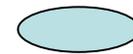


# الحثيرات Granules

الحثيرات شكل صيدلاني صلب القوام معد للاستعمال الداخلي ، يحوي مواد دوائية موزعة بانتظام في سواغ منلسب .

الحثيرات شكل صيدلاني غير مجزأ لجرعات فردية ، وهو عبارة عن قطع صغيرة الحجم أسطوانية أو عصوية هشة ، ذات مسام كبيرة نسبيا وغير منتظمة الشكل .

جاءت تسمية هذا الشكل الصيدلاني من الكلمة اللاتينية



GRANULA

والتي تعني حبة القمح ذات النتوءات .

# الحثيرات Granules

يميز عادة بين :

١ - الحثيرات الدوائية ويلحق بها الحثيرات الفوارة  
تصرف للمريض على شكل عبوات كبيرة تؤخذ بمعدل ملعقة صغيرة.  
\* تصرف بعبوات بحالتها الجافة ويضاف لها الماء قبيل الاستعمال  
فنحصل على المعلقات أو المحاليل التي تحافظ على صفاتها الدوائية  
خلال فترة الاستعمال .  
\* يمكن تعبئتها في رزم أو أكياس.

٢ - الحثيرات المعدة لتحضير المحافظ الجيلاتينية القاسية.

٣ - الحثيرات المعدة للضغط

وهي شكل صيدلاني تمهيدي للحصول على المضغوطات .

٤ - الحثيرات الملبسة والملبسات .

# مميزات الحثيرات الدوائية

امكانية الجمع بين المواد الدوائية المتنافرة .

امكانية اخفاء الطعم غير المقبول لبعض الأدوية .

زيادة ثبات الأدوية تجاه تأثير الرطوبة وغيرها من العوامل الخارجية .

ذات تفتت وتوافر حيوي دوائي جيد .

سهولة التناول والبلع ويستخدمها الكبار والصغار .

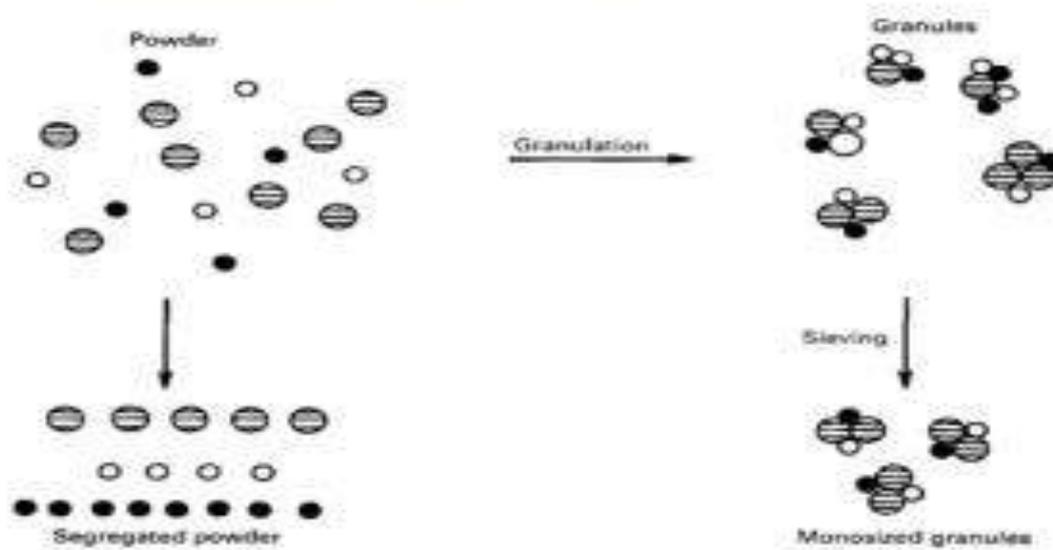
تحقق الوقاية من مخاطر المساحيق

تمنع انفصال مكونات الشكل الصيدلاني الصلب حسب أبعادها

# منع انفصال مكونات الشكل الصيدلاني الصلب حسب أبعادها

16

## Granulation to Prevent Segregation



## مميزات الحثيرات الدوائية

عادة تكون الأجزاء الضخمة ذات انسيابية أفضل وانحلالية أقل والأجزاء صغيرة الحجم ذات انسيابية أقل وانحلالية أسرع .

