الأشكال الصيدلانية 3

د. منتصر مسلماني

السلام عليكم ورحمة اللّه وبركاته

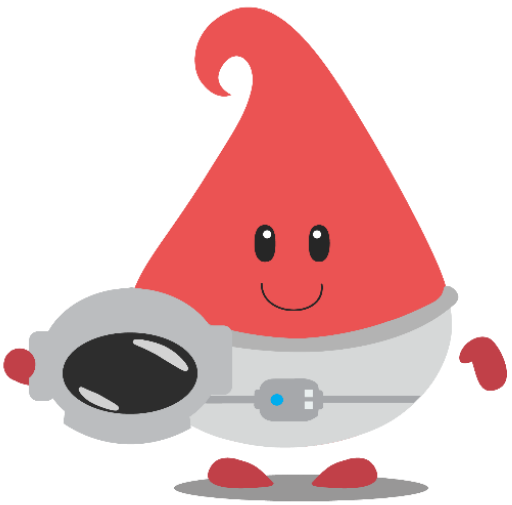
نقدم لكم المحاضرة الـ13 من مادة الملازمة

علماً أنه هذه المحاضرة عبارة عن شق الصيدلانيات من امتحان الملازمة والتي تهمنا في امتحان الملازمة والامتحان الوطني الموحد

راجين من المولى عزّوجلّ التوفيق لنا ولكم

فهرس المحتويات

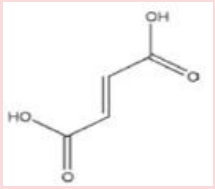
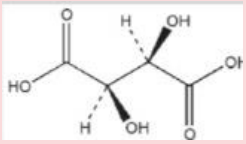
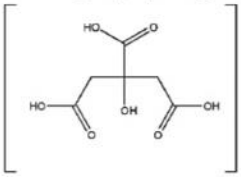
الفقرة	الصفحة
المضغوطات الفوارة	2
خطوات تحضير المضغوطات	4
التلبيس السكري	11



المضغوطات الفوارة

تحدثنا في المحاضرة السابقة عن المضغوطات الفوارة وسنتوسع في الزوج الفوار

فهي تحوي على زوج فوار (حمض-أساس) يتفاعلان عند إضافة الماء مطلقين غاز CO_2 مما يكسب هذا النوع العديد من المزايا

	اسم الحمض	الصيغة	الإنحلال في الماء	إمتصاص الرطوبة	الطعم	إيجابيات أخرى	سلبيات أخرى
الحموض المستخدمة في الزوج الفوار	حمض الفوماريك أو ملحه الصوديومي	$C_4H_4O_4$ 	✗ ضعيف الانحلال	✗	غير مقبول	له قدرة مزلقة	له فعل مسهل
	حمض البور	ثلاثي الماء H_3BO_3 أحادي الماء HBO_2	✓ لكنه بطيء الانحلال	✓	غير مقبول	له قدرة مزلقة	سام داخليا لذلك يستخدم في المستحضرات الخارجية
	حمض الطرطير	$C_4H_6O_6$ 	✓	✗	قابض	يستعمل بالمشاركة مع حمض الليمون	
	حمض الليمون أحادي الماء	$C_6H_8O_7.H_2O$ 	✓	✗ يمتص الرطوبة بشكل بسيط	حامضي	يستعمل أحاددي الماء في الحثيرات الفوارة بينما يستعمل اللامائي في المضغوطات الفوارة	

الأس المستخدمة في النوع الفوار	اسم الأساس	الصيغة	الإنحلال في الماء	إمتصاص الرطوبة	الطعم	إيجابيات أخرى
	كربونات الصوديوم	C4H4O4	✓	✓	طعم قلوي شديد	سعرها منخفض فورانها جيد
	بيكربونات الصوديوم	ثلاثي الماء H3BO3 أحادي الماء HBO2	✓	✓	قلوي	هي الأكثر استخداماً فورانها جيد سعرها مناسب ثباتها جيد أثناء الحفظ
	بيكربونات البوتاسيوم	C4H6O6	✓	✓	قلوي خفيف	يستعمل خاصة عندما تكون بيكربونات الصوديوم مضاد استطباب مثل حالة ارتفاع الضغط الشرياني

هل يمكن استعمال طريقة التحثير الرطب لتحضير المستحضرات الفوارة؟

- يمكن استخدام طريقة التحثير الرطب لكل من الحمض والأساس ولكن بشكل منفصل
- كما يمكن استخدام طريقة التحثير بالسوائل اللامائية (أو قليلة الماء)

سؤال: ما هو الفرق بين بيكربونات الصوديوم وبيكربونات البوتاسيوم ؟

- أملاح الصوديوم كلها ترفع الضغط لذلك نستبدلها بأملاح البوتاسيوم عند مرضى الضغط.
- أملاح البوتاسيوم طعمها غير متقبل (طعمها مر) .

