التكنولوجيا الصيدلية
Pharmaceutical Technology

الهدف من دراسة هذا المقرر هو أن يشعر الطالب بأهمية المبادئ العلمية الأساسية التي تخدم :

*صناعة وتحضير الأدوية

*وضع صيغة الشكل الصيدلاني

* دراسة المظاهر الصيدلانية الحيوية

The manufacturing, formulation, and biopharmaceutical aspects of solid dosage forms.

التكنولوجيا الصيدلية
Pharmaceutical Technology

وستجري دراسة هذه المبادئ من خلال دراسة :

بعض المفاهيم الخاصة بالمواد الدوائية الصلبة — Fundamental Solids Concepts

الصفات الفيزيائية والكيميائية — Physicochemical PROPERTIES

الصفات الصيدلانية والتكنولوجية — Technological PROPERTIES

وذلك أثناء دراسة بعض الأعمال الصيدلانية الخاصة التي تقود الى الشكل الصيدلاني الصلب .

Fundamental Solids Concepts	المفاهيم الخاصة بالمواد الدوائية الصلبة
Crystalline Solids	بلورات المواد الصلبة
Polymorphs	تعدد الشكل البلوري
Relative Humidity	الرطوبة النسبية
Hygroscopicity	جذب الماء

Physicochemical PROPERTIES	الصفات الفيزيائية والكيميائية
Particle size	حجم الأجزاء
Particle Shape	شكل الأجزاء
Particle density	كثافة الأجزاء
True density	الكثافة الحقيقية
Specific Surface areas	السطح النوعي

Technological PROPERTIES	الصفات الصيدلانية والتكنولوجية
Particle size distribution	توزع أبعاد الأجزاء (حجم الأجزاء)
Porosity	مسامية الكتلة
Relative density	الكثافة النسبية
Compressibility	قابلية الانضغاط
Compressibility facture	عامل الانضغاط
Mass Flow	انسابية الكتلة
Flow Rates	سرعة الانسياب
flow ability of a powder	انسيابية المسحوق
Forces in Compression	قوى الضغط

التكنولوجيا الصيدلية Pharmaceutical Technology

دراسة الموضوعات المتعلقة ب :

ذوبانية المساحيق الدوائية

الصيدلة الحيوية الخاصة بها

ثبات الأشكال الصيدلانية الصلبة

Dissolution of Solids

(Intrinsic Dissolution-rate Constants, dissolution of Powders)

Biopharmaceutics of Solids Powders.

Stability and Dating of Solid Dosage Forms

(Kinetic Principles , Moisture and Stability)

التكنولوجيا الصيدلية Pharmaceutical Technology

دراسة الأشكال الصيدلانية الصلبة

و بعض الصفات المذكورة أعلاه أثناء دراسة كل من هذه الأشكال الصيدلانية .

The Solid Dosage Forms

Hard-shell Capsules

(Flow Rates , Porosity and Density ,Uniformity of Hard-shell Capsules , Disintegration of Hard-shell Capsules)

Wet Granulated Tablets

(Flow of Granulations , Physical Properties of Tablets , Forces in Compression)

Dry-processed Tablets

(Dissolution of Tablets , Tablet and Pellet Coating)

Pharmaceutical Technology التكنولوجيا الصيدلية

دراسة الأشكال الصيدلانية الصلبة

سيكون بالتوازي مع دراسة بعض **الأعمال الصيدلانية** الضرورية للحصول على هذه الأشكال الصيدلانية مثل :