لذلك أثناء التحثير تتشكل وحدات كبيرة الحجم من الدواء والسواغ أي يحدث تضخيم حجم الأجزاء ويؤدي ذلك الى تحسين الانسيابية والمحافظة على الانحلالية أو تحسينها أحيانا، وكذلك يحافظ سطح الدواء على حجمه الواسع.

# مساويء الحثيرات الدوائية

عدم الدقة في التجزئة لجرعات فردية

( التجزئة على عاتق المريض ) .

لا تحوي مواد دوائية سامة أو شديدة التأثير الدوائي .

# الصفات المطلوبة للحثيرات الدوائية

- ١ أن لا تتكسر الحثيرات أثناء عمليات التعبئة والتغليف والحمل والنقل
- ٢ - أن تكون ذات تفتت مناسب لمكان التأثير الدوائي المطلوب .
- ٣ - أن تحرر الأدوية بالسرعة المطلوبة والزمن المناسب .

تتشكل الحثيرات بتحويل الأجزاء البدئية الى أجزاء ثانوية ذات مسامات

## Primary Particles to Secondary Particles

ويجب أن تحمل صفات ترتبط بمبدأ تضخيم حجم الأجزاء وبشروط

هذا التضخيم . Enlargement

# الحثيرات Granules

الأعمال الصيدلانية الأساسية الضرورية لتحضير الحثيرات :

## Pharmaceutical Operations

Mixing and mixers . عمليات المزج و المازجات .  
Drying . عمليات التجفيف والأجهزة المستخدمة .

الصفات الواجب دراستها قبل تحضير الحثيرات :

Hygroscopicity . ظاهرة جذب الماء .  
الرطوبة الباقية والرطوبة النسبية .

Moisture content & Relative humidity (RH) of air

Density & Porosity . الكثافة والمسامية .  
Powder Flow Properties . انسيابية المساحيق و الحثيرات .

# تحضير الحثيرات

العمليات التكنولوجية لتحضير الحثيرات بالتحثير الجاف

١- مزج المساحيق الجافة

٢- تجميع المساحيق بالضغط.

