



جامعة إيتلا الخاصة
كلية الصيدلة
السنة الرابعة

التكنولوجيا الصيدلانية 2
المحاضرة السابعة والثامنة
طرق تحضير التحاميل
وسوائياتها

د. سامر قبّاع

التحاميل

❖ سوائيات التحاميل

❖ طريقة تحضير التحاميل

السواغات نصف الصناعية الحديثة

- عبارة عن مزائج لجليسيريدات مشبعة، لا تبدي المشاكل التي تبديها زبدة الكاكاو

- Adeps solidus: Witpsol, Massa estranium, Suppocire, Novata

	Melting range	Hydroxy number	Iodine number
Cocoa butter	31-34	0	34-38
Adeps solidus	33-37.5	5-30	3

سواغات الويتبسول

Witpsol H, W, S, E.

Witpsol H

تتكون من مواد دسمة قاسية تتصف باحتوائها على نسبة قليلة من أحاديّات الغليسيريد فهي ذات قرينة هيدروكسيل منخفضة. تصبح قاسية سهلة الكسر لدى التبريد الشديد. سرعة تصلبها تناسب التصنيع الآلي للتحاميل بطريقة الصهر الكريمي، تتمتع بفاصل انصهار ضيق من أشهر أنواعها:

Witepsol H12

سواغ ذو درجة انصهار منخفضة (32-33.5 م) ينصح به في تحضير تحاميل تحوي نسبة عالية من المساحيق و المواد المتبلورة القادرة على رفع نقطة انصهار الكتلة و زيادة زمن تميع التحاميل. كما أن نقطة انصهاره المنخفضة تناسب المواد الدوائية الحساسة تجاه الحرارة كالأميدوبيرين و الأمينوفيللين. وبسبب قرينة الهيدروكسيل المنخفضة فهو يناسب المواد الحساسة تجاه الحموضة كالأسبرين.

Witepsol H15

سواغ ذو استعمال عام يناسب تحضير التحاميل التي لا تتطلب احتياطات خاصة حيث يتمتع هذا السواغ بفواصل انصهار ضيق مما يسمح بتماسك سريع ضمن تجاويف القالب.

Witepsol H19

سواغ خاص يحوي استر لحمض دسم هيدروكسيلي و الذي بعد انصهاره داخل المستقيم يغطي غشاء المستقيم بطبقة رقيقة سهلة الالتصاق. يوصى باستعمال هذا السواغ في تحضير التحاميل المخصصة لمعالجة بعض الالتهابات الموضعية كالبواسير و التشققات الشرجية. كما يقي هذا السواغ غشاء المستقيم من التخرشات الناجمة عن بعض المواد الدوائية.

Witepsol W

تبدى هذه السواغات فاصل انصهار كبير و تتمتع بلزوجة جيدة ينصح بها لدى اضافة مواد فعالة طيارة و كذلك في التحضير الالى للتحاميل على المستوى الصناعي، تتمتع هذه السواغات بقرينة هيدروكسيل أكثر ارتفاعا من السابقة تتراوح ما بين 20-50.

Witepsol W 35

سواغ ذو لزوجة جيدة درجة تصلبه منخفضة (27-32 م) تبقى كتلته المصهورة طويلا بحالة لزجة مما يسمح بزمن كاف لادخال المواد الدوائية و لمجانستها بعناية. ينصح باستعمال هذا السواغ في التحضيرات المعقدة التي تتطلب زمنا طويلا نسبيا و التي لا تتطلب تصلبا سريعا كما يمكن استخدام هذا السواغ في التحضيرات الصناعية و يمكن تسريع تصلب تحاميل هذا السواغ باستخدام المبردات دون خشية حدوث التشقق أو التصدع.

Witepsol S

تتمتع هذه السواغات بلزوجة عالية في درجة حرارة الصب المنخفضة، تحوي عوامل فعالة سطحية تسمح ببعثرة جيدة للمواد الفعالة الحاوية عليها و تسمح بتوزيع جيد للسواغ على أغشية المستقيم و المهبل. ذات قرينة هيدروكسيل مرتفعة جدا (50-70) ينصح باستعمال هذه السواغات في التحضيرات الكبيرة و في تحضير التحاميل الحاوية على المواد الدوائية الثقيلة المعقدة سهلة الترسيب.