Particle size reduction

Particle size separation

Particle size analysis

Mixing

Powder flow

Granulation

Drying

Tableting

الحالة الصلبة Solid State

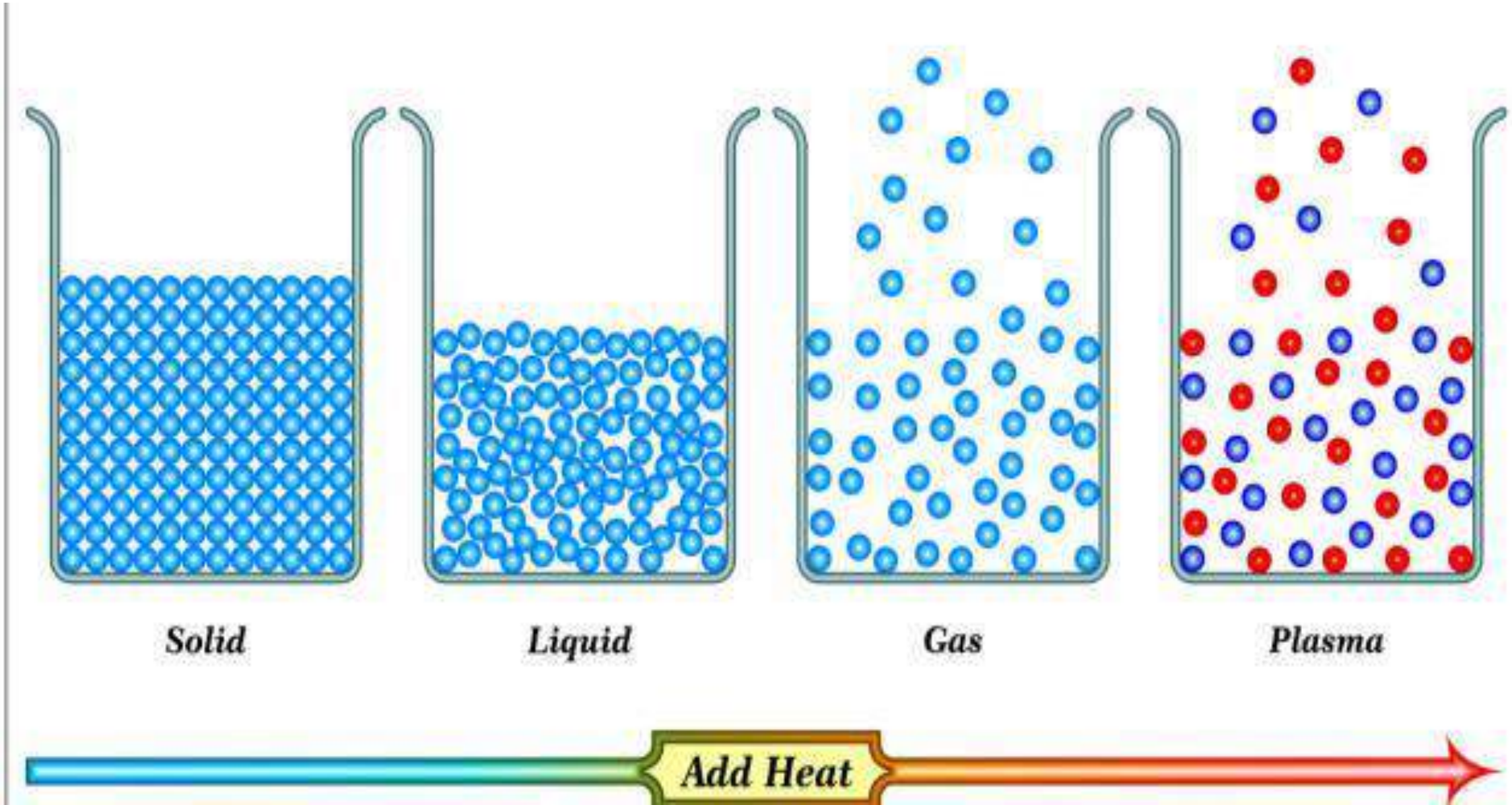
وهي الحالة التي تمتاز فيها المادة بامتلاكها أبعاداً ثلاثية وشكل وحجم ثابت مضاد للتغير

