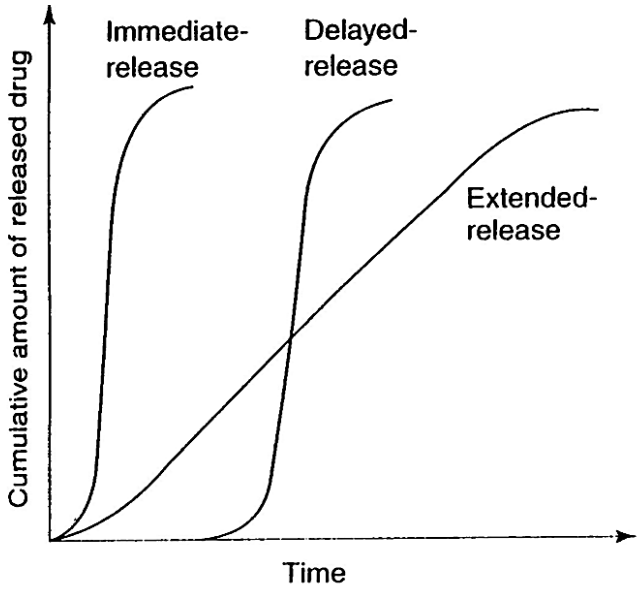
الأشكال الصيدلانية معدلة التحرر (1)
modified release dosage formes



صيدلة فيزيائية

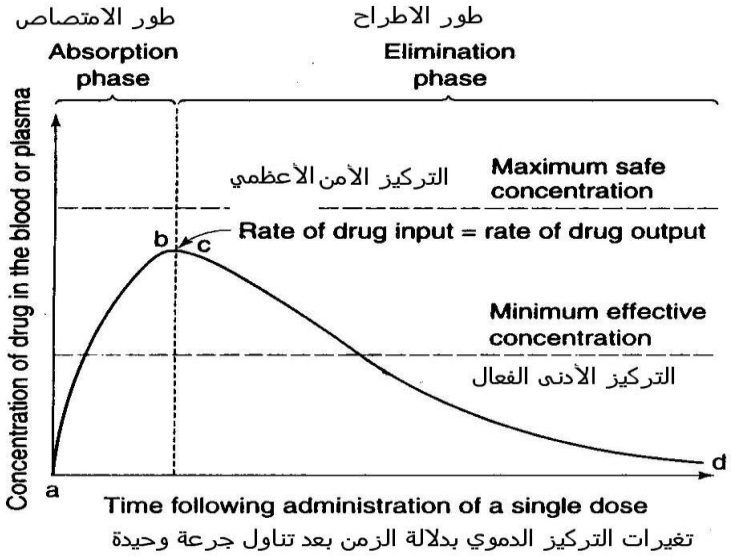
د. أمين سويد

العناوين الرئيسية

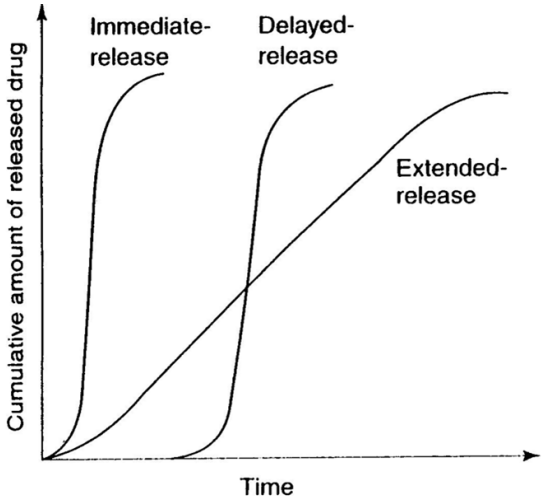
- تعريف الأشكال الصيدلانية معدلة التحرر
- الأشكال الصيدلانية ذات التحرر المسرع
- الأشكال الصيدلانية ذات التحرر المؤجل
- الأشكال الصيدلانية مطولة التأثير
- إطالة تأثير الأشكال الصيدلانية الفموية

أولاً : تعريف الأشكال الصيدلانية معدلة التحرر

- تستعمل هذه الأشكال الصيدلانية في المعالجة لتحسين تأثير الأدوية
- الأشكال التقليدية ذوبانها يحدث مباشرة، باستثناء المضغوطات الفوارة والمضغوطات الملبسة تلبيساً معوياً
- ذوبان المادة الفعالة في الأشكال التقليدية غير معدل فلا يعتمد تحرر المادة الفعالة بشكل كبير على السواغات المستعملة في صياغته بل يعتمد على صفاتها الأساسية الفيزيوكيميائية



