

الجمهورية العربية السورية
جامعة حماة - كلية الصيدلة

مدرس المقرر: د. عادل علوش

الصيدلة الفيزيائية

السنة الرابعة

الحاضرة

السادسة

السابعة

البوليميرات واستخدامها في الأشكال الصيدلانية

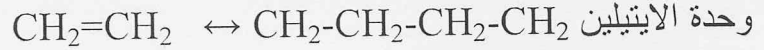
تقييم الأشكال الصيدلانية في الزجاج



المتماثرات (البوليميرات) Polymers

➤ تعريف البوليميرات

هي مواد مرتفعة الوزن الجزيئي تنتج عن تكرار وحدات مفردة تسمى مونوميرات، ترتبط مع بعضها مشكلة سلسلة طويلة قد تكون خطية أو متشعبة، فمثلاً يتألف البولي ايتيلين من تكرار



➤ أنواع المتماثرات:

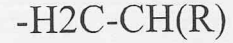
حسب البنية:

1. المتماثرات المتجانسة Homopolymers

تتطابق فيها جميع الوحدات المرتبطة مع بعضها مثل polyethylene, polystyrene و poly(vinyl alcohol), polyacrylamide و polyvinylpyrrolidone ، يتراوح عدد الوحدات المرتبطة في السلسلة بين 100 إلى 10000 وحدة.

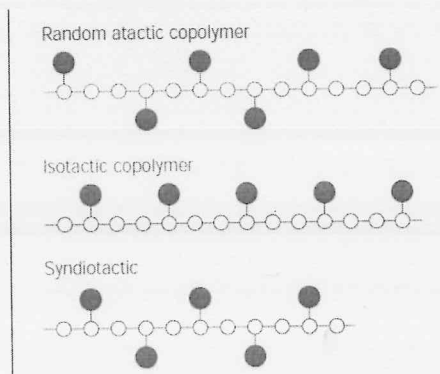
كما تتشكل في بعض الأحيان بوليميرات متجانسة قصيرة السلسلة تحوي على وحدتين فقط لتشكل ما يعرف باسم dimers ، أو ثلاث وحدات trimers، أو أربع وحدات tetramers، تسمى المتماثرات قصيرة السلسلة oligomers.

يمكن أن تكون السلاسل متشعبة أو مرتبطة بجذر R كما في المتماثرات الفينيلية من نمط



ونميز ثلاث حالات لارتباط R على السلسلة:

- Isotactic حيث تكون جميع المتبادلات في جهة واحدة بالنسبة للسلسلة.
- تناوب ارتباط منتظم للجذر R على طرفي السلسلة وتدعى syndiotactic .
- توزع عشوائي للجذر R على جانبي السلسلة وتدعى atactic .



2. المتماثرات غير المتجانسة

عندما تتشكل المتماثرات من أكثر من نوع واحد من المونوميرات تسمى عندها copolymers ، ومنها عدة أنواع كما في الشكل

Alternating copolymer



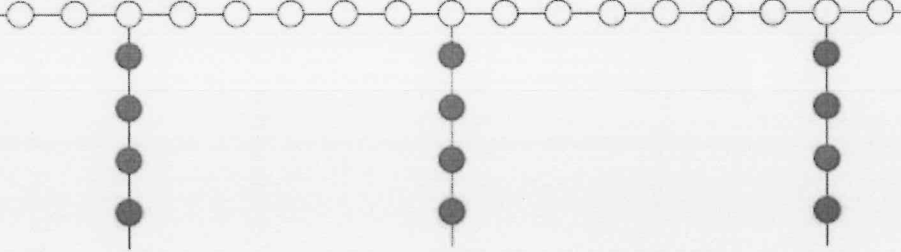
Random copolymer



Block copolymer



Graft copolymer

• حسب المنشأ:

1. طبيعية: المطاط (وحدة الإيزوبيرين هي التي يتم تكرارها) والسيللوز.
2. صناعية: جميع أنواع البلاستيك.
3. نصف صناعية: عبارة عن بوليمير طبيعي مضافاً إلى بعض التعديلات، مثال: مشتقات السيللوز (كاربوكسي ميثيل سيللوز CMC ، كاربوكسي إيثيل سيللوز CEC ، هيدروكسي إيثيل بروبيل سيللوز HEPC

✓ خواص المتماثرات:

تختلف خواص المتماثرات بحسب:

- وزنها الجزيئي.

• درجة التماثر.

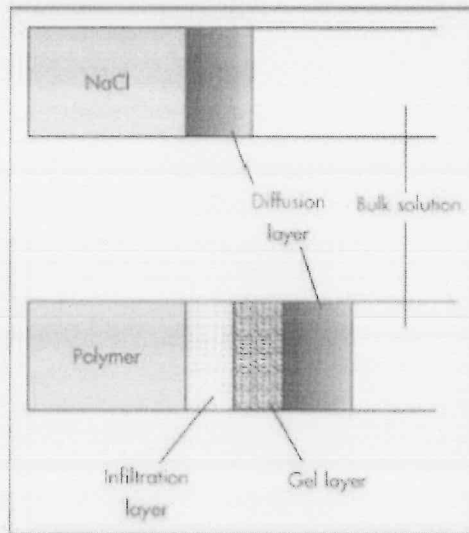
تحدد انحلالية المتماثرات تماماً كما تحدد انحلالية الجزيئات الأصغر حجماً، حيث تنحل المتماثرات القطبية في الماء، ويؤدي هذا الانحلال إلى زيادة لزوجة المحلول حتى بالتراكيز المنخفضة، كما تتميز المتماثرات بقدرتها على الإدمصاص على السطوح.