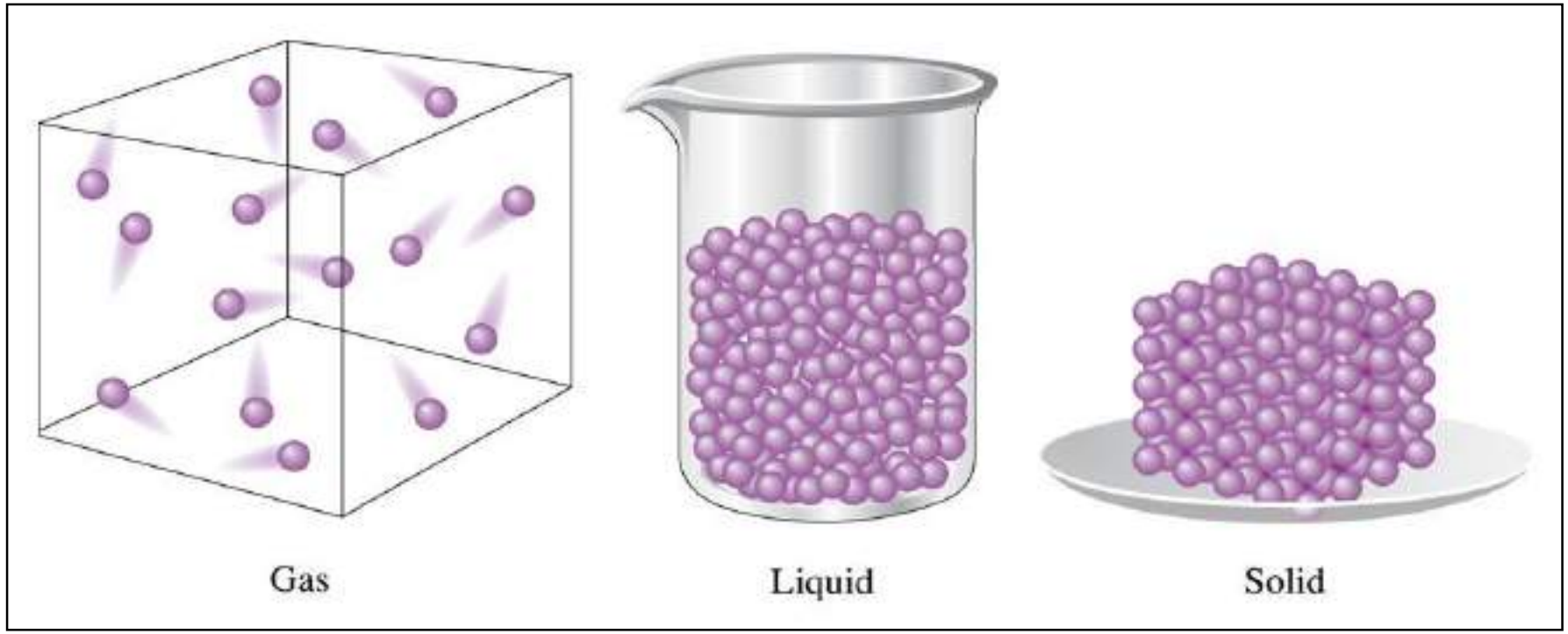
ان الأجسام الصلبة عادة هي مزيج لبلورات تكون الأجزاء فيها غير متساوية الأقطار وغير متناسقة

ان البناء التدريجي اثناء التبلور يمكن أن يعطي بلورات أبرية ، عصوية ، صفيحاتية ، لسانية ، شريطية

هناك عدد قليل جدا من البلورات ذات أشكال متساوية الأقطار متناسقة أي كروية أو مكعبة ومنتظمة أو متعددة الزوايا

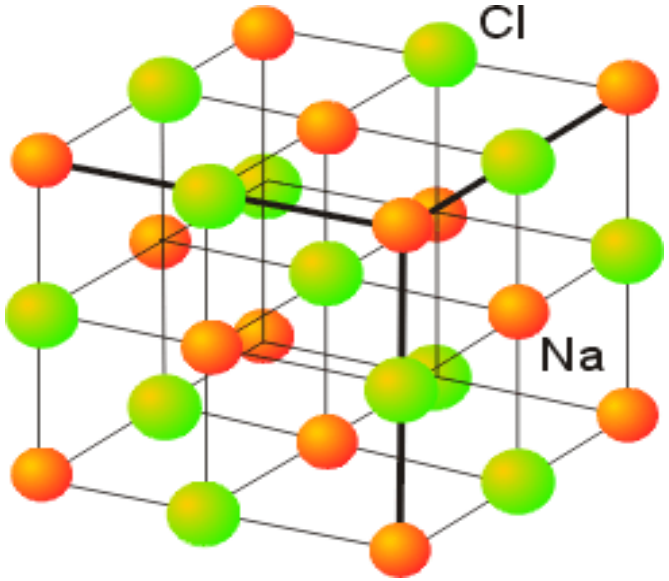
حالات المادة




Gas
Liquid
Solid

Solid State الحالة الصلبة

ان التصنيف المعروف للمواد الصلبة البلورية يبين أن ذرات المواد الصلبة ذات الشكل البلوري تتجمع بحالة ثبات ترموديناميكي ، يعطيها هذا الشكل ،الذي يتصف بالترتيب المنظم ويتصف بالدورية ويوجد حسب أنماط مختلفة من الروابط الكيميائية التي تجمع المواد الصلبة .



NaCl Crystal Structure

الحالة الصلبة Solid State

وحسب الأنماط المختلفة من الروابط الكيميائية التي تجمع المواد الصلبة

و حسب ترتيب قوة وأنماط هذه الروابط يوجد لدينا :

- البلورات الأيونية (الشاردية) Ionic Crystals مثل كلور الصوديوم و فسفات الكلسيوم .