تغيرات التركيز الدموي بدلالة الزمن بعد تناول جرعة وحيدة



- يمكن تعديل تحرر المادة الفعالة عن طريق :

✓ إذابتها بسرعة فائقة في المعدة

✓ حماية مخاطية المعدة من التأثيرات المخرشة لبعض الأدوية

✓ إذابتها في الأمعاء لحماية الشكل من تأثيرات الأوساط التي سيمر بها قبل مكان التأثير

✓ إذابتها في جزء معين من الأنبوب الهضمي بهدف معالجة موضعية أو لاختيار مكان الامتصاص النموذجي للمادة الفعالة

✓ إطالة زمن امتصاص مكونات الدواء لإطالة تأثيره وذلك بإبطاء تحرر المادة الفعالة

- يتم تعديل تحرر المادة الفعالة من الأشكال الصيدلانية باستعمال تقنيات خاصة في التحضير أو استعمال سواغات تسمح بإنقاص سرعة ذوبان المادة الفعالة في الجسم

- نميز ثلاثة أنواع مختلفة من الأشكال معدلة التحرر :

1- الأشكال الصيدلانية ذات التحرر المسرع accelerated release dosage forms

2- الأشكال الصيدلانية ذات التحرر المؤجل delayed release dosage forms (enteric coated tablets)

3- الأشكال الصيدلانية مطولة التأثير prolonged action dosage forms وتشمل الأشكال ذات التحرر المتكرر (repeat release) والأشكال ذات التحرر المديد extended release (أو ذات التحرر المستديم sustained release) والأشكال ذات التحرر المضبوط controlled release

ثانياً : الأشكال الصيدلانية ذات التحرر المسرع

- هي أشكال صيدلانية تحرر موادها الفعالة أسرع و امتصاصها أسرع من الأشكال الصيدلانية التقليدية والتي تحوي نفس الجرعة من المادة الفعالة

- يتم تناولها بعد إذابتها أو بعثرتها في كأس من الماء و نميز نوعين لها :

1- حثيرات أو مساحيق أو مضعوطات فوارة ذوابة أو مبعثرة في الماء

- درست سابقاً بشكل واف

2- الأشكال الصيدلانية الصلبة الحديثة (ليوكس Lyocs)

- تحضر بتقنية التجفيف بالتثليج freeze drying (التجفيد lyophilisation)
- هذه الأشكال الحديثة عبارة عن مساحيق صلبة مساميتها مرتفعة تحوي مادة فعالة ذوابة أو غير ذوابة في الماء موزعة ضمن حامل مناسب من المواد المساعدة
- تكسب المادة الفعالة مواصفات فيزيائية تجعلها تتبعثر أو تذوب في الماء مباشرة
- تستخدم لتحضير محاليل أو معلقات من المواد الفعالة والمواد المساعدة
- يوضع مستحضر المادة الفعالة في جهاز التجفيد بدرجة حرارة منخفضة وضغط منخفض
- نحصل بالنتيجة على مستحضرات صلبة مسامية تتفتت بسرعة في الماء
- توضع المستحضرات في كأس من الماء لبعثرتها أو إذابتها ثم تتناول بطريقة تناول المضغوطات الفوارة

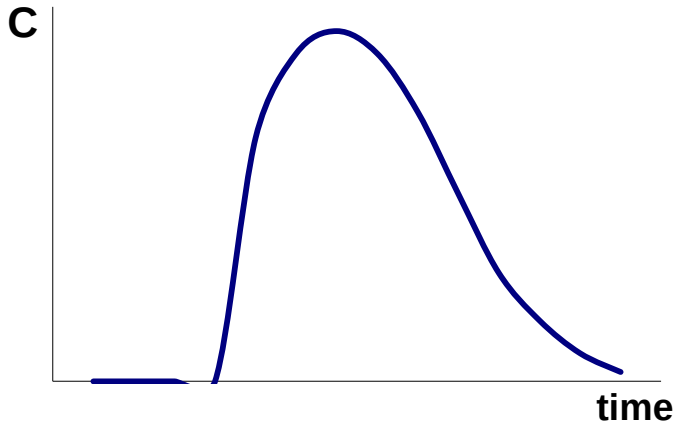
- تناول المواد الفعالة على شكل محلول يساعد على :