بينما تستعمل المتماثرات غير المنحلة أو قليلة الانحلال من أجل تشكيل ما يعرف بالفيلم الرقيق حيث تستعمل كمواد للتلبس لضبط تحرر المواد الدوائية وتستعمل لتحضير أغشية التحال الدموي أو الترشيح أو كمواد تغليف.

المتماثرات المنحلة بالماء-soluble polymers-Water

تعتمد سرعة انحلال المتماثر على وزنه الجزيئي، فكلما ازداد الوزن الجزيئي للمتماثر كلما ازدادت قوى الروابط بين سلسله، وبالتالي كلما كان انحلاله أصعب. كما أنه كلما ازدادت درجة تبلور المتماثر crystallinity كلما انخفضت سرعة الانحلال.

إلا أن انحلال المتماثرات ليس بنفس سهولة انحلال المواد البسيطة، حيث نلاحظ تشكل طبقتين إضافيتين حول المتماثرات هما طبقة الارتشاح infiltration layer وطبقة الهلام gel layer.



وبالتالي في حال تغليف الدواء باستعمال مادة متماثرة، فإن تحرر هذا الدواء يعتمد على عبور المادة الدوائية عبر كافة هذه الطبقات. وبالتالي فإن اختيار المتماثر الأمثل يعتمد على وزنه

الجزئي وبالتالي سرعة انحلاله ولزوجة الوسط الناتجة عن انحلاله، فمثلاً يؤدي استعمال متماثرات بطيئة الانحلال إلى إطالة زمن تحرر الدواء. كما يمكن انتقاء متماثرات ذات لزوجة مناسبة لتحضير المعلقات وتجنب ترسب المواد الدوائية الصلبة المتبعثرة.

تبدي المحاليل عالية التركيز من المتماثرات لزوجة مرتفعة جداً نظراً لتوضع سلاسل المتماثرات ببنية فراغية ثلاثية الأبعاد لتعطي جملة تعرف باسم الهلام. من أجل تشكل الهلامات لابد من تركيز حدي للتهدم $critical\ concentration\ of\ gelation$ حيث لا تتشكل الهلامات عند استعمال المتماثرات بتركيز أقل من هذا التركيز .

➤ استخدام المتماثرات في الصيدلة

تستخدم المتماثرات في الصيدلة :

• استخدام صيدلاني :

✓ استخدام خارجي:

تستخدم في مجال التعبئة والتغليف الصيدلي (كل العبوات البلاستيكية عبارة عن متماثرات) ، وكذلك في صناعة الكبسولات: حيث تكون الكبسولات مصنوعة من البوليمرات المدروسة بدقة وذو لزوجة محددة، وفي الأدوية مديدة التأثير فالمادة الدوائية ملبسة ببوليمرات تتحل تدريجياً ومن ثم يبقى تأثيرها في الجسم مدة أطول.

وكما تستخدم في التلبيس، وذلك من أجل:

1. الحماية من التخرب الخارجي.
2. حماية المعدة من الدواء.
3. حماية الدواء من التخرب في المعدة.
4. التحكم في مكان التأثير والانحلال (معوي، معدي)
5. إخفاء الطعم السيء.
6. وجود بعض الأدوية بشكل أملس يعود لوجود ظاهرة التلبيس

✓ استخدام داخلي:

يتم إضافة البوليمرات أحياناً إلى داخل الدواء لغايات معينة مثل:

- (1) لتحسين الانحلالية:
يتم إضافة البوليمير للمادة الدوائية (يكون انحلالها ضعيف مثلاً) فالبوليمير يعمل على تشكيل معقد مع المادة الدوائية، ويكون البوليمير بالشكل Amorphous مثال: لذي مركب إيتراكونازول وهو مضاد فطور قليل الانحلال جداً فعندما يتم تصنيع منه مضغوطات لا يوجد له تأثير دوائي.
فيتم إضافة 1 مل من المادة الدوائية والتي هي الإيتراكونازول إلى 1 مل من هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز (HPMC) وهو متماثراً نصف صناعي مشتق من السيللوز، مما يؤدي إلى تحسين انحلاليتها بمقدار 30%.
- (2) لتحسين الثباتية:
من الممكن أن يكون الدواء يتخرب بسرعة فإذا تمت إضافة البوليمير يؤدي إلى زيادة الثباتية أي التقليل من تخرب المادة الدوائية.
- (3) منع إعادة البلورة:
إن الشكل Amorphous يتحول إلى الشكل البلوري في أوساط المعدة الحامضية مما يؤدي إلى ضعف الانحلالية وزيادة ثباتية المادة لذلك نضيف بعض أنواع المتماثرات التي تمنع إعادة البلورة من الممكن أثناء التخزين أن يتحول الشكل Amorphous إلى شكل بلوري فبهذه الحالة نكون قد خسرنا الشكل الصيدلاني الذي نريده فالحل هو إضافة بعض البوليمرات التي تمنع إعادة البلورة.
- (4) تُستخدم كعوامل مُثخنة أو مُثبتة أو مُعلقة:
عامل مُثخن : Thickening Agent هي مواد ذوّابة في الماء عادة، تؤدي عند إضافتها إلى مزيج مائي إلى زيادة لزوجة هذا المزيج دون تغيير أساسي في خصائصه الأخرى.
عامل مثبت Stabilizer Agent.
حيث تدمص البوليميرات على سطح الجزيئات الصلبة المتبعثرة في المعلقات مما يؤدي إلى ثبات هذه الجمل الغرويدية
عامل مُعلق. Agent Suspending.

