

صيدلانيات 3

المحاضرة الثالثة

د. وسيم عبد الواحد

مرحلة ما قبل الصياغة

Preformulation

مرحلة ما قبل الصياغة

من الضروري جدا قبل البدء بصياغة المادة الدوائية بشكل صيدلي ما تحديد بعض الخصائص الفيزيائية و الكيميائية الجوهرية للمادة الدوائية. أن هذه المعلومات يمكن أن تفيد كثيرا و يكون لها دور حاسم في المراحل اللاحقة و المقصود بها مراحل صياغة و تحضير الدواء. تسمى هذه الدراسة بمرحلة ما قبل الصياغة.

تشمل مرحلة ما قبل الصياغة جميع الدراسات المجراة على المادة الدوائية الجديدة بهدف الحصول على معلومات مفيدة للمرحلة اللاحقة و هي مرحلة صياغة شكل صيدلي جديد ثابت و مناسب حيويًا.

Test

- Spectroscopy
- Solubility
- Melting point
- Assay development
- Stability (in solution and solid state).
- Microscopy
- Powder flow
- Compression properties
- Excipient compatibility.

مرحلة ما قبل الصياغة

خصائص المادة الفعالة المتوجب معرفتها قبل الصياغة:

الخصائص الفيزيائية:

الانحلالية في الماء عند درجات باماء مختلفة، التوزع عند تواجد طورين مائي و زيتي.

الخصائص الكيميائية:

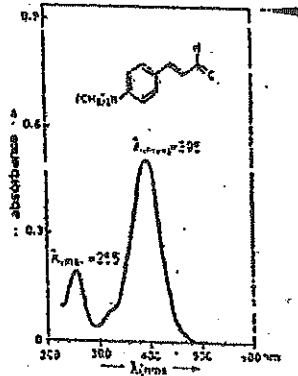
الثباتية و التآفر (درجة الحرارة، الرطوبة، الاوكسجين، الضوء).

يجب الكشف عن نواتج التآفر.

اجراء دراسة كيميائية كاملة تسمح بتحديد تنافرات المادة الدوائية مع المكونات الاخرى للدواء

المطيافية:

أن أول خطوة في مرحلة ما قبل الصياغة هي إيجاد طريقة تحليلية بسيطة. معظم الأدوية تمتص الضوء عند أطوال أمواج الأشعة ما فوق البنفسجية (190-390) نانومتر كونها عطرية و تحوي على روابط مضاعفة. و باستخدام طيف الأشعة يمكن انتقاء طول موجي مناسب للتحديد الكمي للمادة الدوائية في محلول مناسب. استثارة الجزيئة في المحلول يسبب فقداننا للطاقة الضوئية و يمكن قياس هذا التغير بالاعتماد على شدة الشعاع الصادم و شدة الشعاع النافذ.



الانحلالية:

الانحلالية بالماء:

من أهم الخصائص الواجب البدء بها في مرحلة ما قبل الصياغة هي الانحلالية بالماء و ثابتة التشتت. تسهل الانحلالية الجيدة بالماء تحضير المحاليل القوية و الحقيقية. تقدم ثابتة التشتت المعلومات اللازمة لاختيار:

تزداد حموضة المحوّل المصنّف إذا كانت قيمة pK_a أقل من 5
وتنقص إذا كانت أكبر من 5

تزداد قوة الأساس إذا كانت pK_b تنقصت وبالتالي pK_a تزداد

درجة الحموضة الملائمة لانهلاية المادة الدوائية و اختيار الملح المناسب لتحقيق توافر حيوي مناسب فمويا
و لتحسين الثباتية.

تشير الدراسات إلى أنه إذا لم تمتلك المادة الدوائية انحلالية بالماء أكثر من 1 % (10 ملغ/مل) ضمن مجال
درجة الحموضة (1-7) عند درجة الحرارة 37 يمكن حدوث مشاكل خطيرة في الامتصاص الحيوي (عندما
يعطى فمويا بشكل مضغوطات أو محافظ) و عندها يتوجب انتقاء ملح للمادة الدوائية.

عندما تكون ثابتة التشرد أقل من 3 بالنسبة للأساس pK_a و أكثر من 10 بالنسبة للحمض عندها يتوجب تحضير
المادة الدوائية بشكل محلول يعا ضمن محافظ ليئة. pK_a
هنا يفسر صيغة الانحلالية وتشرد الحمض
والأساس لذلك يتم الحل في محلول مساعد

يجب تحديد الانحلالية عند درجتى حرارة:

4 م و عندها تكون كثافة الماء أعلى ما يمكن و هذا يضمن تحديد الانحلالية الدنيا بالماء كما يضمن ثباتية
المادة و عدم تخربها و خصوصا في مرحلة ما قبل الصياغة حيث لا تتوفر بعد معلومات كافية عن الثباتية.
37 م و ذلك لدعم التقييم الصيدلي الحيوي.

Descriptive Term	Parts of Solvent Required for 1 Part of Solute
Very soluble	Less than 1
Freely soluble	From 1 to 10
Soluble	From 10 to 30
Sparingly soluble	From 30 to 100
Slightly soluble	From 100 to 1,000
Very slightly soluble	From 1,000 to 10,000
Practically insoluble or insoluble	10,000 and over

ثابتة التشرد:

75 % من المواد الدوائية هي أسس ضعيفة و 20 % هي حموض ضعيفة و حوالي 5 % غير متشردة

العديد من المواد الدوائية عبارة عن حموض ضعيفة أو أسس ضعيفة لذلك فإن تحديد ثابتة التشرد يعتبر من
أهم الأمور الواجب تحديدها في مرحلة ما قبل الصياغة. تتشرد الحموض القوية عند جميع درجات
الحموضة بينما يعتمد تشرد الحموض الضعيفة على درجة الحموضة. و من المفيد معرفة درجة تشرد
الجزئية الدوائية عند درجة حموضة معينة باعتبار أن العديد من خصائصها يمكن أن تتأثر مثل الانحلالية
و الثباتية و امتصاص الدواء و الفعالية.

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$pH = pK_a + \log \frac{\text{salt}}{\text{acid}}$$

ملاحظة: عندما تكون ثابتة التشرد تساوي درجة الحموضة تكون نسبة التشرد 50 %

Table 3.2
Some reported methods for the determination of pK_a s.

Method	Reference
Potentiometric titration	Rosenberg and Wagenknecht (1986)
UV spectroscopy	Asuero et al. (1986)
Solubility measurements	Zimmerman (1986a, 1986b)
HPLC techniques	Gustavo González (1993)
Capillary zone electrophoresis	Chaurat et al. (1995)
Foaming activity	Alvarez Núñez and Yalkowsky (1997)

الأملاح:

يعتبر تشكيل الأملاح وسيلة هامة لتحسين الانحلالية بالماء

يوضح الجدول التالي تأثير تحويل الكلورديازيبوكسيد إلى أملاح مختلفة

Salt Base	pK_a	Salt pH	Solubility (mg.mL ⁻¹)
Hydrochloride	4.80	8.30	2.0
Maleate	-6.10	2.53	165
Tartrate	1.92	3.36	57.1
Benzoate	3.00	3.90	17.9
Acetate	4.20	4.50	6.0
	4.76	4.78	4.1

في بعض الحالات تكون الأملاح المحضرة من حموض قوية أو أسس قوية ذوابة بحرية في الماء لكنها شرهة جدا للرطوبة مما يؤدي إلى عدم ثباتية الصيغة الصيدلانية المحضرة بشكل مضغوطات أو محاليل. و يكون من الأفضل استخدام حموض أو أسس أضعف لتشكيل الأملاح كما أن الحلات الحقيقية يجب أن تكون ذات درجة حموضة من 3-9 لمنع الأنبيات النسيجية أو الرعائية أو الألم في مكان الحقن كما أن الشرابات الفموية يجب ألا تكون ذات حموضة قوية لتبقى مستساغة الطعم كما أن القلوية الشديدة يمكن أن تهاجم العبوات الزجاجية.

المحلات:

نحتاج لاستخدام المحلات عند تحضير الحلات الحقيقية و الماء هو المحل الأكثر استخداما و لكن العديد من المواد الدوائية تكون ضعيفة الثبات في المحاليل المائية لذلك يتم استخدام محلات أخرى و ذلك لتحسين الاتحالية و الثباتية و في التحاليل لتحسين الاستخلاص و الفصل

معامل التوزع:

نسبة توزع المادة الدوائية بين الماء و المحل العضوي

توصف محبة الجزيئة الدوائية للاسم بمعامل التوزع و الذي يعرف بأنه نسبة تركيز الجزء غير المتشرد عند التوازن بين الطورين العضوي و المائي

$$\log P = \frac{[\text{unionized compound}]_{org}}{[\text{unionized compound}]_{aq}}$$

معامل توزع = 0 هذا يعني بان المادة الدوائية تتوزع بشكل متساوي بين الماء و المحل العضوي

معامل توزع = 5 هذا يعني أن المادة الدوائية أكثر انحلالا في الوسط العضوي ب 100000 مرة

معامل توزع = 2- هذا يعني ان المادة الدوائية أكثر انحلالا في الماء ب 100 مرة

يعتبر معامل التوزع هاما لتأثيره بالأمور التالية:

انحلالية المادة الدوائية في الأوساط المائية و في مزيج المحلات

امتصاص المادة الدوائية في الكائن الحي

التوزع في الكروماتوغرافيا: اختيار الطور الساكن و المتحرك

يتم عادة تحديد معامل التوزع بتحريك المادة الدوائية بين طبقة اوكتانول و طبقة مائية و تؤخذ صينات من كلا الطبقتين و نعاير المادة الدوائية فيهما.

نقطة الانصهار:

يمكن تحديد نقطة الانصهار باستخدام إحدى الطرق التالية:

- الأنبوب الشعري

- المجهر

- التحليل الحراري التفاضلي

تعدد الشكل البلوري:

الشكل المتعدد البلورات هو مادة صلبة تملك على الأقل ترتيبين جزيئيين مختلفين يعطيان نوعين من البلورات.

ان الشكل المتعدد البلورات لمادة ما يملك خصائص فيزيائية و كيميائية مختلفة كدرجة الانصهار و الانحلالية و الكثافة و الانحلالية لذلك فإن تعدد الشكل البلوري له تأثير كبير على الصياغة و الثباتية و الصيولة الحيوية. و عادة يكون الشكل ذو درجة الانصهار الأعلى الأكثر ثباتا بينما تكون الأشكال الأخرى غير ثابتة و تميل للتحويل إلى الشكل الثابت

solvates

بالإضافة للشكل متعدد البلورات تتواجد أشكال أخرى مثل السولفات و هي ادخال محل التبلور ضمن الشبكة البلورية و الهيدرات و هي ادخال ماء التبلور و الاشكال عديمة التبلور.

إدخال ماء التبلور ضمن الشبكة البلورية: *Solvates*

يمتلك البروجسترون 5 أشكال متعددة بينما يملك سلفايفيزاميد أربعة اشكال و ثلاثة سولفات (اشكال حاوية على المحل ضمن الشبكة البلورية).

من المناسب ترتيب الأشكال المتعددة بحسب ثباتيتها بدرجة حرارة الغرفة و الذي يملك عادة درجة الانصهار الأعلى و الانحلالية الأفضل.

يجب طرح الأسئلة التالية:

- كم عدد الأشكال المتعددة الموجودة؟

METASTABLE FORMS - كم هي ثابتة الأشكال ضعيفة الثبات

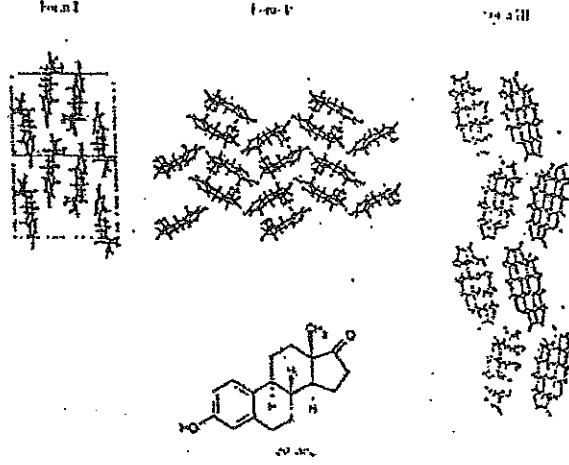
هل يتواجد زجاج غير متبلور

هل يمكن تثبيت الأشكال ضعيفة الثبات

ما هي انحلالية كل شكل

هل يمكن للشكل الأكثر انحلالا تحمل التصنيع و التخزين

Figure 3.8 Structures of the polymorphs of estrone.



تطوير طريقة تحليلية مناسبة:

لكي يتمكن من دراسة ثباتية المادة الدوائية بشكل محلول أو بالحالة الصلبة يتوجب علينا تطوير طريقة معيارية مناسبة و يمكن استخدام مضيقية الاشعة ما فوق البنفسجية و لكن بشكل عام يفضل استخدام الطرق الكروماتوغرافية لفصل الدواء عن نواتج تحربه و عن أية سواغات اخرى.

٢٠١٤/١٠/٢٥

ثباتية المادة الدوائية و المستحضر الدوائي:

يجب أن تملك المستحضرات التجارية الصيدلانية عمرا على الرف ثلاث سنوات و يجب الا تنخفض كمية المادة الدوائية عن 95% تحت شروط التخزين المنصوص بها و يجب ان يبقى مظهر المستحضر و فعاليته تماما كما كان وقت التصنيع.

يفيد فحص ثباتية المادة الدوائية في مرحلة ما قبل الصياغة في انتقاء السواغات و الاضافات الواقية و مواد التعبئة و التي يمكن ان تحسن ثباتية الدواء و المستحضر.

يمكن أن يتخرب الدواء بإحدى العمليات التالية:

حلمهة

أكسدة

تفكك ضوئي

الجدول التالي يوضح أهم شروط الشدة الممكن تطبيقها على المادة الدوائية:

Test	Conditions
Solid	
Heat (C)	4, 20,30, 40,50, and 75
Moisture uptake	30, 45, 60, 75 and 90 % RH at RT
Physical stress	Ball milling
Aqueous solution	
pH	1, 3, 5, 7, 9 and 11 at RT and 37 C
Light	UV(254 and 366 nm) and visible at RT
Oxidation	Sparging with oxygen at RT

يجب دراسة ثباتية المادة الدوائية بالحالة الصلبة و بشكل محلول. لأن نفس المادة الدوائية يمكن أن تحضر بشكل محلول حقيقي أو بشكل محافظ صلبة

الدراسة المجهرية:

للمجهز تطبيقان هامين في مرحلة ما قبل الصياغة:

- تحديد الشكل البلوري و تعدد الشكل البلوري.

- تحليل أبعاد الجسيمات.

يمكن أن يختلف الشكل الخارجي للبلورات على الرغم من امتلاكها نفس الترتيب الداخلي (Polymorphs) الذي يختلف في حالة

من هذه الأشكال: الأنثروبي- الصفاتحي- العمودي- الابري- المسطح

تسهم الشروط المطبقة أثناء البلورة في تحديد الشكل الخارجي للبلورات.

تحديد أبعاد الجسيمات:

معظم المساحيق الصيدلانية تتألف من بلورات ذات أبعاد من 0.5 إلى 50 ميكرومتر لضمان تجانس جيد للمزج و انحلال سريع.

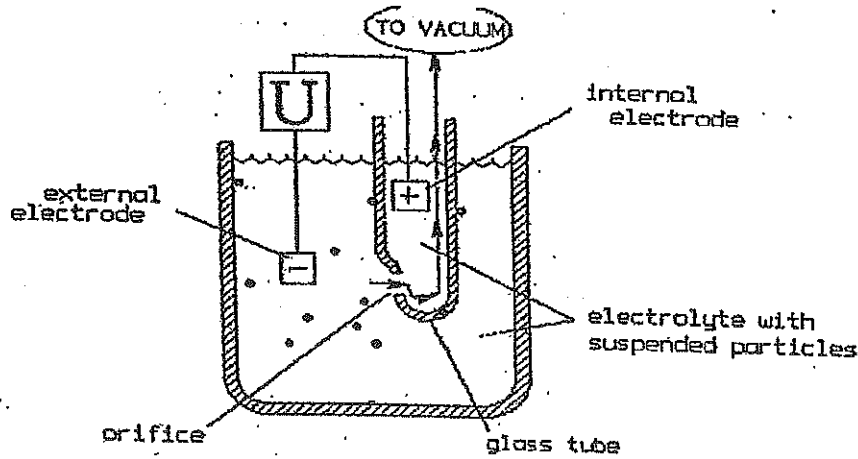
① الجسيمات الصغيرة ذات أهمية خاصة بالنسبة للمواد الدوائية شديدة الفعالية لضمان مزج جيد متجانس مع

② السوائل كما أن صغر الأبعاد ضروري من أجل المواد ذات الانحلالية الضعيفة بالماء أقل من 1 ملغ/مل

حيث أن سرعة الانحلال تتناسب عكسيا مع المساحة السطحية للمسحوق

توجد عدة طرق لتحليل ابعاد الجسيمات منها طريقة المناخل و التي تعتبر غير مناسبة اثناء مرحلة ما قبل الصياغة لصغر كمية المادة المتوفرة و الطريقة الأنسب هي طريقة المجهر. كما توجد طريقة عدادة كولتر

Electrical stream sensing zone method (coulter counter)



خصائص انسياب المساحيق:

من أهم خصائص المساحيق الواجب دراستها هي انسيابيتها و تدفقها و يمكن القيام بذلك في مرحلة ما قبل الصياغة بالاعتماد على قياس الكثافة و زاوية الاستقرار

من أهم الطرق طريقة مقياس كاريس و تعتمد على تحديد الكثافة الظاهرية (كثافة الصب) و الكثافة الحقيقية

و طريقة قياس زاوية الاستقرار.

طريقة زاوية الاستقرار: و يتم فيها صب المسحوق من خلال قمع إلى سطح مستوي بحيث يشكل مخروطاً و يتم قياس الزاوية بين جوانب المخروط و الأفق و يشار إليها بزاوية الاستقرار و هي قياس لمدى تلاحم المسحوق.

المسحوق حر الانسياب يملك زاوية استقرار صغيرة و المسحوق ضعيف الانسياب يملك زاوية استقرار كبيرة.



Table 2.9.36-1. - Flow properties and corresponding angles of repose⁽¹⁾

Flow property	Angle of repose (degrees)
Excellent	25-30
Good	31-35
Fair (aid not needed)	36-40
Passable (may hang up)	41-45
Poor (must agitate, vibrate)	46-50
Very poor	51-55
Very, very poor	> 55

(1) Carr RL. Evaluating flow properties of solids. *Chem. Eng* 1963: 72:163-168.

طريقة الكثافة الربنية و مقياس كارس:

تعتمد على تحديد الكثافة الحرة (كثافة الصب) و الكثافة الربنية و من القانون التالي يتم حساب مقياس كارس و هوسنر.

$$\text{Compressibility Index} = 100 \times \frac{V_0 - V_f}{V_0}$$

$$\text{Hausner Ratio} = \frac{V_0}{V_f}$$

Table 2.9.36-2. - Scale of flowability⁽¹⁾

Compressibility index (per cent)	Flow character	Hausner ratio
1-10	Excellent	1.00-1.11
11-15	Good	1.12-1.18
16-20	Fair	1.19-1.25
21-25	Passable	1.26-1.34
26-31	Poor	1.35-1.45
32-37	Very poor	1.46-1.59
> 38	Very, very poor	> 1.60

(1) Carr RL. Evaluating flow properties of solids. *Chem Eng* 1965; 72:163-168.

