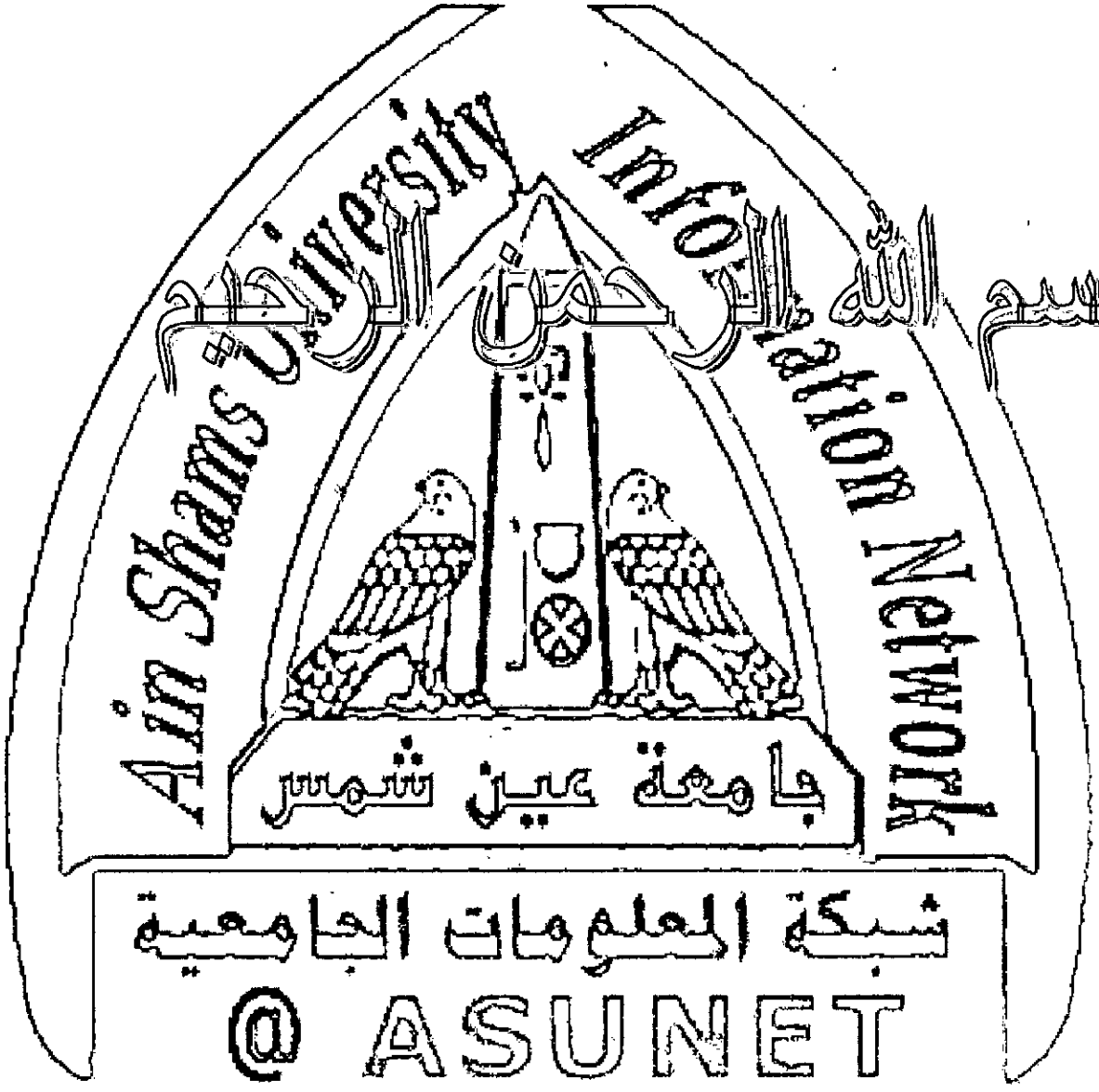
شبكة المعلومات الجامعية

بسم الله الرحمن الرحيم



شبكة المعلومات الجامعية

التوثيق الالكتروني والميكروفيلم

شبكة المعلومات الجامعية

جامعة عين شمس

التوثيق الالكتروني والميكروفيلم