توضيح بسيط: يوجد لدينا أدوية اسمها معلقات مكتوب عليها رج جيداً قبل الاستعمال، المادة فيها تكون غير منحلة وإنما معلقة فإذا تُرِكَت مع الوقت تترسب فيتم إضافة مواد معينة تجعل المادة معلقة أي تصبح المادة متوزعة في المحلول ولا تترسب

• استخدام دوائي

تستعمل محاليل polyvinyl alcohol لتحضير الجل المستعمل لتطبيق المواد الدوائية على الجلد وتتميز بجفافها السريع بعد تطبيقها على الجلد تاركة طبقة رقيقة بلاستيكية plastic film مما يسمح بإطالة فترة تماس الدواء مع الجلد.

تستعمل الهلامات أيضاً كحوامل للصادات الحيوية مما يسمح بإطالة فترة تحرر المادة الدوائية، فمثلاً تستعمل هلامات الصادات الحيوية لعلاج التهاب الأذن الوسطى وهي أحد المناطق التي يصعب علاجها بالأشكال الصيدلانية التقليدية.

تستعمل العدسات اللاصقة المحبة للماء hydrophilic contact lenses المصنعة باستعمال poly(2-hydroxyethyl methacrylates) لتسمح بنفاذية الأكسجين. كما تستعمل هذه العدسات كمخزن للمواد الدوائية لتحررها على سطح القرنية. حيث تم تعديل صيغ القطرات العينية على مر السنوات الماضية بإضافة بعض المواد الرافعة للزوجة (المتماثرات) مثل hydroxypropylmethylcellulose, poly(vinyl alcohol) and silicones مما يسمح بإطالة الفعالية العلاجية.

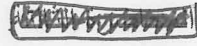
استعمال المتماثرات المائية كملينات hydrophilic polymers as bulk laxatives

تم الاستفادة من قابلية المواد السكرية والجزينات الضخمة الأخرى على امتصاص كميات كبيرة من الماء في الصناعة الدوائية. حيث تستعمل هذه الخاصية لتصنيع أدوية الإمساك وخافضات الشهية. لا بد من التأكد من ثلاث خواص رئيسية لدى تحضير أدوية الإمساك وهي:

- حجم الماء الذي يتم امتصاصه في مختلف الأوساط.
- لزوجة وقوام الهلام المتشكلة.
- قدرة الهلام المتشكلة على الاحتفاظ بالماء.

□ بشكل عام يفضل أن تكون المتماثرات المستعملة كملينات قادرة على الانتباج في الأجزاء الأخيرة من الأمعاء الدقيقة وفي الأمعاء الغليظة وأن لا يكون قادراً على الانتباج في المعدة والإثنى عشر أي أن تكون قادرة على الانتباج في الأوساط المعتدلة وليس في الأوساط الحامضية. فمثلاً بينت الدراسات التي أجريت في الزجاج in-vitro باستعمال العصارات المعوية أن حجم صمغ الخرنوب يزداد 5-10 مرات ويزداد حجم المتيل سليلوز 16-30 مرة بعد 24 ساعة.

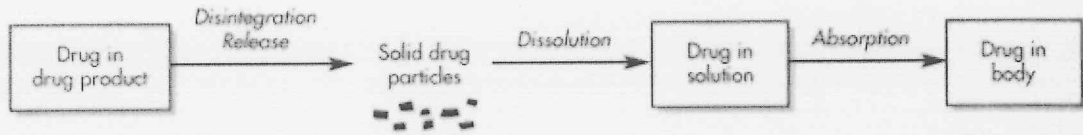
- وبينت الدراسات التي أجريت في الأوساط الحيوية in-vivo أن المتيل سليلوز والكاربوكسي متيل سليلوز تملك ميزتين بالمقارنة مع الصمغ الطبيعية، أحدها هي قدرة المتيل سليلوز على امتصاص كميات أكبر من الماء بالمقارنة مع الصمغ الطبيعية، كما أن الكاربوكسي متيل سليلوز تتوزع بشكل متجانس في كافة أنحاء الأمعاء.
- إن خاصية ادمصاص الجزيئات الضخمة على السطوح هي ما يفسر أن بعض المواد مثل حمض الهيالورونيك hyaluronic acid تعمل كمزلاقات حيوية في السوائل المفصلية. فعند الأشخاص السليمين صحياً تكون كمية 1.5 مل كافية لتحقيق خاصية الانزلاق، وفي الحالات المرضية تكون هذه الكمية غير متوفرة مما يؤدي إلى العديد من الاضطرابات الصحية، وتسعى الأبحاث إلى اصطناع هذه السوائل.
- بينما تكون هذه الخاصية غير مرغوبة في بعض الحالات الأخرى فمثلاً يدمص الأنسولين على العبوات الزجاجية وعلى الأوعية الحاوية على Polyvinyl chloride- وعلى أنابيب التسريب الوريدي. تتراوح نسبة ادمصاص بين 5 و 3.1 % عند إضافة 20 وحدة او 40 وحدة على التوالي إلى 500 مل من محلول متوازن الضغط الحلولي، أما أنابيب التسريب الوريدي البلاستيكية فتدمص 30 % من 20 وحدة المضافة أو 26 % من 40 وحدة المضافة، ويكون ادمصاص سريعاً لا يتجاوز 15 ثانية. ويعتبر إضافة الألبومين أحد الإجراءات الشائعة حالياً للوقاية من هذه الظاهرة، حيث يدمص الألبومين على السطوح الزجاجية أو البلاستيكية ويشكل سطحاً أكثر قطبية مما يخفف من ادمصاص الأنسولين.



