

المضغوطات compressed tablets

1-تمهيد :

المضغوطات أشكال صيدلانية صلبة تحوي مقداراً معيناً من المواد الفعالة في جرعات مجزأة ولها أشكال وأوزان مختلفة وتحضر بالضغط، وهذا ما يميزها عن الأقراص ، ويعود أصلها كشكل صيدلاني إلى الع الم الإنكليزي brockedon الذي حصل على أول براءة اختراع عام 1843 لتحسين صناعة الحبوب pills حيث حول المساحيق إلى حبيبات ثم ضغطها بين مكبسين آلة ضغط تتألف هذه الآلة بشكل رئيسي من حجرة ضغط موجودة ضمن قطعة معدنية يضغط فيها المسحوق بين مكبسين اسطوانيين أحدهما مثبت في قاعدة الحجرة على عمق ثابت و لآخر موجود أعلى الحجرة ومزود بمطرقة . استخدم هذه الفكرة بالبداية من أجل إنتاج مضغوطات بيكرينات البوتاسيوم .

وفي عام 1875 صنع جوزيف رمنغتون joseph remington في الولايات المتحدة الأمريكية أول آلة ضغط يدوية لتحضير المضغوطات مصنوعة من الحديد تعمل يدوياً لكن قمع تغذيتها يعمل آلياً ، وملكة المبدأ نفسه لآلات الضغط المتناوبة الحالية . غير أن استعمال المضغوطات لم يعمم بشكل واسع إلا في نهاية القرن الماضي . وكان قد ظهر هذا الشكل للمرة الأولى في دستور الأدوية الفرنسي عام 1937 . إن التطور المذهل الذي طرأ على آلات الضغط و التحثير الحالية يظهر أهمية هذا الشكل الصيدلاني في المعالجة، ويبدو لنا أنه يعتبر من أكثر الأشكال الصيدلانية استعمالاً لتناوله عن طريق الفم. هذا الطريق يعد أكثر سهولة وطبيعية من قبل المريض فهو بهذه الحالة لا يتطلب بالضرورة معالجات خاصة كمحاليل الحقن و التحاميل.

وزادت أهمية المضغوطات كشكل صيدلاني إذ تعد حالياً من أهم الأشكال الصيدلانية في معامل الأدوية وأكثرها تنوعاً من حيث طريق التناول وذلك للميزات المتعددة التي تتفرد بها عن باقي الأشكال الصيدلانية الأخرى . إضافة لذلك يقدم هذا الشكل ميزات اقتصادية كبيرة للصانع بسبب مردوده الإنتاجي العالي، ومن جهة أخرى فإن ثبات مكوناته، وجرعته الدقيقة تلبي غاية الفن الصيدلاني والهدف العلاجي.

2-تعريف المضغوطات :

يعرف دستور الأدوية الإنكليزي BP2000 المضغوطات بأنها أشكال صيدلانية صلبة تحوي على جرعة مجزأة من المواد الفعالة وتحضر بضغط حجوم متساوية من الأجزاء particles يتم تناولها administration عن طريق الفم ومنها ما يبلع بعد مضغه وتحطيمه بالأسنان تدعى مضغوطات المضغ chewable tablets وبعضها يذاب dissolved أو يبعثر dispersed في الماء قبل تناوله وبعضها يترك في الفم لتحرر موادها الفعالة ببطء (مضغوطات المص) lozenges . تتكون الأجزاء التي تضغط من مادة فعالة أو أكثر بوجود مواد مساعدة auxiliary substances أو بدونها مثل الممددات diluents المواد الرابطة binders والمواد المفككة disintegrating agents والمواد المشحمة lubricants (مانعات الالتصاق ومانعات الاحتكاك ومنظمات الانزلاق glidants) . و مواد تستطيع تغيير مواصفات تحرر المواد الفعالة وسلوكها في الأنبوب الهضمي، ويسمح بإضافة العوامل الملونة coloring

agents والعوامل المطعمة flavoring agents . عندما لا تتمتع المساحيق المعدة للضغط بالموصفات الفيزيائية المطلوبة والضرورية لإنتاج مضغوطات مقبولة تخضع المساحيق لعملية تحثير أولية لتمكنها من تجاوز عملية الضغط دون مشاكل .

3- الخواص الأساسية للمضغوطات Essential properties of tablets

إن الميزة الأساسية للمضغوطات كشكل صيدلاني هي أنها تقدم جرعة فريّة دقيقة من المادة أو المواد الفعالة لذلك يجب أن تحوي كل مضغوظة على مقدار محدد من المواد الفعالة ويجب أن يتم التأكد من ذلك عن طريق فحوص تجانس المحتوى Contonent uniformity tests . كذلك يجب أن تكون المضغوظات متجانسة الوزن والأبعاد وأن تتفكك في المعدة عندما يتم تناولها كاملة عن طريق الفم Covention tablets وأن تتمتع بمقاومة ميكانيكية كافية كي تقاوم عمليات التلبيس والتعبئة والنقل .

ويجب أن تكون هذه المضغوظات قادرة على التفكك بسرعة عندما تؤخذ كدواء كي تحرر المادة الفعالة بسرعة وأن هذا التفكك يضمن انفجار المضغوظة إلى أجزاء مبعثرة في السائل الهضمي وذلك بعد دخول هذا السائل المائي إلى البنية المسامية الناعمة للمضغوظة .

والخاصية الأهم من ذلك هي سرعة ذوبان Dissolution rate المواد الفعالة لأن الأدوية لا يمكنهم أن تمتص من قبل العضوية وهي بالحالة الصلبة ولا يمكن أن تؤثر إلا بعد امتصاصها . لذا يجب أن تتحلل المادة الفعالة أولاً في العصارة المعدية المعوية قبل أن يحدث الامتصاص وهكذا فإن انحلال المادة الفعالة من المضغوظة وانتقالها إلى السوائل المائية يعد خاصة مهمة جداً لجميع الأشكال الصيدلانية الصلبة , وأيضاً يجب أن تكون المضغوظات ثابتة تجاه العوامل الخارجية الهواء والضوء والرطوبة والحرارة الجوية خلال فترة الحفظ على الرف .

