الأشكال الصيدلانية مضبطة التحرر

Controlled release dosage forms

حققت الصيلة الحديثة ذاتها من خلال استيعاب الصيادلة للثورات العلمية المتلاحقة الجارية خلال القرنين السابقين .وكانت الثورة الذرية أولها في القرن العشرين

The First Scientific revolution of 20^{th} century .

لقد سخر الصيدلاني نتائج هذه الثورات لصالح مهنته ولتطوير أدويته ، فلقد استوعب الثورة الذرية The Atomic Revolution وأوجد المركبات الدوائية وتوزعها وتراكمها الفعالة ووسع سلم الأدوية ذات المنشأ الصنعي وطور طرق عزل ودراسة المركبات طبيعية المنشأ مستخدما التطور الذي حدث في مجال الكيمياء العضوية Organic Chemistry والفيزيائية Physical Chemistry وكيمياء الكم Quantum Chemistry والكيمياء الطبية Medicinal Chemistry وكيمياء البلمرات (المتماثرات) Polymer Chemistry ، واسنخدام الطاقة الذريةAtomic energy في دراسة آليات فعالية الأدوية وامتصاصها وتوزعها وتراكمها واستقلابها وانطراحها . (Atomic and Nuclear Theory) ونشط من خلال ذلك تحضير الأشكال الصيدلانية التي غزت الأسواق في منتصف القرن العشرين .

استوعب الصيادلة نتائج الثورة الألكترونية The Electronic Revolution وأدخلوا علوم البرمجة والمعلوماتية في التصميم والرقابة والأتمتة وتسريع الإنتاج وضبط المعلومات وسخر الصيادلة ذلك لضبط الإنتاج والمخزون والمبيعات والرقابة على المخزون والتوزيع وأمور الإدارة بشكل عام .

أخيرا جاءت ثورة التقانة الحيوية The Biotechnology Revolution ووضعت الصيادلة في موافع جديدة نظرا لاستيعابهم للبيولوجيا الجزيئية وتقنيات إعادة ترتيب DNA والهندسة الوراثية والعلاج بالجينات وتطويرهم لمفاهيم اللقاح وعوامل النمو والكثير الكثير من المعارف التي أدت إلى ظهور أدوية جديدة وتقانات معالجة جديدة أدت إلى التطور الهائل في طرق تحضير وإدخال الدواء .فمنذ نصف قرن ، كنا نتحدث عن أثر الثورة العلمية التكنولوجية في تطور الصيدلة ، هذه الثورة التي وضعت أمام الصيادلة العديد من السئلة الجديدة ، في حينها والتي تطلب حلها تغييرا جذريا ونوعيا في عملية ايجاد المستحضرات الصيدلانية .فلم تعد المواد الدوائية هي المقصودة لوحدها ، بل اصبح المنتج الدوائي الصيدلاني كجملة معقدة ، محور اهتمام الصيدلاني ، لأن هذه الجملة التي تحوي العديد من العناصر المتشابكة تؤثر في الفعالية الحيوية النهائية للمنتج ، الذي أصبح موضوع البحث والتقييم النهائي .

إن الشكل الصيدلاني الذي يمكن اعتباره قيما ،هو ذلك الذي يحقق الفعالية الفضلى للمادة الدوائية ، ويحقق توافرها الحيوي . ومن هنا فقد انحسرت الأشكال الصيدلانية التقليدية التي لايمكن أن تحقق القيمة الدوائية والعلاجية المطلوبة . فظهرت أقراص وتحاميل ومراهم وحبابات تختلف كليا عن تلك الأشكال التقليدية التي بدأت تتلاشى. لقد أخذ الإتجاه الأساسي في تطوير علم الصيدلة وتكنولوجيا الأشكال الصيدلانية على عاتقه مهمة انجاز فعالية حيوية منتظمة ومحددة للمواد الدوائية . وظهرت جمل دوائية ذات تحرير منتظم للدواء تحقق التأثير في الزمن والمكان المقصودين ، وتحقق تأثيرا سريعا ومحافظا على مستوى وتركيز محدد للدواء في مصل الدم .