فحص الانحلال في الزجاج

مقدمة

إن الهدف الأساسي سي من تناول الأشكال الصيدلانية هو إيصال المادة الدوائية بشكلها الفعال المؤثر إلى النسيج المستهدف بغية تحقيق التأثير العلاجي المنشود.



حتى يتمكن الدواء من الوصول إلى الدم يتوجب عليه اجتياز عدة مراحل أو خطوات، يتجلى أولها في التحرر من الشكل الصيدلاني والانحلال في وسط التطبيق.

فحص الانحلال : Dissolution test

هو فحص دستوري يتم *in vitro* يهدف إلى تحديد كمية المادة الدوائية المنحلة خلال الزمن أي ما يسمى معدل الانحلال. *Dissolution rate* ، ويستخدم لقياس سرعة تحرر المادة الفعالة من الشكل الصيدلاني، يمكن استعمال فحص التحرر والانحلال من أجل-

• مراقبة تجانس تحرر الدواء من طبخة إلى أخرى *Batch-to-batch drug release uniformity* :

• الثباتية (ثبات الدواء *Stability*) :

• نقل الإنتاج من مستوى مخبري إلى مستوى صناعي التغييرات ما بعد الموافقة-*Scale-up and post-approval changes SUPAC*) التغييرات على مستوى حجم الطبخة، الآلات *equipment* ، (*process*)

• التنبؤ بجودة أداء المنتج في العضوية الحية *Predicting in vivo performance* :

تتضمن عملية الذوبان انحلال المادة الدوائية على سطح الجسيمة الصلبة (سواء مضغوطة مثال أو أجزاءها) وبالتالي تشكيل طبقة من محلول مشبع حول الجسيمة تسمى الطبقة المشبعة أو الطبقة الراكدة، ومن ثم تنتشر المادة المنحلة من هذه الطبقة إلى باقي أجزاء المحل من التركيز الأعلى إلى التركيز الأدنى اعتماداً على قانون الانتشار البسيط) نحافظ على هذه العملية في الزجاج من خلال عملية التحريك المستمرة.

يحدد دستور الأدوية المادة الدوائية الشروط الخاصة بهذه المادة من ناحية فحص الانحلال، حيث يحدد ماهية الوسط بدقة كما يحدد زمن إجراء التجربة والنسبة المقبولة ضمن هذا الزمن.

يتم التعبير عن معدل الانحلال بواسطة حساب النسبة المئوية %Q وهي بالتعريف:

: %Q النسبة المئوية المنحلة من المادة الدوائية الموجودة في الشكل الصيدلاني ضمن وسط الانحلال
الدستوري وخلال زمن معين.

أهمية فحص الانحلال:

- تنفيذ فحوص الانحلال في كل مما يلي:
- التنبؤ بالفعالية العلاجية للدواء خلال مراحل تطوير و تصنيع الدواء و خلال دراسات الثباتية.
- ضمان جودة التصنيع من خلال ضمان التجانس بين التحضيرات المختلفة.
- ضمان التكافؤ الحيوي Bioequivalence بين الأدوية المختلفة.
- التنبؤ بالتوافر الحيوي داخل العضوية الحية. Bioavailability

شروط فحص الانحلال:

يتطلب فحص الانحلال توفر ما يلي::

1. جهاز الانحلال المستخدم: هناك عدة أنواع من جهاز الانحلال أهمها:
 - (1) نمط السلة الدوارة basket و يستخدم بشكل كبير للمضغوظات والكبسولات.
 - (2) نمط المجداف paddle و يستخدم للمضغوظات والكبسولات والمعلقات.
 - (3) نمط الاسطوانة المهتزة cylinder reciprocating و يستخدم للأشكال مديدة التحرر،
ويسمح بتعديل وسط الذوبان بسهولة دون تغيير الوسط نفسه - قد تصل الدراسة
لـ 12 ساعة.
 - (4) نمط cell through flow و يستخدم لأشكال قليلة الذوبانية.

Table Dissolution Apparatus		
Apparatus ^a	Name	Drug Product
Apparatus 1	Rotating basket	Tablets
Apparatus 2	Paddle	Tablets, capsules, modified drug products, suspensions
Apparatus 3	Reciprocating cylinder	Extended-release drug products
Apparatus 4	Flow cell	Drug products containing low-water-soluble drugs
Apparatus 5	Paddle over disk	Transdermal drug products
Apparatus 6	Cylinder	Transdermal drug products
Apparatus 7	Reciprocating disk	Extended-release drug products
Rotating bottle	(Non-USP-NF)	Extended-release drug products (beads)
Diffusion cell (Franz)	(Non-USP-NF)	Ointments, creams, transdermal drug products

2. وسط الانحلال: medium هو السائل الذي تنغمس فيه هي الأنماط السابقة و يحدده دستور الأدوية بحسب كل مادة دوائية و يكون هذا السائل ضمن وعاء ذو ساعات مختلفة قد تصل إلى أربعة لترات.
3. درجة الحرارة ° temperature (37) درجة مئوية عدا الأشكال الجلدية (32 درجة مئوية).
4. عدد دورات الجهاز في الدقيقة (RPM (minute per Round أي عدد دورات المجداف أو السلة مثلاً.
5. الزمن: Time مدة إجراء التجربة.

