد الشكل البلوري polymorphism

يمكن للمادة الدوائية أن توجد بأكثر من شكل بلوري نسمي هذه الظاهرة بتعدد الشكل البلوري polymorphism.

إن هذه الأشكال يكون لها نفس البنية الداخلية وتختلف بالتوضعات الذرية أو الجزيئية مما يؤدي إلى اختلاف الصفات الفيزيائية والكيميائية ويتبع لهذا أيضاً اختلاف في الخواص الدوائية، والسبب في تعدد الشكل البلوري أن العديد من المواد الدوائية تتبلور في عدة أشكال حسب شروط البلورة (درجة الحرارة والمحل المستعمل وسرعة التبلور).

يمكن أن تتحول المادة الـ Polymorphic من شكل بلوري إلى شكل بلوري آخر وذلك حسب درجة الحرارة أو المحل، فإذا كان التحول قابلاً للعودة نطلق عليه enantiotropic أما إذا كان التحول غير قابل للعودة نطلق عليه monotropic.

أمثلة على مواد لها أكثر من شكل بلوري polymorphism:

المادة	عدد الأشكال البلورية
Cimetidine	3
Caffeine	2
Acetaminophen	4
Chloramphenicol	3
Phenobarbital sodium	2

حيث تختلف الأشكال البلورية عن بعضها البعض بدرجة الانصهار وبمرور أشعة X والانحلالية والتوزع والخواص الميكانيكية (الانسيابية، القابلية للانضغاط، القساوة) والتوافر الحيوي وبالتالي الفعالية الدوائية.

قد يؤدي تحول المادة من شكل بلوري إلى آخر إلى عدة مشاكل:

1. مشاكل أثناء التصنيع الدوائي:

- قد تتحول البلورات من شكل لآخر خلال فترة حفظ الشكل الصيدلاني، فمثلاً في المعلقات الصيدلانية قد تعاني البلورات نتيجة لهذا التحول من زيادة في أبعادها مما يؤدي إلى ترسبها وتجمعها.
- البراسيتامول: يوجد بشكلين:

أحادي الميل: هو الشكل الأكثر ثباتاً والمستخدم في الصناعة الدوائية لأن تشكله أسهل، ولكن له سيئة حيث تكون قدرته على الارتباط قليلة (غير مناسب لتشكيل المضغوطات) لذلك نضيف له مواد رابطة.

المعيني: هو الشكل الأقل ثباتاً والأفضل لتشكيل المضغوطات بسب عدم حاجته للعوامل الرابطة إلا أن الحصول عليه صعب لذلك لايستخدم في الصناعة.

إذا وضعنا البراسيتامول في الكحول البنزيلي وتركناه حوالي 30 دقيقة يتحول من شكل إلى آخر تحولاً غير قابلاً للعودة لذلك يجب الانتباه إلى اختيار الشكل البلوري المناسب والمحافظة على شروط التصنيع بشكل جيد (درجة الحرارة، المحل).

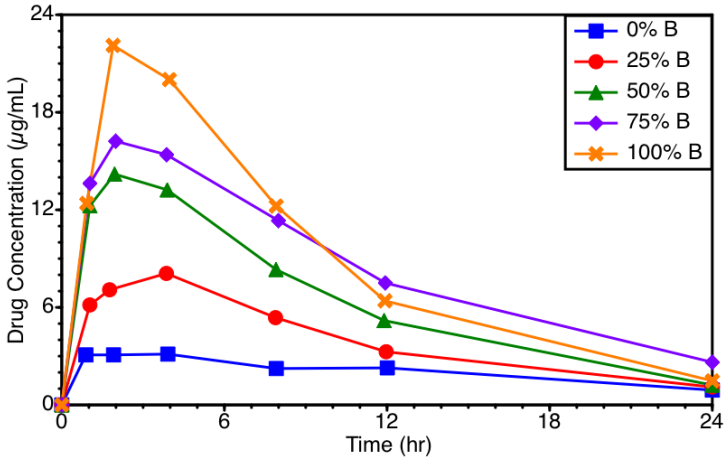
- زبدة الكاكاو: من المواد المستخدمة في الصناعات الصيدلانية وهي ليست مادة دوائية، إنما تستخدم كسواغ حيث تعتبر قوام أساسي لصناعة المراهم والتحاميل وهي موجودة بأربعة أشكال بلورية ويكون الشكل β هو الأفضل والأكثر ثباتاً لأنه ينصهر بدرجة حرارة 37°م (درجة حرارة الجسم) وهو من النوع monotropic.