- البلورات العضوية أو الجزيئية Molecular Crystals

غالبا ذات روابط هيدروجينية Hydrogen – Bonded Crystals

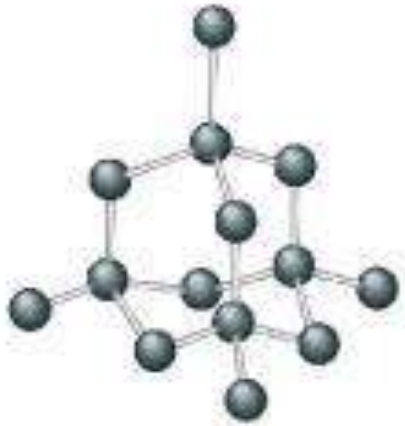
مثل اللاكتوز ويمكن أن تحوي الماء البلوري .

- البلورات الذرية المعدنية Atomic Crystals مثل الألماس .

3 Types of Crystalline Solids

Atomic Solids

e.g. all metals, Si,
Carbon (diamond, graphite)

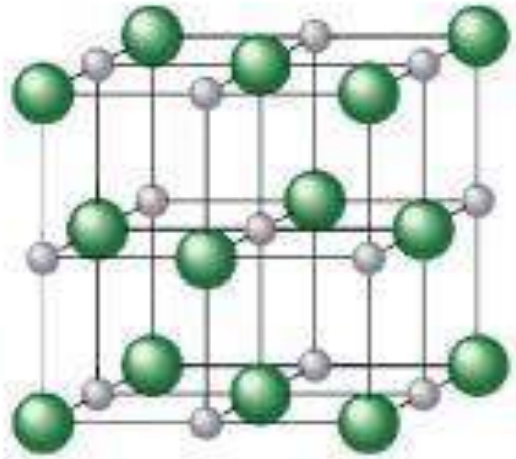


= C

Diamond

Ionic Solids

e.g. salts like NaCl



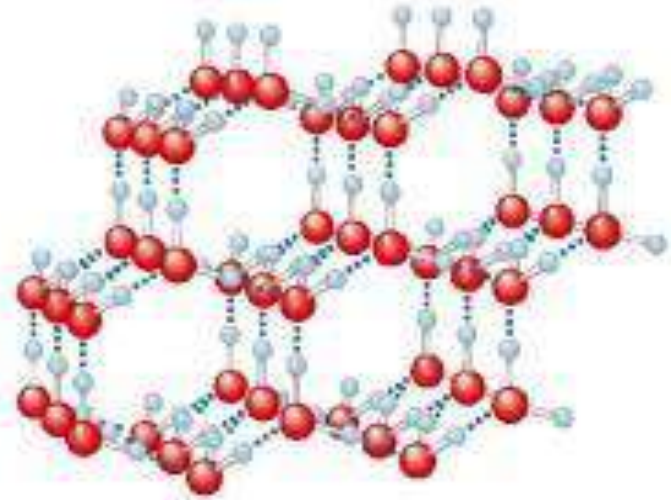
= Na^+

= Cl^-

Sodium chloride

Molecular Solids

e.g. protein crystals, sucrose



= H_2O

Ice

Solid State الحالة الصلبة

ان الصفات الفيزيائية الأكثر أهمية للحالة الصلبة هي تلك الدرجة العالية من الترتيب التي توجد عليها المادة مثل المعادن والخامات .

تتواجد المواد الصلبة بشكل عام بنوعين :

١ – مواد صلبة ذات شكل بلوري حيث تعتبر المساحيق الصيدلانية بمثابة نظم ذات توزع خشن ، وتتألف من أجزاء ذات أشكال وقياسات مختلفة ، معظمها نظما بلورية .

هذه النظم عادة ذات أشكال هندسية متعددة ،

وتكون الذرات أو الجزيئات فيها مصطفة بشكل متكرر دوريا.

٢ ـ مواد صلبة شبه شبكية أو غير بلورية ،لا تملك الحالة الدورية المتكررة كما هي الحال في البلاستيك أو الزجاج أو الهلام الصلب ، وهي عديمة الشكل البلوري .

- Types of solids:
  - Crystalline – a well defined arrangement of atoms; this arrangement is often seen on a macroscopic level.
  - Amorphous – atoms are randomly arranged. No order exists in the solid.

الحالة الصلبة Solid State

تتميز المواد الصلبة أنها أكثر ترتيبا من السوائل والغازات
التي تتوضع بشكل فوضوي متجانس إحصائيا .
وتحمل المواد الصلبة وبدرجات مختلفة بعض الصفات اللدنة أو المرنة ،
وتبدي بعض المقاومة أثناء الضغط عليها ،
وعند وصول الضغط الى درجة معينة من الشدة ، يحدث تغير أو تسطح لهذه المواد .