٣- تكسير و مجانسة أبعاد الحثيرات لجعلها متساوية ما أمكن

# طريقة التحثير الجاف

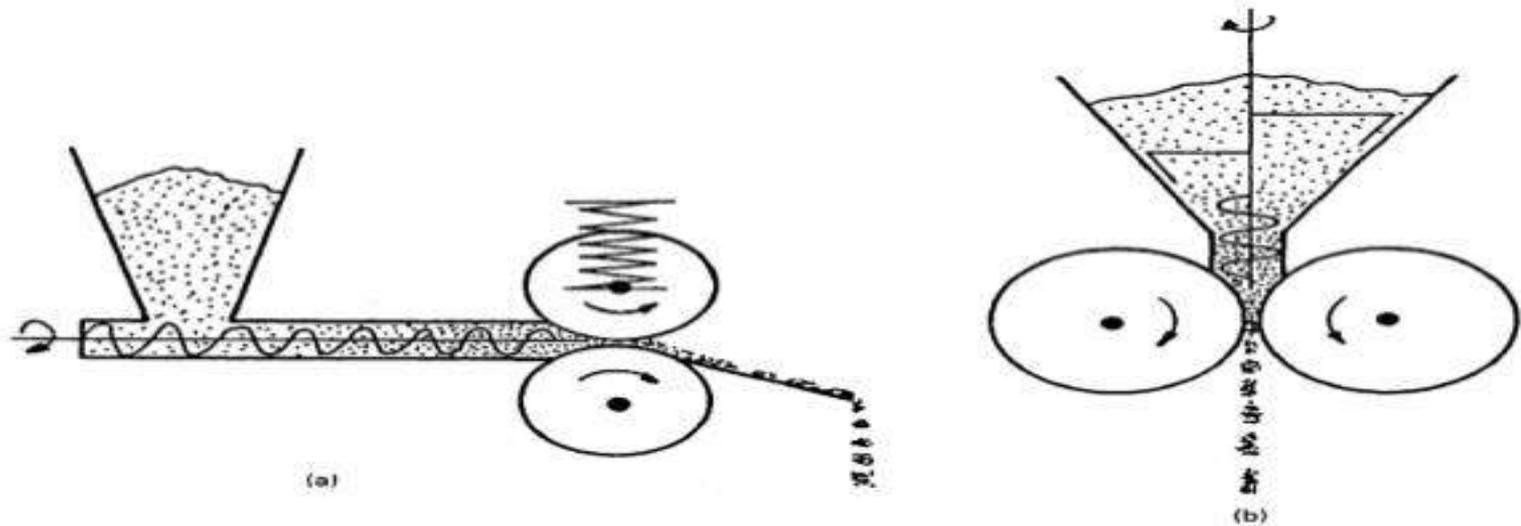
١- مزج المساحيق الجافة

٢- تجميع المساحيق بالضغط.

٣- تكسير و مجانسة أبعاد الحثيرات لجعلها متساوية ما أمكن  
يمرر المسحوق الجاف عبر جهاز الرص الدوار الذي يتألف من  
اسطوانتين متجاورتين ، تدوران باتجاهين متعاكسين .  
فيتحول المسحوق الناعم إلى صحائف قاسية أو أشكالا بدفعها  
خلال لفافين من المعدن يدوران ميكانيكيا عكس بعضهما  
ثم بعد ذلك يحتر المسحوق المرصوص إلى جسيمات بحجوم  
متجانسة بإمراره عبر آلة التحثير الجاف( محثر ميكانيكي)  
فنحصل على الحثيرات المطلوبة .

# جهاز الرص الدوار

## Roller Compactors



Roller compaction: (a) Alexanderwerk and (b) Hutt types

## طريقة التحشير الجاف

كذلك يمكن أن تجري عملية التحضير بمزج المادة الدوائية الفعالة مع العوامل المساعدة المطلوبة، بعدها تجري عملية الضغط الأولي للمزيج وذلك للحصول على أقراص كبيرة الحجم يصل وزنها إلى نحو ٨ غ وهي ذات سطح مستو ويصل قطرها إلى ٢٥ ملم، إن الأقراص الناتجة يجب أن تكون قاسية ويستعمل للحصول عليها أجران ومكابس خاصة، وتحضر بضغطها بواسطة آلات القرص الدوار وذلك بهدف التخلص من الهواء الذي قد ينحبس في داخل المضغوطة ويؤدي إلى تفاعلها.

تؤخذ المضغوطات الكبيرة الحجم وتطحن بتمريرها بين أسطوانات مطحنة التحشير الجاف، وتتخل بمناخل ملائمة حسب أبعاد الحثيرات المطلوبة

# تحضير الحثيرات

العمليات التكنولوجية لتحضير الحثيرات بالتحثير الرطب

١- تحضير المادة الأولية

٢- مزج المساحيق الجافة

٣- ترطيب مزيج المساحيق

٤- تحثير الكتلة الرطبة

٥- تجفيف الحثيرات الرطبة الناتجة

٦ - مجانسة أبعاد الحثيرات لجعلها متساوية

# ترطيب مزيج المساحيق

تعد هذه المرحلة في تحضير الحثيرات من أدق وأصعب مراحل التحثير الرطب وتحتاج الى :

- انتخاب سائل الترطيب الملائم

- تحديد كمية السائل

- تحديد شروط وزمن الترطيب

وذلك حسب طبيعة مكونات المزيج ولاء الخصائص المناسبة للحثيرات التي يجب أن تشكل كتلة متماسكة ليست بالينة التي تلتصق بالأدوات أو الأجهزة التي تحضر فيها أو التي ستحتر من خلاها ولا بالجافة الهشة التي تتفتت بسهولة وتتحول إلى مساحيق بعد تحثيرها وتجفيفها .

# السوائل المستخدمة في الترطيب والتعجين

المذيبات

الحللات اللاصقة

ماء التبور

# المذيبات

## ذات قدرة الحل الكبيرة

- تكون الأجزاء المنحلة أصغر حجما .
- معظم الحثيرة هي عبارة عن سواغات منحلة ( سكروز ، لاكتوز ..الخ )
- تكون الحثيرة الناتجة دبة وذات كثافة مرتفعة .
- أي أننا نحصل على كتلة رطبة لينة متماسكة غير أنها تلتصق بالأدوات وتتطلب فترة تجفيف طويلة ...
- لذا ... يجب التحكم بكمية المذيب وزمن التعجين .