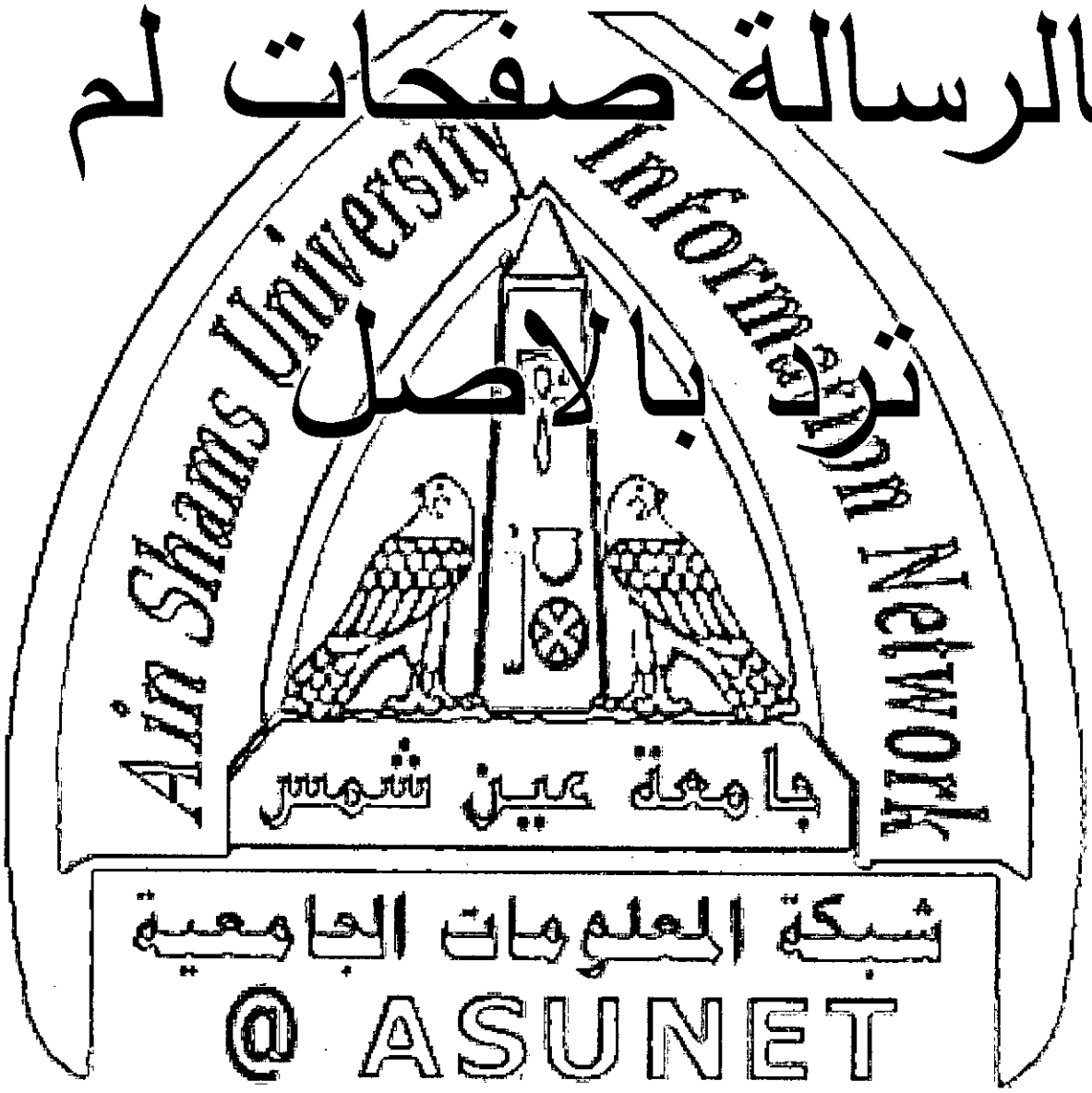
قسم

نقسم بالله العظيم أن المادة التي تم توثيقها وتسجيلها
علي هذه الأفلام قد أعدت دون أية تغيرات

يجب أن

تحفظ هذه الأفلام بعيدا عن الغبار
في درجة حرارة من ١٥-٢٥ مئوية ورطوبة نسبية من ٢٠-٤٠%