سؤال: ما مساوئ المضغوطات الفوارة ذات الأملاح البوتاسية ؟!

- المشكلة بأملاح البوتاسيوم هو طعمها المر.

سؤال: ما هي طرق تحضير المضغوطات الفوارة ؟!

- الضغط المباشر
- التحثير الجاف
- التحثير الرطب اللامائي
- التحثير الرطب المائي المنفصل (تحثير الشق القلوي بمفرده، وتحثير الشق الحمضي بمفرده؛ ثم يتم الجمع بينهم ثم الضغط).

خطوات تحضير المضغوطات

تحضير الصيغة القابلة للضغط ← ضغط الصيغة والحصول على المضغوطات ← تلبيس المضغوطات

أولاً: تحضير الصيغة القابلة للضغط

التحثير الرطب Wet Granulation

1. مزج مكونات الطور الداخلي
2. إضافة سائل تحثير مناسب إلى المزيج (ماء - كحول - ماء + كحول - هلامة نشاء ..إلخ)
3. عجن الصيغة وتحثيرها باستخدام محترة آلية أو يدوياً باستخدام المناخل
4. تجفيف الحثيرات في السرير الهوائي أو في الفرن حتى الوصول إلى الرطوبة المطلوبة
5. مجانسة أبعاد الحثيرات عن طريق استخدام المناخل الدستورية مرقمة من 0 حتى 9 و يتناسب قطر المنخل عكساً مع الرقم.
6. إضافة الطور الخارجي والمزج جيداً
7. ضغط الصيغة

سؤال: ما هي مكونات الطور الخارجي؟

-1 نصف كمية المادة المفككة.

-2 العامل الممدد

ملاحظة: التجفيف اذا كان سائل التحثير مائي نحتاج لدرجة حرارة عالية لفترة زمنية طويلة مثلاً بدرجة حرارة 60◈ يتراوح الزمن من 15-30 min، أما اذا كان سائل التحثير لا مائي فإنه يحتاج لوقت أقل وحرارة أقل.

كيف يتم التأكد من أن الحثيرات قد جفت بشكل تام ؟!

هناك طريقتان لحساب الرطوبة المتبقية:

- الترميد
- كارل فيشر: اذا كانت المادة حساسة للحرارة.

وبما أننا نريد التأكد من جفاف الحثيرات وليس قياس محتوى الرطوبة فإنه : " ثبات وزن الحثيرات بقياسين متتاليين هذا يعني أن الحثيرات قد تم جفافها " و ذلك باستخدام ميزان حراري يتم استخدامه بالمعامل.

لماذا نلجأ للتحثير بشكل أساسي ولا نضغط فورياً ؟

1. الحصول على مضغوطات ذات مواصفات قياسية أفضل .
2. 2.منع انفصال المساحيق عن بعضها تبعاً لكثافتها أو وزنها النوعي.
3. القوة المطبقة على الحثيرات أقل من تلك المطبقة على المساحيق لأن سطحها النوعي أصغر وبالتالي الحصول على مضغوطات بمواصفات قياسية أفضل.
4. ضمان تجانس توزع المادة الدوائية بشكل أفضل في الحثيرات منه في المساحيق.

التحثير الجاف Dry Granulation

- مزج مكونات الطور الداخلي
- ضغط هذه المكونات ومن ثم إعادة طحن المضغوطات الناتجة باستخدام مطحنة غير ناعمة للحصول على حثيرات جافة
- نخل الحثيرات الناتجة بهدف مجانسة أبعادها
- إضافة مكونات الطور الخارجي وضغط الصيغة ضغطاً نهائياً

الضغط المباشر Direct Compression

- مزج مكونات الطور الداخلي والحاوية على سواغ خاص للضغط المباشر
- ضغط الصيغة مباشرة
- تصلح للمواد الدوائية التي تبدي بنيتها البلورية قابلية جيدة للانضغاط مثل **(للحفظ):** - Sodium Chloride Potassium Chloride - Ammonium Chloride Sodium Stearate - Zinc Sulphate

سؤال :متى نلجأ الى طريقة الضغط المباشر ؟!

