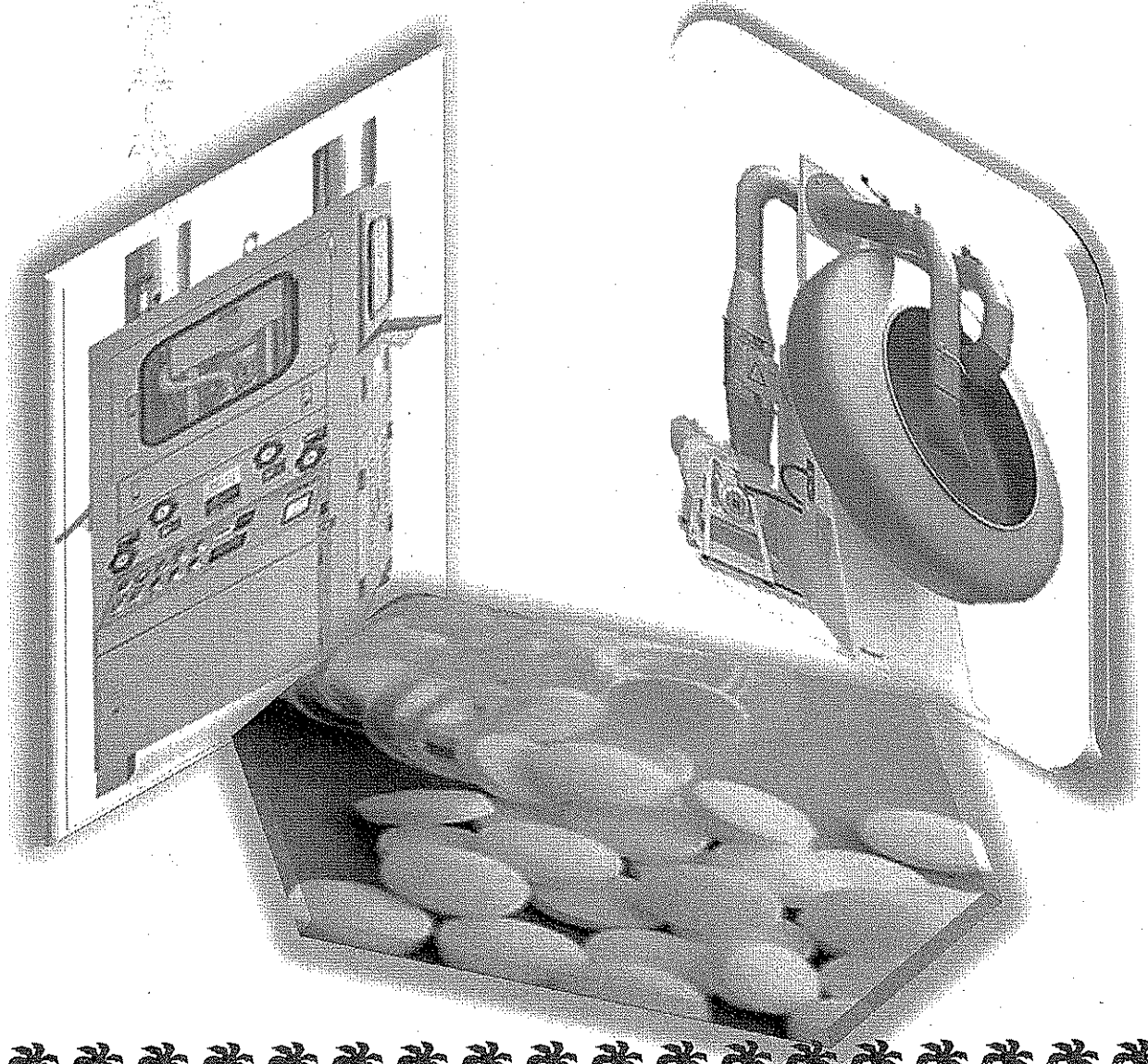




جامعة إبلا الخاصة
كلية الصيدلة
السنة الثالثة

التكنولوجيا الصيدلانية (أ)

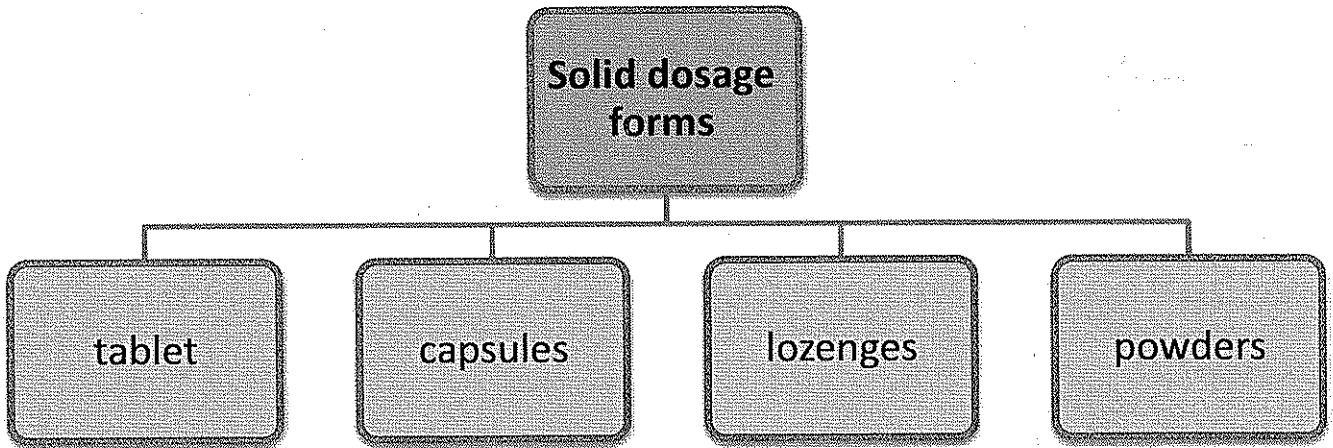
الدكتور : سامر قباع



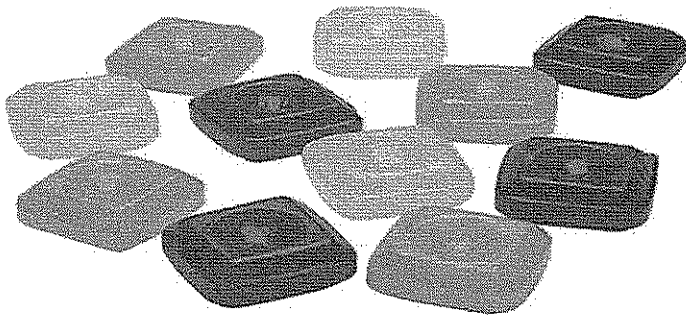
الأشكال الصيدلانية الفموية الصلبة التقليدية : Conventional oral solid dosage forms

هي أشكال صلبة تؤخذ فمويّاً أو عبر الفم ويطلب منها أن توصل الدواء إلى مكان التأثير بدون أي تأخر زمني

- المساحيق
- الحثيرات
- المحافظ
- الأقراص السكرية
- المضغوطات



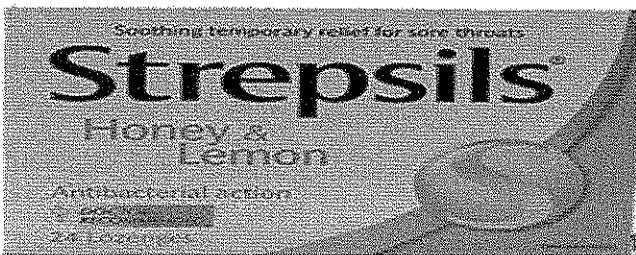
✱ الأقراص السكرية (أقراص المص) : lozenges

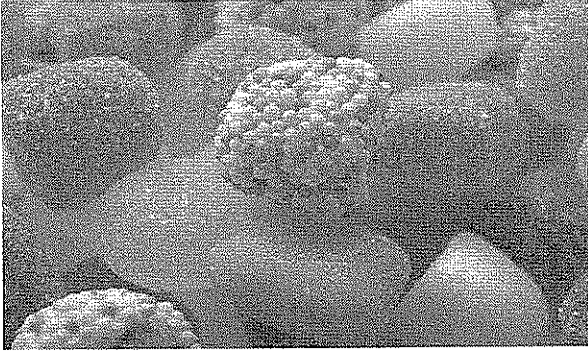


- ماهي الأقراص السكرية
- أنواعها
- سواغاتنا
- طريقة تحضيرها

الأقراص السكرية: هي

مستحضرات صلبة تحوي على مادة دوائية واحدة أو أكثر ضمن أساس محلي و مطعم ومعدة للإنحلال أو التفتت ببطء في الفم محررا المادة الدوائية التي غالبا تكون ذات تأثير موضعي وفي بعض الأحيان تكون ذات تأثير جهازى ويبلغ وزن القرص ١ غ تقريبا .





- تحضر الأقراص السكرية ما بالقولبة أو بالضغط
- تدعى الأقراص المحضرة بالقولبة pastilles
- أما الأقراص المحضرة بالضغط فتدعى troches

LOZENGES AND PASTILLES DEFINITION BP 2009

Lozenges and pastilles are solid, single-dose preparations intended to be sucked to obtain, usually, a local effect in the oral cavity and the throat. They contain one or more active substances, usually in a flavoured and sweetened base, and are intended to dissolve or disintegrate slowly in the mouth when sucked.

Lozenges are hard preparations prepared by moulding.

Pastilles are soft, flexible preparations prepared by moulding of mixtures containing natural or synthetic

Polymers or gums and sweeteners.

Definition: USP 30 :

Lozenges are solid preparations, that are intended to dissolve or disintegrate slowly in the mouth. They contain one or more medicaments, usually in a flavored, sweetened base. They can be prepared by molding (gelatin and /or fused sucrose or sorbitol base) or by compression of sugar-based tablets. Molded lozenges are sometimes referred to as pastilles while compressed lozenges are often referred to as troches. They are usually intended for treatment of local irritation or infection of the mouth or throat but may contain active ingredients intended for systemic absorption after swallowing.

توجد في الأسواق العديد من المستحضرات المسوقة للصرف بدون وصفة طبية وتحتوي العديد من المواد الدوائية مثل :

مضادات البكتيريا ، المسكنات الموضعية للآلام الحلق ، المعطرات الفموية ، مضادات السعال ، بعض المواد النباتية مواد مشابهة للنيكوتين للإقلاع عن التدخين .

ملاحظة : ماذا يعني مصطلح otc (over the counter)
يعني الأدوية التي تصرف بدون وصفة طبية .

تحتوي معظم الأقراص السكرية على السكر و شراب الذرة والمطعمات والملونات والمواد الدوائية

يستخدم السكروز بشكل رئيسي في الأقراص السكرية ويضاف شراب الذرة في معظم الأقراص السكرية و ذلك لضبط تبلور السكروز و الغلوكوز و الذي يؤدي إلى تفتت و تحطم القرص

السكر : يحضر السكروز من قصب السكر أو من الشوندر السكري و يكون على شكل مسحوق أو بلورات بيضاء عديم الرائحة طعمه حلو يتكرمل بالتسخين إلى درجة ١٦٠ م و عند تسخينه بوسط حمضي يتميه ويتحول إلى الفركتوز و الغليكويز و يدعى عنده بالسكر المنقلب ،

يستعمل السكر كمدد diluent في تحضير المضغوطات والكبسولات و رابط binder في التحثير الرطب والجاف للمضغوطات و كعامل محلي sweetening agent في تحضير العديد من الأشكال الصيدلانية الصلبة والسائلة

الصمغ العربي : مسحوق عديم الطعم بطيء الذوبان بالماء و يذوب في ضعف وزنه من الماء يستعمل الصمغ العربي كعامل رابط بالمضغوطات tablet binder فيزيد من زمن تفكك المضغوطات كما يستعمل كعامل معلق suspending agent ورافع لزوجة viscosity increasing و عامل مستحلب emulsifying agent

صمغ الكثيراء : مسحوق لونه أصفر شاحب عديم الرائحة له نفس استخدامات الصمغ العربي لكن يستخدم صمغ الكثيراء بشكل أقل من الصمغ العربي و سبب ذلك زيادة لزوجة محاليله المحضرة مما يصعب توزيعه وتبديد في كتلة المساحيق ، يستخدم في الأقراص السكرية لأنه يزيد من زمن التفتت .

الملونات:

تضاف الملونات إلى الأقراص السكرية الطبية للحصول على مظهر محبب وإخفاء العيوب الفيزيائية
إن الأصبغة والملونات العضوية الأخرى يمكن أن تتخرب بالحرارة أو الضوء أو بالأكسدة أو الحلمهة كما أن توافقها مع المادة الدوائية و السواغات و شروط التصنيع يجب أن يدرس مسبقا .

المحسسات:

تضاف المحسسات عادة إلى الأقراص السكرية الطبية لتعزيز الطعم وأكثرها استخداما حمض الليمون و حمض الطرطير ولها فائدة أخرى تتجلى بتغيير البهاء للحفاظ على ثباتية المادة الدوائية .

ملاحظة

معظم المواد الدوائية عند البهاء ٢,٥-٣ تبدي ثباتية عظمى

أشارت بعض الأبحاث إلى أن الاستخدام المفرط للأقراص السكرية الحامضية يعزز تنخر الأسنان حيث أن البهاء المنخفضة تؤدي إلى انحلال الكالسيوم و الفوسفور من ميناء الأسنان

انتبه

يعد هذا الشكل غير مناسب لمرضى السكري

المطعمات:

إن الطعم المقبول ضروري جدا لضمان تقبل المريض وهذا الأمر مصيري بالنسبة للأدوية التي تصرف بدون وصفة طبية
ويجب أن تكون المطعمات المستخدمة في الأقراص السكرية الطبية متوافقة مع المادة الدوائية وباقي السواغات وتتحمل شروط التصنيع الصعبة

التصنيع:

(١) نقوم بتحضير العجينة السكرية كخطوة أولى بتحضير الأقراص السكرية ومن ثم إضافة المواد الدوائية والمنكهات و المحمضات والملونات ومن ثم تشكيل الأقراص

(٢) تحضر عجينة الحلوى من محلول سكري وشراب الذرة

(٣) تتضمن المرحلة الأولى إذابة السكر في الماء وتحضير الشراب السكري الجاهز للطبخ حيث يضاف إليه شراب الذرة و يسخن للدرجة ١١٠-١٢٠ ويتم التسخين بسرعة لمنع اسمرار المحلول والتقليل من تشكل السكر المنقلب يتم بعدها طبخ و غلي الشراب السكري عند الدرجة ١٣٥ م لفترة من الزمن وتحضير العجينة السكرية المناسبة

(٤) تضاف بعد ذلك الملونات الثابتة حراريا وتمزج جيدا مع التبريد وعندما تصل حرارتها إلى حوالي ٥٠ م تضاف المنكهات والمحمضات والمواد الدوائية ويتم بعدها تقطيع العجينة إلى أقراص يتم تجميع الأقراص و تخزينها عند درجة حرارة مضبوطة ١٥ - ٢٠ م ورطوبة ٢٥-٣٥% حتى يتم تحرير الوجبة من قبل مخابر الرقابة .

تحضير العامل الرابط (اللعابية) :

- ☐ تحضر اللعابية عادةً من صمغ الكثيراء بنسبة ٣-١ %
- ☐ أو محلول الجيلاتين الحار بنسبة ١٥-١٠ %
- ☐ أو الصمغ العربي بنسبة ١٠-٣ %

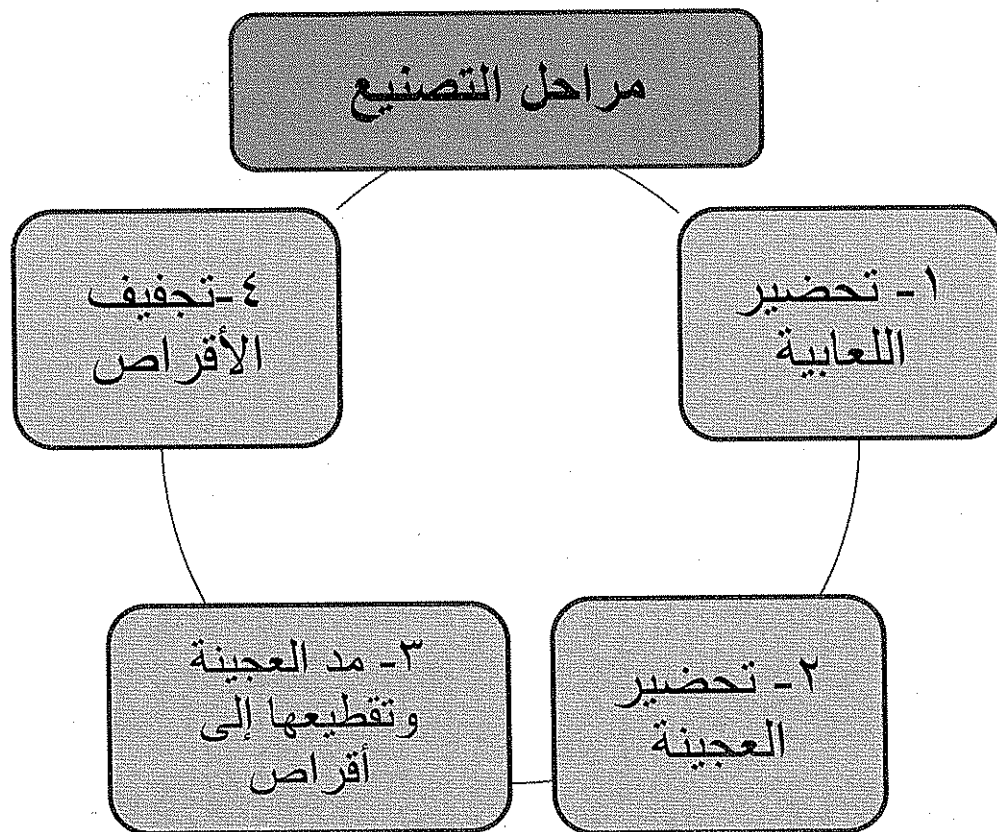
✳ مم تتألف وحدة تصنيع الأقراص السكرية ؟

- ✓ تتألف وحدة تصنيع الأقراص السكرية من
- مذيب السكر الآلي ، وحدة تخزين شراب
- الذرة و محلول السكر ، مضخات للقياس ،
- أوعية الطبخ الأولية مضاعفة الجدار ،
- أوعية الطبخ الرئيسية ، أوعية تخزين
- مؤقت ، مضخة تخلية ، وعاء جامع
- الأقراص السكرية المضغوطة بالضغط :



• طريقة التحضير بالضغط للأقراص السكرية

أقل أهمية من الطريق السابقة وتختلف أقراص المص المحضرة بالضغط عن المضغوطات العادية بالخصائص الحسية وبعد التفتت وبسرعة الانحلال البطيئة



- إن صياغة هذه الأشكال تحتاج إلى كثير من الخبرة كونها يجب أن تكون ذات طعم محبب و ناعمة اللمس و ذات انحلال بطيء
- إن الصياغة الجيدة للحصول على طعم جيد و نعومة و انحلال بطيء يتطلب اختيار السواغ المناسب كما يتطلب

- A. الحفاظ على مستوى مناسب من الرطوبة
- B. الحصول على قساوة مناسبة للمضغوطات
- C. ضبط توزع أبعاد الجسيمات

* الأقراص السكرية المضغوطة تمتلك

- قطر كبير نسبيا $< 12,5$ ملم
- ثقيلة الوزن < 700 ملغ
- ذات سطح مستوي و حواف ملساء
- ذات قساوة عالية

إن القساوة التي تتمتع بها الأقراص السكرية وبطء الانحلال هي بسبب غياب المفككات و وجود رابط قوي مؤخر للانحلال مثل محلول الصمغ العربي أو صمغ الكثيراء أو محلول الجيلاتين.

* الأسس السكرية المستخدمة في الأقراص السكرية المضغوطة :

- ١- السكروز ٢- الغلوكوز ٣- المانيتول ٤- السوربيتول

❑ لا يستخدم اللاكتوز ؟؟؟؟؟؟

الأكزيليبتول محلي جيد ولا يسبب تتخر الأسنان
أحيانا نحتاج إلى إضافة المحليات الصناعية حيث أن بعض المحليات الطبيعية لا تكفي لوحدها لإخفاء الطعم المر لبعض المواد الدوائية .

– ومن هذه المحليات الصناعية: الأسبارتام ، السيكلامات ، السكرين

فحوص الرقابة:

• الفحوص أثناء التصنيع

- ١- محتوى رطوبة العجينة .
- ٢- تحديد نسبة السكر إلى شراب الذرة .

٣- تحديد نسبة السكر المراجعة .

٤- ضغط البخار .

٥- سرعة الطبخ في الطباخ الأولي والنهائي .

٦- قياس البهاء .

٧- وزن العجينة النهائي .

٨- حجم ووزن الأقراص .

• للمضغوطات :

١. توزع أبعاد جسيمات المساحيق

٢. محتوى الرطوبة

٣. الإنسيابية

٤. تجانس المساحيق

٥. وزن المضغوطات

٦. سماكة وقطر المضغوطات

٧. قساوة المضغوطات

على المنتج النهائي

☐ تجانس الوحدات الجرعية .

☐ فحص الخشونة

الثنائية :

يجب أن تتمتع أقراص المص السكرية بثبات الخصائص الفيزيائية و

الكيميائية و أيضا الحسية لأنها مطعمة و ثباتية الطعم هامة جدا .

لتغير الطعم مع الزمن تأثير هام على تسويق و تقبل المستحضر على

الرغم أنه لا يؤثر في فعالية الدواء .

إن أقراص المص السكرية ماصة للرطوبة لذلك يجب تعبئتها بشكل

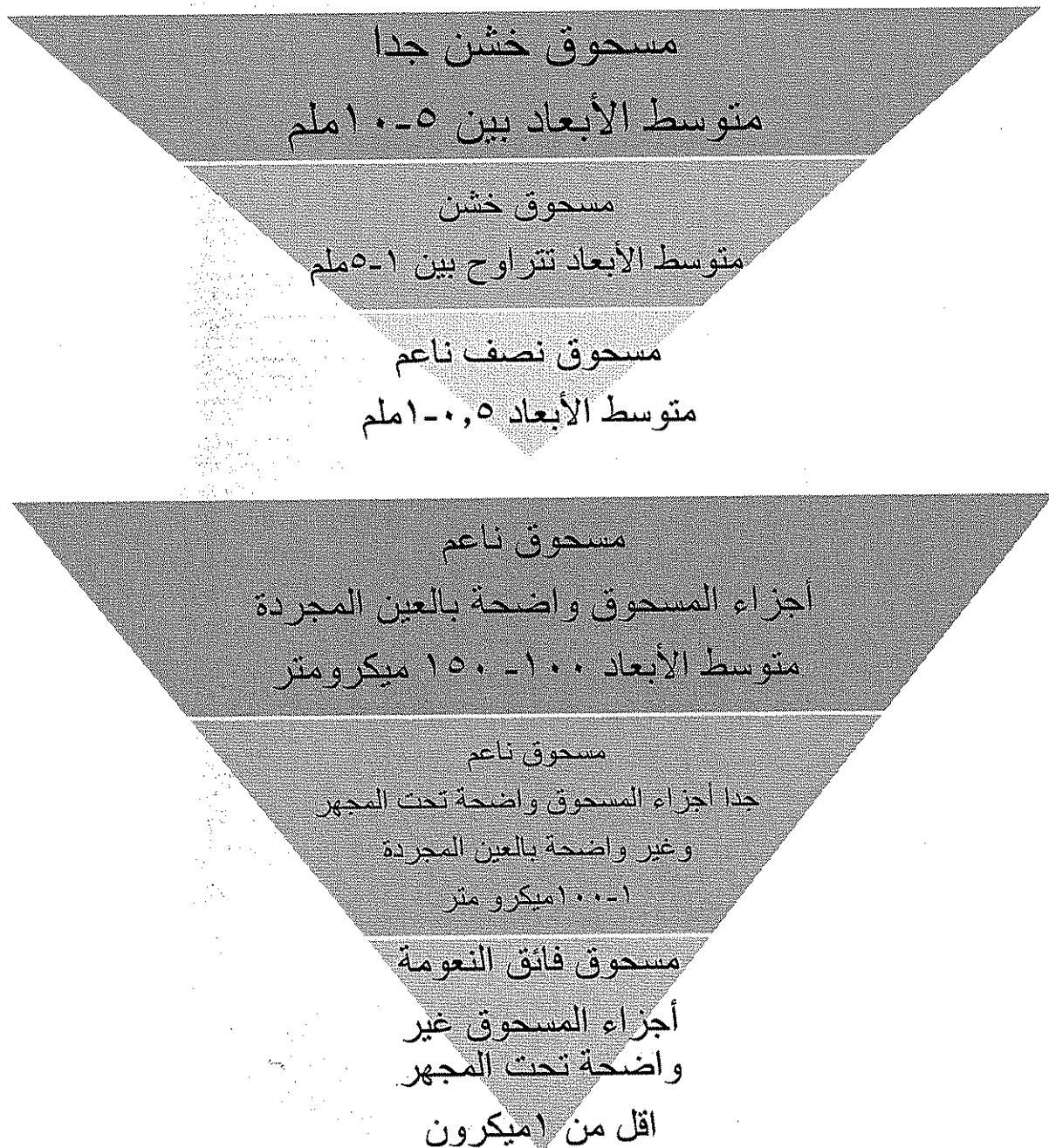
إفرادي ضمن أوعية عازلة لا تمرر الرطوبة.

المساحيق : powders

المساحيق : مزيج جاف من مواد دوائية وغير دوائية مخصصة للإستعمال الداخلي أو الخارجي ، يمكن أن تكون Signale Dose اي ذات جرعة مفردة و قد تقسم إلى جرعات متعددة .

المساحيق من أقدم الأشكال الصيدلانية المعروفة إلا أنها مرحلة إنتاجية في عملية تحضير الأقراص (tablets) ، أو التعبئة ضمن الكبسولات (capsules)

تصنيف المساحيق :



• كيف يتم صرف المساحيق؟

تصرف المساحيق بشكل

- ☐ مساحيق غير مجزأة للإستعمال الداخلي
- ☐ مساحيق مجزأة للإستعمال الداخلي
- ☐ مساحيق للإستخدام الخارجي
- ☐ مساحيق فموية لتحضير الشرابات قبل الإستخدام
- ☐ مساحيق لتحضير حلاّلات الحقن
- ☐ المساحيق الجافة الإستنشاقية
- ☐ مساحيق الأسنان

مزايا المساحيق أو الحثيرات:

- ❖ المستحضرات الصلبة أكثر ثباتاً من المستحضرات السائلة
- ❖ المساحيق والحثيرات هي أشكال ملائمة لصرف الأدوية ذات الجرعات الكبيرة
- ❖ سرعة الانحلال أعلى من المضغوطات أو المحافظ
- ❖ تقدم مرونة أكبر في تقديم الأشكال الصلبة

مساوئ المساحيق أو الحثيرات:

- المساحيق أو الحثيرات ذات الحجم أو الوزن أو غير المعبأة في أوعية مناسبة تكون أقل ملائمة لحملها من قبل المريض من الأوعية الصغيرة للمضغوطات أو المحافظ
- إخفاء الطعم غير المرغوب يعد مشكلة لهذه المستحضرات
- غير مناسبة لإعطاء أدوية ذات فعالية عالية بجرعات منخفضة
- غير مناسبة لإعطاء أدوية تتخرب بالمعدة
- غير مناسبة لتوزيع الأدوية الماصة للرطوبة

تحضير المساحيق:

- تطبق التقنيات العامة للوزن والطحن والنخل والمزج
- عند مزج مسحوقين أو أكثر يفضل تطبيق طريقة التمديد الهندسي (Geometric dilution) وخاصة مع الكميات غير المتساوية من المساحيق
- يمكن إضافة شمعات المغنزيوم لتزليق المساحيق وتحسين الإنسابية

- لوريل سلفات الصوديوم حتى ١% يساعد على تبليل وإحلال المسحوق و إنقاص قوى الكهرباء الساكنة المتشكلة أثناء المزج
- يجب استعمال واقية غبار إذا كان المسحوق خفيفا جدا
- تجزأ المساحيق الجاهزة إلى جرعات فردية وتغلف بالسيلوفان

✳ أهمية تصغير و مجانسة أبعاد الجسيمات:

- تؤثر أبعاد جسيمات المادة الدوائية على :
- تجانس تعبئة المحافظ و المضغوطات
- سرعة انحلال المواد الدوائية
- تسهيل مزج المساحيق تسهيل نقل المساحيق
- ✍ ماهي طرق تصغير أبعاد الجسيمات المتبعة:

يوجد عدة طرق منها:

- ١- طريقة القطع
- ٢- طريقة الضغط
- ٣- طريقة الطرق
- ٤- طريقة الطرق والإحتكاك

• طريقة القطع:

المطحنة ذات السكاكين وتتألف من سلسلة من السكاكين موصولة إلى محور أفقي دوار وهناك مجموعة من السكاكين المثبتة على هيكل المطحنة .

يتم تصغير أبعاد الجسيمات حيث تكسر الجسيمات أثناء مرورها بين سلسلتي السكاكين

يوجد في أسفل المطحنة منخل لايسمح للجسيمات الخشنة بالمرور التي أبعادها أكثر من ١٠٠ ميكرومتر

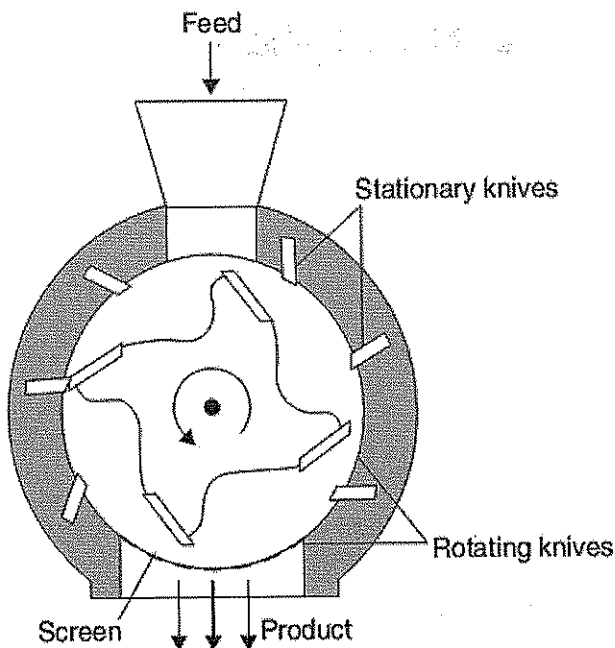


FIGURE 4 Cutter mill.

• طريقة الضغط:

حيث يمر المسحوق بين اسطوانتين تدوران باتجاهين متعاكسين ومثبتتان أفقياً حيث إحدى الاسطوانتين تدور أفقياً بينما الأسطوانة الثانية تدور نتيجة الاحتكاك عندما تجبر المسحوق على المرور بين الأسطوانتين والحصول على مسحوق ذو أبعاد ٩٠٠ ميكرومتر.