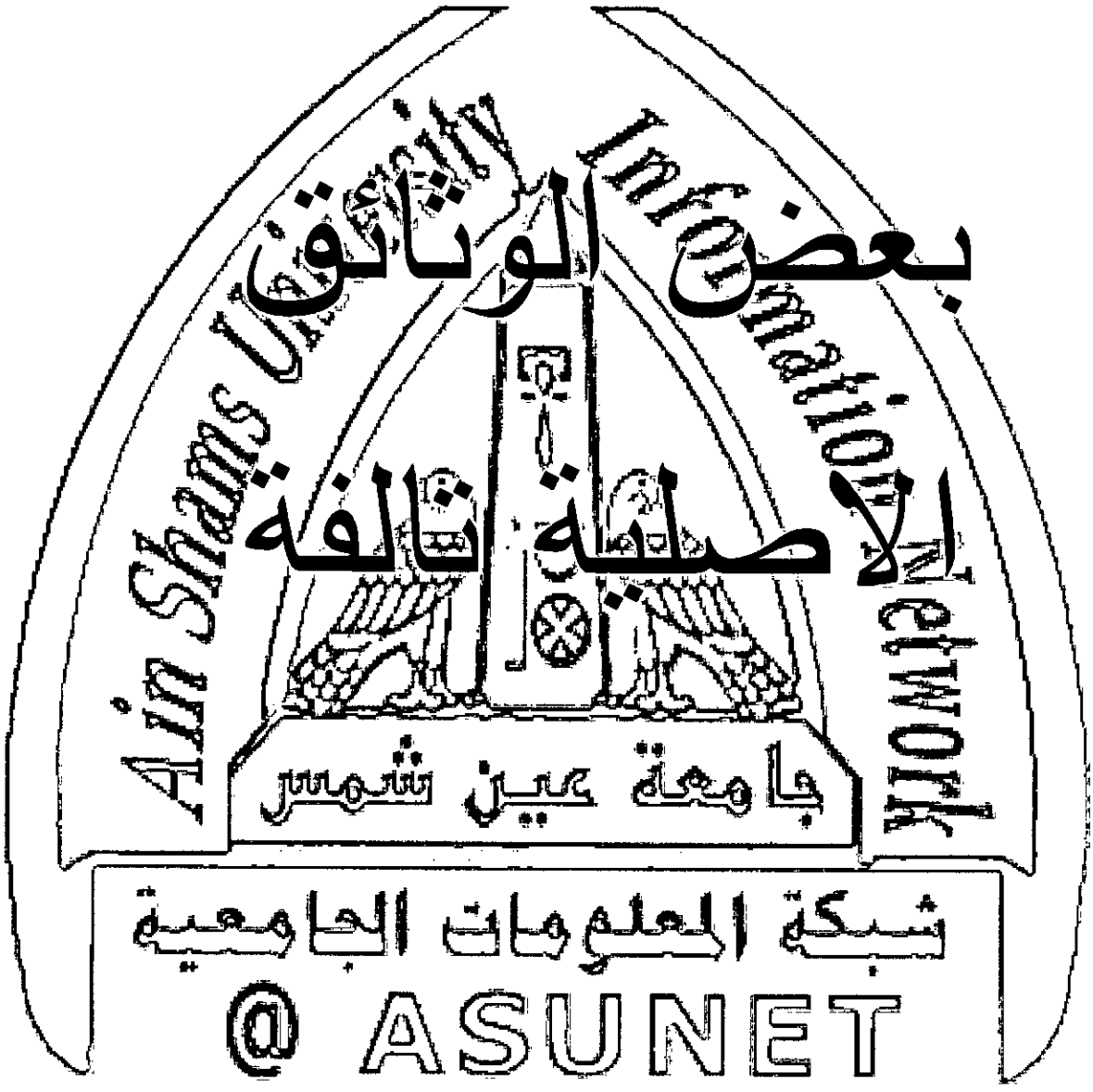
To be Kept away from Dust in Dry Cool place of 15-25- c and relative humidity 20-40%



بالرسالة صفحات لم ترد بالأصل

Ain Shams University Information Network
جامعة عين شمس شبكة المعلومات الجامعية
@ ASUNET

بعض الوثائق الأصلية تالفة



Damascus University
Faculty of Pharmacy
Department of Pharmaceutics &
Pharmaceutical Technology

جامعة دمشق
كلية الصيدلة
قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلية

تحضير مضغوطات منضبطة التحرر حاوية على مواد دوائية حساسة للرطوبة

The preparation of controlled-release tablets containing a moisture-labile drug

بحث أعد لنيل درجة الماجستير في الصيدلة الصناعية

إعداد الصيدلاني: لؤي الشعّال

بإشراف

الأستاذ الدكتور جورج لحّام

ومشاركة الأستاذ الدكتور بديع كعيّد

ص ٢٤٩٨

القسم النظري

1 مقدمة:

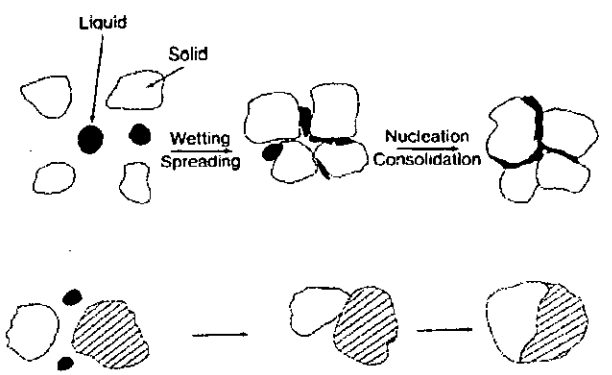
كانت الأشكال الصيدلانية الصلبة في العصور القديمة مقتصرة على الحبوب Pills و أمزجة المساحيق Powder Mixtures (1550 قبل الميلاد)، وظلت الحبوب Pills الشكل الصيدلاني الأكثر شيوعاً حتى منتصف القرن العشرين، حيث بدأ إنتاج الأشكال الصيدلانية يزداد بشكل ملحوظ ويتحول إلى إنتاج ضخم يتم في المعامل الدوائية. بدأ اختراع آلات الضغط Tabletting machines في عام 1843 من قبل William Brockedon، وفي عام 1875 صنع العالم جوزيف ريمينغتون Joseph Remington في الولايات المتحدة أول آلة ضغط يدوية لتحضير الأقراص أو المضغوطات Tablets.

إن الهدف من أي نظام لإيتاء الدواء هو تأمين المقدار العلاجي من الدواء للمنطقة المناسبة من الجسم، وهذا يعني إيصال الدواء بسرعة معينة حسب حاجة الجسم خلال فترة معينة من العلاج. تشير هذه الأهداف النظرية إلى مفهومين هامين لنظم إيصال الدواء هما: التوضع المكاني Spatial placement، والإيصال الزمني للدواء Temporal delivery of a drug. إن وجود نظم إيتاء دواء منضبطة التحرر ومصاغة بشكل مناسب يمكن أن يحل المشكلتين السابقتين. للسبب آنف الذكر أصبحت نظم إيتاء الدواء المنضبطة هي نقاط التركيز في كل من مخابر المعامل الدوائية والمخابر الأكاديمية في الجامعات المختلفة.[1]

كانت الحبوب Pills تصنّع في الصيدليات بتشكيل عجينة ذات قوام مناسب (بلاستيكي) مكونة من مزيج المواد الفعالة مع السواغات اللازمة، يتم بعد ذلك مد العجينة على شكل اسطوانة باليد أو بمسطرة Pill roller ثم تقسم إلى أجزاء متساوية باستخدام أداة حادة أو بمساعدة جهاز بسيط يدعى المحبة Pill cutter. في النهاية تؤخذ الكتل الصغيرة و تُصيَّر بشكل كروي منتظم بتحريكها بشكل دائري على سطح معين أو في راحة اليد.

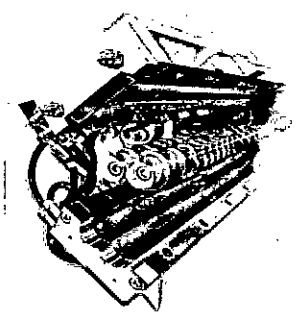
تعد المضغوطات Tablets الآن من الأشكال الصيدلانية المهيمنة وتعرف على أنها أشكال صيدلانية صلبة تحوي المادة الدوائية بوجود أو عدم وجود الممددات diluents وتحضر بطريقة الضغط (Compressed Tablets) أو بطريقة القالب (Molded Tablets). تعد المضغوطات الشكل الصيدلاني الأكثر شيوعاً بسبب ميزاتها لكل من المصنِّع من جهة (سهولة التصنيع، والاقتصادية في التحضير، والثباتية Stability، وسهولة النقل والتوزيع) والمريض من جهة أخرى (دقة الجرعة الفردية، وقابلية الحمل أوالنقل Portability، وتغطية الطعم، وسهولة التطبيق).