قابلية الانضغاط:

أن قابلية أغلب المواد الدوائية للانضغاط ضعيفة و تحتاج إضافة مواد مساعدة
يتم تقييم قابلية المادة الدوائية للانضغاط كما يلي:
500 ملغ مادة نقية + 1 ٪ شمعات المغنزيوم

نقوم بعملية المزج ومن ثم الضغط و نقيس قوة المضغوطات الناتجة

التوافق مع السواغات:

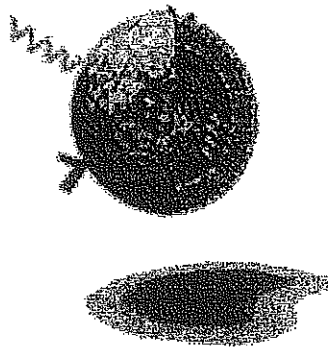
تعتمد الصياغة الناجحة لشكل صيدلي صلب ثابت و فعال على الانتقاء الحكيم للسواغات التي تضاف
لتسهيل تناول الدواء و تعزيز تحرر الدواء و توافره الحيوي و تحميه من التخرب.
يمكن استخدام التحليل الحراري تفحص و ينتج عن أية تداخلات فيزيائية أو كيميائية بين المادة الفعالة و
السواغات و يمكن بالتالي أن تضيق لاختيار السواغات المناسبة
يوضح الجدول التالي بعض السواغات التي يمكن البدء باستخدامها لصياغة المحافظ و المضغوطات:

Excipient	Function
Lactose monohydrate	Diluent
Dicalcium phosphate dehydrate	Diluent
Microcrystalline cellulose	Diluent
Maize starch	Disintegrant
PVP	Binder
Sodium starch glycolate	Disintegrant
Sodium croscarmellose	Disintegrant
Magnesium Stearate	Lubricant
Stearic acid	Lubricant
Colloidal silica	Gilant

ميدلانت / ١٢ / سنة الثالثة
الحاضرة الرابعة مع جميع الأسكان التوضيحية
د. د. عبد الواحد

1/3/2011

الجسيمات النانوية: أوعية المستقبل الذكية



مقدمة

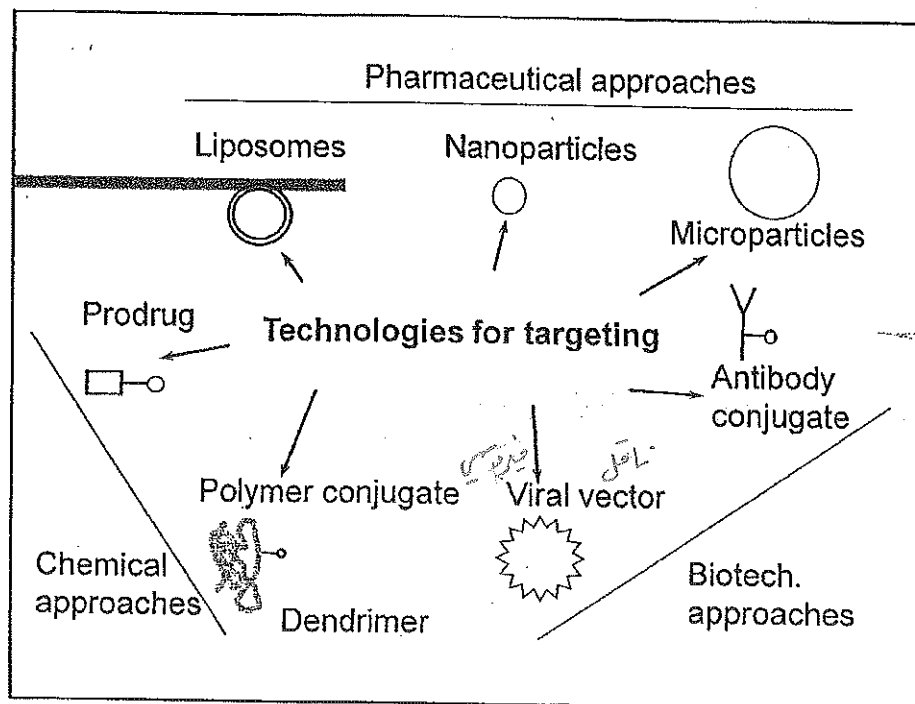
مفهوم توجيه الدواء:

Drug targeting

تبدى العديد من المواد الدوائية انتقائية في مكان تأثيرها العلاجي. فعلى سبيل المثال: تثبط مركبات الـ الاميدازول اصطناع الستيروول في جدران الخلايا الفطرية. كما تثبط البيتا لكتامات أنزيم الترانس بيبتيدياز في جدار الخلية الجرثومية. و من هنا نشأ مفهوم توجيه الدواء إلى مكان تأثيره المستهدف و هذا يمثل تحدياً حقيقياً في علم الصيدلة. يفيد توجيه الدواء إلى مكان التأثير المرغوب في زيادة فعالية الدواء عبر زيادة تركيزه في المكان المطلوب و تخفيض تأثيراته الجانبية من خلال الحد من انتشاره في الأنسجة السليمة.

وسائل توجيه الدواء

يمكن توجيه الدواء عبر تحميل المادة الدوائية على ناقل دوائي مناسب و الذي يمكن أن يسهل إيصال الدواء و توضع الانتقائي في العضو الهدف أو الخلية الهدف أو الأجزاء داخل الخلية المستهدفة.

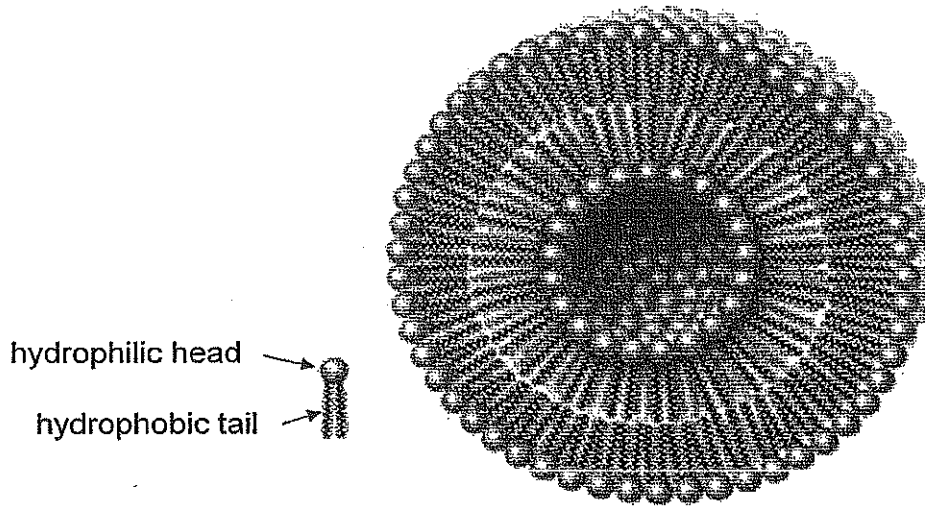


Liposomes

الجسيمات الشحمية

١. تعريف الليبوزومات Definition of Liposomes

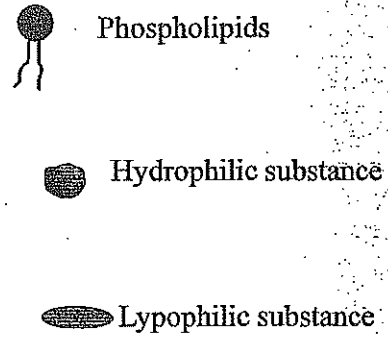
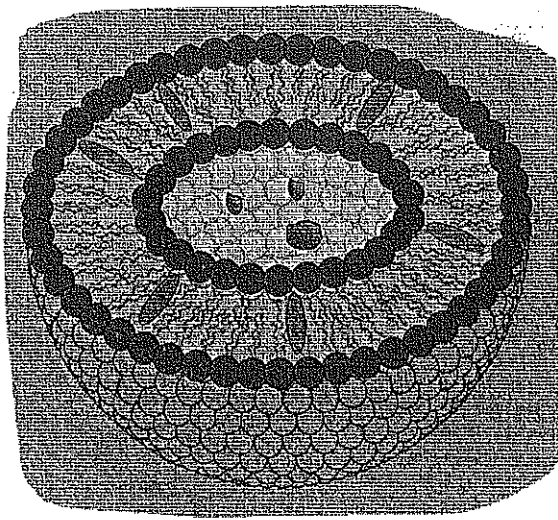
الليبوزومات هي عبارة عن حويصلات كروية أو بيضوية الشكل، تتراوح أبعادها ما بين عشرات النانومترات إلى عدة ميكرومترات، يتألف جدارها بشكل أساسي من فسفوليبيدات (انظر الشكل ١)، ويمكن أن تحوي بداخلها مختلف المواد الدوائية المنحلة المحبة أو الكارهة للماء (انظر الشكل ٢).
تعد الجسيمات الشحمية نظاماً جديداً لإيصال الأدوية إلى مناطق معينة من الجسم (توجيه الأدوية Drug Targeting).



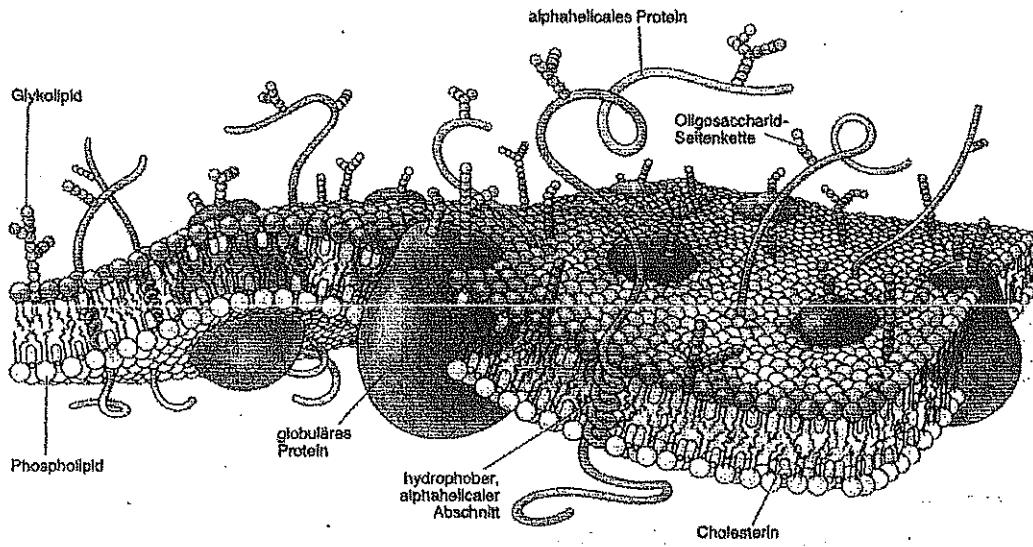
Phospholipid molecule

الشكل ١: مقطع طولي في الجسيمات الشحمية

- يعتبر العالم Bangham هو أول من وصف هذه الحويصلات عام ١٩٦١.
- تشابه الليبوزومات في تركيب جدارها تركيب الأغشية الحيوية لذلك يمكن استخدامها كموديلات تساعد في دراسة خصائص نفوذية بعض الأدوية عبر الأغشية (الشكل ٣).



الشكل ٢: مقطع عرضي في الجسيمات الشحمية الحاملة لمواد دوائية محبة وكارهة للماء



الشكل ٣: الغشاء البلازمي للخلية الحية

٢. خصائص الليبوزومات كشكل صيدلاني

- ❖ لا تبدي الليبوزومات في الجسم حتى بعد تخريبها أية سمية حيوية
- ❖ تبدي التأثير من خلال جرعات دوائية صغيرة
- ❖ تستخدم بأكثر من طريق للمعالجة
- ❖ يمكن أن تحمل المواد الدوائية الكارهة والمحبة للماء
- ❖ يمكن توجيهها بشكل نوعي إلى الخلايا المستهدفة
- ❖ تعتبر عوامل ممتازة لبعض المواد الحساسة مثل البروتينات والبلاسميد
- ❖ يمكن استخدامها كموديل أو مقلد للأغشية الحيوية و يمكن بذلك دراسة توزيع ونفاذية الجزيئات الصغيرة مثل المواد الدوائية والجزيئات الكبيرة مثل البوليميرات والبروتينات ضمن أغشية الليبوزومات في الزجاج In-vitro

٣. تركيب الليبوزومات The Composition of Liposomes

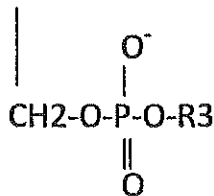
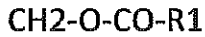
- يتألف الجدار الخارجي لليبوزومات من واحدة أو أكثر من الشحومات مضاعفة الطبقة. و هي غير منحلة بالماء و لكنها قابلة للانتباج فيه بحيث يحيط غشاؤها الخارجي بالجوف الداخلي المليء بالمحلول السائل.
- يدخل في تركيب الليبوزومات بشكل أساسي: الفسفوليبيدات، الكوليستيرول ، مواد مساعدة.

١.٣ الفسفوليبيدات Phospholipids

- تمتلك الفسفوليبيدات خاصيتين متعارضتين؛ فمن جهة لديها طرف محب للماء وطرف ثان كاره للماء.

- يتألف الجزء المحب للماء من أستر حمض الفسفور المرتب من جهة مع أحد الجزيئات الذوابة في الماء مثل الكولين، أو السيرين، أو الإيتانول أمين...و مع أحد مجموعات الهيدروكسيل للغلسرول.

- يتألف الجزء الكاره للماء من سلسلتين من الحموض الشحمية تحوي كل منها عدداً يتراوح ما بين ١٢- ٢٤ من ذرات الكربون (انظر الشكل ٤).

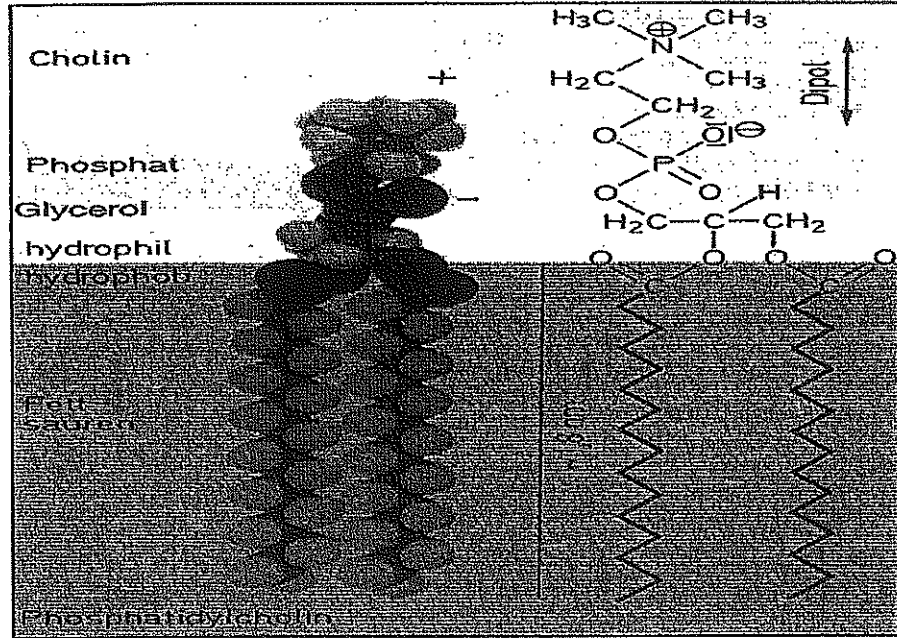


الشكل ٤: الشحومات الفوسفورية

R1 ، R2 عبارة عن سلاسل أليفاتية

R3... جذر الكولين ، إيتانول أمين ، سيرين ، غليسيرول

مثال: الفسفاتيديل كولين phosphatidyl cholin من أكثر الفسفوليبيدات استخداماً في تصنيع الليبوزومات ويستخرج من فول الصويا و صفار البيض وهو غير سام (الشكل ٥).



الشكل ٥: الفسفاتيديل كولين

وهناك أنواع أخرى من الشحميات المستخدمة لتصنيع الليبوزومات لكن الفسفوليبيدات أكثرها استخداماً.

٢.٣ الكوليستيرول Cholesterol

يستخدم الكوليستيرول بالإضافة إلى الشحميات الفوسفورية لتصنيع غشاء الليبوزومات لجعلها أكثر ثباتاً.

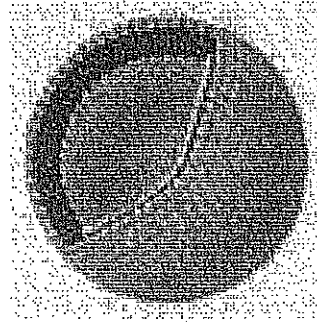
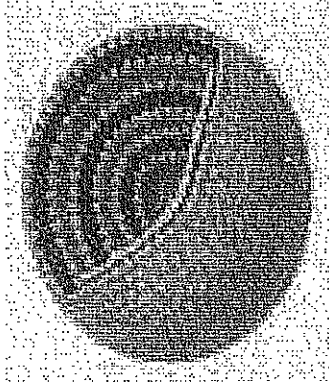
٣.٣ مواد مساعدة أخرى

يمكن استخدام بعض المواد الإضافية لإعطاء الجسيمات الشحمية بعض الصفات التي تمكنها من حفظ المواد الفعالة داخل الحويصلات أو حمل هذه المواد على جدر الحويصلات أو ربط هذه الجسيمات الشحمية مع مراكز تأثير معينة في الجسم.

٤. تصنيف الليبوزومات The Classification of Liposomes

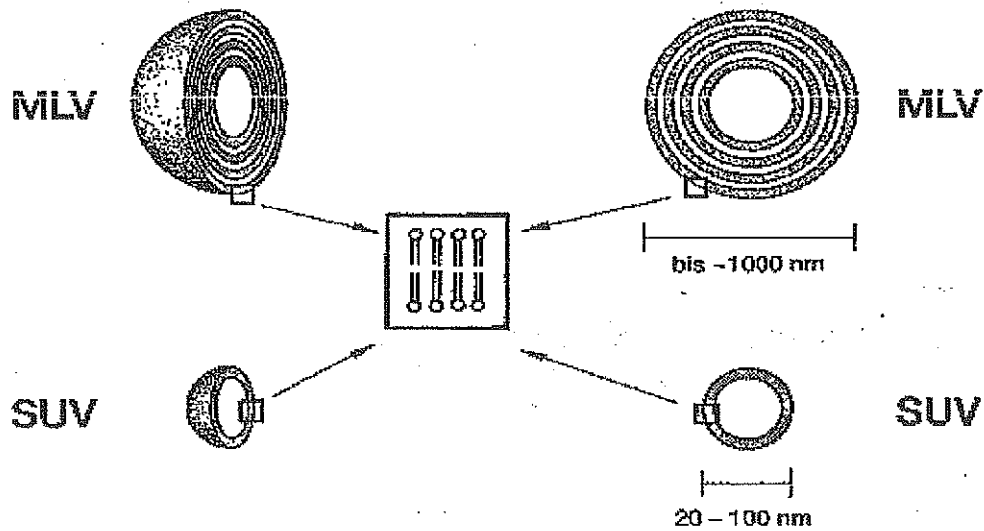
- تتراوح أبعاد الجسيمات الشحمية المستخدمة في المعالجة ما بين ٢٥ نانومتر وبعض الميكرومترات ويعتمد انتقاء الأبعاد على نوع المعالجة والهدف الدوائي المطلوب.
- بشكل عام يتم طرح الجسيمات الشحمية الكبيرة بشكل أسرع بالمقارنة مع الجسيمات الشحمية الأصغر.

- يمكن أن تحتوي الجسيمات الشحمية على غشاء شحمي وحيد unilamellar يتألف بدوره من طبقة مضاعفة من المكونات الشحمية (الشكل ٦)
- الحويصلات أحادية الغشاء قد تكون صغيرة أو كبيرة الحجم.
- وهناك جسيمات شحمية تكون أغشيتها متعددة multilamellar (تتألف من عدة طبقات مضاعفة) بحيث يفصل بين الأغشية فراغ وتحتوي على فجوة مائية مركزية واحدة (الشكل ٧).



الشكل ٧ : لبيوزومات متعددة الطبقة

الشكل ٦: لبيوزومات وحيدة الطبقة المضاعفة



الشكل ٨ : تصنيف اللبيوزومات حسب الأبعاد وعدد الطبقات المضاعفة

٥. ثبات الليبوزومات Stability of Liposomes

١.٥ الثبات الكيميائي Chemical Stability

تمتلك الفسفوليبيدات روابط أسترية وروابط مضاعفة، لذلك هناك خطر حدوث الأكسدة و الحلمة.

- يمكن تفادي الأكسدة من خلال إضافة مضادات الأكسدة مثل ألفا - توكوفيرول أو العوامل الاستخلابية مثل EDTA

٢.٥ الثبات الفيزيائي Physical Stability

يعتبر خروج المادة الدوائية المتمحظة داخل الجسيمات الشحمية من أهم المشاكل التي تتعرض لها الليبوزومات أثناء عملية التخزين. يمكن التقليل من هذه المشكلة من خلال عدة إدخال الكوليستيرول كعنصر مدعم للغشاء الليبوزومي.

٣.٥ الثبات الحيوي Biological Stability

إن استخدام الجسيمات الشحمية في العضوية الحية كعوامل ناقلة للمواد الفعالة يواجه مشاكل عديدة من أهمها ابتلاع الخلايا البلعمية الليبوزومات وتصفيتها، ويمكن التقليل من ذلك من خلال:

- استعمال ليبوزومات أصغر حجماً
- إعطاء ليبوزومات فارغة من المادة الدوائية ثم إعطاء الليبوزومات الأصلية
- استعمال ليبوزومات معتدلة الشحنة (المشحونة إيجابياً أو سلبياً أكثر تعرضاً للتخرب)
- وما زالت الأبحاث العلمية جارية في صدد تحسين ثبات الليبوزومات في العضوية الحية.