4- الميزات التي تبديها المضغوظات كشكل صيدلاني Advantages of compressed tablets

إن الأهمية البالغة لهذا الشكل تنبع من الميزات المختلفة التي يتمتع بها والتي يمكن إجمالها في النقاط التالية:
- يمكن أن نتناول أكبر كمية من الدواء بأصغر حجم ممكن وهذا ما يسهل تناول الجرعة الفردية من قبل المريض كما ينعكس ذلك إيجاباً على الكلفة وبخاصة أثناء النقل والخزن.

- تسهل المضغوظات تناول الأدوية من قبل المريض بتقنيع رائحة المادة الفعالة وطعمها غير المقبولين عند تلبيسها.

- تسمح طرق التحضير الصناعية المتطورة حالياً بالحصول على جرعات ف رديّة متجانسة المحتوى من المادة الفعالة بشكل كبير .

- المواد الفعالة الموجودة في المضغوظات أكثر ثباتاً من محاليل هذه المواد في الأشكال السائلة لأنها جافة .

- إن تحضير المضغوظات على المستوى الصناعي بإنتاجية عالية وبدقة كبيرة يؤدي لقلّة كلفة إنتاجها ومزاحمتها للأشكال لأخرى تجارياً.

- يمكن أن تحوي المضغوظات مواد فعالة غير ذوابة في الماء، كما يمكن تحسين طعم المضغوظات عند احتوائها على مواد فعالة غير مستساغة الطعم باستعمال محليات ومطعمات مناسبة.

-يمكن تلييسها تلبيساً سكرياً من أجل تحسين مظهرها وتقبل المريض لها أو تلييسها بطبقة رقيقة بأحد الـ polymer المولدة للأفلام بقصد حماية المادة الفعالة تجاه العوامل الخارجية (رطوبة، أكسجين، نور) أو تقنيع الرائحة والطعم للمادة الفعالة غير المقبولين من قبل المريض أو بقصد الحصول على تأثير موضعي بذوبانها في جزء معين من الأنبوب الهضمي أو تحرير مبرمج للمادة الفعالة أو تأثير مؤخر أو متكرر لها.

5-المساوي التي تبديها المضغوطات كشكل صيدلاني:

إن الميزات المتعددة التي يتمتع بها هذا الشكل الصيدلاني تكون مصحوبة أحياناً ببعض المساوي التالية:
-تسمح المضغوطات بإدخال مواد خاملة بالإضافة إلى المادة الفعالة (السواغات) والتي يمكن أن يكون لها تأثيراً ضاراً أحياناً، فمثلاً فإن استعمال كمية زائدة من الصمغ العربي في تحضير المضغوطات يؤدي إلى إعاقة الحركة الحوية للأمعاء، ويمكن التخلص من هذه المشكلة بالاختيار الحكيم للسواغات والمواد المساعدة المستعملة.

-لبعض المواد الفعالة تأثيراً مخرشاً أو مهيجاً للمعدة بعد تفكك المضغوطات الحاوية عليها مثل كلور البوتاسيوم، أسبيرين، لذلك يطلب من المضغوطات الحاوية على هذه المواد الفعالة سرعة التحرر لتلافي هذا التأثير غير المرغوب .

-لا نستطيع تحضير مضغوطات تحوي زيوتاً طيارة أو خلاصات بدون انتباه خاص أو طريقة معينة للتغلب على وجود هذه السوائل ضمن صيغة المضغوطات ولا يمكن تحضير مضغوطات تحوي كمية مرتفعة من هذه السوائل.

صعوبة بلع المضغوطات لدى بعض النساء والأطفال قد حد من استعمال هذا الشكل لدى هؤلاء .
-إن وضع صيغة المضغوطات حساس جداً ويتطلب خبرة كبيرة لكي يتم تفكيك المضغوظة وتحرر كامل المادة الفعالة منها ضمن الأنبوب الهضمي خلال مرورها به وإلا ستخرج المضغوظة من الجسم مع الفضلات كما دخلت، دون حدوث تأثيرها المنتظر .

على الرغم من هذه المساوي المذكورة تبقى المضغوطات من أكثر الأشكال الصيدلانية انتشاراً في وقتنا الحاضر لتحضير كثير من المركبات الدوائية ويزداد انتشارها على حساب مجموعة المساحيق والأمزجة والحقنات والحبوب بسبب المزايا المذكورة وخاصة تحضيرها بشكل آلي ونظيف وإنتاجية عالية ودقة جرعة فردية متناهية . من أجل تحضير مضغوطات تتمتع بالمواصفات الدستورية المطلوبة نجد أن دراسة بحث المضغوطات يجب أن يتضمن دراسة النقاط الأساسية التالية :

1-صياغة المضغوطات.

2-تحضير المضغوطات.

3-آلات الضغط .

4-الأنواع المختلفة للمضغوطات.

5-المراقبات التكنولوجية للمضغوطات وضمان جودتها .

6 - صياغة المضغوطات formulation of compressed tablets

إن مبدأ تحضير المضغوطات سهل جداً ولكن تحقيق هذا المبدأ صعب نسبياً كما نرى، إذ لا يكفي وضع كمية محددة من المسحوق المراد ضغطه ضمن قالب آلة الضغط ثم تعريضه لضغط المكابس، لكن من أجل الحصول على مضغوطات مقبولة من قبل دساتير الأدوية العالمية يجب أن يتمتع المسحوق أو الحثيرات المراد ضغطها بعدد من المواصفات الفيزيائية والميكانيكية الخاصة .

6-1 المواصفات الأساسية للمسحوق أو للحثيرات المعدة للضغط:

- أ - ابعاد أجزاء محددة وانسيابية جيدة لكي تؤمن جريان مناسب للمزيج المعد للضغط في قمع التغذية وتعبئة محددة ومنتظمة وسريعة لحجرة الضغط.
- ب-جرعة متماثلة من المادة الفعالة في كل مضغطة.
- ج-كما يطلب من هذه المساحيق أو الحثيرات قابلية للإنضغاط لتنتج تحت تأثير الضغط مضغوطات مقاومة للعوامل الفيزيائية التي ستعرض إليها بعد صناعتها.
- د-كما يطلب من الحثيرات عدم الالتصاق بحجرة الضغط أو بمكابس آلة الضغط أثناء ضغطها وأن لا تبدي المضغوطات المشكلة مقاومة مرتفعة أثناء لفظها من حجر الضغط.
- هـ-أن تتفكك المضغطة الناتجة ضمن الأنبوب الهضمي أثناء مرورها به وتحرر كامل محتواها من المواد الفعالة .
- و-توافر الإمكانيات لصنعها بمعدات ذات سرعة إنتاجية عالية.