• طريقة الطرق:

نحصل على مسحوق ذو أبعاد ١٠ ميكرومتر يتم التنعيم بالمطحنة ذات المطارق وتتألف من هيكل معدني موجود ضمنه عمود مركزي ومثبت حوله خمسة مطارق حيث يؤدي الدوران المركزي للمطارق إلى تكسير كتل المساحيق

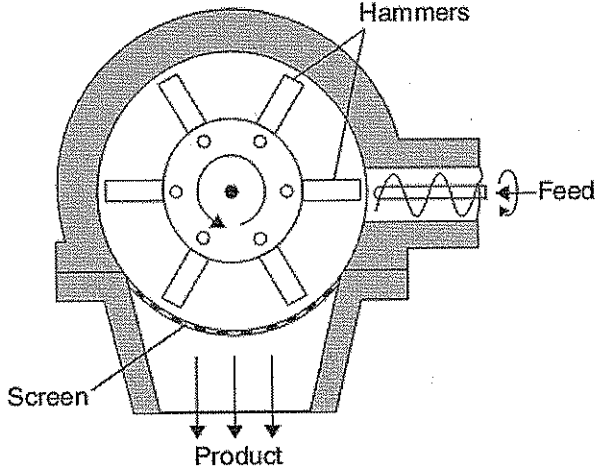


FIGURE 3 Hammer mill.

• التنعيم بالمطحنة الهزازة:

حيث يملأ ٨٠% من حجمها بواسطة كرات من الفولاذ أو البورسلان خلال التنعيم يهتز كل جسم المطحنة (١ ميكرومتر)

• طرق الطرق والإحتكاك: ويتم التنعيم بالمطحنة ذات الكرات للحصول على

أبعاد جسيمات (١ ميكرومتر) حيث تتألف من إسطوانة مجوفة تحوي الإسطوانة على كرات تشغل من ٣٠ - ٥٠% من الحجم الكلي يمكن أن تحوي المطحنة على كرات ذات أحجام مختلفة

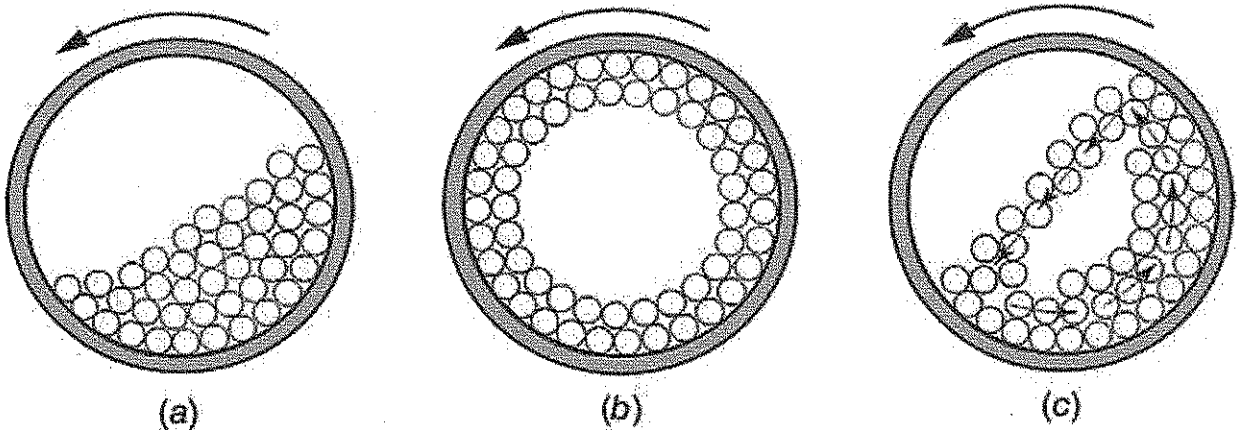


FIGURE 1 Ball mill in operation showing correct cascade action.

• التنعيم بمطحنة السرير الهوائي:

أيضا نحصل على جسيمات ذات أبعاد

(١ ميكرومتر) تتألف المطحنة ذات السرير

الهوائي من أنبوب مجوف بشكل عروة ذو قطر

٢٠ - ٢٠٠ ملم يتم حقن الهواء بضغط عالي من

خلال صمامات أو فتحات من أسفل العروة.

إن السرعة العالية للهواء تؤدي إلى خلق

مناطق اضطراب مما يكسب الجسيمات الصلبة

طاقة حركية هائلة تؤدي إلى تصادمها مع

بعضها البعض بشدة تكفي لتكسيرها.

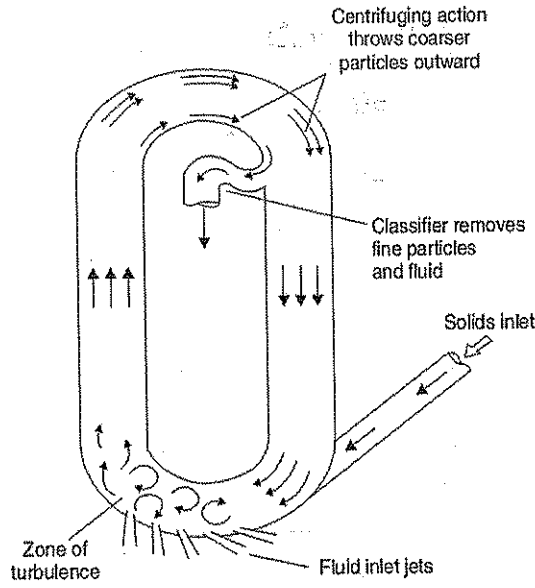


FIGURE 2 Fluid energy mill.

مزج المساحيق:

- هناك القليل جدا من المستحضرات الصيدلانية الحاوية على مكون واحد فقط وفي أغلب الحالات يكون لدينا عدة مكونات يتوجب إضافتها كي يحضر الشكل الصيدلي بالشكل الصحيح.
- حيث أن عند تحضير مضغوطات تحوي على امalg مادة فعالة فإنه يتوجب إضافة سواغات متعددة مثل الممددات، العوامل الرابطة، المفككات، والمزلقات.

- وعندما يحتوي الدواء أكثر من مكون واحد فإن عملية المزج تكون مطلوبة أثناء التصنيع وذلك من أجل ضمان توزيع متجانس للمادة الفعالة ولضمان مظهر مناسب للشكل الصيدلاني.

المزج تعريفه وأسبابه:

المزج: هو عملية تهدف مزج مكونين أو أكثر ولكي نحصل حالة مثالية للمساحيق الممزوجة

يجب أن تصبح كل جسيمة من المكونات على تماس مع الجسيمة الأخرى.

حالة المزج المثالي صعبة التحقيق عمليا، وممكن أن تكون غير مرغوبة في بعض الحالات.

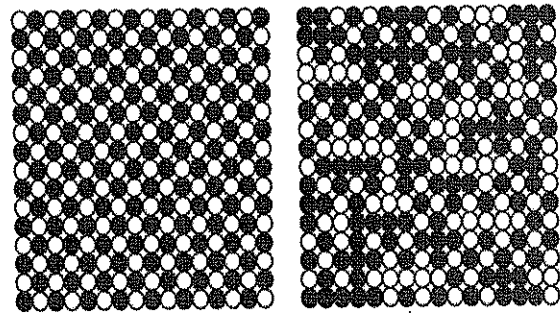
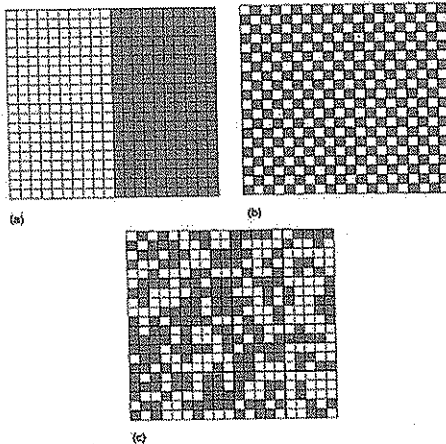
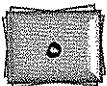


FIGURE 9 Comparison of powder mixing: perfect mixing and random mixing.



• للمزج ثلاثة أنواع:

١- **المزج الإيجابي:** هو إمتزاج المواد مع بعضها بشكل عفوي وغير عكوس مثل الغازات أو السوائل المزوجة والتي تمتزج مع بعضها عن طريق الإنتشار وتقترب من المزيج المثالي ولا تحتاج إلى طاقة إذا كان الوقت المتاح كافياً للمزج.

المواد التي تمزج بواسطة المزج الإيجابي لا تبدي أي مشكلة خلال تصنيع المنتج

٢- **مزائج سلبية:** من المشاكل التي تواجهنا في حالة الأمزجة السلبية ميل المكونات إلى الانفصال وإذا كان الانفصال سريعاً يجب تزويد الطاقة بشكل مستمر للحفاظ على تبعثر المكونات بشكل مناسب.

-- المزائج السلبية أصعب تحضيراً و حفظاً من المزائج الإيجابية

٣- **المزائج المعتدلة:** تكون المزائج ثابتة أي تميل المكونات للإمتزاج بشكل عفوي أو تنفصل بشكل عفوي.

انفصال المساحيق:

هو الفعل المعاكس لمزج المساحيق أي أن المساحيق تميل للانفصال عن بعضها حيث يمكن أن تنفصل المساحيق الممزوجة سابقاً أي خلال النقل لذا يجب الإنتباه حيث أن انفصال المساحيق يؤدي إلى عدم تجانس المحتوى من المادة الدوائية الفعالة وإذا حدث انفصال للحثريات الممزوجة في قمع تعبئة آلة الضغط ممكن أن يؤدي إلى الحصول على مضغوطات غير متجانسة الوزن.

• ماهي العوامل المؤدية إلى انفصال المساحيق ؟

هي إحتواء المسحوق على جسيمات ذات أبعاد مختلفة وأشكال مختلفة وكثافة مختلفة وهذه لإختلافات تعني أن الجسيمات ستتصرف بشكل مختلف عندما تجبر على الحركة ولذلك تميل للانفصال.

❁ كيف يمكننا التقليل من انفصال المساحيق ؟

➡ طحن المكونات ومن ثم نخل المساحيق لإزالة الجسيمات الدقيقة جداً ولضمان تجانس الأبعاد لتقليل إحتمال الانفصال

(الجسيمات ذات أبعاد أقل من ٣٠ ميكرون تقلل من انفصال المساحيق)

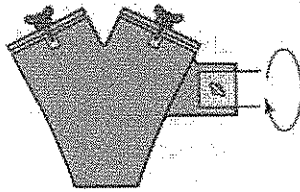
➡ إختيار سواغات ذات كثافة قريبة من المادة الفعالة

➡ تقليل تعرض المساحيق الممزوجة لعمليات الرج و الإهتزاز

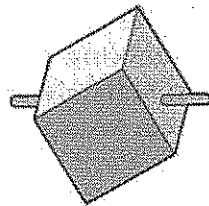
➡ إستخدام أجهزة يمكن إجراء العديد من العمليات ضمنها بدون الحاجة لنقل المزيج مثل السرير الهوائي أو المازج السريع .

طرق المزج المميلة

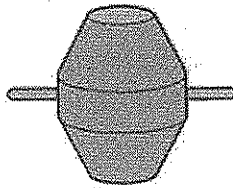
- عندما تكون نسبة المادة الفعالة منخفضة يتحقق المزج بشكل أفضل عن طريق مزج المادة الفعالة مع كمية مكافئة من الممدد ثم تتم إضافة كميات أخرى من الممدد مكافئة للكمية الموجودة ضمن المازج ويستمر في هذه العملية حتى تتم إضافة كل المكونات.
 - من الأفضل أن نقوم بمزج المكون الفعال مع الممدد في مازج صغير قبل نقله إلى المازج الرئيسي في الحالات التي تكون فيها كمية المادة الفعالة صغيرة جداً.
 - حجم المساحيق في المازج يجب أن يكون مناسب بحيث لا يكون قليل أو كثير لأن كل من فرط أو نقص التعبئة يمكن أن ينقصان من فعالية المزج.
 - ففي حالة نقص التعبئة يؤدي إلى عدم تحرك المسحوق بالطريقة المطلوبة ضمن المازج أما في حالة زيادة التعبئة لا يحدث تمدد مناسب لكتلة المساحيق بحيث يسمح بحدوث المزج بالشكل المطلوب .
 - يجب أن يكون المازج محكم الإغلاق يمنع تسرب الغبار و سهل التنظيف تسمح هذه الأمور بتخفيض التلوث المتصالب بين العينات وتقي العامل من خطر المنتج .
 - يتوجب فحص عملية المزج لتحديد الزمن المناسب للمزج وذلك بسحب وتحليل عينات بفواصل زمنية محددة .
- أنواع المازجات:
- المازجات المستخدمة في مزج الحثيرات أو المساحيق المناسبة بحرية تسمى المازجات المتشقلبة (Tumbling mixers) وهذه المازجات غير مناسبة للمساحيق ضعيفة الإنسياب لأن قوى القص الناتجة غير كافية لتكسير التجمعات .
 - من أنواعها:



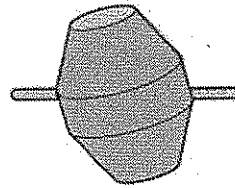
Y-cone mixer



Rotating cube



Double cone



Oblique cone

Twin shell (V) mixer
with agitator bar

المازجات الهزازة: إن مزج المواد يعتمد على حركة الشفرات خلال المواد المراد مزجها. أمثلة عن هذه المازجات

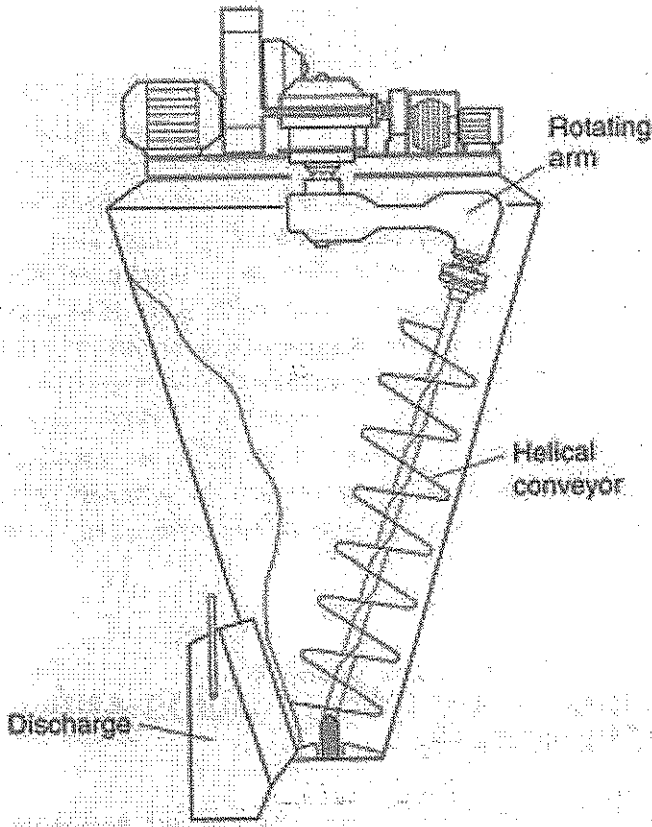


Fig. 13.12 Nautamixer (courtesy of Nautamixer Ltd).

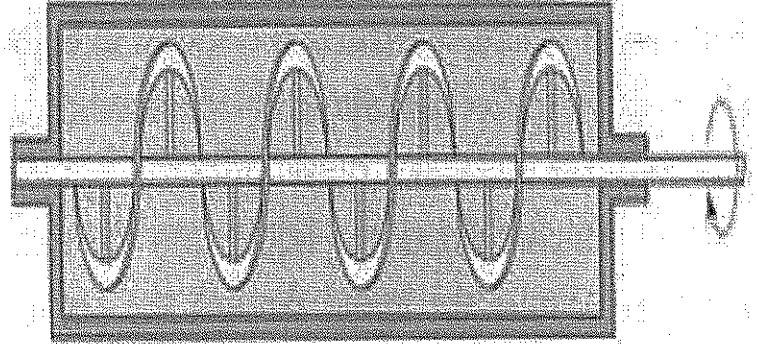


Fig. 13.10 Ribbon agitator powder mixer.

– إن هذه المازجات تحقق المزج بفعل دوران الشفرات الحلزونية الموجودة ضمن الأجهزة
– إن قوة حركة الشفرات الحلزونية يمكن أن تكون غير كافية لتكسير تجمعات المواد ولكنها تمزج جيدا المواد ضعيفة الانسياب وهذه الأجهزة أقل إحداثا للانفصال من المازجات المتشعبة.

المازج المحثر عالي السرعة:

إن الأجهزة التي تقوم بأكثر من عمل في الصناعات الدوائية تكون في الغالب مفضلة عن غيرها من الأمثلة عن هذه الأجهزة المازج المحثر الذي يقوم بمزج وتحثير المسحوق دون الحاجة إلى نقل المسحوق لجهاز آخر مما يخفف خطر انفصال المساحيق

✦ **اختبارات المساحيق:**

- الوصف الفيزيائي (المظهر العام)
- قياس نسبة الرطوبة.
- الكثافة الربئية
- كثافة الحجم الكبير (نسبة وزن المسحوق إلى حجمه)
- الانسيابية
- الحجم الجسيمي

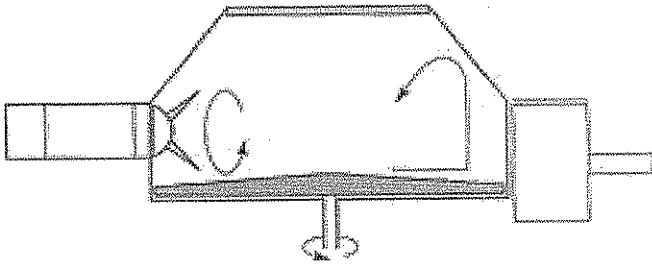
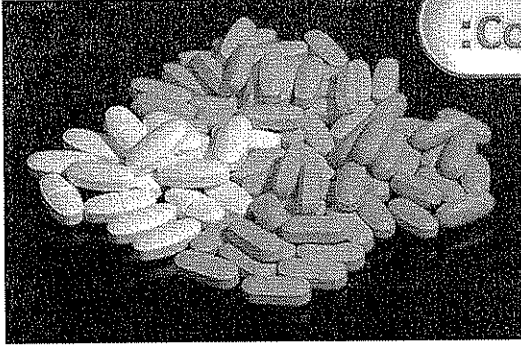


Fig. 13.9 Diagrammatic representation of a high-speed mixer-granulator.

المضغوطات Compressed tablets:

المضغوطات: أشكال صيدلانية صلبة تحوي مقدار من المواد الفعالة في جرعات مجزأة ، ولها أشكال وأوزان مختلفة وتحضر بالضغط وهذا ما يميزها عن الأقراص.

- و تعد من أهم الأشكال الصيدلانية في معامل الأدوية و أكثرها إستخداما في معظم دول العالم .

Table 8.1 Frequency distribution of dosage form types manufactured in the UK	
Dosage form	Frequency (%)
Tablets	46
Liquid oral	16
Capsules	15
Injections	13
Suppositories and pessaries	3
Topicals	3
Eye preparations	2
Aerosols (inhalation)	1
Others	1

مميزات المضغوطات:

- ☐ تمكن من إعطاء جرعة دقيقة من المادة الدوائية بسهولة
- ☐ سهولة الحمل من قبل المريض وسهولة الشحن من قبل المصنع
- ☐ المواد الفعالة بشكلها الصلب في المضغوطات أكثر ثباتا من محاليلها في الأشكال السائلة
- ☐ تمكن من إعطاء جرعة دقيقة من المادة الدوائية بسهولة
- ☐ سهولة الحمل من قبل المريض وسهولة الشحن من قبل المصنع
- ☐ المواد الفعالة بشكلها الصلب في المضغوطات أكثر ثباتا من محاليلها في الأشكال السائلة
- ☐ إمكانية الجمع بين مواد دوائية متنافرة في شكل واحد (مضغطة متعددة الطبقات، حثيرات مختلفة، مضغطة ذات معطف)
- ☐ تضمن ثبات المادة الدوائية لفترة طويلة (٢-٥) سنوات عند التخزين المناسب
- ☐ تسمح بالتحكم بموقع التأثير (من امتصاص سريع حتى التحرر في الكولون)
- ☐ يمكن تلبسها سكريا لتحسين مظهرها وتقبلها من المريض أو تلبسها بطبقة رقيقة بأحد البوليميرات المولدة للأفلام
- ☐ يمكن تحسين طعمها عند إحتوائها مواد غير مستساغة
- ☐ يمكن أن تحوي مواد فعالة غير منحلة في الماء
- ☐ تسمح طرق التحضير الصناعية المتطورة بالحصول على مضغوطات متجانسة المحتوى من المواد الفعالة

نقاط الضعف لدى المضغوطات:

- يتطلب تحضيرها استعمال سواغات متعددة قد يكون لبعضها تأثيرات غير مرغوبة أحيانا
- صعوبة تحضير مضغوطات تحوي زيوتا طيارة أو خلاصات سائلة بدون إتخاذ إجراءات خاصة
- إن صياغة المضغوطات حساس جدا ويتطلب خبرة كبيرة حتى أن تتفكك المضغوطة و تحرر المادة الفعالة في المكان المناسب والزمان المناسب
- التطعيم والتلوين الجيد للمضغوطات يجعلها أحيانا شكلا محببا للأطفال
- صعوبة بلع المضغوطات لدى الأطفال و بعض الكبار
- إن عملية الضغط قد تغير الصفات الفيزيائية ، أبعاد الأجزاء والشكل البلوري للدواء وهذا قد يؤثر على فعله بعد الإعطاء
- الزمن اللازم لتفكك المضغوطة ومن ثم انحلال المادة الفعالة يشكل عائقا أمام الأدوية التي يطلب منها تأثير سريع
- عندما تكون جرعة الدواء كبير فإن المضغوطة ستكون كبيرة الحجم
- تنتج لدينا مضغوطات مشوهة أحيانا بسبب قصور الخواص الفيزيائية و الكيميائية للمادة الفعالة على إستيعاب قوة الضغط .
- ومن هذه التشوهات :

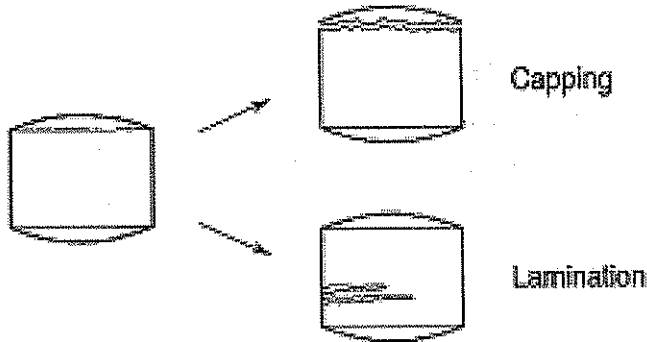


Fig. 27.31 Illustration of tablet defects referred to as capping and lamination.

* Capping : هو انفصال قمة المضغوطة

و خاصة المحذب منها

* Lamination : انفصال المضغوطة إلى

طبقتين أو أكثر

* Picking : تنقر المضغوطة أي فقدان جزء

من سطح المضغوطة والتصاقه بالآلة

* Chipping : انفصال حواف المضغوطة

* Tablets

- * Tablets are solid dosage forms that are compressed or prepared by a sintering process,
- * including sublingual, buccal, chewable, effervescent, and compressed tablets.

المضغوطات:

هي أشكال صيدلانية صلبة تحوي مادة دوائية أو أكثر مع أو بدون مواد مساعدة . تحضر صناعيا بواسطة آلات ضغط ذات تقنية عالية تسمح بتحضير مضغوطات مختلفة الأشكال والأحجام .

- معظم المضغوطات مخصصة للإعطاء عبر الفم ، غير أن بعضها يكون مهيناً لأن يمضغ في الفم (chewable tablets) وبعضها لأن يذوب فيه (buccal tablets) أو يوضع تحت اللسان (sublingual tablets) في حين أن المضغوطات الفوارة (effervescent tablets) تحل قبل التناول
- تصنع المضغوطات بحيث تحوي على جرعة معينة من المواد الدوائية ، ومن أجل مرونة الاستعمال تقوم معامل الأدوية بتحضير مضغوطات ذات جرعات مختلفة لنفس المادة الدوائية أو يمكن أحياناً كسر المضغوظة إلى قسمين معظم المواد الفعالة ضعيفة التماسك وصعبة الضغط مباشرة .

Scored or grooved tablets

الهدف الرئيسي من إضافة السواغات للمواد الفعالة هو إكمال ما ينقصها من ميزات لتصبح قابلة للتماسك والانضغاط و تشكيل مضغوظة بمواصفات جيدة.

– فالمسحوق أو الحثيرات المراد ضغطها يجب أن تتمتع بالمواصفات التالية :

- ❖ أبعاد أجزاء محددة وانسيابية جيدة
- ❖ قابلية جيدة للانضغاط
- ❖ عدم الالتصاق بالمكابس أو بجدران حجرة الضغط
- ❖ أن تتفكك المضغوظة الناتجة ضمن الأنبوب الهضمي وتحرر كامل المادة الفعالة

السواغات الرئيسية للمضغوظات:

المواد الممددة (Diluents)

المواد الرابطة (Binders)

المواد المزلفة ومحسنات الانسيابية
(Lubricants Glidants)

المواد المفككة (Disintegrants)

المواد المضافة الثانوية:

الملونات (Colorants)

المطعمات (Flavors)

العوامل المبللة (Wetting agents)

المواد الماصة أو الممتزة (Adsorbents)

Table 27.1 Examples of substances used as excipients in tablet formulation

Type of excipient	Example of substances
Filler	Lactose Sucrose Glucose Mannitol Sorbitol Calcium phosphate Calcium carbonate Cellulose
Disintegrant	Starch Cellulose Crosslinked polyvinyl pyrrolidone Sodium starch glycolate Sodium carboxymethyl cellulose
Solution binder	Gelatin Polyvinyl pyrrolidone Cellulose derivatives (e.g. hydroxypropylmethyl cellulose) Polyethylene glycol Sucrose Starch
Dry binder	Cellulose Methyl cellulose Polyvinyl pyrrolidone Polyethylene glycol
Glidant	Silica Magnesium stearate Talc
Lubricant	Magnesium stearate Stearic acid Polyethylene glycol Sodium lauryl sulphate Sodium stearyl fumarate Liquid paraffin
Antiadherent	Magnesium stearate Talc Starch Cellulose

المواصفات المطلوبة للسواغات:

- ✓ عدم السمية
- ✓ عدم التأثير الفيزيولوجي
- ✓ عدم التناثر مع مكونات المضغوظة
- ✓ أن لا تنقص من تأثير المادة الفعالة (اي لا ترتبط مع المادة الدوائية)
- ✓ ألا تسرع في تخرب المادة الفعالة (وضع سواغ ماص للرطوبة مع مادة فعالة حساسة لها)
- ✓ أن يكون السواغ مناسب اقتصاديا

المواد الممددة

- متى تضاف المواد الممددة ؟

تضاف المواد الممددة عندما تكون :

- كمية المواد الفعالة صغيرة أو صعبة الانضغاط (أقل من ٧٠ ملغ).
- تلعب دور المالى أو الحشوة (filler) لإيصال المضغوظة إلى الوزن و الحجم المناسبين
- ينبغي استعمال ممددات منحلة بشكل جيد في الماء مع المواد الفعالة ذات الإنحلال الضعيف و ذلك لتحسين التوافر الحيوي لهذه الأدوية
- يجب أن يكون الممدد خاملا وإقتصادياً وثابتاً مع الزمن

أمثلة:

- i. السكاكر : اللاكتوز ، السكروز ، السوربيتول ، المانيتول
- ii. أملاح معدنية: كربونات الكالسيوم، فوسفات الكالسيوم، كلور الصوديوم، ثاني فحمات الصوديوم.
- iii. النشا
- iv. السيللوز فائق التبلور Microcrystalline cellulose

المواد الرابطة

- وظيفتها ربط جزيئات المساحيق ببعضها البعض و خفض قوة الضغط اللازمة لتشكيل المضغوظة وزيادة مقاومة المضغوظات الميكانيكية
- خفض قوة الضغط مهمة حتى لا يتغير الشكل البللوري للمادة الدوائية وبالتالي تقل فعاليتها الحيوية
- عدم وجود مادة رابطة بشكل كافى ← قوة ضغط أكبر ← الحاجة إلى آلات ضغط ضخمة وغالية الثمن

غالباً تستعمل المواد الرابطة بشكل محاليل مائية أو غولية إذ تؤمن توزيع متجانساً بشكل أكبر و تؤدي عملية الربط بشكل أفضل، ولكن يمكن أن تستعمل بشكلها الجاف في حالة الضغط المباشر

⑤ الضغط المباشر يعني ضغط المضغوطات بدون المرور بمرحلة التحثير

يمكن تصنيف العوامل الرابطة ضمن ثلاث مجموعات :

a. العوامل الرابطة الجافة

b. العوامل الرابطة المنحلة بالماء

c. العوامل الرابطة المنحلة في المذيبات العضوية

العوامل الرابطة التي تستعمل في الحالة الجافة:

تضاف إلى المساحيق المعدة للضغط مباشرة عند استعمال تقنية الضغط المباشر إذ تمتاز بقوة ربط كبيرة بحالتها الجافة.
من الأمثلة المستخدمة :

السيللوز ذو التبلور الدقيق (الآفيسل)

• الآفيسل : مسحوق أبيض مبلور عديم الطعم والرائحة غير منحل بالماء

العوامل الرابطة المنحلة في الماء:

④ الصمغ العربي: يستعمل بنسبة (١-٥) % قوة ربط جيدة رخيص الثمن ومتوفر ، يحوي على خمائر البيروكسيد المؤكسدة لذا نلجأ إلى غليه للتخلص منها

④ صمغ الكثيرة: يستعمل بنسبة (١-٣) % قوة الربط كبيرة ويعطي مضغوطات قاسية لذا يستعمل في تحضير مضغوطات المص (لماذا) ؟

④ هلامه الجيلاتين : تستعمل بنسبة (٥-٢٠) % وهي ساخنة إذ يصعب تجانسها مع المسحوق إذا بردت

④ هلامه النشاء : تستعمل بنسبة (٥-٢٠) % ، النشاء لا ينحل بالماء بل ينتج معه

④ البوفيدون (Polyvinylpyrrolidone) PVP : يستعمل بنسبة (٢-١٠) % حيث أنه ينحل بسهولة في الوسطين المائي والغولي ، يمكن أيضاً استعماله بشكله الجاف كعامل رابط .