عندما نصنع التحاميل نصهر زبدة الكاكاو في درجة الحرارة 40°م ونضيف لها المادة الدوائية ثم نصبها في قوالب ونبردها فنحصل على الشكل الأكثر ثباتاً، أما إذا سخنت زبدة الكاكاو إلى درجة حرارة تفوق 40°م تحولت إلى الشكل الأقل ثباتاً (درجة انصهاره 28°م أي أن التحاميل ستذوب في درجة حرارة الغرفة) لذلك أثناء التصنيع يجب إلى التسخين البطيء لتجنب حصول هذا التحول.

كما نلاحظ أحياناً عند استخدام بعض الكريمات وجود بعض الحبيبات فيها نتيجة تحول البلورات من شكل إلى آخر يكون غير منحل في السواغ.

2. الاختلاف في التوافر الحيوي:

الكلورامفينيكول مضاد حيوي يستخدم في معالجة الالتهابات الأذنية والعينية وقد كان يستخدم في معالجة الحمى التيفية، يوجد بشكلين لكن الشكل B هو الشكل المستخدم لأنه ذو توافر حيوي أكثر من الشكل A كما يبدو في الشكل:



يبدو واضحاً من خلال التمثيل البياني السابق أن الشكل B أكثر توافراً من الشكل A بحوالي 7 مرات.

وذلك لأن الاختلاف بين الأشكال البلورة يرافقه اختلاف بالصفات الفيزيائية (الانحلالية ودرجة الانصهار) وبالتالي اختلاف بالتوافر الحيوي والشكل الذي يعطي توافراً حيوياً أكبر هو الذي يستخدم في صناعة الدواء.

الأجسام الصلبة عديمة الشكل amorphous

تفتقد الأجسام الصلبة عديمة الشكل إلى البنية المرتبة المنظمة الموجودة في الأجسام الصلبة البلورية وبالتالي تكون الروابط فيها أضعف من الروابط في الأجسام البلورية أي أن انحلاليتها أكبر، كما أنها تمتلك درجات انصهار أقل حيث أن درجة انصهارها لا تكون محددة تماماً وإنما تملك مجال يمتد على عدة درجات حرارة على عكس الأجسام البلورية التي تملك درجة انصهار محددة.

تدعى الأجسام الصلبة عديمة الشكل بالسوائل المبردة جداً super cold liquid وذلك لأن السوائل عندما نبردها جداً تتجمد بشكل عشوائي وبطريقة غير منظمة مع احتفاظها بخاصية السيلان التي تتمتع بها الأجسام الصلبة عديمة الشكل.

هناك الكثير من المواد الدوائية توجد بشكلين بلوري وعديمة الشكل فتسمى عندها أيضاً متعددة الشكل Polymorphic ونميز عدة حالات:

- أحد الشكلين فعال فقط: مثل النوفوبيوسين novobiocin وهو صاد حيوي فعال جداً بالشكل غير البلوري بينما لا يمكن استخدام الشكل البلوري منه لأنه عديم الفعالية.
- الشكلان فعالان إلا أن أحدهما أسرع تأثيراً من الآخر: مثل الأنسولين فيوجد منه شكلين، الأنسولين المديد وهو محضر من الشكل البلوري ويتمتع بانحلال بطيء وتأثير طويل الأمد

ويعطى لمرضى السكري من النمط المعتمد على الأنسولين، والأنسولين المباشر وهو محضر من الشكل غير البلوري ويتمتع بانحلال سريع وتأثير فوري ويعطى لمرضى السكري في حال الارتفاع المفاجيء لسكر الدم.

Crystal hydtares and crystal solvates

أحياناً أثناء التبلور تحتجز البلورات داخلها جزءاً من سائل التبلور فإذا كان السائل المحتجز هو الماء نسمي البلورات crystal hydrates.

أماإذا لم تحتجز البلورات داخلها شيئاً من ماء التبلور تسمى crystal anhydrates.