إن تناول أي شكل صيدلاني من هذا النمط يجب أن يفسح المجال لخفض الجرعة الدوائية ، وإبعاد التأثيرات المخرشة لأغشية الأنبوب الهضمي وإنقاص تكرارية التأثيرات الجانبية .

من هنا فلقد ظهر العديد من الأشكال الصيدلانية ذات الصفات المختلفة والتي أصبحت واسعة الإستعمال في وقتنا الحاضر والتي من أهمها الأقراص متعددة الطبقات **Multi-Layer Tablets** أو الملبسة والحاوية على طبقة تحرر الدواء بسرعة

وأخرى تحرره بشكل معتدل السرعة والتي يطلق عليها اسم الأشكال الصيدلانية ذات التحرير المنتظم للأدوية . كذلك منها المحافظ Capsules والمحافظ الدقيقة والملبسات الدقيقة Microdragee الحاوية على مواد ذات صفات فيزيائية وكيميائية محددة ، وعلى أغلفة مختلفة السماكة ، تسمح بتنظيم تحرير المادة الدوائية ، التي اشتهر منها المحافظ المسماة Spansules التي هي عبارة عن محافظ جيلاتينية صلبة تحوي مزيجا من الحثيرات المغلفة أو ملبسات دقيقة ، تحرر الدواء بسرعات مختلفة حسب سماكة غلافها او بنيتها .

لقد ظهر من الأشكال الصيدلانية الجديدة أيضا ، تلك المسماة بالأشكال الثابتة Immobile ، حيث تكون المادة الدوائية مرتبطة فيزيائيا وكيميائيا بحامل أم صلب Matrix غايته تحقيق ثبات الدواء وإطالة زمن تأثيره، مثل هذه المنتجات ذات الحوامل الأم الصنعية أو الطبيعية ، تحقق خفضا للجرعة وتخفف تكرارية تناول الدواء وتحقق حماية الأنسجة من التأثيرات المخرشة .

إن الأشكال الثابتة Immobile قادرة على امتزاز المركبات السامة بفضل وجود حامل أم متماثر في بنيتها ، وهي في عدد من الحالات تحرض على إنتاج الآنتيروفيرات . وتستعمل في وقتنا الحاضر أشكال صيدلانية من نمط Immobile للخمائر والهرمونات والأدوية المنتجة للحديد ، والألبومين وغاما غلوبولينات وحموض نووية وانتيروفيرون وغير ذلك .

استمرت الأبحاث بهدف إيجاد الجمل الدوائية الصلبة المبعثرة وهي المؤلفة من مركبات دوائية مبعثرة في حامل أم صلب ، ويجري تحضيرها إما بطريقة الصهر أو بطريقة الحل الملحقة بطرد المذيب ، مما يؤدي إلى زيادة كبيرة في سرعة انحلال الأدوية ذات الإنحلالية السيئة . كما أمكن تنظيم تموين العضوية بعدد من المركبات الدوائية من خلال تغيير الصفات الفيزيائية والكيميائية للمتماثرات الحاملة ، كتغيير الكتلة الجزيئية للمتماثر أو انحلاليته وغير ذلك .

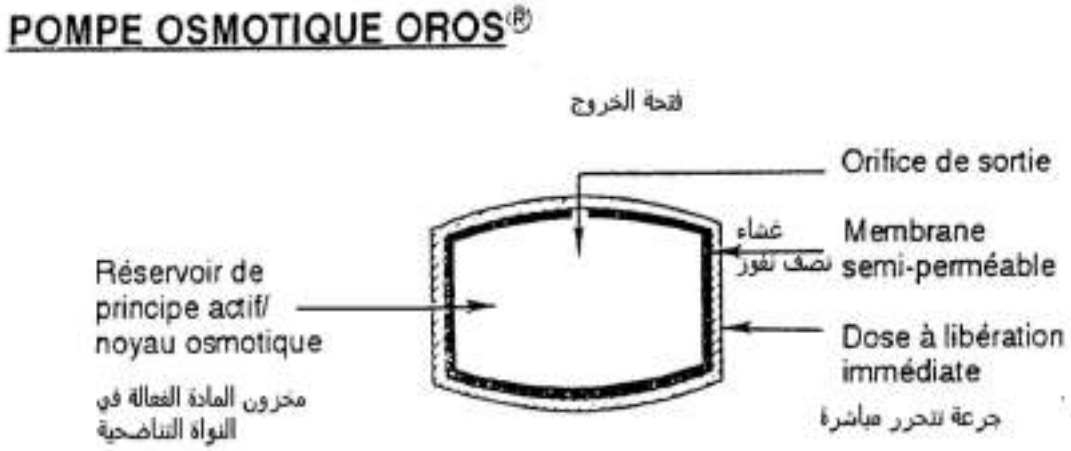
استرعى انتباه الباحثين أيضا عدد من الأشكال الصيدلانية ذات التحرير منتظم السرعة للأدوية بالجمل العلاجية Therapeutic Systems، والتي يمكن تقسيمها إلى مجموعتين كبيرتين حسب طريقة إدخال الدواء وهي :