④ المحاليل السكرية : تستخدم بتركيزات مختلفة

العوامل الرابطة التي تذاب في المحلات العضوية:

يمكن إذابة العوامل الرابطة في المحلات العضوية إذا ما كانت مكونات المضغوطة حساسة لوجود الماء المستخدم في تحضير المحاليل الرابطة كالاسبرين الذي يتخرب بوجود الماء ويتحول لحمض الخل وكذلك المضغوطات الفوارة الحساسة جداً للماء وتتخرب بوجوده أثناء التصنيع

أمثلة:

• المشتقات السللوزية

• مثيل سللوز (MC) ، كاربوكسي مثيل سللوز (CMC) ، هيدروكسي بروبيل مثيل سللوز (HPMC)

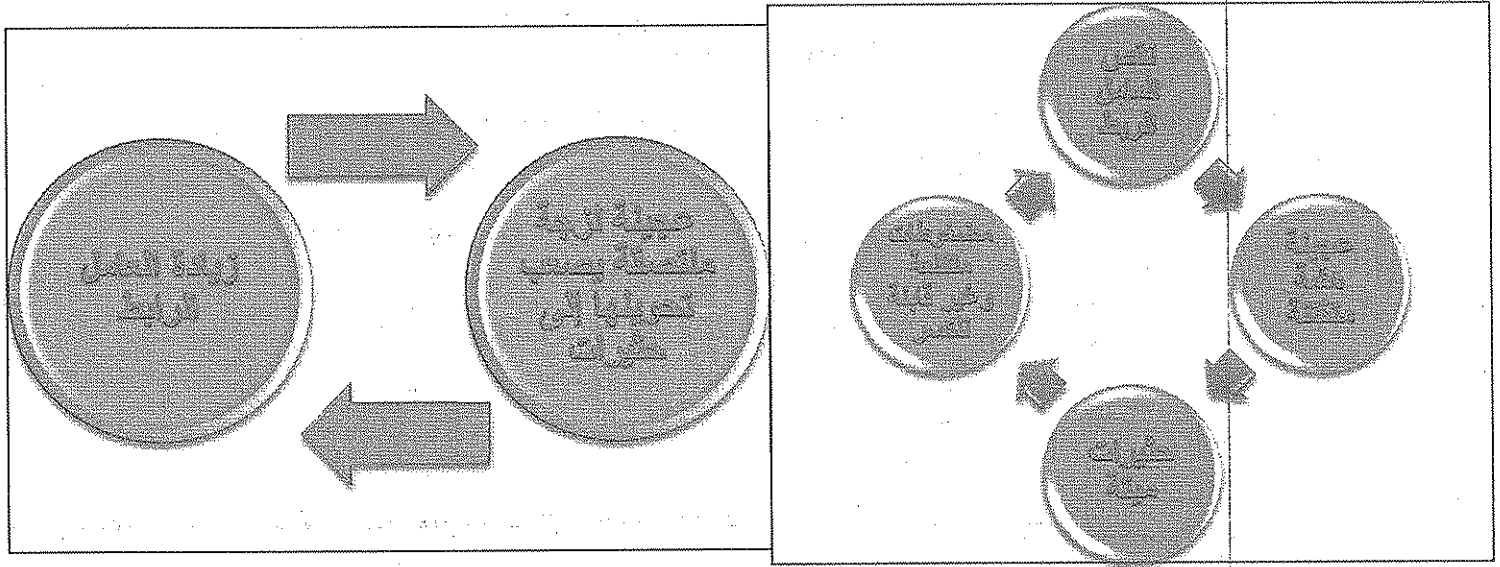
• مشتقات البولي إيثان غليكول (PEG 4000، PEG 6000)

ملاحظات عامة حول المواد الرابطة :

- إن كمية العامل الرابط المستخدمة لاتتعلق بوزن المضغوطة، وإنما تتعلق بسطح المضغوطة
- فكلما زادت النعومة زاد السطح النوعي وزادت كمية العامل الرابط اللازمة

- إذ تسد فتحات آلة التحثير ، و الحثيرات الناتجة بعد التجفيف تكون شديدة القساوة و تحتاج لقوة ضغط عالية لتحويلها إلى مضغوطات ، والمضغوطات الناتجة تكون بطيئة التفكك

ملاحظة: حثيرات مينة يعني حثيرات غير مترابطة وبمجرد النفخ عليها تتحول إلى مساحيق



المواد المزلقة

Glidants

Antiadherents

Lubricants

إذا المزلقات ثلاثة أنواع بحسب الدور الذي تقوم به:

Glidants:

تضاف إلى صيغة المضغوطات لتحسين إنزلاق المساحيق أو الحثيرات في قمع التغذية وذلك من خلال خفض الاحتكاك بين الأجزاء

انتظام تعبئة حجرة الضغط

الحصول على مضغوطات متجانسة

:Antiadherents

تضاف لخفض الالتصاق الحثيرات بالمكابس وبجدران حجرة الضغط مما يكسب المضغوطة الناتجة مظهرا ناعما ولماعاً.

:Lubricants

تضاف لخفض الاحتكاك بين الحثيرات ، وخفض الاحتكاك بين المضغوطة وجدران حجرة الضغط أثناء لفظ المضغوطة مما يعطي لفظا جيدا للمضغوطة ويقلل من إستهلاك الآلة

Table 4 Tablet lubricants

Lubricant	Concentration in tablet (wt%)	Comments
Calcium stearate	0.5-2	Water insoluble
Fumaric acid	5	Water soluble
Glyceryl behenate	0.5-4	Water insoluble
Glyceryl palmitostearate	0.5-5.0	Water insoluble (Precirol®)
Hydrogenated vegetable oil	1-6	Water insoluble, may be used in conjunction with talc (Lubritab®, Sterotex®)
Magnesium lauryl sulfate	1-2	Soluble in warm water
Magnesium stearate	0.25-5	Water insoluble, excellent lubricant, reduces tablet strength, prolongs disintegration and dissolution times
Polyethylene glycol 4000 or 6000	2-5	Soluble in water, moderately effective, also known as macrogols (Carbowax®)
Sodium lauryl sulfate	1-2	Water soluble, moderate lubricant, but good wetting properties, often employed in conjunction with stearates (Empicol®, Stearowet C®)
Sodium stearyl fumarate	0.5-2.0	Sparingly soluble in cold water, soluble in hot water (Pruv®)
Starch	2-10	Moderate lubricant
Stearic acid	1-3	Water insoluble
Talc	1-10	Insoluble in water but not hydrophobic. A moderate lubricant
Zinc stearate	0.5-2	Water insoluble

Proprietary names are given in parentheses.

- تضاف المزلاقات للحثيرات أو المساحيق قبل الضغط مباشرة على شكل مساحيق ناعمة جيدا حتى تتوزع على سطح الحثيرات و تغلفها
- تستعمل هذه المواد بنسب قليلة تتراوح بين (٠,٥-٢) % من وزن المساحيق أو الحثيرات الجافة المعدة للضغط

من أهم العوامل المحسنة للإنزلاق والإنسيابية (Glidants):

التالك: ويستعمل بنسبة (١-٢)% من وزن الحثيرات **(Colloidal silicon dioxide):** مسحوق عديم الشكل و اللون والرائحة ، يتمتع بانسيابية جيدة ، خفيف جدا ، يستعمل كمحسن انسياب في تحضير المضغوطات والمحافظة بنسبة (٠,٥-٠,١) %.

كما يمكن لشمعات المغنزيوم أن تعزز من إنسياب المساحيق وتستعمل بتركيز أقل ١ % .
مزلاقات الضغط (مضادات الالتصاق ومضادات الاحتكاك):

□ Magnesium stearate (شمعات المغنزيوم)

□ Calcium stearate (شمعات الكالسيوم)

□ Glycerin monostearat (الجليسيرين أحادي الشمعات)

□ Stearic acid (حمض الشمع)

وتستعمل كلها بنسب أقل من ١ %

وكمزلاقات ذوابة في الماء تستعمل مركبات PEG ذات الوزن الجزيئي المرتفع ٤٠٠٠ و ٦٠٠٠ ولوريل سلفات الصوديوم وبنزوات الصوديوم .

إن معظم المزلاقات مواد كارهة للماء تقوم بدور مادة عازلة تضعف عملية الربط بين الحثيرات أثناء عملية الضغط وبالتالي ← تنقص من قساوة المضغوطة

• كما أنها تنقص من قدرة المضغوطة على التبلل وبالتالي

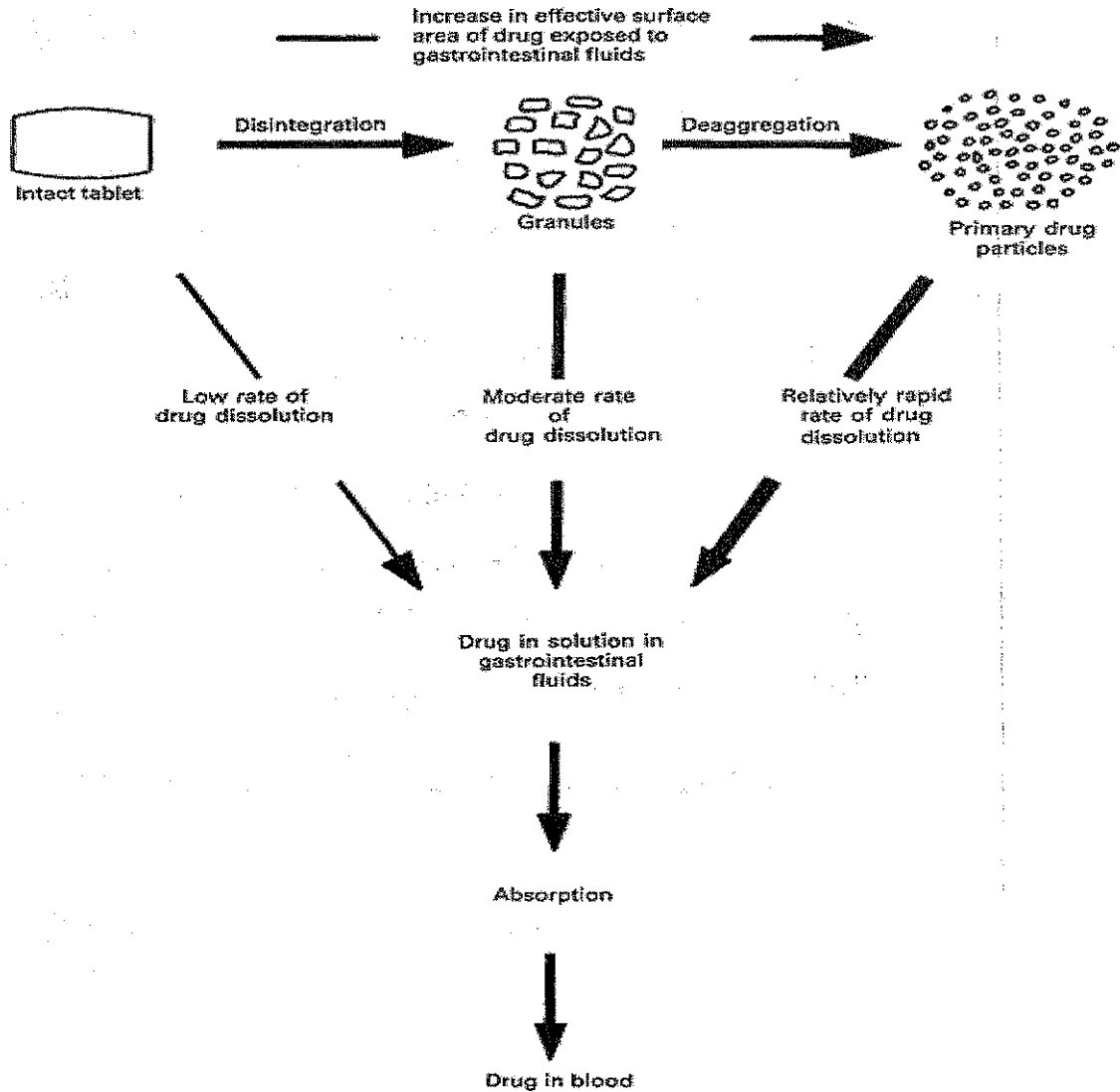
يزيد من زمن التفكك و الإنحلال

وتتعلق هذه الآثار السلبية للمزلاقات بالكمية المستعملة منها ، لذا يجب استعمالها في حدودها الدنيا اي ١ % فما دون.

بالإضافة لذلك فإن طريقة المزج وزمن هذا المزج ينبغي أن تؤخذ بعين الاعتبار حيث أن مزج المزلاقات مع الحثيرات يجب أن يكون لطيفا وبزمن قصير

العوامل المفككة Disintegrating agents

هي المواد التي تسهل وتسرع تحطم أو تفكك المضغوطة بعد تناولها من قبل المريض إلى أجزاء صغيرة من أجل تسريع انحلال المادة الفعالة



تصنف المواد المفككة حسب آلية عملها إلى ثلاث مجموعات

١- مواد تنتبج عند تماسها مع الماء و تسهل دخوله إلى داخل المضغوطة مؤدية لتحطيم المضغوطة بسبب زيادة ضغط الانتباج

- النشاء
- مسحوق السيللوز ذو التبلور الدقيق
- (Carboxy Methyl cellulose cross linked) CMC CL
- (Polyvinyl pyrrolidone cross linked) PVP CL

- ٢- مواد تقوم بتوليد غاز عند تماسها مع الماء أو الوسط المعدي (CO₂) وهذا الصنف من العوامل المفككة يستعمل في المضغوطات الفوارة .
- ٣- مواد تساعد على تبلل المضغوطة و دخول الماء إليها عبر مسام السطحية كالعوامل الفعالة على السطح مثل لوريل سلفات الصوديوم و سيتيل سلفات الصوديوم .
- تضاف المواد المفككة بنسب تتراوح بين (٣-١٠) % و يفضل إضافة جزء منها إلى المساحيق أثناء عملية التحثير و الجزء الآخر يضاف مع المزلاقات في الطور الخارجي .

Table 5 Tablet disintegrating agents

Disintegrating agent	Concentration in tablet (wt%)	Comments
Alginate acid	2-10	
Carbon dioxide		Created in situ in effervescent tablets
Carboxymethylcellulose calcium	1-15	(Nymcel [®])
Carboxymethylcellulose sodium	1-5	(Nymcel [®])
Cellulose, microcrystalline	Up to 10	Directly compressible, some lubricant properties (Avicel [®] , Emcocel [®] , Vivacel [®])
Cellulose, powdered	5-15	Solka Floc [®]
Croscarmellose sodium	0.5-5	(Ac-di-Sol [®] , Solutab [®])
Crospovidone	2-5	(Kollidon CL [®] , Polyplasdone XL [®])
Docosate sodium	0.5-1	Acts primarily as a wetting agent
Guar gum	2-8	
Hydroxypropyl cellulose—low-substituted	5-25	
Magnesium aluminum silicate	2-10	(Veegum [®])
Methylcellulose	2-10	
Polacrillin potassium	2-10	Cation exchange resin (Amberlite IRP88 [®])
Poloxamer	5-10	
Povidone	0.5-5	(Kollidon [®] , Plasdone [®])
Sodium alginate	2.5-10	(Manucol [®])
Sodium glycine carbonate		Source of carbon dioxide for effervescent tablets
Sodium lauryl sulfate	0.5-2	Primarily a wetting agent but aids disintegration (Empicol [®])
Sodium starch glycolate	2-8	(Explotab [®] , Primojel [®])
Starch	2-10	Potato and maize starches are most frequently used
Starch, pregelatinized	5-10	(Lycatab [®] , Pharma-Gel [®] , Pre-Jel [®] , Sepistab [®] , Starch 1500 [®] , Starx 1500 [®])

Proprietary names are given in parentheses.

الملونات

تضاف الملونات من أجل تحسين الشكل النهائي للمضغوظة أو من أجل تمييز المضغوظات المتشابهة مع بعضها البعض والحاوية على مواد فعالة مختلفة أو مضغوظات المادة الفعالة نفسها والحاوية على تراكيز مختلفة من هذه المادة . ويجب الإنتباه إلى تجانس توزع الملون ونوعه وعدم تنافره مع مكونات المضغوظة. تضاف الملونات على شكل محاليل مع المحلول الرابط وإذا كان الملون غير ذواب فإنه يضاف إلى مزيج المساحيق .

مشاكل الملونات:

١- تعيق معايرة المادة الفعالة في المنتج النهائي

٢- قد يكون لها تأثير سمي أحيانا

قد يتداخل طول موجة المادة الفعالة مع طول موجة الملون وذلك عند معايرتها بالأجهزة الحديثة التي تعتمد مبدأ المعايير اللونية.

ملاحظة

- يجب أن تكون كمية الملون المضافة في كل علبة دوائية دون الحد المسمي وذلك تبعا لقوانين منظمة الصحة العالمية (WHO)
- يمكن أن تكتسب لونا غير متجانس أحيانا بسبب هجرة الملون أثناء التجفيف

المطعمات والمحليات

يمكن إضافة المطعمات أو المحليات إلى المضغوظات لإعطاء المذاق الجيد أو لتغطية مذاق سيء. معظم المطعمات حساسة للحرارة لذا تضاف مع الطور الخارجي

TABLE 3 Excipients Used in Solid Dose Formulations

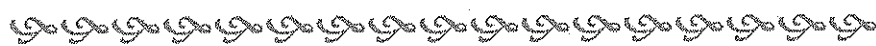
Excipient Category	Examples
Fillers/diluents	Lactose, sucrose, glucose, microcrystalline cellulose
Binders	Polyvinyl pyrrolidone, starch, gelatin, cellulose derivatives
Lubricants	Magnesium stearate, stearic acid, polyethylene glycol, sodium chloride
Glidants	Fine silica, talc, magnesium stearate
Antiadherents	Talc, cornstarch, sodium dodecylsulfate
Disintegrants and superdisintegrants	Starch, sodium starch glycollate, cross-linked polyvinyl pyrrolidone
Colorants	Iron oxide, natural pigments
Flavor modifiers	Mannitol, aspartame

المواد الماصة أو الممتزة Adsorbents

- تستعمل هذه المواد لتحضير مضغوطات تحوي على مواد زيتية أو خلاصات سائلة حيث تمتاز بقدرتها على إمتصاص هذه السوائل عند مزجها معها ومن ثم يصبح بالإمكان تحثيرها و ضغطها
- أمثلة : kaolin- magnesium carbonate-MCC

Wetting Agents مواد مبللة

- تضاف عندما تكون المواد الفعالة كارهة للماء وضعيفة الذوبان به
- العوامل الفعالة على السطح مثل التوين ٨٠



الضغط المباشر : Direct Compression

آلات الضغط:

- تتألف آلات الضغط المستخدمة في صناعة المضغوطات من مكبس علوي ومكبس سفلي ويحصران بينهما حجرة الضغط

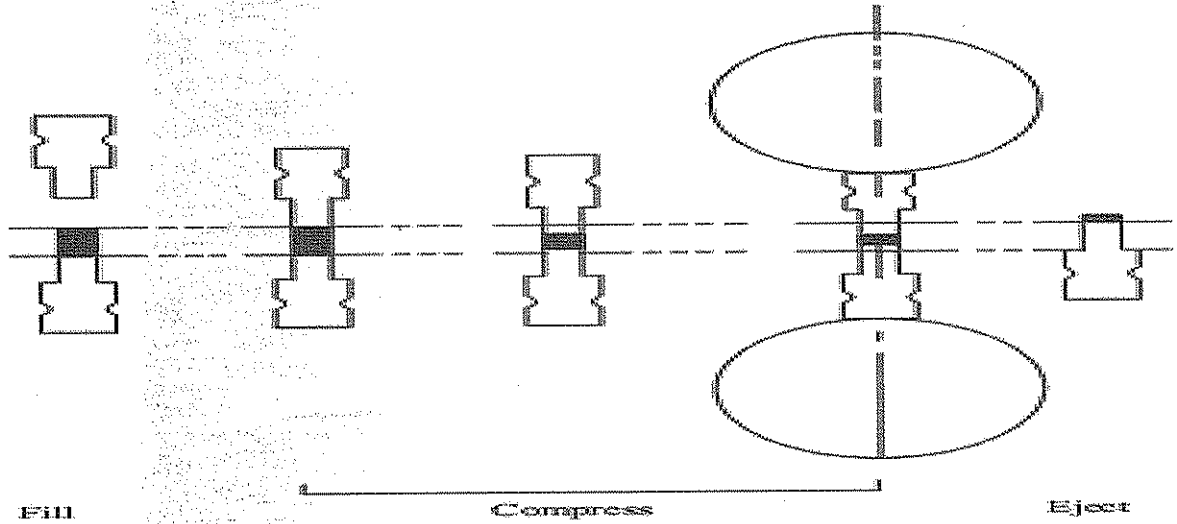


Fig. 7 Sequence of events in tablet press operation.

• من الأمثلة عن آلات الضغط :

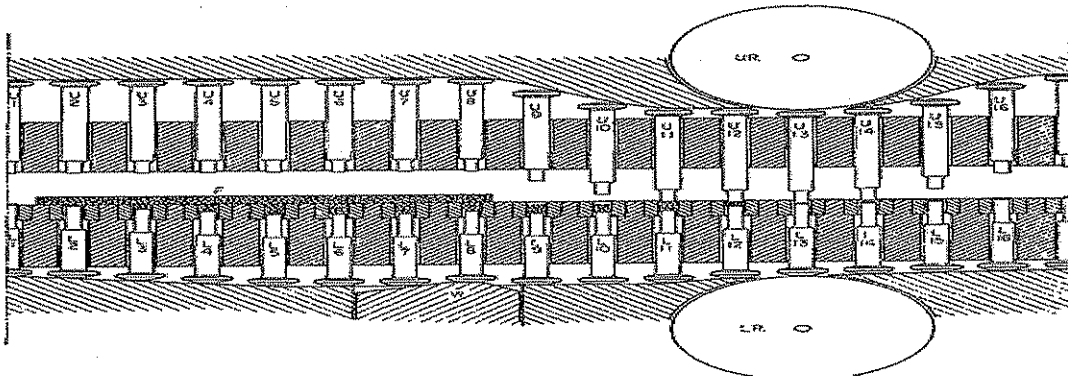
- ☐ آلات الضغط المتناوبة
- ☐ آلات الضغط الدوارة
- ☐ آلات الضغط متعددة الطبقات
- ☐ آلات الضغط للتلبيس الجاف

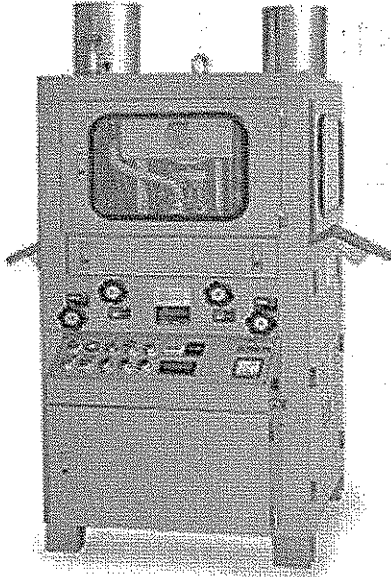
آلات الضغط المتناوبة: تعتمد على مبدأ تحريك المكبس للعلوي والأسفل والقمع يكون متحرك حيث أن بعد أن يؤدي القمع مهمته بتعبئة حجرة الضغط يتحرك ليترك مهمة الضغط للمكبس العلوي والسفلي من ثم يتحرك القمع ثانية ويدفع المضغوطة للأمام بعد تشكل المضغوطة. القدرة الانتاجية (٤٠٠٠ إلى ٦٠٠٠ مضغوطة)

آلات الضغط الدوارة:

• تتألف من قرص دوار مؤلف من عدد من حجر الضغط وكلما زاد سطح القرص يزيد عدد المكابس التي تتحرك بفعل زوج من العجلات في هذه الآلة يكون قمع التغذية ثابت وحجر الضغط هي التي تتحرك. وهذه الآلة تعد آلة صناعية.

- تضغط حوالي ٢٠٠٠٠ إلى ٨٠٠٠٠٠ مضغوطة





آلات الضغط متعددة الطبقات:

في هذه الآلة يكون موجود قمعين تنزل الحثيرات من القمع الأول ويحصل الضغط الأولي ثم يقوم القمع الثاني بإفراغ حثيرات لمادة أخرى ثم يحصل الضغط النهائي ومن ثم تخرج المضغوطة بعد ارتفاع المكبس.

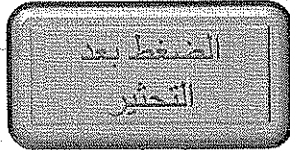
آلات الضغط للتليس الجاف:

في هذه الآلة تكون المكابس مقعرة ، وتنزل الحثيرات من القمع الأول ثم يأتي قمع آخر لتنزل منه مضغوطة ثم ينزل المكبس العلوي ليغرس المضغوطة ضمن الحثيرات لجعلها في الوسط ثم يأتي القمع الأول وتنزل منه حثيرات المادة نفسها ثم يتم الضغط النهائي بواسطة المكبس.

طرق تحضير المضغوطات:

الضغط المباشر Direct Compression:

يتم الحصول على المضغوطات بإجراء عملية ضغط مباشر لمزيج المادة الفعالة والمواد المساعدة بدون أي معالجة تمهيدية.



Example of apparatus

Unit operation

Excipient

High shear mixer

Mixing

Rotary presses

Tabletting

Mixing
Dry binder
Disintegrant
Lubricant
Antiadherent
Glidant

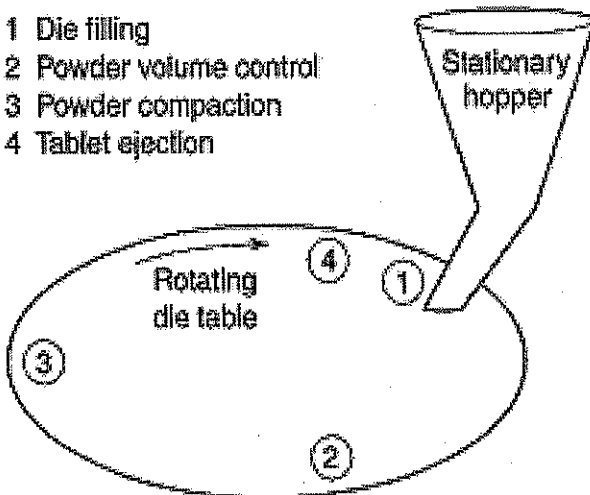
المادة الفعالة

السواغات المناسبة

مزج

ضغط

- 1 Die filling
- 2 Powder volume control
- 3 Powder compaction
- 4 Tablet ejection



تعد هذه الطريقة الأبسط والأفضل اقتصادياً وبيئياً لتحضير المضغوطات:
تصلح لبعض المواد الدوائية التي تبدي بنيتها البلورية قابلية انضغاط جيدة مثل بعض الأملاح:
كلور الصوديوم، كلور البوتاسيوم، كلور الأمونيوم، سترات الصوديوم، كبريتات التوتياء.

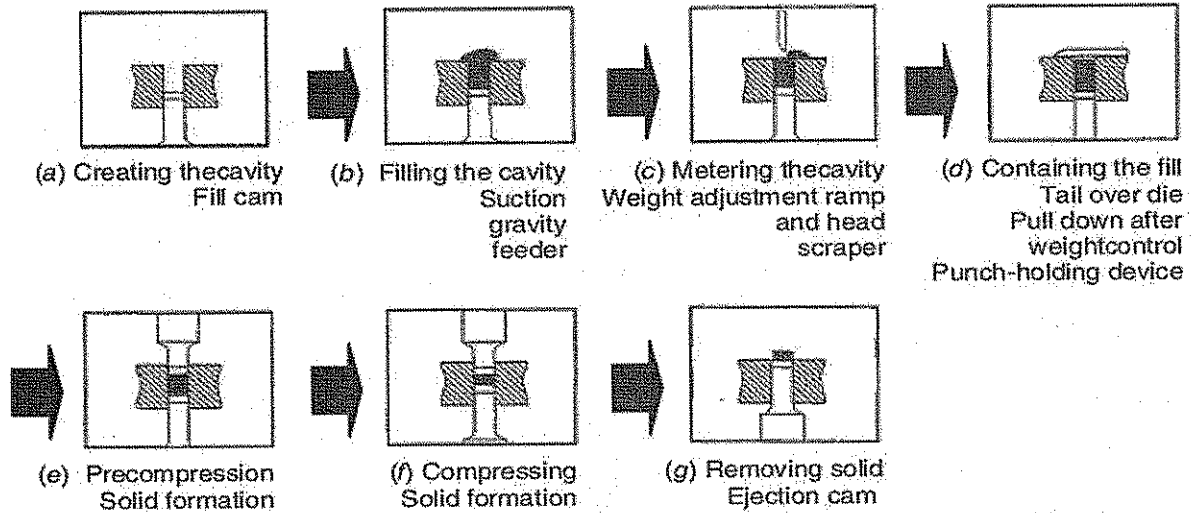


FIGURE 1 Compression cycle. (Courtesy of Thomas Engineering.)

- غالباً ما تتطلب هذه الطريقة إضافة بعض المواد المساعدة لتحسين الخواص التكنولوجية للمادة المعدة للضغط مثل المواد المفككة، المزلقة، المحسنة للانسيابية والرابطة ويجب على هذه الأخيرة أن تتمتع بمقدرة عالية على الربط بشكلها الجاف.

ملاحظة:

- التجفيف في مراحل التحثير عند استخدام مذيبيات عضوية يؤثر على البيئة.

مزايا طريقة الضغط المباشر:

- زمن قصير (طريقة سريعة).
- المضغوطات الناتجة أكثر ثباتاً من استعمال طريقة التحثير الرطب (البعد عن رطوبة التحثير وحرارة التجفيف).
- كلفة قليلة (قلة الأدوات المستعملة واختصار الزمن).
- المضغوطات المحضرة من سواغات منحلة بالماء وقابلة للضغط المباشر والحلوية على مفككات تبدي زمن انحلال أسرع من تلك المحضرة بالتحثير الرطب.

نقاط الضعف:

- ✗ استعمال عوامل رابطة جافة عالية الثمن.
- ✗ لا يؤمن تجانساً تاماً في حال المضغوطات ذات الجرعات الضئيلة.
- ✗ ميل مزيج المساحيق إلى الانفصال أحياناً، إذ أن اختلافات بسيطة بين مكونات المزيج من حيث حجم الأجزاء أو شكلها يمكن أن يؤدي إلى مضغوطات غير متجانسة المحتوى وغير ثابتة.
- ✗ توليد الكثير من الغبار أثناء التصنيع.
- ✗ لا تصلح هذه الطريقة لجميع المواد الفعالة.

السمادات المستعملة في الضغط المباشر

(Avicel) = (micro crystalline cellulose) MCC		
A vicel PH 101	A vicel PH 102	A vicel PH 103
A vicel PH 105	A vicel PH 112	A vicel PH 113
A vicel PH 200	A vicel PH 301	A vicel PH 302

تتميز عن بعضها بأبعاد الأجزاء ونسبة الرطوبة

P: Particle size •

H: Humidity •

- Avicel PH 101: أبعاد أجزائه أقل من ٥٠ ميكرون ورطوبته النسبية أقل من ٥%.
- Avicel PH 105: أبعاد أجزائه أقل من ٢٠ ميكرون ورطوبته النسبية أقل من ٣%.
- Avicel PH 200: أبعاد أجزائه أقل من ١٨٠ ميكرون ورطوبته النسبية أقل من ٥%.

مميزات مركبات الأفيسل

- ◀ قدرة ربط ممتازة بالحالة الجافة.
- ◀ انسيابية ممتازة.
- ◀ تسرع من تفكك المضغوطة لأنها تنتج بتماسها مع الماء.

تستعمل كمواد ممددة ورابطة ومفككة ومزلقة

لودي برس Ludi Press ويتألف من:		
ممدد	a-lactose monohydrate	93%
رابط	Kollidon 30	3.5%
مفكك	Kollidon CL	3.5%

Drug + ludi press + (0.5-1)% mg stearate

يستعمل كعامل ممدد ورابط ومفكك ومحسن انسيابية

اللاكتوز Lactose	
لاكتوز مجفف بالإرذاذ.	Spray dried lactose
لاكتوز فاق التبلور.	Micro crystalline lactose
لاكتوز سريع الانسياب ويكون محضراً بشكل حثيرات.	Fast flow lactose

- اللاكتوز ممدد ورابط جاف ومحسن انسياب وإذا كان المكون الرئيسي في المستحضر يمكن اعتباره أيضاً مفكك كونه منحل بالماء.
- الأفيسل: له نفس خصائص اللاكتوز تقريباً إلا أنه غير منحل بالماء.

