

الأشكال الدوائية معدلة التحرر

Modified Release Dosage Forms

إعداد الصيدلانية: تاج رزوق

# مقدمة:

- يشمل مصطلح "التحرر الفوري" أي تركيبة دوائية يكون فيها معدل إطلاق الدواء غير متأخرا" عن طريق التلاعب بصيغة المستحضر.
- يمكن تحقيق التحرر الفوري عن طريق مادة ممددة أو مادة حاملة لا تؤدي إلى إطالة معدل إطلاق الدواء إلى حد ما.
- أما "التحرر المعدل" يشمل كل طرق التحرر الغير فورية
- يمكن تحقيق التحرر المعدل بعدة طرق مختلفة سنتطرق إليها لاحقا.

# هدف الأشكال معدلة التحرر:

1. إيصال الدواء إلى جزء من الجسم حيث سيتم امتصاصه
2. تبسيط جداول أخذ الجرعات
3. التأكد من الحفاظ على تركيز الدواء خلال فترة زمنية مناسبة

● تتطلب الأدوية التي ليست طويلة الأمد بطبيعتها جرعات يومية متعددة لتحقيق التأثيرات العلاجية المرغوبة.

● الجرعات اليومية المتعددة غير ملائمة في الغالب بسبب:

1. يمكن أن تؤدي إلى عدم تناول الجرعات أو الجرعات الإضافية

2. عدم توافق المريض مع النظام العلاجي.

3. وجود قمع ووديان لمستويات الدواء في الدم مرتبطة بكل جرعة من

الأدوية الفورية التقليدية التي يتم تناولها أكثر من مرة واحدة يوميًا.

- الأدوية معدلة التحرر تكون مصممة لإطلاق الدواء بطريقة مضبوطة، بمعدل محدد مسبقًا وفترة محددة وموقع محدد في الجسم لتحقيق والحفاظ على مستويات الدم العلاجية المثلى للدواء
- الأشكال الدوائية الصلبة الفموية هي الطريق المفضل لإعطاء العديد من الأدوية وهي الصيغ الأكثر استخدامًا لمنتجات التحرر المعدل الجديدة والحالية، لأنها توفر العديد من المزايا مقارنة بالأشكال الأخرى.

## ● مخاطر الأدوية معدلة التحرر:

1. إطلاق الدواء التلقائي بسبب تلف التلبيس،

2. تعلقه بجدار المعدة أو الأمعاء مما يسبب تهيجًا للغشاء المخاطي في

المعدة أو الأمعاء

● يتم تقليل المخاطر باستخدام أشكال متعددة الجرعات تتيح تحررًا "متجددًا"

للدواء في جميع أنحاء الجهاز الهضمي مما يؤدي لتقليل اختلافات تحرر

الدواء وتحسين التوافر الحيوي ويقلل جرعات الدواء والآثار الجانبية.

# مميزات التحرر المعدل:

1. زيادة الوقت داخل النافذة العلاجية بسبب انخفاض ذروة التركيز في البلازما والمنحدرات الضحلة
2. لديه حركية مماثلة للتسريب الوريدي، مع سهولة تناول الأقراص
3. تقليل تواتر الجرعات
4. تحسين تقبل المريض
5. الحد من تهيج المعدة والآثار الجانبية

6. تعزيز التوافر الحيوي

7. تخفيف مخاطر نسيان الجرعات

8. الحد من تأرجح مستوى الدواء في الدم

9. تجنب الجرعات الليلية

10. تأثير أكثر اتساقاً



# سلبيات التحرر المعدل:

1. إذا تم إعطاء جرعة سمية ، فإنها ستبقى سامة لفترة طويلة
2. يأخذ وقت طويل لمعايرة المريض
3. تأثير المرور الكبدي الأول قوي بسبب البقاء تحت نقطة إشباع الإنزيمات الاستقلابية.
4. خطر تفريغ جرعة فورية كبيرة (نظام إيصال فاشل)
5. جدول الجرعات غير مرن
6. لا يمكن عادة تقسيم الأقراص

# مواصفات الدواء المرشح لأدوية التحرر المعدل:

1. جرعة دواء منخفضة
2. نصف عمر قصير للدواء
3. نصف العمر طويل للدواء مع الحركية المرغوبة
4. نافذة علاجية واسعة