الجمل المعطاة بطريق الفم OROS

الجمل المعطاة عبر الجلد .T.T.S

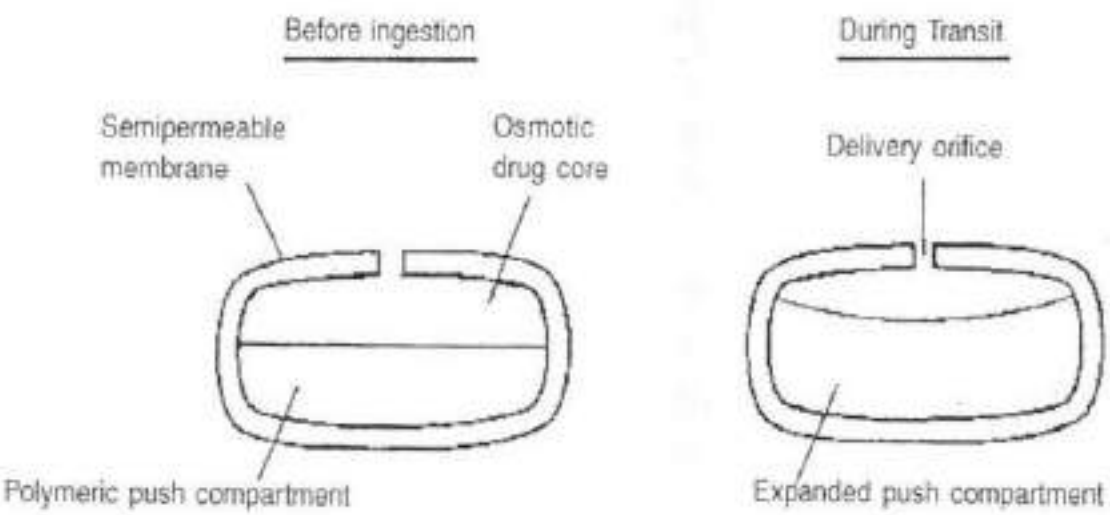
الجمل المعطاة بطريق الفم OROS

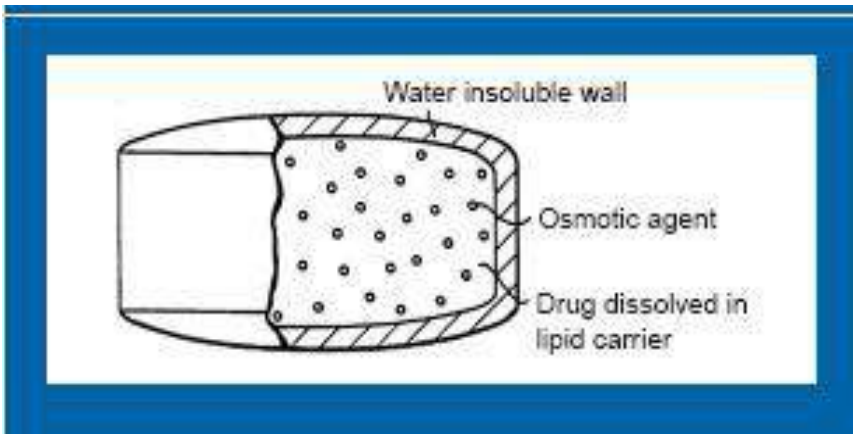
لقد لاقت الجمل المعطاة بطريق الفم OROS ، انتشارا واسعا في السنين الأخيرة ، فالمادة الدوائية تتحرر من الشكل الصيدلاني بشكل منتظم السرعة على حساب تأثير ظاهرة التحال Osmos ، فجملة OROS عبارة عن مضغوطات مفلطحة الشكل مغلفة وتتألف من نواة وغشاء نصف نفوذ مثقب ، يدخل الماء عبر الغشاء نصف النفوذ إلى داخل المضغوطة ، يحل المادة الدوائية الموجودة في النواة فنحصل على محلول مشبع للدواء داخل الغشاء ، وبتأثير الضغط الحلولي ، يخرج المحلول عبر ثقوب الغشاء ويتبادل مع الماء ويكون حجم المذيب الذي يعبر الغشاء معادلا لحجم محلول الدواء المنطرح عبر الثقوب .