# المذيبات

## ذات قدرة الحل القليلة

- تتطلب المساحيق مقدارا كبيرا من المذيب كي تتحل
- تكون الأجزاء هشة سهلة التفتت
- تكون الأجزاء غير مرتبطة بكفاية
- نحصل على كتلة هشة وتتطلب فترة تجفيف طويلة ... مكلفة .

## ذات قدرة الحل المناسبة

- الأجزاء المنحلة من الطبقات السطحية تشكل عاملا رابطا
- الأجزاء غير المنحلة ملتحمة مع بعضها يحيط بها قشرة أو طبقة بلورية صلبة.

# الحللات اللاصقة

هي عادة محاليل ضخمة الجزيء ثنائية الميل ، ذات صفات لاصقة أو رابطة وتشكل حول أجزاء المسحوق طبقة رقيقة ذات مقاومة وقدرة التصاق عالية وتسمى عادة السواغات المحثرة . وعندما يتبخر المذيب المستعمل لتحضيرها تبقى الطبقة الرابطة التي تعطى الحثيرات القساوة والمقاومة الكافيتين .

# الحللات اللاصقة

- يجب أن تضاف الحللات اللاصقة الى مزيج المساحيق مباشرة بعد تحضيرها حيث تتناقص فعاليتها مع الزمن .
- يجب أن تضاف بشكلها الدافئ خاصة عند اللجوء الى التسخين لاذابتها قبل التهام ،فتحمل صفات ربط أفضل وحركية أفضل يمكن أن تفقدها بعد التبريد .
- يجب أن تضاف بالكمية اللازمة وبشكل تدريجي للوصول الى الترطيب المناسب والحصول على العجينة المناسبة :
- منع تكتل العجينة .
- تحسين اللدونة .
- تحسين التجانس .
- تحسين التبلل .
- خروج الهواء المدمص على سطح الأجزاء .

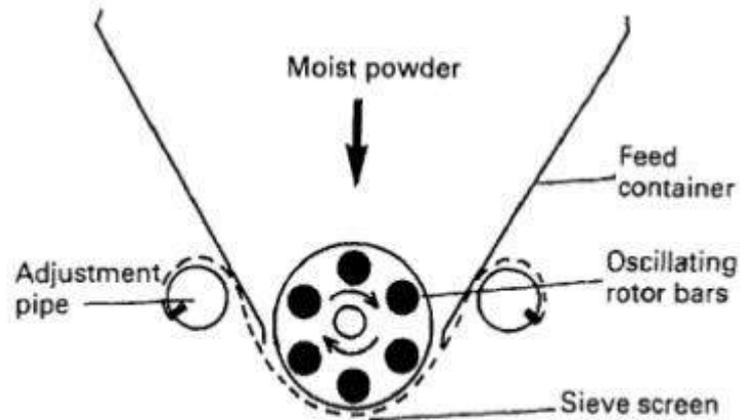
# تحثير الكتلة الرطبة

تمرر الكتلة العجينية على منخل واسع الفتحات أو  
على آلة التحثير الرطب

36

## Wet Granulation Equipment

- Oscillating Granulator



## الحثيرات الفوارة Effervescent Granules

الحثيرات الفوارة هي أشكال صيدلانية صلبة غير مجزأة لجرعات فردية تحوي مواد دوائية مبعثرة في وسط صلب جاف فوار .

ان الأساس الفوار في هذه الحثيرات هو عبارة عن مزيج ثاني فحمات الصوديوم مع كل من حمض الليمون أو حمض الطرطر أو فسفات وحيدة الصوديوم عندما توضع هذه الأمزجة في الماء

ينطلق غاز ثاني أكسيد الكربون نتيجة للتفاعل بين الحمض والأساس في الوسط المائي ويعطي فوران مباشرة .

## Effervescent Granules الحثيرات الفوارة

يفيد الفوران الناتج عن انطلاق غاز ثاني أكسيد الكربون في :  
\* إخفاء الطعم المر.

\* اعطاء الطعم الأفضل المستساغ للدواء .

- \* يسرع الامتصاص لتنبية إفراز العصارة المعدية و يفعل كطارد للريح .
- \* شعور المريض بالراحة النفسية عندما يشاهد انطلاق الغاز في دوائه .
- \* يؤدي استعمال الحثيرات الفوارة ، بالمقارنة مع المساحيق الفوارة الى خفض سرعة الذوبان ويكون الفوران أبطأ ويحدث الذوبان الكامل دون أن يترك بقية غير مذابة .