5. يمتص من خلال الجهاز الهضمي بأكمله

6. امتصاص سريع لمتوسط

7. ثباتية عالية في القناة الهضمية

8. العلاج المزمن مثل المعاوضة الهرمونية، ارتفاع ضغط الدم، الآلام

المزمنة والحساسية

# نظم إيصال الدواء المعدل التحرر:

- التحرر المؤجل delayed release
- التحرر المضبوط controlled release
- تحرر مستدام sustained release
- تحرر مديد extended release
- استهداف موقع محدد specific site targeting
- استهداف المستقبلات receptor targeting

# أنظمة التحرر المؤجل (المتأخر) delayed release delivery system :

- تعتمد هذه الأنظمة على تحرر الدواء المعتمد على درجة الحموضة pH بشكل مشابه للصيغ المغلفة المعوية التقليدية ، لكنها تختلف في الموقع المستهدف وبالتالي نوعية البوليمرات المعوية المستخدمة.

- البوليمرات الأكثر استخدامًا هي مشتقات حمض الاكريليك والسليولوز.
- لديها القدرة على الصمود في درجة الحموضة المنخفضة لعدة ساعات.
- مثال: الأقراص والكبسولات المغلفة معويا والتي تتضمن أقراص مكررة التحرر repeated action والتي يتم تحرر الدواء منها مع الوقت من خلال طبقة تلبس حاجزي.

## أنظمة التحرر المديد

### Extended release delivery system

- تتضمن هذه الأنظمة أي نظام لتوصيل الدواء يحقق تحرر دواء أبطأ من الأنظمة العادية وهو بالضرورة ينقص معدل تكرار تناول الجرعة.
- تتضمن التحرر المضبوط controlled والتحرر المستدام

sustained

# أنظمة التحرر مضبوط الزمن

## :controlled release delivery system

- مفيدة لإيصال الدواء المتزامن إما في أوقات محددة مسبقا بحيث يتلقى المريض الدواء عند الحاجة أو في موقع محدد سلفا في الجهاز الهضمي.
- هذه الأنظمة مفيدة بشكل خاص في علاج الأمراض المزمنة، والتي تعتمد على الجرعات اليومية.
- معدل التحرر شبه ثابت



# أنظمة التحرر المستدام

## sustained release delivery system

- تتضمن هذه الأنظمة أي نظام لتوصيل الدواء يحقق التحرر البطيء للدواء خلال فترة ممتدة من الزمن.
- معدل التحرر غير ثابت.

## الأنظمة المستهدفة لموقع محدد

# specific site targeting delivery systems

- تشير هذه الأنظمة إلى استهداف دواء مباشرةً لنظام حيوي معين.
- في هذه الحالة يكون الهدف مجاورًا أو في العضو أو الأنسجة المريضة.

# الأنظمة المستهدفة للمستقبل

## : Receptor targeting delivery system

- تلبي أنظمة استهداف الموقع المحدد واستهداف المستقبل جانب إيصال الدواء وتعتبر أنظمة دوائية مضبوطة التحرر.
- تعتمد على مبدأ القفل والمفتاح من خلال وجود ربائط ligands قادرة على الارتباط بمستقبلات معينة على سطح الخلية.

# الخصائص المثالية للدواء المرشح لصيغة دوائية مديدة التحرر

## أ. الخصائص الفيزيوكيميائية للدواء:

أ) الذوبانية في الماء

ب) معامل التوزع

ج) استقرار الدواء في الجسم الحي

د) ربط البروتين

هـ) درجة pKa الدواء والتشرد في درجة الحموضة الفيزيولوجية

و) آليات ومواقع الامتصاص

ز) الحجم الجزيئي والانتشار

ح) حجم الجرعة

## أ) الذوبانية في الماء:

- يبلغ الحد الأدنى لذوبانية الدواء 0.1 ملغ/مل.
- الدواء يجب أن يكون بشكل محلول قبل الامتصاص
- الدواء الذي له ذوبانية منخفضة في الماء يعاني من مشكلة التوافر الحيوي عن طريق الفم بسبب محدودية وقت عبور الجهاز الهضمي للدواء غير المنحل وقابلية الذوبان المحدودة في موقع الامتصاص.