✓ زيادة سرعة امتصاصها ويختصر الزمن اللازم لتحول المضغوطة المتناولة إلى محلول كما يحدث في المضغوطات التقليدية

✓ يمكن أن يتجنب التهييج أو التخريش الناتج عن بعض المواد الفعالة كالأسبرين أو كلور البوتاسيوم

ثالثاً : الأشكال الصيدلانية ذات التحرر المؤجل

- لها فعل علاجي مماثل للأشكال التقليدية لكن التأثير لا يبدأ إلا بعد فترة كمون طويلة نسبياً
- يتأخر ذوبان المواد الفعالة في الجهاز الهضمي بفضل تلبيس خاص يدعى التلبيس المعوي
- يستخدم لتحقيق هذه التقنية بوليمرات مولدة للأفلام المعوية التي لا تذوب في المعدة بل تذوب في الأمعاء
- مثال هذه الأشكال المضغوطات والكبسولات والحثيرات المقاومة لعصارة المعدة



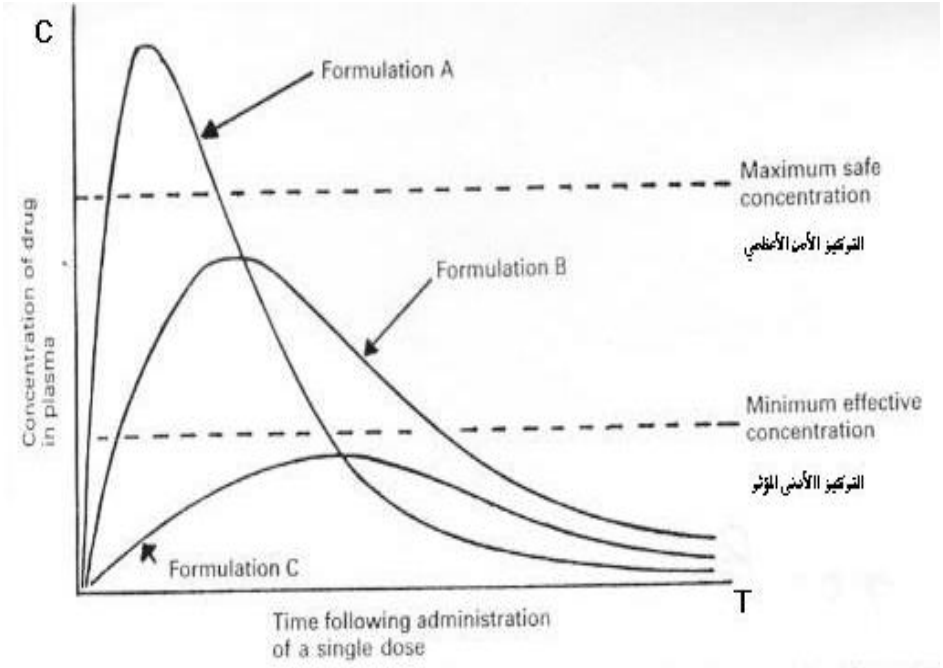
رابعاً : الأشكال الصيدلانية مطولة التأثير

❑ مفهوم الجرعة مطولة التأثير

- عدد قليل من المواد الفعالة يكون زمن تأثيرها طويلاً مثل الديجيتالين والتيروكسين
- معظم الأدوية المستعملة تتمتع بزمن تأثير قصير نسبياً يمتد لعدة ساعات فقط
- تختلف مدة تأثير الأدوية حسب زمن نصف عمرها الحيوي biological half life

وهو الزمن الضروري لكي ينقص تركيز المادة الفعالة في الدم إلى النصف

- كلما كان نصف العمر الحيوي للمادة الفعالة قصير كلما نقصت مدة تأثيرها
- للمحافظة على تركيز المادة الفعالة ضمن المجال المؤثر مدة زمنية مقبولة يجب تكرار تناول جرعات متتالية بفواصل زمنية قصيرة
- تحديد زمن تناول الدواء بدقة صعب جداً فأخذ جرعات دوائية متباعدة لا تسمح بالمحافظة على التركيز العلاجي المؤثر وأخذ جرعات متقاربة جداً يمكن أن يسبب ظهور تأثيرات جانبية غير مرغوبة عند المريض