يتم تصنيع المضغوطات بتطبيق ضغط على سرير المسحوق powder bed وبالتالي نحصل على مضغوطة متلاصقة. إن تطبيق ضغط مباشر على مزيج المادة الدوائية والسواغات هي أسرع طريقة للضغط (طريقة الضغط المباشر). وحتى تكون العملية السابقة ناجحة يجب أن يتمتع مزيج المساحيق Powder mixture بخواص معينة، مثل الانسيابية العالية High flowability، و الميل الضئيل للتكتل Segregation، والقابلية العالية للانضغاط Compressibility. غالباً ما تفتقر المساحيق الدوائية للخواص السابقة لذا نلجأ إلى التحثير Granulation، حيث يتم تجميع المادة الدوائية والسواغات ذات الأجزاء الصغيرة على شكل أجزاء أكبر وذات مسامية Porosity أعلى. الشكل (1 – 1).[2]



الشكل (1 – 1): آلية التحثير Illustration of granule growth by nucleation (A) and by coalescence (B)

يوجد العديد من تقنيات التحثير المختلفة وهي التحثير الرطب (Wet Granulation) والتحثير الجاف (Dry Granulation) وتقنية التحثير الرطبة النوعية (Special wet granulation) والتي تعطي تكتلات دائرية يطلق عليها الحبيبات Pellets، إضافة إلى وجود تقنية القذف والتكوير extrusion - spheronisation حيث يم تمرير العجينة على آلة تحثير قرصية وبالتالي نحصل على حثيرات عصوية تكوّر بجهاز خاص بالقوة النابذة. الشكل (1 – 2)[3،4]



الشكل (1 – 2) جهاز القذف والتكوير Extruder

2 الهدف من الدراسة:

إن الصعوبة في صياغة المواد الدوائية بأشكال صيدلانية معدلة التحرر تكمن في المواد الدوائية الحساسة للظروف المحيطة بالشكل الصيدلاني طيلة فترة التصنيع. وغالباً ما تكون المواد الدوائية حساسة للرطوبة Moisture – labile drugs (MLD) أو للأكسدة، وتعد حساسية المواد للرطوبة من أكثر الأمور تعقيداً بسبب وجود نسب عالية من الرطوبة أثناء عمليات التصنيع. إن وجود آثار من الرطوبة في الحبوب المصنعة أو المعدة للتلبيس أو الملبسة يزيد من احتمال حدوث تخرب غير مرغوب به للمواد الحساسة للرطوبة MLD.

وتفادياً لحدوث هذا التخرب أثناء عملية التصنيع قمنا بدراسة الشروط الواجب تطبيقها أثناء عملية تحضير مضغوطات ملبسة تحوي الأسبرين وتحضير مضغوطات أسبرين في شكل صيدلاني معدل ومنضبط التحرر.

3 لمحة عن الأسبرين:

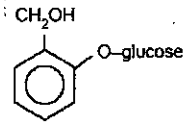
يعد الأسبرين أشهر مشتق من مركبات الساليسيلات المستخدمة في مجال الأدوية المسكنة للألم والخافضة للحرارة والمضادة للالتهاب غير الستيروئيدية Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs NAIDs)

3-1 تاريخ تطور الأسبرين:

1763 قام العالم إدوارد ستون Edward Stone بعرض دراسة على الجمعية الملكية في لندن تحوي العنوان الآتي: " نجاح كبير باستعمال قشور شجر الصفصاف لمعالجة مرض الملاريا ". حيث قام بجمع عدد من الملحوظات حول تأثير قشور الصفصاف في خفض الحرارة الناجمة عن مرض الملاريا.

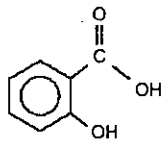
1830 اكتشف طبيب اسكتلندي التأثير المخفض لأعراض الروماتيزم لخلاصة قشور الصفصاف.

1840 قام كيميائي بعزل وتعريف مركب أطلق عليه اسم (Salicin) من قشور الصفصاف (Salix) وأزهار الإكليل (Rosmarinus officinalis).



Salicin

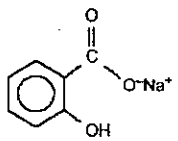
1870 بيَّن أستاذ من معهد نينكي من مدينة بازل السويسرية أن مركب الساليسين يتحول في الجسم إلى مركب حمض الصفصاف Salicylic acid.



Salicylic acid
(2-Hydroxybenzoic acid)

بعد ذلك تم إعطاء المرضى الذين يعانون من الحمى حمض الصفصاف وكان ذلك يترافق بزوال الأعراض. لكن المركب آنف الذكر كان يسبب تخريشاً شديداً لبطانة الفم والمري والمعدة.