- الدواء الذي له ذوبانية شديدة في الماء غير مرغوب فيه لأنه من الصعب جدًا التحكم في تحرر الدواء من شكل الجرعة المديد.
- الذوبانية الفيزيولوجية التي تعتمد على درجة الحموضة غير مرغوبة (مثل الأسبرين ، الذي يكون أقل قابلية للذوبان في المعدة ، لأنه سيؤدي إلى اختلاف في معدل الذوبان).
- الدواء ذو الذوبانية الجيدة في الماء والمستقلة عن درجة الحموضة pH يكون مرغوبًا لنظام إيصال الدواء الجديد عن طريق الفم.

## (ب) معامل التوزع:

- نظرًا لأن الغشاء الحيوي ذو طبيعة محبة للدهن ويجب أن يمر عبره الدواء، لذلك فإن معامل التوزع يؤثر كثيرًا على التوافر الحيوي.
- الدواء ذو قيم معامل توزع أقل من المعدل الأمثل غير مرغوب فيه لنظام إيصال الأدوية عن طريق الفم ، لأنه سيكون أقل قابلية للذوبان في الدهون وسيتم حجزه في الطور المائي الأول الذي يتلاقى معه
- قيمة معامل التوزع الأمثل 1000 : 1 في 1-octanol / الماء.



## ج) استقرار الدواء في الجسم الحي:

- معظم نظم التحرر المديد مصممة لتحرير الدواء على طول GIT، وبالتالي يجب أن يكون الدواء مستقرًا في بيئة الجهاز الهضمي.
- لا يمكن صياغة الدواء، وهو غير مستقر بسبب مشكلة التوافر الحيوي كالنتروغليسرين.

## (د) ربط البروتين:

- تعتمد الاستجابة الدوائية للدواء على تركيز الدواء غير المرتبط بدلاً من التركيز الكلي والتركيز المرتبط ببروتينات البلازما أو الأنسجة.
- يلعب البروتين المرتبط بالعقار دورًا مهمًا في تأثيره العلاجي بغض النظر عن نوع الشكل الجرعي باعتباره يتعلق بعمر النصف الحيوي وبالتالي في بعض الأحيان لا يكون نظام إيصال الدواء المديد مطلوبًا لهذا النوع من الأدوية

## ه) درجة pKa الدواء والتشرد في درجة pH الفيزيولوجية:

- يتم امتصاص الدواء الغير متشرد فقط وأن اختراق الدواء المتشرد لا يكاد يذكر، حيث أن معدل امتصاصه أقل من 3-4 مرات من الدواء الغير متشرد.
- مجال pKa للأدوية الحمضية حيث التشرد يتعلق بدرجة pH حوالي 3.0 - 7.5 ومجال pKa للأدوية القلوية حيث التشرد يتعلق بدرجة pH حوالي 7.0-11.0 مثالية للامتصاص الإيجابي الأمثل.
- الأدوية الموجودة إلى حد كبير في شكل متشرد تعد سيئة لنظام إيصال الأدوية عن طريق الفم مثل هيكساميثونيوم.

## (و) آليات ومواقع الامتصاص:

- إن الدواء الذي يمتص عن طريق النقل بوساطة حامل أو من خلال نافذة امتصاص هو مرشح ضعيف لنظام إيصال الأدوية المديد عن طريق الفم على سبيل المثال: فيتامينات ب.
- أما الأدوية التي تمتص بالانتشار السلبي أو عبر المسام وعلى طول الجهاز الهضمي هي مناسبة لنظام إيصال الدواء عن طريق الفم.

## ز) الحجم الجزيئي والانتشار:

- مع الحجم الجزيئي الكبير، يكون الدواء غير مرشحا " لنظام إيصال الدواء الفموي المديد لأن قدرة الدواء على عبور الغشاء البوليمري تتعلق بانتشاره (أو بمعامل التوزع).
- يعتمد الانتشار على شكل وحجم تجاويف الغشاء.
- الوزن الجزيئي المتوسط 100 إلى 400 دالتون، من خلال بوليمر مرن من 10-6 إلى 10-9 سم<sup>2</sup>/ثا. بالنسبة للأدوية التي لها وزن جزيئي < 500 دالتون ، يكون معامل التوزع في العديد من البوليمرات أقل بكثير أي أقل من 10-12 سم<sup>2</sup>/ثا.