المادة البلورية جيدة في الضغط المباشر لأنها تحول
الضغط إلى روابط بين الجزيئات وبالتالي لا تحتاج إلى
عامل رابط

ملاحظة

لاكتوز لا مائي (anhydrous Lactose):

- **Applications in pharmaceutical Technology:**
- Anhydrous lactose is widely used in direct compression tableting applications, and as a tablet and capsule filler and binder.
- Anhydrous lactose can be used with moisture-sensitive drugs due to its low moisture content.

التطبيقات المستخدمة في التكنولوجيا الصيدلية:

- اللاكتوز اللامائي يستخدم بشكل واسع في صناعة المضغوطات بالضغط المباشر، وكما مادة رابطة وممددة في المضغوطات والمحافظ.
- يمكن استخدامه مع المواد الدوائية الحساسة للرطوبة لأن نسبة الرطوبة فيه قليلة.

• Description:

- Anhydrous lactose occurs as white to off-white crystalline particles or powder. Anhydrous lactose typically contains 70-80% anhydrous b-lactose and 20-30% anhydrous a-lactose.

الوصف:

- اللاكتوز اللامائي يبدو بشكل بلورات أو مساحيق بيضاء أو بيضاء شاحبة.
- يحوي على ٧٠-٨٠% بيتا لاکتوز لا مائي و ٢٠-٣٠% ألفا لاکتوز لا مائي.



• **Stability and storage conditions:**

- Mold growth may occur under humid conditions (80% RH and above). Lactose may develop a brown coloration on storage, the reaction being accelerated by warm, damp conditions; At 80 C and 80% RH, tablets containing anhydrous lactose have been shown to expand 1.2 times after one day.
- Lactose anhydrous should be stored in a well – closed container in a cool, dry place

• **الثباتية والتخزين:**

- - في الجو الرطب يحدث نمو فطري (رطوبة ٨٠% ما فوق) وربما يتحول لونه إلى البني في ظروف رطوبة وحارة، في الدرجة ٨٠ ورطوبة ٨٠% المضغوطات الحاوية عليه تتمدد ١,٢ مرة بعد يوم واحد.
- - اللاكتوز اللامائي يحفظ في وعاء محكم الإغلاق وفي مكان بارد وجاف.

• **اللاكتوز المائي (lactose, Monohydrate):**

• **Applications in pharmaceutical technology:**

- Lactose is widely used as a filler and diluents in tablets and capsules.
- Various lactose grades are commercially available that have different physical properties such as particle size distribution and flow characteristics. this permits the selections of the most suitable material for a particular application.

• **التطبيقات المستخدمة في التكنولوجيا الصيدلانية:**

- - اللاكتوز واسع الاستخدام كمادة رابطة وممددة في المضغوطات والمحافظ.
- - التنوع في اللاكتوز يجعله يملك خصائص فيزيائية مختلفة مثل أبعاد الجزيئات وخصائص الانسياب، وهذا يسمح باختيار النوع المناسب للتطبيق الصحيح (العملي)

- Usually, fine grades of lactose are used in the preparation of tablets by the wet – granulation method or when milling during processing is carried out, since the fine size allows better mixing with other formulation ingredients and utilizes the binder more efficiently.

- Lactose is also used in combination with sucrose.

(approximately 1:3) to prepare sugar-coating solutions

- عادة، الدرجات الناعمة من اللاكتوز تستخدم في تحضير المضغوطات بطريقة التحثير الرطب، على اعتبار أن الأبعاد الصغيرة تسمح بمزج أفضل مع المواد الأخرى في الصيغة، كما أنها تسمح بالانتفاع من الخواص الرابطة للاكتوز بشكل أمثل.

- غالبًا ما يستخدم اللاكتوز مع السكروز بنسبة ٣:١ لتحضير محاليل التلبيس السكري.

• **اللاكتوز المجفف بالإرذاذ (lactose, spray Dried):**

• **Applications in pharmaceutical technology:**

- Spray-dried lactose is widely used as a binder filler and flow aid in direct compression tableting .

• **الإستخدامات في الصناعات الدوائية**

- يستخدم كعامل رابط وممدد ومحسن انسياب في الضغط المباشر.

- **Description:**
- Lactose occurs as white to off-white crystalline particles or powder.
- It is odorless and slightly sweet-tasting. Spray-dried direct compression grades of lactose are generally composed of 80-90% specially prepared pure α -lactose monohydrate along with 10-20% of amorphous lactose.

• الوصف :

- يوجد بشكل بلورات أو مساحيق بيضاء أو بيضاء شاحبة.
- عديم الرائحة وذو طعم حلو خفيف وهو بشكل عام يتألف من ٨٠-٩٠% لاكتوز نقي مائي مع ١٠-٢٠% لاكتوز غير مبلور.
- أمثلة (صبيغ تحضر بالضغط المباشر):

عوامل رابطة جافة إضافية
PVP
PEG4000,6000
Calcium hydrogen phosphate (CaHPO ₄ . 2H ₂ O)

مادة فعالة	Acetyl salicylic acid	400mg
ممدد و رابط ومفكك ومحسن انسياب	Ludipress	99mg
مضاد التصاق	Stearic acid	1mg
مفكك	Kollidone (PVP CL)	15mg

acetylsalicylic acid, ASA, drug that has anti-inflammatory and antipyretic effects, medication used to relieve pain

- كمية الأسبرين كبيرة وبالتالي فإن كمية الممدد (لودي بريس) المضافة هي من أجل تحسين خصائص انضغاط الأسبرين.
- الأسبرين غير منحل بالماء، ونسبة المفكك يجب أن تتراوح بين ٣-١٠% وبما أن اللودي بريس يحوي مفكك نسبة ٣,٥% وهي غير كافية لذلك نضيف المفكك الآخر (PVP).
- قد يخطر في أذهاننا: أن نزيد من كمية اللودي بريس بهدف إيصال المفكك للحجم المطلوب بدلاً من استخدام PVP، هذا الكلام صحيح نظرياً أما علمياً فهو أكثر كلفة وأكبر حجماً لذلك الصيغة المثالية تكون كما هي أعلاه

مادة فعالة	Aspirin, crystalline	250 mg
مادة فعالة	Paracetamol, crystalline	250 mg
مزلق محسن انسياب وممدد	Avicel PH101	60 mg
رابط جاف	PVP 30	15 mg
مفكك	PVP CL	25 mg

Pass all components through a 0.8 mm sieve, mix and press with medium compression force

- الباراسيتامول والأسبرين غير منحلين بالماء لذلك نزيد من كمية المفكك.
- الممدد أيضاً محسن انضغاط لأن المواد الفعالة بلورية.

التحثير : Granulation

التحثير: هو تجمع أجزاء المساحيق المعدة للضغط إلى قطع صغيرة تدعى الحثيرات لا تأخذ شكلاً هندسياً محدداً (كروية، عصوية، اسطوانية،.....) تمتاز ببنيتها الهشة والمسامية

• ما هو الهدف من عملية التحثير؟

- ١- الهدف من عملية التحثير منع مكونات المزيج من الانفصال بسبب الاختلاف في الحجم أو الكثافة
- ٢- تحسين إنسيابية المساحيق المعدة للضغط (كلما كان الحجم أكبر كانت الإنسيابية أفضل).
- ٣- تحثير المواد السامة ينقص من تشكل غبار سام.
- ٤- تحسين خصائص انضغاط المزيج من خلال
 - ☐ التوزيع الجيد للعامل الرابط للحثيرات
 - ☐ تخفيض السطح النوعي لمزيج المساحيق وبالتالي خفض قوة الضغط

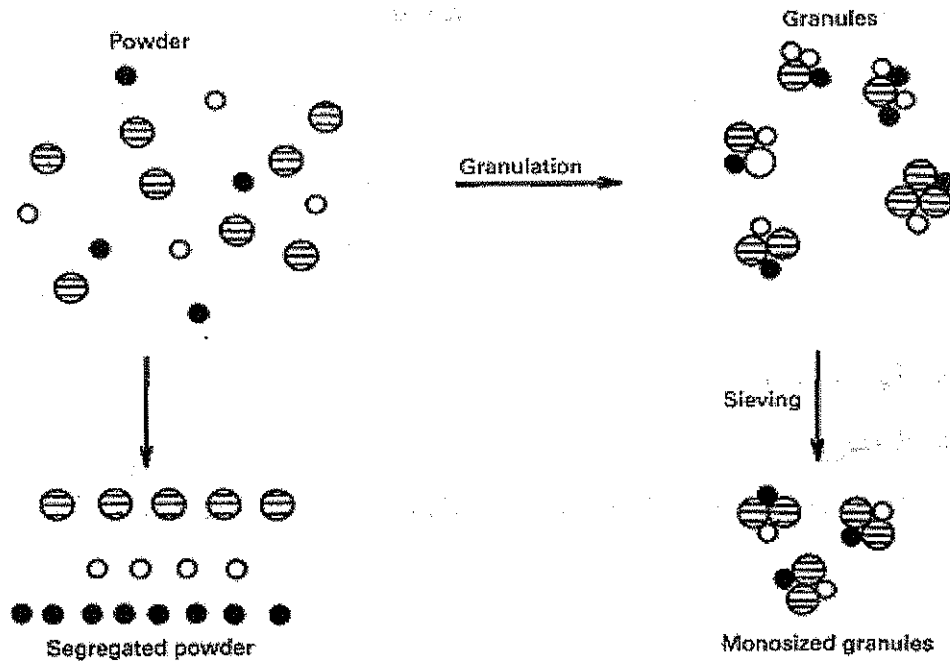
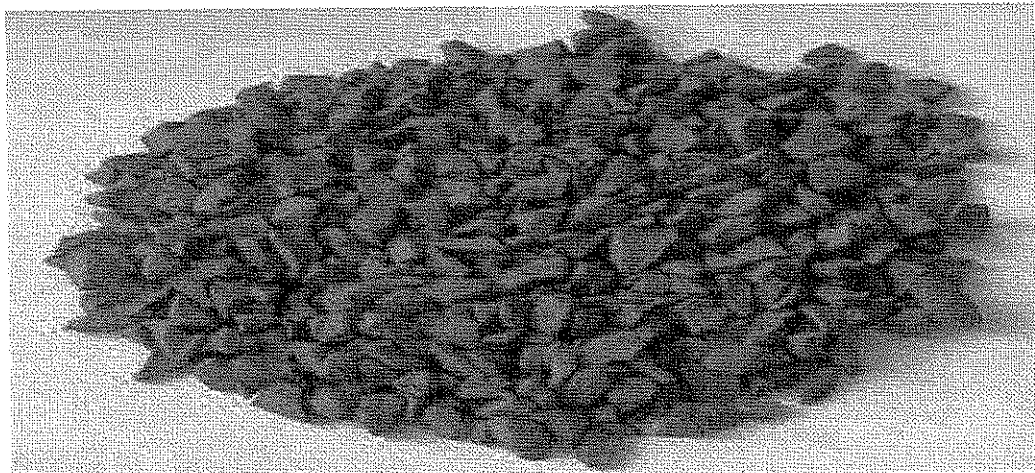
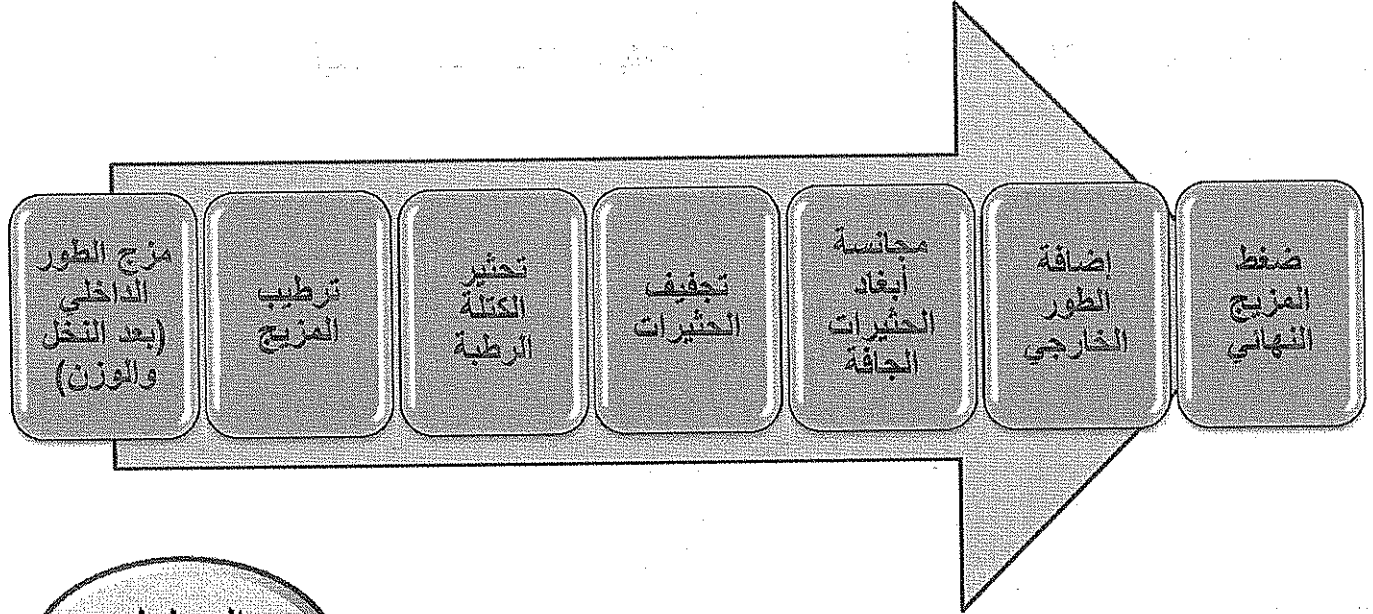


Fig. 25.1 Granulation to prevent powder segregation.

مبدأ التحثير: تجمع مزيج المساحيق بشكل كتلة متماسكة قد تكون رطبة أو جافة ثم تجزئة الكتلة إلى قطع صغيرة هي الحثيرات



التحثير الرطب :wet granulation

ترطيب مزيج المساحيق:

• ويتم باختيار سائل يتلائم مع طبيعة المواد الداخلة في تركيب المزيج

• مذيب مناسب (الماء ، الإيثانول ، مزيج منهما بنسب مختلفة)

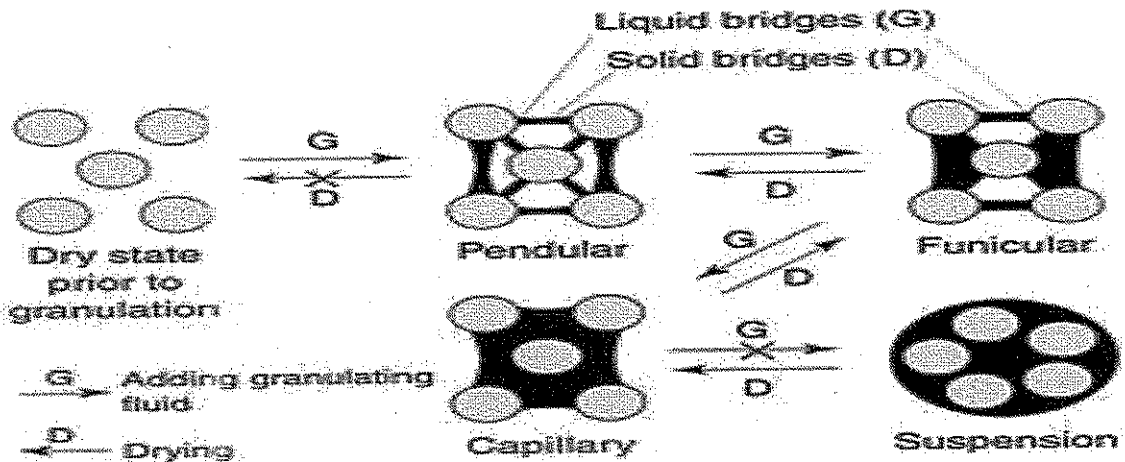
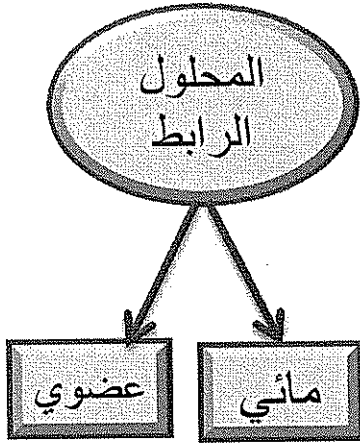
• محلول رابط

◀ بعد تحضير المساحيق يضاف إليها المحلول الرابط ضمن مازج مناسب ببطء وعلى مراحل حتى الحصول على عجينة بمواصفات جيدة

◀ إن العامل الرابط وكميته في الصيغة عاملان هامين ، فالمساحيق ضعيفة التماسك تحتاج

لعامل رابط قوي للحصول على حثيرات جيدة

◀ إن زيادة العامل الرابط تؤدي إلى إطالة زمن التفتت



✗ Not required, undesirable

Fig. 25.2 Water distribution between particles of a granule during formation and drying.

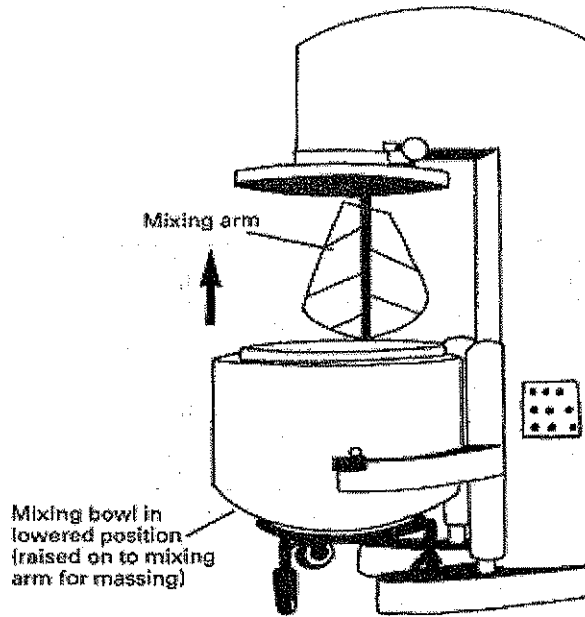


Fig. 25.4 Planetary mixer for wet massing.

Mixer for wet granulation

التحثير بالتفتيت :

من الممكن في بعض الأحيان تحويل مزيج المساحيق إلى كتلة رطبة بطريقة التفتيت وذلك عندما يحوي أحد مكونات المزيج نسبة معينة من ماء التبلور فعند تعريض المزيج للحرارة ينطلق ماء التبلور ويعمل على ترطيب المزيج وتماسك أجزائه .

تحثير الكتلة الرطبة:

- يتم إخضاع العجينة إلى قوة ضاغطة تجبرها على المرور من خلال ثقوب ذات أبعاد معينة.
- التجفيف
- هو التخلص من الماء أو أي مذيب آخر موجود ضمن الحثيرات
- يفضل عدم الوصول إلى الجفاف المطلق لأن الرطوبة أقل من ١% ← حثيرات قاسية ومتحجرة
- الرطوبة العالية ← حثيرات ضعيفة ومضغوطات تلتصق بالمكابس .

من الأجهزة المستخدمة في تجفيف الحثيرات الأفران ذات الرفوف حيث يتم فرش الحثيرات عليها ويمرر فوقها تيار من الهواء الساخن (٤٠-٦٠)°م

التجفيف بالتخلية: حيث يتم استعمال أفران مرتبطة بمخلية هواء تخفض الضغط الجوي داخل الفرن .

التجفيف باستعمال مصابيح أشعة تحت الحمراء

التجفيف باستعمال مادة ماصة للرطوبة (سيليكات جل ، كلور الكالسيوم ، ماءات الصوديوم)

مجانسة أبعاد الحثيرات:

- لفصل الحثيرات المتجمعة مع بعضها بعد عملية التجفيف، ولجعلها بأبعاد محددة ومتقاربة ما أمكن وذلك بواسطة النخل أو الطحن يمكن استعمال المحثرة الهزازة أو آلة التحثير الجاف
- إن كتلة الحثيرات المعدة للضغط يجب أن تحوي مقدارا معيناً من المساحيق الناعمة يتراوح ما بين ١٠-١٥% تقوم بسد الفراغات الهوائية بين الحثيرات الكبيرة أثناء التعبئة وتؤمن بذلك تعبئة متجانسة للأجران.

هناك أبعاد فضلى للحثيرات تتناسب مع قطر مكبس آلة الضغط
يمكن الوصول لهذه الأبعاد باستعمال مناخل دستورية
(الأبعاد يجب أن تكون حوالي عشر قطر المكبس المستعمل)

ملاحظة

الحثيرات المتبينة الأبعاد كثيراً يمكن أن تنفصل ضمن قمع التغذية أو ضمن حجرة الضغط

ضمن قمع التغذية ← عدم تجانس وزن
في حجرة الضغط ← مضغوطات هشة

فحوص الحثيرات:

- فحص الإنسيابية
- حسب دستور الأدوية الأوربي يجب أن تتناسب ١٠٠ غ من الحثيرات المعدة للضغط خلال ١٠ ثوان في قمع الانسياب الدستوري.
- فحص الرطوبة المتبقية
- تتم بتحديد الكمية الضائعة من وزن الحثيرات عند تعريضها لدرجة حرارة ١٠٠ أو قريبة لها ضمن أفران أو باستعمال مصباح IR
- كما يمكن إستعمال طريقة كارل فيشر
- $I_2 + SO_2 + 2H_2O \rightleftharpoons H_2SO_4 + 2HI$

فحص التففت:

- ٤ ١ غ من الحثيرات + ٥٠ مل ماء بدرجة حرارة ٣٧ يحرك الوعاء بلطف من وقت لآخر يجب أن تنحل الحثيرات أو تتحول إلى مسحوق ناعم خلال خلال ٣٠ دقيقة حسب دستور الأدوية البلجيكي
- ٤ فحص تجانس المحتوى
- ٤ فحص تجانس الأبعاد

إضافة الطور الخارجى للحثيرات:

- يضاف إلى الحثيرات قبيل ضغطها الجزء المتبقى من المادة المفككة + المواد المزلفة بعد نخلها بمنخل ناعم ونقوم بعملية مزج خفيفة الغاية منها لبقى الطور الخارجى متوضع على السطح الخارجى
- المبالغة بزمان المزج ممكن ← تكسر الحثيرات ← زيادة المساحيق الناعمة ← تفلح المضغوطة.
- المبالغة بزمان المزج ممكن ← تلبس كامل للحثيرات بالمواد المزلفة الكارهة للماء مما ← زمن تفتت طويل للمضغوطات.

الضغط :

عملية ميكانيكية تقضي بتطبيق ضغط عال على مواد صلبة لتجميعها على شكل أقراص .
 زيادة الضغط المطبق ← زيادة القساوة ← إنقاص الهشاشة ← زيادة زمن التفنت والإنحلال

السريير الهوائي :

السريير الهوائي يلعب دور مازجاً ومحثراً ومجففاً وذلك بوضع المساحيق بداخله ومن ثم تعريضها لتيار من الهواء الدافئ فيتم مزجها ثم يتم إرداذ العامل الرابط ويتمير تيار هواء يتم التحثير ومن ثم التجفيف وبهذه الطريقة يمكننا التخلص من مشكلة التلوث المتصالب (الذي يحدث عندما يختلط دواء بدواء آخر).

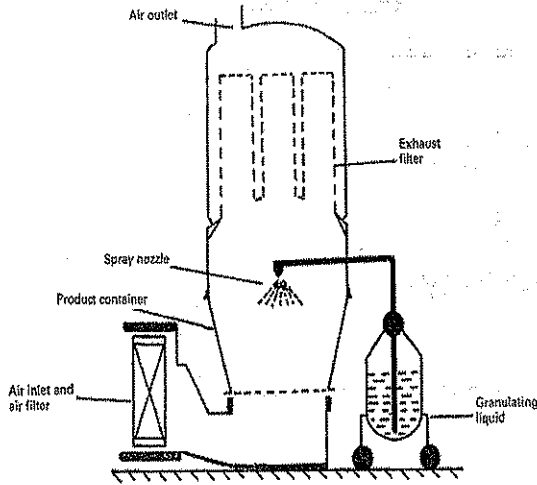
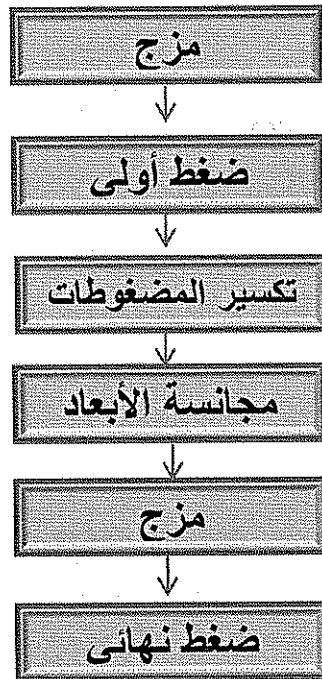


Fig. 25.8 Fluidized-bed granulator.

التحثير الجاف dry granulation :

يتم اللجوء إلى طريقة التحثير الجاف عندما تكون المكونات حساسة للرطوبة او الحرارة ولها خصائص ارتباط والتحام كافية تسهل عملية التحضير
 تعتبر طريقة التحثير الجاف طريقة قديمة لتحضير المضغوطات
 تم استبدالها بطريقة الضغط المباشر

تعد هذه التقنية متوسطة من حيث تعدد المراحل بين الضغط المباشر والتحثير الرطب

الضغط المضاعف Slugging or double compression :

المادة الدوائية
 الممدد
 المزلق
 المفكك

مزلق محسن انسياب مفكك

نضطر لإضافة عامل رابط جاف أحيانا لتحسين عملية الربط يمكن لبعض المواد الحساسة أن تتخرب نتيجة لخضوع المساحيق لعمليات ضغط متتاليتين نحتاج بهذه الطريقة إلى آلات ذات قدرة عالية على تطبيق قوى الضغط العالية من أجل ضمان تجمع المساحيق

✗ سلبية هذه الطريقة أنها تولد الكثير من الغبار

تجميع المساحيق بالتصفيح والرص : Compacting method

تعتمد هذه الطريقة على إمرار المساحيق من خلال قمع التغذية عبر قرصين يدوران باتجاهين متعاكسين على محورين متقابلين ، وحسب قوة الربط التي نريدها نقرب القرصين أو إبعادهما للحصول على الصفائح ثم نقوم بتكسيرها للحصول على الحثيرات ثم نمرر الحثيرات عبر مناخل مناسبة لمجانسة الأبعاد ثم نقوم بإضافة الطور الخارجي ونضغط

⊗ مردود هذه التقنية عالي لكنها تعطي نسبة عالية من المساحيق الناعمة بعد طحن الصفائح

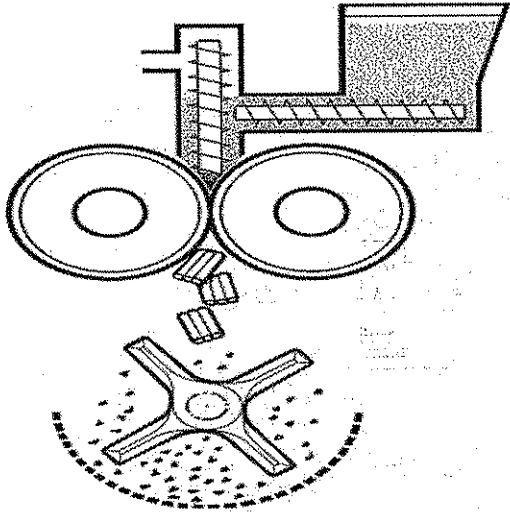


Fig. 6. Flow diagram of the roller compaction process.

التحثير بالانصهار : Melt granulation

⊗ طريقة حديثة من طرق التحثير تعتمد على استخدام سواغ منصهر كسائل تحثير رابط وهذه الطريقة تشبه طريقة التحثير الرطب إلا أنها تختلف عنها في عدم الحاجة إلى تبخير المحل المستخدم كسائل تحثير رابط

⊗ يتم تجميع جسيمات المسحوق مع بعضها البعض عند تصلب السواغ المصهور الذي يشكل جسورا صلبة تربط بينهما

يتم التحثير بالانصهار بإضافة العامل الرابط إلى مزيج المساحيق الناعمة إما بشكل سائل مصهور أو بشكل صلب ينصهر أثناء التحضير و التصنيع .

يستخدم عادة نسبة ١٠-٣٠% من الرابط ويمكن الوصول إلى درجة الانصهار المناسبة بواسطة مصدر حراري خارجي مناسب أو بواسطة الحرارة الناتجة عن احتكاك جسيمات المسحوق مع بعضها البعض أثناء المزج باستخدام المازجات عالية السرعة .

◆ السواغ الرابط المنصهر المثالي المناسب لهذه العملية هو الذي يملك درجة إنصهار ضمن المجال ٥٠-١٠٠ م

◆ المواد الرابطة ذات درجات الانصهار الأقل من ٥٠ م غير مناسبة للاستخدام لأن المستحضرات النهائية تكون عرضة للتلين و الانصهار و الالتصاق أثناء التخزين و التداول

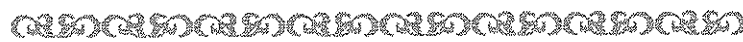
◆ بالمقابل فإن المواد الرابطة ذات درجات الانصهار العالية غير مرغوبة لاحتمال تعريض المادة الدوائية للتخرب الحراري عند التسخين لدرجات حرارة مرتفعة لصهر السواغ الرابط

مميزات التحشير بالانصهار:

- ١- يمكن تحضير أشكال أنية التحرر و مطولة التحرر بالاختبار الحكيم للسواغات الرابطة المنصهرة
- ٢- مناسب للمواد الحساسة للرطوبة كالسواغات الفوارة و المواد الدوائية الماصة للرطوبة
- ٣- نتجنب استخدام المحلات العضوية القابلة للاشتعال ولا نحتاج لمعدات صناعية خاصة مصممة للمحلات العضوية ولا لأوعية استقبال لهذه المحلات بعد طردها
- ٤- التقليل من تلوث البيئة و التسمم الناتج عن التعرض لهذه المحلات
- ٥- لانتاج الى مرحلة تجفيف مما ينقص من زمن عملية التصنيع

سليبيات هذه الطريقة:

- (١) غير مناسب للمواد الحساسة للحرارة
- (٢) غير مناسب للمواد الطيارة
- (٣) يجب ضبط كل من الصيغة وعملية الانتاج ومواصفات الاجهزة المستخدمة بدقة لنجاح العملية



أنواع المضغوطات

Effervescent tablets: are uncoated tablets that generally contain acid substances (citric and tartaric acids) and carbonates or bicarbonates and which react rapidly in the presence of water by releasing carbon dioxide.

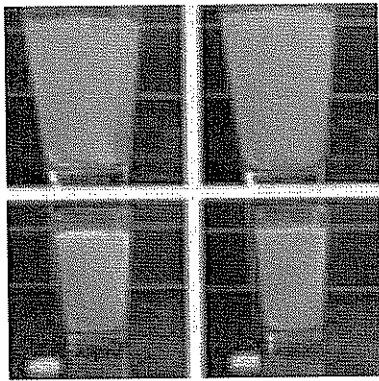
-They are intended to be dissolved or dispersed in water before use providing:

A- Very rapid tablet dispersion and dissolution.

B- pleasant tasting carbonated drink.