وإذا لم يكن سائل التبلور هو الماء نسمي البلورات التي تحتجز جزءاً من السائل داخلها crystal solvates، أما إذا لم تحتجز داخلها شيئاً من سائل التبلور تسمى crystal nonsolvates.

تختلف البلورات التي تحوي سائل بلوري crystal solvate عن بقية البلورات بالخواص الفيزيائية (الانحلالية والنصهار) وبالتالي بالتوافر الحيوي.

قد يلعب المحل الموجود داخل البلورة دوراً كبيراً في تماسكها إما من خلال تشكيل روابط هيدروجينية مع البلورة أو من خلال كونه جزءاً من الشبكة التي تقوم بتشكيل الروابط الهيدروجينية فإذا خسرته البلورة (بالتسخين أو بالغليان مثلاً) فإنها ستتخرب وتعود للتشكل بشكل آخر وكأننا أمام حالة تعدد شكل بلوري تسمى polymorphic solvate.

أما عندما لا يساهم المحل في تماسك البلورة (بل يقتصر دوره على تشكيل فجوات) فإن خسارة البلورة له لا تسبب لها أكثر من الجفاف ولا تتحول البلورة إلى شكل آخر وتسمى هذه الحالة تعدد شكل بلوري كاذب pseudo-polymorphism solvate.

سؤال: إذا أجرينا للسبيرانولاكتون عملية تبلور في الميتانول، فإنه سيتبلور محتجزاً داخل بلوراته جزءاً من المحل فنحصل على ما يعرف cystal solvates، وعند التسخين للتخلص من محل التبلور تتحول هذه البلورات إلى شكل جديد، فماذا نسمي هذه الحالة؟

تسمى polymorphism solvate وذلك لأن خسارة البلورة لجزيئات المحل أدت إلى التحول إلى شكل بلوري جديد، وهذا يدل على أن المحل قد ساهم في تماسك البلورة إما من خلال تشكيل روابط هيدروجينية مع البلورة أو من خلال كونه جزءاً من الشبكة التي تقوم بتشكيل الروابط الهيدروجينية.

المحاليل
Solutions

المراحل المحددة لسرعة امتصاص الدواء

بشكل عام تتضمن مراحل امتصاص الدواء من الشكل الصيدلاني صلب سريع التحرر:

مضغوطات، كبسولات:

1 تفتت الشكل الصيدلاني وتحرر الدواء

2 انحلال الدواء في الوسط المائي المحيط

3 الامتصاص (العبور) عبر الأغشية الخلوية إلى الدوران الدموي الجهازي

المرحلة المحددة لسرعة الامتصاص: هي المرحلة الأبطأ في سلسلة العمليات السابقة

بشكل عام : (باستثناء الأشكال مضبوطة التحرر):

- تفكك الشكل الصيدلاني أسرع من الانحلال والامتصاص
- الأدوية قليلة الانحلال بالماء: يكون الانحلال هو المرحلة المحددة لسرعة الامتصاص
- الأدوية عالية الانحال بالماء: يكون عبور الأغشية الخلوية هو المرحلة المحددة لسرعة الامتصاص

الصنف	الانحلالية	النفوذية	ملاحظات
Class 1	مرتفع	مرتفع	ينحل الدواء بسرعة ويمتص بشكل جيد عدم توقع حدوث مشاكل بالتوافر الحيوي مع المنتجات الدوائية سريعة التحرر
Class 2	منخفض	مرتفع	الدواء ذو انحلالية محدودة ويمتص بشكل جيد التوافر الحيوي محدد بالشكل الصيدلاني وسرعة تحرر وانحلال المادة الدوائية
Class 3	مرتفع	منخفض	الدواء ذو نفوذية محدودة التوافر الحيوي يمكن أن يكون محدودا إذا لم يتحرر الدواء وينحل في نافذة الامتصاص
Class 4	منخفض	منخفض	صعوبة صياغة منتج دوائي قادر على إعطاء توافر حيوي ثابت الحاجة إلى طرق إعطاء أخرى

الذوبان (الانحلال)

هو عدد الغرامات أو المولات من المادة المنحلة في 100 غرام من الماء.