- هدف الأشكال الصيدلانية مطولة التأثير هو المحافظة لفترة زمنية طويلة على تركيز فعال وثابت للمادة الفعالة ضمن العضوية بحيث يكون أعلى من عتبة التأثير وأخفض من التركيز السمي

- من الأمثلة على استخدام الأشكال الصيدلانية مطولة التأثير :

✓ تحرير المادة الفعالة بكميات صغيرة ومستمرة مما يمكن السيطرة على النوبة الليلية المرافقة للصرع كما يمكن التحكم بوجع الرأس الناتج عن الشقيقة عند الاستيقاظ

✓ استعمال المضادات الحيوية مطولة التأثير تعطي مستويات فعالة من المادة في الدم ضد العوامل الإنتانية حتى خلال النوم

❑ **ميزات الأشكال الصيدلانية مطولة التأثير**

✓ تجنب التناول المتكرر للدواء

✓ فعالية ثابتة للمادة الفعالة وبالتالي إعطاء الفوائد العلاجية المنتظرة

- ✓ الاقتصاد بالدواء من أجل الحصول على أفضل مفعول
- ✓ تخفيض الحوادث الناجمة عن التأثيرات الجانبية والأخطاء المرتكبة من قبل المريض بسبب عدم احترام وقت تناول الدواء

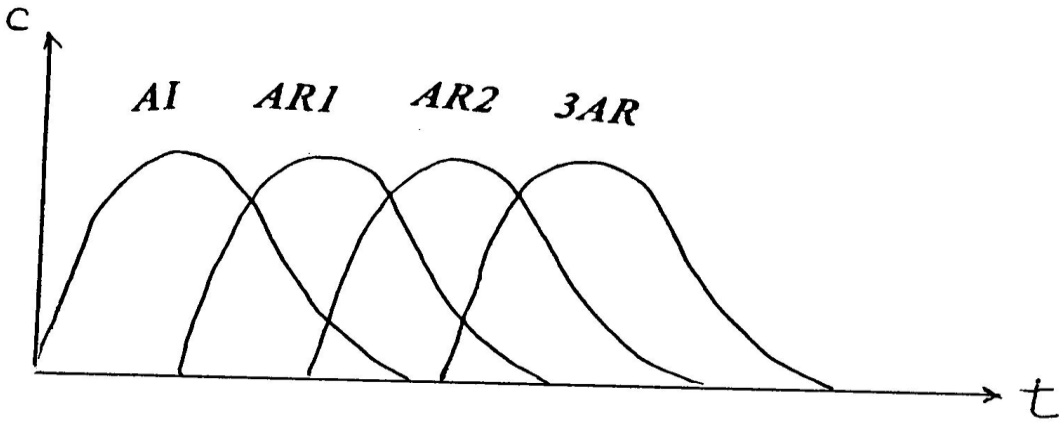
❑ **مساوئ الأشكال الصيدلانية مطولة التأثير**

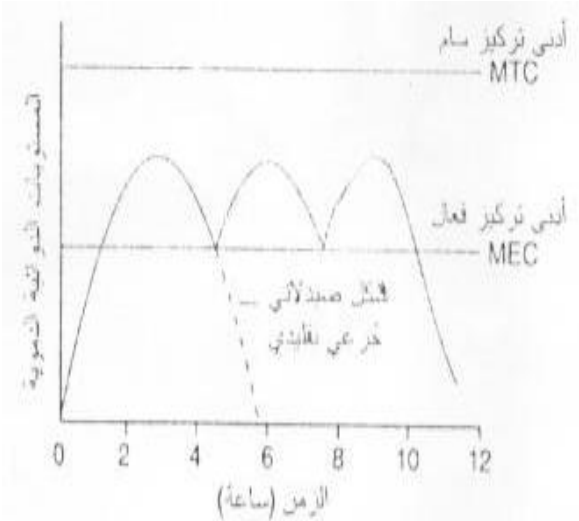
- ✓ عند سوء التصميم يمكن أن لا يحرر الشكل الصيدلاني كامل محتواه من المادة الفعالة أو يحررها بشكل سريع مخالف لما هو منتظر فتظهر عندها الآثار السمية للمادة الفعالة
- ✓ أغلى ثمناً من الكميات المعادلة للدواء والمعطى في جرعات مجزأة بأشكال صيدلانية تقليدية بسبب نفقات تطوير هذا الشكل ومراقبة سرعة تحرر مواده الفعالة خاصة أنه يحتوي على تركيز أعلى من التركيز المؤثر فيمكن أن يكون له تأثير سمي