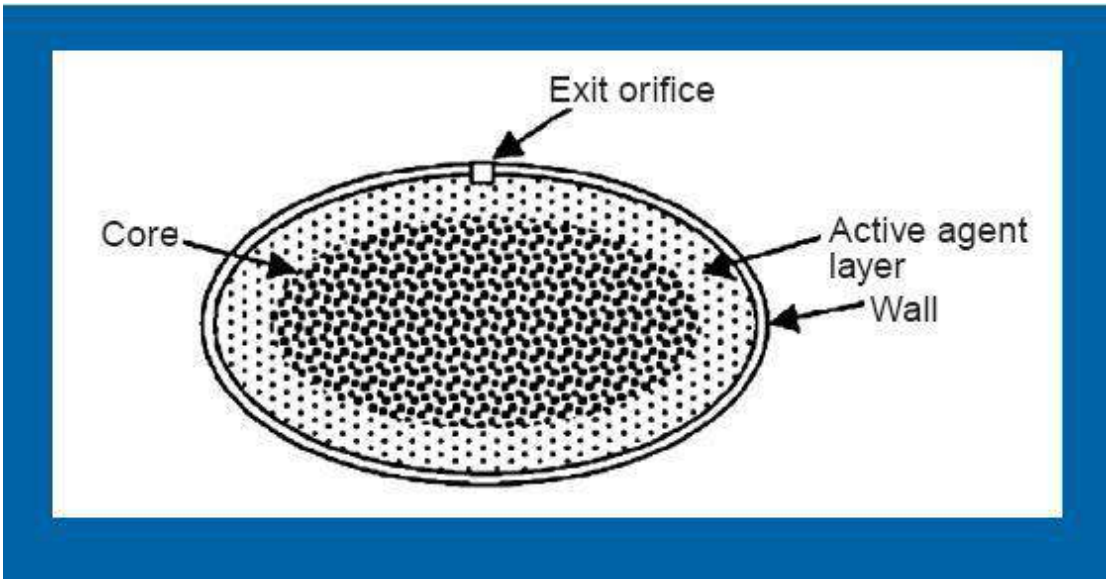


إن المهم هنا هو اختيار المتماثر المستخدم لتحضير الغشاء ، الذي لا يلعب دورا منظما لسرعة تحرر الدواء فقط ، بل يضمن دخول حجم محدد من المذيب يشكل دائم ، يعمل على حل محتويات النواة . إن هذا الغشاء يجب أن يملك القساوة المناسبة وغير متشقق وثابت أمام تأثير العصارة المعدية .... ولتحضير هذه الأغشية نستخدم عادة أسيتات السللوز ، ويمكن التحكم بنفوذية الغلاف بإضافة الملدنات ، ونحصل على ثقوب الغشاء والتي هي عادة بحدود ٢٥٠ – ٣٠٠ ميكرومتر ، بمساعدة تكنولوجيا الليزر ، حيث يحرق شعاع الليزر مادة الغلاف أو يبخرها دون أن يصل إلى محتوى نواة المضغوطة . فمثلا نموذج OROS الذي يحوي الإندوميتاسين بجرعة ٨٥ ملغ ، يحرر الدواء من الشكل الصيدلاني بسرعة ١٠ ملغ في الساعة ، ولوحظ أن مستوى الدواء في بلاسما الدم يبقى مستمرا بنفس التركيز خلال ١٨ ساعة . ودلت النتائج أن الإستخدام السريري على شكل OROS يبدي فعالية كبيرة بالمقارنة مع المضغوطات أو المحافظ العادية ، مع ظهور تأثيرات جانبية أخفض بكثير على الجملة العصبية المركزية والأنبوب الهضمي .

