الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

## السنة الثالثة

# صيدلانيات2

د.عيسى حسن

نظري م5

200

**حساب عامل الإزاحة: Displacement Factor**

إن عامل الإزاحة (**F**) هو بالتعريف وزن سواغ التحاميل المزاح بواحد غرام من المادة الفعالة أي:

$$F = \frac{\text{وزن السواغ المزاح}}{\text{وزن المادة الفعالة}}$$

لحساب عامل الإزاحة لا بد من إتباع الخطوات الآتية:

١- يصب في القوالب مجموعة من التحاميل بالسواغ فقط لمعرفة وزن التحميلة الواحدة من السواغ وليكن وزن التحميلة (**E**).

٢- تجهز مجموعة تحاميل بواسطة مزيج متجانس لنفس السواغ مع المادة الدوائية الفعالة المراد حساب عامل إزاحتها بنسب معروفة (١٠ % أو ٢٠ %)، ويحسب وزن التحميلة الواحدة (**G**).

٣- يحسب مقدار المادة الدوائية في التحميلة الواحدة استناداً إلى النسبة المئوية التي مزجت بها مع السواغ وليكن مقدار المادة الدوائية (**S**).

يجري الحساب وفق أحد الشكلين الآتيين:

أ- يحسب مقدار السواغ في التحميلة الواحدة (**M**) وذلك وفق العلاقة:

$$M = G - S$$



د. عيسى حسن

وبالتالي فإن (S) غ من المادة الدوائية الفعالة تزيح مقداراً من السواغ يعادل (E-M) فيكون عندها عامل الإزاحة F مساوياً إلى:

$$F = \frac{E - M}{S}$$

ب- يمكن استعمال علاقة (Munzel and Buchi) مباشرة والتي نحصل عليها من العلاقة السابقة أي:

$$F = \frac{E - M}{S}$$

وذلك بتبديل (M) بقيمتها المساوية إلى (G - S) فيكون:

$$F = \frac{E - G + S}{S}$$

تقسم الصورة والمخرج على (S) فتكون علاقة (Munzel et Buchi) على النحو الآتي:

$$F = \frac{E - G}{S} + 1$$

مثال: إذا كان وزن تحميلة من سواغ (Massa Estarinum) هو (E = 2.77) وكان وزن تحميلة من نفس السواغ الحاوي (٢٠ %) من الأسبرين هو (G = 2.95)، فيكون وزن المادة الفعالة (الأسبرين) في التحميلة هو (S = 0.95) حسب (أ) نقول إن وزن السواغ في التحميلة الواحدة (M = G - S) هو:

$$2.95 - 0.59 = 2.36$$

وهذا فإن (S) غ أسبرين تزيح من السواغ (E - M) أي:

$$2.77 - 2.36 = 0.41$$

وبذلك $F = \frac{E - M}{S}$ تكون مساوية:

$$F = \frac{2.77 - 2.36}{0.59}$$

وحسب ب:

$$F = \frac{E - b}{S} + 1$$

أي:

$$F = \frac{2.77 - 2.95}{0.59} + 1$$

$$F = \frac{-0.18}{0.59} + 1 = -0.31 + 1 = 0.69$$

**العوامل المؤثرة على عامل الإزاحة:**

**١- الكثافة:إن عامل الإزاحة بالتعريف يمكن أن يعطى بالعلاقة الآتية:**

$$\text{عامل الإزاحة} = \frac{\text{كثافة السواغ}}{\text{كثافة المادة الفعالة}}$$

إن كثافة السواغ ليست ثابتة مطلقاً وهي تتغير ضمن حدود مختلفة فمثلاً إن مجموعة (**Massa Estarinum**) لها كثافة تتراوح بين (٠,٩٥٥ – ٠,٩٧٥) ومجموعة (**Witepsol**) لها كثافة (٠,٩٥٢ – ٠,٩٨٠) كذلك مجموعة (**Suppocires**) كثافتها (٠,٩٥٣ – ٠,٩٦٣) كذلك فإن كثافة المواد الفعالة الدوائية لا يمكن أن نقرأها على البطاقة التموينية للمادة ويبقى موضوع تحديدها ليس بالأمر السهل. ولذلك فإن تغيرات هذه الكثافات سواء زيادتها أم نقصانها سيؤدي إلى تغيرات في عامل الإزاحة لنفس المادة الدوائية ولنفس الأساس.