❑ **أنواع الأشكال الصيدلانية مطولة التأثير**

1- الأشكال الصيدلانية ذات التحرر المتكرر (أو التأثير المتعدد multiple action)

- تحتوي عدة وحدات ملبسة مجموعة مع بعضها ضمن شكل واحد (مضغوطات أو محافظ) وكل وحدة تحرر محتواها خلال فترة زمنية محددة
- تتجلى مساوئ هذه الأشكال بتوالي التراكيز المرتفعة والمنخفضة للمادة الفعالة في الدم وهذا يمكن أن يؤدي إلى ظهور تأثيرات جانبية غير مرغوبة عند المريض



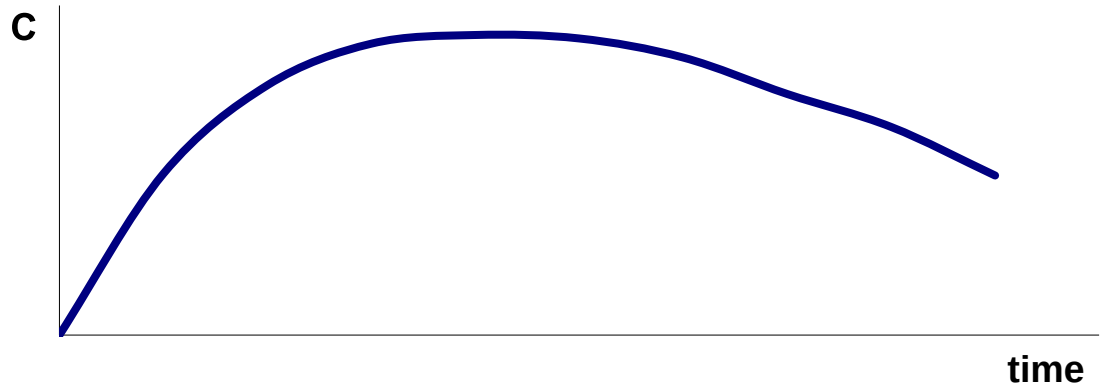


$AP = AI+AR_1+AR_2+AR_3$ حيث: AP= المادة الفعالة الكلية في الشكل الصيدلاني

AI الجرعة الهجومية، $AR_1+AR_2+AR_3$ الفعل المتكرر الأول والثاني والثالث

2- الأشكال الصيدلانية ذات التحرر المديد أو المستديم

- عبارة عن مضغوطات القالب matrix، أو حثيرات شبه كروية spheroids ملبسة بفلم مطيل للتأثير (EC، Eudragit RL،Eudragit RS) التي سيتم التحدث عنها لاحقاً



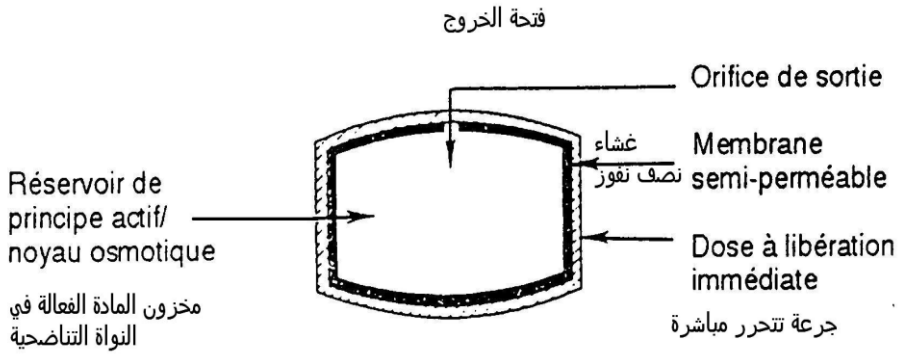
3- الأشكال الصيدلانية ذات التحرر المضبوط

- يتم التحكم بالعلاج بشكل فعلي ودقيق سواء كان من الناحية الزمانية أو المكانية أو كليهما
- الهدف منها للحفاظ على تركيز الدواء بشكل ثابت في النسيج المطلوب مثل البلاسما الدموية أو الخلايا السرطانية

- تمثل أنظمة التحرر من الرتبة صفر وتشمل أنظمة توضع الدواء في الموقع الفعال

- من أمثلتها نظام أوروس OROS ويدعى أيضاً المضخة التناضحية الفموية oral osmotic pump