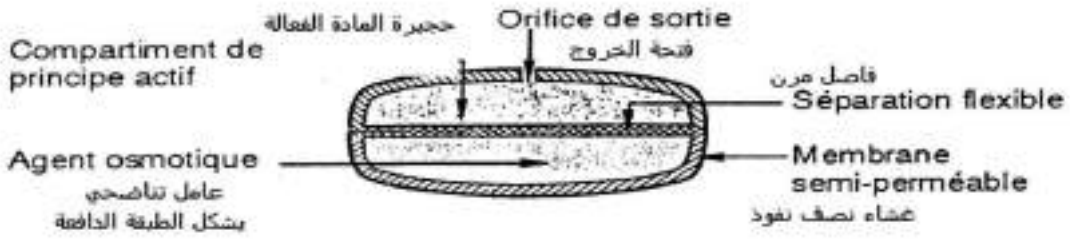
تشكل النواة او لب المضغوطة في هذا الشكل ما يسمى بالمضخة التناضحية الفموية oral osmotic pump ويمكن أن يتكون لب المضغوطة من طبقتين تحوي أحداهما المادة الفعالة وتحوي الطبقة الأخرى على عامل تناضحي بلمري polymeric osmotic agent يشكل الطبقة الدافعة The push layer، و يعمل النظام على مبدأ الضغط الحلولي osmotic pressure حيث ينفذ السائل المعدي بعد تناول المضغوطة عبر الغشاء نصف النفوذ ويصل إلى لب المضغوطة مما يؤدي إلى إذابة المادة الفعالة أو تعليقها ، وعند زيادة الضغط الحلولي داخل الطبقة التناضحية فإنه يدفع او يضخ المحلول الدوائي خارجاً من خلال الفوهة المتواجدة في سطح القرص. وتستعمل هذه المضغوطات في الحالات التي تتطلب ثبات التركيز الدموي كما في حالة خافضات الضغط الشرياني.


Before ingestion
During Transit
Semipermeable membrane
Osmotic drug core
Delivery orifice
Polymeric push compartment
Expanded push compartment


Water insoluble wall
Osmotic agent
Drug dissolved in lipid carrier


Exit orifice
Core
Active agent layer
Wall

SYSTEME OROS "push-pull"



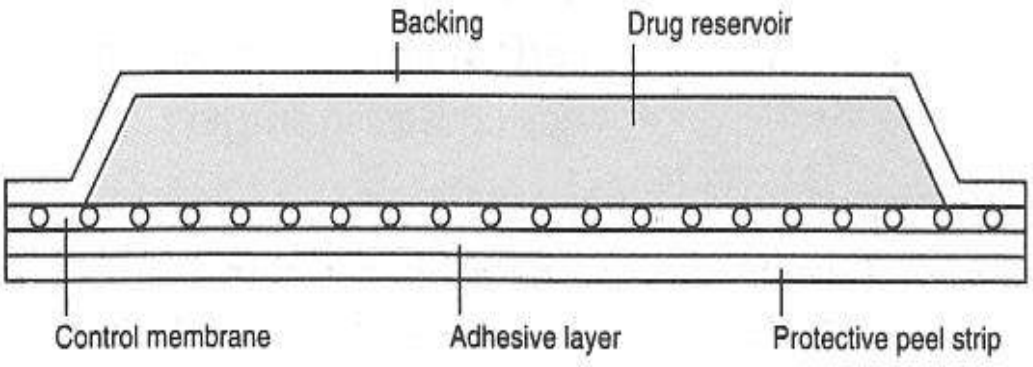
SYSTEME OROS push-pull EN ACTION
نظام أوروس أثناء العمل