**٢- كبر وحجم الحثيرات:**

إن كبر حثيرات المادة الدوائية وحجمها يدخلان مع بعضهما في تحديد عامل الإزاحة، كذلك فإن شكل تجمع الحثيرات يمكن أن يزيح حجماً أعلى من حجم الكتلة الحقيقي.

إن تجارب صب تحاميل مع مساحيق مختلفة في درجة نعومتها تدل على أن إزاحة حجم من كتلة التحاميل بواسطة المواد الفعالة لا يتعلق فقط بنوع المادة الفعالة بل يتعلق أكثر بحجم أجزاء المادة الفعالة، لذلك فإن الجداول التي وضعت عن عوامل الإزاحة لجميع المواد الدوائية المستعملة بطريق المستقيم ولسواغات التحاميل تعتبر في الوقت الحاضر جداول عابرة. ويفهم هذا الشيء بسرعة عند النظر للجدول الآتي الذي يوضح العلاقة بين حجم الحثيرات والسطح النوعي لمساحيق كرومات البوتاسيوم.

| السطح النوعي (سم$^{2}$/غ) | قطر الحثيرات (ميكرون) |
|---|---|
| ١٢٨٩٨ | $\leq$ ٥٠ |
| ١٢٤٧٤ | ٥٠ – ٦٣ |
| ١٠٥٢٢ | ٦٣ – ٨٠ |
| ٤٢١٣ | ٨٠ – ١٠٠ |
| ٣١٨٢ | ١٠٠ – ٢٠٠ |
| ١١٣٧ | ٢٠٠ – ٤٠٠ |
| ٦١٥ | ٤٠٠ – ٨٠٠ |

يتضح من الجدول أن واحد غرام من كرومات البوتاسيوم الذي له حثيرات بقطر أصغر من (٥٠) ميكرون له مساحة سطح نوعية اكبر بنحو (٢٠) مرة من نفس الكمية والتي قطر حثيراتها بين (٤٠٠ – ٨٠٠) ميكرون.

**٣- قابلية الانحلال:**

يوضح المثال التالي الدور الذي يمكن أن تؤديه قابلية الانحلال في تحديد عامل الإزاحة. فإذا وضعنا (١٠٠) غ من ملح كلور الصوديوم في بالون معايرة سعة (٥٠٠) مل فإننا نستطيع أن نضيف (٤٥٤) مل من الغول للوصول إلى خط العيار أي إن (١٠٠) غ من ملح كلور الصوديوم شغلت مع الغول حجماً يعادل (٤٦) مل. في حين أن استبدال الغول بالماء يؤدي لإمكانية إضافة (٤٦٦) مل من الماء وبالتالي فإن (١٠٠) غ من الملح تشغل مع الماء حجماً يعادل (٣٤) مل فقط. وعلى هذا فإن انحلال جسم صلب في سواغ يؤدي إلى نقصان حجمه الحقيقي وبالتالي نقصان عامل الإزاحة.

**٤- قابلية التبلل:**Wetability

عندما يحاط جسم صلب بغاز ما أو بالهواء فإن بعض أعداد من الذرات الغازية سوف تلتصق مكونة طبقة واحدة أو عدة طبقات ذرية، والجسم الصلب الادمصاصي يكون مكوناً من حثيرات دقيقة تمر فيها قنيوات ذات أقطار صغيرة جداً.

إن نظرية التكثف الشعري تفسر الادمصاص على أنه حادثة تكثف بخار الماء في مسامات الجسم الصلب وهذا ما يفسر لماذا لا يتبلل التالك وحمض الشمع والشمع إلا ببطء، فالهواء المدمص في الشعريات يعرقل أو يمنع التبلل. وإذا كانت الحثيرات الصلبة قابلة أن تتبلل بسهولة فإن السائل ينتشر على سطح الجسم الصلب وينتج من ذلك إزاحة الغاز.

إن السطح الأول الفاصل: غاز/ صلب، يختفي ويعوض بسطح فاصل جديد سائل/ صلب. إن حادثة قابلية التبلل هذه تزداد بنقصان التوتر السطحي أي بإضافة عوامل فعالة على السطح إلى أسس التحاميل في حين أن حادثة قابلية التبلل تنقص عندما يكون السطح الخارجي للمادة

الصلبة خشناً. إن كبر أو صغر حجم حادثة التبلل في المواد الفعالة المنعمة، يؤدي بسبب تدخل الهواء إلى تغيرات تؤدي لصعوبة تحديد عامل الإزاحة.

