حجم المادة الفعالة الراسبة خلال زمن (t) على مجموع حجم المادة الفعالة المدخلة في السواغ. إن معايرة هذا العامل تعطينا صورة واضحة عن ثبات ترسب المعلق في سواغ ما مع مادة دوائية صلبة أو أكثر.

لقد رأينا سابقاً أنه عند صب كتلة التحاميل بطريقة الصهر فلا بد من تحقيق بعض الشروط العملية المحددة والتي بموجبها يتكون الشكل النهائي للتحاميل وخاصة شرط التجانس وتوزع المادة الفعالة ضمن الكتلة نفسها، وتوزع المواد الفعالة على مختلف التحاميل المصنوعة، وبالنسبة لهذا الشرط الأخير فإنه من الناحية المبدئية يجب أن يتحقق احتواء كل تحميلة على نفس المقدار من المادة الفعالة.

إن العوامل المؤثرة على تجانس التحاميل وتوزع المواد الفعالة المعلقة في أساس التحاميل هي باختصار:

١- حجم الأجزاء المعلقة (أبعاد ذرات المسحوق).

٢- طريقة تحريك الكتلة المنصهرة.

٣- لزوجية كتلة التحاميل المنصهرة.

وبقدر ما يكون الدواء ناعماً وموزعاً بقدر ما يكون التوزع أفضل داخل التحاميل، وبقدر ما يكون التحريك قوياً بقدر ما يكون توزع المادة الفعالة أحسن في التحاميل.

إن اللزوجية عند تغيرها يمكن أن تؤثر على بعض الخواص الفيزيائية لكتلة التحاميل وخاصة تلك الحاوية على مواد دوائية غير منحلة في الأساس. فبغرض تحسين توزع الدواء في الأساس تضاف بعض المواد الرافعة للزوجية التي تؤثر على الخواص الفيزيائية للأساس وأحياناً على

تحرير الدواء إضافة لتأثيرها على التوزع. لذلك يجب أن تكون هذه المواد المضافة غير متعارضة مع دور الدواء من حيث الفعالية وأن تؤدي لإعطاء تحاميل ذات شكل نظامي من الناحية الشكلية وتحاميل موافقة للشروط الفيزيائية كنقطة الانصهار وزمن الانصهار إضافة إلى الشروط الأخرى مثل تساوي الجرعات والتوزع الجيد.

إن الدراسات الجارية على سواغات مختلفة ناتجة من مزج زبدة الكاكاو مع بعض المواد رافعة اللزوجية ترينا أن زيادة اللزوجية تميل إلى زيادة تجانس المادة الفعالة في الأساس وتؤدي لإعطاء توزع أفضل مع الاحتفاظ بنفس درجة الانصهار تقريباً وبالتالي يمكن تحاشي الترسيب حتى بدرجات حرارة عالية نسبياً.

إن إضافة عوامل مساعدة يمكن أن تؤثر على سرعة تحرر الدواء من الأساس لأن سعة وسرعة الامتصاص عبر المستقيم تتأثر بالخواص الفيزيائية لأساس التحاميل مثل نقطة الانصهار ومدى الانصهار والفعالية السطحية والتي تتغير بإضافة العوامل رافعة اللزوجية. إضافة إلى تأثرها بطبيعة المادة الفعالة وانحلاليتها وتركيزها في الأساس وغيرها.

أخيراً نذكر أن إضافة العوامل المساعدة الموزعة والخافضة للتوتر السطحي بين السائل والمواد الصلبة تأتي في بعض الحالات لحل بعض المشكلات التي تعترض صب التحاميل الحاوية كمية كبيرة من المواد الناعمة جداً والتي تصادف لأسباب علاجية خاصة في طب الأطفال. إن هذه الحالات تتطلب أن يكون نصف التحميلة مكوناً من المادة الفعالة وبالتالي تحدث عقبات أثناء صب التحاميل بسبب النسبة المئوية العالية جداً من المادة الفعالة الصلبة التي

تعطي المعلق السائل عطالة كبيرة جداً أثناء الصب. إن إضافة العوامل المساعدة تفيد في التخلص من عطالة الصب.

نذكر من هذه المواد الليسيتين الذي يضاف بنسبة (٠,١ – ٠,٢%) وزيت ميريستات الأيزوبروبيل بنسبة (٠,١%). مثل هذه المواد تستطيع أن تلائم بين الأساس والمواد الصلبة الفعالة ويمكن بالتالي تحاشي حدوث تجمعات للمواد الفعالة أثناء عملية الصهر.