وبالفعل هناك عدد قليل من المواد الفعالة التي تتمتع بهذه المواصفات وتضغط بشكل مباشر بآلة الضغط وتعطي نتائج جيدة (كلور الصوديوم برمنغنات البوتاسيوم ..) . لكن في معظم الأوقات تحتاج المواد الدوائية المراد ضغطها لمعالجات متعددة مثل الطحن والنخل والتجفيف والمزج والتحثير، وصياغة حكيمة بإضافة سواغات excipients مختلفة من ممددات وعوامل رابطة ومزلاقات ومواد مفككة ومصاصات، وهذا مبدئياً ناتج عن كون معظم المواد الفعالة ضعيفات التماسك أثناء الضغط وغير قابلة للانزلاق في آلة الضغط .

6-2 مكونات المضغوطات tablet ingredients:

تحتوي المضغوطات بالإضافة إلى المواد الفعالة العديد من المواد الخاملة والتي تدعى السواغات excipients. تصنف هذه السواغات بعدة مجموعات تحمل كل مجموعة إلى المادة الفعالة المراد ضغطها المواصفات التي تنقصها ويشترط بهذه السواغات المضافة أن تحقق الشروط العامة المطلوبة من سائر السواغات المستخدمة في تحضير الأشكال الصيدلانية المختلفة والتي يمكن إيجازها بما يلي :

عدم السمية ، عدم التأثير الفيزيولوجي ، عدم التناثر مع مكونات المضغطة المختلفة ، عدم التداخل أثناء معايرة المادة الفعالة ، أن لا تخفف من تأثير المادة الفعالة أو تسرع من تحللها. ويمكن تصنيف هذه السواغات بحسب الدور الذي تلعبه في المضغوطات النهائية :

6-2-1 الممددات diluents:

تلعب الممددات دور المالى أو الحشو عندما تكون المادة الفعالة غير كافية لصنع المضغوطات بقياس مناسب لذلك تضاف هذه المواد لإيصال المضغطة إلى الحجم والوزن المناسبين (ديكساميتازون 0.75. مع) وهذا الاختيار متوقف على مواصفات المادة الفعالة المعدة للضغط وعلى المواصفات المطلوبة من السواغ الممدد .

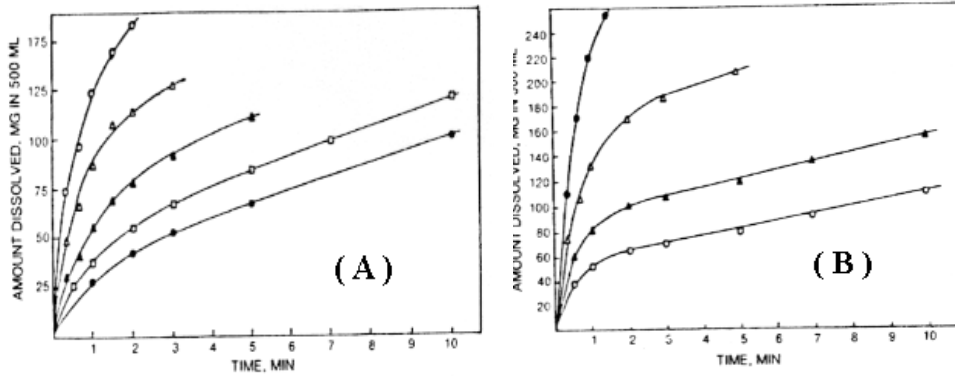
نجد في هذه المجموعة من السواغات: - اللاكتوز - نشاء بطاطا أو ذرة أو قمح - أملاحاً معدنية مختلفة مثل كربونات الكالسيوم، فوسفات الكالسيوم ، ثاني فحمات الصوديوم، كلور الصوديوم - سكاكر مختلفة غير اللاكتوز بسبب وظيفته الأدهيدية المتنافرة مع بعض المكونات وإرجاعها (امينات، زرنخ) مثل السوربيتول، مانيتول، سكروز ، غلوكوز . إن وجود ممددات جيدة الطعم مثل المانيتول والسوربيتول في صيغة المضغوطات بكمية كافية تكسب المضغوطات الناتجة خواص طعم مقبول بشكل جيد مما يسمح بمضغها ثم بلعها دون أن تترك أي مذاق غير مرغوب فيه بعد ذلك في الفم ، يجب أن يتم اختيار الممددات بعناية فائقة لأنها يمكن أن تلعب في بعض الأحيان دوراً سلبياً على المضغوطات :

-استعمال الأملاح القلوية كثاني فحمات الصوديوم مع الأسبرين التي إلى أمأته وتحرير حمض الصفصاف
-استعمال أملاح الكالسيوم كممددات في الصادات واسعة الطيف (نتراسكلين) يؤدي إلى اعاقه امتصاص هذا الداء من الأنبوب الهضمي .

-تستبعد المواد المحترقة مثل البانتونايت والكاؤلان في صنع المضغوطات المستعملة سريراً بجرعات صغيرة مثل الغلوكيزات المقوية للقلب والقلويدات والاستروجينات الصناعية لأن هذه المواد الفعالة يمكن أن تمتز adsorbed إلى حد كبير مما يمكن أن يلغي توافرها الحيوي.

_مشاركة الأسس الأمينية مع اللاكتوز أو الأملاح الامينية مع اللاكتوز بوجود مزلق قلوي يؤدي إلى تغيير في لون المضغوطات مع الزمن.