٦. استعمال الليبوزومات The Use of Liposomes

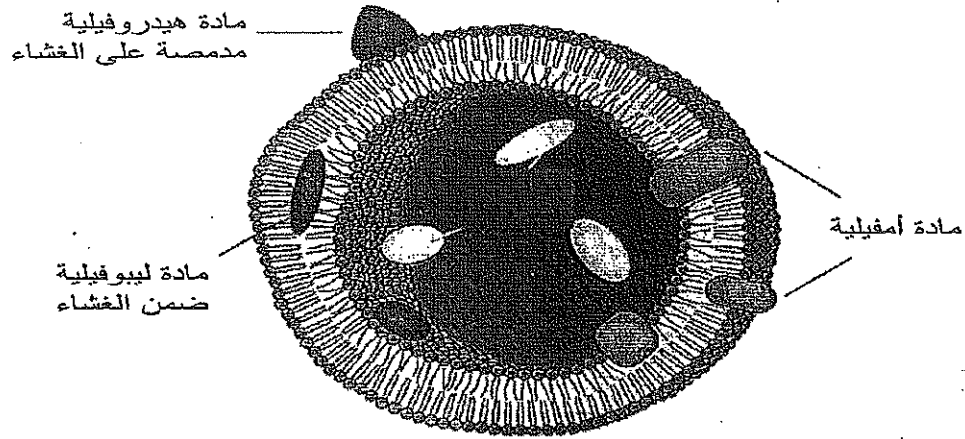
إن أهمية الليبوزومات تكمن في إمكانية إدخال مواد محبة للماء و مواد كارهة للماء و مواد أمفيلية (محبة للماء والدم).

أهم ميزات الليبوزومات:

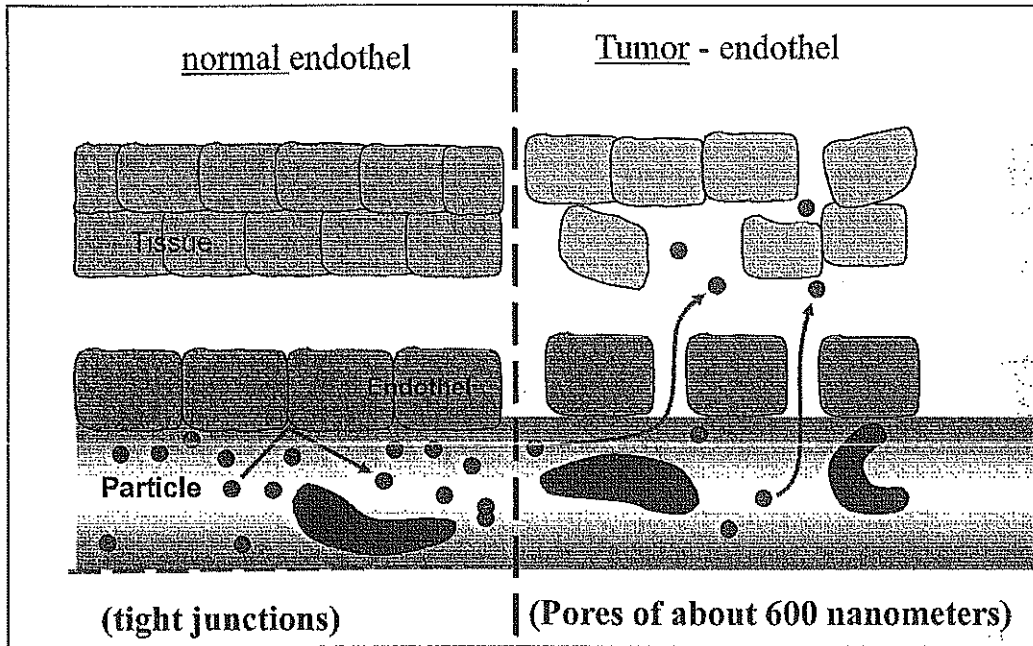
- ◀ حاملة للمواد الدوائية المختلفة (انظر الشكل ٩)
- ◀ تتميز بتأثير مطول مع القدرة على التحكم بسرعة التحرر
- ◀ تكون موجهة بشكل عام إلى نسيج أو أعضاء معينة (مثل الخلايا السرطانية) (الشكل ١٠)

٦. أهم طرق إعطاء الليبوزومات

هناك عدة طرق لإعطاء الليبوزومات: طريق وريدي - عضلي - تحت الجلد - طريق جلدي - تنفسي - حقن داخل العين - طريق أنفي وغيره



الشكل ٩ : مقطع طولي في أحد الليبوزومات الحاوية على مادة هيدروفيلية، ليبوفيلية ومادة ثنائية الميل (محبة للماء ومحبة للدهن)



الشكل ١٠ : استخدام الليبوزومات كحوامل للمواد المضادة للسرطان

٧. أمثلة عن بعض المستحضرات الصيدلانية الحاوية على الليبوزومات

DaunoXome®

- يحوي على ال Daunorubicin المتحوصل ضمن الليبوزومات
- يستخدم لعلاج معينة من الأورام السرطانية
- أبعاد الليبوزومات ٤٥ نانومتر
- الشكل الحر للمادة الفعالة يمتلك سمية قلبية، لكن وجوده داخل الليبوزومات تنقص هذه السمية، كما يزداد العمر النصفى وتصل بذلك كمية أكبر من المادة الفعالة إلى الورم.

AmBisome®

- يحوي الأمفوتيريسين B (مضاد فطري جهازى)
- التأثيرات الجانبية تصبح أقل عندما يتم إدخال هذا المركب إلى الليبوزومات.

Epaxal-Berna®

- لقاح ضد التهاب الكبد A، استعماله أظهر تحملاً جيداً من قبل المرضى.

Paul EHRLICH



(1854-1915), a German medical scientist

The concept of magic medical balls

• تعتبر أنظمة الإيتاء الغرويدية Collidal Delivery System ومنها الجسيمات النانومترية و الليبوزومات و المستحلبات الدقيقة ذات أهمية كبيرة . تأتي هذه الأهمية من إمكانية توجيهها إلى موقع التأثير المستهدف وبالتالي التخفيف من الأعراض السمية غير المرغوبة .

liposomes الليوزوم

ما هو الليوزوم ؟

مقدمة وتعريف:

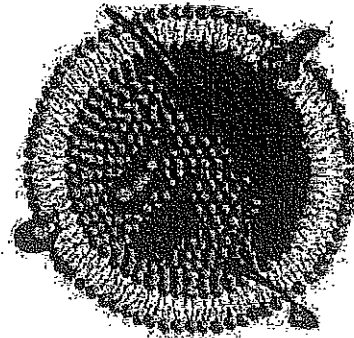
جيوب مجهرية أو حويصلات صناعية كروية الشكل تتراوح أقطارها بين عشرات النانومترات إلى عشرات الميكرومترات مملوءة بالسائل، جدرانها مكونة من طبقتين من الجزيئات الفوسفوليبيدية و تكون مطابقة لتلك المكونة لجدران الخلية، الغشاء ثنائي الطبقة في الليوزومات هو عبارة عن غشاء خلوي من دون العناصر البروتينية) وهي تستخدم لحمل وتوزيع أنواع محددة من اللقاحات والأدوية والأدوية (مثل الأنسولين وأدوية السرطان والفيروسات) في الجسم.

الاسم لـ ليوزوم مشتق من كلمتين يونانيتين : (ليبيد) تعني دسم . و (سوما) تعني جسم .

لقد تم إنتاج الليوسومات بداية في انكلترا عام 1961 من قبل العالم بنغهام الذي كان يدرس الفوسفوليبيدات وتخثر الدم وكان قد تبين أن الفوسفوليبيدات تتحد مباشرة مع الماء مشكلة أجساما كروية وهذا يعود لامتلاكها نهاية منحلة بالماء وأخرى غير منحلة بالماء.

7

وتعد الجسيمات الشحمية نظاما جديدا لإيصال الأدوية إلى الجسم , يعتمد عملها أساسا على قدرة هذه الحويصلات على حمل جرعات دوائية صغيرة نسبياً وموجهة توجيها دقيقا إلى النسيج المريضة وبالتالي إلى الخلية الحية، يمكن لليوزومات أن تحوي بداخلها مختلف المواد الدوائية المنحلة المحبة أو الكارهة للماء.



8

مما يتركب الليبوزوم ؟

تتألف الجسيمات الشحمية من شحميات فسفورية , كولستيرول , مواد إضافية :

أولاً : الشحميات الفوسفورية :

تملك الشحميات الفوسفورية خاصيتين متعارضتين , فهي من جهة لديها طرف محب للماء , وهو عبارة عن حمض الفسفور المرتبط بأحد الجزيئات الذوابة في الماء مثل الكولين أو السيرين , وطرف ثاني كاره للماء عبارة عن سلسلتين من الحموض الشحمية , ومن أكثر الشحميات الفوسفورية استخداماً (ثنائي نخلات الفسفاتيديل كولين) .

ثانياً : مواد مساعدة أخرى :

يستخدم الكولستيرول بالإضافة للشحميات الفسفورية في تركيب غشاء الجسيمات الشحمية لجعلها أقل نفوذية للمواد الفعالة.

9

وهناك مواد إضافية تستخدم لإعطاء غشاء الجسيمات الشحمية بعد الصفات التي تمكنه من حفظ المواد الفعالة داخل الحويصلات أو حمل هذه المواد على جدار الحويصلات أو ربط هذه الجسيمات الشحمية مع مراكز التأثير الخلوي فمثلاً يمكن إضافة مواد تحمل شحنات كهربائية موجبة مثل الستياريلامين

ثالثاً المواد الدوائية :

المواد الفعالة المستخدمة حتى الآن كثيرة ومتنوعة وما يهم الباحثين هو تلك المواد التي تتمتع بخواص كيميائية وحيوية معينة والتي يمكن أن تكون ضعيفة الثبات في الأوساط الحيوية أو يكون مستوى تأثيرها السمي قريباً جداً من مستوى العلاجي وبالإضافة إلى ذلك فإن الأهم هو التأثير المديد والمركز لهذه الجسيمات الشحمية في العضوية الحية .

Actinomycine, Adriamycine, ATP , Lysozyme , Heparine, Insuline , Estradiol , Gentamicine , Methotrexate .

10

كيف يتم تصنيف الليوزومات ؟

تصنف حسب أبعادها أو عدد الحجر المؤلفة لها أو طريقة تصنيعها
أبعاد الجسيمات الشحمية :

تتراوح أبعاد الجسيمات الشحمية المستخدمة في المعالجة بين 25 نانو متر وبعض ميكرو مترات (10 ميكرو متر) ويعتمد إنتقاء الأبعاد على نوع المعالجة والهدف الدوائي المطلوب . ولاختلاف أبعاد الجسيمات الشحمية أهمية كبيرة في عملية حفظ المواد الدوائية المختلفة ذات الأوزان الجزيئية المتنوعة , وكذلك في عملية طرح وتصفية هذه الجسيمات من الدوران العام , هناك جسيمات شحمية عملاقة تصل أبعادها إلى 50 ميكرو متر وذلك حسب طريقة التصنيع المتبعة في تحضيرها .

11

عدد حجر الجسيمات الشحمية :

يمكن أن يلاحظ أشكال عدة للجسيمات الشحمية
 (1) جسيمات شحمية على شكل حويصلات ذات غشاء شحمي وفسفوري يتألف بدوره من طبقة مضاعفة من المكونات الشحمية Unilamellar وحيد والمواد الإضافية السابقة الذكر وهو يحيط تماماً بقسم مركزي سائل . الحويصلات الأحادية الغشاء قد تكون صغيرة الحجم أو كبيرة الحجم

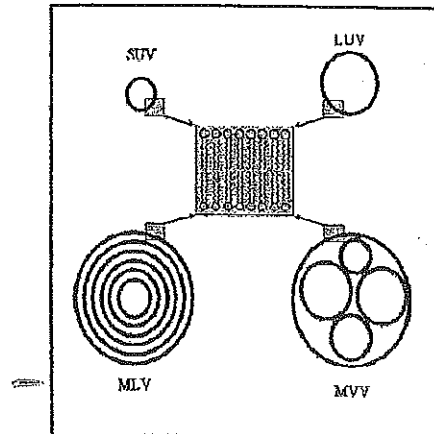
(2) جسيمات شحمية على شكل حويصلات متعددة الأغشية

يفصل بين الأغشية فراغ صغير وتحتوي فجوة مائية مركزية واحدة .

(3) جسيمات شحمية متعددة الفجوات يحيط بها غشاء شحمي وفسفوري ثخين , تفصل فجواته أغشية أحادية أو ثنائية الطبقة من الشحميات الفوسفورية .

12

Liposomes Classification



كيف يتم تحضير الليبوزومات ؟

طريقة التحضير:

تشمل طريقة التحضير المراحل التالية:

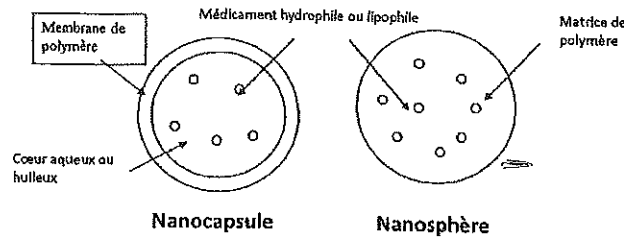
- حل الفوسفوليبيد و المواد الأخرى المكونة للجدار في محلول عضوي طيار مثل الكلوروفورم.
- تبخير المحل العضوي في مبخر دوار وتحت ضغط منخفض.
- إضافة المحلول المائي الموقى عادة مع التحريك.
- يحصل عادة في هذه الشروط على ليبوزوم متعددة الطبقات MLV.
- تضاف المادة الفعالة في لحظات مختلفة حسبما تكون هذه المادة منحلة في الدسم أو منحلة في الماء.
- فعندما تكون المادة الفعالة منحلة في الدسم تضاف منذ البداية إلى الكلوروفورم.
- وعندما تكون منحلة في الماء تضاف إلى الماء أو الطور المائي.

Nanoparticles

الجسيمات النانومترية:

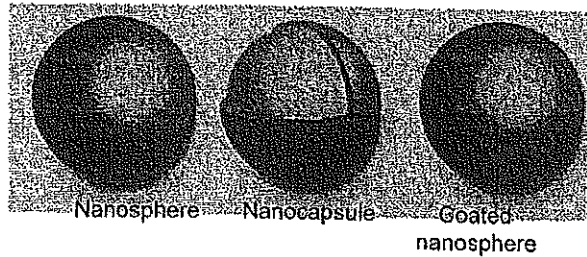
جسيمات غرويدية ذات أبعاد أصغر من 1 ميكرون تحوي على مادة دوائية متمحفة ضمن قالبها البوليميري أو مدمصة أو مرتبطة بسطحها. تتراوح أبعاد الجسيمات النانوية من (10 - 1000) نانومتر . ولها نوعان :

Nanosphere و Nanocapsule

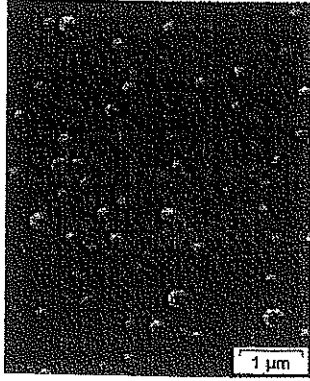


• يكون النوع الأول (الكروية النانوية) ذو بنية قالبية بوليميرية Matrix Type Structure والمادة الفعالة إما أن تكون مدمصة على السطح البوليميري أو محصورة ضمنها أو منحلة في المادة الأساسية المكونة له.

• أما النوع الثاني (الكبسولة النانوية) فهو عبارة عن قشرة بوليميرية Polymeric Shell محيطة بفجوة (قلب) داخلية سائلة Inner liquid Core والمادة الفعالة إما أن تكون منحلة في السائل الداخلي أو مدمصة على السطح البوليميري الخارجي



مميزات الجسيمات النانومترية



➤ إمكانية إيتاء الدواء عبر الحقن الوريدي باعتبار أن أبعادها أصغر من 1 ميكرون.

➤ حماية المادة الفعالة ضد التآكل
➤ إيصال الدواء إلى مكان التأثير المطلوب.

➤ تعزيز التوافر الحيوي للمواد الدوائية عبر الحواجز صعبة العبور.

تحضير الجسيمات النانومترية

يمكن تحضيرها بعدة طرق, وهي تقسم بشكل رئيسي إلى طريقتين , الأولى تعتمد على بعبثرة وتعليق بوليمير محضر مسبقاً (جاهز) , والثانية تعتمد على بلمرة مونوميرات موزعة ضمن وسط السائل.

Preparation methods

■ Polymerization techniques

■ PACA, PMMA

polymerization induction, residual monomers,
surfactants, biocompatibility, biodegradability.

■ Preparation with preformed polymers

■ PLA, PLGA, PCL

no polymerization induction, no residual monomers
surfactants, solvents, biocompatibility, biodegradability.

تحضير الجسيمات النانومترية بالبلمرة

• النموذج الأول من طرق التحضير فتستخدم نوعين من الجزيئات المفردة (Monomers) إحداهما منحل بالدهن والثاني منحل بالماء , يحل الأول في الطور العضوي المكون من (مذيب, مونومير, زيت , والمادة الدوائية الفعالة) , أما الثاني فيحل في الطور المائي المكون من (ماء , مونومير Co-monomer , عامل فعال على السطح) . هنا يكون لدينا محلولين متجانسين منفصلين , ويتشكل البوليمير عند المزج التدريجي والتحريك المعتدل للطورين و ذلك على السطح الفاصل بين طورى المستحلب , حيث تنتج لدينا طبقة مفردة من البوليمير على سطح القطيرة تحصر داخلها تجويف يوجد ضمنه سائل.

تحضير الجسيمات النانومترية انطلاقاً من بوليمير جاهز

توجد أربعة طرق رئيسية:

- الاستحلاب تبخير المحل.
- الترسيب النانومتري.
- الاستحلاب انتشار المحل.
- طرد الملح.

Preparation of nanoparticles 1- Emulsification-evaporation of solvent

(الاستحلاب تبخير المحل)

الطور العضوي !
- محل عضوي غير مختزج
- مع الماء
+
- بوليمير

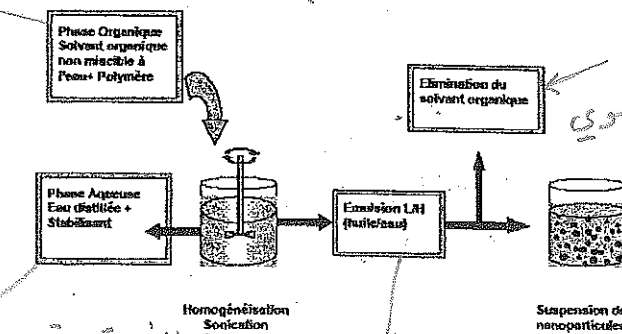


Figure 7 : Préparation des nanoparticules par la méthode d'émulsification- évaporation de solvant.