اختيار أساس التحاميل

إن العلاقة بين سرعة امتصاص الدواء من التحاميل والتوازن الزيتي المائي للمادة الدوائية يجب أن تؤخذ بالاعتبار لدى اختيار نمط أساس التحاميل الذي يستعمل مع أي مادة دوائية. وبشكل عام إذا أُدخل دواء منحل في الزيت مع أساس زيتي فإن درجة الامتصاص تكون نوعاً ما أقل من الدرجة المشاهدة مع أساس منحل بالماء.

إن الدواء المنحل بالزيت يحاول دوماً البقاء منحلاً في الساحة الزيتية الناتجة من انصهار التحميلة، ويميل لأن يكون له القدرة الصغرى على الهرب إلى داخل الوسط المائي للمخاطية التي سيمتص منها في النهاية. من جهة أخرى إن الدواء المنحل بالماء يحاول أن يمر بسرعة عبر الطور الزيتي إلى الطور المائي... وهكذا فإذا رغبنا الحصول على سرعة في التأثير الدوائي لا بد أن نختار للمادة الدوائية ذات الشكل المنحل بالماء أساساً زيتياً. ومن جهة أخرى إذا أدخلنا المادة الدوائية المنحلة بالزيت في الأساس الزيتي، فإن التأثير الدوائي يكون طويلاً لأننا نحصل على سرعة تدريجية لنفوذ الدواء.

عند وصف أملاح الباربيتوريات المنحلة بالماء بشكل تحاميل مع أساس زبدة الكاكاو تكون بداية التأثير الدوائي أسرع مما لو أدخلت المادة الدوائية مع أساس بولي إتلين غليكول المنحل بالماء، ومع ذلك فإن دوام الفعل باستعمال أساس بولي إيتلين غليكول يكون أطول، مما يؤكد أهمية اختيار الأساس الملائم لكل مادة فعالة حسب خصائصها.

إن معايرة مستوى احتواء بلازما الدم من الأسبرين بعد إدخاله بشكل تحاميل مع أسس زبدة الكاكاو وبولي إيتلين غليكول والجيلاتين الغليسريني تبين أن المستوى كان بحدود (٩٣ %) باستعمال أساس بولي إتلين غليكول و(٦٦ %) باستعمال زبدة الكاكاو و(٥٣ %) باستعمال الجيلاتين الغليسريني وذلك بالمقارنة مع مستوى احتواء بلازما الدم من الأسبرين بعد إدخاله على شكل مضغوطات بطريق الفم.

لقد دلت الدراسات أنه من أجل الوصول إلى فعل سريع لتحاميل البروكائين هيدروكلوريد فلا بد من أن يُدخل الدواء بشكل معلق في سواغ لا ينحل به الدواء أي في أساس زيتي. كما وجد كذلك بأن الأدوية التي تُعلق في التحميلة لا تتحرر إلا عند نقطة الانصهار الكامل أما قبل هذه النقطة أي نحو نقطة التميع فإن التحرر يتم بحدود (١٥ %) فقط.

لدى إجراء دراسة مقارنة لتحرر أملاح الساليسيلات من الأسس الدسمة تبين أن هناك اختلافات ملحوظة في تحررها من الأسبرين غير المنحل بالماء نسبياً وتحررها من أستيل ساليسيلات الكالسيوم وأستيل ساليسيلات الصوديوم المنحلين بسهولة بالماء. أما الاختبارات على الإنسان ، فتري أن امتصاص الأسبرين وأستيل سياليسيلات الكالسيوم يجريان بنفس الزمن في حين يجري امتصاص الملح الصودي بسرعة أكبر من قبل الجسم رغم أن كلا الملحين (أستيل ساليسيلات الصوديوم وأستيل ساليسيلات الكالسيوم) منحلين بالماء بسهولة.