العوامل المؤثرة على معدل انحلال وتحرر المادة الدوائية في وسط الانحلال:

1. عوامل متعلقة بالمادة الدوائية:

- 1) مساحة السطح area surface حجم الأجزاء size particle وأبعادها: كلما كانت مساحة السطح أكبر (يزداد السطح مع تناقص أبعاد الأجزاء) كانت الانحلالية أكبر فكلما كان حجم الأجزاء صغيراً ازدادت الانحلالية ومثال ذلك الغريزوفولفين والنتروفورانتونين وهي أدوية ضعيفة الانحلالية وإن إنقاص حجم الأجزاء عبر تنعيمها من رتبة ملم إلى مكم سيحسن الانحلال بشكل كبير الأمر الذي سينعكس إيجاباً على معدل الذوبان، كما لوحظ ازدياد التوافر الحيوي للديجوكسين بنسبة 100 % بعد تنعيم أجزائه من 102مكم إلى 10مكم. كما تزداد الانحلالية بازدياد خشونة هذا السطح (الشكل)، أي كلما ابتعد السطح عن الانتظام.
- 2) تعدد الأشكال: polymorphism

تعدد الأشكال polymorphic: يشير هذا المصطلح إلى ترتيب جزيئة الدواء في أشكال وبنى بلورية متعددة.

- Amorphicity تكون المادة عديمة الشكل البلوري
- Solvate هو الشكل الذي تأخذه المادة بعد اندماجها مع محل معين أثناء التبلور وتسمى (hydrate) اذا كان المحل هو الماء
- solvate Desolvate هو الشكل الناتج بعد سحب المحل من الشكل المندمج للمادة الفعالة

النمط عديم الشكل البلوري هو الأكثر انحلالية وكلما اتجهت البلورات نحو الانتظام والتبلور تقل الانحلالية، فالنوفوبوسين وبالميتات الكلوامفينيكول يكونان غير فعالين عندما يعطيان بالشكل البلوري أما بالشكل غير البلوري يحدث امتصاص سريع من القناة الهضمية مع استجابة علاجية ممتازة.

وكذلك الأنسولين: أنسولين نصف مديد وهو الشكل غير البلوري بنسبة 30 % مع الأنسولين مطول التأثير وهو الشكل البلوري بنسبة 70 % فينتج الأنسولين المديد.. Latent

الأشكال اللامائية للمادة الفعالة anhydrate تنحل بشكل أسرع من الأشكال المائية لأنها أكثر نشاطاً من الناحية الترموديناميكية مثل بلاماءات الأمبيسيلين الذي سيكون ذو معدل ذوبان أكبر من الشكل ثلاثي المئات.

- (3) الصفات الكيميائية للمادة فالشبيه يحل الشبيه (أي المادة الكارهة للماء تحتاج محل قطبي.)
 (4) الشكل الملحي: تختلف سرعة انحلال المركب الملحي عن سرعة انحلال المركب الحر، فالأملاح الصودية والبوتاسية للحموض العضوية الضعيفة وأملاح الكلور هيدرات للأسس العضوية الضعيفة تذوب بسرعة أكبر من الحموض أو الأسس المقابلة لها وبالنتيجة يحدث إشباع أسرع لطبقة الانتشار المحيطة بالجسم المذاب وبالتالي انتشار أسرع للدواء إلى مكان الامتصاص ومثال ذلك تشكيل ملح التيوفلين مع الايتلين دي أمين (الأمينوفيلين) والذي يمتاز بانحلالية في الماء أكبر بمقدار خمسة أضعاف.

2. صياغة الشكل الصيدلاني:

- (1) نوع الشكل الصيدلاني : كبسول ، مضغوطات (كبسول < مضغوطات.....)
 (2) السواغات: طبيعة الممدد فمثال اذا كانت المادة الدوائية محبة للماء وكذلك الممدد فيحصل تنافس على مواقع الانحلال وإشباع للوسط المحل بسرعة وتقل بالتالي انحلالية المادة الفعالة، وكذلك المزلقات والتي جميعها عبارة عن مواد كارهة للماء، إذا وجدت بنسبة زائدة تشكل طبقة تمنع انحلال المادة الدوائية.
 (3) طريقة تحضير الشكل الصيدلاني.(طريقة التحضير، قوة الضغط، التداخل مع السواغات.)

3. الوسط:

- (1) حجم الوسط يحدده دستور الأدوية وقد يصل إلى 4 لتير في حالة المواد قليلة الذوبان (يجب أن يكون كبيراً كي يحدث تجديد دائم لطبقة الإشباع حول المضغوطة – على الأقل 3مرات من الحجم اللازم للوصول إلى التركيز الإشباعي..)
 (1) PH أيضا يحدده الدستور وعادة PH التشرذ هو الذي يحقق الانحلالية.
 (2) المحلات المساعدة solvents-co مثل الكحول كما قد نضيف عوامل فعالة على السطح أو أنزيمات.
 4. درجة الحرارة: كلما كانت درجة الحرارة أعلى كانت الانحلالية أكبر.
 5. الجهاز المستخدم: فالسلة مثلاً يخضع فيها الشكل الصيدلاني لتيارات من كل الجهات وهذا يسبب سرعة في الانحلال بينما لا يخضع نفس الشكل الصيدلاني لتيارات في حالة المجداف.