Plastic Deformation
Elastic Deformation

Polymorphism تعدد الشكل البلوري

يتواجد العديد من الأدوية بأكثر من شكل بلوري ، مثل الكلورامفينيكول بالميتات والكورتيزون أسيتات والتتراسيكلينات والسلفاتيازول

ان الزوايا في البلورات ليست بالضرورة زوايا قائمة ، وبالتالي ليست متساوية .

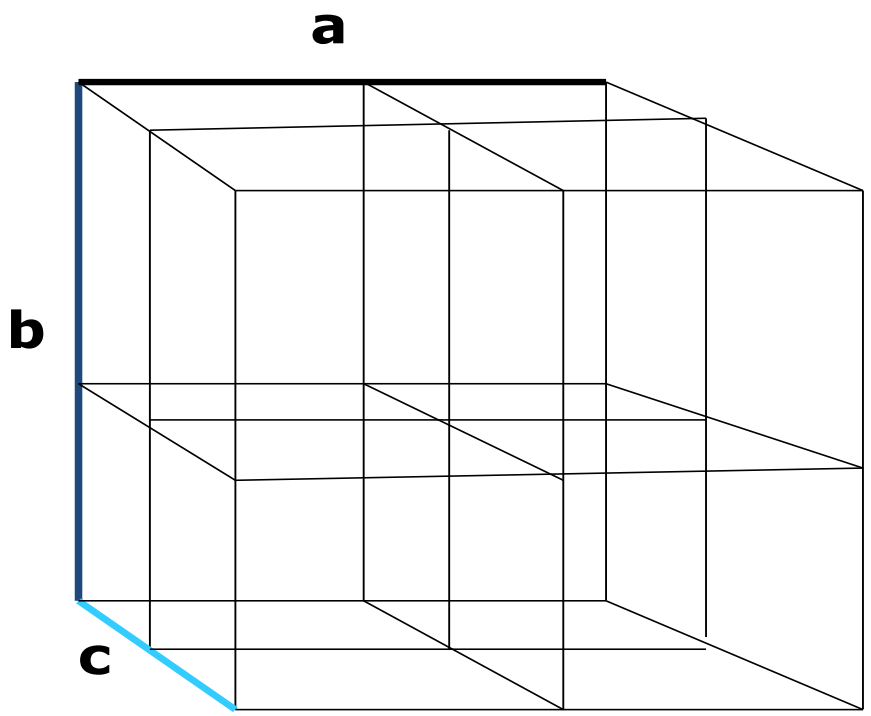
ومن هنا فان الفراغات ضمن البلورة تتغير حسب هذه الزوايا وحسب الأبعاد الجزيئية ،

وهذا مهم في حركية الانحلال وبالتالي فان الشكل البلوري لم يعد مميزا لأي مركب من المركبات

وتسمى هذه الخاصة تعدد الشكل وكل بلورة تسمى **متعدد الشكل البلوري**

ويتمتع كل شكل بنمط انعراج متباين للأشعة السينية وبالمطيافية تحت الحمراء الخاصة بالشكل و بالكثافة و درجة الانصهار و الانحلالية المختلفة عن باقي الأشكال البلورية .

تعدد الشكل البلوري
Polymorphism



Polymorphism تعدد الشكل البلوري

تختلف الصفات الفيزيائية للمواد متعددة الشكل البلوري بما في ذلك الانحلالية وصفات الذوبان

وهذا مهم في سرعة ومدى امتصاص الدواء الى داخل الجسم .

تتجلى هذه الفروقات طالما بقي الدواء في الحالة الصلبة .

غير أن هذه الفروقات لا يمكن تمييزها لدى انحلال المادة الصلبة

ان الفروقات الصيدلانية والعلاجية يمكن أن نتوقعها في

الأشكال الصيدلانية الصلبة وفي المعلقات (حيث لا تكون المادة منحلة)

بشكل عام تكون البلورات شبه المستقرة أعلى انحلالا من الثابتة لنفس الدواء

وذات سرعة ذوبان مختلفة

نحن نهتم بسرعة الذوبان والانحلالية بالدرجة ٣٧ م.

Polymorphism تعدد الشكل البلوري

تتواجد معظم المركبات العضوية في أكثر من شكل بلوري.

مثال على ذلك يتواجد السلفانيلاميد في عدد من الأشكال البلورية تسمى متعددات الشكل البلوري

ومنها ما هو وارد في الجدول التالي ،

حيث يجب ملاحظة أن الجزيء هو نفسه في كل شكل بلوري ،

والذي يختلف هو طريقة رص الجزيء .