إن وجود **عوامل فعالة على السطح** مع أسس التحاميل أظهر تأثيراً واضحاً على التأثير الدوائي للمواد الفعالة الموصوفة بشكل تحاميل. وهذه العوامل الفعالة

على السطح يمكن أن **تغير التوتر السطحي** للمخاطية التي تغطي سطح المستقيم، ويمكن أن تحدث بيئة مفضلة لامتصاص الدواء. إضافة لذلك فإن هذه المواد يمكن أن تؤدي دور **عوامل انحلال** بالنسبة للمواد الدوائية وإن الشكل المنحل يمكن أن يمتص بسرعة أكبر. وعلى كل حال فإن فعلاً معاكساً يمكن أن يظهر عندما يشكل العامل الفعال على السطح **معقدات مع المادة الدوائية** والتي تؤدي إلى إنقاص امتصاص الدواء. إن نوعية العوامل الفعالة على السطح المستعملة وتركيزها في أمزجة الأسس تؤثر بالنتيجة على درجة امتصاص المادة الدوائية من التحاميل تماماً مثل الأنماط الأخرى من الأشكال الصيدلانية، وتختلف سرعة الامتصاص عادة حسب نوع المادة الدوائية وحسب نوع العامل الاستحلابي.

عوامل امتصاص الدواء في التحامبل المستقيمية :

ان جرعة الدواء المعطى مستقيمياً يمكن أن تكون أكبر أو أقل من جرعة الدواء المعطى فموياً وذلك استنادا إلى بعض العوامل ومنها بنية المريض وطبيعة الدواء الفيزيوكيميائية ومقدرته على اجتياز حواجز الامتصاص الفيزيولوجية وطبيعة سواغ التحميلة وسرعتها على إطلاق الدواء وجعله متوافرا للامتصاص.

يمكن أن تقسم العوامل التي تؤثر في الامتصاص المستقيمي لدواء معطى بشكل تحميلة إلى مجموعتين رئيسيتين :

عوامل فيزيولوجية وعوامل فيزيوكيميائية .

أولآ: العوامل الفيزيولوجية :

يبلغ طول المستقيم عند الإنسان ١٥-٢٠ سم تقريبا و يحتوي المستقيم على ٢-٣مل

من السائل المخاطي الخامل وذلك عندما يكون خاليا من الغائط .

في حالة الراحة يكون المستقيم غير متحرك وهو لا يحوي زغابات على مخاطيته ، ومع ذلك هناك تروية غنية لمنطقة تحت المخاطية لجدار المستقيم بالدم والأوعية اللمفية .

من بين العوامل الفيزيولوجية التي تؤثر في امتصاص الدواء من المستقيم :

المحتوى الكولوني ، طريق الدوران ،ال pH ونقص سعة درء السوائل المستقيمية:

١) المحتوى الكولوني:

عندما نرغب بالحصول على تأثيرات جهازية من خلال إعطاء تحميلة فمن المتوقع حصول امتصاص أكبر عبر المستقيم الفارغ فيما لو امتصت عبرآخر ممدد بكتلة غائطية .

يبدو بوضوح أن الدواء سيمتلك فرصة أكبر للتماس مع سطح الامتصاص في كل من المستقيم والكولون عند غياب المادة الغائطية ، وبالتالي يمكن إعطاء حقنة شرجية مفرغة وتترك لتقوم بفعلها قبل إعطاء التحميلة .يمكن أن تؤثر في معدل امتصاص الدواء من المستقيم ، بعض العوامل: كالإسهال ، والانسداد الكولوني الناجم عن نمو ورمي والتجفاف النسيجي .

٢) طريق الدوران :

ان الأدوية المعطاة مستقيمياً لا تشبه تلك المعطاة فموياً إذ أنها تتجنب الدوران البابي خلال مرورها الأول إلى داخل الدوران العام ، وهكذا يتاح للأدوية التي تتخرب في الكبد إذا ما أعطيت بطريقة أخرى أن تعطي التأثيرات الجهازية .

تتلقى الأوردة الباسورية السفلى المحيطة بالكولون الدواء الممتص وتجعله يبدأ دورانه خلال الجسم بعد أن يتجنب الدوران الكبدي . .ويشارك الدوران اللمفي بامتصاص الأدوية المعطاة مستقيميا .

٣)الـ pH ونقص سعة درء السوائل المستقيمية:

نظراً لكون السوائل المستقيمية متعادلة في الـ pH (٧-٨) ولا تملك سعة درء فعالة ، فإن الشكل الصيدلاني الذي يعطى به الدواء سوف لن يتبدل كيميائيا بالبيئة المستقيمية .