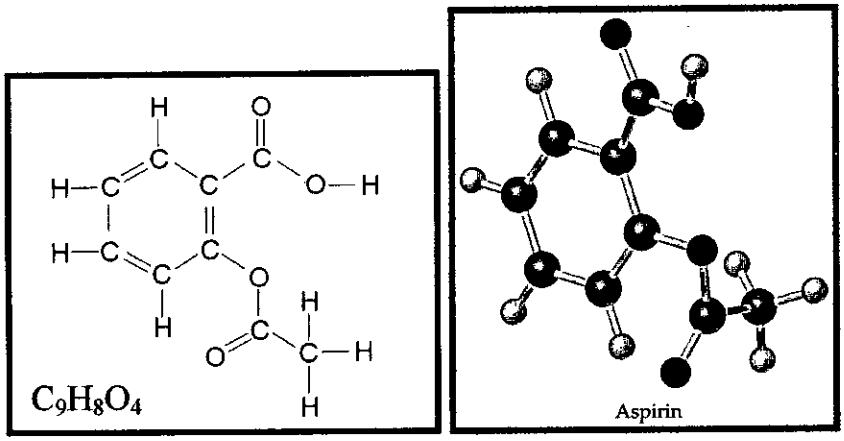
1875 قام كيميائي بتحضير صفصافات الصوديوم وقدمها للأطباء بهدف تجربتها على المرضى. كان المركب قادراً على تخفيض الألم وخفض الحرارة كما كان له تأثير مخرش أقل من حمض الصفصاف، لكنه كان ذا طعم سيء جداً.



Sodium salicylate
(Sodium 2-hydroxybenzoate)

عندما كان المرضى يستعملون هذا المركب بكميات كبيرة لمعالجة أعراض الروماتيزم، كان يترافق تناوله بإقياء.

1890 قام Felix Hoffman من شركة باير الألمانية بصنع الأسبرين الذي تميز بخواص دوائية جيدة و تأثير مخرش أقل وطعم مقبول نوعاً ما.



1898 جرى إخضاع الأسبرين للدراسات السريرية، و أنتجت شركة باير Bayer الأسبرين وأخذت براءة إختراع فيه.

1915 خلال الحرب العالمية الأولى أرادت بريطانيا الأسبرين لكنه كان من صنع الألمان (شركة باير). لذا عرضت بريطانيا مبلغاً ومقداره 20000 جنيه استرليني لمن يستطيع تطوير طريقة لتصنيعه قابلة للتطبيق. وتم هذا عن طريق الصيدلاني George Nicholas والذي أعطى مضغوطته اسم Aspro.

1990 يتم تصنيع 10 مليون كغ سنوياً من الأسبرين في الولايات المتحدة فقط. ولم يعد الأسبرين في أيامنا هذه فقط دواءً مسكناً للألم، وإنما أثبت نجاعة في تخفيضه لعدة حالات من الإصابة بالأمراض القلبية.[5]

3-2 آلية تأثير الأسبرين:

يعد الأسبرين من مجموعة الصفصافات التي تملك تأثيراً مضاداً للالتهاب، ومسكناً للألم، وخافضاً للحرارة، ومضاداً للرثية.

الحركية الدوائية: يحدث امتصاص سريع للأسبرين والساليسيلات الأخرى من الجهاز الهضمي، ولكن الامتصاص بعد التطبيق الشرجي يكون أقل مصداقية من التطبيق الفموي. كما أن الأسبرين والساليسيلات الأخرى يمكن أن تمتص عن طريق الجلد. وبعد التطبيق الفموي يحدث امتصاص للأسبرين غير المتشرد في المعدة والأمعاء. يتحلمه بعض الأسبرين إلى الصفصافات في جدران الأحشاء. بعد الامتصاص يتحول الأسبرين بسرعة إلى الصفصافات ولكن خلال العشرين الدقيقة الأولى يكون الأسبرين هو الشكل المهيمن للبقاء في البلاسما. يرتبط الأسبرين بنسبة 80 – 90% مع بروتينات البلاسما ويحدث له انتشار واسع حيث يقدر حجم التوزع بـ 170 مل لكل كغ عند

البالغين. وكلما ازداد تركيز الدواء البلاسمي تصبح مواقع ارتباط الدواء مع البروتين مشبعة ويزداد حجم التوزع. إن كلاً من الأسبرين والصفصافات له فعالية دوائية ويملك الأسبرين فقط التأثير المضاد لتكدس الصفيحات.