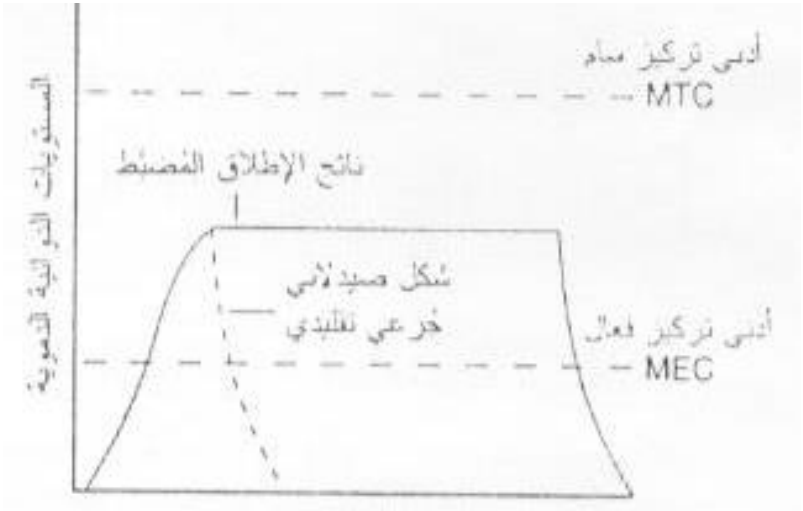
POMPE OSMOTIQUE OROS®



- يتكون هذا الشكل من مضغوطات ملبسة بغلاف نصف نفوذ يسمح بدخول السائل الهضمي باتجاه النواة من خلال التلبيس

- يخرج محلول المادة الفعالة من فتحة قطرها 0.4 مم محدثة بأشعة الليزر محددة الأبعاد بدقة للسيطرة على كمية المادة الفعالة المتحررة

- يعطي هذا النظام تركيزاً دموياً ثابتاً ومستقراً من المادة الفعالة يعتمد على تساوي سرعة دخول المادة الفعالة إلى الدوران (امتصاص) وسرعة خروجها (استقلاب، إطراح)



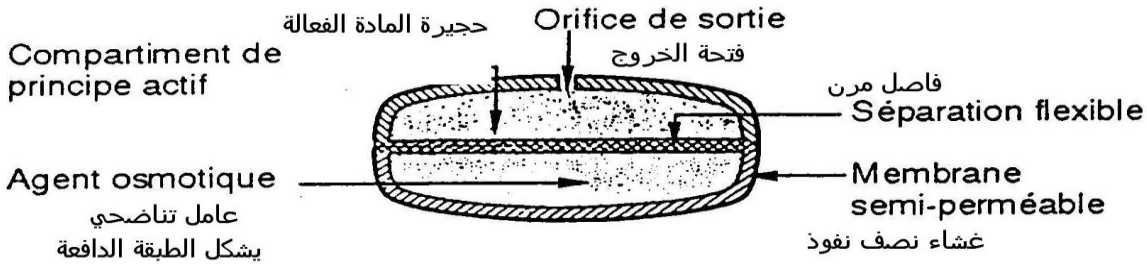
- يمكن أن يتكون لب المضغوطة من طبقتين تحوي أحداهما المادة الفعالة وتحوي الطبقة الأخرى على عامل تناضحي بلمري polymeric osmotic agent وتدعى الطبقة الدافعة
- يسمى النظام في هذه الحالة نظام 'push-pull' OROS
- يعمل النظام على مبدأ الضغط الحلولي osmotic pressure حيث ينفذ السائل المعدي بعد تناول المضغوطة عبر الغشاء نصف النفوذ ويصل إلى لب المضغوطة مما يؤدي إلى إذابة المادة الفعالة أو تعليقها
- عند زيادة الضغط في الطبقة التناضحية فإنه يدفع المحلول الدوائي خارجاً من خلال

الفتحة المتواجدة على سطح المضغوطة

- لا تستعمل هذه المضغوطات إلا في حالات الضرورة القصوى التي تتطلب ثبات التركيز الدموي كما في حالة خافضات الضغط الشرياني

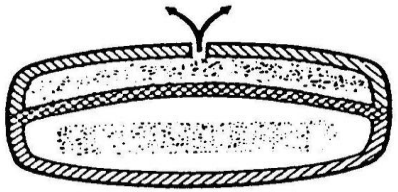
- من الأمثلة لهذه الأشكال الصيدلانية مستحضر procardia XL و Glucotrol XL