**قيمة الإزاحة ():**

تستعمل بعض المراجع تعبيراً آخر غير عامل الإزاحة وهو قيمة الإزاحة () وتسمى قيمة الإزاحة لمادة ما إنها كمية المادة الدوائية التي تزيح قسماً واحداً من الأساس ويطلق عليه أيضاً اسم عامل الكثافة، حيث إن:

$$\text{قيمة الإزاحة لمادة ما} = \frac{\text{كثافة المادة الدوائية}}{\text{كثافة الأساس}}$$

إن قيمة إزاحة اليودوفورم بالنسبة لزبدة الكاكاو هي (٤) أي إن كل (١) غ من زبدة الكاكاو يمكن أن يحل محل أو يزيح (٤) غ من اليودوفورم.

وقيمة إزاحة مادة ما هي قيمة كثافة المادة بالنسبة لزبدة الكاكاو وعلى اعتبار أن كثافة زبدة الكاكاو هي الواحد، وحيث أننا أثناء تحضير التحاميل نقوم بإجراء حساب مقدار السواغ الذي تزيحه المادة الدوائية الفعالة المعلومة المقدار، فإن استعمال عامل الإزاحة هو أسهل للتطبيق حيث أنه يعتمد على عمليات الضرب، في حين يعتمد استعمال قيمة الإزاحة على عمليات التقسيم. وبالنتيجة فإن عامل الإزاحة هو مقلوب قيمة الإزاحة والعكس.

بعد أن علمنا ما أهم العوامل التي تؤثر على الإزاحة وكذلك كيفية حساب عامل الإزاحة.... فإننا نذكر أن هناك طرائق عديدة مبسطة تهدف لحساب كمية السواغ الواجب إضافتها بشكل مباشر لكتلة التحاميل الحاوية على المواد الفعالة وكمية غير كافية من السواغ.

ومبدأ هذه الطرائق هو تعيير(معايرة) قالب التحاميل والأدوات التي يستعملها الصيدلي لصب عدد معين من التحاميل ويكون ذلك بأن تصب كمية معلومة من التحاميل الشاهدة في القوالب المعينة حتى السطح العلوي لفتحة القالب. تترك لتبرد ومن ثم تؤخذ هذه التحاميل الشاهدة وتوضع في الوعاء الذي يستعمله الصيدلي لصب التحاميل وذلك بعد صهر هذه التحاميل على حمام مائي وتوضع إشارة أو خط على الوعاء عند المكان الذي تأخذه كتلة التحاميل المصهورة المعروفة العدد. وبذلك يمكن تحضير وصب عدد من التحاميل بتعيير دقيق لأي مزيج من المواد الفعالة سواء أكانت المادة معروفة أم مجهولة الإزاحة دون إجراء أي حسابات.

## إدخال المواد الصلبة في التحاميل

لقد ذكرنا إن التحاميل يمكن أن تصنف من الوجهة الطبية إلى نمطين:

- تحاميل تفيد في عدم امتصاص المادة الفعالة (وتكون فيها الفعالية محددة بنقطة الإدخال) مثال تحاميل البواسير، تحاميل الغليسرين الملينة... إلخ.
- تحاميل تفيد في امتصاص المادة الفعالة (حيث تمر المادة الفعالة رأساً إلى الدم ويتم نقلها بفضل الشبكة الشعرية في المستقيم متجاوزة الحاجز الكبدي).

من حيث الصفات الفيزيائية للمادة الفعالة فإن التحاميل تقسم حسب عدد الأطوار إلى:

- نماذج طور واحد، محاليل، وفيها تكون المادة الفعالة الصلبة أو السائلة قابلة للانحلال تماماً في أساس التحاميل كالزيوت العطرية، الكافور، الغاياكول،... إلخ.
- نماذج ذات طورين، معلقات، وفيها تكون المادة الفعالة الصلبة معلقة بصورة متجانسة في السواغ دون مساعدة محل.