ترتبط الصفصافات بشكل كبير مع بروتينات البلاسما وتتوزع بشكل سريع إلى جميع أنحاء الجسم. كما أنه يفرز مع الحليب ويعبر المشيمة. تطرح الصفصافات بشكل أساسي عن طريق الاستقلاب الكبدي على شكل حمض البولة الصفصافي ومشتقات غلوكورونية. إن إعطاء جرعة بمقدار 325 مغ من الأسبرين يتم طرحها بنمط من الرتبة الأولى ويكون زمن العمر النصفي الحيوي $t_{1/2}$ 2 – 3 ساعات. وفي الجرعات العالية من الأسبرين يزداد العمر النصفي الحيوي إلى 15 – 30 ساعة. كما يتم طرح الساليسيلات بشكلها غير المتغير في البول، وتزداد هذه الكمية المطروحة بزيادة الجرعة وقيمة pH البول حيث يطرح 30 % منه في البول القلوي بينما يطرح 2 % في البول الحامضي.[6]

3-3 الآثار الجانبية للأسبرين:

إن أكثر الأعراض الجانبية حدوثاً بالجرعة العلاجية هي مشاكل هضمية: كالغثيان، وعسر الهضم، والإقياء. يمكن تقليص المشاكل الهضمية بإعطاء الأسبرين مع الطعام. كما يمكن حدوث تخريش لمخاطية المعدة مع حدوث قرحة أو نزف مع تغوط بلون أسود.

تم استعمال حاصرات مستقبلات الهيستامين H_2 (Histamine H_2 Receptor Antagonist) ومشابهات البروستاغلاندينات (Prostaglandin Analogues) مثل الميزوبروستول Misoprostol للإقلال من تخريب المخاطية الناجم عن استخدام الأسبرين. يمكن أن يحدث فقدان دم في حوالي 70 % من المرضى وغالباً ما يكون فقدان الدم غير مترافق مع أعراض عسر الهضم، ولا يعد فقدان الدم عادة ذا دلالة سريرية مهمة، ولكن يمكن أن يسبب لدى بعض المرضى فقر دم بعوز الحديد بسبب المعالجة المطولة. إن فقدان الدم لا يمكن أن يقلل بإعطاء الأسبرين مع الطعام، بل يتم ذلك بإعطاء الأسبرين على شكل مضغوطات ملبسة معوياً أو معدلة التحرر. كما أن مضادات الحموضة بجرعات كبيرة وحاصرات الهيستامين H_2 يمكن أن تقلل من فقدان الدم.

يبدي بعض الأشخاص ولاسيما الذين يعانون من الربو أو الطفح الجلدي المزمن أو التهاب الأنف المزمن حساسية تجاه الأسبرين والتي يمكن أن تبدو بأعراض تشمل الطفح الجلدي، واندفاعات

جلدية، والتهاب أنف، وتشنج قصبي شديد وحتى مميت. كما أن الأشخاص الذين يبدون تحسساً تجاه الأسبرين غالباً ما يكون لديهم تحسس متصالب تجاه مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الأخرى.

يزيد الأسبرين من زمن النزف ويقلل من التصاق الصفيحات كما أنه بجرعات عالية يمكن أن يسبب عوزاً بالبروتومبين، كما يمكن أن يسبب اضطرابات أخرى بما فيها نقص الصفيحات. ويمكن أن يسبب مع مركبات الصفصاف الأخرى سمية كبدية ولاسيما عند مرضى الروماتيزم الشبابي.

إن السمية المزمنة المتوسطة بالصفصافات تحدث بعد تطبيق جرعات عالية ولفترة طويلة من الزمن. إن التسمم بالصفصافات يمكن أن يتبع تطبيق جرعات عالية من الصفصافات بشكل موضعي حيث تشمل الأعراض: دواراً، وطنيناً بالأذن، وصمماً، وتعرقاً، وغثياناً، وإقياء، وألماً رأسياً، وتشوشاً ذهنياً، ويمكن أن نتحكم بهذه الأعراض من خلال تخفيض الجرعة. إن أعراض التسمم الشديدة نتيجة تناول جرعات عالية فوق علاجية تتضمن: فرط تهوية، وحمى، ووهناً، وحماضاً خلونياً، وقلاء تنفسياً، وحماضاً إستقلابياً.

يمكن حدوث تثبيط للجملة العصبية المركزية مما يؤدي إلى الغيبوبة، كما يمكن أن يحدث إنحطاط قلبي وعائي وفشل تنفسي. أما لدى الأطفال فيمكن أن يحدث حماض إستقلابي وانخفاض في السكر.