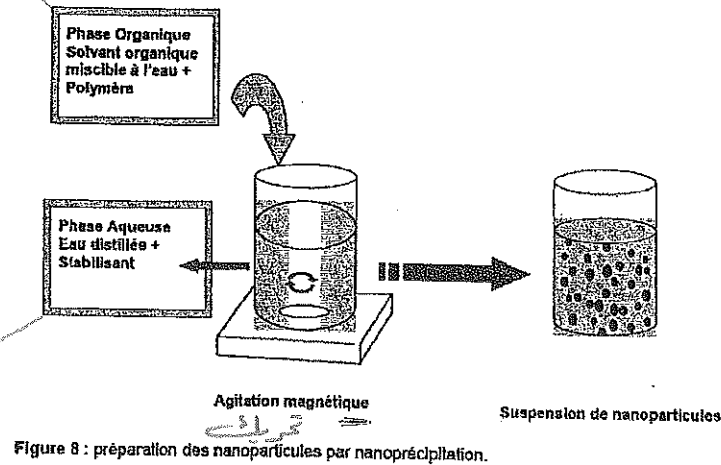
الطور المائي !
- ماء مقطر
+

مثبت (عامل استحلاب)

الطور العضوي
- محل عضوي
قابل للاقتناح
مع الماء
+
بوليمير

الطور مائي
- ماء مقطر
+
عامل مثبت

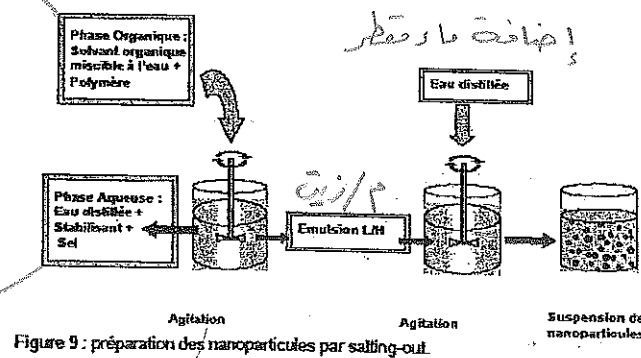
الترسيب النانوحثري 2-Nanoprecipitation



الطور العضوي
- محل عضوي
قابل للاقتناح
مع الماء
+
بوليمير

الطور المائي
- ماء مقطر
+
مثبت (عامل
استقرار)
+
ملح

طرد الملح 3-Salting out



polymer + drug in
organic / aqueous
solvent

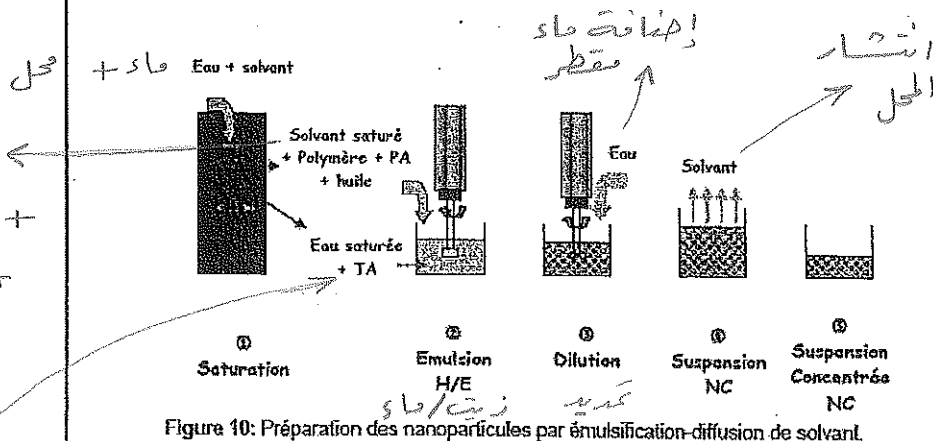
emulsification

Aqueous / organic
phase
+ stabiliser

1/3/2011

تبخير المذيبات → polymer-drug nanoparticles

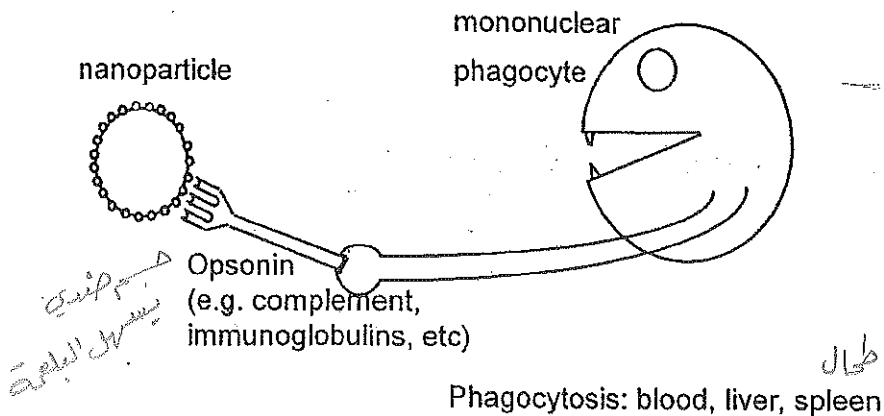
4- Emulsification-diffusion of solvent



← محل عضوي مشبع
+ بولي إيثيلين + زيت
+ PA + ماء

ماء مقطر مشبع
+ كالم مشبع

Liposomes and nanoparticles: First generation



لحمون

مستحلب
تثبيت البلعة

طال

التقليدي

Conventional liposomes and Nanoparticles: First generation

- They are rapidly taken up by the mononuclear phagocyte system (MPS), also called reticuloendothelial system (RES)

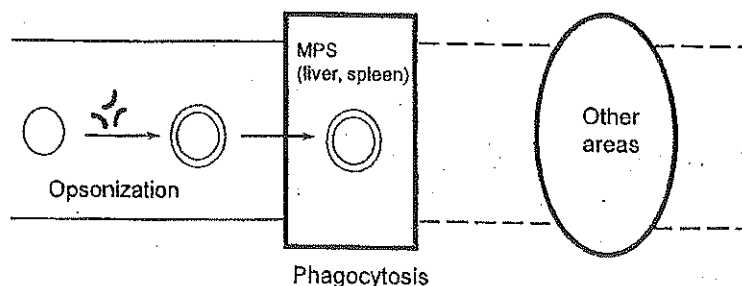
الحاجات الشبكية
البطانية

Applications

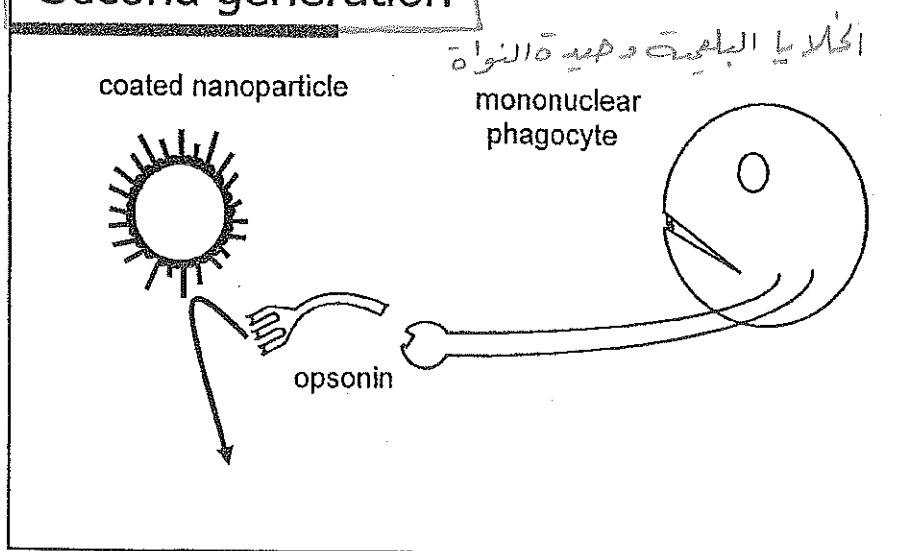
- antimicrobial agents to infected macrophages
- Specific treatment for RES.
- Antibody delivery against viral, bacterial and parasitic infections
- Main drawback: short circulation time

العيب الرئيسي

Uptake of the nanoparticles by the mononuclear phagocyte system (MPS)



Liposomes and nanoparticles: Second generation



Long-circulating liposomes and Nanoparticles: Second generation

- «Stealth» or «sterically stabilized» liposomes have polyethylene glycol covalently bound to their surface
 - stealth: avoidance of MPS
 - sterically stabilized: half-life in humans ~ 48 hours
- Key feature: they are able to extravasate at body sites where the permeability of the vascular wall is increased

تصل - خلاصة

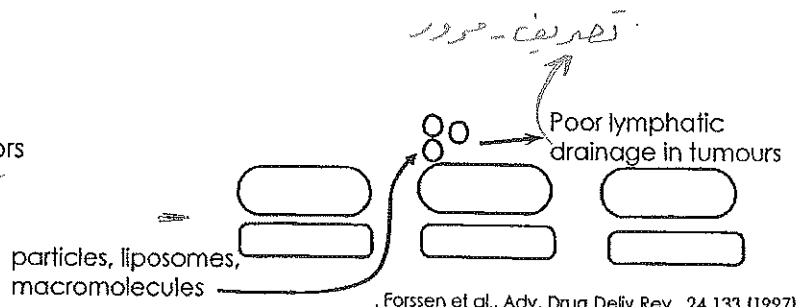
شبهه بـ بروتين

Enhanced permeability and retention

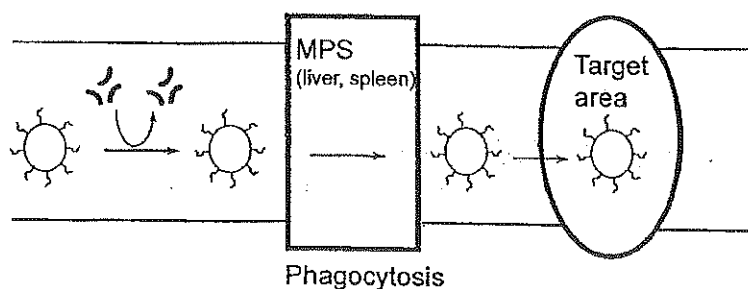
- Common, normal vasculature



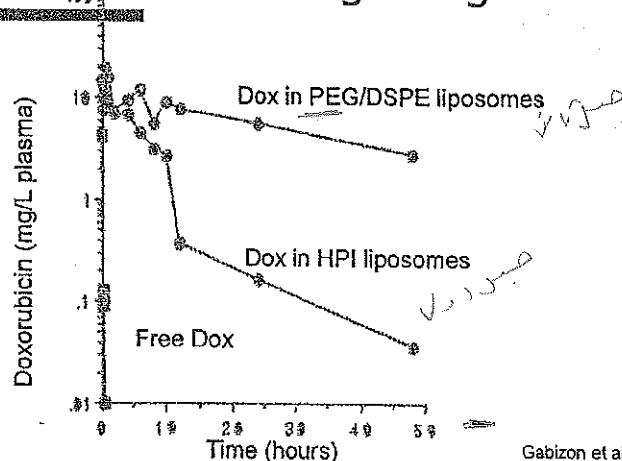
- Tumors



Protection against phagocytosis Coated nanoparticles



Doxorubicin-loaded liposomes Pharmacokinetics in beagle dogs



Gabizon et al.,
Pharm. Res.,
10 703 (1993)

Commercial products (FDA approved)

- AmBisome®, Abelcet®, Amphotericin
for serious fungal infections
- Doxil®, Caelyx®, (PEGylated liposomal) Doxorubicin
for Kaposi's sarcoma
(درماتية الكلايما)
- DaunoXome®, PEGylated liposomal Daunorubicin
for Kaposi's sarcoma
- Abraxane® Albumin-bound paclitaxel-loaded
nanoparticles

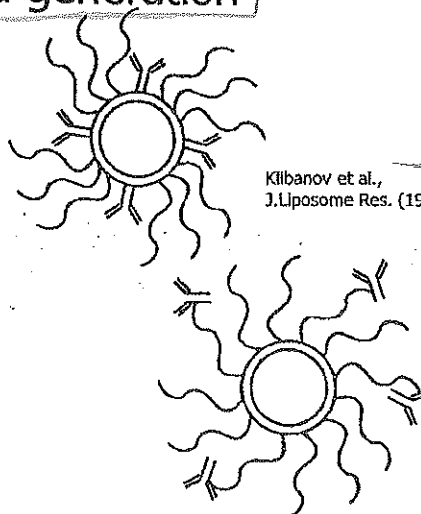
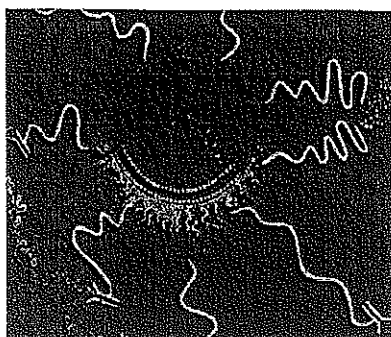
DaunoXome® daunorubicin

- Preclinical investigations: 10-fold increase in tumour delivery compared to free drug
- Kaposi's sarcoma in HIV-positive patients
 - ABV treatment (doxorubin, bleomycin, vincristine)
 - cardiotox., pulmonary tox., neurotox.
 - DaunoXome treatment
 - comparable or improved response
 - good tolerance
- In phase III trials, encouraging activity against other solid neoplastic diseases

Forssen et al., Adv. Drug Deliv. Rev., 24 133 (1997)

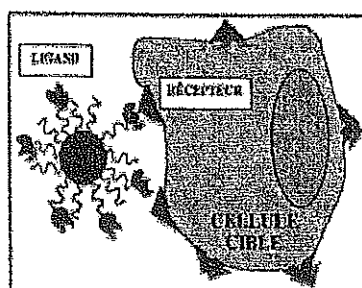
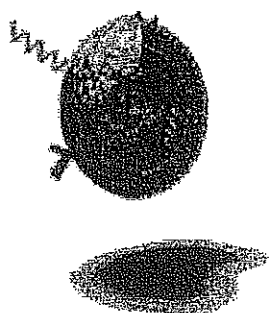
Liposomes and Nanoparticles with homing devices: Third generation

Immunoliposomes



Klibanov et al.,
J. Liposome Res. (1992)

Third Generation of Nanoparticles



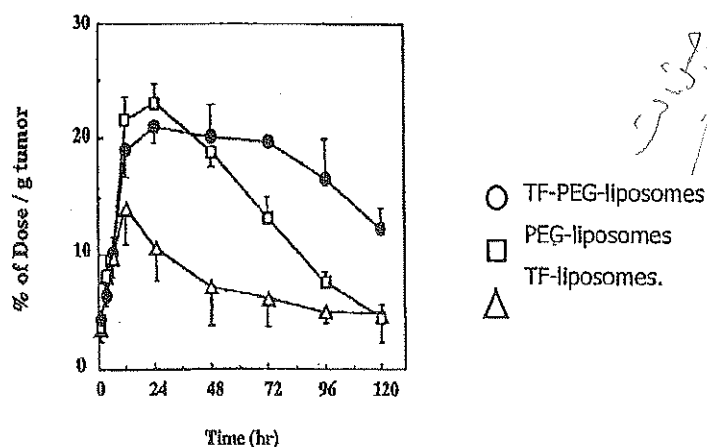
2001 Ishida, MaruyamaTanahashi et al.

Pharm. Res., 18, 1042-1048

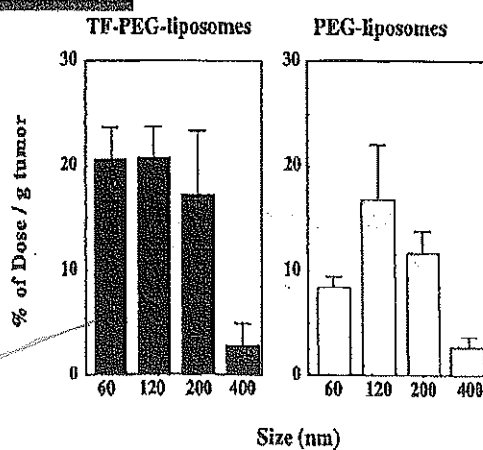
Liposomes bearing polyethyleneglycol-coupled transferrin with intracellular targeting property to solid tumors *in vivo*

{ Transferrin (TF) is a glycoprotein, which transports ferric ion in the body. TF receptor concentration on tumor cells is much higher than on normal cell

Colon 26 tumor -bearing mice



Effect of liposomal size on the tumor accumulation



1/3/2011



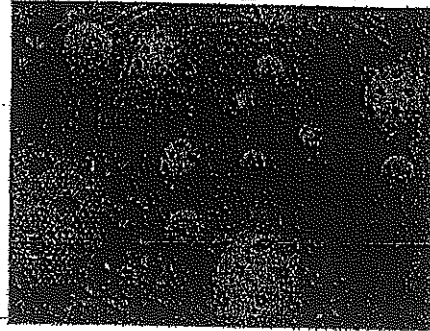
Localization of liposomes in ^{مزرعة}implanted tumors in mice.
Dark particles are seen in the extracellular space next to cancer cells

لحمه اعطارد حقن في ١٢/٤/١٤٠٢

Nanoparticles

2

الجسيمات النانومترية



Characterization of NP

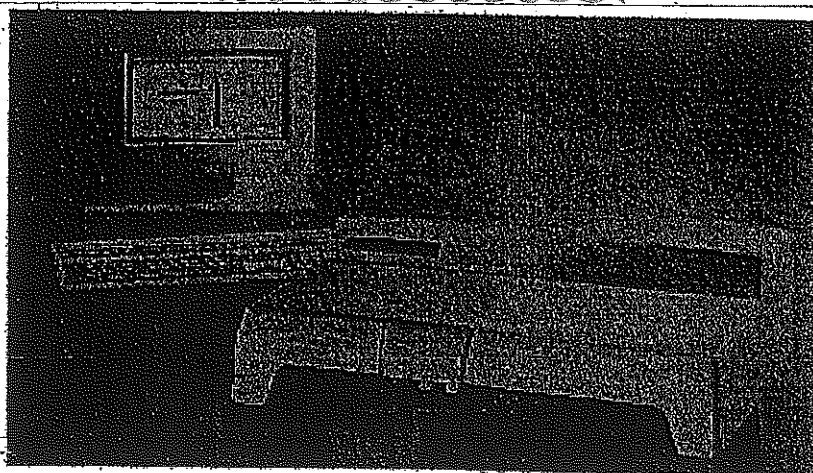
1- قياس أبعاد الجسيمات النانومترية:

نقيس تقنية الانتشار الحركي للضوء أبعاد الجسيمات في سائل
بمراقبة الحركة الحرارية أو الحركة البراونية للجسيمة.
نقاس أبعاد الجسيمات الأصغر من ميكرومتر بملاحظة تبدد
ضوء الليزر عندما ينفذ عبر هذه الجسيمات حيث نحدد
سرعة الانتشار و نستنتج الأبعاد منها بتطبيق قانون ستوكس
اينشتاين.

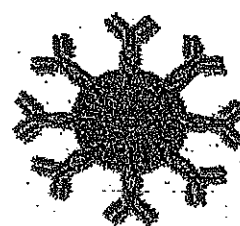
Photon correlation spectroscopy

Size: 0.6-6000 nanometer

الانتشار الحركي للضوء



مجال القياس في تقنية الانتشار الحركي للضوء



0.6 nm

6.0 μ m

Polypeptides

Biopolymères

Encres & pigments

Sphères

Protéines

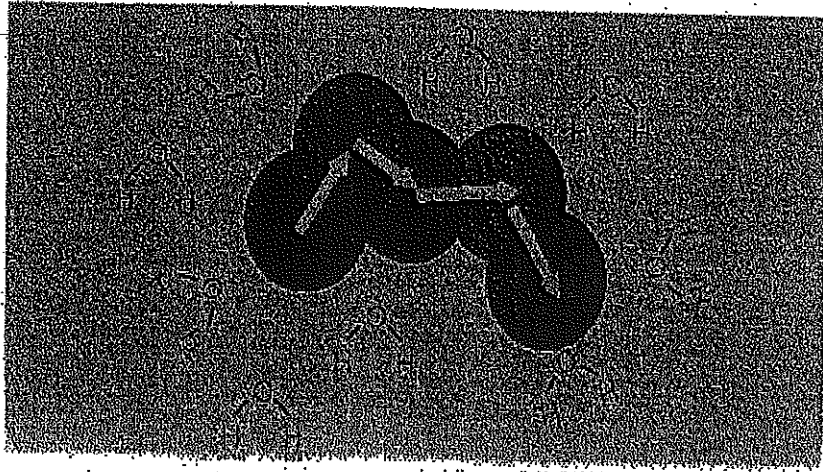
Conjugués

Colloïdes & Sols

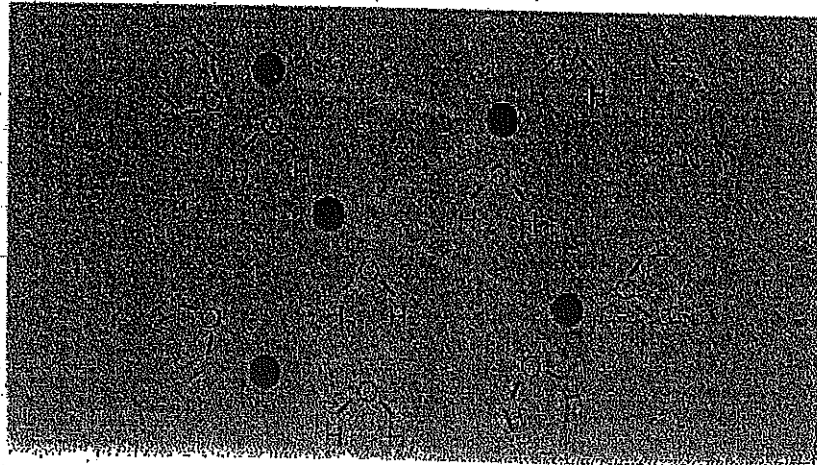
Surfactants & Micelles

Virus & Vaccins

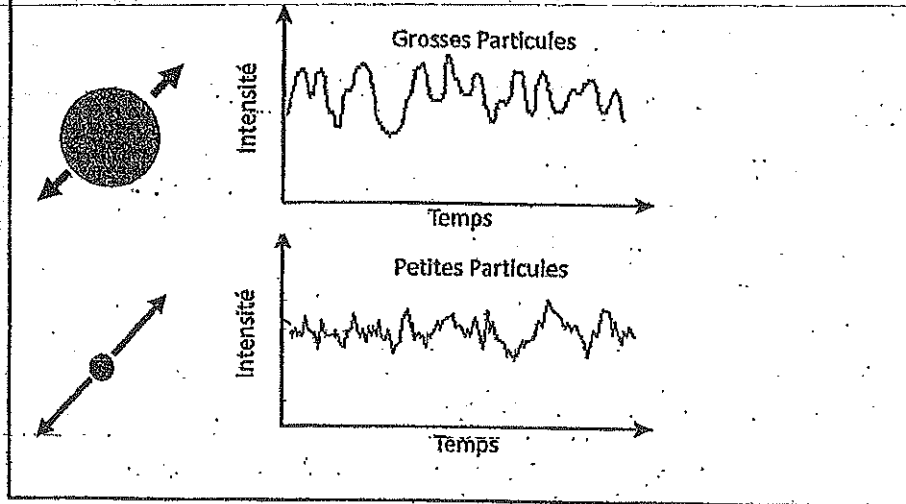
الحركة البراونية للجسيمات الكبيرة



الحركة البراونية للجسيمات الصغيرة



تغيرات شدة الضوء بدلالة أبعاد الجسيمات



حساب القطر الهيدرو ديناميكي

قانون ستوكس - اينشتاين

$$d(H) = \frac{k T}{3 \pi \eta D}$$

$d(H)$: القطر الهيدرو ديناميكي

T : درجة الحرارة المطلقة

D : معامل الانتشار

η : لزوجة الوسط

k : ثابتة بولتزمان

القطر الهيدرو ديناميكي
تناسب عكسي مع
درجة الحرارة المطلقة

القطر الهيدرو ديناميكي
تناسب عكسي مع
لزوجة الوسط

2- كمون زيتا

تعتمد ثباتية المعلقات على التوازن بين قوى التجاذب و التنافر الموجودة بين الجسيمات عندما تقترب هذه الجسيمات من بعضها البعض. إذا امتلكت جميع الجسيمات قوى تنافر عندها يبقى المعلق ثابتاً. و عندما تنقص قوى التنافر هذه تنشأ مظاهر عدم الثبات كتجمع أو التحام الجسيمات.