Witepsol S₅₅

سواغ يسمح بإضافة المواد الدوائية في درجات حرارة منخفضة تماماً قبل تصلب السواغ وذلك لحمايتها من تأثير درجات الحرارة المرتفعة. يتصلب هذا السواغ في درجة الحرارة العادية. يستعمل في تحضير التحاميل الحاوية مواد دوائية ذات وزن نوعي مرتفع و الموجودة بتركيز عالية. إن قدرة البعثرة التي يتمتع بها داخل سوانل المستقيم تجعله جيد الاستعمال في تحضير التحاميل ذات الاستعمال الموضعي. إن تبريد هذا السواغ في المبردات يمكن أن يحدث تشققات و تصدعات في تحاميلها. يناسب هذا السواغ أيضاً إضافة الخلاصات النباتية و السوانل اللزجة.

Witpsol S 58

يتمتع هذا السواغ بمواصفات سواغات الوتبسول S و بمواصفات سواغ ويتبسول H 19 ذاتها حيث يحوي مادة واقية لغشاء المستقيم من تخريشات بعض المواد الدوائية و ينصح باستعماله في التحاميل المضادة للبواسير و الالتهابات الموضعية و في التحاميل الحاوية مواد دوائية كثيفة و بمقادير عالية.

Witepsol E

تتمتع هذه السواغات بنقاط انصهار مرتفعة أعلى من درجة حرارة الانسان تتراوح عادة ما بين 37-44 م.
تستعمل هذه السواغات في حالة المواد الفعالة الخافضة لنقطة انصهار السواغ بسبب انحلاليتها في الدسم. أو تستعمل لرفع نقطة انصهار السواغات ذات نقاط الانصهار المنخفضة.
تتمتع هذه السواغات بقرينة هيدروكسيل منخفضة
(15). تستعمل لتحضير التحاميل المعدة للبلدان الحارة.

Massa Estranium

هي سواغات شبيهة لحد ما بسواغات الويتبسول حيث تبدي كثيرا من التشابه فيما بينها و تتكون هذه السواغات من أحاديات الغليسيريدات و ثنائيتها و ثلاثيتها لحموض دسمة مشبعة تتراوح ما بين C12-C18 و المضاف اليها كمية من أحاديات غليسيريدات الحموض الدسمة المشبعة كعوامل استحلابية م/ز.

سواغات ذات قدرة استحلابية عالية

ان السواغات المدروسة سابقا يتكون معظمها من ثلاثيات الغليسيريدي و لا يمكنها امتصاص الا كمية قليلة من الماء أو من المحاليل الدوائية المائية و لزيادة قدرتها على امتصاص الماء و لتحسين استحلابها ضمن سوائل المستقيم لغايات علاجية يمكن ان تضاف اليها عوامل استحلابية مختلفة من أهمها:

1- عوامل استحلابية نمط ز/م:

تفيد في استحلاب السواغ الدسم ضمن سوائل المستقيم لتسريع تماس المادة الدوائية مع سوائل المستقيم و بالتالي لتسريع الامتصاص و لزيادة كمية المادة الدوائية الممتصة.

أهمها: الليستين، ستيرات التري إيتانول أمين، ستيرات الصوديوم، لوريل سلفات الصوديوم، توين 60.

2- عوامل استحلابية نمط م/ز:

تضاف لرفع قدرة السواغ الدسم على امتصاص الماء أو المحاليل المائية للمواد الدوائية:

أهمها: اللانولين، الكوليسترول، الغول السيتيلي، مونو ستيرات الغليسيرول، مونو أوليات الغليسيرول.