- في حالتين أولاً إذا كانت المادة الدوائية ذات بنية بلورية قابلة للضغط،
- ثانياً أحسّن من مواصفات المادة الفعالة بجعلها قابلة للضغط المباشر بإضافة سواغات الضغط المباشر.

ملاحظة : المواد بالضغط المباشر و التحثير الجاف تستخدم جافة، لا يوجد سائل تحثير.

سؤال: تحضر مستحضرات كبريتات الزنك بطريقة:

- الضغط المباشر ✔
- التحثير الرطب
- التحثير الجاف
- السرير الهوائي
- التعليل : لأنها بنية بلورية قابلة للضغط المباشر.

التحثير بالتفتيت: يتم مزج كل مكونات الصيغة وتسخينها وتحت تأثير الحرارة يخرج ماء التبلور ويذيب العامل الرابط (سكروز، PVP،PEG) وتحصل عملية تكتل المساحيق

أهم سواغات الضغط المباشر:

1. ludipress

- يستخدم بشكله الجاف
- يتألف من:
- a_lactose monohydrate (ممدد +محسن انسيابية) 93٪
- Kollidon 30 (رابط) 3.5٪

  له أسماء أخرى مثل PVP،

  Polyvinylpyrrolidone ، Povidon
- Kollidon cl (مفكك) 3.5٪

  له أسماء أخرى مثل Polyvinylpyrrolidone cl، PVP CL.

ملاحظة: يجب التفريق بين kollidon و collodion

Collodion هو رباعي نترات السيللوز مع الإيتر و يضاف إليه أحياناً زيت الخروع لتسهيل عملية المد و يضاف إليه الكافور لتحليل المنطقة، يستعمل ك محلول لعلاج الثآليل و مسامير اللحم.

2. Avicel: سيللوز فائق التبلور

- مادة رابطة وممددة ومفككة بنفس الوقت
- يتألف من MCC (micro crystalline cellulose) السيللوز دقيق التبلور
- له العديد من الأنواع تختلف عن بعضها بكل من نسبة الرطوبة و أبعاد الجزيئات.

Avicel ph**101** - Avicel ph**102** - Avicel ph**103**
Avicel ph **105** - Avicel ph **112** - Avicel ph **113**
Avicel ph **200** - Avicel ph **301** - Avicel ph **302**

- غالباً ما يتم استخدام Avicel ph**101** - Avicel ph **102** للضغط المباشر.
- يمتاز هذا السواغ بقدرة ربط ممتازة، وانسيابية عالية، وقدرة على تفكيك المضغوطة بسرعة

3. Lactose

- له عدة أنواع:
- Spray dried Lacoste (لاكتوز مجفف بالإرذاذ)
- Micro crystalline lactose (لاكتوز دقيق التبلور)
- Fast flow lactose (لاكتوز سريع الانسياب)