عند تناول كميات فوق جرعية من الساليسيلات عن طريق الفم يجب أن يتم تفريغ معدة فوري أما البقية من الساليسيلات فيمكن أن يتم امتصاصها باستعمال الفحم الفعال.

يجب مراقبة السوائل والشوارد للمساعدة في حال حدوث حماض، وارتفاع حرارة، ونقص كلس، وتجفاف. إن البيلة القلوية والتحال الدموي هي طرق فعالة لازالة الساليسيلات من البلاسما.[6]

3-4 الاستعمال والتطبيق:

يعد الأسبرين مضاد التهاب غير ستيروئيدي ويملك هو والصفصافات الأخرى تأثيراً مسكناً للألم ومضاداً للالتهاب وخافضاً للحرارة، وذلك عن طريق تثبيطه لأنزيم السيكلوأوكسجيناز الذي ينجم عنه تثبيط التركيب الحيوي للبروستاغلاندينات، كما يقوم بتثبيط تكدس الصفيحات، في حين أن بقية الصفصافات لا تستطيع القيام بذلك.

يستخدم الأسبرين لتخفيف الآلام متوسطة الشدة والصداع، وعسر الطمث، والآلام العضلية، والآلام السنية، كما أنه يستخدم في الاضطرابات الالتهابية الحادة والمزمنة مثل التهاب المفاصل الرثياني والتهاب المفاصل الرثياني الشبابي. كما يستعمل في معالجة الإنفلونزا لخفض درجة الحرارة. يستعمل الأسبرين أيضاً لفعاليته المضادة لتكدس الصفيحات وذلك في الاضطرابات الوعائية القلبية حيث يعطى مع حال للخثرات في المعالجة البدئية لاحتشاء العضلة القلبية، وللوقاية من احتشاء العضلة القلبية والجلطة لدى المرضى في حال الخطر، كما يستعمل لمنع حدوث احتشاء عضلة قلبية لدى المرضى الذين يعانون من آلام قلبية غير ثابتة ولمنع تشكل الجلطة عند مرضى الرجفان الأذيني. كما يعطى بعد إجراء القثطرة القلبية أو الجراحة لوضع مجازة قلبية وذلك لمنع حدوث إعادة التضيق.

يؤخذ الأسبرين عادة عن طريق الفم بعد الطعام لتجنب تأثيره المخرش على المعدة. يتوفر الأسبرين بأشكال صيدلانية متعددة، مثل المضغوطات غير الملبسة والمضغوطات الموقاة، والمضغوطات الفوارة، والمضغوطات الملبسة معوياً، والمضغوطات معدلة التحرر. وفي بعض الحالات يمكن أن يعطى بشكل تحاميل عن طريق الشرج. تتراوح الجرعة العادية عن طريق الفم للتأثير المسكن والخافض للحرارة بين 300 – 900 مغ ويمكن أن تكرر كل 4 – 6 ساعات حسب الحاجة السريرية، وتبلغ الجرعة القصوى 4 غ. إن التركيز البلاسمي من الساليسيلات اللازم للحصول على التأثر المضاد للالتهاب يجب أن يتراوح بين 150 – 300 مكغ / مل. ولكن يمكن أن ينتج منه طنين أذن وهو أكثر عرض جانبي خطورة بالتراكيز الأعلى من 300 مكغ / مل. إن الجرعات بين 4 – 8 غ يومياً والموزعة على مدى النهار تستخدم في الإضطرابات العضلية الهيكلية والاضطرابات المفصلية الحادة كما في التهب المفاصل الرثياني، وإن جرعات تصل إلى 5.4 غ يومياً تستخدم لمعالجة الاضطرابات العضلية الهيكلية والاضطرابات المفصلية المزمنة. ولا يستعمل الأسبرين للمعالجة عند الأطفال إلا في حالة التهاب المفاصل الرثياني الشبابي حيث تكون الجرعة بين 80 – 100 مغ / كغ مقسمة إلى 5 – 6 جرعات يومياً.[6]

<u>التأثير المضاد لتكدس الصفيحات:</u>

إن تأثير الأسبرين المضاد لتكدس الصفيحات أدى لاستخدامه في العديد من الاضطرابات، حيث يعطى مع حالات الخثرة مثل الستريبتوكيناز Streptokinase في المعالجة البدئية لاحتشاء العضلة القلبية، وللوقاية من احتشاء العضلة القلبية والجلطة لدى المرضى في حالة الخطر، كما