تعبر علاقة نويز–ويتني noyes–whitney عن سرعة انحلال المادة الصلبة:

حيث أن d_w/d_t هي سرعة الانحلال (كمية المادة الصلبة المنتقلة إلى المحل)، C_s تركيز الإشباع للمادة الصلبة في المحل المستعمل، C هو تركيز المادة المستعمل، A هو السطح النوعي للمواد الصلبة التي تكون على تماس مع المحل، δ هي سماكة طبقة الانتشار، D هو عامل الانتشار diffusion coefficient للمادة المنحلة.

يمكن من خلال العلاقة السابقة التنبؤ بمايلي:

$$\frac{dw}{dt} = \frac{DA}{\delta}(c_s - c)$$

- تنخفض سرعة الانحلال بانخفاض عامل الانتشار D، أي بزيادة اللزوجة.
- تزداد سرعة الانحلال بتناقص أبعاد المادة الصلبة (زيادة النعومة) بسبب زيادة السطح النوعي A.
- تزداد سرعة الانحلال بالخض (إما داخل الجهاز الهضمي أو في الوعاء) نتيجة انخفاض سماكة طبقة الانتشار δ.
- تزداد سرعة الانحلال بانخفاض تركيز المادة المنحلة، إما من خلال زيادة حجم السائل المستعمل أو تناقص كمية المادة الصلبة.
- تتغير سرعة الانحلال من خلال التأثير في التركيز الإشباعي للوسط من خلال التحكم بدرجة الحموضة.

العوامل المؤثرة على تحرر وانحلال الدواء من الشكل الصيدلاني الصلب

- 1 (عوامل متعلقة بالدواء) الخواص الفيزيائية الكيميائية للمادة الفعالة
- 2 (عوامل متعلقة بالشكل الصيدلاني) طبيعة السواغات المستعملة
- 3 طريقة التحضير

- **الخواص الفيزيائية الكيميائية للدواء**

- – الانحلالية وال pH

- – الثباتية وال pH

- – أبعاد أجزاء الدواء

- – ظاهرة تعدد الشكل

الانحلالية و ال pH

علاقة: **Hendersson – Hasselbalch**

الأسس الضعيفة Weak Bases	الحموض الضعيفة Weak acids
pH= pka + log ([متشرد] / [غيرمتشرد])	pH= pka + log ([غيرمتشرد] / [متشرد])

الثباتية و ال pH

المخطط ثباتية – pH profile Stability–pH هو تحديد قيم ثابت سرعة تخرب الدواء مقابل قيم pH مختلفة

يسمح بمعرفة فيما إذا كان الدواء يتفكك في وسط حمضي أو قلوي وبالتالي التنبؤ وتجنب تفككه خلال التخزين أو خلال مروره في الأنبوب الهضمي

مثال: الاريترومايسين (صاد حيوي): لديه مخطط ثبات معتمد على ال pH: يتخرب الدواء بسرعة في الوسط الحمضي بينما يكون ثابتا نسبيا في الوسط المعتدل والقلوي وبالتالي يمكن: تحضير الاريترومايسين بشكل مضغوطات ملبسة معويا لحمايتها من التخرب بحموضة المعدة

أبعاد الأجزاء Particles size

تصغير أبعاد الأجزاء يؤدي إلى زيادة كبيرة بمساحة سطح الدواء

بما أن الانحلال يحدث على سطح الأجزاء المنحلة وبالتالي كلما زاد السطح كانت سرعة الانحلال أكبر

تعتبر دراسات أبعاد الجزيئات وتوزعها هامة خاصة بالنسبة للأدوية ذات الانحلالية الضعيفة في الماء، مثال: غريزوفولفين Griseofulvin مضاد فطري، nitrofurantoin صاد حيوي