تحضير التهاميل

- يمكن تحضير التهاميل وفق احدى الطريقتين التاليتين:
- 1- صهر السواغ ثم مجانسته مع المواد الفعالة ثم الصب في قوالب مناسبة و تسمى طريقة الصهر و الصب.
- 2- الضغط على البارد في تجاويف مكبس لمزيج المواد الفعالة مع مبشور السواغ الدسم و تسمى طريقة الضغط على البارد.
- 3- طريقة التحضير في الهاون

طريقة الصهر و الصب في قوالب

الطريقة الأكثر استخداما. تتضمن عدة مراحل:

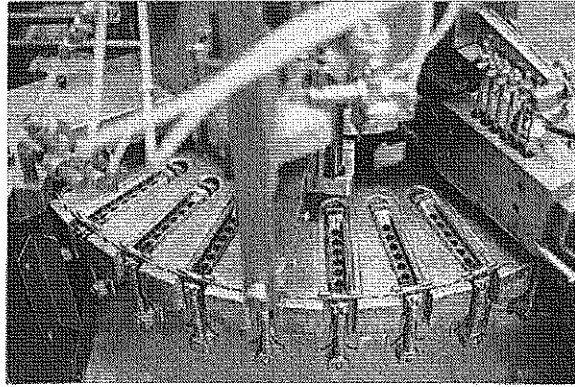
- صهر الأساس.
- ادخال الأدوية.
- صب المصهور في قوالب.
- تبريد الصهارة و تجميدها لتعطي التهاميل.
- ازالة التهاميل من القوالب.

ان تحضير التحاميل صناعيا يتم وفق مراحل تشبه المذكورة سابقا و لكن تتم جميع هذه المراحل بشكل أوتوماتيكي.

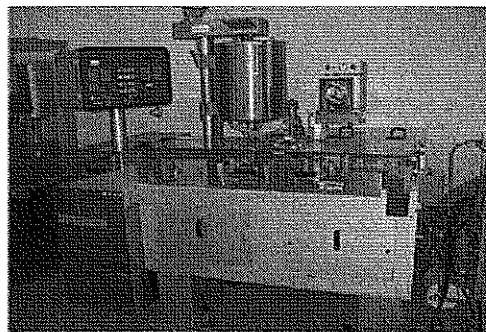
ان آلة التحاميل الدوارة ذات طاقة انتاجية 3500-6000 تحميلية في الساعة، تكون القوالب متوضعة شعاعيا على طاولة دوارة مبردة.

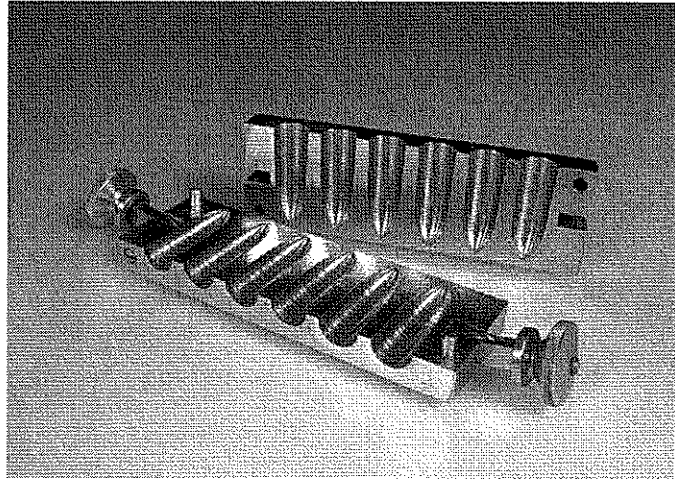
يتم ادخال مكونات التحاميل ضمن قمع التغذية حيث يتم مزجها و حفظها عند درجة حرارة ثابتة بشكل مستمر. يتم تزليق القالب بالأرذاذ أو بواسطة فرشاة و من ثم تملا مع زيادة بسيطة و بعد تصلب الكتلة في القوالب تتم إزالة الفائض من المادة ليعاد استخدامها. يتم ضبط التبريد بضبط سرعة دوران طاولة التبريد الدوارة. يتم بعد ذلك لفظ التحاميل بفتح القوالب و دفع التحاميل خارجا بواسطة قضبان فولاذية.