كمون زيتا

يشير قياس كمون زيتا إلى مقدار التدافع بين الجسيمات و بالتالي يمكن تقييم تأثيرات تغير سطح الجسيمة أو البيئة المحيطة.

إن كمون زيتا هو الشحنة الكلية التي تكتسبها الجسيمة في وسط محدد و يمكن أن تقاس بواسطة مقياس كمون زيتا.

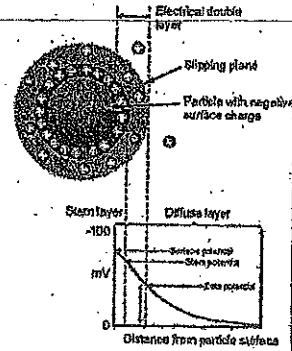
يشير مقدار كمون زيتا إلى قوى التدافع الموجودة بين الجسيمات و يمكن أن يستخدم للتنبؤ بالثباتية طويلة الأمد للمستحضر.

في حالة كون قيمة كمون زيتا مرتفعة فإن هذا مؤشر على وجود قوى تدافع بين الجسيمات و بالتالي فإن احتمال أن تلتحم أو تتجمع هذه الجسيمات ضعيف جداً.

ما هو كمون زيتنا

تكتسب معظم الجسيمات المبعثرة في وسط مائي شحنة سطحية إما بواسطة تشتت المجموعات السطحية أو بسبب الامصاص بعض الشوارد على السطح.

تعدل هذه الشحنات السطحية توزيع الشوارد المحيطة مؤدية إلى تشكل طبقة مضاعفة حول الجسيمة و عندما تتحرك الجسيمة بتأثير الحركة البراونية تتحرك معها هذه الطبقة. إن كمون زيتنا هو الكمون عند حدود هذه الطبقة مع الوسط المحيط.



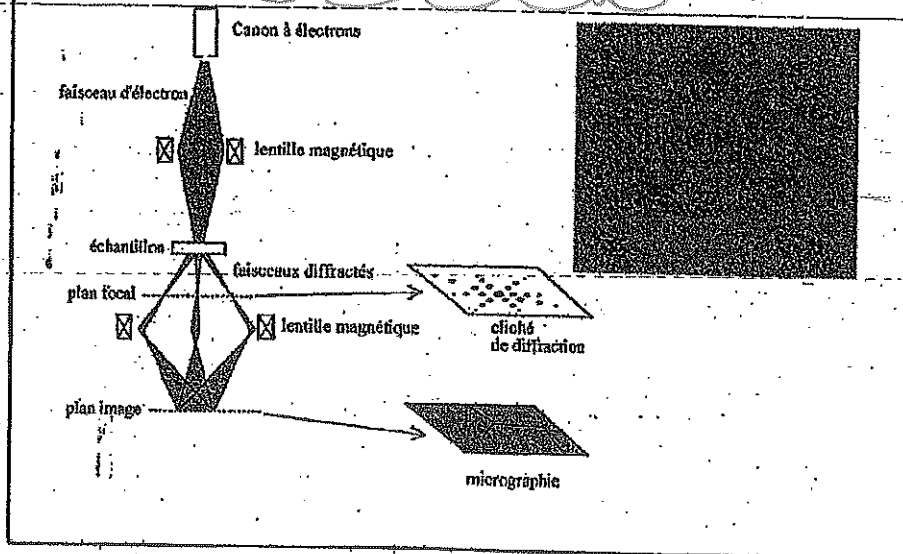
قياس كمون زيتنا

يقاس كمون زيتنا بتطبيق حقل كهربائي عبر المعلق حيث نهجر جسيمات المعلق باتجاه المسرى المعاكس لها بالإشارة بسرعة تتناسب طرذا مع قيمة كمون زيتنا

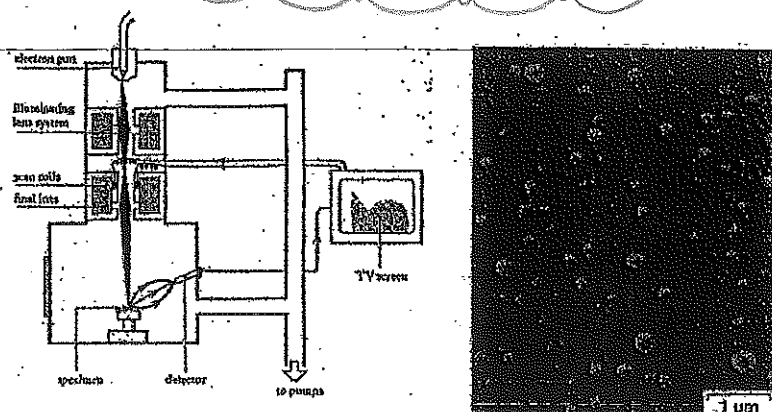
3- المجهر الإلكتروني

- 1- مجهر النفوذية الإلكتروني
- 2- المجهر الماسح الإلكتروني.
- 3- مجهر القوى الذرية.

مجهر النفوذية الإلكتروني



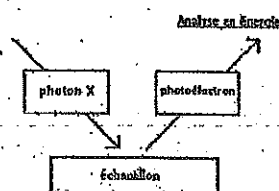
المجهر الالكتروني الماسح



4-Electron Spectroscopy for Chemical Analysis

المطيافية الالكترونية للتحليل الكيميائي

جميع تحليل السطوح لها نفس المبدأ حيث نستثير العينة بالكثرونات أو شوارد أو اشعاعات كهربية مغناطيسية فتصدر المادة المستثارة جسيمات (فوتونات الكترونية) نقوم بتحليل طاقتها أو كتلتها. يعطي طيف الطاقة الناتج معلومات عن التركيب الكيميائي لسطح العينة.



في طريقة المطيافية الالكترونية للتحليل الكيميائي يتم استثارة سطح العينة بواسطة اشعة اكس و نقوم بعد ذلك بتحليل طاقة الالكترونات الصادرة من العينة.

(المطابقة الإلكترونية للتحليل الكيميائي)

ESCA

① يتطلب العمل بالمطابقة الإلكترونية للتحليل الكيميائي تطبيق تقنية لمنع انحراف أشعة أكس و
للحد من امتصاص الجزيئات الملوثة (غاز الأكسجين - غاز ثاني أكسيد الكربون - بخار الماء...)
② على سطح العينة المراد تحليلها.

ESCA

	% at. C	% at. O	% at. N	O/C	N/C	O/N
NC	75	25		0.33		
S	63	37		0.59		
P	75	20	5	0.27	0.07	4.0
PVA	67	33		0.50		
PCL	73	27		0.37		
PVR	71	16	13	0.22	0.19	1.17
Saccharose	49	51		1.03		

5- تحديد نسبة تحميل الدواء.

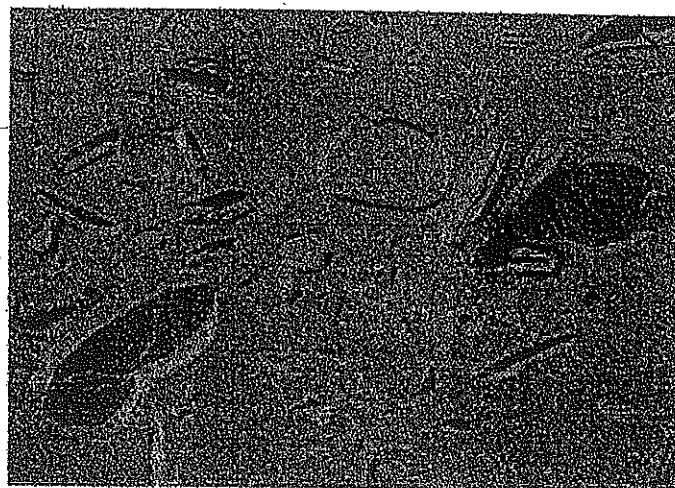
6- دراسة تحرر الدواء

طريقة الانتشار من كيس التحال:

تستخدم هذه الطريقة لتقييم تحرر الدواء من الجسيمات النانومترية. يوضع حجم صغير من معلق الجسيمات النانومترية ضمن كيس تحال و الذي يغمر في حجم كبير من سائل الاستقبال. يتم تحريك الوسيطين (داخل الكيس و خارجه ضمن وسط الاستقبال المستمر). ينتشر الدواء بعد ذلك خارجا من الجسيمات إلى الوسط السائل المستمر الموضعي ضمن الكيس و بعد ذلك ينتشر عبر غشاء الكيس إلى السائل المستمر الخارجي و الذي تسحب منه عينات و تعاين كمية المادة الدوائية فيها.

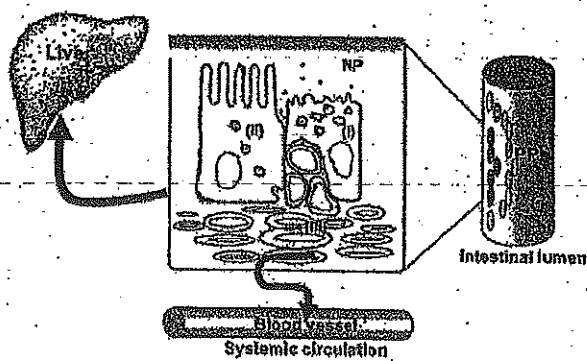
7- دراسة التركيب الداخلي للجسيمات النانومترية:

Freeze-fracture SEM, DSC,
X-ray diffraction, NMR



Freeze fracture electron micrograph of a trimyristin suspension prepared by melt homogenization

التطبيقات الفموية للجسيمات النانومترية



من أهم ميزات إعطاء الجسيمات النانومترية عبر الفم:

- تعزيز التوافر الحيوي للمواد الدوائية.
- تحرير المستضدات اللازمة للتلقیح إلى الأنسجة اللمفاوية ضمن القناة الهضمية.
- تحرر مضبوط السرعة للمواد الدوائية.
- تخفيض التأثيرات الجانبية و المخرشة لبعض المواد الدوائية.
- حماية المادة الفعالة من التآكل بفعل أنزيمات القناة الهضمية.
- تعزيز التوافر الحيوي عبر إطالة زمن تعرض الغشاء المخاطي لتركيز مرتفع من الدواء.

يمكن أن يحدث امتصاص للجسيمات النانومترية من مخاطية القناة الهضمية بآليات مختلفة منها الانتشار المنفعل عبر الخلايا أو ما بين الخلايا أو النقل الفعال بتوسط اليات و خلايا ناقلة.

أظهرت الأبحاث أن الجسيمات الأصغر من 100 نانومتر يمكن أن تمتص من القناة الهضمية حيث يتعلق هذا الامتصاص إلى حد كبير بأبعاد الجسيمات و طبيعة سطحها. الجسيمات المحبة للدم تمتص بشكل أفضل و أسرع من الجسيمات المحبة للماء

هناك جسيمات نانومترية لا تمتص من القناة الهضمية إنما
تلتصق حيويًا بالمخاطية مما يزيد من زمن بقاء الدواء ضمن
القناة الهضمية.

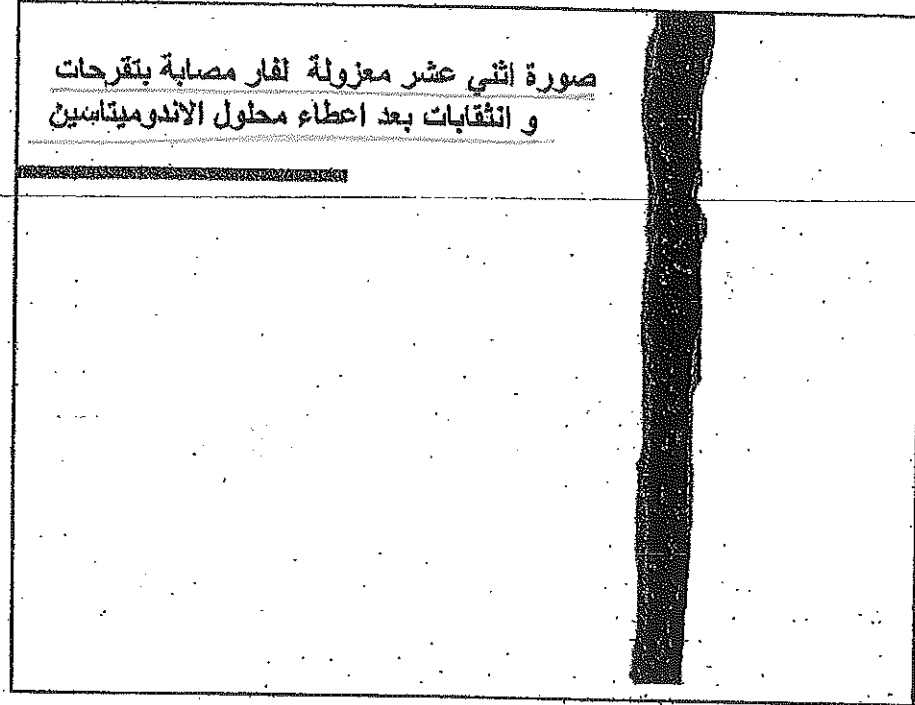
تزيد هذه الجسيمات الملتصقة حيويًا من زمن عبور الدواء للقناة
الهضمية مجبرة إياه على البقاء بتماس خلايا الامتصاص
لفترة أطول من الزمن و تزيد من تركيزه على سطح الخلايا.
الالتصاق الحيوي يمكن أن يكون نوعي أو غير نوعي.

INDOMETACINE NANOCAPSULES : protection of G.I tractus

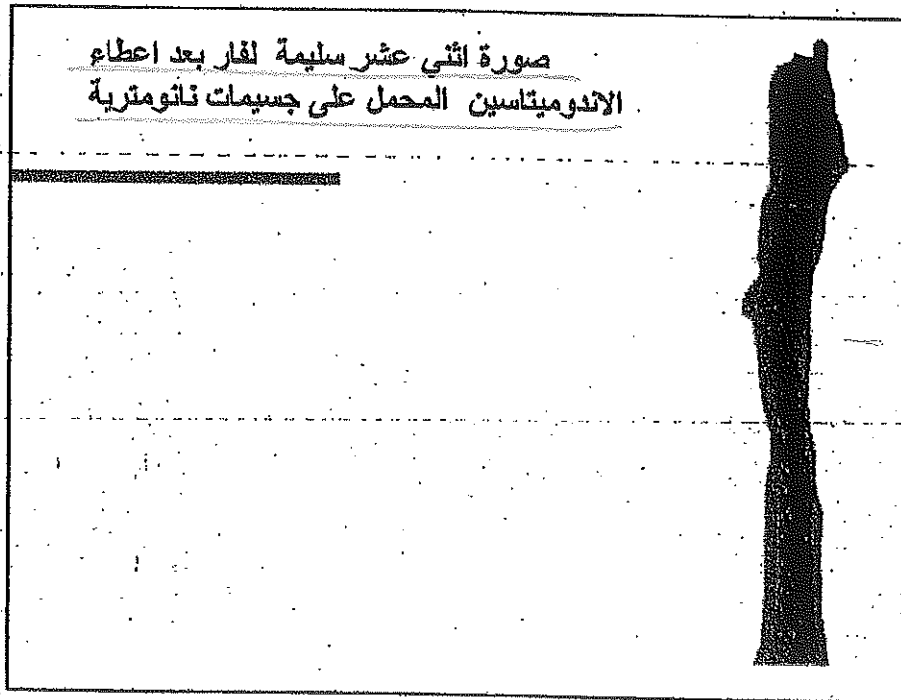
	Nombre de lésions		
	Estomac	Jéjunum	
	U	U	P
Solution	6/6	6/6	5/6
Emulsion	1/6	2/6	2/6
Nanocapsules	0/6	1/6	0/6

U= ulcérations
P= perforation

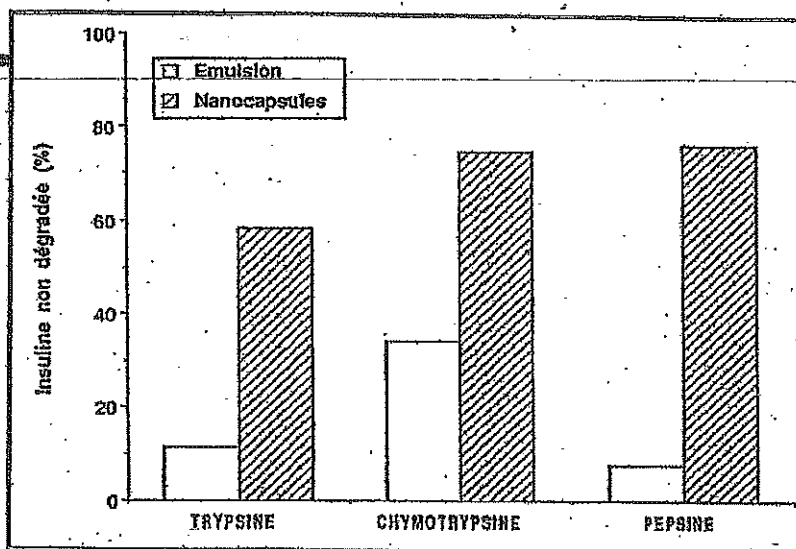
صورة اثني عشر معزولة لفار مصابة بتقرحات
و انتقابات بعد اعطاء محلول الاندوميتاسين