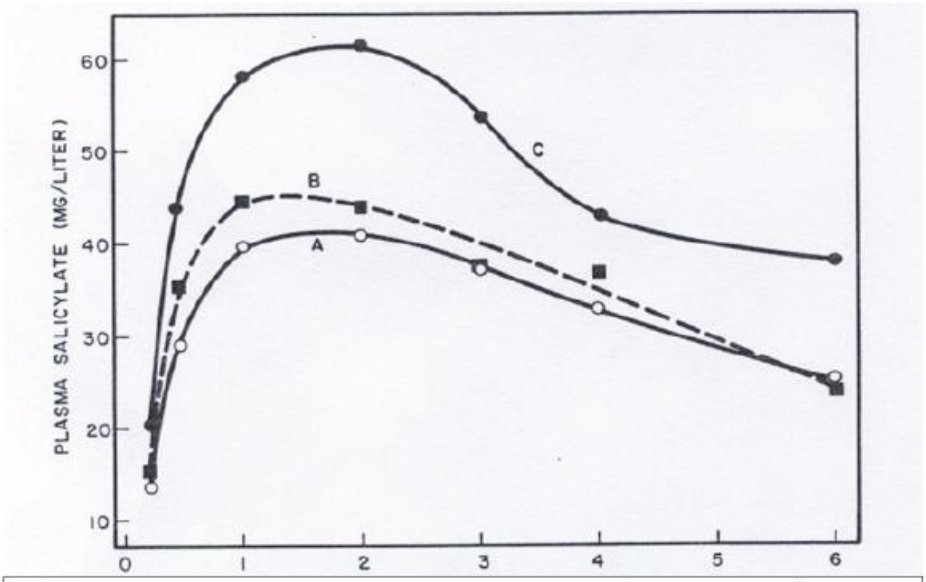
بالنسبة للأدوية الضعيفة الانحلال بالماء يمكن:

– إضافة عامل مفكك لضمان التفكك السريع للمضغوطة و تحرر الأجزاء

– إضافة عامل فعال سطحيا يمكن أن يزيد الترطيب وبالتالي انحلالية هذه الأدوية

عوامل الصياغة المؤثرة على انحلال الدواء

السواغ	أمثلة	Ka	Tmax	AUC
المفككات	Avicel	↑	↓	—/↑
المزلقات	التالك، زيوت نباتية مهدرجة	↓	↑	—/↓
عوامل التلبيس	هيدروكسي بروبيل متيل سيللوز HPMC	—	—	—
التلبيس المعوي	أسيتات فتالات السللوز	↓	↑	—/↓
عوامل التحرر المديد	متيل سيللوز/ اتيل سللوز	↓	↑	—/↓
عوامل التحرر المديد (الشموع Wax) (agents	Castorwax, Carbowax	↓	↑	—/↓
عوامل التحرر المديد (الصموغ) (Gum/viscous	Veegum, Keltrol	↓	↑	—/↓



A: مضغوطة أسبرين عادية

B: مضغوطة اسبرين مع وقاء (بيكربونات الصوديوم)

C: مضغوطة أسبرين منعم جداً مع وقاء (بيكربونات الصوديوم)

الطرق المستعملة لزيادة انحلال المركبات ضعيفة الانحلال

تعاني العديد من المركبات الدوائية من انخفاض توافرها الحيوي بسبب قلة انحلالها في الأوساط المائية. يمكن الاستعانة بالعديد من الطرق من أجل تحسين انحلالية هذه المركبات منها:

- التحكم بدرجة حموضة الوسط من خلال استعمال حموض قوية أو أسس قوية أو استعمال المحاليل الموقية Buffers.
- استعمال المحلات المساعدة على الانحلال cosolvents.
- استعمال العوامل الفعالة على السطح surfactants.
- تشكيل المعقدات complexation.
- التحكم في حالة المواد الصلبة solid state manipulation.

التحكم بدرجة حموضة الوسط

إن أغلب المركبات الدوائية هي حموض عضوية ضعيفة أو أسس عضوية ضعيفة. عندما تحضر هذه المركبات بشكل صيدلاني أو تدخل إلى العضوية الحية فإن جزءاً منها يتفكك إلى شوارد يكون أكثر انحلالاً في الأوساط المائية، وتتلعق درجة حموضة الوسط في هذه الحالة بدرجة تفكك هذه المركبات الدوائية.

الأسس الضعيفة: مثل الأمينات.

الحموض الضعيفة: مثل الحموض الكربوكسيلية والإميدات والسلفونااميدات والفنولات والثيولات والإنولات.

يمكن من خلال ضبط درجة حموضة الوسط باستعمال حموض قوية أو أسس قوية زيادة عدد الشوارد المتشكلة وبالتالي تحسين الانحلالية.حيث يمكن من خلال إضافة الحمض القوي أو الأساس القوي إلى الوسط توجيه التفاعل نحو تشكل عدد أكبر من الشوارد.