إن أبعاد أجزاء المواد الفعالة المستخدمة في تحضير الحثيرات تؤثر بشكل ملحوظ على سرعة تحرر المواد الفعالة من المضغوطات كما يظهر الخط البياني أن كمية الفيناستين المنحلة تزداد بنقصان حجم أجزاء المادة الفعالة المستخدمة في تحضير المضغوطات ويعزى ذلك إلى زيادة مساحة سطح بلورات الفيناسيتين المعرضة للذوبان بعد تفكك المضغوطات ونجد التأثير نفسه لأبعاد أجزاء الفينوباربيتال على سرعة ذوبانه من المضغوطات (الخط البياني).



Effect of particle size on the dissolution rate of drugs from solid dosage forms.

(A) Key: (Phenacetin) ○ particle size: 0.11-0.15 mm; △ particle size: 0.15-0.21 mm; ▲ particle size: 0.21-0.30 mm; □ particle size: 0.30-0.50 mm; ● particle size: 0.50-0.71 mm. (B) Key: Phenobarbital ● particle size: 0.07-0.15 mm; △ particle size: 0.15-0.25 mm; ▲ particle size: 0.25-0.42 mm; ○ particle size: 0.42-0.71 mm.

الشكل تأثير أبعاد الأجزاء على سرعة ذوبان المضغوطات

6-2-2 العوامل الرابطة binders:

يتلخص دور العوامل الرابطة بربط جزيئات المسحوق بين بعضها بعضاً الذي لا يمكن أن يتحقق تحت تأثير الضغط وحده ولهذه المواد تأثير آخر هو خفض قوة الضغط اللازمة للحصول على مضغوطات ، زيادة مقاومة المضغوطات الميكانيكية حتى تصل سليمة إلى المستهلك . ويمكن أن تستعمل هذه المواد بالحالة الجافة (ضغط مباشر). لكن غالباً ما تستعمل على شكل محاليل مائية أو غولية نظراً لتوزيعها ضمن الكتلة بشكل متجانس وتأديتها عملية الربط بمرود أفضل من الحالة الجافة.

العوامل الرابطة الجافة : يمكن أن تضاف هذه السواغات مباشرة إلى المساحيق المعدة للضغط أثناء استعمال تقنية الضغط المباشر إذ تمتاز بقوة ربط كبيرة تمكنها من تحسين الخواص الميكانيكية للمضغوطات الناتجة عند استعمال تقنية الضغط المباشر نذكر من هذه المواد :

مشتقات الأفيسل Avicel : وهي عبارة عن سلولوز دقيق التبلور (بلورات مجهرية) لهذه المواد ميزات عدة فهي بالإضافة لكونها عوامل رابطة قوية فانها تساهم في خفض زمن تفكك المضغوطات الناتجة لأنها تمتص الماء عند تماسها معه فيزداد حجمها و تنتج ضمن بنية المضغوطة وتحطمها . نجد بالأسواق من هذه المجموعة عدة أنواع :

الأفيسل Avicel PH 101, الأفيسل Avicel PH 102..... حثيرات ذات خواص انسيابية جيدة أبعاد أجزاءه مختلفة ويستعمل بالضغط المباشر ، ويمكن استعماله في تقنية التحثير الرطب وعندها يفضل قسم الكمية المضافة إلى جزئين قسم يضاف أثناء التحثير الرطب والقسم الآخر يضاف أثناء عملي ة تغفير الحثيرات مع المفككات والمزلاقات .

العوامل الوابطة المائية : لعابية الصمغ العربي بنسبة 10%-30% ولعابية صمغ الكثيرة بنسبة 1%-3%، لكن صمغ الكثيرة يعطي مضغوطات قاسية مما يفضل استعماله في تحضير مضغوطات المص. ويجب الحذر من تأثير الصمغ العربي المؤكسد لبعض المواد الفعالة بسبب احتوائه على خميرة الأوكسيداز والبيروكسيداز . محلول جيلاتين الهائي بنسبة 5%-15% ، للجيلاتين قدرة رابطة جيدة ويضاف ساخناً إلى الكتلة المحترمة منعاً لتجمده عند التبريد مما يمنع الحصول على توزيعه المتجانس أثناء التحثير . ونميز نوعين للجيلاتين التجاري : الجيلاتين آ الحامضي والجيلاتين ب القلوي ، الجيلاتين آ ذات تفاعل حامض يتتافر مع عدد من المواد الفعالة ذات الشحنة السالبة كالصمغ العربي ولألجينات والبكتين والبنتونايت كما يمكن أن يشكل مع عدد من المواد الفعالة ذات الشحنة السالبة مركبات قليلة الانحلال مما يجعل امتصاصه صعباً من قبل المعدة أو الأقسام العليا من الأمعاء .

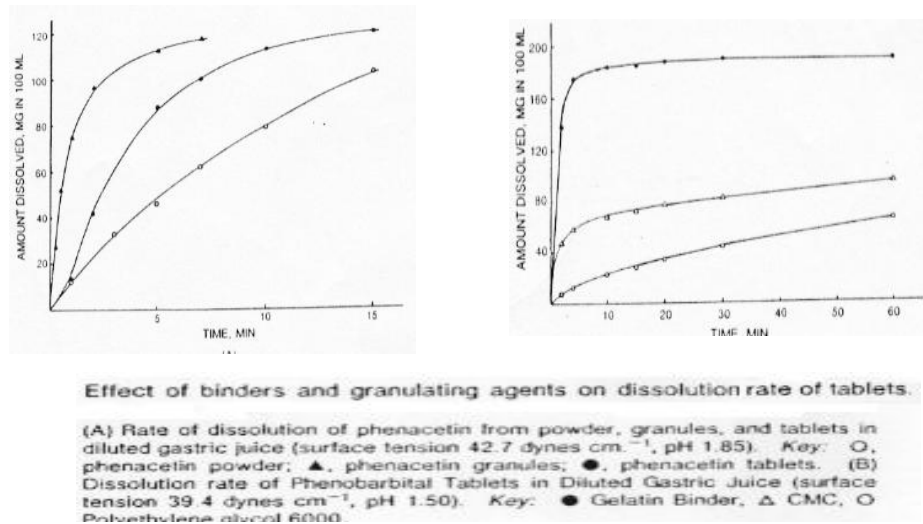
أما محاليل الجيلاتين ب القلوية فهي على العكس تتتافر مع المواد ذات الشحنة الموجبة كالأسس الأزوتية العضوية وأملاح الأمونيوم الرباعي وأملاح المعادن ثلاثية القيمة الاتحادية. تستعمل هلامة النشاء بتركيز بين 5%-20%، والمحاليل السكرية (سكاروز، غلوكوز، سوربيتول) بتركيز مختلفة.