6. الهدروديناميك:

- RPM كلما كانت سرعة دوران الجهاز أكبر كانت الانحلالية أعلى.
- شكل الوعاء فمن العوامل المساعدة على الانحلال عدم وجود زوايا في الوعاء والتي من شأنها إعاقة التيارات الحركية.
- توضع الشكل الصيدلاني

➤ أوساط فحص الانحلال:

يمكن استعمال أحد الأوساط التالية لإتمام فحص الانحلال وفقاً للشكل الصيدلاني المفحوص:

1. الماء.
2. حمض كلور الماء الممدد.
3. محاليل الوقاءات ذات درجات الحموضة بين 2.1 و 5.7
4. الأوساط المشابهة للمعدة أو الأمعاء (مع أو بدون إنزيمات).
5. العوامل الفعالة على السطح (مع أو بدون حموض أو وقاءات)

➤ شروط العمل:

قبل البدء بإجراء فحص الانحلال لابد من التحقق من معايرة الجهاز Calibration كمايلي:

- (1) تاريخ التحقق من صلاحية الجهاز.
- (2) مستوى الماء في الحمام المائي.
- (3) درجة حرارة الحمام المائي و الأوعية.
- (4) المسافة بين الجهاز و قعر الأوعية.
- (5) سرعة الدوران ، عدد الدورات في الدقيقة (rpm)
- (6) مكان وضع العينة.
- (7) نظام الاعتيان الآلي.
- (8) دراسة انحلالية عينات معيارية Standard Samples ، حيث يجب أن يكون مخطط الانحلال Dissolution Profile مقبولاً و أن تكون الكميات المتحررة مع الزمن مشابهة للكميات النظرية.

➤ أهمية الأوساط المشابهة للأوساط الحيوية

تُعطى دراسات الانحلال التي تُجرى في الأوساط المشابهة للأوساط الحيوية فكرة دقيقة عن حركية الدواء بالمقارنة مع تلك الدراسات التي تُجرى في الأوساط التي تعتمد فقط على تغيير درجة الحموضة بين الوسطين المعدي و المعوي.

لذا اهتم العديد من الباحثين في إيجاد أوساط معدية و معوية تشبه الأوساط الحيوية في حالتها مع و بدون طعام و وضعوا العديد من الاحتمالات من أجل دراسة انحلالية و خواص مجموعات كثيرة من الأدوية تشمل كافة الزمر الدوائية بما فيها الأدوية القلوية ضعيفة الانحلال و الأدوية المحبة للدم.

تفيد فحوص الانحلال التي تُجرى في مثل هذه الأوساط في إيجاد صيغ دوائية جديدة و دراسة تأثير الطعام على انحلالية و توافر هذه الأدوية عند إعطائها عن طريق الفم و بالتالي يمكن تحديد الجرعة الدقيقة لمثل هذه الأدوية و إجراء دراسات التكافؤ الحيوي بين مختلف الصيغ الدوائية.

➤ الأوساط المشابهة للأوساط الحيوية المقترحة من قبل بعض الباحثين

تعتبر الأمعاء الوسط الذي يُمتص فيه الدواء .و يعتبر الوسط المعوي الخالي من الطعام مناسباً لامتناس الأودية قليلة الانحلال ذات الخواص الحمضية الخفيفة و ذات الخواص المنحلة بالدم.

و قد وضعت الدكتورة D.Jennifer Dressman و زملاؤها من جامعة J.W.Goethe University, Germany سنة 1992 صيغتين لوسطين مشابهين للأمعاء مع و بدون الطعام.

❖ الوسط المشابه للأمعاء بدون طعام

Fasted State Simulated Intestinal Fluid (FaSSIF)

يبين الجدول التالي تركيب و حجم الوسط المشابه للأمعاء في حالة الصيام.

المادة	الكمية
Sodium taurocholate	3 mM
Lecithin	0.75 mM
NaOH (pellets)	0.174 g
NaH ₂ PO ₄ .H ₂ O	1.977 g
NaCl	3.093 g
Purified water qs.	500 mL

➤ تحضير محلول وقاء: FaSSIF

يُحل 1.74 غرام من حبيبات ماءات الصوديوم مع 19.77 غرام من فوسفات الصوديوم الهيدروجينية أحادية الماء NaH₂PO₄.H₂O أو 19.17 غرام من فوسفات الصوديوم الهيدروجينية اللامائية NaH₂PO₄ مع 30.93 غرام من كلوريد الصوديوم في 5 لتر من الماء

المقطر. ويتم ضبط درجة الحموضة على القيمة 6.5 باستعمال محلول نظامي من ماءات الصوديوم أو حمض كلور الماء.

➤ تحضير وسط FaSSIF الكامل:

يُحل 3.3 غرام من Sodium taurocholate في 500 مل من محلول الوقاء، يتم بعدها إضافة 11.8 مل من مستحلب يحوي على 100 مغ/مل ليسيتين في المتيلين كلوريد. يوصى باستعمال 500 مل من وسط FaSSIF في كل فحص انحلالية.