بالنسبة للمركبات الدوائية التي تعتبر أسس ضعيفة، تستعمل الحموض القوية من أجل توجيه التفاعل نحو التشرد الكامل للأساس الضعيف في الوسط المائي.

وبالعكس تستعمل الأسس القوية من أجل جعل تشرد الحموض الضعيفة كاملاً في محاليلها المائية.

تكمن الفكرة من استعمال المحاليل الموقية لتحسين انحلال المركبات الدوائية قليلة الانحلال من خلال الحفاظ على درجة الحموضة المثلى لتشرد هذه المركبات الدوائية.

من بين بعض المركبات الدوائية التي يتم تحضيرها باستعمال محاليل موقية نذكر سلفات الأميكاسين التي تحضر باستعمال وقاء سترات درجة حموضته بين 3.5-5.5، والميدازولام هيدروكلوريد باستعمال وقاء درجة

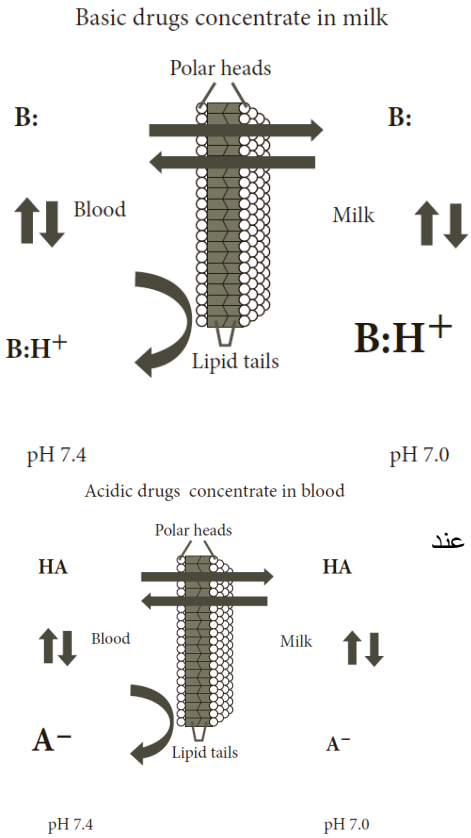
حموضته 3. بشكل عام فإن أغلب المركبات الدوائية التي تتشرد بدرجة حموضة بين 2-8 تحضر باستعمال محاليل موقية.

تطبيق دوائي:

هل يمكن استعمال البسودوافدرين عند الأم المرضع، أي هل يمكن للدواء أن يعبر من البلازما إلى حليب الأم؟

إذا علمت أن البسودوافدرين مركب قلوي ودرجة حموضة البلازما 7.4، بينما درجة حموضة حليب الأم 7.0.

بما أن حليب الأم أقل درجة حموضة من البلازما أي أن الكمية المتشردة من الدواء في حليب الأم أكبر من الكمية المتشردة في البلازما وبالتالي انحلاله في حليب الأم أكبر أي أن الدواء ينتقل إلى حليب الأم ولا يجوز استعمال هذا الدواء عند المرضعات.



استعمال المحلات المساعدة على الانحلال cosolvents

إن أحد أهم الطرق المستعملة لزيادة الانحلال تكمن في استعمال مزيج من الماء مع محلات عضوية قابلة للامتزاج مع الماء. يعتمد المبدأ على أن ضعف انحلال المادة الدوائية في الماء يعود إلى الاختلاف الكبير في القطبية بين المركب الدوائي والماء، وبالتالي فإن إضافة محل آخر للماء يخفض من قطبيته ويقلص الفارق في القطبية بين المحل والمادة الدوائية يساهم في زيادة الانحلال. يستعمل لهذا الغرض مزيج الماء (ثابت العزل الكهربائي=78) مع الإيتانول(ثابت العزل الكهربائي=24) أو بروبلين الغليكول (ثابت العزل الكهربائي=32) أو الغليسيرين (ثابت العزل الكهربائي=42). فمثلاً يحضر الكلور ديازيبوكسيد باستعمال البروبلين غليكول 25%، الديازيبام باستعمال 10% إيتانول مع 40% بروبلين غليكول، والديجوكسين باستعمال 10% إيتانول مع 40% بروبلين غليكول.