**مشكلات تحضير التحاميل ذات الطورين:**

عندما تكون المادة الفعالة الدوائية ثابتة تجاه الحرارة... فإننا غالباً ما نلجأ ولأسباب منطقية إلى تحضيرها بطريقة الصهر. حيث تحضر التحاميل بواسطة تسخين السواغ المراد تعليق المادة الفعالة به حتى يصبح سائلاً ومن ثم يصب المعلق السائل المتجانس في قوالب التحاميل...

أثناء صب التحاميل فإن المشكلات الرئيسة التي تواجه الفني في تحضيرها هي مشكلات تتعلق بنوعية هذا الشكل الصيدلاني الجيدة... وأهم هذه المشكلات:

- يجب أن تحوي كل التحاميل المحضرة نفس الكميات من المادة الفعالة (لضمان مقادير متساوية ودقة للجرعات الفردية).
- يجب أن تكون المادة الفعالة موزعة بشكل منتظم ومتجانس داخل التحميلة بحيث لا يكون هناك تجمعات للمادة الفعالة في نقطة ما من التحميلة (أي أن يكون لدينا درجات عالية من التوزع).
- إن توزيع المادة الفعالة حسب كبر حجم جزيئاتها يجب أن يكون متساوياً في كل أجزاء التحميلة الواحدة وفي كل التحاميل.

لذلك فإنه يجب الحذر عند تحضير التحاميل بطريقة الصب، أن يصب في البداية معلق المادة الفعالة الناعم ومن ثم يصب المعلق الخشن الذي يكون في قعر الوعاء الذي تصب منه التحاميل... لأن ذلك سيؤدي إلى تحولات كبيرة في فعالية التحاميل، بنفس الجرعات الفردية المأخوذة، حسبما تكون التحاميل صبت في البداية أو نهاية العمل.

إن الفعالية الدوائية للشكل الصيدلاني الناتج والذي يكون أثناء تحضيره بشكل معلق لحثيرات ناعمة تكون كما نعرف أكبر من فعالية معلق نفس المادة ذات الحثيرات الأكبر حجماً، علاوة على ذلك فإن الحثيرات الكبيرة يمكن أن تخرش المستقيم... إلى جانب احتمال حدوث رفض أو خروج التحميلة قبل الأوان... أو أن يتم تأخير امتصاص المادة الفعالة المتحررة من التحميلة.

يجب أن تحافظ المادة الفعالة المعلقة في التحميلة المحضرة على شكل حثيراتها الأولى ويجب أن تتكتل هذه المادة المعلقة أثناء التخزين مشكلة حثيرات ثانوية وبالتالي حدوث ظاهرة نمو الحثيرات.

أثناء تسخين كتلة التحاميل فإن هناك بعض المواد التي يزداد ارتباط الأجزاء المكونة لها وهذا ما يجب أن نتحاشاه بإضافة مواد مساعدة تمنع تجمع هذه الأجزاء وغالباً ما نلاحظ أن درجة التوزيع التي كانت ملائمة قبل صب التحاميل تصبح بعد التبريد أو بعد فترة من التخزين ذات درجة مغايرة وبالتالي نلاحظ زيادة في حجم الأجزاء وخاصة تلك المواد التي ندخلها بشكل محلول مائي أثناء التحضير وهذا ينتج بسبب إعادة تبلور المادة الفعالة من جديد ويتميز ذلك بظهور بلورات المادة الفعالة على سطح التحميلة.

الخلاصة: إن المادة الفعالة في التحاميل يجب أن تكون موزعة بدقة لجرعات فردية متساوية وبدرجة عالية من التجانس وبكبر حجم حثيرات ناعم ومتجانس بصورة مستمرة في كل تحميلة وفي كل التحاميل... وأن يبقى هذا المجال كما هو أثناء تخزين التحاميل إذا كان يراد أن تحافظ المادة على فعاليتها الفضلى للمريض.

**المبادئ الفيزيائية لمسألة ضبط الجرعات ولدرجة توزيع المادة الفعالة في التحاميل:**

لقد ذكرنا أن المادة الفعالة في التحاميل ذات الطورين تكون في لحظة الانصهار وأثناء صب التحاميل مشكلة الطور الصلب (الداخلي والموزع) وتشكل كتلة التحميلة المسخنة حتى الانصهار، الطور الخارجي السائل المستمر.