ويمكن أن نستعمل الماء أو الكحول أحياناً لربط بعض المساحيق التي تذوب جزئياً بهذه السوائل.

العوامل الرابطة التي تذاب في المذيبات العضوية :

تذيب العوامل الرابطة في المذيبات العضوية عندما تتخرب مكونات الصيغة بوجود الماء المستخدم في تحضير المحاليل الرابطة ، من هذه العوامل نذكر المشتقات السلولوزية (متيل سلولوز ، كاربوكسي متيل سلولوز ، هيدروكسي بروبيل متيل سلولوز) ، مشتقات البولي إيثيلين غلو كول PVP, PEG6000, PEG 4000 ويمكن استعمال هذه المواد بشكلها الجاف أيضاً أو على شكل محاليل مائية عندما لا تتنافر مكونات الصيغة مع الماء).

يجب أن نذكر بأن اختيار العامل الرابط وكميته يجب أن تجرى بشكل دقيق وحذر وبحكمة لتأثيره في زمن التفكك للمضغوطات وبالتالي في سرعة تحرر المادة الفعالة وعلى توافرها الحيوي وامتصاصها بالجسم .
فنوع العامل الرابط وكميته المستخدمة في تحضير الحثريات يؤثران بشكل واضح على سرعة ذوبان المادة الفعالة من المضغوطات المحضرة من هذه الحثريات كما يطر الخط البياني ، إذ نجد أن سرعة تحرر الفيناستين من المضغوطات المحضرة باستعمال الجيلاتين كعامل رابط تزيد بالمقارنة مع سرعة تحرره من المضغوطات المحضرة ب PEG 6000 أو CMC .



الشكل يبين تأثير العوامل الرابطة على سرعة ذوبان المضغوطات

3-2-6- المزلاقات lubricants

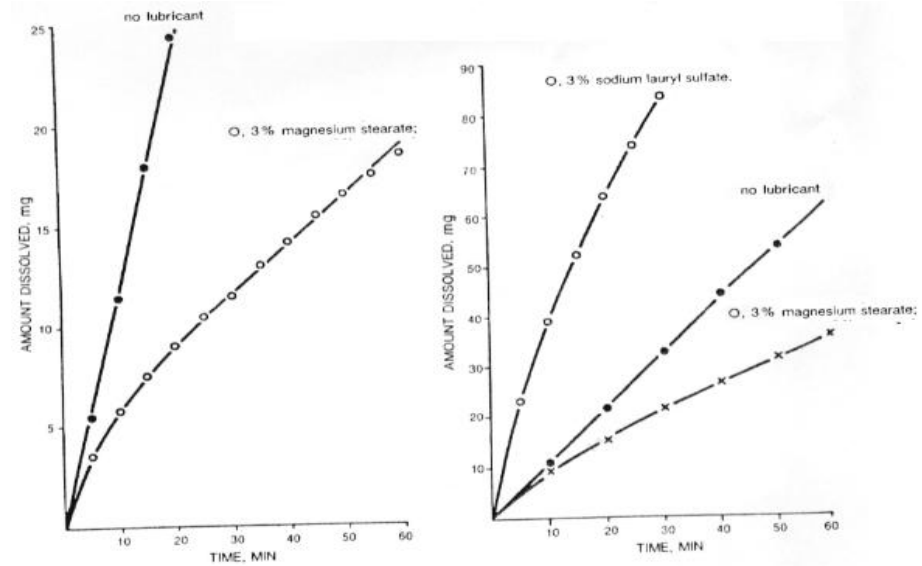
تضاف المزلاقات بنسبة تتراوح بين 0.5%-2% من وزن الحثريات أو المساحيق المراد ضغطها قبل الضغط مباشرة على شكل مساحيق ناعمة جداً والتي ستوزع على سطح الحثريات وتلبسها، وتلعب هذه المزلاقات المضافة دوراً ثلاثياً ضمن عملية الضغط :

أ- تحسين انزلاق الحثريات وهذا بدوره يؤدي الى انتظام تعبئة حجر الضغط وبالتالي يؤمن الحصول على مضغوطات متجانسة الوزن.

ب- خفض التصاق الحثريات بالمكابس وعلى جدران حجر الضغط مما يكسب المضغوظة مظهراً ناعماً ولما عاً.

ج- خفض الاحتكاك بين الحثريات وهذا يؤدي لانتظام نقل القوة ضمن الحثريات أثناء عملية الضغط كما يؤدي لخفض قوة الاحتكاك بين المضغوطات وجدار حجرة الضغط أثناء لفظ المضغوطات وهذا يقلل من استهلاك الآلة.

للمزلق تأثير مضعف لعملية الربط بين الحثيرات أثناء عملية الضغط ويزيد زمن تفكك المضغوطات الناتجة لأن المزلاقات غالباً كارهة للماء لذلك يجب الحذر أثناء اختيارها وتحديد كميتها وزمن مزجها مع الحثيرات. وكعوامل محسنة للانزلاق يمكن أن نذكر : التلك، النشاء الأيروزيل . وكعوامل مضادة للالتصاق ومضادة للاحتكاك يمكن أن نذكر:شمعات المغنيزيوم وشمعات الكلسيوم وشمعات الزنك لكنها تتنافر مع بعض المواد الفعالة كالأسبرين وذلك بسبب تفاعلها القلوي لذلك نستعمل حمض الشمع وبعض الزيوت كزيت البارافين بنسبة 0,1-1% لكن هنا يجب الحذر من البقع الزيتية التي يمكن أن تظهر على سطح المضغوطات (عند استعمال الزيوت) وزيادة زمن تفكك المضغوطات بشكل كبير. وكمزلاقات ذوابة يمكن أن نستعمل مركبات PEG ذات الوزن الجزيئي المرتفع، ولوريل سلفات الصوديوم، وبزوات الصوديوم. إن العوامل المزلفة المضافة للحثيرات تؤثر بشكل واضح على سرعة تحرر المواد الفعالة سواء من الحثيرات أو من المضغوطات كما يظهر الخط البياني وهذا التأثير يتعلق بطبيعة العامل المزلق المحب للماء أو الكاره للماء كما يظهر الخط البياني موضعاً التأثير الإيجابي للمزلق المحب للماء SLS على الذوبان والتأثير السلبي للمزلق الكاره للماء كشمعات المغنيزيوم .