SYSTEME OROS "push-pull"



SYSTEME OROS push-pull EN ACTION

نظام أوروس أثناء العمل



خامساً : إطالة تأثير الأشكال الصيدلانية الفموية

- يتم إطالة تأثير الأشكال الصيدلانية الصلبة إما بادمصاص المادة الفعالة على راتنجيات مبادلة للشوارد أو بحجزها ضمن قالب خامل أو باستعمال تلبيس مناسب أو بالتمحفظ الدقيق

1- إطالة التأثير باستخدام الراتنجيات مبادلة للشوارد exchange resins ions

- تقضي هذه التقنية تطبيق مواد فعالة ذات وظيفة حمضية أو قلوية مع راتنجيات مبادلة للشوارد فيؤدي ذلك إلى ارتباط كيميائي بين الراتنج مبادل الشوارد والمادة الفعالة
- الأدوية القلوية مثل القلويدات يمكن أن تستعمل مع راتنجيات شرجبية ذات مجموعات كربوكسيلية أو سلفونية مشكلة بذلك راتنجات resinates
- الأدوية الحمضية مثل الباربيتوريات يمكن أن تثبت بوساطة راتنجيات شارسبية ذات مجموعات أمينية من أجل تشكيل راتنجات resinates
- هذه الراتنجات تحرر موادها الفعالة ضمن المعدة أو الأمعاء بحسب الشكل التالي :

مبدأ تحضير الشكل الصيدلاني	الدواء ضمن الشكل الصيدلاني	المعدة HCl	الأمعاء NaCl
راتنج حمضي + دواء قلوي	ملح للراتنج (راتنجات الدواء)	راتنج حمضي + كلوريدرات الدواء	راتنج صودي + كلوريدرات الدواء
راتنج قلوي + دواء حمضي	ملح للراتنج (راتنجات الدواء)	كلوريدرات الراتنج + دواء حمضي	كلوريدرات الراتنج + ملح صودي للدواء

- إن تحضير الأدوية المدمصة على راتنجيات يستدعي بشكل رئيسي معالجة الراتنج المنعم بمحلول مائي للمادة الفعالة وتجفيفها في الهواء بعيداً عن التلوث أو في فرن بحرارة معتدلة
- المادة الحاصلة يمكن أن توضع ضمن محافظ أو تضغط على شكل مضغوطات

❑ العوامل المؤثرة على سرعة تحرر المادة الفعالة

آ- أبعاد أجزاء الراتنج

- إن سرعة تحرر المادة الفعالة تزداد بتناقص أبعاد أجزاء الراتنج نتيجة زيادة السطح النوعي للتبادل بين الراتنج ووسط الذوبان

ب- درجة تشعب الراتنج

- كلما زاد تشعب الراتنج نقصت سرعة تحرر الدواء منه بسبب زيادة سطح التبادل والإدمصاص بين المادة الفعالة و الراتنج وهذا يؤدي إلى زيادة الروابط الكيميائية

جـ- طبيعة الراتنج

- استعمال راتنج كاربوكسيلي مع الإفدرين يحرر بسهولة الدواء في الوسط المعدي الحمضي
- استخدام راتنج سلفوني مع الإفدرين، حيث قدرة التبادل هنا لا تتعلق بدرجة حموضة الوسط، يسمح بالحصول على تحرر منتظم للمادة الفعالة إثناء مرورها عبر الأنبوب الهضمي
- استعمال مادة دوائية بشكل صيدلاني يحتوي على مزيج مشترك من نوعي الراتنج (راتنج كاربوكسيلي + راتنج سلفوني) يسمح بإعطاء تأثير مباشر للمادة الدوائية بمساعدة الراتنج الكاربوكسيلي الذي يحرر الجزء الأكبر من أساسه ضمن المعدة وتأثير متأخر سببه تحرير تدريجي للمادة الفعالة المرتبطة بمساعدة الراتنج السلفوني

د- وجود كمية من الراتنج حرة تزيد عما يلزم للتفاعل مع الدواء

- نستطيع أيضاً إنقاص سرعة تحرر الدواء القلوي المرتبط براتنج شارجبي بإضافة نسبة من الراتنج على شكل حمض (أي غير مرتبط مع الدواء القلوي)
- التأثير المؤجل بهذه الطريقة يعزى إلى عمل التنافس ما بين الشكلين للراتنج تجاه الشوارد المختارة من ضمن الأنبوب الهضمي والتي تتوضع بشكل مفضل على الصيغة التي تحمل هيدروجيناً من الراتنج المشبع بالمادة الفعالة
- المحضرات المستعملة حالياً بالمعالجة تستعمل بشكل رئيسي الراتنج الشرجبي مع القلويدات والأمفيتامين والإفدرين والنتائج الحاصلة باستعمال راتنجية شارسبية تكون أقل تشجيعاً من سابقتها ومع ذلك فهناك محضرات جيدة قد حضرت منها للباربيتوريات