الأشكال البلورية المتعددة للسلفانيلاميد
Polymorphs of Sulfanilamide

Form	Crystal System	(a) A	(b) A	(c) A	Monoclinic Angle	Molecular Volume A 3
α	Monoclinic	9.04	9.03	10.06	110,42	821.2
β	Monoclinic	8.95	9.06	9.96	110	807.6
λ	Monoclinic	7.78	12.94	7.95	106,1	800.4
δ	Orthorhombic	14.81	5.65	18.46		(777.3)

Polymorphism تعدد الشكل البلوري

يتبين من الجدول أن البلورات الثلاث الأولى تعود الى نفس النموذج (أحادي الميل)
بينما تختلف الرابعة وهي تعود الى نموذج آخر (معين مستقيم).

يوجد ثمانية نماذج لبلورات السلفانيلاميد التي تظهر وفق شروط واتجاهات تشكل البلورات ونموها .

يجب أن نميز بين مظهر وبنية البلورة وبين منظومة البلورة .

فعندما تنمو البلورة وتكبر ،فهي تملك سرعات نمو بلورية بمختلف الاتجاهات .

يلعب المذيب دورا في النمو حيث تتشكل البلورات ذات الأشكال المختلفة .

ان للأشكال البلورية المختلفة درجات انصهار متباينة ،

بعضها ثابت ومستقر وبعضها الآخر شبه مستقر متقلقل

Polymorphism تعدد الشكل البلوري

توجد المواد الدوائية الصلبة على شكل مواد بلورية ذات أشكال محددة قابلة للتعريف
أو أجزاء ليس لها بنية محددة
(بلورات أبرية ، عصوية ، صفيحاتية ، لسانية ، شريطية ... وغيرها).

تعد صفات البلورات والأشكال متعددة الشكل البلوري ذات أهمية خاصة من حيث :
سهولة الصياغة
سهولة التداول
الثبات الكيميائي
الفعالية الدوائية .

يمكن انتاج مركبات دوائية معينة لتكون اما بالحالة البلورية أو متعددة الشكل البلوري .

الحالة الصلبة Solid State

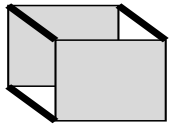
يرتبط شكل البلورات وقياس أجزاء المساحيق الصيدلانية عادة في المواد البلورية ببنية الشبكة البلورية

وبشروط تشكل ونمو الأجزاء خلال عملية البلورة .

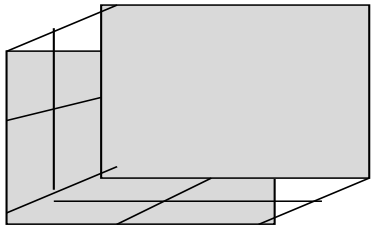
ويرتبط شكل هذه البلورات في المركبات نباتية المنشأ بالصفات التشريحية الوصفية .

Growth patterns of nuclei leading to cubes, plates, and needles

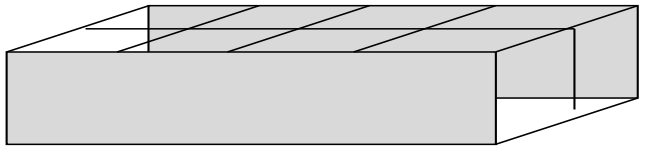
نمو الأجزاء خلال عملية البلورة



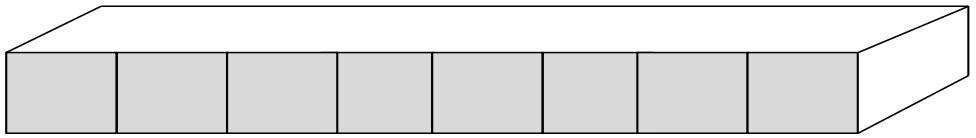
1 x 1 x 1 =1 Cm3
6 Cm 2



2 x 2 x 2 = 8 Cm3
24 Cm 2



1 x 2 x 4 = 8 Cm 3
28 Cm 2



1 x 1 x 8 = 8 Cm 3
34 Cm 2

Polymorphism تعدد الشكل البلوري

ان بعض المواد الدوائية ذات المنشأ الكيميائي ،التي توجد بالشكل البلوري ، قادرة على تشكيل أنماط مختلفة من البلورات ، وذلك اعتمادا على شروط حدوث التبلور

(الحرارة والمذيب والزمن) .

يوجد دائما شكل بلوري وحيد ثابت ومستقر في درجة حرارة وضغط محددين

ومع مرور الزمن تتحول بقية الأشكال البلورية الى الشكل الثابت .