تملك أسس التحميلة المستخدمة تأثيرا ملحوظا على إطلاق المكونات الفعالة المتضمنة فيها حيث تفشل زبدة الكاكاو بإطلاق الأدوية الذوابة في الدسم سريعا حينما تتصهر بحرارة الجسم لكونها غير مزوجة بالسوائل .

عند استعمال زبدة الكاكاو كأساس وللحصول على التأثير الجهازي للدواء، فإنه من المفضل تضمين الشكل المؤين أكثر من الشكل غير المؤين للدواء لجعل التوافر البيولوجي للدواء بحده الأعظمي .

بالرغم من أن تقاسم الأدوية غير المؤينة بعيدا عن الأسس المزوجة مع الماء كالهلام الغلسيريني والبولي ايتيلين غليكول أكثر سهولة ، فإن الأسس بحد ذاتها تميل لتذوب ببطء وهذا ما يؤخر اطلاق الدواء منها .

ثانيا: العوامل الفيزيوكيميائية للدواء وأساس التحاميل :

تشمل العوامل الفيزيوكيميائية بعض الخواص كالذوبانية النسبية للدواء في الشحم والماء وحجم جسيمات الدواء المبعثر .تشمل العوامل الفيزيوكيميائية للقاعدة

مقدرتها على الانصهار والتلين والذوبان بدرجة حرارة الجسم ومقدرتها على إطلاق الدواء، وإلفتها أو عدم إلفتها للماء.

الذوبانية في الدسم والماء:

يعد معامل تقاسم الدواء بين الدسم والماء مسألة هامة عند انتقاء أساس التحميلة واستباق توقع اطلاق الدواء من الأساس .

يمتلك الدواء المحب للماء والمتوزع بأساس التحميلة الدهني بتركيز منخفض نزعة للهروب إلى السوائل المائية المحيطة أقل من دواء غير محب للماء متواجد في أساس دسم إلى مدى قريب للاشباع .

تُطلق قواعد (أسس) التحاميل الذوابة في الماء (كالبولي ايتيلين غليكول) الذي يذوب في السوائل الشرجية المستقيمية كلا الدوائين المحب للماء والكاره للماء من أجل الامتصاص.

وطبيعيا ، كلما ازداد محتوى الدواء في القاعدة (الأساس) كلما أصبح أكثر توافراً للامتصاص .

على أية حال ، إذا كان تركيز الدواء في لمعة الأمعاء أكبر من كمية معينة ، والتي تختلف من دواء لآخر، فلن يتبدل معدل الامتصاص بزيادة إضافية لتركيزه .

حجم الأجزاء للمادة الفعالة :

عندما تتواجد الأدوية بشكل غير ذواب فى التحميلة فسوف يؤثر حجم أجزاء الدواء على معدل ذوبانيته وعلى توافره للامتصاص .وكما أشرنا سابقا ، كلما كان حجم الأجزاء للدواء أصغر،كلما كانت ذوبانيته أكثر سهولة، وكلما ازدادت فرصة امتصاصه بشكل أسرع .

طبيعة الأساس :

كما أشرنا سابقا، يجب أن تكون القاعدة (الأساس) قادرة على الانصهار أو التلين أو الذوبان حتى تطلق محتوياتها الدوائية من أجل الامتصاص .

قد تعيق القاعدة (الأساس) امتصاص الدواء وبالتالي ينقص أو ينعدم الامتصاص . كذلك إذا كانت القاعدة مهيجة لمخاطية أغشية المستقيم ، فيبدأ بتحريض استجابة كولونية وحركة أمعاء فورية مما يؤثر سلبا على الإطلاق الكامل المتوقع للدواء وعلى الامتصاص .

فحص ومراقبة التحاميل

تشمل مراقبة التحاميل ثلاثة أنواع من الفحوص هي:

١- المراقبة الشكلية.

٢- المراقبة الفيزيائية.

٣- المراقبة الفيزيولوجية.

أولاً- المراقبة الشكلية (الحسية):

يجب أن يكون شكل التحميلة الخارجي ملائماً وبسطح أملس ناعم لماع خال من المواد الفعالة الظاهرة على السطح. إضافة إلى موافقة الطول والأبعاد للموصفات الدستورية. كما يجب ملاحظة توزع الدواء على نحو جيد وخاصة عدم ترسب المواد الدوائية الفعالة في رأس التحميلة.