## Effervescent Granules الحثيرات الفوارة

تتألف الأمزجة الفوارة عادة من المواد التالية :

١ - ثاني فحمات الصوديوم وهي المادة التي تطلق ثاني اكسيد الكربون لدى تفاعلها مع الحموض عندما تضاف الحثيرات الفوارة إلى الماء ، و ان الغاز المنطلق هو سبب الفوران.

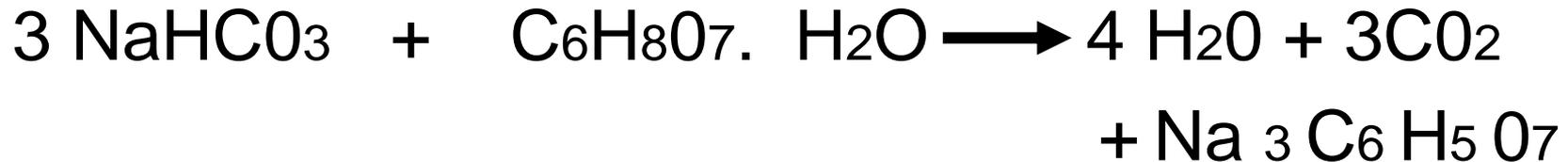
٢ - حمض الليمون وحمض الطرطر

٣ - الدواء: وغالياً ما يكون الدواء ملحاً مبلراً غير عضوي يحوي ماء التبلىر مثل كبريتات المغنزيوم أو الصوديوم أو يمكن ان يكون الدواء مادة مجردة من الماء البلوري.

٤ - السكر: يضاف السكر أحياناً لتحسين الطعم.

يدخل حمض الطرطر في الحثيرات بنسبة أكبر بمرة ونصف  
الى مرتين من وزن حمض الليمون

Citric Acid



$$3 \times 84 = 252$$

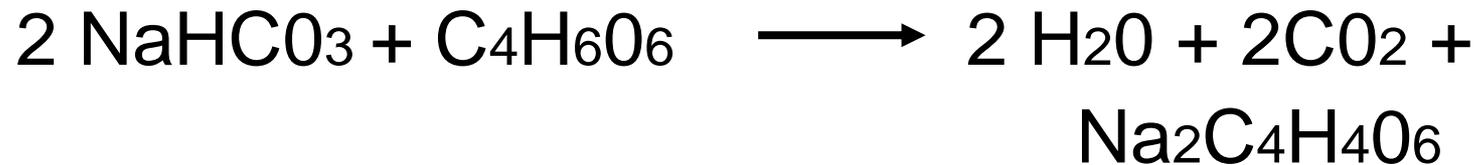


One gram of citric acid (MW = 210) reacts with 1.2 g of sodium bicarbonate (MW = 84) as obtained from the following:

$$252 / 210 = 1.2\text{g}$$

يدخل حمض الطرطر في الحثيرات بنسبة أكبر بمرة ونصف  
الى مرتين من وزن حمض الليمون

Tartaric Acid



$$2 \times 84 = 168 \quad 150$$


Since it is desired to use a 1 :2 ratio of tartaric acid to sodium bicarbonate, two grams of tartaric acid (MW = 150) reacts with 2.24 g of sodium bicarbonate according to the following calculation:

$$2 \times 150 / 168 = 2.24\text{g}$$

## الحثيرات الفوارة Effervescent Granules

ادخال حمض الطرطر يعطي حثيرات هشة قابلة للتكسر يعطي حمض الليمون حثيرات دقيقة ، نظرا لاحتفاظه بالماء بدرجة أكبر من حمض الطرطر .  
وجود الحمضين معا يعطي الحثيرات المناسبة.  
يدخل حمض الطرطر في الحثيرات بنسبة أكبر بمرّة ونصف الى مرتين من وزن حمض الليمون وتجرى الحسابات مع الأخذ بعين الاعتبار أن حمض الطرطر هو حمض لا مائي، أما حمض الليمون فيحوي جزيء واحد من ماء التبلىر أي حوالي ( 8,75 % ) من وزنه.