Effect of lubricant on dissolution rate of salicylic acid contained in compressed tablets

الشكل يبين تأثير المزلاقات على سرعة ذوبان المضغوطات

4-2-6 العوامل المفككة disintegrating agents

يتلخص دور هذه المواد الأساسية بتسريع تفكك المضغوطات، أي تسريع عملية تبعثر المادة الفعالة ضمن الماء أو في سائل الأنبوب الهضمي والتي تسرع عملية وضع المادة الفعالة تحت تصرف الجسم بشكل محلول جاهز للامتصاص.

ونميز من هذه المواد:

- مواد ذات ذوبان في الماء أسرع من ذوبان المادة الفعالة، تستعمل هذه الطريقة عندما تكون المادة الفعالة قليلة الذوبان في الماء.

- مواد تنتج عند تماسها مع الماء وتسهل دخول الماء في أعماق المضغوطة وتؤدي إلى تفجيرها بسبب زيادة الضغط ما بين الحثريات الناتج عن حجم هذه المواد المنتجة مثل النشاء starch الجاف، مسحوق السلولوز ذو التبلور الدقيق cellulose micro crystallin (أفيسل) و CMC، حمض الألجيني cros alginic acid , carmillose sodium , starch pregelatinized , cros povidon تضاف هذه المواد بنسب تتراوح بين 2%-10% مع المزلقات في الطور الخارجي كما يمكن أن يضاف جزء منها أثناء التحثير الرطب مع العجينة الأولية لتقوم بتفتيت الحثريات وتحويلها إلى المساحيق المكونة لهذه الحثريات وتسرع عملية ذوبان المادة الفعالة وتحررها.

كما يظهر الخط البياني تأثير نسبة النشاء المستعمل على سرعة تحرر حمض الصفصاف، كما نجد أن زيادة نسبة المفكك في صيغة المضغوطات تزيد من سرعة ذوبان المادة الفعالة على السواء من الحثريات والمضغوطات .

- إن إضافة مزيج فوار للمضغوطة يولد CO2 أثناء تماسها مع الماء، كما يمكن أن يحدث الفوران بالمعدة أيضاً عند احتواء المضغوطات على كربونات أو ثاني كربونات الصوديوم أو البوتاسيوم، أو كربونات الكالسيوم أو المغنيزيوم وذلك بسبب تفاعل هؤلاء القلويات مع حمض كلور الماء المعدي وانطلاق غاز CO2

5-2-6 العوامل الملونة coloring agents :

تضاف الملونات من أجل تحسين الشكل النهائي للمضغوطات وإكسابها منظرًا جميلاً أو من أجل تمييز المضغوطات المتشابهة مع بعضها بعضاً و الحاوية مواد فعالة مختلفة أو مضغوطات المادة الفعالة نفسها والحاوية تراكيز مختلفة من هذه المادة الفعالة، وذلك منعاً للالتباس والخطأ . تضاف هذه المواد على شكل محاليل (مع المحلول الرابط) لتأمين عملية تلوين متجانسة، وإذا كان الملون غير ذواب يمكن إضافته إلى باقي مزيج المساحيق. ويجب أن لا ننسى أن هذه المواد تعيق معايرة المادة الفعالة بالمنتج النهائي ولها تأثير سمي في بعض الأحيان ويمكن أن تكسب المضغوطات الناتجة لوناً غير متجانس بسبب هجرة الملون أثناء التجفيف وتوزيعه المتقطع في الحثريات، إن هجرة الملون يمكن تجنبها بالتجفيف البطيء للحثريات أو التجفيف تحت ضغط منخفض. لقد أثبتت الالفة ما بين العديد من الملونات الدستورية وبين النشا الطبيعي، تساعد هذه الالفة في منع الملون من الهجرة وهناك إضافات أخرى تبدي تأثير كبح للهجرة الملونات هي : صمغ الكثيراء 1% tragacanth والصمغ العربي acacia 3% والتالك 7%

6-2-6 العوامل المنكهة flavoring agents والعوامل المحلية sweetening agents :

يمكن إضافة طعوم فواكه على شكل مساحيق microcapsules أو على شكل زيوت عطرية مدمصة على مواد خاصة لتتكيه طعم المضغوطات ومحليات صناعية كالسكرين أو الأسبارتام وهذه الإضافات غرضها أن تمنح المضغوطات المحضرة طعم جيد يؤازر الطعم الحلو الناتج عن وجود المانيتول أو السوربيتول أو السكروز في مضغوطات المضغ ومضغوطات المص وستعالج بالتفصيل هذه الإضافات في بحث المضغوطات الفوارة .

7-2-6 المواد الماصة أو القابلة للادمصاص adsorbents :

تستعمل هذه المواد لتحضير مضغوطات حاوية مواد طيارة أو بعض الخلاصات السائلة أو محاليل بعض الفيتامينات والهرمونات، حيث نستعمل مواد لها قدرة ادمصاص أو امتصاص السوائل الزيتية كالكاؤلان

والبانثونيت وفوسفات الكالسيوم وكربونات الكلسيوم . إن اختيار السواغ ونسبة استعماله تحتاج إلى عدد من التجارب ولكل نسبة مختارة يجب دراسة تأثير هذا السواغ ونسبته في مواصفات المضغوطات الناتجة من قساوة وهشاشة وزمن تفتت .

6-2-8 عوامل مبللة wetting agent :

تضاف هذه المواد عندما تكون المواد الفعالة كارة للماء وقليلة الذوبان به حيث نضيف عوامل فعالة في السطح ولكن يجب أن نذكر أن هذه المواد المضافة تؤدي لصعوبة معايرة المواد الفعالة في المنتج النهائي من هذه المواد المضافة للمضغوطات ذات الاستعمال الخارجي صوديوم لوريل سلفات SLS، أما التوين 80 فيضاف للمضغوطات ذات الاستعمال الداخلي.