ثانياً- المراقبة الفيزيائية: وتشمل الفحوص التالية:

١- فرق اختلاف الوزن:

تقسم التحاميل نظرياً في الدستور الفرنسي إلى تحاميل للكبار (٣) غ، تحاميل الأطفال (٢) غ، تحاميل الرضع (١,٥) غ. وعملياً يمكن مشاهدة تحاميل مختلفة الوزن للكبار والصغار. وتتطلب بعض الدساتير وزناً متوسطاً لهذه التحاميل. أما من حيث فحص فرق اختلاف الوزن فإن الدستور البلجيكي مثلاً يطلب أن يعطي فحص وزن (٢٠) تحميلة النتائج الآتية: يجب أن يعطي وزن (٩٠ %) من التحاميل نتائج لا تبعد عن الوزن الوسطي أكثر من (٥ %) وأن يتسامح مع ال(١٠ %) من التحاميل الباقية بأن تعطي فرقاً في الوزن بين (٥ - ١٠ %) عن الوزن الوسطي.

٢- فحص القساوة:

يجب أن تتحمل التحاميل المقاومة التي تبديها عضلات المستقيم أثناء إدخال التحاميل وهذا يتطلب قساوة معينة تتعلق بعدة عوامل أهمها: طبيعة السواغ وطبيعة المادة الفعالة والمواد المساعدة وشروط الصنع وشروط التخزين وغيرها. وهناك طرائق مختلفة لقياس القساوة أبسطها تطبيق أوزان معينة على التحميلة لمعرفة مدى مقاومتها والزمن اللازم لتحطيم التحميلة في درجة حرارة معينة. وهناك أجهزة مختلفة تحقق هذا الفحص. يجب أن تكون القساوة من (٢ – ٥) كغ بدرجة حرارة (٢٥) ْم وإذا استعمل جهاز (أرويكا) فيجب أن تكون القساوة من (١ – ٨) كغ.

٣- فحص نقطة التصلب :

لتحضير التحاميل بطريقة الصب، من المهم جداً أن تتمتع التحاميل بنقطة تصلب موافقة. وهذا يرتبط، كما رأينا سابقاً بصفات الأساس والدواء ويؤثر على ترسب المواد الفعالة أثناء التحضير والصب. ونعلم من خواص الأساس المثالي للتحاميل أن مدى الانصهار يجب أن يكون بحدود (٣ – ٥) درجات بين نقطة الانصهار ونقطة التصلب. لذلك فمن المهم جداً معرفة نقطة تصلب الأساس قبل التحضير وكذلك نقطة تصلب الكتلة الجاهزة المحضرة من السواغ والدواء والمواد المساعدة.

٤- فحص صفات الانصهار :

ويشمل هذا الفحص **نقطة الانصهار** فالمواد الدسمة المستعملة في تحضير التحاميل تتصف بثلاثة أنماط من نقاط الانصهار:

- نقطة بدء الانصهار.
- نقطة الانصهار حتى الحالة السائلة.
- نقطة الانصهار حتى الحالة الشفافة أوالانصهار الواضح.

ويهم هنا معرفة **مدى الانصهار** وهو الفرق بين نقطة بدء انصهار ماراً بالحال السائلة ونقطة الانصهار حتى الحال الشفافة أو الانصهار الواضح مقدراً بدرجات الحرارة. وكذلك معرفة **زمن الانصهار** أو سرعة التميع، وهناك طرائق دستورية في الدستور البولوني والمجري لقياس هذا الزمن وبالتالي لا بد من مراقبة سلوك التحاميل أثناء الانصهار بشكل عام.

ثالثاً- المراقبة الفيزيولوجية:

وتجري هذه المراقبة في الزجاج **in vitro** وتشمل معايرة الانتشار على الجيلوز، ومعايرة الانصهار الكامل في الماء بدرجة (٣٧) ْم وكذلك التحال وعبُور الأغشية السلوفانية وغيرها.

كذلك تجري المراقبة الفيزيولوجية في العضوية **in vivo** وذلك على حيوانات التجربة أو على الإنسان.

أخيراً فإن فحص ومراقبة التحاميل يمكن أن يشمل بعض الفحوص الخاصة بالأساس ومعايرة القرائن المختلفة كقرينة الحموضة وقرينة اليود والهيدروكسيل والبيروكسيد وقرينة التصبن وتحديد الجزء اللامتصبن وغيرها. ******