## ح) حجم الجرعة:

- إذا كان للمنتج حجم جرعة  $< 0.5$  غرام، فهو مرشح ضعيف لنظام إيصال الدواء عن طريق الفم ، لأن الزيادة في كمية الدواء يزيد من حجم المنتج.

## ب. الخصائص الحيوية للدواء:

أ) الامتصاص

ب) التوزيع

ج) الاستقلاب

د) نصف عمر الدواء

هـ) هامش السلامة

و) العلاقة بين الاستجابة وتركيز البلازما

ز) اعتماد التركيز على نقل الدواء

## أ) الامتصاص:

- بالنسبة للأنظمة الدوائية الفموية، يجب أن يكون معدل امتصاص الدواء (ka) أكبر من معدل تحرره (kr) من شكل الجرعة أي  $ka \gg kr$ .
- الدواء الذي يتم امتصاصه ببطء أو بمعدل امتصاص متغير هو مرشح ضعيف لنظام إيصال الدواء عن طريق الفم.
- بعض الأسباب المحتملة لانخفاض الامتصاص هي ضعف الذوبانية في الماء، ومعامل التوزع المنخفض، والإمالة في الماء، والاستقلاب أو موقع الامتصاص.



## (ب) التوزيع:

- الدواء ذات حجم التوزيع الكبير الذي يؤثر على معدل التخلص من الدواء هو مرشح ضعيف لأنظمة الأدوية الفم. مثال: الكلوروكين.

## (ج) الاستقلاب:

- الأدوية التي يتم استقلابها بشدة ليست مناسبة لنظام إيصال الأدوية المديد.
- الدواء الذي يحفز الاستقلاب، أو يثبطه، أو يتم استقلابه تحت تأثير المرور الأول في موقع الامتصاص هو مرشح ضعيف للأشكال المديدة، لأنه قد يكون من الصعب الحفاظ على مستوى ثابت في الدم مثال: ليفودوبا، النتروجليسرين.

## (د) نصف عمر الدواء:

- الدواء الذي له نصف عمر حيوي بين 2 إلى 8 ساعات هو الأنسب لنظام توصيل الدواء عن طريق الفم.
- إذا كان نصف العمر الحيوي  $> 2$  ساعة سيحتاج إلى جرعة كبيرة غير مقبولة
- إذا كان نصف عمر الحيوي  $< 8$  ساعات فإن صياغة هذا الدواء في نظام مديد عن طريق الفم غير ضروري.

## هـ) هامش السلامة:

- كما نعلم كلما كان الهامش العلاجي أكبر كان الدواء أكثر أمانًا.
- عادة ما تكون الأدوية ذات الهامش العلاجي الأقل ضعيفة الترشح لصياغة نظام إيصال عن طريق الفم بسبب المحدودية التكنولوجية للسيطرة على معدلات التحرر.

## (و) العلاقة بين الاستجابة وتركيز البلازما:

- تعتمد الاستجابة الدوائية بشكل عام على تركيز الدواء في البلازما أكثر من الحجم والجرعة.
- فعالية بعض الأدوية تكون مستقلة عن تركيز البلازما، مما يجعلها ضعيفة الترشح لنظم الأدوية المديدة عن طريق الفم. مثال: ريسيربين.

## ز) اعتماد التركيز على نقل الدواء:

- نقل الدواء من حجرة إلى أخرى عن طريق عملية حركية من الرتبة صفر يجعله مرشح ضعيف في نظام إيصال ER عن طريق الفم، يجب أن تكون الحركية من الدرجة الأولى.