6-2-9 وقاءات buffer:

تضاف المواد الوقائية، إما لحماية المواد الفعالة من اختلاف درجة الحموضة أثناء الحفظ أو من أجل تخفيف التأثير المخرش لمخاطية المعدة الحاصل من بعض المواد الفعالة . من هذه المواد نذكر أملاح الكلسيوم (كربونات، ليمونات، فوسفات، غلوكونات) ليمونات الصوديوم، حموض أمينية (غليكوكول).

7- طرق تحضير المضغوطات Methods of tablets preparation

يجب أن تتمتع الحثيرات المراد ضغطها كما ذكرنا سابقاً بأبعاد أجزاء محددة وانسيابية جيدة لكي تؤمن تعبئة محددة ومنظمة وسريعة لحجرة الضغط كما يطلب من هذه الحثيرات أو المساحيق قابلية للانضغاط جيدة بحيث تنتج بعد الضغط مضغوطات ملتحة بشكل ممتاز ومقاومة للعوامل الفيزيائية التي ستعرض إليها بعد صناعيتها ، كما يطلب من الحثيرات عدم الالتصاق بالمكابس ولا بحجر الضغط أثناء ضغطها وأن تتفكك المضغوطة الناتجة ضمن الأنبوب الهضمي أثناء مرورها به وتحرر كامل محتواها من المادة الفعالة. لذلك قبل البدء بعملية صياغة المضغوطات وإنتاجها لا بد من إجراء دراسة واسعة تشمل كل النشاطات التي يتطلبها تحضير مادة صيدلانية فعالة في شكل صيدلاني مناسب لتناولها من قبل الإنسان، مثل دراسة مواصفات المادة الأساسية: انحلالها، حجم أجزائها، شكلها البلوري، قابليتها للانضغاط، انسيابيتها، مساميتها، تأثير الحرارة والرطوبة فيها، ثباتها

يجري كل هذا من أجل التنبؤ عن سلوك المادة الفعالة أثناء تحضيرها وعن ثباتها الكيميائي والفيزيائي ومنع تنافرها مع السواغات الصيدلانية المختارة وعن توافرها الحيوي الذي يعد الحصيصة الرئيسية المنتطرة من تقديم هذا الشكل الصيدلاني ، ثم نختار طريقة التحضير المناسبة من بين الطرق الرئيسية لتحضير المضغوطات ومراحلها المتعاقبة :

الضغط بعد التحثير		الضغط المباشر
التحثير الرطب	التحثير الجاف	
1-مزج الطور الداخلي فقط: مادة فعالة والممددات والعوامل المفككة 2-ترطيب المزيج بمحلول رابط 3-تحثير العجينة	1-مزج مكونات الصيغة : مادة فعالة مزلق عوامل رابطة عامل مفكك 2-ضغط أولي للحصول على مضغوطات كبيرة وزنها يصل إلى 8 غ	1-مزج مكونات الصيغة المادة الفعالة والممددات والمزلاقات والعوامل الرابطة والمفككات
4-تجفيف الحثيرات 5-نخل ومجانسة أبعاد الحثيرات 6-اضافة الطور الخارجي من مفكك ومزلق 7-ضغط نهائي والحصول على المضغوطات المطلوبة	2- أو تصفيح هذه المكونات باسطوانتين تدوران باتجاهين متعاكسين 3-تكسير هذه المضغوطات الكبيرة أو الصفائح الحاصلة بآلة التحثير الجاف 4-نخل الحثيرات ومجانسة أبعادها 5-مزج الحثيرات مع الطور الخارجي (المزلاقات والمفككات (ثم ضغطها للحصول على المضغوطات النهائية	2-ضغط مباشر لهذه المكونات للحصول على المضغوطات النهائية

طرق تحضير المضغوطات ومراحلها المتتالية

7-1- مزج المساحيق الجافة mixing:

هي العملية الأولى المشتركة أثناء تحضير الأشكال الصيدلانية الصلبة (مضغوطات ، محافظ ، مساحيق ، حثيرات ، شرابات جافة).

وقبل البدء بإجراء عملية المزج هذه لابد من إجراء بعض العمليات الصيدلانية الضرورية للمساحيق:
تجفيف بعض المكونات ذات الرطوبة العالية قبل وزنها للوصول إلى الرطوبة المطلوبة وبخاصة أثناء استعمال تقنية الضغط المباشر أو التحثير الجاف أو تحضير المضغوطات الفوارة ، لمنع تخرب المواد الحساسة للرطوبة من جهة ولتجنب التصاق المضغوطات بالمكابس ، ونخل مكونات المزيج لمجانسة أبعاده ثم نقوم بوزن جميع

مكونات المزيج الجافة بدقة والمطلوب في نهاية عملية المزج أن نحصل على مزيج متجانس خلال عملية المزج وقد عولجت بالتفضيل العوامل المؤثرة على تجانس المزيج في بحث الحثريات. ثم يضغط المزيج الناتج إذا كان له قابلية للضغط بتقنية الضغط المباشر أما إذا كان هذا المزيج لا يتمتع بقابلية الانضغاط وإنتاج مضغوطات مقبولة دستورياً فإننا نحتاج إلى تحثير هذا المزيج بأحد تقنيات التحثير المذكورة الم عروفة ثم يضغط بعد مجانسة أبعاده ومزجه مع مايلزم من مفكك ومزلق .

7-2 تقنية الضغط المباشر direct Compresion:

هناك بعض المواد الدوائية التي يمكن أن تضغط مباشرة دون إضافة أي مادة مساعدة لهذه المساحيق بسبب مواصفاتها البلورية التي تمنحها قدرة انضغاط عالية وذوبان بالماء مثل بعض الاملاح كلور الصوديوم كلور البوتاسيوم بروم الصوديوم برمنغنات البوتاسيوم...إذ نكتفي بنخل هذه المكونات وتجفيفها إذا لزم ذلك ومزجها حتى التجانس التام ثم ضغطها .