استعمال العوامل الفعالة على السطح surfactants

إن العوامل الفعالة على السطح هي مركبات تحوي جزءاً قطبياً محباً للماء وآخراً غير قطبياً كاره للماء.

تعمل هذه المركبات على تشكيل المسيلات. حيث تتبعثر المواد الصلبة غير القطبية ضمن هذه المسيلات المتشكلة ويزداد انحلالها.

بشكل عام يجب استعمال المواد الفعالة على السطح بتراكيز كبيرة فوق التركيز الحدي لتشكل المسيلات CMC من أجل تحسين الانحلال بشكل جيد وملموس. كما أن تمديد الحلول سوف يؤدي إلى ترسب المواد المنحلة نظراً لانخفاض تركيز العوامل الفعالة على السطح نتيجة التمديد إلى مادون التركيز الحدي لتشكل المسيلات.

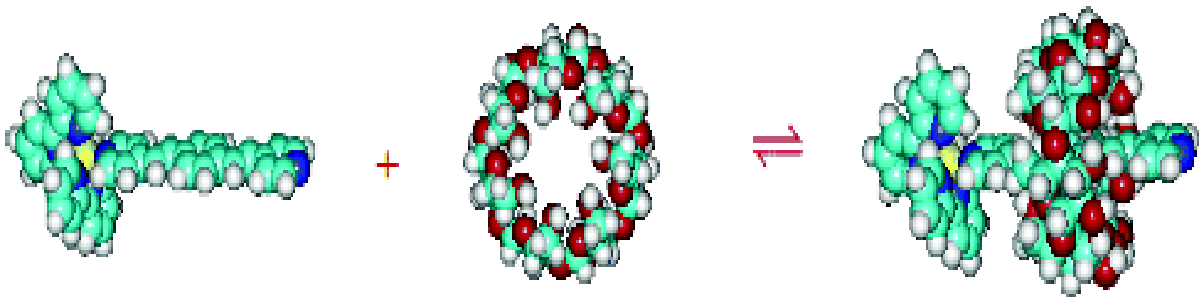
بشكل عام لا تستعمل هذه الطريقة لتحضير الأشكال الصيدلانية التي تستعمل عن طريق الفم، لأن التراكيز اللازم استعمالها من المواد الفعالة على السطح لتحسين الانحلال كبيرة وتترافق مع العديد من التأثيرات الجانبية.

تشكيل المعقدات complexation

يمكن من خلال تشكيل معقد بين جزيئات المادة الدوائية ومادة أخرى زيادة انحلالية المادة الدوائية قليلة الانحلالية.

يتم ذلك بآليتين مختلفتين:

- تعتمد الآلية الأولى على تشكيل معقدات متراصة stacking complex بين المادة الدوائية والمادة الثانية المشكلة للمعقد بحيث ترتبط هذه المادة مع المجموعات غير القطبية في المادة الدوائية ويمنعها من التماس مع الماء.