صورة اثني عشر سليمة لفار بعد اعطاء
الاندوميتاسين المحمل على جسيمات نانومترية

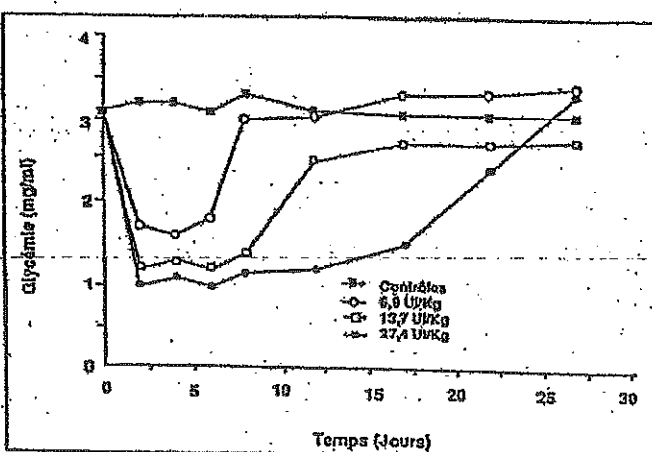


حماية الأنسولين



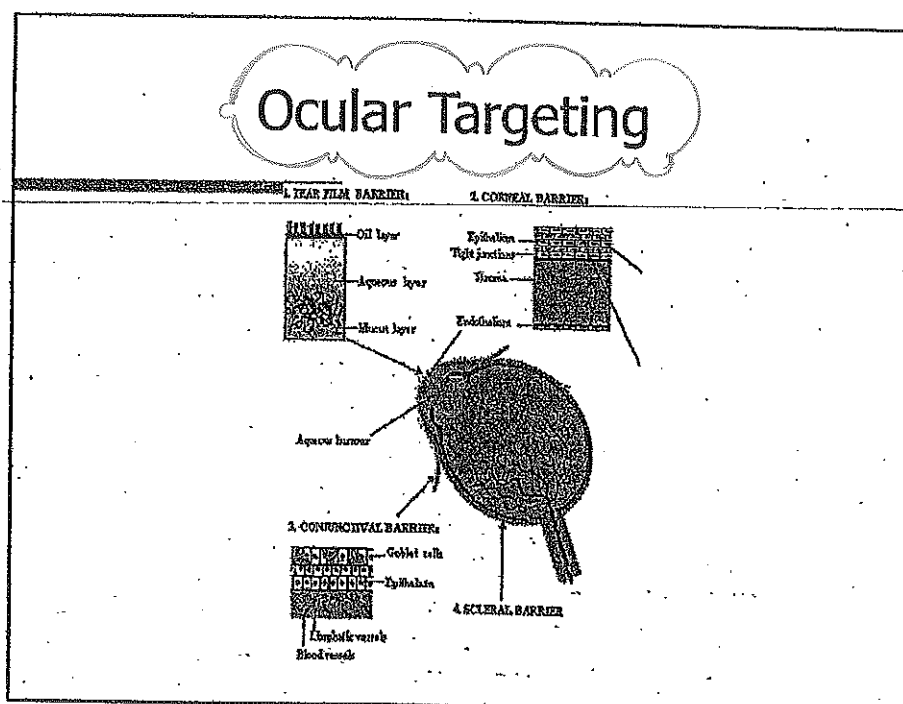
INSULINE NANOCAPSULES

تغير سكر الدم لدى فئران مصابة بالداء السكري بعد اعطائهم جسيمات نانومترية محملة بالأنسولين فمويا



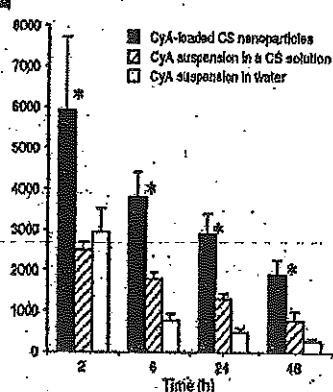
Nanocapsules d'insuline : évolution de la glycémie après administration orale à des rats diabétiques

Ocular Targeting

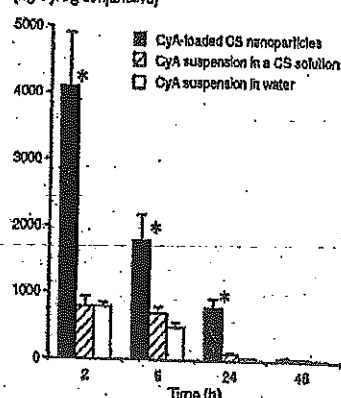


Ocular Targeting

CyA concentration in the cornea
(ng CyA/g cornea)

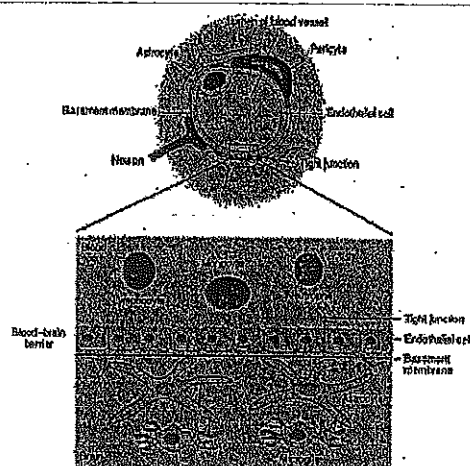


CyA concentration in the conjunctiva
(ng CyA/g conjunctiva)

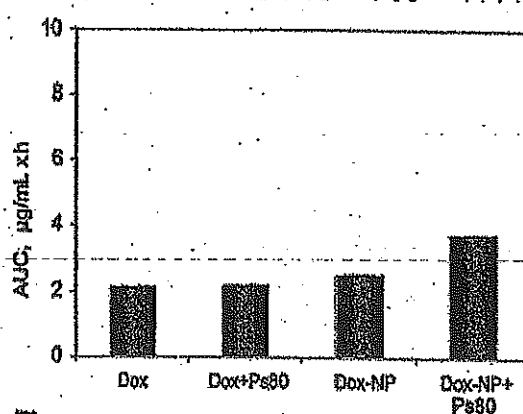


Concentration of $[^3H]$ -CyA in A) the cornea and B) the conjunctiva after topical administration to rabbits of CyA-loaded CS NPs (black columns), a suspension of CyA in a CS solution (stripped columns) or a suspension of CyA in water

Brain Targeting



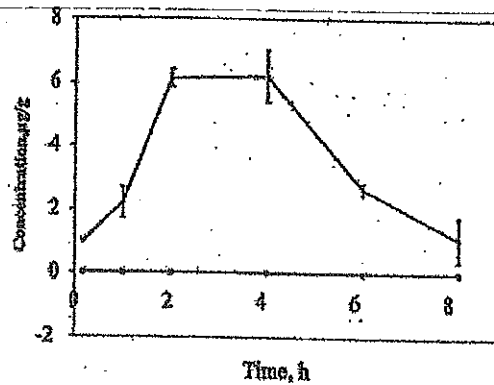
Brain Targeting



(A) Plasma AUC of DOX in solutions and bound to uncoated and Ps 80-coated PBCA NP after i.v. administration to rats in a dose of 5 mg/kg.

Brain Targeting

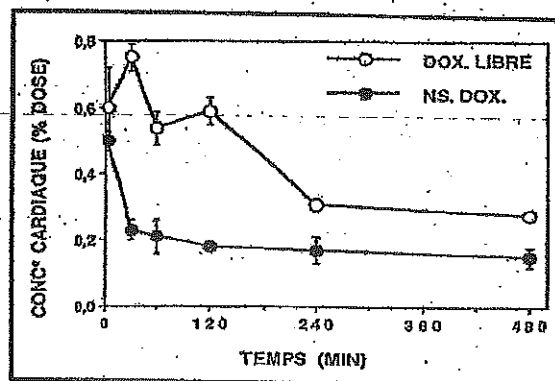
(B)



Brain distribution of DOX in solutions and bound to Ps 80-coated PBCA NP after i.v. administration to rats in a dose of 5 mg/kg

تخفيض التأثيرات السامة و الجانبيه لبعض المواد الدوائية

REDUCTION OF CARDIAC CONCENTRATION OF DOXORUBICINE (FREE DOXORUBICINE vs NANOSPHERES)

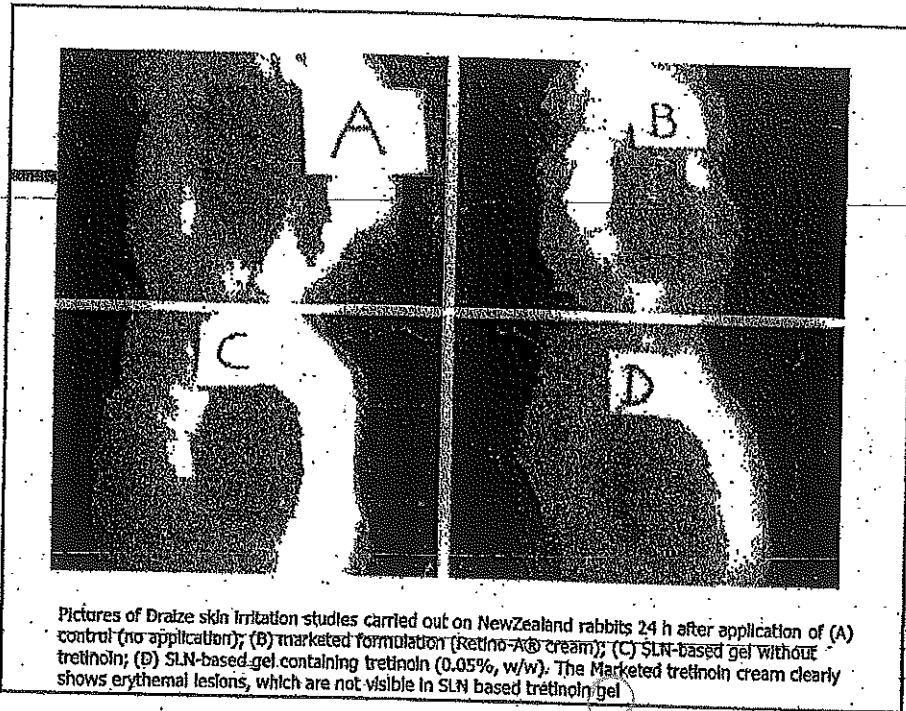


التطبيقات التجميلية للجسيمات النانومترية

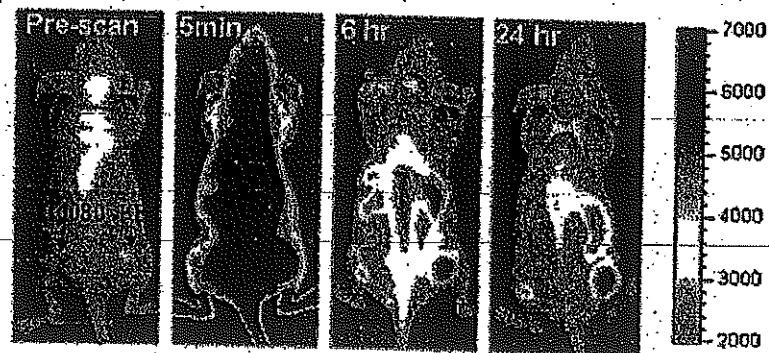
- 1- حماية المواد الدوائية الحساسة من التخرب الكيميائي كالريتينول و
التوكوفيرول
- 2- يمكن الحصول على تحرر سريع للدواء إذا كان الدواء مدمصا على سطح
الجسيمات النانومترية أو تحرر بطيء إذا كان الدواء مبعثرا صيقا ضمن
الجسيمات
- 3- يمكن أن تشكل طبقة عازلة تزيد من إمالة الجلد
- 4- يمكن أن تحمي الجلد من تأثير الأشعة فوق البنفسجية

التطبيقات التجميلية للجسيمات النانومترية

التريتينولين هو مستقلب لفيتامين أ و يستخدم للعلاج الموضعي للعديد من الامراض
الجلدية كالصدف و حب الشباب.
من أهم مشاكل الاستخدام الموضعي للتريتينولين هو تخريش الجلد و حدوث تقشر و
احمرار الجلد و الحروق و زيادة حساسية الجلد لأشعة الشمس.
لحل هذه المشاكل تم تحميل التريتنولين على الجسيمات النانومترية



استخدام الجسيمات النانومترية في التشخيص والتصوير



صورة مقفورة للآر يحمل ورمين الورم الأيمن و يدي حننا كبراً من مستقبلات الفولات على سطح خلايا و الورم الأيسر يدي حننا قليلاً من هذه المستقبلات

المستحلبات الدقيقة

(Microemulsions)

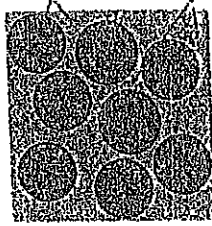
المستحلبات

Emulsions

STANDARD EMULSION

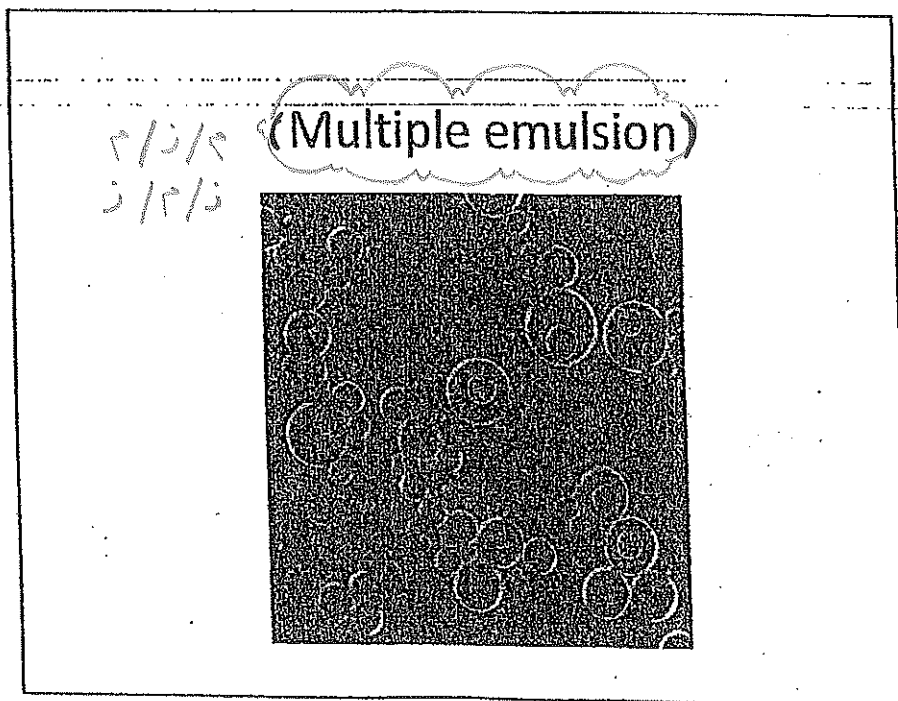
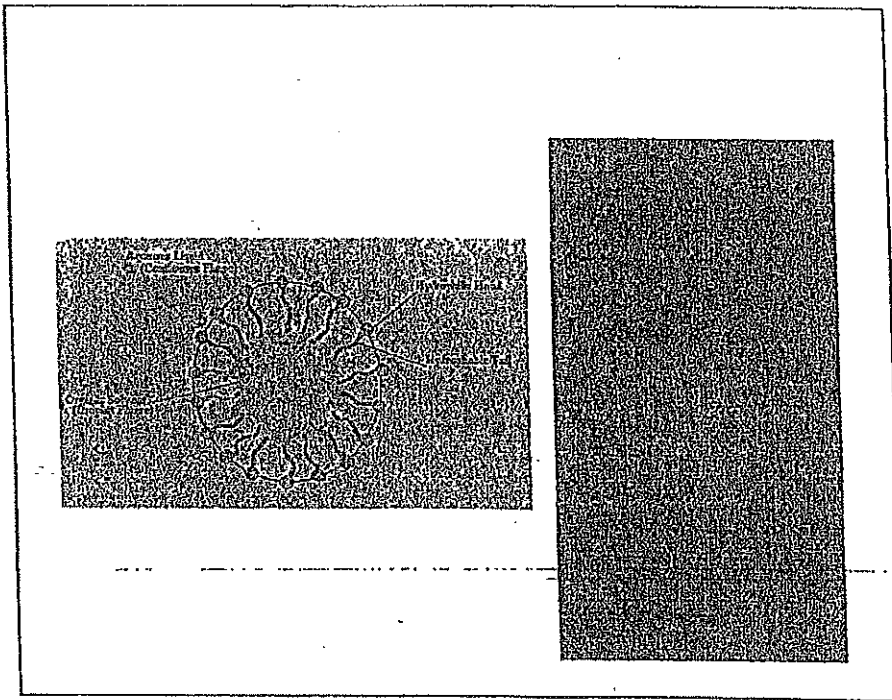
Oil phase
containing active ingredients

Water phase



يتألف المستحلب من سائلين غير مزوجين يكون أحدهما مبعثراً بشكل دقيق متجانس بشكل قطيرات ضمن السائل الثاني و يتم تثبيت الجملة بوجود عامل استحلابي.
تتألف المستحلبات الصيدلانية عادة من مزيج طور مائي مع عدد من الزيوت أو الشموع و يمكن ان تميز مستحلبات من نمط ماء/زيت أو زيت/ماء. و هناك إمكانية تشكيل مستحلبات متعددة مثل ماء/زيت/ ماء حيث تقوم ببعثرة عدد من قطيرات الماء ضمن قطيرة زيت أكبر حجماً و التي يتم بعثرتها بعد ذلك ضمن الماء كما يمكن تحضير مستحلب متعدد زيت/ماء/زيت.

عندما تكون أبعاد قطيرات الطور المبعثر ضمن المجال الغروي عدداً يسمى المستحلب مستحلباً دقيقاً و يكون شفافاً.



مميزات المستحلبات كشكل صيدلي:

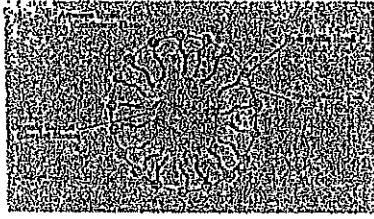
- * يمكن الاستحلاب من تحضير مزيج متجانس ثابت لسائلين غير ممتازين.
- * يمكن إخفاء طعم بعض الزيوت الدوائية عن طريق بعثرتها بشكل قطيرات ضمن طور مائي مطلى و منكه.
- * إن صغر حجم قطيرات الزيت يمكن أن يحسن من هضم هذا الزيت و يسرع من امتصاصه.
- * إن المواد الدوائية المخرشة للجلد تصبح أقل تخريشا عند إدخالها في الطور الداخلي لمستحلب معد للتطبيق الجلدي.

فحوص تحديد نمط المستحلب:

- * الإمتزاج مع الماء أو الزيت.
- * قياس الناقلية الكهربائية.
- * استخدام الصبغات الملونة.

نظرية الاستحلاب

تم تطوير عدد من النظريات في محاولة لشرح كيفية تعزيز العوامل الاستحلابية لعملية الاستحلاب.



من أهم هذه النظريات:

- نظرية التوتر السطحي.
- نظرية الفيلم على السطح البيني.
- نظرية الحماية الفراغية.

صياغة المستحلبات

لا بد من الخبرة لاختيار العامل الاستحلابي الأمثل و هذا يتعلق بالطبع بخصائص المستحضر و المواد الموجودة فيه.

اختيار نمط المستحلب:

- مستحلبات قوية: ز/م.
- مستحلبات للحقن الوريدي: ز/م.
- مستحلبات للحقن العضلي: ز/م أو م/ز.
- مستحلبات للتطبيق الخارجي: كريمات (مستحلبات نصف صلبة) - غسولات أو مروحيات (مستحلبات غير لزجة).
- كريمات م/ز: خواص عازلة للجلد: زيادة إمالة الجلد. تنظيف جيد للجلد للأوساخ الدهنية. ملمس دهني غير محبب و صعوبة في الغسل و الإزالة.
- كريمات ز/م: فعالية أقل للتنظيف. ملمس محبب للمريض. سهولة الغسل.

اختيار الطور الزيتي:

زيوت تستخدم كمواد دوائية فعالة عن طريق الفم: زيت الخروع- زيت كبد الحوت.
زيوت للحقن الوريدي: زيت بذور القطن و فول الصويا (تغذية وريدي- محتوى عالي من الحريرات).

زيوت للتطبيق الخارجي: زيت التربينين- بنزوات البنزيل.

زيوت تستخدم كحوامل للمواد الدوائية للاستخدام الجلدي: تؤثر في لزوجة المستحضر و في اختراق المواد الدوائية للجلد (زيت البارافين)

زيوت ذات منشأ نباتي: زيت السمسم- زيت الذرة- زيت الأراشيد و تستخدم في تحضير المستحلبات داخلية و خارجية الاستعمال لخلوها من السمية.

ملاحظة:

- كلما زادت نسبة الطور المبعثر كلما زادت لزوجة المستحلب.

- يجب ألا تزيد نسبة الطور المبعثر على 60% لأن ذلك يؤدي إلى انقلاب الطور.

اختيار الطور الزيتي:

زيوت تستخدم كمواد دوائية فعالة عن طريق الفم: زيت الخروع- زيت كبد الحوت.
زيوت للحقن الوريدي: زيت بذور القطن و فول الصويا (تغذية وريدي- محتوى عالي من الحريرات).

زيوت للتطبيق الخارجي: زيت التربينين- بنزوات البنزيل.

زيوت تستخدم كحوامل للمواد الدوائية للاستخدام الجلدي: تؤثر في لزوجة المستحضر و في اختراق المواد الدوائية للجلد (زيت البارافين)

زيوت ذات منشأ نباتي: زيت السمسم- زيت الذرة- زيت الأراشيد و تستخدم في تحضير المستحلبات داخلية و خارجية الاستعمال لخلوها من السمية.

ملاحظة:

- كلما زادت نسبة الطور المبعثر كلما زادت لزوجة المستحلب.

- يجب ألا تزيد نسبة الطور المبعثر على 60% لأن ذلك يؤدي إلى انقلاب الطور.