❖ الوسط المشابه للأمعاء مع طعام

Fed State Simulated Intestinal Fluid (FeSSIF)

يبين الجدول التالي تركيب و حجم الوسط المشابه للأمعاء في حالة الطعام

المادة	الكمية
Sodium taurocholate	15 mM
Lecithin	3.75 mM
NaOH (pellets)	4.04 g
Glacial Acetic Acid	8.65 g
NaCl	11.874 g
Purified water qs.	1000 mL

➤ تحضير محلول وقاء: FeSSIF

يُحل 20.2 غرام من حبيبات ماءات الصوديوم مع 43.25 غرام من حمض الخل الثلجي و 59.37 غرام من كلوريد الصوديوم في 5 ليتر من الماء المقطر. ثم تُضبط درجة الحموضة على القيمة 5 باستعمال محلول نظامي من ماءات الصوديوم أو حمض كلور الماء.

➤ تحضير وسط FeSSIF الكامل:

يُحل 16.5 غرام من Sodium taurocholate في 500 مل من محلول الوقاء، يتم بعدها إضافة 59.08 مل من مستحلب يحوي على 100 مغ/مل ليسيتين في المتيلين كلوريد. يوصى باستعمال 1000 مل من وسط FeSSIF في كل فحص انحلالية.

➤ الخواص الفيزيائية و الكيميائية لوسطي FaSSIF و: FeSSIF

سمحت الأوساط المشابهة للأوساط الحيوية بالتنبؤ بحركية الدواء في العضوية الحية إلى حد كبير. و على الرغم من أن هذه الأوساط مثل FaSSIF و FeSSIF لا تشابه تماماً الوسط المعوي للإنسان، إلا أنها تماثلها إلى حد كبير في بعض المعايير كدرجة الحموضة و الضغط الحلولي و التوتر السطحي و القدرة على حل الدواء فهي تعطي فكرة جديدة عن تحرر الدواء في الوسط المعوي، حيث يبين الجدول الخواص الفيزيوكيميائية للأوساط المشابهة للأمعاء بحالتي الطعام و الصيام. لذلك تضاعف استعمال هذه الأوساط في دراسات الانحلال في الزجاج عشر مرات خلال السنوات العشر الأخيرة.

الجدول: الخواص الفيزيوكيميائية لوسطي FaSSIF و. FeSSIF

FeSSIF	FaSSIF	الخواص الفيزيوكيميائية
47.4±0.3	53±0.4	التوتر السطحي (mN/m)
670±9	270±3	الضغط الحلولي (mOsmol/kg)
1.01484±0.00015	1.00693±0.00004	الكثافة (mg/cm ³)
5.00	6.5	درجة الحموضة

الأوساط المقترحة من قبل: D.Vertzoni

الأوساط المشابهة للمعدة:

تعتبر المعدة مكان العبور الأول للدواء في الطريق الهضمي. حيث يتم فيها التحرر المباشر لبعض الأشكال الدوائية التي تتفتت في المعدة، مما يسمح للمادة الفعالة بالانحلال قبل وصولها إلى موقع امتصاصها في الأمعاء الدقيقة. تبلغ درجة حموضة المعيدة بدون طعام 1-3، لذلك تعتبر المعدة الخالية من الطعام الوسط الأكثر ملائمة لانحلال الأدوية القلوية ضعيفة الانحلال. اقترح الباحث Vertzoni سنة 1997 وسط مشابه للمعدة الفارغة Fasted State Simulated Gastric Fluid (FaSSGF) يضاف إلى مقدار كأس من الماء يُشرب عادة لبلع حبة الدواء.

الجدول: الوسط المشابه للمعدة بدون طعام FaSSGF

Sodium taurocholate 537.7	mμ80
Lecithin 677.92	mμ20
Pepsin	0.1 mg/ml
NaH ₂ PO ₄ .H ₂ O	1.977 g
NaCl	34.2 mM
HCl qs.	pH= 1.6

يُعطى هذا الوسط فكرة عن المعدة الخالية من الطعام لذلك كان لابد من التفكير بإضافة بعض المواد الغذائية إلى هذا الوسط للتعبير عن المعدة الممتلئة بالطعام. يُضاف الحليب كامل الدسم 3.5 % المعالج حرارياً UHT إلى الوسط السابق ليعطي فكرة مناسبة عن المعدة الممتلئة بالطعام لأن محتواه من السكريات/بروتينات/دسم تشابه إلى حد كبير محتويات المعدة بعد تناول الطعام.

تم اقتراح ثلاثة أطوار (الطور المتقدم، الطور المتوسط، الطور المتأخر) تعبر عن اختلاف محتويات المعدة خلال 200 دقيقة بعد تناول الطعام.

الجدول: الوسط المشابه للمعدة مع طعام FeSSGF

التركيب	الطور المتقدم	الطور المتوسط	الطور المتأخر
Sodium chloride (mM)	148	237.02	122.6
Acetic acid (mM)	-	17.12	
Sodium acetate (Mm)	-	29.75	
Ortho-phosphoric acid (mM)	-		5.5
Sodium dihydrogen phosphate (mM)	-		32
Milk/buffer	1:0	1:1	1:3
Hydrochloric acid/Sodium hydroxide qs.	pH 6.4	pH 5	pH 3

يعتبر الطور المتوسط أكثر تعبيراً عن شروط المعدة الممتلئة بالطعام لذلك نادراً ما يُستعمل الوسطين المتقدم و المتأخر في الدراسات المختلفة بل يُكتفى باستعمال الطور المتوسط كوسط مشابه للمعدة الممتلئة بالطعام. Fed State Simulated Gastric Fluid (FeSSGF).