# Effervescent Granules الحثيرات الفوارة

## تحضير الحثيرات الفوارة :

١ - طريقة الانصهار Fusion Method

٢ - الطريقة الرطبة Wet Method 

\* وفق الطريقة العامة لتحضير الحثيرات

\* بتحضير نوعين من الحثيرات ثم مزجها

٣ - الطرق الصناعية

\* طريقة التحثير في السرير الهوائي

# ١ - طريقة الانصهار ( Frittage )

ان ماء التبلور الموجود في جزيء حمض الليمون المائي يمكنه أن يفعل كعامل مرطب رابط في مزيج المساحيق وذلك عند تسخين المزيج في الوسط المغلق ، مما يؤدي لانطلاق ماء التبلور الذي يرطب كتلة المسحوق ويؤدي الى تماسك الأجزاء ويعمل على تكتلها

إذا كان السكر داخلاً في التركيب يستعمل مسحوق السكر الناعم ونبدأ بمزج المساحيق حتى التجانس،

يجب اجراء العمل في بيئة ذات رطوبة نسبية منخفضة كي لا تمتص مكونات المزيج الرطوبة من الجو المحيط أثناء المزج.

ندخل المزيج الى الفرن ونقوم بالتسخين الى درجة الحرارة المناسبة لانطلاق ماء التبلور ، ونقلب المسحوق من آن لآخر حتى الوصول الى الكتلة ذات القوام المناسب ونخرجها من الفرن

ونمررها عبر المنخل الموافق لدرجة النعومة المطلوبة

## ٢ - الطريقة الرطبة Wet Method

\*يجري ترطيب المساحيق بسوائل لا تذيب المسحوق مثل الغول الاثيلي الذي يستعمل كسائل محثر ، ويلعب الماء الموجود في الغول بنسبة قليلة جدا دور العامل الرابط .

ان عملية التحثير هنا يمكن أن تتم إما بتحثير المزيج المتجانس للمساحيق المكونة للوصفة للحصول على الكتلة الرطبة وتمريرها عبر فتحات المنخل المناسب ، وفق الطريقة العامة لتحضير الحثيرات .

بعد ذلك تجفف الحثيرات الرطبة بدرجة حرارة لطيفة وتعبأ في العبوات الجافة المقاومة للرطوبة

## ٢ - الطريقة الرطبة Wet Method

\*يمكن اجراء التحثير الرطب بتحضير نوعين من الحثيرات:

الأول يحتوي على الحمض ،

والثاني يحوي  الأساس .

ثم تمزج هذه الحثيرات مع بعضها بعد أن تجفف،

لكن لا ينصح بهذه الطريقة إلا في الحالات الضرورية،

لأن الحثيرات الناتجة لا تكون متجانسة تماماً.

## ٣ - الطرق الصناعية

طريقة التحثير في السرير الهوائي

- \*تعتمد على تعليق مزيج المساحيق الداخلة في التركيب بالسرير الهوائي .
- ثم تُرذ كمية قليلة جدا و محددة بدقة من الماء على المسحوق المعلق مما يؤدي إلى حدوث تفاعل خفيف بين الحمض والأساس في المزيج الفوار ،
- وبالتالي إلى تشكيل حثيرات تجفف بإمرار تيار من الهواء الحار.
- تمتاز هذه الطريقة بسرعتها الكبيرة.
- وبإمكانية التحكم في شدة التفاعل الحاصل بين مكونات الأساس الفوار ،
- والتحكم بأبعاد الحثيرات الناتجة .
- كما أنه ليس من الضروري تجفيف الحثيرات أو مجانسة أبعادها فيما بعد.

# Effervescent Granules الحثيرات الفوارة

## تحضير الحثيرات الفوارة

تحفظ الحثيرات الفوارة بعد تحضيرها مباشرة في أوعية زجاجية محكمة الإغلاق ذات فم واسع

لإدخال الملاعة بداخل الزجاجاة لأخذ المقدار الدوائي،

وعند إغلاق العبوات بالفلين يجب أن يغطس في البارافين المنصهر كي يصبح الفلين كتيماً.

عند تقديم هذا الشكل بشكل رزم فيجب أن تكون الأوراق مضاعفة أو أن تكون أوراق ذات سطح داخلي كتيماً مانعاً لتسرب الرطوبة.

لحماية مكوناتها من رطوبة الجو المحيط والتي تؤدي إلى تخریبها.