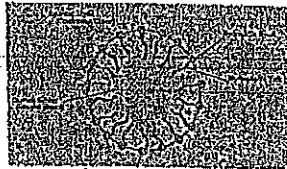
اختيار العامل الاستحلابي:

بنية العامل الفعال سطحيا. نمط المستحلب:

تتميز العوامل الفعالة سطحيا ببنية ثنائية الميل أي أن جزيئاتها تتمتع في نفس الوقت بميل نحو السوائل القطبية و السوائل اللاقطبية إذ تتألف جزيئاتها من مجموعتين أو نوعين من المجموعات: مجموعة قطبية أو محبة للماء و مجموعة لاقطبية أو كارهة للماء.

تكون المادة الفعالة سطحيا أكثر ميلا للماء أو أكثر ميلا للزيت و ذلك حسب تغلب المجموعات القطبية أو المجموعات اللاقطبية في الجزيئة و من الضروري أن يكون هناك توازن مناسب بين هذين الميول بحيث تتوضع جزيئة المادة الفعالة سطحيا في سطح الفصل بين طورَي المستحلب بحيث يتجه القسم القطبي منها نحو الطور المائي و القسم اللاقطبي نحو الطور الزيتي.

عندما تكون جزيئات العامل الاستحلابي أكثر حيا للماء يكون المستحلب الناتج عادة من نمط ز/م و العكس صحيح. (تخلات الصوديوم و تخلات الكالسيوم).



التوازن المائي الزيتي:

يمكن تحضير مستحلبات ثابتة فيزيائيا بوجود طبقة متكاثفة من العامل الاستحلابي على السطح الفاصل زيت/ماء و إن مشاركة عامل استحلابي ذواب في الزيت مع عامل استحلابي ذواب في الماء تعطي أفضل النتائج.

تم تطوير طريقة لحساب الكميات النسبية للعوامل الاستحلابية الضرورية لتحضير المستحلب الأكثر ثباتا فيزيائيا من أجل زوج ماء-زيت محدد و تدعى طريقة التوازن المائي الزيتي حيث يعطى كل عامل استحلابي رقما يمثل التناسب بين الأجزاء المحبة للماء و المحبة للدهن ضمن الجزيئة.

يرتفع هذا الرقم كلما زادت قطبية العامل الاستحلابي.

Activity	HLB
(Antifoaming)	1-3
(Emulsifiers (w/o))	3-6
(Wetting agents)	7-9
(Emulsifiers (o/w))	8-18
(Solubilizers)	15-20
(Detergents)	13-16

HLB values for some pharmaceutical surfactants

Sorbitan trioleate (span 85)	1.8
Sorbitan mono-oleate (span 80)	4.3
Polysorbate 60	14.9
Polysorbate 80	15
SDS	40

إن كل نوع من الزيوت المستخدمة يتطلب عاملاً استحلابياً ذي قيمة توازن مائي زيتي خاصة لضمان الحصول على مستحلب ثابت. على سبيل المثال من أجل مستحلب زيت/ماء كلما كان الطور الزيتي أكثر قطبية كلما كان من الواجب استخدام عامل استحلابي أكثر قطبية.

Required HLB values for a range of oils and waxes

	For w/o emulsion	For an o/w emulsion
Beeswax	5	12
Cetyl alcohol	-	15
Liquid paraffin	4	12
Soft paraffin	4	12
Wool fat	8	10

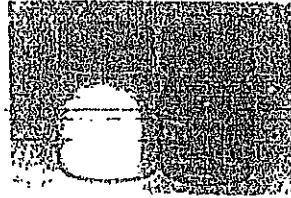
تصنيف العوامل الفعالة سطحيًا:

- 1- العوامل ذات الشحنة السالبة.
- 2- العوامل ذات الشحنة الموجبة.
- 3- العوامل ثنائية الشحنة.
- 4- العوامل عديمة الشحنة.

المستحلبات الدقيقة

المستحلبات الدقيقة هي تبعثرات سائلة للماء و الزيت و تكون متجانسة شفافة و ثابتة بإضافة كميات كبيرة من العوامل الفعالة سطحيا و العوامل الفعالة سطحيا المساعدة.

تمتلك المستحلبات الدقيقة خصائصا متوسطة بين المذيلات الحاوية على زيوت مذابة و المستحلبات.



استحوذت المستحلبات الدقيقة على الكثير من الاهتمام كنظم إيتاء للدواء لسهولة تشكيلها و مقدرتها على حل المواد الدوائية و لزوجتها المنخفضة و شفافيتها و ثباتيتها.

استخدمت المستحلبات الدقيقة فمويا- جلديا- و حقا لآيتاء كل من الأدوية المنحلة بالماء و المنحلة بالدهن كما تمت دراسة تطبيقات أخرى للمستحلبات الدقيقة مثل الرئوية و عبر المهبل و عبر المستقيم للأدوية المنحلة بالدهن مثل الهرمونات و الستيروئيدات و كذلك كصيف حقن عضلية للبيبتيدات.

العالمان هور و شلمان هما أول من لاحظ في عام 1943 أنه بإضافة الهكسانول لمستحلب يحوي زيت + ماء + عامل فعال على السطح يتشكل محلول أحادي الطور رائق ثابت.

عندما يحدث تماس بين سائلين غير ممترجين يمكن أن يحدث الاستحلاب أو الانحلال بحسب نسبة الزيت إلى العامل الفعال سطحيا حيث إن نسبة منخفضة من العامل الفعال سطحيا مطلوبة من أجل الاستحلاب و نسبة أعلى من أجل الانحلال.




المستحلبات التقليدية غير ثابتة و يتطلب تحضيرها استخدام طاقة ميكانيكية أما المستحلبات الدقيقة فتتشكل عفويا عند مزج الزيت و الماء و الفعال سطحيا و الفعال سطحيا المساعد.

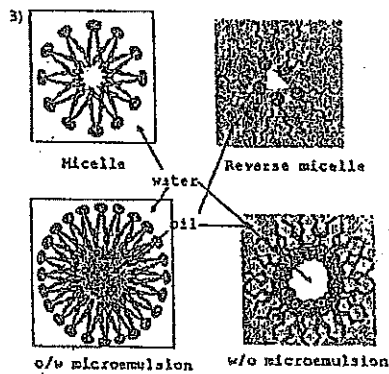
تتراوح أبعاد قطيرات المستحلبات الدقيقة من 6 إلى 100 نانومتر و هو أقل من ربع طول موجة الضوء المرئي لذلك تكون هذه المستحلبات شفافة.

تتكون المستحلبات من ثلاثة مكونات هي الماء و الزيت و العامل الفعال سطحيا بينما تحوي المستحلبات الدقيقة على مكون رابع هو العامل الفعال سطحيا المساعد.

من أهم العوامل الفعالة سطحيا المساعدة الشائعة الاستخدام الكحولات الخطية ذات السلاسل المتوسطة الطول المزوجة مع الماء.

Table 1 Summary of the Main Differences Between Microemulsions, Nanomulsions (Here, Termed Miniemulsion), and Emulsions

Properties	Emulsions		Microemulsions (NSSL)
	Miniemulsion	Macroemulsion	
Visual aspect			
Typical characteristic size	20-200 nm	> 1 µm	10-100 nm
Stability	Kinetic		Thermodynamic
Formation	Energy input		Spontaneous
Surfactant concentration	Low		High



تتألف المساحة السطحية الواسعة بين الماء والزيت من فيلم سطحي مختلط حاوي على كلا العاملين الفعّالين سطحياً وهو اسمك من الفيلم ذو الطبقة الوحيدة المتشكل على سطح قطرات المستحلب.

يقترب التوزيع السطحي في السطح الفاصل زيت ماء في المستحلبات الدقيقة من الصفر مما يساهم في التشكيل العفوي لهذه المستحلبات.

يمكن اعتبار المستحلبات الدقيقة مذيلات منتفخة بسبب وجود كميات أكبر من الزيت المنحل.

من أهم مميزات المستحلبات الدقيقة مقارنة بالمستحلبات الكلاسيكية هو صغر أبعاد قطراتها وثباتيتها الأفضل بسبب أن التوتر السطحي في سطح الفصل قريب من الصفر بفضل وجود العوامل الفعالة سطحياً والمساعدة حيث يدوب الزيت ضمن ذبول العوامل الفعالة سطحياً بينما يمتص الماء رؤوسها.

ملاحظة: يجب انتقاء العوامل الفعالة سطحياً والطورين الزيتي والمائي بعناية لكي يكون دائما التوتر السطحي قريبا من الصفر.

يفيد العامل الفعال سطحياً المساعد في خفض قيمة التوتر السطحي في السطح الفاصل إلى الصفر و يحفظ مرونة الفيلم على السطح الفاصل.

تمتلك المستحلبات الدقيقة مساحة سطحية كبيرة لذلك يمكن إدخال كميات كبيرة من المواد الدوائية ضمنها والتي تكون غير منحلة في الطور المستمر.

مكونات مستحلب دقيق

يتألف المستحلب الدقيق عادة من:

10-70 % ماء.

10-70 % زيت.

5-40 % عامل فعال سطحياً و عامل مساعد

Compound	Function	O/W	W/O
Sodium lauryl sulfat	Surfactant	13	10
1- Pentanol	Co-surfactant	8	25
Xylene	Oil	8	50
Water		71	15

ملاحظة: تتألف المستحلبات الدقيقة (زيت/ ماء) عادةً من كمية أقل من العامل الفعال سطحياً مقارنة بالمستحلبات ماء/زيت

تتألف المستحلبات الدقيقة (زيت/ ماء) عادةً من كمية أقل من العامل الفعال سطحياً مقارنة بالمستحلبات ماء/زيت

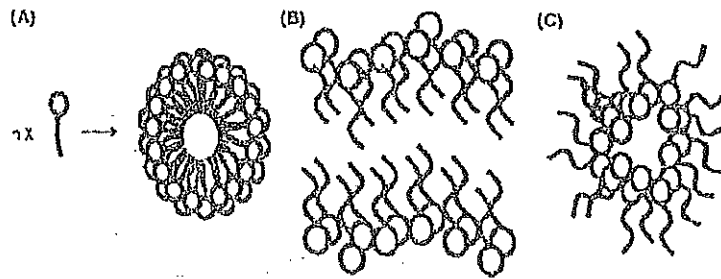


Figure 1 Crude and schematic representation of the three most commonly encountered microemulsion microstructures (A) oil-in-water, (B) bicontinuous, and (C) water-in-oil.

تركيب المستحلبات الدقيقة ومكوناتها:

إن الطريقة الأكثر شيوعاً لتشكيل مستحلب ميكروي هي إنشاء مخطط أطوار لثلاثة مكونات على الأقل: الزيت-الماء-العامل الفعال سطحياً.

يتمزج العامل الفعال سطحياً مع أحد الطورين بنسب مختلفة و يعالج المزيج بالطور الثاني غير المزوج و يتم تحديد المنطقة التي يحصل بها على محلول رائق بالفحص البصري.

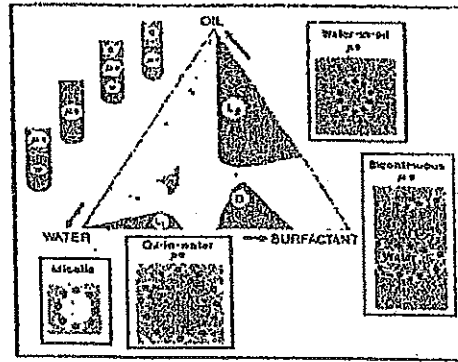


Figure 4 Classical phase diagram based on oil phase, AOT (Ammonium 4,4'-dihydroxy-2,2'-bis(4-sulfonatophenyl)propane) as surfactant, and water. The different microstructures are denoted in the phase diagram

تحضير المستحلبات الميكروية

تتشكل المستحلبات الميكروية عفويا عندما ينخفض التوتر السطحي إلى قرب الصفر و يكفي مزج خفيف لجعل العوامل الفعالة سطحية تتجمع تلقائيا و يمكن استخدام الأمواج فوق الصوتية و ربما نحتاج لتسخين خفيف عندما نرغب بإدخال مواد دوائية صلبة ضمن المستحلب الدقيق.

زيت	عوامل فعالة سطحية مساعدة	عوامل فعالة سطحية
أيزوبروبيل ميرستات	سوربيتول	بولي سوربيت 40
زيت اليراقين	بوتنول	استرات السكر
هيدروكربونات	أكتول	مونيوم لوريل سلفات
ثلاثيات الفوسفات	إيثانول	Sodium di-isooctyl sulfosuccinate
زيت السمسم	بروبانول	ليسيثين
زيت فول الصويا	بعض المحمض الأمينية	
زيت بذور القطن		

كمية العامل الفعال سطحيًا:

إن كمية العامل الفعال سطحيًا في المستحلبات التقليدية صغيرة من 0.1 إلى 1 % من وزن المستحلب أما في المستحلبات الدقيقة فعلى الأقل 10 % . يجب تجنب رفع الحرارة كثيرا أثناء التحضير لأنها يمكن أن تنقص من انحلال العامل الفعال سطحيًا و تؤدي إلى تخرب المستحلب.

العوامل الفعالة سطحيًا المساعدة:

تلعب العوامل الفعالة سطحيًا المساعدة دورا هاما في تشكيل المستحلبات الدقيقة حيث تساعد العامل الفعال سطحيًا في خفض التوتر السطحي و تضيف مرونة أكبر على الفيلم السطحي و قابلية أكبر للانحناء و تمنع تبلور ذيل العامل الفعال سطحيًا.

الطور الزيتي:

من أهم الزيوت الممكن استخدامها هي الزيوت القابلة للهضم مثل زيت الفول السوداني و السمسم و بذور القطن.

تتوضع الفحوم الهيدروجينية بشكل جيد و تنتظم ضمن ذبول العوامل الفعالة سطحيا و هي من الزيوت المنصوح باستخدامها للتطبيقات الصيدلانية.

إن الزيوت النباتية رخيصة الثمن و متوافقة مع عدد كبير من العوامل الفعالة سطحيا و لكنها غير ثابتة عند التسخين لدرجات حرارة مرتفعة أو عند التعقيم بالحرارة بسبب حساسية ثلاثيات الغليسريد.

الطور المائي:

و يتكون من الماء و الإضافات الأخرى كالوقاءات و العوامل المعدلة للضغط الحلولي و المواد الحافظة.

يمكن للأملح أن تؤثر بشكل كبير في المستحلبات الدقيقة المحضرة من عوامل فعالة سطحيا متشردة سلبيا كما أن درجة الحموضة المنخفضة يمكن أن تخرب المستحلب الدقيق خصوصا إذا استخدمت استرات حموض دسمة كعوامل فعالة سطحيا و زيوت و لذلك ينصح دائما بأن تكون درجة الحموضة قريبة ما امكن من الاعتدال.

تحديد خصائص المستحلبات الدقيقة:

- 1- قياس أبعاد قطرات المستحلب الدقيق بتقنية الانتشار الحركي للضوء.
- 2- المجهر الإلكتروني.
- 3- تحاليل حرارية.

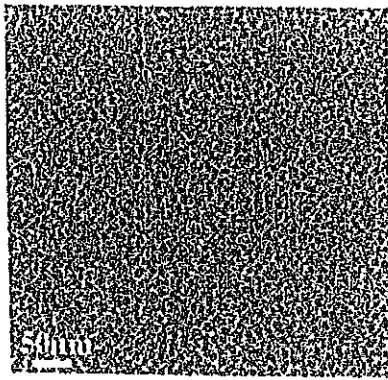


Figure 23 Cryo-TEM image of microemulsion of food-grade surfactants at 90% water dilution. *Ablutemine* TEM, transmission electron microscopy.

الاستخدام الجلدي:

أشار العديد من الباحثين إلى أن المستحلبات الدقيقة يمكن أن تقوم بدور نظم إيطاء دواء جلدية حيث تلعب دور مخازن للأدوية المنحلة بالماء و المنحلة بالدهن.

يمكن للمستحلبات الدقيقة أن تزيد نفوذية الأدوية عبر الجلد و تسهل نقلها الجلدي. كما تحسن من التوافر الحيوي الجلدي لهذه الأدوية.

إن معظم المستحلبات الدقيقة للإيطاء الجلدي هي من نمط زيت/ماء و باعتبار أن تحرر الدواء يحدث عبر الطور المستمر لذلك فإن تحرر الأدوية المحبة للدهن يحدث بسرعة عبر مستحلبات ماء/زيت بينما المستحلبات زيت/ماء تعطي تحررا مضبوطا للمادة الدوائية.

التطبيقات العينية:

إن حوالي 90 % من صيغ الأدوية العينية هي عبارة عن قطرات عينية. و على الرغم من أن هذه القطرات مناسبة و مقبولة من المرضى إلا أن حوالي 95% من الدواء الموجود في القطرة يتم فقدانه عبر الدمع كما تمتص نسبة كبيرة عبر الملتحمة و تصل إلى الدوران مما يؤدي إلى حدوث تأثيرات جانبية.

يمكن التقليل من فقدان الدواء و من التأثيرات الجانبية باستخدام العدسات اللاصقة وحيدة الاستعمال لإيطاء الدواء.

يمكن تحفظ الدواء ضمن محافظ نانومترية و بعثرة هذه الجسيمات ضمن مادة العدسات و بعد إدخالها إلى العين تقوم العدسة بتحرير الدواء ببطء مما يسهم في إطالة تأثير الدواء.

تم تطوير صيغ هلامات عينية حاوية على مستحلبات دقيقة محملة بالكورامفينول و الأندوميثاسين و الديكوفيناك للإيطاء العيني حيث وجد أن هذه الهلامات تحرر الدواء لفترة حوالي 8 أيام.

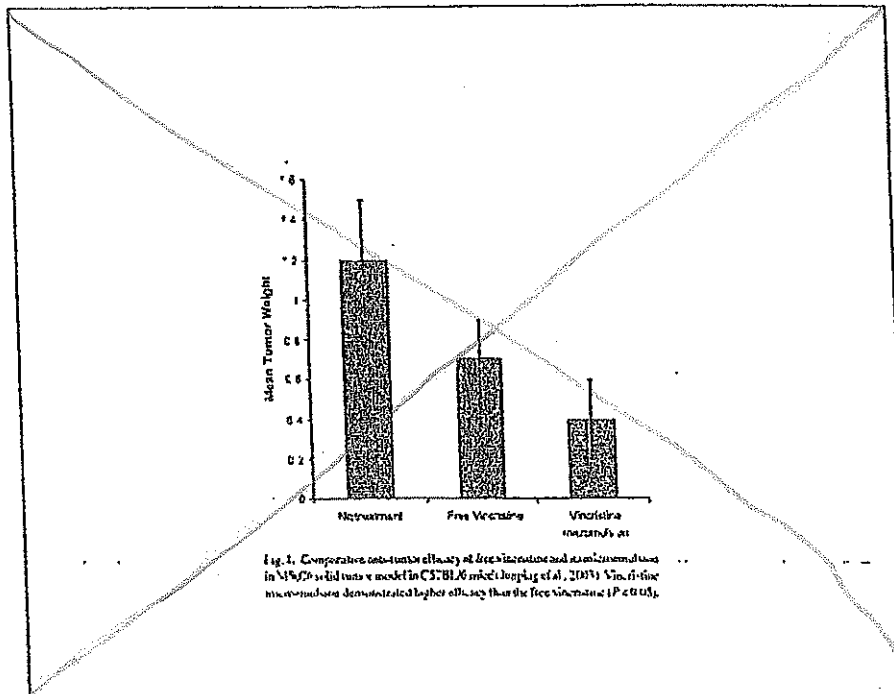
Table 7 Example of Eye Drop Microemulsion

Component	Amount (% v/w)	Function
Timolol base	2.60	Drug
Egg lecithin	28.70	Surfactant
IPM	11.70	Internal phase
Octanoic acid	4.70	Ion pairing agent
1-Butanol	14.90	Co-surfactant
Tocopherol	0.01	Antioxidant
Isoionic phosphate buffer (pH = 7.4)	QSP 100	External phase

Abbreviation: IPM, isopropylmyristate.

Table 8 Example of Eye Drop Microemulsion

Component	Amount (% w/w)	Function
Chloramphenicol	0.5	Drug
Triacetin	20.0	Organic phase (internal phase)
Symperonic® L64	15.0	Surfactant
Propylene glycol	40.0	Co-surfactant
Water	24.5	Aqueous phase (external phase)



Heavy-duty removal of Amphibian, or B. maculipes, and Fungicide[®] (Fungicide[®] is a product of Fungicide[®]).