الخواص الفيزيائية و الكيميائية لوسطي FaSSGF و: FeSSGF

إن الأوساط المقترحة FaSSGF و FeSSGF لا تشابه تماماً الوسط المعدي للإنسان، إلا أنها تماثلها إلى حد كبير في بعض المعايير كدرجة الحموضة و الضغط الحلولي و التوتر السطحي، حيث يبين الجدول الخواص الفيزيوكيميائية للأوساط المشابهة للمعدة بحالتي الطعام و الصيام.

الجدول: الخواص الفيزيوكيميائية لوسطي FaSSGF و. FeSSGF

الخواص الفيزيوكيميائية	FaSSGF	FeSSGF الطور المتقدم	FeSSGF الطور المتوسط	FeSSGF الطور المتأخر
التوتر السطحي (mN/m)	42.6	49.7±0.3	52.3±0.35	58.1±0.2
الضغط الحلوي (mOsmol/kg)	120.7±2.5	559	400	300
درجة الحموضة	1.6	6.4	5	3
قوة الوقاء (mmol/L/pH)	-	21.33	25	25

الأوساط المشابهة للأمعاء المعدلة:

تم تطوير الأوساط التي وضعتها الدكتورة D.Dressman سنة 1992 لتصبح أكثر مشابهة للوسط المعوي في حالتي مع و بدون طعام. سمي الوسط المعوي الجديد الخالي من الطعام FaSSIF-V2 بحيث تم استبدال الوقاء الفوسفاتي بوقاء حمض التفاح.

الجدول: الوسط المعدل المشابه للأمعاء بدون طعام FaSSIF-V2

Sodium taurocholate	3 mM
Lecithin	0.2 mM
Maleic acid	19.12 mM
NaOH	34.8 mM
CaCl ₂	68.62 Mm

أم

أما الوسط المعوي المليء بالطعام فقد أُعطي اسم FeSSIF-V2 وكما في حالة الوسط المعدي فقد صمم الوسط المعوي ليعطي فكرة واضحة عن تغيرات درجة الحموضة و الضغط الحلوي و المحتوى من الصفراء خلال تناول الطعام.

يحتوي طور FeSSIF-V2 على كميات قليلة من الصفراء بالمقارنة مع طور FeSSIF ، بينما تم تعويض ذلك بإضافة كميات من نواتج هضم الطعام التي تتضمن السكريات الأحادية و الحموض الدسمة الحرة و التي تساهم في زيادة انحلالية المركبات الدوائية ضعيفة الانحلال.

الجدول: الوسط المعدل المشابه للأمعاء مع طعام FeSSIF-V2

الطور النهائي الطور المتأخر الطور المتوسط الطور المتقدم التركيب

التركيب	الطور المتقدم	الطور المتوسط	الطور المتأخر	الطور النهائي
Sodium taurocholate (mM)	10	7.5	4.5	10
Lecithin (mM)	3	2	0.5	2
Glyceryl monooleate (mM)	6.5	5	1	5
Sodium oleate (mM)	40	30	0.8	0.8
Maleic acid (mM)	28.6	44	58.09	55.02
Sodium hydroxide (mM)	52.5	65.3	72	81.65
Sodium chloride (mM)	145.2	122.8	51	125.5

كما أكد D.Vertzoni على أنه من أجل الحصول على توقع دقيق لانحلالية المواد الدوائية في العضوية الحية يجب عدم الاكتفاء بتحضير وسط حيوي جيد بل يجب أيضاً تحديد الحجم المستعمل منه بدقة، و يبين الجدول الحجم الواجب استعماله لدى إجراء فحص الانحلال في الأوساط المشابهة للمعدة و الأمعاء.

الجدول: الحجم المستعمل من كل وسط خلال فحص الانحلال.

الوسط المستعمل	الحجم (مل)
FaSSGF	300
FeSSGF	500 أو أكثر
FaSSIF-V ₂	200
FeSSIF-V ₂	1000

الخواص الفيزيائية و الكيميائية لوسطي FaSSIF-V₂ و: FeSSIF-V₂

يلخص الجدول التالي مجموعة الخواص الفيزيوكيميائية للأوساط المشابهة للأمعاء المعدلة

الجدول: الخواص الفيزيوكيميائية لوسطي FaSSIF-V₂ و. (12) FeSSIF-V₂

الخواص الفيزيوكيميائية	FaSSIF-V ₂	FeSSIF-V ₂ الطور المتقدم	FeSSIF-V ₂ الطور المتوسط	FeSSIF-V ₂ الطور المتأخر	FeSSIF-V ₂ الطور النهائي
التوتر السطحي (mN/m)	45.3	30.1±0.2	32.7±0.5	46.0±0.2	40.5±0.2
الضغط الحلوي (mOsmol/kg)	180±10	400±10	390±10	240±10	390±10
درجة الحموضة	6.5	6.5	5.8	5.4	5.8
قوة الوقاء (mmol/L/pH)	10	25	25	15	25