عادة يتم التحول من الشكل شبه المستقر للدواء حتى عندما يكون موجودا داخل المستحضر الصيدلاني رغم أن الوقت اللازم للتحول الكامل قد يتجاوز العمر التخزيني الطبيعي لهذا المنتج.

ان أي تحول في البنية البلورية للمادة الدوائية ، من وجهة النظر الصيدلانية ،

قد يؤثر في ثبات المنتج الدوائي الذي حدث فيه التحول وفي الفعالية العلاجية لذلك المنتج.

Polymorphism تعدد الشكل البلوري

عندما يكون التغير من شكل بلوري الى شكل آخر عكوسا نقول أنه متناظر الشكل

وعندما يكون التحول باتجاه واحد فقط

أي من الشكل شبه المستقر

الى

الشكل الثابت المستقر يسمى أحادي الشكل

Polymorphism تعدد الشكل البلوري

رغم أن الكشف عن الأشكال المتعددة المختلفة يمكن تحقيقه بواسطة انعراج الأشعة السينية وادمصاص الأشعة تحت الحمراء للبلورات الصلبة .

لكن عندما تنحل البلورات الصلبة في المذيبات تفقد البلورات بنيتها

وبالتالي تبدي مختلف متعددات الشكل لنفس المادة طيف الامتصاص نفسه في المحلول .

صفات الأشكال البلورية
Properties of crystalline forms

Melting point	نقطة الانصهار
Solubility	الانحلالية
Absorption and Bioavailability	الامتصاص و التوافر الحيوي
Stability and pharmacologic activity (Therapeutic response)	الثبات و الفعالية العلاجية

Melting point

نقطة الانصهار

تعدد الشكل البلوري
Polymorphism

يوجد أربعة أشكال بلورية مختلفة من زبدة الكاكاو ولها نقاط انصهار مختلفة .

ان تسخين زبدة الكاكاو الى درجة حرارة ٣٨ م يؤدي الى تميعها بشكل كامل والى تحطيم بلورات (بيتا) الثابتة التي تنصهر بالدرجة ٣٤،٥ م.

ويتشكل عندها بلورات شبه مستقرة (غاما و ألفا و طليعة بيتا) لها نقاط انصهار ١٨م و٢٢ م و٢٨ م على التسلسل ، و نرى أن التحاميل المحضرة منها تنصهر بدرجة حرارة الغرفة .

لذلك عند التحضير يجب أن لانسخن زبدة الكاكاو الى درجة حرارة أعلى من ٣٣ م كي تحافظ بلورات (بيتا) على ثباتها ونحصل على تحاميل ثابتة بدرجة حرارة الغرفة .

meta stable gamma, alpha and beta prim forms
melting at 18 ' , 22' , and 28

Solubility
الانحلالية

Polymorphism تعدد الشكل البلوري

يمكن مصادفة نمطين من عديدات الشكل للسلفاتيازول على الأقل ،
أحدها هو الشكل (I) الذي يخضع للتغير في بنيته البلورية حوالي الدرجة ١٧٤ م ،
الى الشكل (II) الذي ينصهر بالدرجة ١٨٠ م .

ان الشكل (I) يحضر من عملية بلورة للسلفاتيازول من الماء الغالي أو الغول ٩٥ %

ويبدو أنه الشكل الشائع مصادفته في الصيدلة العملية .
يوضح الجدول التالي انحلالية كل من النمطين :

Solubility of Sulfathiazole in 95% Ethanol
انحلالية السلفاتيازول في الغول ٩٥%

Temperature t	1000/T	Solubility (g/ 1000 g) I	Solubility (g/ 1000 g) II
59.1	3.00	31.5	
48.8	3.10	19.8	28.1
39.4	3.19	14.0	21.4
29.6	3.30		16.7
24.1	3.36		14.2

$$T = 273 + t$$

Absorption and Bioavailability

الامتصاص و التوافر الحيوي

Polymorphism تعدد الشكل البلوري

تكون المواد الصلبة عديمة الشكل البلوري ، عادة أكثر انحلالا وأسرع ذوبانا من الشكل البلوري لنفس المادة

لذلك توجد امكانية اظهار فروق معنوية في الفعالية الحيوية تبديها الأشكال البلورية وعديمة الشكل البلوري للمواد ضعيفة الانحلال .

Polymorphism تعدد الشكل البلوري

يبدي الشكل البلوري شبه المستقر (المقلقل) انحلالية في الماء وذوبانية أكبر من متعدد الشكل الثابت و المستقر المقابل .