2- إطالة التأثير بحجز المادة الدوائية ضمن قالب خامل

- مبدأ هذه التقنية تحضير مضغوطات تحوي المادة الفعالة ممزوجة مع سواغات خاملة غير

ذوابة أو قليلة الذوبان في السوائل الهضمية

- تكون المادة الفعالة في هذا الشكل محجوزة ضمن مسامات القالب الخامل و قنيواته
- يحضر ببعثرة المادة الفعالة ضمن السواغ وضغطها أو بتلبيسها بالسواغ ثم ضغطها فيتشكل القالب الحاوي على قنيوات دقيقة جداً تحبس ضمنها المواد الفعالة
- يبطىء القالب سرعة تحرر المادة الفعالة في وسط الذوبان
- مثال المستحضرات الصيدلانية المحضرة بهذه التقنية Gradumet لشركة Abott ومستحضر procanbid لشركة Parke-davis
- عملية تحرير المواد الفعالة لخارج القالب يمكن أن تصنف في ثلاثة أطوار :

1- دخول السائل الهضمي ضمن قنيوات القالب

2- ذوبان المواد الفعالة ضمن السائل الممتص

3- انتشار محلول المادة الفعالة من ضمن القالب باتجاه المحيط إلى وسط الذوبان

- سرعة تحرر المادة الفعالة يمكن أن يخضع لقانون Noyes and Whitney

$V=K\,(Cm - C)A / ML$ حيث :

V سرعة تحرر المادة الفعالة في السائل الهضمي، A الكمية الكلية للمادة الفعالة

M كمية القالب دون المادة الفعالة، L طول القنيوات ضمن القالب

Cm ذوبان المادة الفعالة في الوسط المذيب (التركيز الأعظمي الممكن إذابته)

C تركيز المادة الفعالة في السائل الموجود ضمن القالب

K ثابتة تتعلق بالسواغ المستعمل وقدرته على تشكيل قنيوات

- من أجل إطالة التأثير حسب القانون يكفي التأثير في العوامل التالية :

✓ زيادة الوزن M أي كمية السواغ الخامل المستعملة بالنسبة لكمية المادة الفعالة A الثابتة وهذا غير ممكن دائماً وخاصة عندما تكون كمية المادة الفعالة المستعملة كبيرة

✓ إنقاص قيمة Cm – C وذلك باستعمال مواد فعالة قليلة الذوبان

- ✓ إنقاص قيمة الثابت K ذلك باستعمال مواد تعطي عامل انتشار قيمته أقل ما يمكن، ويشكل قنيوات قليلة جداً وهذه القنيوات هي التي تتدخل في عملية نفوذ السائل الهضمي إلى المادة الفعالة وتذيبها ثم تنقلها إلى الوسط خارج المضغوطة

- يمكن تطبيق قانون Higuchi على تحرر المادة الفعالة من القالب الخامل

$$Q = (D.\ P / T)\ .\ Cs(2A - Cs)\ t$$

Q كمية المادة الفعالة المتحررة بالزمن t من واحدة السطوح (سرعة التحرر)

D عامل انتشار المادة الفعالة في الوسط، P مسامية القالب، T تعرج القنيوات ضمن القالب

Cs ذوبان المادة الفعالة في الوسط، A تركيز المادة الفعالة في المضغوطة

- من أجل إطالة التأثير حسب القانون يجب التأثير في :

- ✓ المسامية P وتعرج القنيوات T أي زيادة الضغط المطبق أثناء تحضير المضغوطات لأن الضغط المرتفع ينقص من المسامية ويزيد من تعرج القنيوات في بنية المضغوطة

وهذا ما يؤدي لنقص تحرر المادة الفعالة

- ✓ نقص تركيز المادة الفعالة في المضغوطة يؤخر تحررها، ويجري ذلك بالمحافظة على الجرعة الدوائية المطلوبة وزيادة كمية المادة الخاملة أي إنقاص قيمة A