# تقنيات إنتاج دواء مديد التحرر:

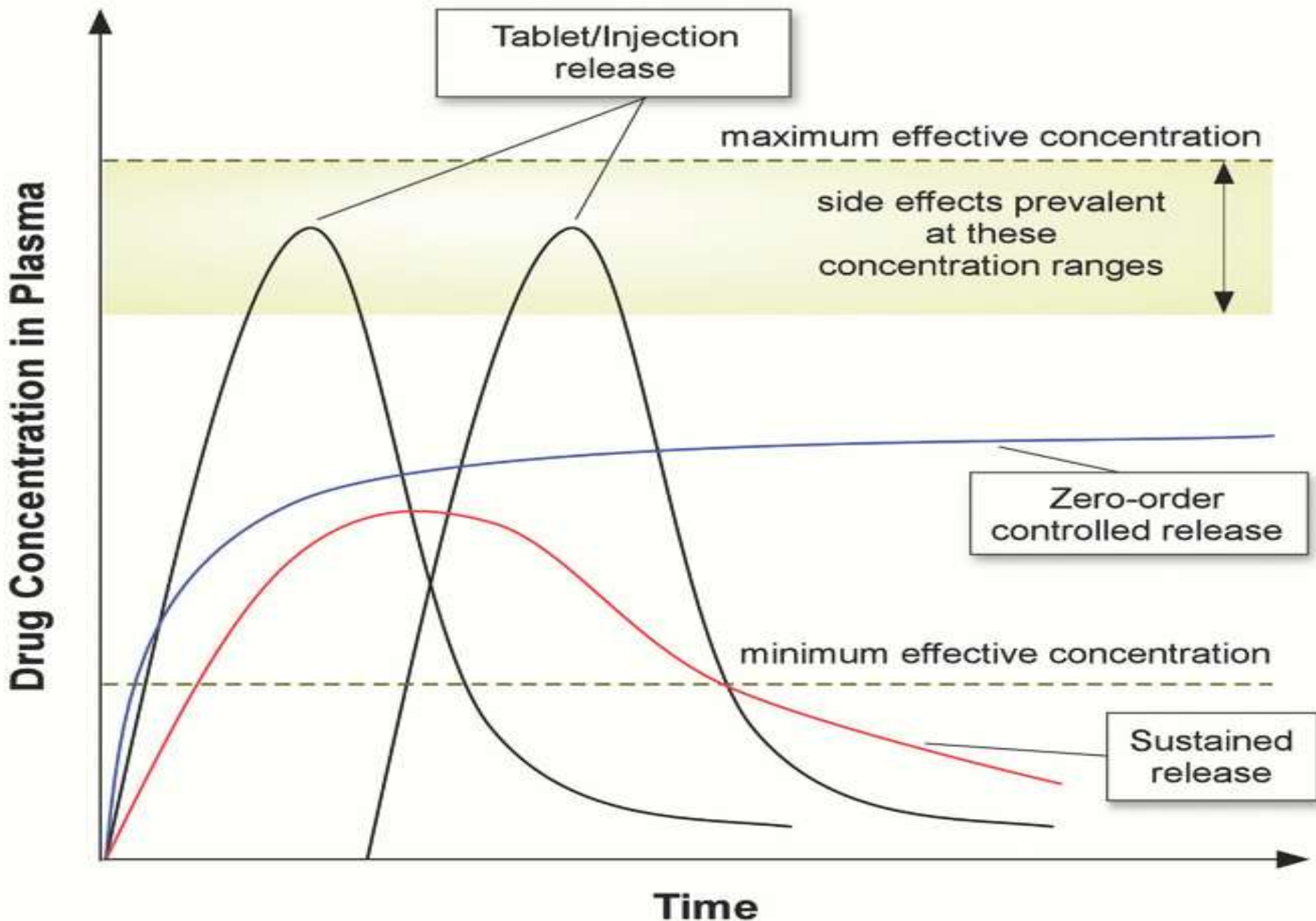
تعتمد التقنية بشكل أساسي على :

- تعديل ذوبان الدواء عن طريق التحكم في وصول السوائل الحيوية إلى الدواء من خلال استخدام تلبيس حاجزي.
- السيطرة على دفعات انتشار الدواء من الشكل الدوائي.
- التفاعل الكيميائي للدواء أو التفاعل بين الدواء أو الحاجز الصيدلاني مع السوائل الحيوية في الموقع المحدد.

# بعض الأشكال المتوفرة للجرعات المديدة عن طريق الفم:

- أقراص ملبسة، حثيرات أو كرات دقيقة
- نظام متعدد الأقراص
- دواء دقيق مغلف
- تضمين الدواء في مطرس يتآكل ببطء أو محب للماء.
- تضمين الدواء في مطرس حامل.
- تشكلات معقدة
- راتجات التبادل الأيوني
- المضخة التناضحية
- أقراص طافية







**THE END**