- ان السطح الداخلي للقوالب يجب أن يبقى نظيفا لمنع الاغلاق غير الصحيح خلال الانتاج حيث أن الاغلاق غير التام للقوالب يؤدي الى زيادة وزن التحاميل مع وجود آثار للقالب على سطحها. و لضمان منتج نهائي متجانس و ذي سطح ناعم يتم وضع نفائات للهواء ضمن الآلة حيث أنها تنظف القوالب من أي جسيمات ملتصقة بداخل القالب في نهاية كل دورة تصنيع.



خط تصنيع التهاميل





تزليق القوالب

يتم تزليق القوالب لتسهيل اخراج التحاميل بعد صبها بدون تشويه سطحها. يجب أن يكون المزلق ذي تركيب مختلف عن اساس التحاميل و الا فانه سيمتص و يفشل في تشكيل فيلم واقى بين التحميلة و المعدن لذلك فانه من أجل زبدة الكاكاو لا تتفع الزيوت و انما يمكن استخدام الصيغة التالية:

Soft soap 10 g.

Glycerol 10 mL.

Alcohol (90%) 50 mL.

هذا المزلق غير مناسب من أجل تحاميل الجيلاتين و الغليسرين و التي يمكن من أجلها استخدام الزيوت كزيت البارافين.

طريقة الضغط

و هي طريقة ثانية لتحضير التحاميل بادخال مزيج السواغ و المادة الدوائية اجباريا و تحت الضغط ضمن قوالب.
تمزج المواد الدوائية مع زبدة الكاكاو حتى الحصول على كتلة متجانسة ثم تدخل الكتلة الى خزان اسطوانة الكبس المزود بمقود.
نثبت في نهاية الاسطوانة قالباً من النحاس الحاوي ثقوباً لها بعد التحميلة المراد تحضيرها و شكلها. حينما تدخل الكتلة الى داخل الاسطوانة



- تكبس بانتظام بتدوير المقود حيث تقذف الكتلة داخل تجاويف القالب ثم تضغط بالصفيحة الصادمة مما يمنع خروج الكتلة من التجويف. حينما يطبق الضغط الكافي نرفع الصفيحة الصادمة و نستمر في تدوير المقود حيث أن كمية الكتلة المتبقية داخل الاسطوانة تدفع التحاميل المتشكلة التي تحمل في نهايتها المدببة خيطاً رفيعاً يفصل فيما بعد ثم تملأ الاسطوانة من جديد و نعيد عملية الكبس ثانية

مميزات طريقة الصهر و مساوئها:

- تناسب تحضير التهاميل الحاوية مواد دوائية: منحلة في الدسم، منحلة في الماء، غير منحلة.
- مظهر التهاميل الناتجة أفضل من تحاميل الضغط.
- يمكن أن تعطي ترسبات دوائية في حال عدم وجود خطة دقيقة للتحضير.
- ليست الأفضل في حال اضافة زيوت طيارة و مواد دوائية حساسة تجاه الحرارة.

مميزات طريقة الضغط و مساوئها:

- تناسب تحضير التهاميل الحاوية مواد دوائية حساسة للحرارة.
- لا تحدث ترسبات للمواد الدوائية.
- زمن تحضيرها أقل من زمن طريقة الصهر.
- في حال استعمال زبدة الكاكاو تجنبنا حالة تعدد الشكل.

مساوى طريقة الضغط:

- التحاميل الحاوية مواد دوائية زيتية أو خافضة لدرجة انصهار الكتلة تكون رخوة جدا.
- يخشى من خروج او انفصال الماء من التحاميل الحاوية عليه أثناء عملية الكبس.
- بعض السواغات غير مناسبة لهذه الطريقة.
- المزج على البارد لمبشور السواغ مع المواد الفعالة لا يعطي مزيجا متجانسا .
- تحاميل الضغط تحوي كمية من الهواء أكثر من التحاميل المحضرة بالصهر فهي أكثر عرضة للتزنخ أثناء الحفظ.