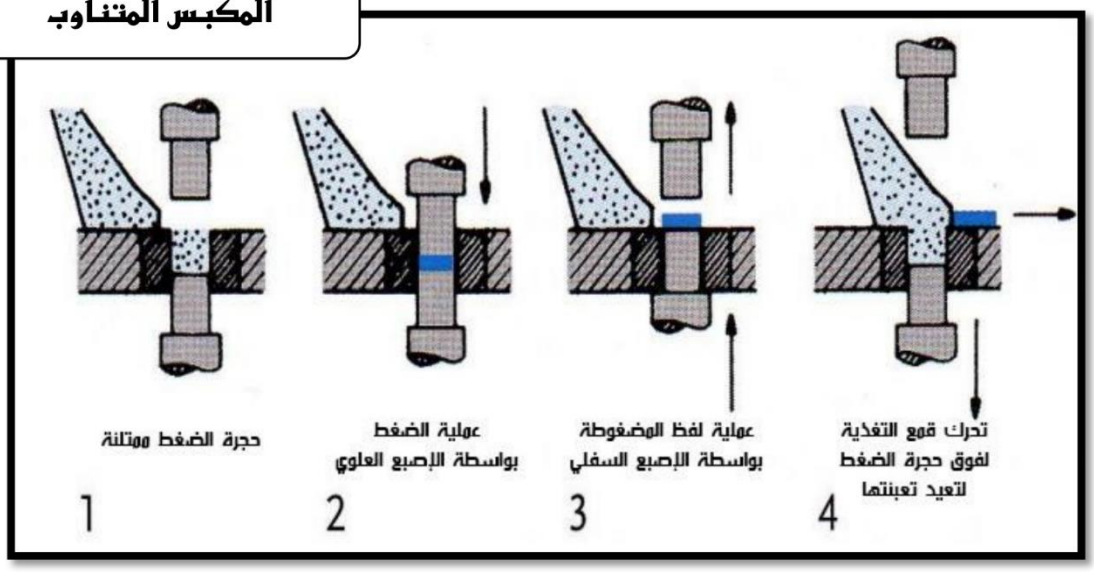
ملاحظة: fast flow lactose : يستخدم كمادة مزلقة أيضاً، يساعد في عملية انسياب المساحيق أثناء عملية الضغط.

ثانياً: ضغط الصيغة والحصول على المضغوطات

يتم ضغط الصيغة الناتجة باستخدام أحد نوعين من المكابس:

	المكبس المتناوب	المكبس الدوار
عدد وحدات الضغط (حجرة الضغط + اصبعا الضغط العلوي والسفلي)	يتألف من حجرة ضغط واحدة واصبع علوي وآخر سفلي	يتألف من عدد من وحدات الضغط(قد يتجاوز 50 وحدة ضغط)
المسؤول عن عملية الضغط	الاصبع العلوي	الاصبع العلوي
المسؤول عن عملية لفظ المضغوطة الناتجة	الاصبع السفلي	الاصبع السفلي
آلية تعبئة حجرة الضغط	يتحرك قمع التغذية بعد عملية لفظ المضغوطة إلى فوق حجرة الضغط ليعيد تعبئتها ثم يتراجع لتتم عملية الضغط	تتحرك حجرة الضغط الأولى مع أصابعها إلى أسفل قمع التغذية لتتم تعبئتها ثم تتحرك مع أصابعها لتتم عملية الضغط ومن ثم لفظ المضغوطة، وفي هذه الأثناء تتحرك حجرة الضغط الثانية إلى أسفل قمع التغذية لتتم تعبئتها وهكذا
القدرة الانتاجية	منخفضة	مرتفعة