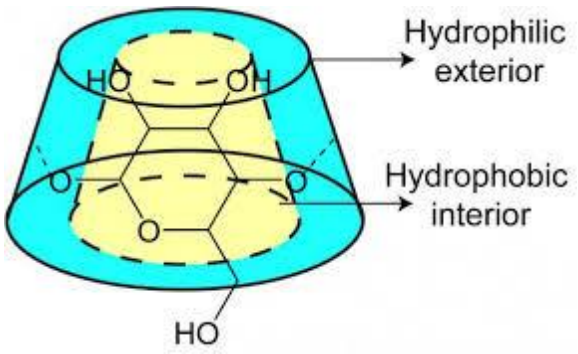


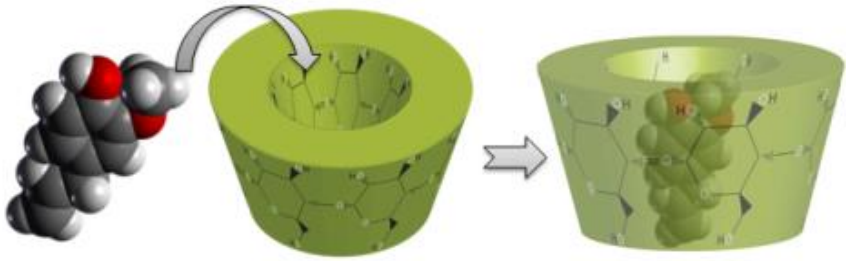
تسمى هذه الطريقة في بعض الأحيان طريقة اشتقاق المركبات الدوائية drug derivatization، حيث يمكن للإنزيمات أو إفرازات الجسم الأخرى أن تحطم هذا الارتباط من أجل تحرير المادة الدوائية. تتميز هذه الطريقة بأنها لا تستعمل فقط من أجل تحسين انحلال المركب الدوائي، بل تستعمل أيضاً من أجل الإقلال من انحلال بعض المركبات وبالتالي إطالة تأثيرها الدوائي، كما تستعمل مع المركبات الدوائية التي تتميز بطعمها المر حيث يتأخر انحلال المركب الدوائي إلى ما بعد مروره من الفم، كذلك يمكن الاستفادة من هذه الطريقة لتقليل كمية المادة الدوائية الحساسة في المحلول وبالتالي إطالة فترة ثبات المستحضر الصيدلاني.

من أهم المجموعات التي يمكن اشتقاقها نذكر المجموعات الهيدروكسيلية، المجموعات الكربوكسيلية، الحموض الأمينية الأولية والثانوية.

تسمى هذه المركبات بطلائع الأدوية prodrug لأنها بشكلها المعقد غير فعالة دوائياً ولابد من تحطيم هذا المعقد لتحرير المركب الدوائي الفعال حيوياً.

- تعتمد الآلية الثانية على تشكيل معقدات تضمين inclusion complex، بحيث تتوضع المادة الدوائية داخل تجويف المادة المشكلة للمعقد. يجب أن تتميز المواد المستعملة لتشكيل المعقدات باحتوائها على بنية داخلية كارهة للماء وبنية خارجية محبة للماء، ومن بين أهم المواد المستعملة لتشكيل المعقدات نذكر السيكلودكسترين cyclodextrines. يعتبر السيكلودكسترين متماثر للغلوكوز الذي يتميز بانحلاله الجيد في الماء، كما يحوي تجويف كبير قادر على احتجاز المركبات غير القطبية. يتواجد السيكلودكسترين بثلاث أشكال هي: α و β و γ. يستعمل السيكلودكسترين بشكل كبير لزيادة انحلال المركبات الستيروئيدية.





<u>التحكم في حالة المواد الصلبة</u>

يسمح تخفيض قوى التجاذب بين جزيئات المواد الصلبة بتحسين انحلالها، ويمكن أن يتم ذلك من خلال تحضير أجسام صلبة ذات درجات انصهار منخفضة مما يؤدي إلى تحسين انحلاليتها وتوافرها الحيوي. بشكل عام تتميز الأشكال الصلبة الأقل ترتيباً بانخفاض درجات انصهارها مثل المواد الصلبة عديمة الشكل. كما يسمح تحضير مزائج eutectic mixtures بخفض درجة انصهار المواد الصلبة مما يزيد من انحلالها.

هناك العديد من الطرق التي يمكن اتباعها لتحضير مواد صلبة عديمة الشكل تعتمد على أحد مبدأين هما الترسيب co-precipitation أو التبخير co-evaporation.

- الترسيب: يمكن الحصول على مواد صلبة عديمة الشكل من خلال التحكم في الزمن بحيث لا يتم ترك الوقت الكافي للجزيئة حتى تنتظم، يشمل ذلك إجراء الترسيب السريع للمادة الصلبة من المحل من خلال التبريد السريع.
- التبخير: مثل استعمال التجفيد lyophilization لتحضير المواد الصلبة، حيث يتم خلال هذه العملية إجراء تجميد سريع للعينة السائلة الحاوية على المادة الصلبة المنحلة ومن ثم يتم تعريضها للتخلية vacuum مما يسمح بتبخير الماء في درجات حرارة منخفضة. تتميز المواد الصلبة المتشكلة بأنها عديمة الشكل amorphous وذات مسامات عالية وسطح نوعي مرتفع.