حساب عامل الازاحة

- لا بد من حساب كمية السواغ الواجب اضافتها الى جرعة المادة الدوائية لملا بشكل تام تجاوبف قالب التحاميل.
- عامل الازاحة هو عدد غرامات السواغ المزاحة بواسطة 1 غ من المادة الفعالة.
- مثال: عامل الازاحة للفينوباربيتال الصودي يساوي 0.62 و هذا يعني أن 1 غ من الفينوباربيتال تزيح 0.62 غ من زبدة الكاكاو.
- $M = F - (f \times S)$
- M الكمية الكلية للسواغ المتوجب استخدامها.
- F السعة الكلية لقالب التحاميل.
- F عامل ازاحة المادة الفعالة.
- S الكمية الكلية للمادة الفعالة
- ليكن لدينا 10 تحاميل تحوي كل منها 0.10 غ فينوباربيتال صودي ضمن قوالب حاوية
- 3 غ من زبدة الكاكاو
- $M = 30 - (0.62 \times 1) = 29.38 \text{ g}$

حساب عامل الازاحة

- $F = X - (y - p)/p$
- عامل الازاحة = وزن السواغ المزاح/وزن المادة الدوائية.
- P وزن المادة الدوائية في 12 تحميلية
- Y وزن التحاميل الكلي (مادة دوائية + سواغ).
- X وزن تحاميل السواغ فقط

الفحوص المطبقة على التحاميل

- المظهر: الرائحة، اللون، الشكل و حالة السطح.
- تجانس الوزن: 20 تحميلية، يسمح فقط لتحميلتين ان تبدي انحرافا عن المتوسط 5% .
- فحص تجانس المحتوى.
- فحص القساوة الميكانيكية.
- فحوص الانحلال أو الانصهار: تحديد نقطة الانصهار و سرعة تمييع التحميلة.
- تحرر الدواء من التحاميل.

تغليف و تخزين التهاميل

يتم تغليف التهاميل ضمن غلاف اسيتات السيللوز أو كلور البولي فنيل أو ضمن طبقة رقيقة معدنية و ذلك باستخدام آلات تغليف خاصة.

ان مادة أسيتات السيللوز تتنافر مع المواد الفينولية و لا تتأثر بسواغات التهاميل و هي نفوذ لبخار الماء لذا لا تناسب تغليف التهاميل المصنعة من الجيلاتين مع الغليسيرين بينما كلور البولي فنيل غير نفوذ لبخار الماء و أقل تأثراً بالمواد الفينولية و لكنه نفوذ للزيوت العطرية. ان مادة التغليف الأقل نفوذية هي معقد الألمنيوم مع البولي اتيلن.

باعتبار أن التهاميل حساسة للحرارة فيجب ان تخزن في أماكن باردة و لكن يجب ألا تجمد. يتم تخزين تحاميل زبدة الكاكاو بدرجة حرارة أقل من 30 م (من 2-8 م) ضمن براد أما تحاميل البولي اتيلن غليكول فتخزن في درجة حرارة الغرفة. تتأثر التهاميل كثيراً بالرطوبة حيث أن الرطوبة العالية تحولها الى شكل اسفنجي بينما الأوساط الجافة تؤدي الى فقدان الرطوبة من التهاميل مما يجعلها هشة سريعة الانكسار.

التنافرات الدوائية و الثباتية

يجب أن تكون المادة الفعالة متوافقة مع أساس التحميلة. هناك الكثير من المواد الفعالة التي تتنافر مع البولي اتيلن غليكول مثل البنزوكائين، السلفوناميد، الايكتامول، الأسبرين، حمض العفص. مركبات اخرى مثل الباربيتال الصودي حمض الصفصاف و الكافور تميل للتبلور و الانفصال عن أساس البولي اتيلن غليكول. ان المنتجات النهائية تعتبر جافة أو لا مائية و هكذا فأنها أشكال صيدلية ثابتة طالما تم حجبها عن الرطوبة و الحرارة. ان وصف دستور الادوية الأمريكي لثباتية التحاميل يتضمن ملاحظة التلين الزائد ووجود لطخ زيتية على غلاف التعبئة.