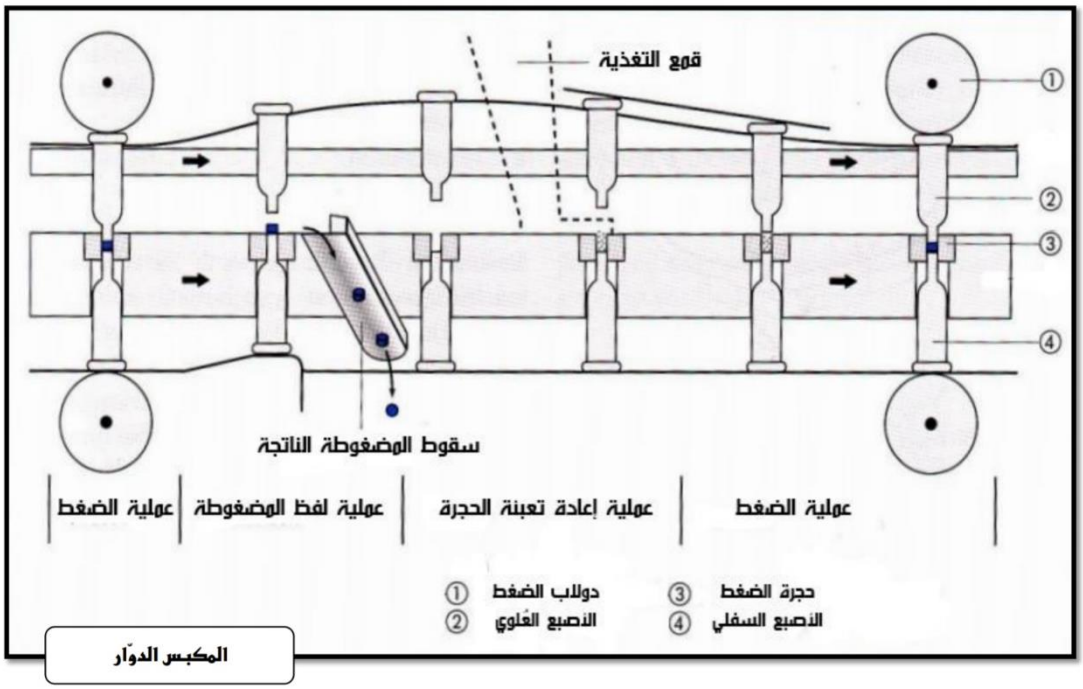
المكبس المتناوب



المكبس المتناوب يتألف من قاعدة و رأس و حجرة الضغط.

يتألف عمل المكبس المتناوب من أربع مراحل متناوبة: تعبئة، ضغط، ارتفاع حجرة الضغط للأعلى، اللفظ.

نضيف مواد مزلقة إما دهنية شحمية أو جافة كارهة للماء، وظيفتها منع احتكاك الأجزاء الداخلية مع بعضها البعض و تمنع التصاق هذه الأجزاء مع السطوح الداخلية لقمع التغذية و حجرة الضغط.



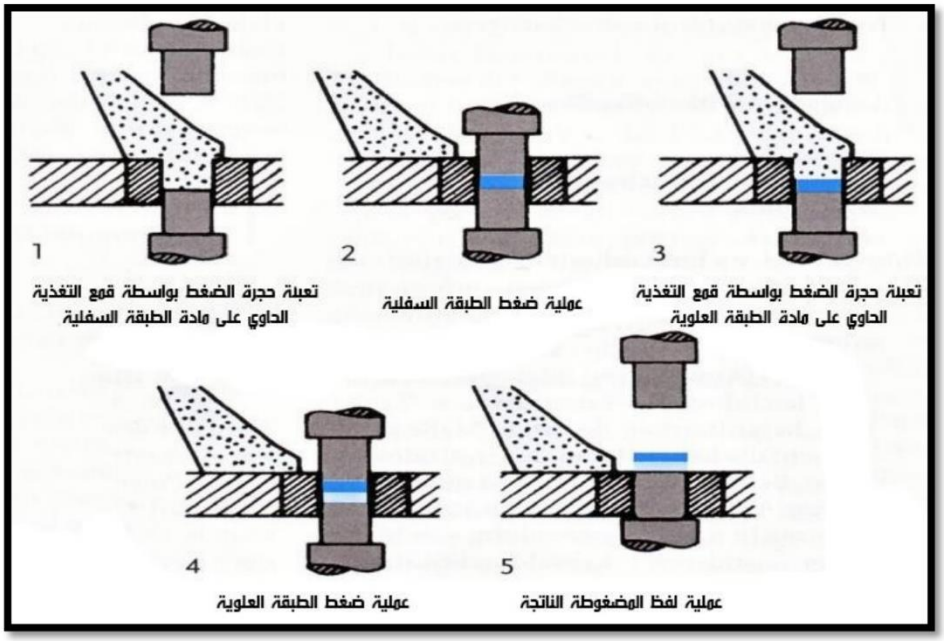
المكبس الدوّار

يتألف من حجرة تغذية و اسطوانتين.

القدرة الإنتاجية للمكبس الدوار أعلى بكثير من قدرة المكبس المتناوب على المستوى الصناعي.