وغالباً ما تحتاج تقنية الضغط المباشر لسواغات رابطة جافة فعالة لتحسين عملية الضغط أو تحتاج إلى إضافة مواد مزلفة أو مفككة ، والعامل الرابط المستعمل يجب أن يتمتع بقدرة عالية على التماسك عندما يكون بشكله الجاف وبمقدرة عالية على ربط مواد أخرى كي يعطي مضغوة قاسية عند استعمال ضغط قليل أثناء عملية الضغط .

نجد تقنية الضغط المباشر هذه أسرع من الطرائق الأخرى ومنتجاتها أرخص لأنها تسمح بتخفيض ملحوظ بسعر الكلفة وذلك لاختصار زمن التحضير وقلة استعمال الأدوات إذ تقتصر هذه الطريقة على مرحلتين أو ثلاث مراحل عمل بالمقارنة مع عمليات التحضير الأخرى، والمضغوطات الحاصلة بهذه الطريقة أكثر ثباتاً من المضغوطات المحضرة بالتحثير الرطب وحفظها جيد لعدم استعمال الماء والحرارة أثناء عملية التحثير .

على الرغم من ميزات هذه التقنية التي تجعلها مرغوبة فإن هناك بعض الحدود التي يجب أن تؤخذ بالحسبان ، فعلى العكس من التحثير الرطب تصبح الثوابت الفيزيائية للمادة الدوائية والسواغات أكثر حرجاً ، فيجب أن تضغط بدقة أكثر في هذه الحالة والصعوبات المصادفة أثناء عملية الضغط هي الإنزلاق السيئ لبعض المواد في قمع التغذية وتأثيره في تجانس وزن المضغوطات النهائية وبخاصة المواد فاتقة النعومة التي يتطلب أحياناً ذوبانها السريع بالأنبوب الهضمي لتؤمن سرعة امتصاصها والقدرة الرابطة السيئة التي لاتمكننا الحصول على مضغوطات مقاومة أثناء حفظها ونقلها دون فقدان جزء منها لذلك نضطر لإضافة سواغات رابطة جافة عالية الثمن كما أننا أحياناً نضطر إلى أن نبطئ عملية الضغط بالآلة لتتلاءم مع بعض صيغ هذه المضغوطات .

7-2-1 العوامل الرابطة المستعملة في الضغط المباشر :

الافيسل Avicel: هي عبارة عن سلولوز فائق التبلور microcrystalline cellulose يستحصل من سلولوز الخشب ولا يحتوي على ألياف ولا على أجزاء غير المتبلورة وزنه الجزيئي بين 3000-5000 ورطوبته تتراوح بين 1 % - 5 %، تمتع هذه المواد بقوة رابطة تفوق جميع العوامل الرابطة الجافة الموجودة بالتجارة والمستعملة في الضغط المباشر . زيادة نسبة الأفيسل في المضغوة تزيد من قساوتها وتخفف من زمن تفتتها وهشاشتها فهذه المواد لها تأثير رابط ومفكك في نفس الوقت حيث أن لها القدرة على امتصاص الماء والانتباج وتوجد له أصناف متعدد في التجارة :

أفيسل Avicel PH 101: أبعاد أجزائه أقل من 50 ميكرون ورطوبته النسبية أقل من 5 %

أفيسل Avicel PH 102: أبعاد أجزائه أقل من 90 ميكرون ورطوبته النسبية أقل من 5 %
أفيسل Avicel PH 103: أبعاد أجزائه أقل من 50 ميكرون ورطوبته النسبية أقل من 2 %
أفيسل Avicel PH 105: أبعاد أجزائه أقل من 20 ميكرون ورطوبته النسبية أقل من 3 % وله قدرة مزلقة جيدة
أفيسل Avicel PH 112: أبعاد أجزائه أقل من 90 ميكرون ورطوبته النسبية أقل من 1 %
أفيسل Avicel PH 113: أبعاد أجزائه أقل من 50 ميكرون ورطوبته النسبية أقل من 1 %
أفيسل Avicel PH 200: أبعاد أجزائه أقل من 180 ميكرون ورطوبته النسبية أقل من 5 % انسيابيته ممتازة بالمقارنة مع المشتقات الأخرى
أفيسل Avicel PH 301: أبعاد أجزائه أقل من 50 ميكرون ورطوبته النسبية أقل من 5 % وزمن انسيابيه أقل من أفيسل Avicel PH 101 ويختلف عن أفيسل Avicel PH 102 بانسيابيته المرتفعة وكثافته المرتفعة .
أفيسل Avicel PH 302: أبعاد أجزائه أقل من 90 ميكرون ورطوبته النسبية أقل من 5 %

لودي برس Ludiprees: عامل رابط جاف يتكون من 93 % لاكتوز و 7 % بولي فنييل بيروليدون (Kollidon 30 (Kollidon CL) ويحوي عامل مفكك كروس بوفيدون يسوق من قبل شركة BASF.
اللاكتوز lactose: نجد بالتجارة عدداً من لأنواع المختلفة مثل اللاكتوز المجفف بالارذاذ spray dried lactose واللاكتوز اللامائي للضغط المباشر Direct compression anhydrous lactose اللاكتوز ذو الانسيابية السريعة Fast flow lactose واللاكتوز ذي التبلور الدقيق microcrystallin Lactose . لهذه السواغات قدرة رابطة جيدة وبعضها يتمتع بقدرة مزلقة لا بأس بها لكنها لا تغني عن إضافة مواد مزلقة ورغم ذوبان اللاكتوز الجيد بالماء نجد ضرورة لإضافة مواد مفككة .
نجد فيما يلي بعض الأمثلة لمضغوطات الضغط المباشر .

أمثلة على صيغ بعض المضغوطات التي تحضر بتقنية الضغط المباشر :

Acetylsalicylic acid tablets

Acetylsalicylic acid	400 mg
Ludipress	99 mg
Stearic acid	1mg
Kollidon	15 mg

Acetylsalicylic acid + vitamin C tablets:

Acetylsalicylic acid	325 mg
vitamin C	250 mg
Avicel PH 102	100 mg
Corn starch	15 mg
Magnesium stearate	3m

Alpha Methyldopa tablet

Alpha Methyldopa	250 mg
Spray dried lactose	250 mg
Magnesium stearate	1 mg
Corn starch	9 mg