إن المواد الفعالة لها غالباً كثافة عالية، وهذا يعني أن لها وزناً نوعياً أكبر من السواغ المنصهر للتحميلة، ولذلك لها ميل للترسب، ومع ذلك فإن رسوبها غير ممكناً إلا أثناء فترة الانصهار والصب، أي في الفترة التي تكون الكتلة فيها منصهرة وهي في وعاء الصنع أو في القالب،

وطالما أن المعلق لا يزال بحال سائلة في وعاء الصنع فإنه يمكن بتحريك قوى للمعلق أن نتحاشى ترسب المادة الفعالة والقوة النابذة التي تولد أثناء التحريك، يجب أن تكون كبيرة بكفاية لتعادل أو تعوض سرعة ترسب المادة الفعالة ولتضمن استمرار التعليق أثناء عملية الصب، وبذلك يبقى الترسب ممكناً فقط أثناء الوقت الذي يكون فيه المعلق بحالة سائلة وحتى التصلب في القالب.

لذلك فإن وقت التصلب يجب أن يكون قصيراً وهذا عائد للمدى بين نقطة الانصهار ونقطة التصلب للسواغ.

إن إمكانية ترسب المواد الفعالة تكون أقل كلما كان الزمن اللازم للتصلب قصيراً وهنا يجب أن لا ننسى أنه أثناء هذا الزمن فإن المشكلة التي قد تواجهنا عندما يكون زمن التصلب قصيراً هي احتمال تشقق التحاميل. ولمعرفة سرعة ترسب مادة صلبة في وسط سائل لا بد من اللجوء لمعادلة ستوك () الآتية:

$$V = \frac{h}{t} = \frac{d^2(G_1 - Go)g}{18\eta^0}$$

**V** = سرعة الترسب سم/ ثا.

**h** = ارتفاع التحميلة (عملياً طول التحميلة ٣ – ٤ سم).

**t** = زمن الترسب ثا.

**d** = قطر أجزاء المادة الفعالة المفروض ترسبها على اعتبار أن شكلها كوري.

**G1** = كثافة أجزاء المادة الفعالة غرام/ سم$^3$.

**G0** = كثافة سواغ التحميلة السائل.

$\eta_0$ = لزوجية الكتلة السائلة للتحميلة غ × سم$^{-1}$ × ثا$^{-1}$ (بواز).

**g** = الثقالة (٩٨ سم × ثا$^{-2}$).

لبيان دور (**d** و$\eta_0$) وتأثيرهما على زمن الترسب يتضح من المعادلة أنه كلما كانت (**d**) صغيرة كلما كان زمن الترسب أطول... ولقد تمت البرهنة على ذلك بالمثال الآتي:

يمرر مسحوق كرومات البوتاسيوم وهي مادة عالية الوزن النوعي جداً... يمرر هذا المسحوق خلال منخل (٤٠٠ – ٨٠٠، ٢٠٠ – ٤٠٠، ١٠٠ – ٢٠٠، ٨٠ – ١٠٠، ٦٣ – ٦٠) وأقل من (٥٠) مكيرون.

ومن كل هذه المساحيق تم تحضير تحاميل بعيار (٠,١) غ كرومات بوتاسيوم ودون تحريك الكتلة المنصهرة أثناء الصب.

أظهرت النتائج أنه حتى في مثل هذه الشروط السيئة (عدم التحريك) أي عندما (**G1**) تكون كبيرة و($\eta_0$) صغيرة... فإن (**d**) بين (٦٣ – ٨٠) ميكرون يمكن أن تعطي تحاميل لها جرعات فردية دقيقة... ودرجة عالية من التوزع للمادة الفعالة.

ومن جهة أخرى ووفق معادلة ستوك فإن ترسب المواد الفعالة في التحاميل يمكن أن يتأخر عندما نزيد لزوجية كتلة التحاميل المنصهرة... ومع الآخذ بالاعتبار الانتقادات الموجهة عن إدخال العوامل المساعدة فقد تبين أن زيادة اللزوجية لها عدة محاسن تفوق عملياً تصغير حجم أجزاء المادة الفعالة.

لذلك ولقياس الترسب في سواغ معين ودراسة تأثير العوامل المساعدة الرافعة للزوجية على سرعة الترسب لا بد من معرفة معادل التعليق وهو العدد الذي نحصل عليه من تقسيم