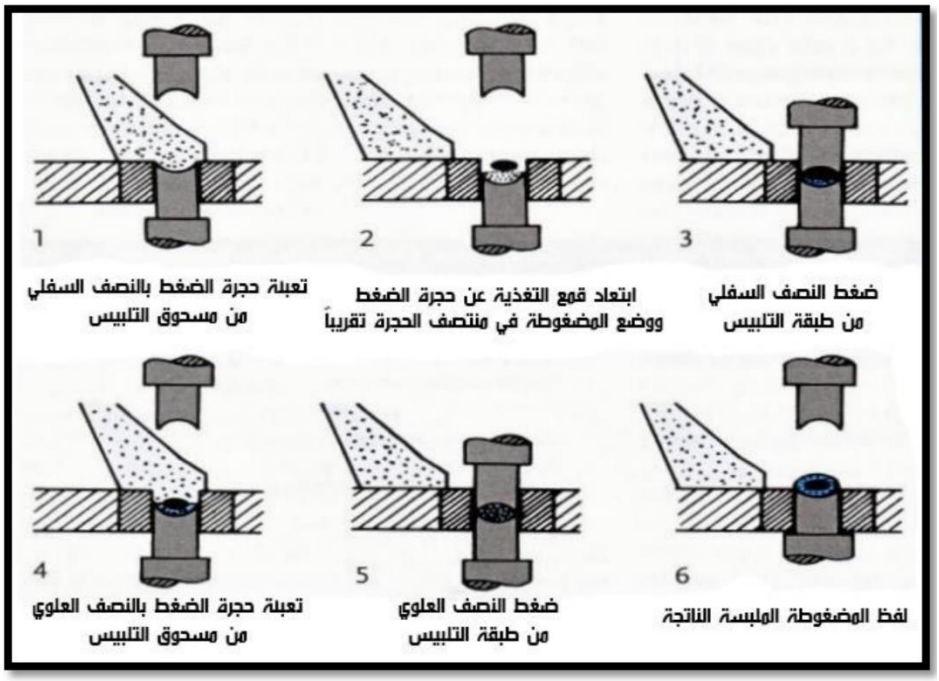
كما أن هناك مكابس تستخدم لأغراض خاصة، وأهم هذه المكابس:

مكابس متعددة الطبقات



وتستخدم للحصول على مضغوطات متعددة الطبقات، حيث تمكننا هذه التقنية من جمع مادتين دوائيتين أو أكثر بشكل منفصل ضمن مضغوطة واحدة، وتستخدم هذه التقنية لأغراض متعددة منها جمع مادتين متنافرتين أو ضبط تحرر إحدى المادتين بشكل مديد والأخرى بشكل طبيعي ضمن نفس المضغوطة

مكابس التلبيس بالضغط (التلبيس الجاف)



تستخدم للحصول على مضغوطات ملبسة دون الحاجة لإمرارها بخطوات عملية التلبيس التقليدية، وفي هذه التقنية يتم في البداية ضغط الصيغة والحصول على المضغوطات غير الملبسة ثم تلبيس هذه المضغوطات ضمن مكابس التلبيس الجاف، تكون المادة الملبِّسة مادة فعالة أيضاً

ثالثاً: تلبيس المضغوطات الناتجة

هو عملية يتم من خلالها إضافة طبقة خارجية جافة من مادة التلبيس الخاملة فيزيولوجياً على السطح الخارجي للشكل الصيدلاني بهدف الحصول على خواص إضافية.

تتطبق هذه العملية على المضغوطات بشكل خاص، بالإضافة إلى إمكانية تطبيقها على المحافظ، الحثيرات ، المساحيق

ويهدف التلبيس بشكل عام إلى واحد أو أكثر من الأهداف التالية:

- تأمين تحرر مضبوط للمادة الدوائية ضمن السبيل الهضمي
- منع التخريش الحاصل من قبل الدواء للقناة الهضمية
- حماية المادة الدوائية من التخرب في حموضة المعدة
- تحسين مظهر المضغوطات
- تقنيع الطعم غير المرغوب للمادة الدوائية
- توجيه تحرر الدواء إلى مكان محدد من السبيل الهضمي

يقسم التلبيس بشكل عام إلى:

1. التلبيس السكري
2. التلبيس بالطبقة الرقيقة (بالفيلم)

*- يقصد بكلمة "نواة" في علم التلبيس:

المضغوطة أو الشكل الصيدلاني الذي سيطبق عليه التلبيس.

أولاً: التلبيس السكري: تلبيس غير وظيفي

ويتألف من المراحل التالية:(مهم حفظ المراحل بالترتيب)