المضغوطات الفوارة :Effervescent tablets

هي مضغوطات غير ملبسة تحوي زوجاً فواراً مؤلفاً من حمض عضوي وكربونات أو بيكربونات تتفاعل مع بعضها بسرعة بوجود الماء محررة غاز ثاني أكسيد الكربون.



• مميزاتهما:

- A. فعل دوائي سريع
- B. تسهيل الامتصاص
- C. تجنب تهيج أو تخريش المعدة
- D. عدم الالتصاق بجدران الأنبوب الهضمي
- E. إعطاء جرعات كبيرة

الحموض و الفحومات المستعملة:

• الحموض:

- * حمض الليمون المتبلور مع جزيئة ماء واحدة
- * حمض الليمون اللامائي
- * حمض الطرطر
- * حمض البور

• الفحومات

- * ثاني فحومات الصوديوم
- * ثاني فحومات البوتاسيوم
- * فحومات البوتاسيوم
- * فحومات الصوديوم المعتدلة

يجب أن تكون السواغات المستخدمة في تحضير المضغوطات الفوارة منخفضة المحتوى من الرطوبة وجيدة الانحلال بالماء وذات طعم جيد.

• السواغات:

- العوامل الرابطة
- المواد المفككة
- المواد المزقة
- الملونات
- المحليات والمطعمات

هناك طرق عدة لتصنيع المضغوطات الفوارة:

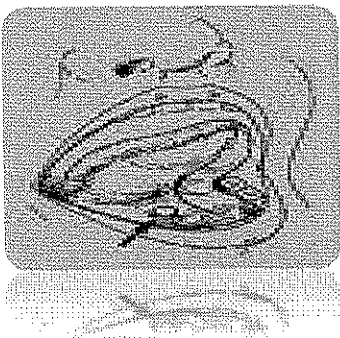
- ✗ الضغط المباشر أو التحثير الجاف
 - ✗ التحثير بالانصهار
 - ✗ التحثير بكمية قليلة من الماء
 - ✗ التحثير بالسوائل اللامائية
 - ✗ التحثير الرطب المنفصل للحمض و الأساس
- يمكن احيانا إضافة البيكربونات لوحدها في صيغة المضغوطات الفوارة
- مراقبة المضغوطات الفوارة:**

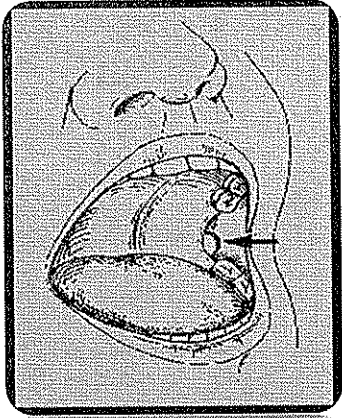
- ١- مراقبة الشكل الظاهري
 - ٢- زمن الفوران ، طعم المحلول رواق المحلول ، درجة حموضة المحلول ، كمية غاز CO₂ المنطلقة (مشعر لثبات المستحضر)
 - ٣- قطر المضغوطة الفوارة يتراوح بين ٠,٥ - ٢ سم
- مساوي المضغوطات الفوارة:**

- ١- صعوبة التصنيع .
- ٢- تحتاج لشروط حفظ خاصة

مضغوطات تحت اللسان Sublingual tablets:

هي مضغوطات صغيرة عدسية الشكل وسطحها ناعم هذه المضغوطات مناسبة عندما يطلب تأثير سريع للدواء كما في حالة النتروجليسرين لمعالجة الذبحة الصدرية وعندما تكون المواد الدوائية متخربة بفعل العصارات الهضمية أو سيئة الامتصاص من الأنبوب الهضمي ولتجنب المرور الكبدي الأول





المضغوظات الشدقية: Buccal tablets

مضغوظات معدة للتطبيق على الجوف الداخلي للفم أو تطبيق في المنطقة ما بين الشفة العليا و اللثة.

تلتصق على الغشاء المخاطي الذي تطبق عليه و تقوم بتحرير الدواء بشكل بطيء أو سريع .

يتم امتصاص الدواء عبر مخاطية الفم وهذه الطريقة تكون مناسبة للمواد التي تتأثر بالعصارات المعدية المعوية و كذلك الإستقلاب الكبدي الأول.

المضغوظات المعدة للمضغ Chewable tablets

- هذه المضغوظات تمضغ قبل بلعها

- مما يسرع التأثير الدوائي

- سهولة أخذ المضغوظة (للأطفال والكبار)

هذا النوع من المضغوظات لا يحتاج لمفككات بينما يحتاج لمحليات ومطعمات

مضادات الحموضة وبعض الفيتامينات

مضغوظات سريعة الذوبان Instant dissolving tablets

تحضر باستعمال سواغات ذوابة جداً في الماء

حيث تنحل هذه المضغوظات في الفم في أقل من دقيقة إذ تتميع بعد وضعها على اللسان و يبلع المريض السائل.

من هذه المضغوظات المسكنات ومضادات الإقياء ومضادات الحساسية ومضادات الإسهال.

إن ازدياد الحاجة إلى أشكال جرعية مناسبة وسهلة الاستعمال من قبل المرضى كان لابد من البحث عن تطوير أشكال جرعية حديثة لأدوية موجودة .

المضغوظات المتفتتة فمويًا (Orally Disintegrating Tablets)

هذه المضغوظات تفتت بسرعة في الفم بدون مضغ بعد الإعطاء عبر الطريق الفموي وبدون الحاجة للماء على خلاف طرق إيتاء الدواء الأخرى.

- يمكن تسمية هذه الأشكال بسرعة الذوبان أو التفتت أو الأنظمة المتفتتة فمويًا هذه الأشكال الجرعية تفتت في الفم خلال ثوان وهذا ما يعطيها ميزة خاصة .

- تفتت هذه الأشكال الجرعية في التجويف الفموي محررة الدواء الذي ينحل أو يتبعثر ضمن اللعاب ويتم ابتلاع اللعاب فيما بعد.

- يمتص الدواء عبر الأغشية المخاطية في الفم والأنبوب الهضمي ويصل إلى الدوران الدموي.

• من أهداف استعمال هذه الأشكال الجرعية:

- ◀ التأثير السريع
- ◀ التوافر الحيوي المتزايد
- إن انحلال الدواء ضمن اللعاب يسبب امتصاص قبل معدي للأدوية سريعة الانحلال وهذا الأمر سيجنب الدواء المرور الكبدي الأول وهذا الأمر له فائدة كبيرة للأدوية التي تخضع للاستقلاب الكبدي بنسبة كبيرة
- إن الانتشار المتزايد للأشكال الجرعية المتفتتة فمويًا يعود لعدة أسباب:

- ١- التقبل من قبل المريض بسبب سرعة التفتت
- ٢- سهولة البلع
- ٣- تقنيع الطعم المر
- ٤- إحساس جيد بالفم
- ٥- سهولة الاستعمال
- ٦- تناسب المرضى الصغار وكبار السن غير القادرين على بلع المضغوطات أو المحافظ
- ٧- تناسب المرضى الذين يعانون من الغثيان
- ٨- تناسب المرضى المسافرين
- ٩- سهولة التناول في حالة الأعراض الحادة (أي زمان ، أي مكان)
- ١٠- تحسن المطاوعة في الحالات المزمنة
- من مساوئ هذه المضغوطات :

صعوبة تقديم جرعات عالية أكبر من ٥٠٠ ملغ وأحياناً تقنيع الطعم المر للماد الفعالة.

- يتم تحضير المضغوطات المتفتتة فمويًا :

- ☐ القولية
- ☐ الضغط المباشر
- ☐ التجفيد

التجفيد :

• الجفافات الفموية Oral lyophilizate :

تعتبر الجفافات الفموية أحد أشكال المضغوطات المتفتتة فمويًا. (O D T)

(Orally Disintegrating Tablets)

- الجفافات الفموية: هي شكل جرعي مجفد، أي تحضر بعملية التجفيد التي تعطي أقراص ذات بنية مسامية مما يسمح بزمن تفتت أقصر من زمن تفتت المضغوطات المتبعثرة فمويًا المحضرة بالضغط.

عملية التجفيد:

هي عملية نزع الماء عند درجات حرارة منخفضة وتدعى أحياناً التجفيف بالتبريد أو التجفيف بالتجميد وتعتمد على طرح القسم الأكبر من الماء الموجود في المادة بعملية التصعيد مما يسمح بمدة حفظ طويلة.

مبدأ عملية التجفيد: هو تجميد العينة ثم تجفيف العينة المتجمدة تحت التخلية.

إن عملية التجفيد هي عملية تجفيف يتم فيها تبلور المحل أو وسط التعليق عند درجات حرارة منخفضة وبعد ذلك يتم تصعيده من الحالة الصلبة مباشرة إلى الحالة الغازية. ويكون المحل في عملية التجفيد عادةً هو الماء.

مميزات عملية التجفيد:

- ◆ نقص في تخرب المنتجات الحساسة للحرارة .
- ◆ مراقبة وضبط محتوى الرطوبة المتبقية في المنتج النهائي خلال العملية .
- ◆ المظهر الأنيق .
- ◆ ضبط جرعة المنتجات السائلة بدقة .
- ◆ مساحة سطحية كبيرة (إعادة الانحلال سريعة) .

مراحل عملية التجفيد:(١) عملية التجميد:

إن سرعة التبريد خلال عملية التجميد تعتبر عاملاً مهماً وهي تحدد حجم البلورات الجليدية وفيما بعد ستحدد أبعاد المسام التي ستتشكل بعد عملية التجفيف .

(٢) عملية التجفيف:

مرحلة التجفيف تقسم إلى طورين: أولي وثانوي .
في التجفيف الأولي يتم التخلص من الماء الأولي المتجمد ولكن هناك جزء من الماء يبقى مرتبط مع العينة (مدمص أو ماء تبلور) .
أما التجفيف الثانوي ففيه يتم التخلص من الماء المرتبط (ماء مدمص أو ماء تبلور) وذلك من خلال خفض الضغط أكثر ورفع الحرارة أكثر مما سبق.

• السواغات المستخدمة:

تحتوي أغلب المنتجات المجففة عدة مكونات بالإضافة للدواء أو المادة الفعالة، وهي تضاف لتحقيق أهداف محددة وخاصة من أجل نجاح العملية ومن أجل الثباتية، ويمكن أن تشكل هذه السواغات النسبة الرئيسية من الكتلة الصلبة المجففة .

أهم السواغات المستعملة في تحضير المستحضرات المجففة:

- عوامل بناء Bulking agents
- وقاءات Buffers
- مواد مثبتة Stabilizers
- معدلات الضغط الحولي Tonicity adjusters
- معدلات درجة حرارة انهيار الجفافة Collapse temperature modifiers

التعبئة والتغليف: PACKAGING

تتطلب المضغوطات المتفتتة فمويا ODT طريقة تعبئة خاصة وذلك بسبب حساسيتها العالية نسبيا للرطوبة وهشاشتها العالية .
تصنع مواد التغليف من مواد مرنة وقابلة للقولبة بحيث تقوم بتأمين الحماية من الماء والأكسجين ومنع نفوذ الأشعة فوق البنفسجية بالإضافة إلى الحماية الفيزيائية
بالنسبة للمضغوطات المحضرة بعملية التجفيد تعبئة كل بليستر بشكل فردي بالمحلول أو المعلق قبل إن تخضع لعملية التجفيد .

مضغوطات معدة للإستعمال الخارجي tablets for external use:

المضغوطات المهبلية: هي أشكال صيدلانية صلبة لها أشكال متعددة معدة للإعطاء عن طريق المهبل. يجب أن تتفتت في حجم صغير من السائل.
و من أجل التأثير الموضعي يجب على المواد الفعالة أن تخترق كل الطيات و التعاريج الموجودة في جدار المهبل.
يجب على المضغوطات المهبلية ألا تغير من قيمة الباهاء الطبيعية للمهبل و التي تساهم في الدفاع ضد الأجسام الغريبة.

لهذه المضغوطات أشكال مختلفة لكن غالبا لها الشكل التقليدي للمضغوطات (مدورة ومسطحة) ويمكن أن تكون متطاولة مما يسهل إعطاؤها و هي قليلة السماكة لتسهيل تفتتها. يتراوح وزنها من ٥,٥ - ٣ غ و يدخل في تركيبها العديد من السواغات مثل:

- **الممددات:** اللاكتوز الأكثر استخداما حيث أن العصيات اللبنية تقوم بتحويله إلى حمض اللبن و هو السكر الوحيد الذي لا يشجع على نمو الفطور المهبلية كما أنه يساهم في ضبط الباهاء الطبيعية للمهبل.
- يجب اختيار العوامل الرابطة و المزلقة بحكمة لتسهيل تفتت المضغوطات ضمن كمية قليلة من السائل لذلك نلجأ غالبا إلى تحضير مضغوطات فوارة باستخدام الكربونات و حمض عضوي مثل حمض الليمون، حمض الطرطير و حمض البور و الذي له دور مزلق.
- و لتسهيل اختراق المواد الفعالة إلى كل طيات المهبل نضيف أحيانا مادة مرغية مثل لوريل سلفات الصوديوم و الذي يلعب دور عامل مبلل و أيضا قاتل للجراثيم.



يجب إدخال المضغوطات عميقا ضمن المهبل و لهذا السبب فإن العديد من المصنعين يرفقون هذه المضغوطات بجهاز إدخال.
عادة يتم إعطاء هذه المضغوطات مساء قبل النوم.
إن المضغوطات المهبلية أكثر استخداما من البيوض لأن ثباتيتها أفضل وتداولها أسهل.
كما توجد محافظ مهبلية.

مضغوطات لتحضير محاليل للاستعمال الخارجي:

و هي مستحضرات وحيدة الجرعة معدة للذوبان أو التبخر في الماء لحظة الاستخدام. يمكن أن تحوي على سواغات تسهل انحلال أو تبخر الجسيمات. يجب إن تفتت المضغوطات خلال أقل من ٣ دقائق في الماء بدرجة حرارة ١٥ - ٢٥ م. يجب أن تشير اللصاقة إلى طريقة التحضير

مضغوطات المستقيم:

هي مضغوطات ملتصقة حيويًا تتألف بشكل رئيسي من بوليمير يتحلله و ينتفخ ليعطي قوام هلامي. يتم تحرير الدواء بسرعة مضبوطة من قالب المضغوة تعتمد على عدة عوامل مثل تركيب القالب، انحلالية الدواء، وعامل توزع الدواء.

يعرف الالتصاق الحيوي على أنه قدرة مادة على الالتصاق بغشاء حيوي كالأغشية المخاطية و يستخدم هذا المفهوم الحديث لتحسين الامتصاص الدوائي عبر طرق إعطاء مختلفة كالطريق العيني والفموي والمستقيمي و المهبلي و الأنفي.

يحدث الالتصاق الحيوي بفضل تداخل سلاسل البوليمير المنتجة مع الأغشية المخاطية.

مضغوطات للزرع تحت الجلد Hypodermic implantationl tablets:

أشكال إسطوانية صغيرة يتم زرعها تحت الجلد بواسطة جهاز خاص تحرر المادة الفعالة ببطء لعدة أسابيع أو أكثر.

(أوسترايول ، تستوستيرون) وبعض المضادات الحيوية

المراقبة التكنولوجية للمضغوطات

المراقبة التكنولوجية للمضغوطات : Quality control of tablets

أثناء صناعة المضغوطات وبعد الانتهاء من الصناعة تخضع المضغوطات لفحوصات مختلفة وعلى ضوء نتائج هذه الفحوصات يتم قبول أو رفض هذه المضغوطات من قبل دساتير الأدوية المعتمدة

ما هي هذه الفحوصات وكيف تتم ؟

تقييم المضغوطات : Evaluation of tablets

- ١- المظهر العام (general Appearance)
- ٢- الخواص الحسية (Organoleptic properties)
- ٣- الحجم والشكل (size and shape)
- ٤- السماكة (Thickness)
- ٥- القساوة (Hardness)
- ٦- الهشاشة (Friability)
- ٧- تجانس المحتوى من الدواء (Drug content uniformity)
- ٨- تجانس الوزن (Weight uniformity)
- ٩- فحص المحتوى من الرطوبة (Moisture content)
- ١٠- فحص التفكك (Disintegration test)
- ١١- فحص الانحلال (Dissolution)
- ١٢- فحص الثبات (Stability test)
- ١٣- التوافر الحيوي (Bioavailability)

أكثر شكل صيدلاني يخضع
لفحوصات هو ؟؟؟؟

❖ فحص المواصفات الحسية والعينية :

يتضمن هذا الفحص كلاً من شكل المضغوطة ولونها وملامس سطحها

Thickness Test

إن سماكة المضغوطات تلعب دوراً مهماً في شكل وقساوة المضغوطة كما أنها تؤثر في اختيار مواد التغليف

لذلك يجب مراقبة سماكة المضغوطات من بداية وإلى نهاية المرحلة الإنتاجية إذ يمكن للسماكة أن تختلف مع وبدون اختلاف الوزن



• سبب الاختلاف في سماكة المضغوطات يعود إلى :

١- اختلاف قوة الضغط المطبقة

٢- سرعة الضغط

ملاحظة

الاختلاف في السماكة لا يعني اختلاف في الوزن أما القساوة فتختلف باختلاف السماكة

❖ (فحص تجانس الوزن) Weight uniformity :

فحص تجانس الوزن فحص دستوري الغاية منه احتواء المضغوطات على المقدار الموصوف من المواد الفعالة .

إن سوء انسياب الحثيرات أو عدم تجانس أبعادها أو زيادة رطوبتها تؤدي إلى عدم انتظام تعبئة أجران الضغط بالمقدار اللازم من الحثيرات وأيضا عدم تناسب أبعاد الحثيرات مع قطر حجرة الضغط ← اختلاف في وزن المضغوطات .

طريقة الفحص :

يأخذ عشرين مضغوة ووزنها افراديا وحساب المتوسط لها ثم يحسب الفرق الإفرادي عن المتوسط . يسمح لمضغوتين كحد أعظمي أن تتجاوز النسبة المسموح بها ، على أن لا تتجاوز أي مضغوة ضعف هذه النسبة

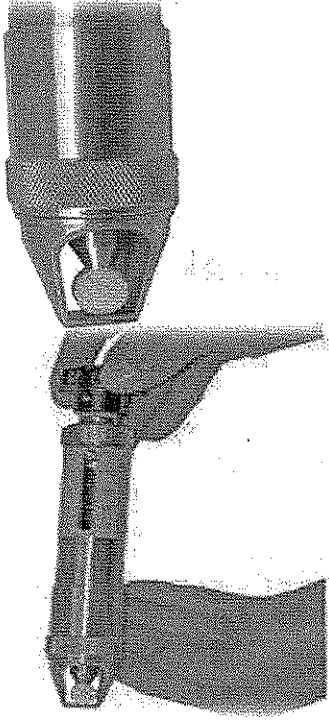
Table 2.9.5.-1

Pharmaceutical Form	Average Mass	Percentage deviation
Tablets (uncoated and film-coated)	80 mg or less	10
	More than 80 mg and less than 250 mg	7.5
	250 mg or more	5
Capsules, granules (uncoated, single-dose) and powders (single-dose)	Less than 300 mg	10
	300 mg or more	7.5
Powders for parenteral use* (single-dose)	More than 40 mg	10
Suppositories and pessaries	All masses	5
Powders for eye-drops and powders for eye lotions (single-dose)	Less than 300 mg	10
	300 mg or more	7.5

* When the average mass is equal to or below 40 mg, the preparation is not submitted to the test for uniformity of mass but to the test for uniformity of content of single-dose preparations (2.9.6).

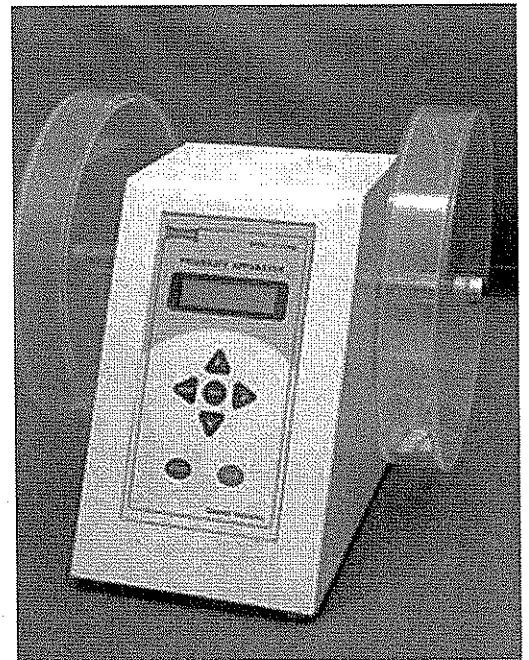
❖ (فحص القساوة) : Hardness test

يعطينا فحص القساوة مدى مقاومة المضغوظة للكسر
ويجرى هذا الفحص على عشر مضغوظات ويتم تسجيل القيمة المتوسطة
وتقدر ب ٢ سم/كغ او النيوتن



❖ Friability test

هي مقاومة المضغوظة للاحتكاك و الضغوط الفيزيائية ويتم الفحص بأخذ عينة من المضغوظات
وزنها قريب قدر الإمكان من ٦,٥ غ إذا كان وزن المضغوظة الواحدة أقل أو يساوي ٦٥٠ ملغ أو
يتم الفحص على ١٠ مضغوظات إذا كان وزن المضغوظة الواحدة أكثر من ٦٥٠ ملغ
ثم نقلها للجهاز ونتركها في القرص الدوّار الذي يدور بسرعة ٢٥ دورة/دقيقة لمدة أربع دقائق
ثم نزن المضغوظات ونحسب النسبة المئوية للكمية الضائعة والتي يجب أن تكون >1%
عند تكسر المضغوظات أو تشققها في أثناء الاختبار فإنها ترفض



إن جهاز فحص الهشاشية يحوي على قرص بلاستيكي شفاف له ذراع من الداخل نضع المضغوطات في داخل القرص ونقوم بعملية الفحص يجب أن يكون الوزن بعد الفحص أقل من الوزن الأصلي أما إذا كان أكبر من الوزن الأصلي فهذا يعني ؟؟؟؟
أما إذا كان مساوياً للوزن الأصلي فهذا يعني ؟؟؟؟

❖ (فحص محتوى الرطوبة) Moisture content :

يؤخذ عدد من المضغوطات وتسحق بسرعة لمنع تأثرها بالرطوبة الجوية ثم تؤخذ عينة موزونة بدقة من المسحوق و تعابير نسبة إحتوائها من الماء

❖ (فحص التفكك) Disintegration test :

إن فحص التفكك هو المرحلة الأولى لتحرر المادة الدوائية الفعالة من المضغوظة حيث أن حادثة التفكك تؤثر في سرعة ذوبان المادة الفعالة .

إن زيادة المزلق تؤدي إلى زيادة زمن التفكك

ملاحظة

هناك عوامل عدة تؤثر في زمن تفكك المضغوظات منها:

- شكل ووزن المضغوظة
- درجة المسامية
- نوع السواغات ومقدارها
- مقدار الضغط المطبق
- مدى انحلالية المادة الفعالة

ان لفحص التفكك جهاز خاص حيث يجري الاختبار باستعمال جهاز السلة الهزازة المعتمد في معظم دساتير الأدوية

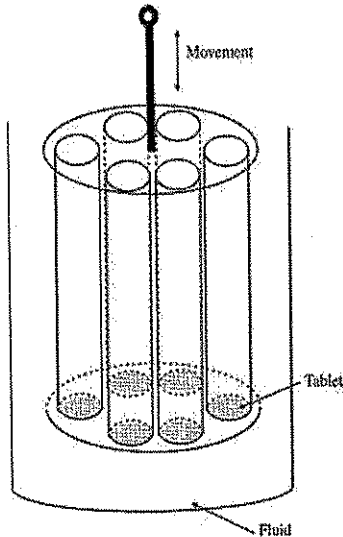
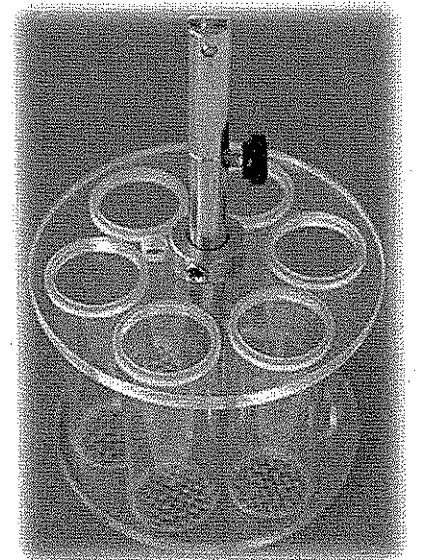
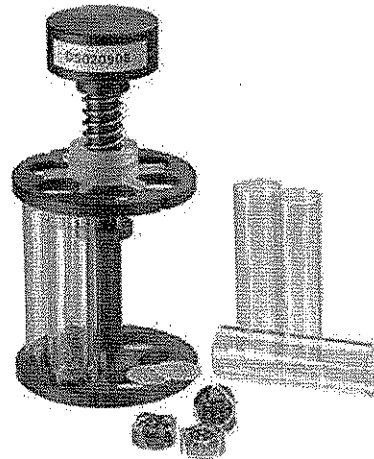
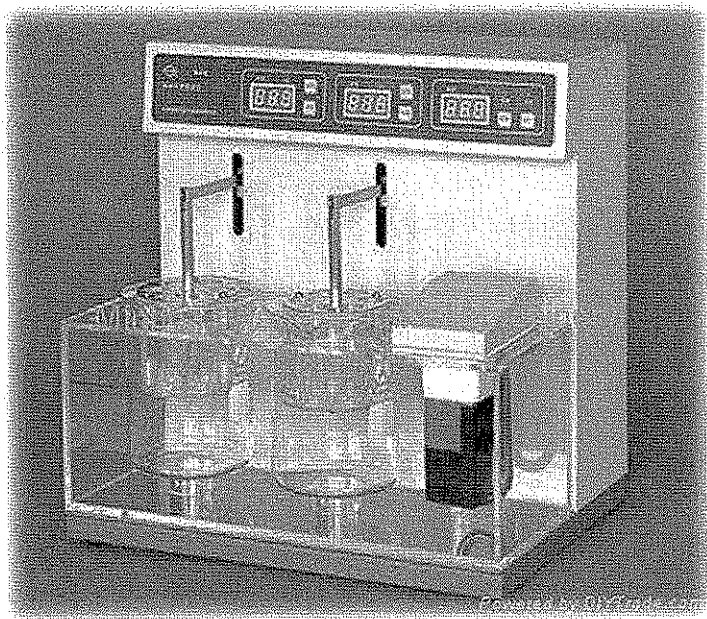


Fig. 2. Schematic of a tablet disintegration apparatus.





إن جهاز التفكك يتكون من السلة الهزازة وهي عبارة عن ست أنابيب موضوعة بشكل دائري وذات أرضية شبكية، توضع المضغوطات في السلة الهزازة وتبدأ السلة بالارتفاع و الانخفاض في البشير الحاوي على ٩٠٠ مل من الماء أو وسط معدي أو معوي بدرجة حرارة ٣٧ فتفكك المضغوطات إلى مساحيق وحبيرات تنزل من فراغات الشبك الموجود في الأسفل ولكي لا تطفوا هذه المضغوطات على السطح يتم وضع قرص بلاستيكي ذو قطر أصغر بقليل من قطر الأنبوب ويحوي فتحة لخروج الماء.

فالمضغوظة تتعرض لصدمات من القرص فوقها والشبك في الأسفل ، إن القرص يحوي على قطعة معدنية عندما تلامس الشبك تصدر إشارة كهربائية ففي حال وجود المضغوظة لا يتم ذلك وعند تفكك المضغوظة بالكامل تحدث هذه الإشارة ويسجل الجهاز زمن التفكك

حساب الزمن اللازم لتفتت المضغوظة ككل وليس لانحلالها والجهاز المستخدم هو (السلة الهزازة). يسجل الزمن ففي حال كان مقبول تقبل الوجبة.

نوع المضغوظة	سائل الاختبار	الزمن المسموح Min
غير ملبسة	ماء (37 ± 2) درجة مئوية	يحدد في الدستور
قوارة	ماء (١٥ - ٢٥ م)	5 دقائق
ملبسة بفلم معدي	ماء أو $HCl(0.1N)$ (37 ± 2)	يحدد في الدستور
ملبسة بفلم معوي	١- $HCl(0.1N)$ (37 ± 2) ٢- محلول موقى فوسفاتي $PH=6.8$	لا تتفكك خلال ٢-٣ ساعات 60 دقيقة

- إذا فشلت إحدى المضغوظات من أصل الستة المأخوذة فالاختبار يعاد على ١٢ مضغوظة أخرى ، عند تفتت ١٦ مضغوظة من أصل ١٨ ضمن الزمن المحدد تعتبر المضغوظات مقبولة



❖ **(فحص الانحلال) Dissolution test :**

يعتبر فحص الانحلال من أهم فحوص المضغوطات. يجرى هذا الفحص ضمن شروط المختبر في الزجاج (in vitro) و هو يدرس تحرر المادة الدوائية من الشكل الصيدلاني الصلب. وهذه العملية تعتبر عملية هامة في مراقبة ودراسة العوامل التي تؤثر في التوافر الحيوي للدواء من المستحضرات الصلبة.

- يعتبر فحص الانحلال للمادة الدوائية (التي تعبر بشكل متزايد من الشكل الدوائي إلى وسط الانحلالية) تابع بالنسبة للزمن.

الدافع لإجراء فحص الانحلالية:

- لتقييم تأثير الصيغة الدوائية (formulation) وشروط طرق التصنيع على التوافر الحيوي للدواء.
- لتأكيد مطابقة المستحضرات مع مواصفات المنتج.
- للدلالة على فاعلية المستحضر تحت شروط (in vivo) الاختبار على الأحياء.
- يعتبر فحص الانحلال شرطاً أساسياً لتسويق المنتج في الأسواق العالمية.
- إن تفتت المضغوطة هو الخطوة الأولى الهامة لانحلال المادة الدوائية المحتواة في المضغوطة.

توجد مجموعة من العوامل التي تمثل مجتمعة مع بعضها المؤثر في خواص تفتت و ذوبان المنتج الدوائي:

حجم جسيمات المادة الدوائية وألفة المادة الدوائية للماء hygroscopicity و نمط وتركيز العامل المفتت و الرابط و نوعية المزلق المستعمل وطريقة التصنيع وقوة الضغط المستخدمة في تصنيع المضغوطات.

في دستور الأدوية الأمريكي USP يعتبر فحص الانحلال للأشكال الصيدلانية الفموية معياراً standard لتقييم جودة المنتج.