نظام OROS ذو الطبقة الدافعة

الجمل المعطاة عبر الجلد.T.T.S

أصبح معروفا استخدام نظام Transdermal Therapeutic System في المعالجة وهو نظام سهل الإستخدام على الجلد ويحوي الشكل الصيدلاني هنا على مواد دوائية مع مواد مساعدة ، ويعتمد مبدأ هذا الشكل على تنظيم سرعة وصول المادة الدوائية عبر الجلد بالإستفادة من قوانين الإنتشار الفيزيائية والكيميائية ، حيث يعتبر الجلد كغشاء بسيط . وتتعلق سرعة تحرر الدواء بوسع سطح التماس بين الشكل الصيدلاني وسطح الجلد ، وكذلك بتركيز هذا الدواء الثابت . إن الشرط الأساسي لوصول الدواء بشكل مستمر وبتركيز ثابت إلى العضوية هو وجود غشاء منظم لتحرير الدواء على سطح الجلد . لذلك فإن نظام .T.T.S يتألف من أربع طبقات :

- الطبقة الخارجية : وهي طبقة غير نفوذة كتيمة، تبطل تأثيرات العوامل والأوساط الخارجية Backing Layer، التي قد تغير من ثبات الدواء وسرعة تحرره ، وهي عادة من بولي إسترات مغطاة بطبقة رقيقة من الألمنيوم تمنع وصول الرطوبة وتمنع تبخر الدواء مثلا: النتروغليسرين في مستحضر Nitroderm أو Transderm Nitra .
- الطبقة الثانية : هي المستودع أو المخزن Drug reservoir ، الذي يحوي الدواء ، والتي تتكون من النتروغليسرين مثلا مع اللاكتوز في سائل سيليكوني لزج .
- الطبقة الثالثة : وهي الغشاء المنظم Control membrane لسرعة تحرر الدواء ، وهذا الغشاء يتألف عادة من متماثرات مشاركة (متصالبة) مثل إتيل فنيل أسيتات ، يستطيع النتروغليسرين عبور مساماتها التي هي على شكل قنيوات للوصول إلى الطبقة الأخيرة الدبقة .
- الطبقة الرابعة : وهي الطبقة الأخيرة الدبقة Adhesive Layer، التي تحوي عادة كمية قليلة من الدواء ضرورية للإمتصاص السريع ولإعطاء تركيز دوائي علاجي في بلاسما الدم ، وهي مكونة عادة من مطاط سيليكوني . ويوجد حاليا أدوية كثيرة تعمل وفق مبدأ (T.T.S.) .



الأشكال الصيدلانية الموجهة التأثير

نقلت الأشكال الصيدلانية الموجهة التأثير ممارسة مهنة الصيدلة من الصيدلية إلى داخل المشافي ، ووضعت الصيدلاني أمام سرير المريض مباشرة . قسمت الأشكال الصيدلانية الموجهة التأثير إلى ثلاث مجموعات كبيرة ، أخذا بالاعتبار حجم الناقل أو الحامل وآلية التأثير ومستوى وصول المركب الدوائي ، واصطلح على تسمية هذه المجموعات بالأجيال الأول والثاني والثالث .

الجيل	مستوى التأثير	الأبعاد بالميكرومتر	الناقل أو الحامل Matrix
الأول	مستوى الأعضاء	أصغر من ١ ميكرومتر ١	ميكرو كبسول Microcapsule ميكروسفير Microsphere
الثاني	مستوى الأنسجة	أكبر من ١ ميكرومتر	نانوكبسول Nanocapsule نانوسفير Nanosphers ليبوزوم Liposome
الثالث	مستوى الخلايا	أكبر من ميكرومتر	أضداد Antibody غليكوبروتيئين Glucoproteine
	داخل الخلايا		إنتاج البروتين والفبرينوجين

إن نواقل (حوامل) المادة الدوائية العائدة للجيل الأول والتي هي المحافظ الدقيقة (الميكروكبسول) والكريات (الميكروسفير) ، توصف عادة لإدخالها عبر الأوعية الداخلية القريبة من الأعضاء أو النسج المقصودة . وإن التأثير الموجه للدواء في هذه الأشكال يتطلب مواد مساعدة ذات تفكك حيوي مناسب مثل البولي لاكتوز والألبومين والفبرينوجين . واشتهر من هذه الأشكال النواقل المضادة للسرطان والنواقل العينية والسنية .