اسم المرحلة	الهدف منها	كيف تت؟	المواد المستخدمة فيها	ملاحظات أخرى
عزل النواة	منع تفاعل الماء الموجود في سوائل التلبيس مع المضغوطة وتفكيكها، إذا كانت المادة حساسة للرطوبة.	بواسطة تشكيل طبقة مقاومة للماء	• تقليدياً: محاليل كحولية لمادة shellac (صمغ) • حالياً: بوليميرات صنعية cellulose acetate phthalate – polyvinyl acetate phthalate Phthalate يعني كاره للماء	يجب حساب سماكة الطبقة العازلة بدقة كي لا تؤثر على زمن تحرر الدواء
البناء أو التكبير	• زيادة وزن المضغوطات بنسبة (٣٠% – ١٠٠ %) • تدوير حواف المضغوطات	إضافة: • كميات كبيرة من المحاليل السكرية تضاف عدة مرات متتالية • حشوة بناءة للكتلة • مواد مضادة للإلتصاق • يمكن إضافة عوامل رابطة إضافية للحد من الهشاشية. الهشاشية بشكل عام يجب أن تكون 1%، أما المضغوطات المعدة للتلبيس أقل من 1%.	• محاليل سكرية • الحشوة: calcium carbonate • مضادات الالتصاق: talc • العوامل الرابطة: acacia	

تجعيد	التخلص من النهايات الخشنة التي قد تنتج عن مرحلة البناء والتي تصعب تطبيق طبقة التلوين لاحقاً	• محلول سكري ممدد بكمية قليلة • يمكن تلوين المحلول في هذه المرحلة بـ Titanium dioxide للوصول إلى الدرجة المطلوبة من اللون الأبيض	• محاليل سكرية • Titanium dioxide للتلوين باللون الأبيض	لا يجوز استعمال الحرارة الشديدة مطلقاً ، لأن التبخير السريع لطبقة التلبيس يؤدي إلى تشكل بلورات كبيرة وخشنة على سطح المضغوطة ، أما التبخير البطيء فيؤدي لتوضع السكر بشكل طبقة من البلورات الصغيرة جداً مما يعطي سطح المضغوطة النعومة المطلوبة للتلوين لاحقاً
التلوين	الحصول على الشكل الأنيق للمضغوطة	باستخدام محاليل سكرية تحوي على الملون المطلوب	• ملونات منحلة في الماء water soluble dyes • أو ملونات غير منحلة في الماء water insoluble pigment غالباً يتم استخدام الملونات غير المنحلة في الماء.	• قد يؤدي استخدام الملونات المنحلة في الماء إلى تبدل أو هجرة اللون بفعل الرطوبة • إن استخدام الملونات غير المنحلة في الماء يؤدي تسريع زمن عملية التلبيس بالإضافة إلى الحد من مشاكل هجرة الملون • يجب أن تتوافق الملونات المستخدمة وتراكيزها مع التشريعات الموضوعة في بلدان الإنتاج والاستهلاك

الصقل أو التلميع	الحصول على السطوح اللماعة التي تميز التلبيس السكري، لأن السطوح الناتجة عن التلوين تكون باهتة	بتطبيق الشموع: 1. على شكل كتل تدور مع المضغوطات 2. أو على شكل مساحيق 3. أو قد يتم تحضيرها في محاليل عضوية مناسبة من محلات طيارة ومن ثم إرذاذها على المضغوطات 4. أو قد يتم استخدام قدور صقل خاصة ملبسة بالشموع وتترك المضغوطات تدور فيها لتطلى بطبقة من الشمع خلال احتكاكها مع جدران القدر • ثم تنقل المضغوطات بعد ذلك إلى قدر مكسو باللباد من أجل استكمال صقلها وتترك لفترة طويلة نسبياً	• الشموع: (شمع النحل Bees wax - شمع الخرنوبا carnauba wax) • كما يمكن استخدام الصموغ والراتنجات الطبيعية والصنعية • أو مشتقات PEG عالي الوزن الجزيئي وهي مواد شمعية محبة للماء • أو مزيج من كل المواد السابقة	
الطباعة	• طباعة اسم المصنع أو شعاره • تحديد اسم المنتج أو الجرعة	باستخدام إحدى تقنيات الطباعة: • طباعة الأوفست • نفث الحبر	حبر غير سام صالح للاستهلاك الداخلي	

ملاحظات على الجدول

الـ acacia له دورين:

1. عامل رابط
2. عامل رابط أثناء عملية البناء والتكبير في التلبيس السكري

الـ titanium dioxide (مادة معتّمة) يدخل في تركيب:

1. الواقيات الشمسية
2. يدخل في تركيب جسم المحفظة الصلبة
3. يدخل في عملية التنعيم في التلبيس السكري كمادة معتمة.

دوّن ما تريد