مكونات جهاز اختبار الانحلالية :

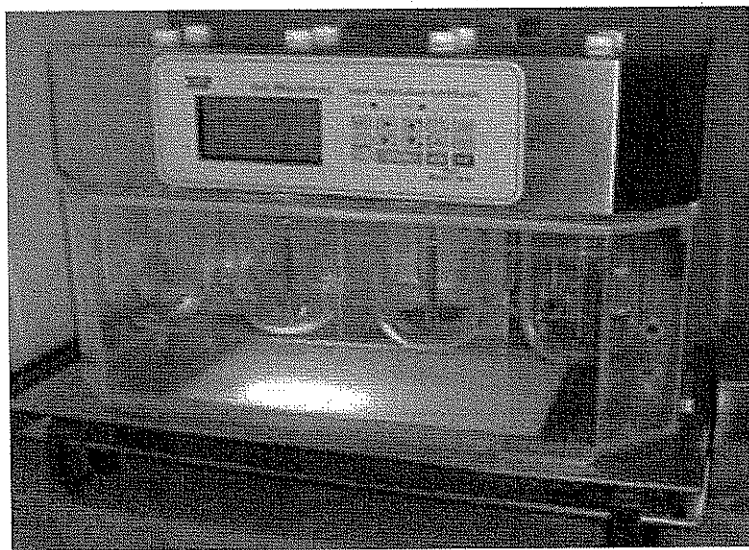
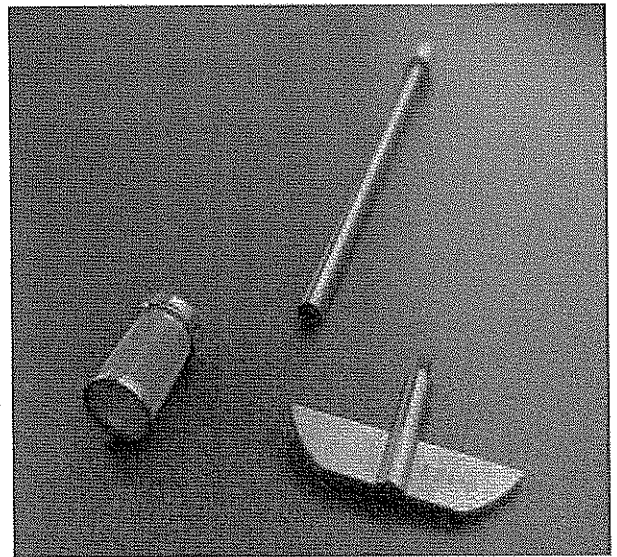
- ١- محرك motor تحريك ذو سرعة متغيرة.
- ٢- سلة اسطوانية من الفولاذ المقاوم للصدأ على عمود متحرك stirrer shaft يوصف في دستور الأدوية الأمريكي (apparatus 1).
- او مجداف (paddle) أداة تحريك (apparatus 2) حسب USP.
- ٣- وعاء بحجم ١٠٠٠ مل زجاجي او بلاستيكي شفاف له غطاء ذو فتحة مركزية لعمود التحريك وثلاثة فتحات اضافية لسحب العينات ولوضع مقياس درجة الحرارة.
- ٤- حمام مائي للمحافظة على حرارة وسط الذوبان في الوعاء.

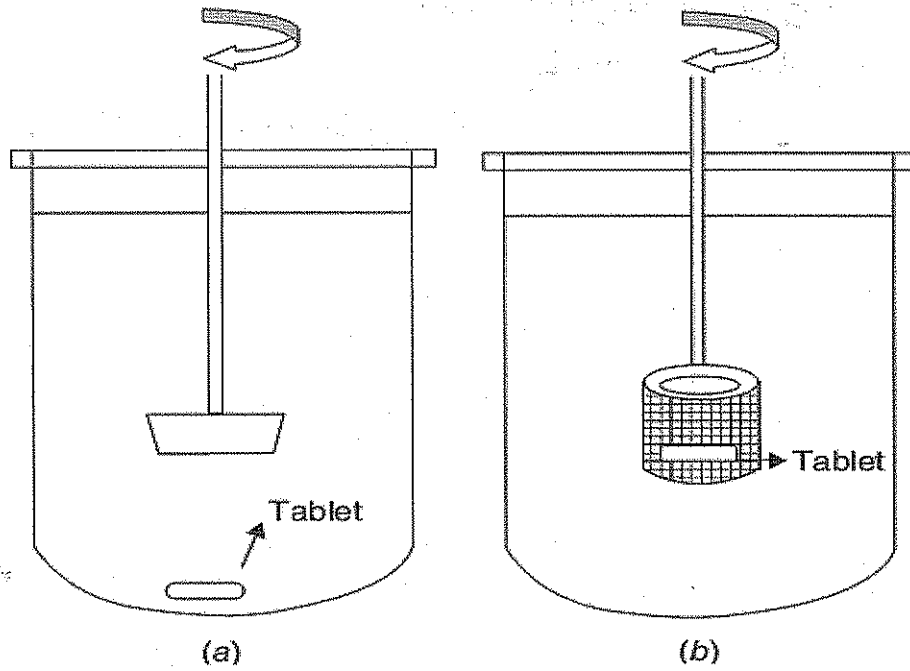
عند استخدام جهاز رقم (١) توضع الجرعة الدوائية في السلة.
 عند استخدام جهاز رقم (٢) توضع الجرعة الدوائية في الوعاء.
 عند إجراء فحص الانحلال يذكر في الدستور حجم وسط الذوبان كما تنص عليه الافرودة الفردية (individual monograph).
 وتضبط درجة حرارة وسط الانحلال على $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$.
 تسحب العينات من وسط الانحلال لأجل إجراء التحليل الكيميائي للقسم الذائب من الدواء.

توجد في دستور الأدوية الأمريكي USP سبعة أجهزة تستخدم في اختبار الانحلالية على المستحضرات الدوائية:

✱ Apparatus Classification in the USP

- 1) Apparatus 1 (rotating basket)
- 2) Apparatus 2 (paddle assembly)
- 3) Apparatus 3 (reciprocating cylinder)
- 4) Apparatus 4 (flow-through cell)
- 5) Apparatus 5 (paddle over disk)
- 6) Apparatus 6 (cylinder)
- 7) Apparatus 7 (reciprocating holder)





RECOMMENDED DISSOLUTION MEDIA

The following dissolution media may be used.

Table 5.17.1-1. – *Examples of dissolution media*

pH	Dissolution media
pH 1.0	HCl
pH 1.2	NaCl, HCl
pH 1.5	NaCl, HCl
pH 4.5	Phosphate or acetate buffer
pH 5.5 and pH 5.8	Phosphate or acetate buffer
pH 6.8	Phosphate buffer
pH 7.2 and pH 7.5	Phosphate buffer

❖ (فحص الثبات) Stability test :

تخزن المضغوطات لمدة ستة أشهر في عبواتها النهائية لمدة ستة أشهر في درجات حرارة ورطوبة مختلفة كما يتم تخزين عينات أخرى في الشروط العادية من الحرارة و الرطوبة طوال فترة عمر الدواء تتم مراقبة المضغوطات طوال فترة التخزين من حيث نسبة الرطوبة الممتصة ، والمحتوى من المادة الفعالة ، كما تراقب المواصفات الأخرى : زمن التفكك وزمن الانحلال يجب أن تحافظ المضغوطات على خصائصها ولا تختلف من وجبة لأخرى.



المضغوطات الملبسة

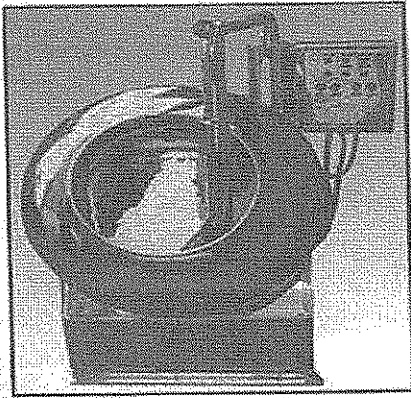
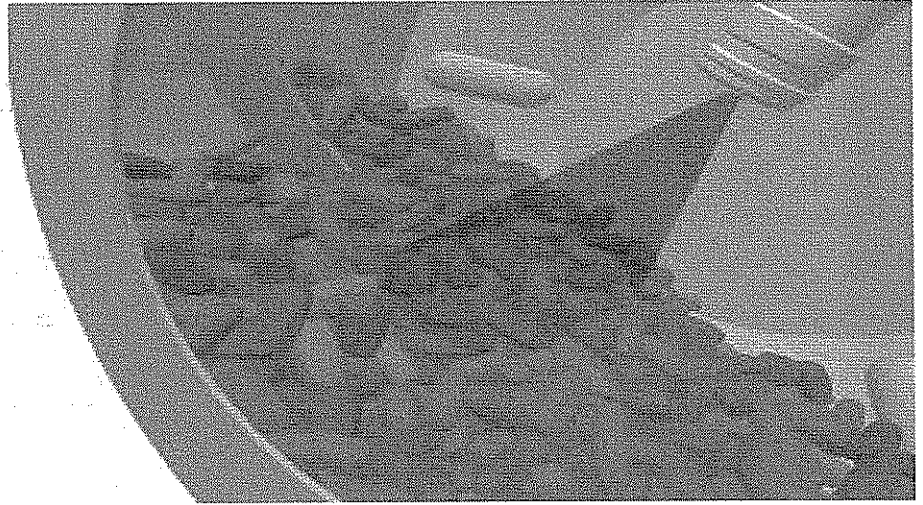


Fig. 23 Tablet coating pan

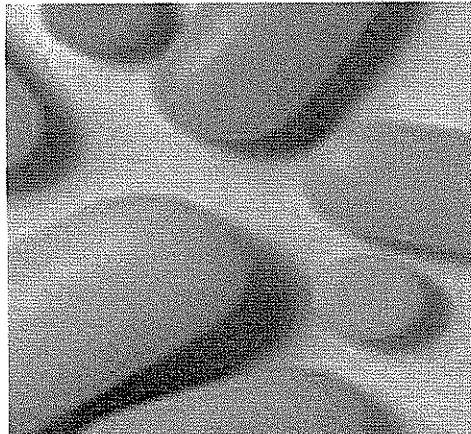
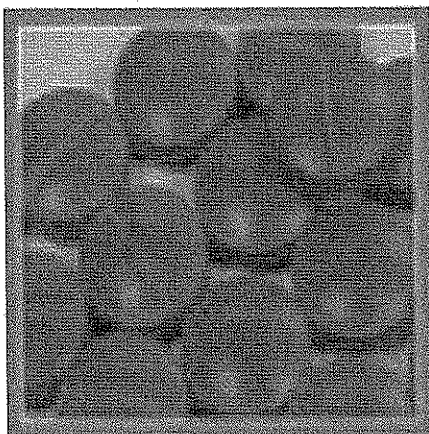


After making a good tablet, you must often coat it. The coating can have several functions. It can strengthen the tablet, control its release, improve its taste, color it, make it easier to handle and package, and protect it from moisture. This article reviews the basics of tablet coating and describes common tablet coating defects

A coating may be applied to:

- 1- hide the taste of the tablet's components.
- 2- make the tablet smoother and easier to swallow .
- 3- make it more resistant to the environment.
- 4- extending its shelf life.

التلبيس : هو تغليف المضغوطات بطبقة رقيقة سكرية أو بوليميرية حيث يتم تطبيق محلول التلبيس على المضغوطات المتحركة مترافق مع تطبيق تيار من الهواء الساخن لتسهيل تبخر المحل . إذا إن تطبيق طبقة تلبيس على سطح المضغوطات تعتبر مرحلة إضافية في عملية صياغة المضغوطات



الهدف من تلبّيس المضغوطات:

- (١) اخفاء المذاق او الرائحة غير المستحبة للدواء.
- (٢) حماية المادة الدوائية فيزيائيا و كيميائيا.
- (٣) حماية المادة الدوائية من التأثير الغير مرغوب من محتوى المعدة
- (٤) حماية مخاطية المعدة من التأثير المخرش للمادة الدوائية وذلك بطبقة تلبّيس صامدة لحموضة المعدة ومنحلة في الامعاء حيث تحرر المادة الدوائية.
- (٥) تجنب التنافر الصيدلاني بين مكونين مجتمعين في نفس الصيغة او تامين تحرر متوالي لهذين المكونين.
- (٦) ضبط تحرر المادة الدوائية.
- (٧) اعطاء خواص جمالية و مميزة للمنتج.
- (٨) تحسين الثباتية
- (٩) يخفض التلبّيس من التلوث المتصالب بين الأقسام الإنتاجية حيث يقلل من تشكل الغبار
- (١٠) التلبّيس يمنح المضغوطة قساوة إضافية

مادة التلبّيس:

يجب أن تتمتع مادة التلبّيس بما يلي :

- ١- انحلالية جيدة في محلول التلبّيس
- ٢- غير سامة
- ٣- رخيصة الثمن
- ٤- عديمة اللون والطعم والرائحة
- ٥- أن تنحل في المكان الموجهة إليه
- ٦- القدرة على ضبط سرعة التحرر

مواصفات المضغوطات المعدة للتلبّيس:

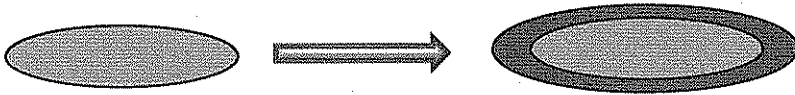
خصائص فيزيائية مناسبة (القساوة ، الهشاشة) .
 حيث المضغوطات تتعرض لصدمات عنيفة فيما بينها أثناء إخضاعها للدوران أثناء عملية التلبّيس وهذا يمكن أن يؤدي إلى تكسرها أو تلفها وضياع جزء هام من المضغوطات أثناء عملية التلبّيس وبالتالي نقص الجرعة .
 جودة المضغوطات المعدة للتلبّيس تلعب دورا هاما في جودة التلبّيس حيث أن التغيرات على سطح المضغوطة تؤدي إلى فيلم تلبّيس رديء .
 كما أن شكل المضغوطات يلعب دورا هاما في عملية التلبّيس حيث أنه كلما كان شكل المضغوطة أكثر تحديدا كلما قل التصاق المضغوطات مع بعضها البعض ضمن جهاز التلبّيس وحافظت على حركتها بشكل منتظم أكثر .

تقنيات التلبيس:

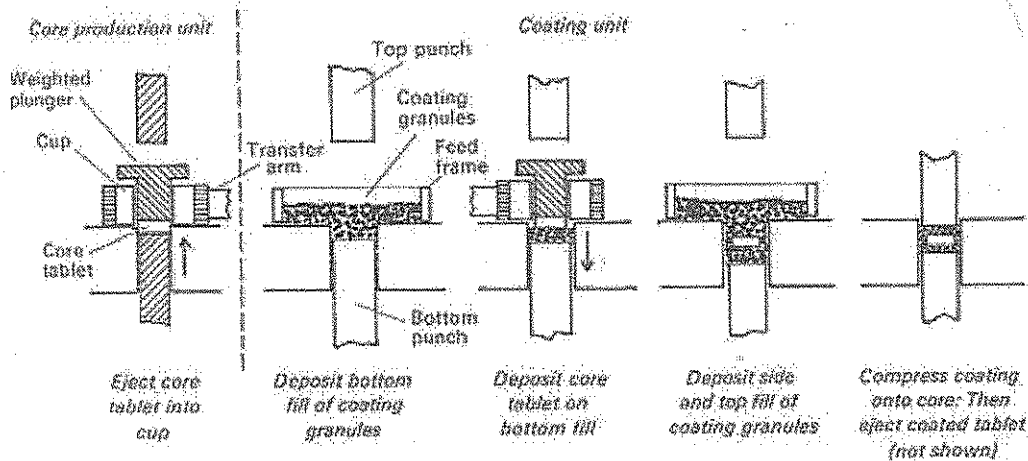
- A. التلبيس السكري (sugar coating).
- B. التلبيس بالفيلم (film coating).
- C. التلبيس بالضغط (press coating).

Press Coating :

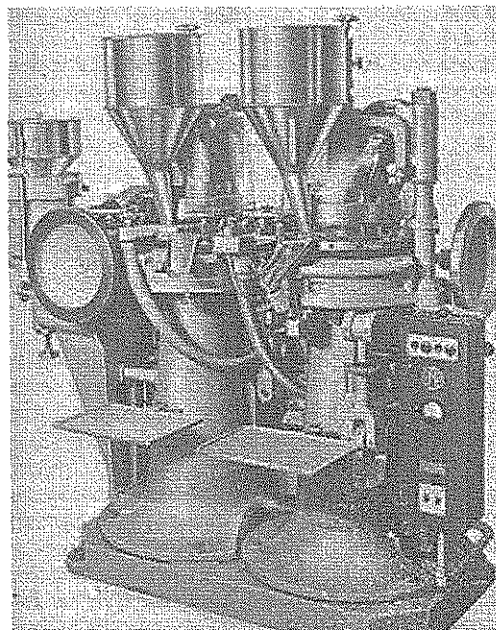
- use of compression to form coat around a pre-formed core



- used mainly to separate chemically incompatible materials

**Fig.24 Compression coating of tablet**

(Courtesy, Bentley's text book of pharmaceuticals, by E A Rawlins, eighth edition)

**Fig.25 Compression coating machine.**

(Courtesy, Bentley's text book of pharmaceuticals, by E A Rawlins, eighth edition)

التلبيس بالضغط :

يختلف جذريا عن التلبيس السكري أو التلبيس بالطبقة الرقيقة حيث تتمثل هذه الطريقة بجلب مضغوطة محضرة سلفا لتكون في القسم الداخلي ومن ثم وضعها في قالب ضغط ذو أبعاد أكبر من القالب الذي استخدم في تحضيرها.

ولكن قبل وضع المضغوطة يكون القالب مملوء جزئيا بحثيرات أو مساحيق التلبيس وبعد وضع المضغوطة قدر الإمكان في وسط فراغ القالب تماما نقوم بإضافة ماتبقى من هذه الحثيرات أو المساحيق ومن ثم نعرض الجملة ثانية لعملية ضغط ثانية .

صفات وميزات التلبيس بالضغط :

التلبيس يكون جاف

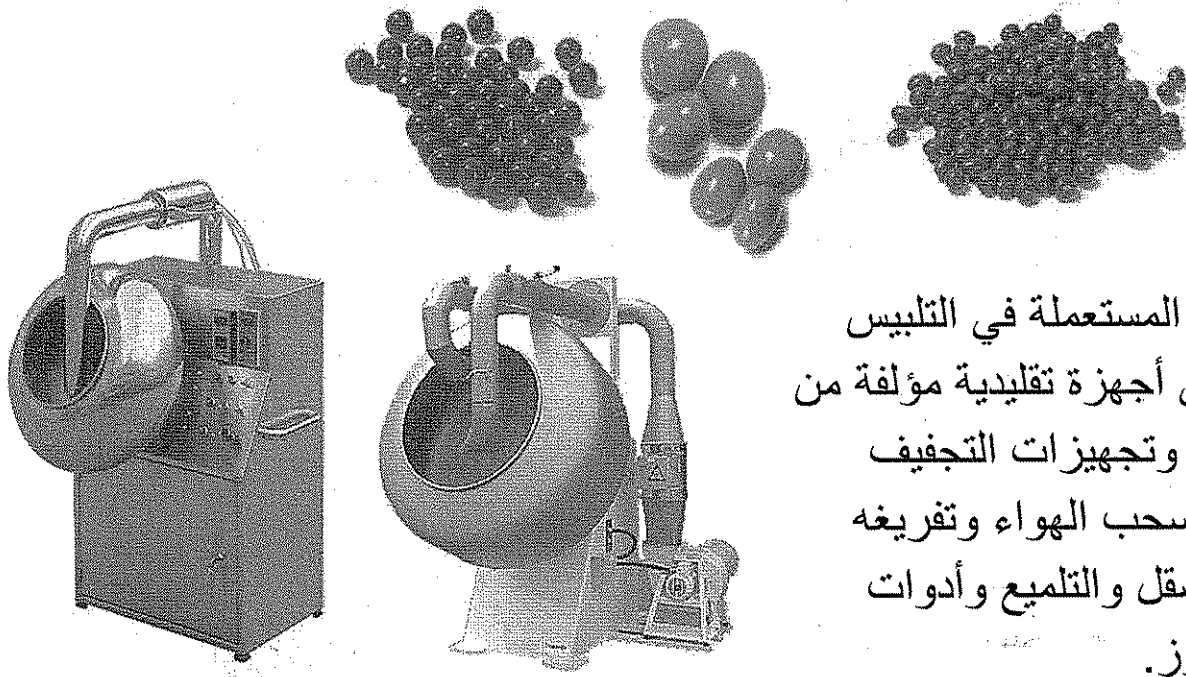
تحضر بهذه الطريقة مضغوطات تحوي على مواد متنافرة ولكن المواد المتنافرة يمكن أن تكون على تماس بين المنطقتين ولتجنب ذلك يمكن أن نقوم بتطبيق التلبيس بالضغط مرتين بحيث نحصل على ثلاث طبقات الطبقة الوسطى تكون الطبقة العازلة يستخدم في التحرر الفوري للمواد حيث تكون الطبقة الخارجية عادة من مواد سريعة الانحلال و التفكك بالماء

مساوئ التلبيس بالضغط :

- ١- صعوبة ضمان توضع المضغوطة في الوسط تماما في قالب الضغط الثاني
- ٢- حجم الحثيرات غير المتجانس أو عدم التجانس في الملء يؤدي إلى انزياح المضغوطة عن الوسط وبالتالي الحصول على تلبيس غير متجانس
- ٣- يجب دراسة الصيغة وخاصة في الطور الخارجي بعناية .

التلييس السكري

التلييس السكري : Sugar coating



إن الأجهزة المستعملة في التلييس السكري هي أجهزة تقليدية مؤلفة من قدر التلييس وتجهيزات التجفيف وتجهيزات سحب الهواء وتفريغها وأدوات الصقل والتلميع وأدوات النخب والفرز.

❁ قدر التلييس:

يتكون جهاز قدر التلييس من حوض بشكل كروي مصنوع من النحاس أو الحديد الملبس أو الفولاذ غير القابل للصدأ، يدور الجهاز بواسطة محرك بسرعات متبدلة ، ويمكن تغيير وضع المحور الذي يحمل الجهاز حسب الطلب، إن القدور المصنوعة من النحاس لها أهمية في الصناعة لأنها تمتلك سطوحاً ملساء لكن يجب أن لا ننسى أن هذا المعدن يمكن أن يتفاعل مع بعض المواد الدوائية .

أما بالنسبة للقدور المصنوعة من الحديد الملبس مكونة من لحام قطعتين أو أكثر مع بعضها البعض ومن مساوئ هذه القدور أن مقاطع الوصل بين هذه القطع تؤدي إلى إلتصاق المضغوطات ومنعها من الدوران ، وتؤدي أحياناً إلى خدش المضغوطات الصغيرة ، ومن الممكن التخلص من هذه السيئة بطلي مسبق للقدر بطبقة سكرية قبل البدء بعملية التلييس .

أما القدور المصنوعة من الفولاذ لها أهمية بالغة وصفات مميزة في الصناعة الصيدلانية لأن سطوحها ملساء ومدورة وشكلها منتظم وخاملة كيميائياً .

— يؤثر ميل محور القدر وسرعة دورانه في النتائج الحاصلة أثناء عملية التلييس.

✿ التجفيف :

هدف التجفيف تبخير الماء المحتوى ضمن القدر وتبلور السكر بقصد تكوين التلبيس السكري ونجد هنا عدة طرق مستعملة لهذه الغاية :

✶ تسخين جدار قدر التلبيس بالبخار أو الهواء الساخن الذي يمر ضمن أنابيب نحاسية ملتوية أو جدار مضاعف يحيط بالقدر .

✶ نفث الهواء الساخن المغذى إما بمولد تيار هواء ساخن إفرادي ، أو بمولد هواء مركزي لسائر القدر في وحدة التلبيس .

ملاحظة: يجب أن يكون الأنبوب الناقل للهواء الساخن ذا قطر كبير وموجه باتجاه الجزء السفلي من القدر.

✶ الإشعاش بالحرارة تحت الحمراء حيث نضع مولد حرارة تحت الحمراء أمام فتحة قدر التلبيس التي تؤمن تسخين طبقة الملابس وبالتالي تؤمن تبخر الماء

✿ تفريغ الهواء:

يطلب من جهاز تفريغ الهواء أن يؤمن :

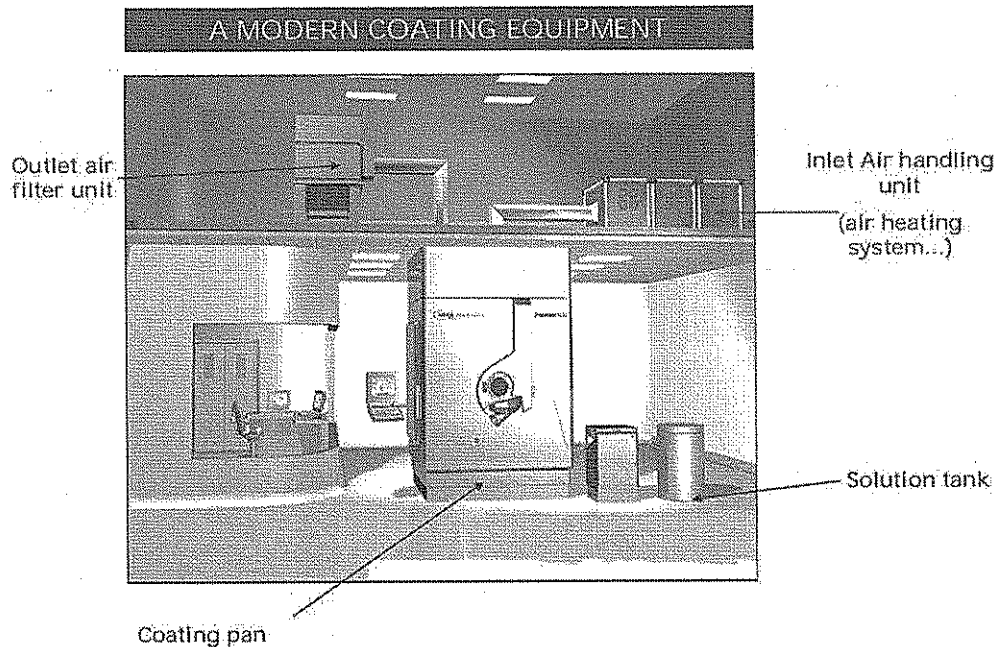
- التخلص من الغبار و الرطوبة من قسم التلبيس.

- التخلص من الغبار المتولد أثناء عملية التلبيس فهي مزعجة جدا للأشخاص العاملين في حجرة التلبيس.

من أجل تجنب زيادة نسبة الرطوبة ، والمذيبات العضوية بسبب سميتها على الأشخاص العاملين ،

كما يمكن أن يحدث الانفجار أحيانا عند تراكم أبخرة المذيبات العضوية في جو التلبيس ، ولهذا

نجد أن تجهيزات الهواء الساخن تزود بالهواء من خارج قسم التلبيس.



✿ أدوات الصقل والتلميع:

تتفّذ هذه العملية في حجرة منفصلة عن عملية التلبيس ضمن أسطوانات تدور على محور بزاوية معينة ، سطح هذه الأسطوانات الداخلي مغطى بنسيج ناعم من القطن أو الصوف .

أدوات النخب والفرز:

بعد الإنتهاء من عملية التلبيس تخضع الملبسات الناتجة إلى عملية النخب أو المراقبة العيانية ، والتي تهدف إلى التخلص من الملبسات ذات السطح الخشن أو الملبسات المكسورة أو الملتصقة، التي تعيق عملية التعبئة للشكل النهائي، وبهذه العملية نقدم للمريض شكلا صيدلانيا جيدا وجميلا.

التلبيس السكري:

التلبيس السكري طريقة قديمة لتلبيس المضغوطات وتتضمن التطبيق التدريجي لمحاليل سكرية على المضغوطات ضمن وعاء التلبيس .

أما في وقتنا الحاضر الطريقة الأحدث و الأكثر استخداما لتلبيس المضغوطات هي طريقة التلبيس بالفلم حيث يتم تلبيس المضغوطات بفيلم رقيق بوليميري بطريقة الإرداذ .

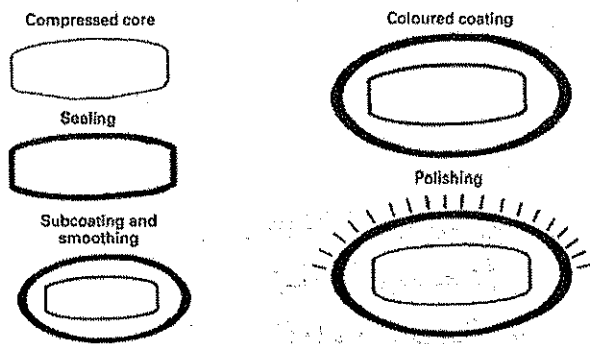
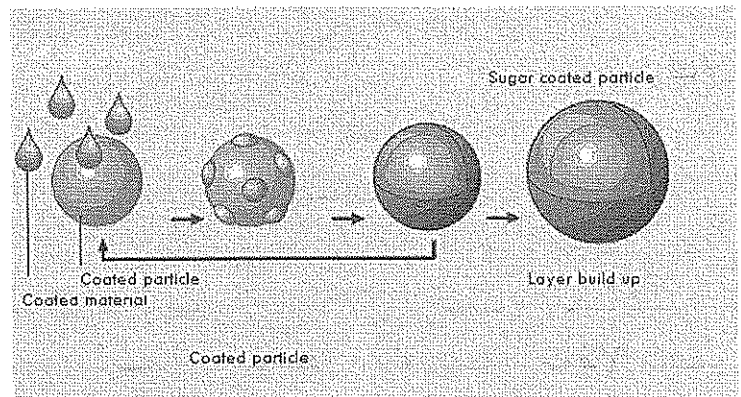
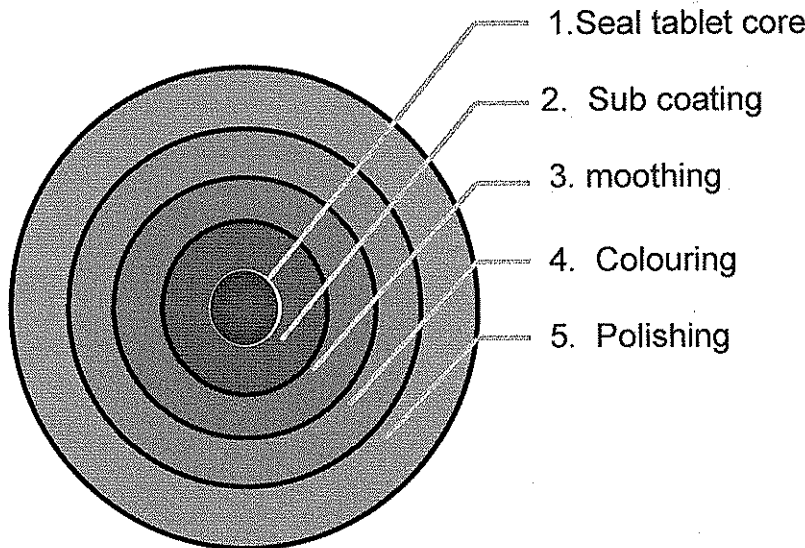


Fig. 3.1 The stages in sugar coating.