و طالما أن المواد الكيميائية عديمة الشكل البلوري هي أكثر انحلالا من الأشكال البلورية فسوف نحصل على درجات امتصاص مختلفة للدواء،

وبالتالي درجات مختلفة من الفعالية الدوائية لكل منها.

ان التباين في الانحلالية يمكن أن يؤدي في الأشكال البلورية المتعددة الأكثر انحلالا لتكون أكثر توافرا من الناحية الحيوية وأكثر فعالية من الناحية الدوائية .

بالتالي فان متعدد الشكل شبه المستقر للأدوية قليلة الانحلال يمكن أن يبدي فعالية حيوية تفوق بالمقارنة مع ما يبدي متعدد الشكل الثابت والمستقر لذات الدواء .

Polymorphism تعدد الشكل البلوري

لقد اكتشف بالتجربة مع اثنين من المضادات الحيوية هما النوفوبيوسين والكلورامفينيكول بالميتات ، أن هاتين المادتين غير فعالتين عند اعطائها للمريض بالشكل البلوري، غير أنهما يمتصان بسرعة من القناة الهضمية ويبديان استجابة علاجية جيدة ، عند تناولهما بالشكل اللابلوري .

يعطينا الكلورامفينيكول بالميتات مثالا تقليديا لتأثير ظاهرة تعدد الشكل البلوري في التوافر الحيوي حيث يتواجد من هذا الدواء ثلاث أنماط من البلورات .

في الدرجة العادية من الحرارة والضغط لدينا :

the stable	A	الشكل الثابت
the metastable	B	الشكل شبه المستقر
the unstable	C	الشكل غير الثابت

ان الشكل غير الثابت من كلورامفينيكول بالميتات هو غير ثابت أيضا عند ادخاله في الشكل الصيدلاني .

بينما يكون الشكل شبه المستقر ثابتا بكفاية كي يسمح بادخاله في شكل صيدلاني .

الشكل البلوري للنوفوبيوسين غير فعال دوائيا
لأنه أقل انحلالا وأبطأ ذوبانا
ولم يظهر امتصاصا لأي مدى معنوي ملحوظ

عديم الشكل البلوري أسرع انحلالا أسرع امتصاصا

Stability and pharmacologic activity

(Therapeutic response)

الثبات و الفعالية العلاجية

قد تستخدم الأشكال البلورية للدواء، في حالات أخرى ،بسبب
ثباتها الأكبر من ثبات الأشكال اللابلورية المقابلة .
مثال على ذلك البنسلين ج على شكل ملح صودي أو بوتاسي
هو أكثر ثباتا من الأشكال اللابلورية المماثلة .
لذلك يفضل ادخال الشكل البلوري عند تحضير التراكيب الحاوية على البنسلين ج،
لأنها تبدي استجابة علاجية ممتازة .

ان الأشكال الفيزيائية المختلفة للمادة الدوائية ، تؤدي الى درجات مختلفة من الفعالية العلاجية لهذه المادة ،
ويعتبر الأنسولين ، المادة الهرمونية المعروفة ، مثالا حيا لهذه الصفة ، حيث تختلف درجة الفعالية العلاجية باختلاف الشكل الفيزيائي للمادة الدوائية .

الأنسولين عبارة عن بروتين ، عندما يرتبط بالزنك ،بوجود وقاء من محلول الخلات، يتشكل مركب الزنك-أنسولين المعقد غير المنحل .
وحسب pH الخلات الوقاء يكون المركب المعقد راسبا عديم الشكل البلوري أو معقدا بلوريا .

Polymorphism تعدد الشكل البلوري

اذا أبقينا العوامل المؤثرة في امتصاص الدواء ثابتة ، فان امتصاصا كاملا و أكثر سرعة للدواء يمكن أن ينتج عن الشكل المقلقل شبه المستقر بالمقارنة مع الشكل الثابت لنفس الدواء .

ان الشكل البلوري الثابت عموما هو أكثر مقاومة للتدرك الكيميائي وبسبب انحلاليته الأقل غالبا ما يكون مفضلا عن الأدوية غير المنحلة في تحضير المعلقات الصيدلانية .

ان التحول التدريجي الى الشكل الثابت هنا قد يؤثر في دوام ثبات المستحضر وتغير قوامه . لذلك يجب الموازنة بين الثبات والتوافر الحيوي لدى ادخال هذه المواد .

اختلاف مصدر المادة الدوائية يؤدي الى اختلاف في شكلها البلوري
وبالتالي الى اختلاف في ثباتها وفي تأثيرها العلاجي ،
وذلك اعتمادا على الشكل البلوري الذي حصلنا عليه من المصدر