إن طريقة التلبيس السكري تتضمن عدة مراحل يلزم لإجرائها وقت طويل يمكن أن يمتد إلى عدة أيام المراحل المتبعة هي :



- 1- عزل النواة sealing
- 2- التكبير أو البناء sub coating
- 3- التنعيم smoothing
- 4- التلوين colouring
- 5- التلميع polishing
- 6- الطباعة printing

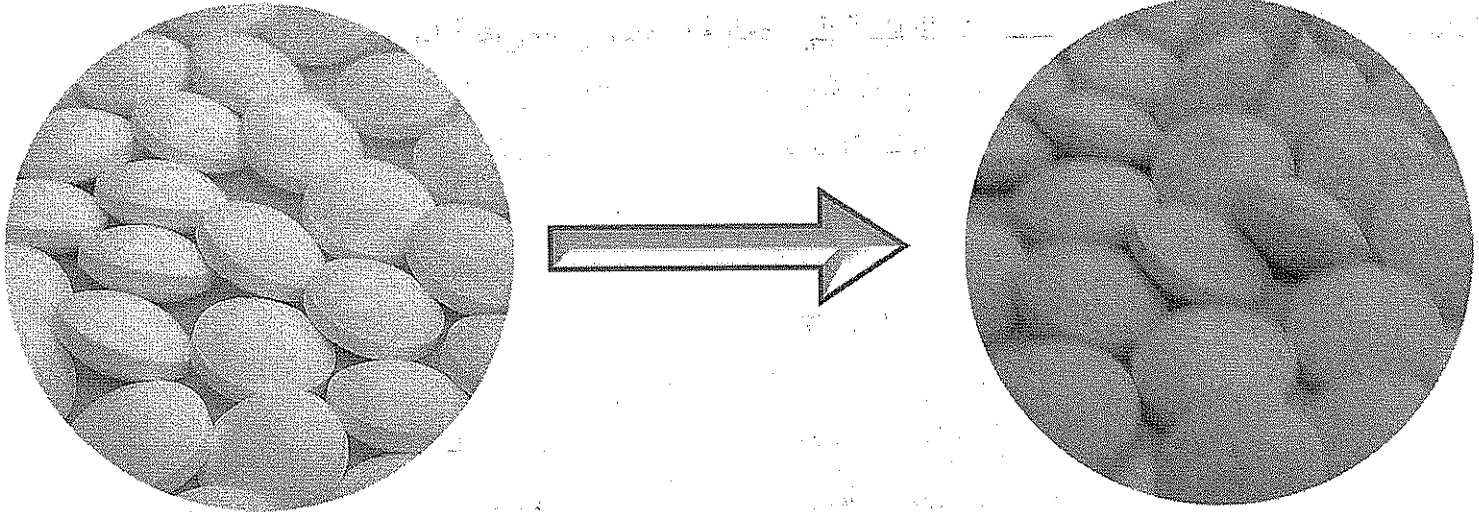
١- عزل النواة:

إن هدف هذه العملية هو منع كل تفاعل أو تأثير للرطوبة مع المضغوطات أثناء عملية التكبير .

إن طبقة عزل النواة يجب أن تكون رقيقة وسهلة التفكك بالوسائل المعدي

يمكن استعمال محلول أساسه الصمغ العربي مع السكر

حيث أن هذا التطبيق سيؤدي لتشكيل طبقة رقيقة قاسية حول النواة مع تدوير أولي لزوايا المضغوظة .

Sealing:**٢- البناء والتكبير:**

إن الهدف من هذه العملية التي تلي عزل النواة ، إعطاء النواة الملبسة شكلها وهيئتها النهائية، وجعل التلبيس غير نفوذ للضوء ، ويتم زيادة أو تكبير حجم المضغوطة يمكن تطبيق عملية البناء بإتباع إحدى الطرق التالية:

١- البناء بالشراب

٢- البناء باستعمال مسحوق البناء

٣- البناء باستعمال المعلقات

(a) البناء بالشراب:

يتم تطبيق الشراب السكري بشكل متعاقب للحصول على طبقات متتالية للتلبيس

- ✍ حيث يتم إدخال الشراب بكمية كافية لترطيب المضغوطات
- ✍ دوران المضغوطات دون تسخين من أجل توزيع متجانس للسائل على سطح المضغوطات الملبسة
- ✍ تجفيف المضغوطات باستعمال تيار الهواء الساخن من أجل تسريع تبخر الماء

إن استعمال كمية زائدة من المحلول السكري غير محببة

لأن الكمية الزائدة عن ترطيب المضغوطات يلتصق بجدران القدر ومن ثم تمنع المضغوطات من الحركة المنتظمة بسبب التصاق جزء منها على سطح القدر مما يؤدي إلى عدم تجانس التلبيس

ملاحظة

(b) البناء باستعمال مسحوق البناء:

يتم عادة بتطبيق محلول دبق على المضغوطات متبوعا بتعفير بمسحوق تعفير يعقبه عملية تجفيف كاملة وجيدة

يستعمل عادة شراب سكري نقي دون إضافات دبق و أحيانا يتم إضافة الصمغ العربي و الجيلاتين لزيادة الالتصاق

أما المساحيق التالية مثل سكر ناعم ، أكسيد التيتان ، تلك ، نشاء ، كربونات الكالسيوم ، فوسفات الكالسيوم فتستعمل كمساحيق بناء لتعفير المضغوطات.

إن هذه الطريقة أسرع بكثير من تحقيق البناء باستعمال الشراب فقط ، ولكن تعطينا طبقات أخشن بقليل من البناء باستعمال الشراب السكري دون إضافات لأن التوزيع بشكل متجانس يحصل بصعوبة عند وجود المساحيق

لذا الطبقات النهائية نلجأ لإستعمال الشراب فقط من أجل الحصول على سطح أكثر انتظاما
(c) البناء باستعمال المعلّقات:

إن إستعمال الشراب السكري فقط في عملية التلبّيس تعطي ملابس قابلة للكسر لدى تعرضها للصدمات أو لاختلاف درجات الحرارة أثناء الحفظ ، هذا الأمر يقودنا لإضافة عدد من المواد لمحلول التلبّيس لتحسين الخواص الفيزيائية للتلبّيس الناتج و إنقاص زمن التلبّيس وبالنهية الحصول على منتج مماثل للملبسات المحضرة باستعمال شراب سكري .
من المواد المضافة :

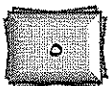
الجيلاتين الذي يزيد من قدرة الإلتصاق ، كربونات الكالسيوم ، النشاء ، و اكسيد التيتان .
تستعمل هذه المواد كعوامل مبيضة و مألّة و مانعة لمرور الضوء

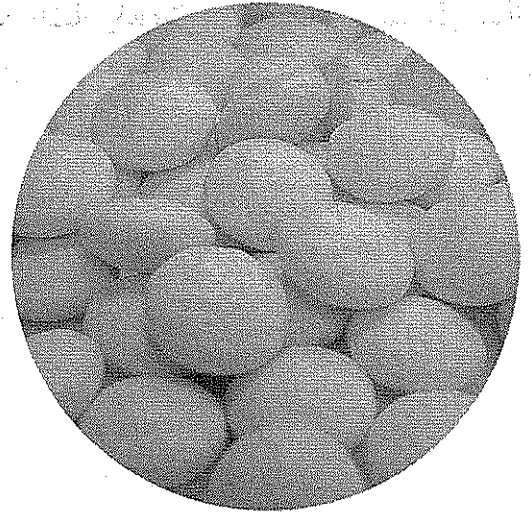
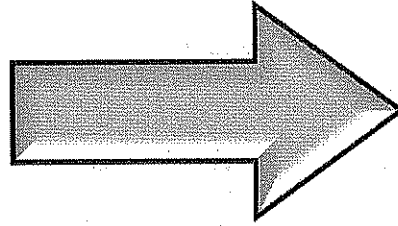
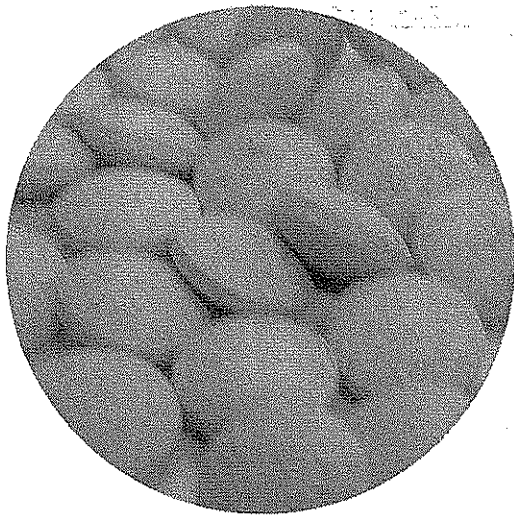
Binder solution formulation:

	I(% w/w)	II(% w/w)
Gelatin	3.3	6.0
Gum acacia (powdered)	8.7	8.0
Sucrose	55.3	45.0
Water	to 100.0	to 100.0

Dusting powder formulation:

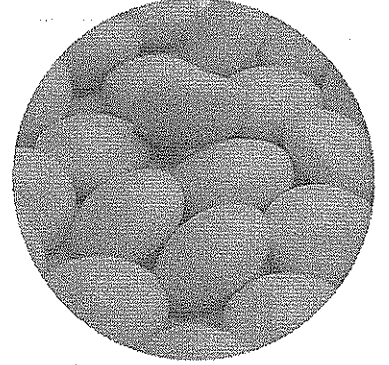
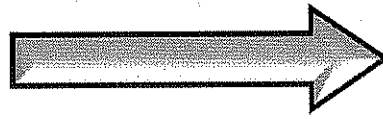
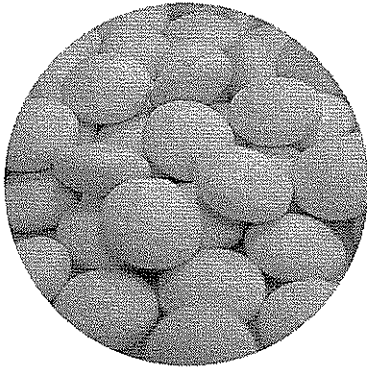
	I(% w/w)	II(% w/w)
Calcium carbonate	40.0	—
Titanium dioxide	5.0	1.0
Talc	25.0	61.0
Sucrose (powdered)	28.0	38.0
Gum acacia (powdered)	2.0	—





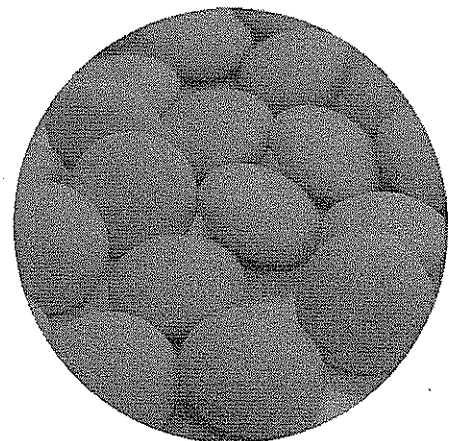
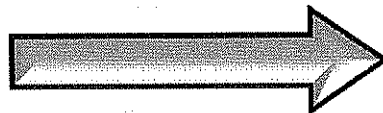
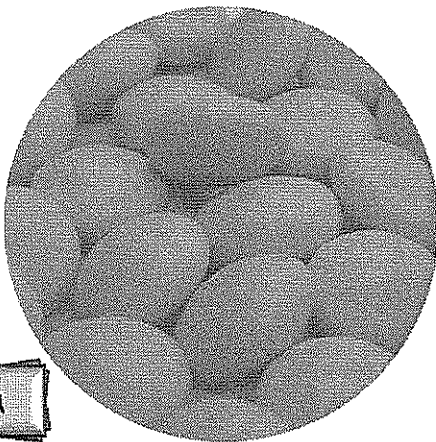
٣- التنعيم:

خطوة هامة في عملية التلييس حيث أنه بعد مرحلة البناء، المضغوطات تكون ذات سطح خشن لذلك يتم تنعيمها لملء العيوب في سطح المضغوطة الحاصل أثناء عملية التكبير. التنعيم يتم بتطبيق طبقات عديدة من شراب السكروز .



٤- التلوين:

إن التلوين خطوة هامة في التلييس السكري لما لها من تأثير بصري مباشر تتم عملية التلوين بعد إجراء عملية البناء والتنعيم مباشرة ، أو بالتلوين المستمر منذ بدأ عملية البناء عند إختيار الملون يجب الأخذ بالحساب:سمية الملون — تنافراته وتستعمل في عملية التلوين الملونات الذوابة و الملونات غير الذوابة ويفيد استخدام الملونات غير الذوابة في تجنب ظاهرة هجرة الملون



٥- الصقل والتلميع:

و تهدف هذه العملية إلى إعطاء الملابس لمعانا وبريقا و ذلك باستخدام أساس شمعي مناسب أو باستعمال أساس راتنجي طبيعي
 الصقل أو التلميع باستعمال أساس شمعي
 نستعمل غالبا لهذه الغاية شمع العسل أو شمع الخرنوبا أو مزيجا من الشموع
 نميز ثلاث طرق لتطبيق هذا التلميع:

- ١- استعمال محاليل بتراكيز منخفضة من هذه الشموع ضمن مذيبات عضوية طيارة وهذا مايساعد على الحصول على اللمعان بعد إرذاذ هذه المحاليل على شكل ضباب فوق المضغوطات وهي بحالة حركة
 - ٢- إستعمال شمع بالحالة الطبيعية إما على شكل قطع كبيرة نجعلها تدور مع الملابس حتى تثبت كمية كافية من الشمع على سطح الملابس
 - ٣- ندخل المضغوطات إلى قدر التلبيس الملبس داخليا بالشمع ونترك المضغوطات تدور ضمن قدر التلبيس لتطلى بطبقة شمعية كافية نتيجة التدوير والاحتكاك بين المضغوطات والسطح الداخلي للقدر . ثم نخرج المضغوطات من هذا القدر وننقلها إلى قدر التلميع الخاص المطلي باللباد.
- إن عملية لمعان المضغوطات لاتظهر مباشرة بعد توزيع الشمع بإحدى الطرق الثلاث السابقة ، بل تحتاج إلى تدوير المضغوطات لمدة زمنية طويلة نسبيا في قدر التلميع المغطى باللباد .

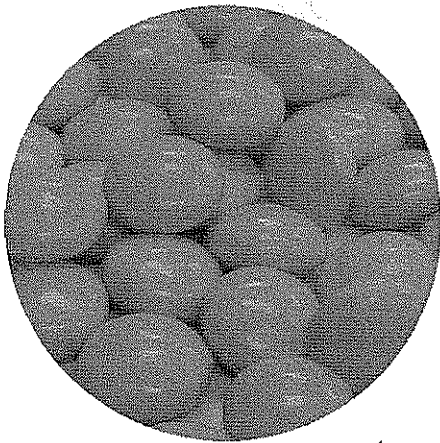
• الصقل بالورنشة VARNISHES :

تنفذ هذه العملية باستعمال محلول منخفض اللزوجة ويكون عادة مؤلف من من الصمغ والراتنجات الطبيعية أو الصناعية
 مثل صمغ اللاك الطبيعي ، صمغ الساندر ، المشتقات السلولوزية المختلفة و مشتقات البولي ايتلين غليكول عالي الوزن الذري وغالبا ما نستعمل مزيجا من هذه المواد ضمن مذيب عضوي .

إن هذه الطريقة تتطلب حذرا أكثر من من عملية الصقل و التلميع بالشمع لأنه عندما يبدأ المحلول بالجفاف تبدأ كتلة المضغوطات بالالتصاق مع بعضها البعض هذا الالتصاق يؤدي إلى تكوين سطح غير منتظم ومنقط .

٦- الطباعة:

بعد الانتهاء من عملية التلبيس يجب طباعة علامة مميزة على سطح الملابس لأن الكتابة الموجودة على سطح المضغوطة النواة الناتجة عن نقش المكابس لا تظهر بعد عملية التلبيس السكري بعكس المضغوطات الملبسة بالفيلم .

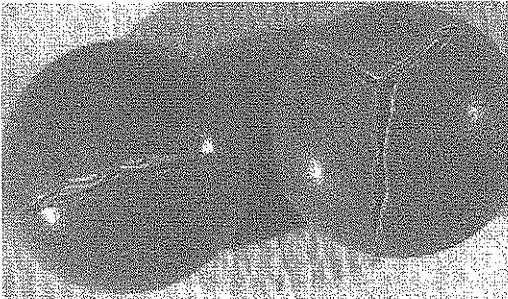


مميزات التلبيس السكري:

- ✓ مواد أولية رخيصة الثمن
- ✓ استخدام مواد أولية مقبولة صحيا
- ✓ التجهيزات المستخدمة بالصناعة بسيطة وغير مكلفة
- ✓ مضغوطات ذات مظهر جميل وأنيق لامع
- ✓ تؤمن ثباتية جيدة للمواد الدوائية

سلبيات التلبيس السكري:

- x يستغرق وقتا طويلا
- x يعتمد على حد بعيد على مهارة العامل
- x يمكن أن يتأخر تفكك المضغوطة مما يؤدي إلى تأخر انحلال المادة الدوائية
- x احتواء المضغوطات على كمية من السكر قد تكون غير مناسبة لمرضى السكري
- x كبيرة الحجم



مشاكل وغييب التلبيس السكري:

- التصدع والتشقق لطبقة التلبيس السكري بسبب الرطوبة الزائدة ويكون الحل بالتجفيف الجيد بين مراحل تطبيق الشراب السكري
- اللزوجة والفيلم الدبق وتنتج عن وجود السكر المنقلب والذي يكون صعب التجفيف
- تشكل بقع بيضاء اللون على سطح فيلم التلبيس السكري وتتشكل نتيجة صقل وتلميع ملابس ذات سطح خشن



Twinning or building multiple :

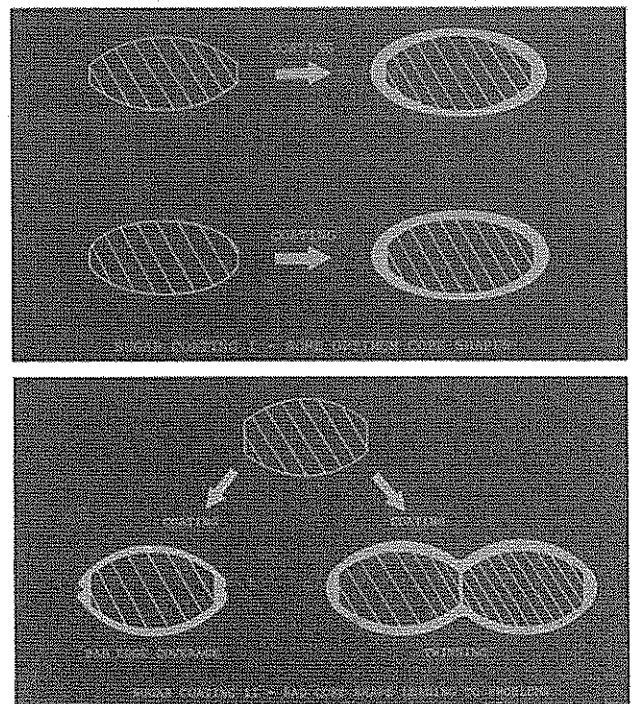
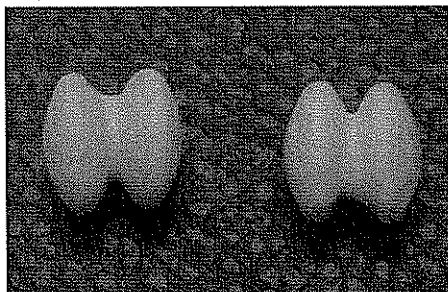
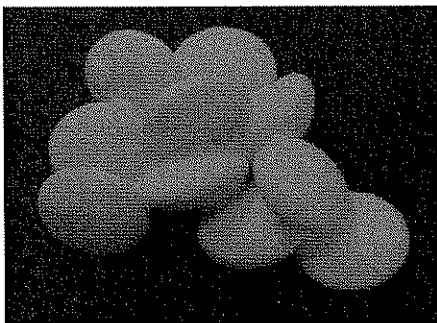
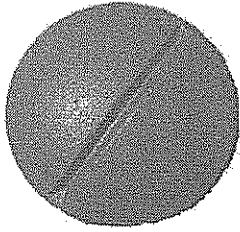


Fig. 3.2 Ideal and non-ideal tablet core shapes for sugar coating.

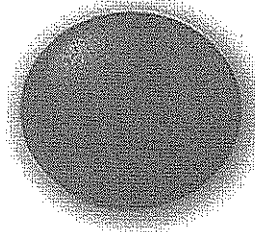
التلييس بالفيلم

التلييس بالفيلم :Film coating

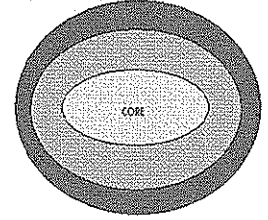
Main coating processes:



1-film coating



2-sugar coating



3-press coating

تلييس المضغوطات:

هو تطبيق مادة التلييس على السطح الخارجي للمضغوطات بهدف إضفاء فوائد وخصائص لا تتواجد في المضغوطات غير الملبسة .

يتم التلييس بالفيلم بتطبيق غلاف بوليميري على سطح المضغوطات ويجب تطبيق مادة التلييس بشكل متجانس على سطح المضغوطات .

التلييس بالفيلم:

التلييس بالفيلم طريقة حديثة لتلييس المضغوطات والمحافظ والحبيبات بإحاطتها

بطبقة رقيقة بوليميرية للتجميل والحماية

والتلييس الوظيفي

تحافظ المضغوطات على شكلها الأصلي

ولا تتغير أبعادها وسماكتها إلا بمقدار

طفيف ومهمل

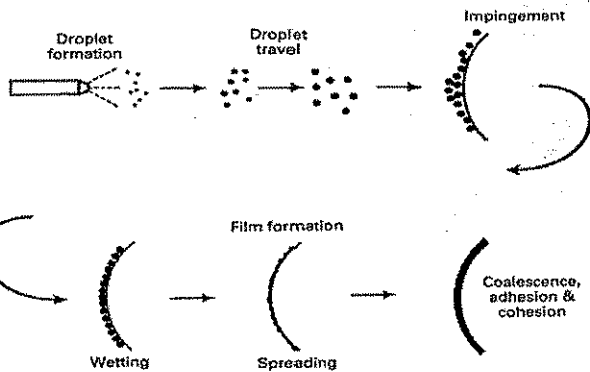
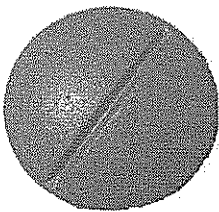
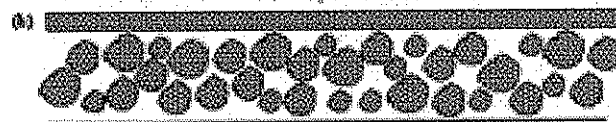


Fig. 4.1 Schematic representation of the stages in spray film coating.

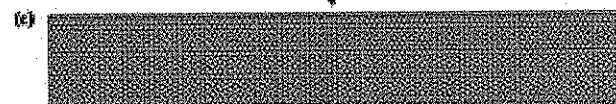
Film Formation:



latex particles dispersed in aqueous phase



formation of thin film with water evaporation through film



continuous film



عملية التلبيس : عملية من مرحلة واحدة تتضمن محلول التلبيس الحاوي على:

- 1- polymer
- 2- solvent
- 3- plasticizer
- 4- colourant

يتم إرذاذ المحلول على كتلة المضغوطات المتحركة بحركة دائرية متبوعة بعملية تجفيف تسهل إزالة المحل مما يؤدي إلى توضع طبقة رقيقة من مادة التلبيس حول كل مضغوظة .

يجب ضبط سرعة الإرذاذ و سرعة التجفيف بدقة

✓ تبلغ سماكة فيلم التلبيس ٢٠- ١٠٠ ميكرومتر

طرق التلبيس بالفيلم:

◈ التلبيس بالفيلم المائي:

بهذه الطريقة يكون المحل المستخدم الماء حيث ينحل فيه البوليمير المولد للفيلم أو يتبعثر .
إن فيلم التلبيس المائي ذو الجودة العالية يجب أن يكون:

◀ ناعم الملمس

◀ متجانس

◀ يلتصق بشكل مناسب على سطح المضغوظة

◀ يضمن الثباتية الكيميائية للدواء

◈ التلبيس بفيلم لا مائي:

إن المحلات المستخدمة بهذه الطريقة هي محلات عضوية (كالكحول الايتيلي و الايزوبروبيلي و ديكلوروميثان)

غير أن مع هذه الطريقة يترافق عدد من المشاكل تتعلق :

◀ بأمان العمال

◀ وتلوث البيئة

مميزات التلبيس بالفيلم:

✓ يمكن استخدام المحلات العضوية في التلبيس اللامائي مما يساعد في حماية المواد الحساسة للرطوبة والحرارة

✓ تحافظ الطبقة الرقيقة على خط الكسر في المضغوظة

✓ حماية الشكل الملبس من الظروف المحيطة

✓ طريقة سريعة من مرحلة واحدة ويمكن جعلها تتم بشكل آلي

✓ قلة المواد المستعملة لتوليد الفيلم

✓ يمكن الحصول على تلبيس وظيفي

سليبيات التلبيس بالفيلم:

- x استعمال محلات عضوية قابلة للاشتعال أو سامة مم يتطلب احتياطات خاصة من أجل :
 - ☞ حماية العاملين
 - ☞ منع تلوث البيئة
 - ☞ منع حدوث اشتعال أو انفجار
- x المواد الأولية المستخدمة للتلبيس مرتفعة الثمن .

مميزات فيلم التلبيس المثالي:

- ◀ المقدرة على توليد مستحضر أنيق المظهر
- ◀ الإنحلالية في المحل المستخدم
- ◀ عديم الرائحة واللون والطعم
- ◀ لا يتنافر مع المكونات الأخرى
- ◀ أن يكون خاملا عديم السمية
- ◀ جيد المقاومة للصدمات
- ◀ قدرة عالية على الإنزلاق
- ◀ عدم التداخل أثناء معايرة المادة الفعالة

مواد إضافية:

هناك مواد إضافية تضاف إلى فيلم التلبيس المكون من البولييمير والملدن والمحل هذه المواد تكون منحلة أو غير منحلة بالماء مثل الأصبغة ومضادات الالتصاق و العوامل الفعالة سطحيا ومضادات تشكل الرغوة .

إن هذه المواد تضاف إلى محلول التلبيس لتحسين مظهر الشكل الصيدلاني النهائي وتسهيل عملية التلبيس ولتخفيض التصاق المضغوطات الملبسة مع بعضها البعض .

مواصفات البوليميرات المستخدمة في التلبيس:

• الانحلالية:

يجب أن يتمتع بوليمير فيلم التلبيس التقليدي بانحلالية جيدة في السوائل المائية لتسهيل انحلال المادة الفعالة من الشكل الصيدلاني النهائي
أما عندما نريد تحضير شكل مديد التحرر فيجب أن نستخدم بوليمير ضعيف الإنحلال والنفوذية.

FILM COATING	SUGAR COATING
Tablet appearance <ul style="list-style-type: none"> ✓ Retains shape of original core ✓ Small weight increase of 2-3% due to coating material ✓ logo or 'break lines' possible 	Tablet appearance <ul style="list-style-type: none"> ✓ Rounded with high degree of polish ✓ Larger weight increase 30-50% due to coating material ✓ Logo or 'break lines' are possible
Process <ul style="list-style-type: none"> ✓ Can be automated e.g. Accela Cota ✓ Easy training operation ✓ Single stage process ✓ Easily adaptable for controlled release allows for functional coatings 	Process <ul style="list-style-type: none"> ✓ Difficult to automated e.g. traditional coating pan ✓ Considerable training operation required ✓ Multistage process ✓ Not able to be used for controlled release apart from enteric coating

• اللزوجة:

إن البوليمرات المستخدمة في التلبس يجب أن تتمتع باللزوجة منخفضة عند الإستخدام مما يسمح بسهولة إرذاذها و عدم حدوث مشاكل ضمن آلات التلبس

• النفوذية:

تستخدم بعض أفلام التلبس لحماية المادة الفعالة من التآكل بتأثير الرطوبة

• الخصائص الميكانيكية:

يجب أن تتمتع البوليميرات بقوة كافية لتحمل الضغوط أثناء التداول وإذا كانت القوة غير كافية ممكن أن تؤدي إلى تشقق فيلم التلبس

الملدنات:

جزيئات منخفضة الوزن الجزيئي تستطيع تغيير خصائص البوليمير بحيث يصبح أكثر فائدة لأداء وظيفته كمولد لفيلم التلبس حيث تخفض من درجة حرارة تحوله الزجاجي المطاطي مما يجعله أكثر مرونة .

• أنواع الملدنات:

- ملدنات داخلية:** تقوم بتعديل بنية البوليمير و يعتمد على إدخال سلسلة جانبية ذات حجم كبير ومتشعبة مما يؤدي إلى إضفاء المرونة المطلوبة
- ملدنات خارجية:** تضاف للبوليمير مما يؤدي إلى زيادة مرونة الفيلم والتقليل من احتمال تشققه وتعديل نفوذيته .

Description	Reconstitution level	Average weight gain	Application examples
HPMC based Aqueous system	11% to 15%	2.5 %	Amoxycillin, Azithromycin, Atenolol, Amlodipine, Amitriptyline, Ampicillin Ciprofloxacin, Cephadroxil , Cimitidine, Calcium Tablets, Citrizine , Chloroquine Phosphate, Clarithromycin, Erythromycin, Ferrous Fumarate, Famotidine, Ferrous Sulphate, Ibuprofen, Indapamine, Losartan Potassium, Levamisole, Methyl-Dopa, Metronidazole+Tinidazole, Metronidazole, Methyl Coblamine, Mefenamic Acid, Metoprolol Tartrate, Norfloxacin, Nifedipine, Norfloxacin+Tinidazole, Ofloxacin, Paracetamol, Quinine Sulphate, Roxythromycin, Secnidazole, Sildenafil Citrate, Trimetazidine, Tinidazole, Tinidazole-Doxycycline, Tinidazole + Tetracycline, Verapamil
HPMC based Organic solvent system	5%	2.5%	
HPMC based Aqueous/ Organic Solvent/ Hydro Alcoholic system	Aqueous 11% Organic Solvent 5% Hydro Alcoholic 9%	2.5%	
PVA based Aqueous system	20% to 25%	2.5%	

• Pigment Suspension 30%	% w/w	Function
• Talc	14.0	Anti-tack agent and glidant
• Magnesium stearate	2.0	Anti-tack agent and glidant
• Titanium dioxide	6.0	Pigment/opacifier
• Quinoline yellow lake	6.0	Pigment/opacifier
• PEG 6000	2.0	Polish
• Water	4.0	Vehicle
• Isopropanol	66.0	Vehicle



• Pigment suspension 30%	% w/w	Function
• Talc	15.0	Anti-tack agent
• Titanium dioxide	8.0	Pigment/opacifier
• Quinoline yellow lake	4.0	Pigment/opacifier
• Antifoam emulsion	0.1	Process aid
• PEG 6000	3.0	Stabilizer
• Water	69.9	Vehicle

المتغيرات الواجب ضبطها أثناء عملية التلييس:

- سرعة دوران القدر
- حمولة قدر التلييس
- المسافة بين المرذاذ وكتلة المضغوطات
- سرعة الإرذاذ
- ضغط الهواء في المرذاذ
- درجة حرارة الهواء الداخل
- حجم هواء التجفيف

A - سرعة دوران قدر التلييس:

إن سرعة دوران القدر تؤثر بشكل كبير على حركة المضغوطات ضمن القدر حيث أن حركة المضغوطات هي مسبب مباشر في الحالات التالية :

تكسر المضغوطات ، اهتراء حواف المضغوطات ، تآكل السطح ، تجانس توزع فيلم التلييس .

من المعروف أن زيادة سرعة قدر التلييس تحسن مزج المضغوطات وبالتالي في توزع متجانس لمحلول التلييس على سطح كل مضغوظة

إن زيادة سرعة القدر تنقص اختلاف السماكة وتزيد من تجانس الفيلم

تؤدي المبالغة في سرعة الدوران لقدر التلييس إلى تكسير وحت المضغوطات .

B - حمولة قدر التلييس:

- ✦ يجب تحميل قدر التلييس بالحمولة المناسبة من المضغوطات فعند تحميله بحمولة أقل من حمولته المثالية فإن الجدران الجانبية له وحتى المجاديف تتعرض بشكل كبير إلى الرذاذ مما يؤدي إلى تراكم سائل التلييس على السطوح المعدنية مؤدياً إلى إلتصاق المضغوطات عليها.
- ✦ على المستوى الصناعي يمكن ضمان الحمولة المناسبة للقدر بتقسيم الكمية الكلية إلى كميات مناسبة للقدر على سبيل قدر حمولته المثالية ١٠٠ كغ ولدينا ١٠٠٠ كغ نقسم الكمية إلى عشرة كميات متساوية .
- ✦ أما على نطاق العمل في المخبر إذا كان حجم الوجبة صغير جداً يمكن حل هذه المشكلة بسهولة حيث يمكن إضافة مضغوطات بلاسييو .

C - المسافة بين المرذاذ و سرير المضغوطات:

• إن ضبط المسافة هام لضمان:

◀ تغطية مثالية ومتكررة (تعطي دائما نفس النتائج)

◀ لضمان تغطية واسعة وتأمين زمن تجفيف لسطح المضغوطات أعظمي

D - سرعة الإرذاذ:

إن سرعة الإرذاذ عامل هام لأنها تؤثر في محتوى الرطوبة لفيلم التلبيس المتشكل وبالتالي جودة وتجانس الفيلم تسبب السرعة المنخفضة لإرذاذ سائل التلبيس التحاما غير مكتمل للبولىمير بسبب الترطيب غير الكافي والذي يؤدي للحصول على أفلام هشّة.

تسبب سرعة الإرذاذ المرتفعة فرط تبليل سطح المضغوطات مما يؤدي إلى مشاكل مثل التتقر و الإلتصاق

E - ضغط هواء الإرذاذ:

إذا كان ضغط الهواء غير مناسب فإن الاختلاف في سماكة الفيلم تكون كبيرة
أما إذا كان ضغط الهواء كبير جدا فإن نسبة الرذاذ المهدور كبيرة و القطيرات المتشكلة ناعمة جدا
و يمكن أن تجف قبل أن تصل إلى المضغوطات مؤدية إلى عدم انتشارها و التحامها بشكل جيد.
بشكل عام تنقص زيادة ضغط هواء الإرذاذ خشونة سطح المضغوطة الملبسة وتولد أفلام أكثر كثافة وأقل سماكة .

F - درجة حرارة الهواء الداخل:

تؤثر درجة حرارة الهواء الداخل في فعالية التجفيف في قدر التلبيس وتجانس التلبيس
حيث أنه تزيد درجة حرارة الهواء الداخل من فعالية تجفيف أفلام التلبيس المائي وتنقص من إختراق الماء إلى المضغوطة النواة مما يخفض من محتوى الماء في النواة
يؤدي الإفراط في درجة حرارة الهواء الداخل إلى تجفيف مبكر لقطرات الرذاذ مما يخفض من فعالية التلبيس

G - حجم هواء التجفيف:

يجب ضبط حجم هواء التجفيف بالإعتماد على توصيات المصمم لجهاز التلبيس وبما يتناسب مع ضبط باقي المتغيرات

الآلات المستخدمة في التلبيس بالفيلم:

من الممكن إستعمال القدور التقليدية التي استخدمناها في التلبيس السكري كذلك للتلبيس بالفيلم ،
ولكن لتقنية التلبيس بالفيلم هناك طرق آلية أكثر تطورا ودقة .

— وتصنف الآلات المستخدمة في الطرق الآلية إلى مجموعتين:

١- القدور الحديثة المزودة بالتهوية والإرذاذ الجانبي

٢- الآلات التي تعمل بمبدأ السرير الهوائي .

جميع هذه الأجهزة تعمل وفق مبدأ واحد حيث أن جميعها تحوي أجزاء تقوم بتقليب وتحريك النوى المراد تلبيسها وأدوات أرذاذ وأدوات تسخين وضبط الحرارة المناسبة وأدوات تقوم بسحب الأبخرة.
والآلات توجد بحجوم مختلفة

طريقة اكسلا كوتا : Accela cota methode :

إن جهاز التلبس هذا يطابق لمتطلبات (G.M.P)

وخاصية هذا الجهاز الأساسية انه يمكن مراقبة عملية التجفيف بشكل دقيق و السيطرة عليها وعلى حركة المضغوطات ، القدر ذو شكل إسطواني مثقب ومحاط بغلاف ثاني يشبه القوس وأنبوب لشفط الهواء مركب في الجزء السفلي على القسم الخارجي من القدر وبفضل هذه المجموعة تخضع الملابس لتجفيف سريع .

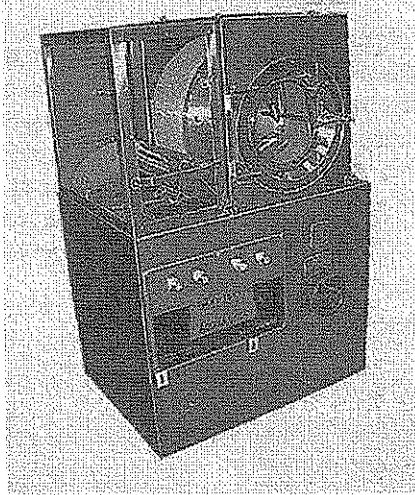


Fig. 27 Accela-Cota

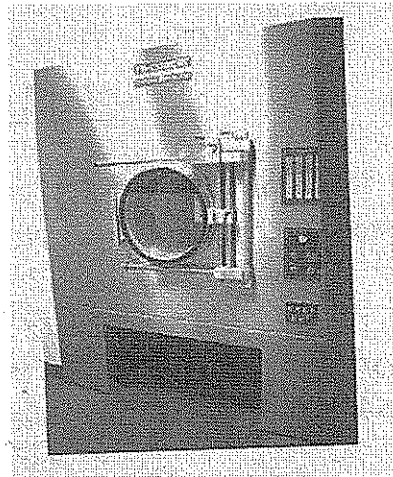
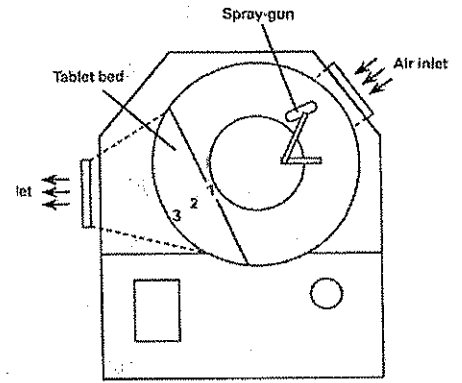


Fig. 28 Hi-coater system



The Manesty Accela-Cota

طريقة هاي كوتر : Hi Coater method :

هذا الجهاز مشابه تماما لجهاز اكسلا كوتا ، غير أنه يختلف عنه بأن ثقوبه الأقل عددا وقطرها الأوسع و شكل الجهاز يتكون من نصفي مخروط يتقابلان في القاعدة وهذا الجهاز أيضا مطابق لمتطلبات (G.M.P) إذ أن عملية التلبس تتم بمعزل عن الجو الخارجي ، وتطرح أبخرة المذيبات إلى خارج جو المعمل مباشرة وبذلك تمنع التلوث المتصالب.

الآلات التي تعمل بمبدأ السريير الهوائي:

هذه العملية قادرة على تلبس الأجسام الصلبة المجزأة مضغوطات حثيرات مساحيق محافظ و ذلك بوضع الجسم الصلب على شكل معلق هوائي في حجرة مغلقة بوساطة تدفق تيار من الهواء الساخن المتجه نحو الأعلى لذلك سمي السريير الهوائي.

يوزع محلول التلبس في وسط هذا المعلق على شكل ضباب ناعم جدا من الأسفل أو من الأعلى هذا الضباب المحقون يقوم بعملية تلبس النوى بشكل منتظم في الوقت نفسه يؤدي إلى تحريك الجزيئات الصلبة وتدويرها ويسمح بذلك بعودتها المنتظمة أمام منبع الإرداذ. وتدفق الهواء الصاعد يؤدي أيضا إلى تجفيف مستمر للتلبس بالإضافة لعملية تعليق النوى في الهواء .

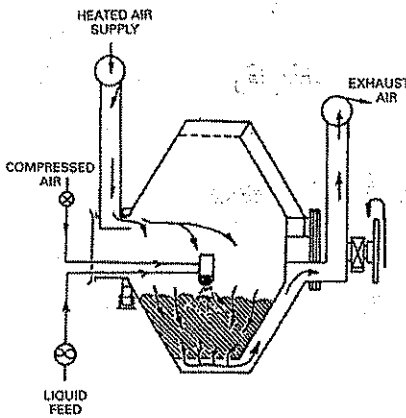


Fig. 8. 19 Freund Hi-Coater.

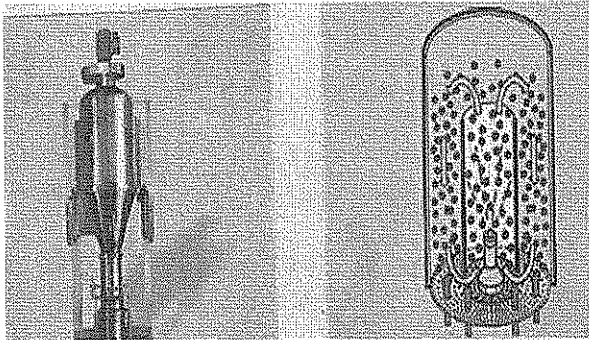
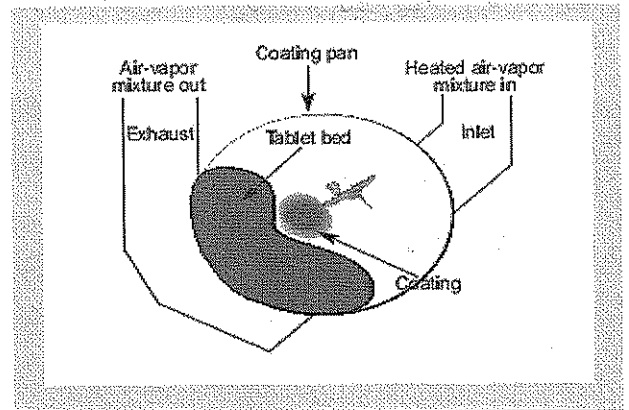


Fig. 29 Fluid Bed Coater:

التأخير المعوي

Enteric coating:

The technique involved in enteric coating is protection of the tablet core from disintegration in the acidic environment of the stomach by employing pH sensitive polymer, which swell or solubilize in response to an increase in pH to release the drug.



Aims of Enteric protection:

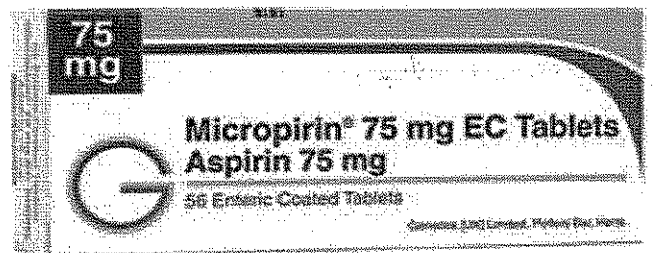
- ✓ To mask taste or odour
- ✓ Protection of active ingredients, from the acidic environment of the stomach.
- ✓ Protection from local irritation of the stomach mucosa.
- ✓ Release of active ingredient in specific target area within gastrointestinal tract.

Examples of enteric coated OTC products

Examples of enteric coated OTC products:

Enteric coated aspirin E.g. Micropirin®
75mg EC tablets.

Depending on the desired function of a coating, the following values are figures for the amount of polymer required



Enteric coatings:

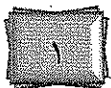
- 4 – 6 mg for round tablets
- 5 – 10 mg for oblong-shaped tablets
- 5 – 20 mg for gelatin or HPMC capsules

Taste-masking coatings:

- 1 – 2 mg for round tablet
- 1 – 4 mg for oblong-shaped tablets

Moisture protection:

- 1 – 6 mg for round tablets
- 2 – 10 mg for oblong-shaped tablets
- 5 – 10 mg for gelatin or HPMC capsules



ما هي التلبيس المعوي والإفطار؟

التلبيس المعوي هو تلبيس المضغوطات بطبقة رقيقة تحميها من التفتت في المعدة ذات البيئة الحامضية وذلك باستخدام بوليميرات حساسة لتغيرات الباهاء و التي تنتج أو تنحل مما يؤدي إلى تحرر المادة الدوائية .

أهداف التلبيس المعوي :

- حماية مخاطية المعدة من التأثير المخرش لبعض المواد الدوائية .
- تحرير المادة الدوائية ضمن المنطقة الهدف
- حماية المواد الفعالة من البيئة الحامضية للمعدة

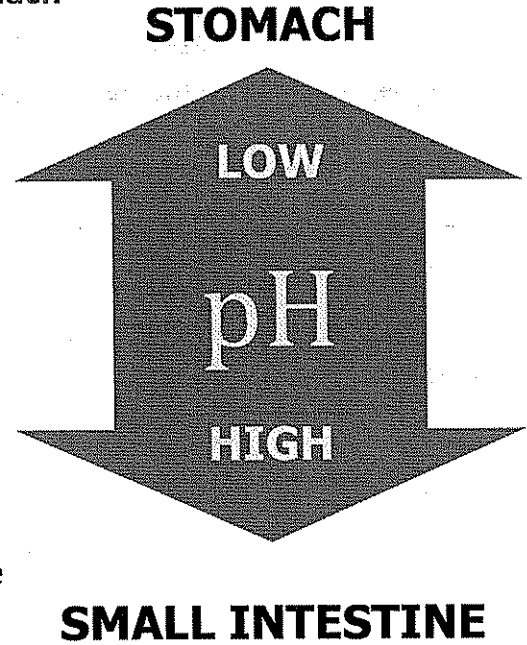
حالة بوليميرات التلبيس المعوي بحسب تغيرات الباهاء:

- تبقى البوليميرات المستخدمة للتلبيس المعوي غير متشردة عند درجة الباهاء المنخفضة ولذلك تبقى غير منحلة .
- وعندما ترتفع الباهاء ضمن القناة الهضمية تنتشر المجموعات الوظيفية الحمضية للبوليمير مما يؤدي إلى إنتباجه أو إنحلاله ضمن السوائل المعوية وبذلك فإن فيلم التلبيس المعوي يسمح للشكل الصيدلاني الصلب بالعبور سليما عبر المعدة إلى الأمعاء الدقيقة حيث يتحرر هناك الدواء ويصبح جاهزا للامتصاص عبر مخاطية الأمعاء .

The pH status of enteric coated polymers in the stomach

The polymers used for enteric coatings remain unionise at low pH, and therefore remain insoluble. As the pH increases in the gastrointestinal tract the acidic functional groups are capable of ionisation, and the polymer swells or becomes soluble in the intestinal fluid.

Thus, an enteric polymeric film coating allows the coated solid to pass intact through the stomach to the small intestine, where the drug is then released for absorption through the intestinal mucosa into the human body where it can exert its pharmacologic effects.



مواصفات بوليمير التلبيس:

- نفوذ للسوائل المعوية .
- متوافق مع مكونات فيلم التلبيس ومع المادة الدوائية .
- قادر على توليد فيلم مستمر .
- غير سام .
- رخيص الثمن وسهل التطبيق .
- قابلية الطباعة عليه بسهولة
- مقاومة العصارات المعدية .

Summary of Polymers used in pharmaceutical formulations as coating materials :

Polymer	Trade name	Application
Shellac	EmCoat 120 N Marcoat 125	<ul style="list-style-type: none"> ■ Enteric Coatings ■ Taste/Odor Masking
Cellulose acetate	Aquacoat CPD® Sepifilm™ LP Klucel® Aquacoat® ECD Metolose®	<ul style="list-style-type: none"> ■ Enteric Coatings ■ Taste masking ■ Sustained release coating ■ Sub coat moisture and barrier sealant pellet coating
Polyvinylacetate phthalate	Sureteric®	<ul style="list-style-type: none"> ■ Enteric Coatings
Methacrylate	Eudragit®	<ul style="list-style-type: none"> ■ Enteric Coatings ■ Sustained Release Coatings ■ Taste Masking ■ Moisture protection ■ Rapidly disintegrating Films

Shellac :

- Material of natural origin- purified resinous secretion of the insect *Laccifer lacca*.
- Oldest known material used for enteric coatings.
- Suited for drug targeting in the distal small intestine as soluble at pH 7.0
- Its use is now less popular in commercial pharmaceutical applications for enteric coatings. Due to poor batch to batch reproducibility, which is a crucial requirement.

**الشيلاك (صمغ اللاك) :**

- هو مادة طبيعية تستخرج من المفرزات الصمغية لحشرة *Laccifer lacca*
- إن هذه المادة من أقدم المواد التي استخدمت في التلبيس المعوي
- ذواب في المذيبات الكحولية بشكل جيد
- لا يحدث ذوبانه بالماء إلا عند قيم $\text{pH}=7$ وما فوق
- يستخدم في عزل النواة في التلبيس السكري
- أفلامه ذات خواص التصاق كافية
- يحتاج إضافة ملدنات لأن مرونة أفلامه غير كافية

Cellulose acetate phthalate (CAP) :

- **Chemical name:** Cellulose acetate phthalate
- **Trade name:** CAP, Aquateric
- **Application form:** organic or aqueous dispersion
- **Soluble above pH:** 6
- **Additional remarks:** sensitive to hydrolysis, 5-30% plasticizer required.

المشتقات السيللوزية المقاومة لعصارة المعدة:

١- سيللوز أسيتات فتالات

٢- هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز فتالات (HPMCP)

٣- أسيتوهيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز سوكسينات (AHPMCS)

١ - سيللوز أسيتات فتالات:

- ◀ مسحوق أبيض غير ذواب في الماء إلا بدرجة PH أكبر من ٦,٥
- ◀ مادة حساسة للحلمة حيث أنه بشروط التخزين السيئة تنميه هذه المادة ببطء محررة حمض الفتالي وهذا ما ينقص من فعالية السواغ وبالتالي الحصول على تلبيس ذو زمن تفتت سريع .
- ◀ افلام هذه المادة قليلة اللدونة مما يتطلب إضافة نسبة عالية من الملدنات تصل إلى ٣٠%

٢ - هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز فتالات (HPMCP)

- يوجد بالتجارة نوعان HP50 ، HP55 يختلفان عن بعضهما البعض بدرجة PH الذوبان
- وهو أثبت بكثير من (CAP) وهو لا يحرر حمض الفتالي أثناء الحفظ
- لا يتطلب استعماله إلى ملدنات ، بسبب لدونته الكافية

Polyvinyl acetate phthalate (PVAP)

Chemical name: polyvinyl acetate phthalate#

Trade name: Opadry enteric (aqueous), Coloron

Application form: organic solution, aqueous dispersion.

Soluble above pH: 5

Additional remarks: Plasticizer is required.

بولي فنيل أسيتات فتالات:

- بولي فنيل أسيتات غير ذواب بالوسط الحمضي ويعطي فيلما مقاوما لمدة ساعتين في وسط درجة حموضته معادلة ٣,٥ ولكنه يذوب في فترة من ١٠-٣٠ دقيقة في وسط درجة حموضته ٥,٥ يحتاج إضافة ملدن لأن أفلامه الناتجة صلبة وغير مقاومة .
- يوجد على شكل محلول في مذيب عضوي بالاسم التجاري coloron
- أو معلق في الماء بالاسم التجاري opadry enteric

Acrylic polymers:

- **Chemical name:** Methacrylic
- **Trade name:** Eudragit®
- **Application form:** organic solution or aqueous dispersion.
- **Soluble above pH:** 5 * depends on co- polymers used.

نجد في هذه المجموعة مركبات Eudragit S – Eudragit L – Eudragite FS -

هذه المواد غير ذوابة في الوسط المعدي وتبدأ في الذوبان في الماء عندما ترتفع قيم ال PH في الوسط المعوي فبعض أنواع ال Eudragit L تبدأ بالإنحلال عند قيم ال PH=5.5 فما فوق و بعضها عند قيم ال PH=6 فما فوق أما Eudragit S و Eudragit FS فتبدأ بالإنحلال عندما تصل قيمة ال PH=7 فما فوق

✦ تذوب في المحلات العضوية

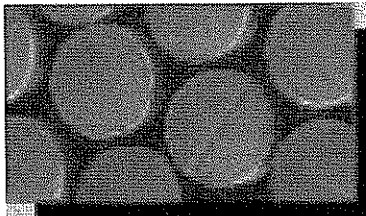
✦ يمكن تحضيرها إما على شكل محاليل عضوية أو على شكل معلقات . في معظم الأحيان تكفي سماكة قدرها ٣٠ ميكرومتر من فيلم هذه المواد للحصول على التلبس المعوي .

✦ يمكن أن تستعمل بسماكة أقل بكثير من أجل عزل النواة في التلبس السكري .

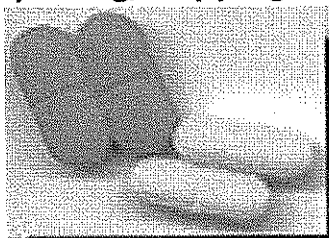
✦ عادة ما تمزج هذه المركبات مع بعضها البعض من أجل تعديل والتحكم ب PH الإنحلال للفيلم الناتج.

مركبات أخرى:

- ⊙ هناك مركبات أخرى غير المذكورة سابقا يمكن إستخدامها في التلبس المعوي وكذلك في التلبس المديد أو إستهداف الكولون نظرا لأن تحللها يعتمد بشكل رئيسي على النشاط الأنزيمي للفلورا المعوية.
- ⊙ هذه المركبات هي عديدات السكر ذات المنشأ الطبيعي الحيواني أو النباتي ومنها على سبيل المثال الكيتوزان (حيواني) والبكتين (نباتي) وغيرها
- ⊙ التلبس باستخدام هذه المركبات غالبا لا يعتمد على مبدأ الإرذاذ وتشكيل فيلم ولكن يتم بطرق تشبه التغطيس أو حتى تكوين طبقة الإحاطة بالمادة الدوائية بشكل يدوي
- ⊙ يمكن أن تستخدم هذه المواد كذلك على شكل كرات تخطط بها المادة الدوائية المراد حمايتها أو إيصالها إلى الكولون دون القيام بعملية التلبس التقليدية .

☒ Coating Problems:

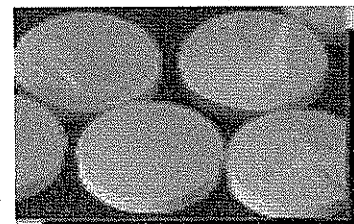
picking/chipping



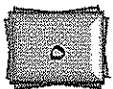
sticking



roughness

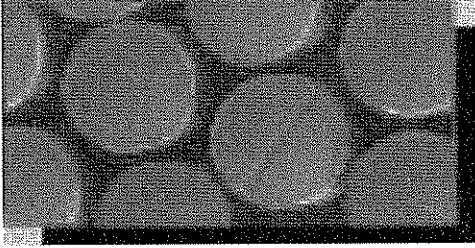


film cracking/peeling



: Blistering (wrinkling)

في هذا العيب ينزع الفيلم جزئياً من النواة مكوناً بليستر . لا يشاهد هذا العيب عادة في المضغوطات لأنه في معظم الحالات ينهدم البليستر بتأثير ضغوط عملية التلبس تاركاً فيلاً ذي سطح مجعد . يحدث هذا العيب بسبب إحتجاز الغازات تحت الفيلم بسبب فرط التسخين خلال الإرداذ أو في نهاية عملية التلبس يمكن حل هذا العيب بتخفيض درجة حرارة هواء التجفيف وبإيقاف استخدام الهواء الساخن لتجفيف المضغوطات في نهاية التلبس .

**: Chipping**

يتشظى الفيلم إلى قطع صغيرة و ينتقب عادة على حواف المضغوطة ويحدث عادة عندما تكون هناك ضغوط واحتكاكات كبيرة خلال عملية التلبس كما هو الحال في التلبس بالسريير الهوائي للمضغوطات الكبيرة .

حل هذه المشكلة : يكون الحل بتخفيض تدفق هواء السريير الهوائي أو سرعة دوران قدر التلبس . وفي حال كان هذا العيب شديداً يكون من الضروري زيادة قساوة الفيلم باستخدام بوليمير مولد للفيلم ذي وزن جزيئي أعلى .

: Cratering

تظهر على فيلم التلبس حفر صغيرة محاطة بحواف مرتفعة تشبه فوهة البركان وهي تظهر بشكل عام خلال المراحل الأولية لعملية التلبس وتحجب أو تغطي جزئياً مع توضع مزيد من فيلم التلبس خلال العملية . يحدث هذا العيب عندما يكون التجفيف غير فعال أو عندما تكون سرعة تطبيق محلول التلبس مرتفعة جداً .

حل هذه المشكلة : يكون الحل بزيادة درجة حرارة هواء التجفيف و تخفيض سرعة تطبيق الرذاذ .

**: picking**

في هذا العيب تندفع قطع معزولة من الفيلم بعيداً عن السطح عندما تلتصق المضغوطات مع بعضها ثم تنفصل ويمكن أن تحجب جزئياً عندما يتوضع مزيد من فيلم التلبس عليها (يعتمد هذا الأمر على زمن حدوث العيب في البداية أم في نهاية التلبس) .

يحدث هذا العيب عند فرط ترطيب سطح المضغوطات و التصاقها مع بعضها ويتم تجنبه بإنقاص سرعة الإرداذ وزيادة درجة حرارة هواء التجفيف .

: Pitting

تتشكل في هذا العيب انخماصات على سطح المضغوطة النواة بدون أنقطاع فيلم التلبس ويحدث هذا العيب فقط عندما تتجاوز درجة حرارة المضغوطات درجة انصهار بعض المزلقات مثل حمض الشمع و البولي اتيلن غليكول ٦٠٠٠ مما يؤدي لتشكيل الانخماصات .

حل المشكلة :

- ١- تجنب التسخين البدئي في بداية عملية التلبس .
- ٢- بتعديل درجة حرارة هواء التجفيف .
- ٣- استبدال المزلق .

Blooming

يحدث هذا العيب نتيجة تجمع مكونات صغيرة الوزن الجزيئي على سطح المضغوطات و التي تدخل في تركيب صيغة محلول فيلم التلبس وخصوصا الملدنات أو بعض العوامل الفعالة سطحيا .

حل المشكلة :

- ١- تجنب استخدام الهواء الساخن في نهاية عملية التلبس .
- ٢- تخفيض تركيز الملدن .
- ٣- زيادة الوزن الجزيئي للملدن .

Mottling

يحدث التبقع نتيجة التوزيع غير المتجانس للون ضمن فيلم التلبس أو ضمن المضغوطة النواة في حال كان فيلم التلبس غير عاتم .
يحدث هذا العيب لعدة أسباب :

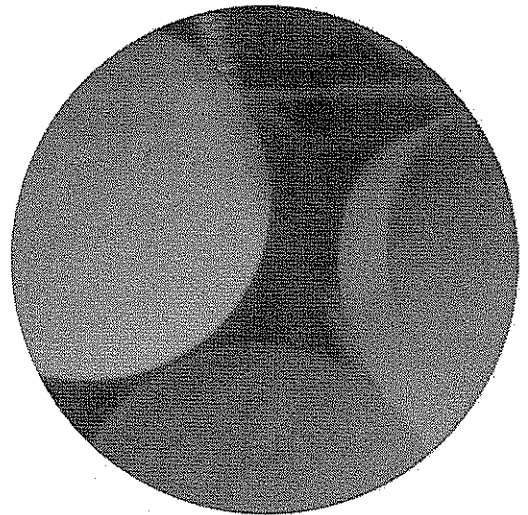
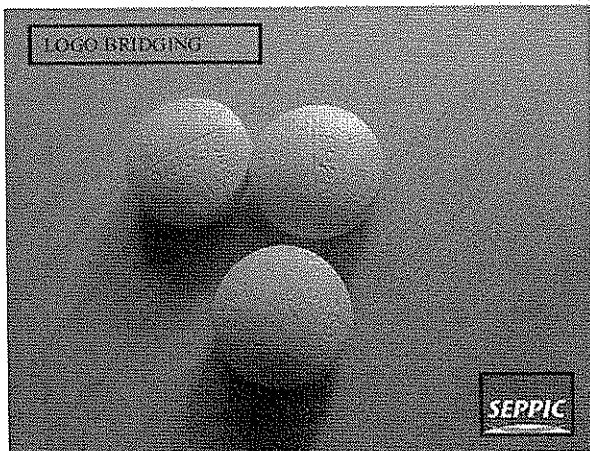
- ١- عدم تبعثر الصباغ بشكل مناسب وذلك بسبب وجود تكتلات من الصباغ أكبر من ١٠ ميكرومتر مما يؤدي إلى إختلاف في شدة اللون (حيث يجب أن تكون أبعاد جسيمات الصباغ أصغر من ١ ميكرومتر).
- ٢- ظاهرة هجرة الملون

Bridging

في هذا العيب يندفع فيلم التلبس خارج الكتابات و الشعارات المحفورة على المضغوطة النواة مشكلا جسرا بين الحواف هذا الأمر يجعل الكتابة أو الشعار غير واضحة وغير مقروءة .

حل المشكلة :

- ١ - إضافة ملدن أو زيادة تركيزه
- ٢ - تغيير أبعاد وشكل الكتابة

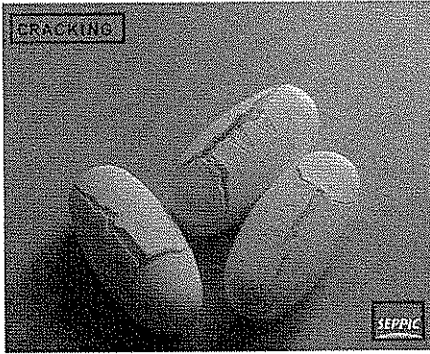


: Cracking/ splitting

يتجلى هذا العيب بتصدع تاج المضغوطة أو انشطار حوافها و سببه زيادة الضغط الداخلي على فيلم التلبس مع التصاقه بقوة بسطح النواة

حل المشكلة :

- ١- زيادة تركيز الملدن .
- ٢- استخدام بوليمير أكثر قوة .

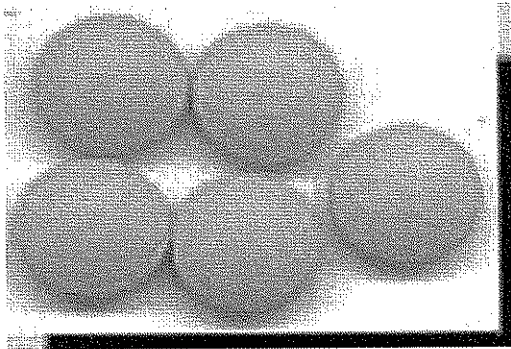
**: Orange peel/ Roughness**

يصبح سطح المضغوطة الملبسة خشنا يشبه قشور البرتقال .
أسباب هذا العيب :

- ١- قطيرات فيلم التلبس جافة جدا
 - ٢- قطيرات فيلم التلبس لزجة جدا
- مما يؤدي إلى عدم انتشارها بشكل جيد على سطح المضغوطة

حل المشكلة :

- ١- تخفيض درجة حرارة التجفيف
- ٢- تخفيض لزوجة محلول التلبس



مع تمنياتي بالتوفيق والنجاح : د. سامر قبّاع .
قام بتصميم النوتة الطالب : أحمد ناجي بدوي .