Concentration (μg/ml)	7 Heavy-duty removal of Amphibian B. maculipes	6 Heavy-duty removal of Fungicide [®]
5	0.139 ± 0.24	1.056 ± 3.34 ^a
10	0.129 ± 0.24	5.519 ± 1.43 ^a
15	1.957 ± 1.34	27.315 ± 1.09 ^a
20	5.092 ± 0.32	47.067 ± 2.3 ^a
25	7.632 ± 1.67	6.61 ^a

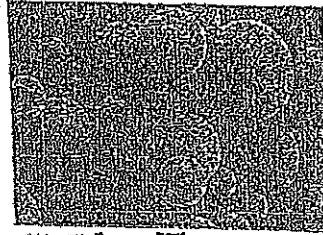
^a $P < 0.05$, heavy-duty removal of Amphibian B. maculipes is significantly lower than that of the Fungicide[®].

62

Mean 1/3/31.0

تقنية التغليف الدقيق

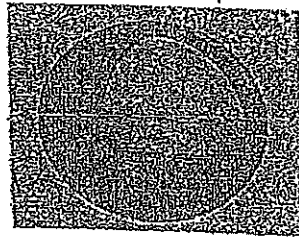
Microencapsulation

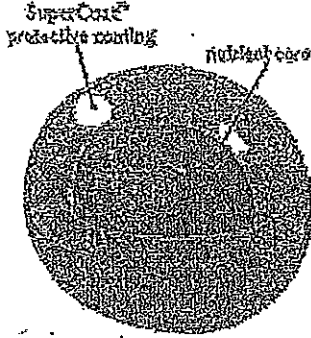


Scale bar 20µm Mag=400X

Microcapsules

المحافظ الدقيقة عبارة عن جسيمات صغيرة تحوي مادة فعالة أو نواة محاطة بطلاء أو قشرة. المحافظ الأصغر من 1 ميكرومتر هي محافظ نانومترية و المحافظ الأكبر من 1.000 ميكرومتر هي محافظ ماكروية أما المحافظ الدقيقة الميكرونية فتملك أبعادا ما بين 3- 800 ميكرومتر.





تم استخدام تقنية التمحفظ الدقيق لتمحفظ
الفييتامينات و المطعمات منذ عام 1930. و
أول شكل تجاري كان ورق الطباعة عديم
الكربون. تتوفر حاليا العديد من تقنيات
التمحفظ الدقيق و تستخدم بشكل واسع في
الصناعات الصيدلانية و الطبية و الزراعية و
الغذائية و التجميلية حيث يتم تمحفظ طيف
واسع من المواد مثل المواد اللاصقة و
الخلايا الحية و الأنزيمات الفعالة و
المعطرات و المطعمات و المواد الدوائية و
الحبر.

إن معظم مواد قشرة المحافظ الميكرونية عبارة
عن بوليميرات عضوية كما تم استخدام
المواد الدسمة و الشموع أيضا.

تنتج تقنية التمحفظ الدقيق جسيمات صغيرة تتراوح أبعادها من 1 إلى
1000 ميكرون و هناك عدة تسميات لهذه الجسيمات:

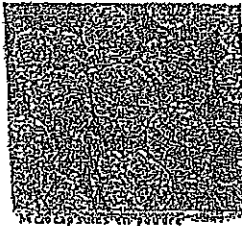
Microparticles

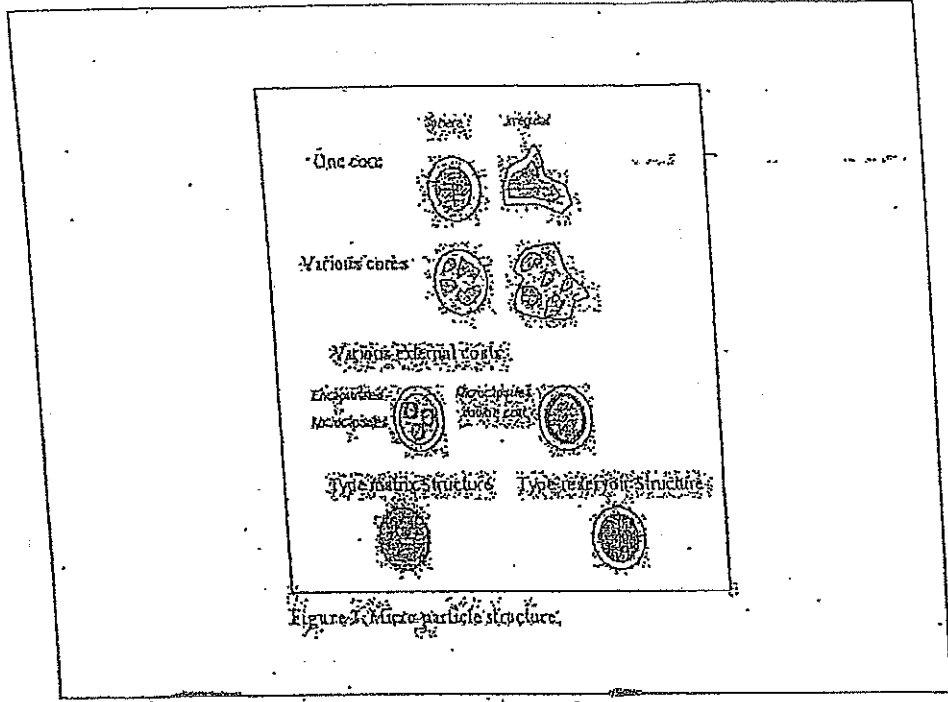
Microspheres

Microcapsules

Micromatrix

- ① المحافظ الميكرونية: تحوي تجويفا صلبا أو سائلا محاطا بقشرة محفظة.
- ② الكريات أو القوالب الميكرونية: تتألف من قالب بوليميري تتبعثر ضمنه
المادة الدوائية بشكل متجانس.





تطبيقات التمحفظ الدقيق

من أهم تطبيقات التمحفظ الدقيق في الصناعة الصيدلانية والطبية الحيوية:

- 1- تثبيط الطعم والرائحة.
- 2- حماية المادة الدوائية من تأثير الشروط البيئية المحيطة.
- 3- نظم إيطاء الدواء ذات التحرر المضبوط أو المديد.
- 4- التقليل من تطاير المواد الدوائية الطيارة.
- 5- تحفظ الخلايا.
- 6- التمثل بين المواد المتنافرة.
- 7- تحسين استيعابية المساحيق.
- 8- تعامل آمن مع المواد السامة.
- 9- تحويل الزيوت و السوائل الأخرى إلى مواد صلبة يسهل التعامل معها.
- 10- المساعدة على قبحر المواد غير المنحلة بالماء في الأوساط المائية.
- 11- تحضير أدوية ذات تحرر مديد أو مطول.

تقنيات التمحفظ الدقيق:

1

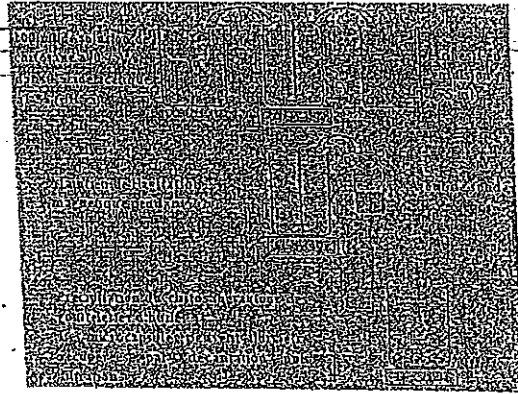
التقوصر (Coacervation)

واحدة من أقدم تقنيات التمحفظ الدقيق وتعتمد هذه التقنية على فصل محلول بوليمير هيدروفي إلى طورين: الأول عبارة عن قطرات صغيرة من طور غني بالبوليمير و طور سائل ممدد. يمكن أن تصنف إلى تقوصر بسيط و تقوصر معقد بحسب عدد البوليميرات الداخلة في تركيب الجسيمات الميكروية.

التقوصر البسيط Simple coacervation

تتضمن هذه الطريقة بوليميرا واحدا (الجيلاتين- بولي فينيل الكحول- كربوكسي مثيل سيللوز) و يتم إحداث فصل الأطوار بتطبيق الشروط المزدية إلى عدم الانحلال أو سحب الماء من الطور البوليميري. تتضمن هذه الشروط إضافة سائل غير محل البوليمير مزوج بالماء كالإيثانول و الأميثون و الديوكسان و الأيزوبروبانول و البروبانول، إضافة الأملاح اللاعضوية مثل ميثانات الصوديوم و أخيرا تغير درجة الحرارة.

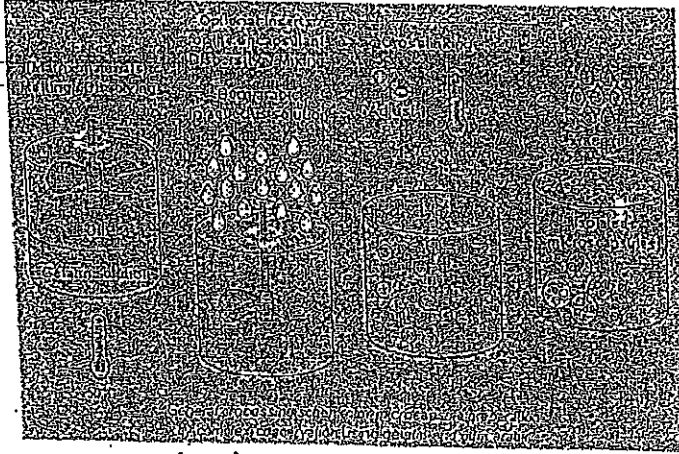
مثال عن تقوصر بسيط للشيتوزان



التقوصر المعقد Complex coacervation

تستخدم هذه الطريقة بوليميرين هيدروفياليين يمتلكان شحنتين متعاكستين، إن تعديل الشحنة الموجبة الكلية لأحد البوليميرين بواسطة الشحنة السالبة للبوليمير الآخر يفيد في إحداث انفصال الطور الغني بالبوليمير.

مثال: تقوصر الجيلاتين و الصمغ العربي: حيث يجب تخفيض الباهاء إلى قيمة أقل من قيمة نقطة التعادل الكهربائي للجيلاتين و بذلك يكتسب الجيلاتين شحنة موجبة و يتم تقوصر البوليميران حول قطيرات زيتية أو أجسام صلبة و من ثم يتم تثبيت جدار الجسيمات المتشكلة بالارتباط التصالبي باستخدام الخواثر الدهيد.



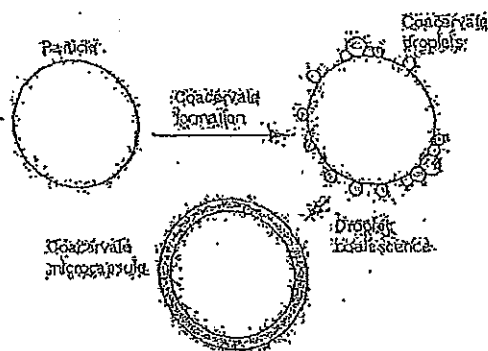


Fig. 2. Schematic diagram of the formation of a coacervate around a core material.

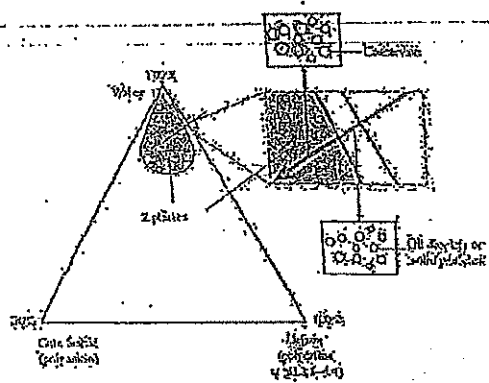


Fig. 1 Phase diagram for complex conservation.

المستحضرات التجارية:

أول مستحضر تجاري للجسيمات الميكروية تم تصنيعه اعتمادا على طريقة التفرصر المعقد هو فرق الطباعة عديم الكربون.



الوجه الخلفي للورقة الأولى مغطى بمحافظ ميكروية أبعادها من 3-10 ميكرون مصنوعة من قشرة جيلاتين صمغ عربي بواسطة التفرصر المعقد و في قلب المحافظ زيت يحوي مادة مشكلة للون عديمة اللون و يكون ظهر الورقة الثانية مغطى بطبقة مظهرة للون.

يحدث الضغط المطبق على شريحتي الورق عند الكتابة تحطما للمحافظ الميكروية و يسبب تحرر المادة المشكلة للون حيث تتفاعل مع طبقة الاظهار بحيث يظهر اللون.

2

تصليب المستحلب:

يمكن تحضير الجسيمات الميكروية اعتباراً من مستحلبات محضرة من سائلين لا يمتزجان مع بعضهما البعض.

على سبيل المثال: محلول ذواء كاره للماء و بوليمير في محل عضوي (طور زيتي) يستحلب في محلول مائي يحوي على عامل استحلابي (الطور المائي المستمر) لانتاج مستحلب زيت/ماء.

يمكن ان تتصلب الجسيمات البوليميرية الحاوية على الذواء بإزالة المحل.

3

تبخير المحل:

تتم إذابة البوليمير في محل طيار عضوي مثل متيلن كلوريد و
يضاف الدواء إلى محلول البوليمير ثم يتم استخلاصه في
محلول مائي يحوي على عامل استخلاص مثل البولي فينيل
الكحول.

و نستمر في تحريك المستحلب حتى يتبخّر معظم المحل
العضوي تاركا جسيمات ميكروية صلبة و لتسهيل تبخر
المحل يتم تسخين المستحلب بلطف إلى درجة حرارة أعلى
من نقطة غليان المحل.

4

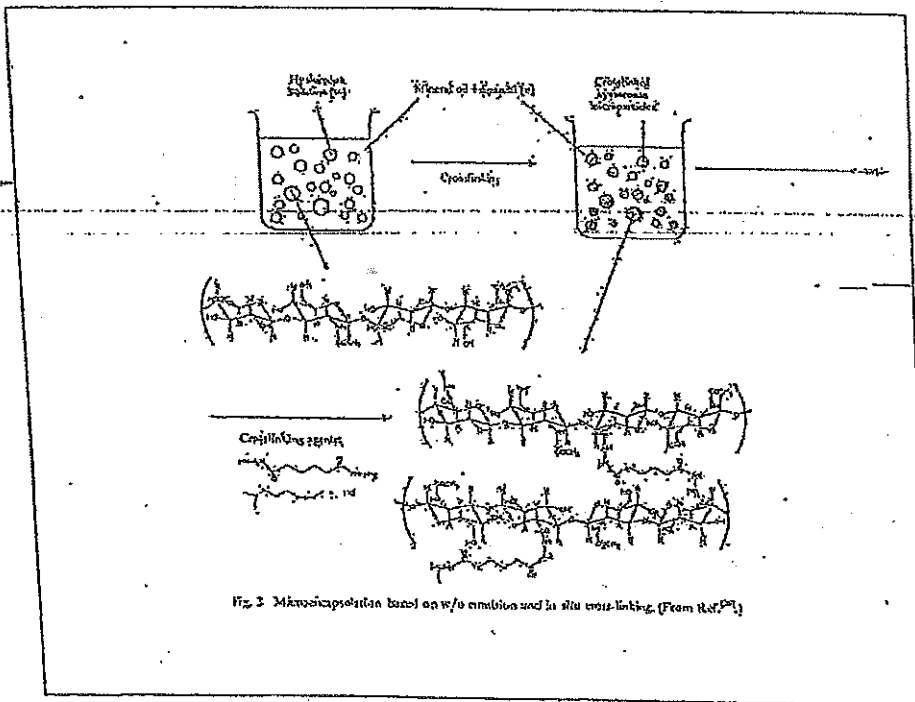
استخلاص المحل:

من سلبية الطريقة السابقة أنها تستغرق وقتا طويلا حتى يتبخّر
المحل الذي يجب أن يكون طيارا مما يؤدي إلى تشكّل بنية غير
منتظمة للجسيمات و مسامية عالية و خسارة الحمولة و
الحصول على جسيمات ذات أبعاد متشتتة. و في هذه الحالات
يمكن أن تتم إزالة المحل غير الطيار بالاستخلاص إلى الطور
المستمر و يتم هذا الأمر باستخدام محل ذو انحلالية هامة في
الطور المستمر أو بزيادة فرق التركيز بين الطور المبعثر و
الطور المستمر أو باستخدام محل ثالث في الطور المستمر يسهل
استخلاص المحل.

5

الارتباط التصالبي:

يمكن أن تتصلب العديد من البوليمرات المحبة للماء ذات المنشأ الطبيعي مثل الجيلاتين و الألبومين و النشاء و الدكستران و الشيتوزان بالارتباط التصالبي بالغلوتارالدهيد على سبيل المثال.



71

6

التمحفظ الدقيق Hot-melt microencapsulation بالصهارة الساخنة:

يتم أولاً صهر البوليمير و من ثم يمزج مع جسيمات الدواء الصلبة أو السائلة و من ثم يتم تعليق المزيج في محل غير مزوج و يسخن إلى حوالي 5 درجات فوق نقطة انصهار البوليمير تحت تحريك مستمر و من ثم يتم تبريد المستحلب تحت نقطة الانصهار مما يؤدي إلى تصلب القطيرات.

7

البلمرة على السطح الفاصل: Interfacial polymerization

يمكن أن تتبلر المونوميرات على السطح الفاصل لمادتين غير ممزجتين لتشكل غشاء. يتم مزج طور لامائي يحوي على عامل فعال على السطح مع طور مائي يحوي على الدواء و ذي أمين لإعطاء مستحلب ماء/زيت و من ثم تتم إضافة المزيد من طور لامائي يحوي على كلوريد الحمض للسماح بحدوث البلمرة على السطح الفاصل و يتم انتهاء البلمرة بإضافة قاتض من الطور اللامائي.

داني أمين
مونيومير

MICROENCAPSULATION PAR POLYCONDENSATION INTERFACIALE

*Principe

Encapsulation d'une solution aqueuse, par polymérisation à l'interface entre 2 liquides non miscibles ;
chacun des 2 monomères étant dans une phase différente.

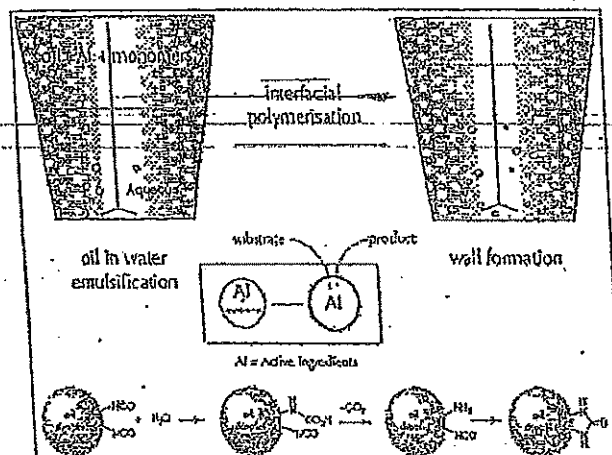
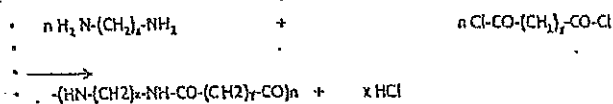
Formation d'une émulsion E/H

phase aqueuse : composé à encapsuler (bleu de méthylène) + diamine

phase huile de vaseline (MARCOL 82) + tensioactif Arlacel 780

Addition d'un dichlorure d'acide (chlorure de sébacoyl)

Polymérisation à température ambiante (réaction à équilibre)

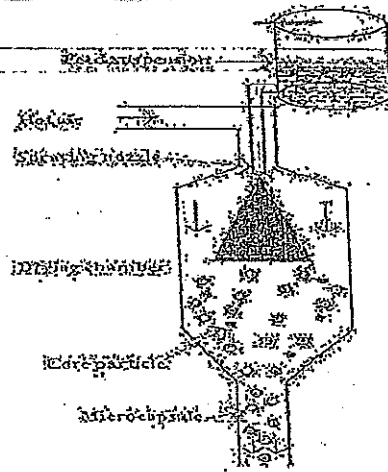


8

التجفيف بالارذاذ:

يتم حل أو بعثرة الدواء في محل مناسب يحوي على البوليمير و
من ثم يتم ارذاذ المحلول أو المعلق ضمن حجرة تجفيف و
تتشكل الجسيمات الميكروية حالما تجف القطرات المرذوة
بواسطة الهواء الساخن.

التمحظ الدقيق بالتجفيف بالإرذاذ



9

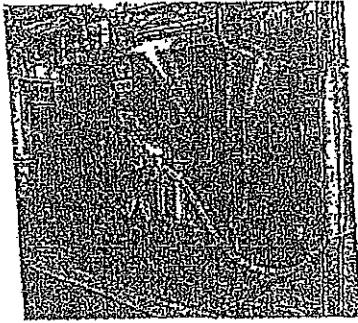
الارذاذ - نزع المحل:

تتضمن هذه الطرق ارذاذ محلول البوليمير ضمن سائل نازع للمحل على سبيل المثال يمكن تحضير الجسيمات الميكروية بارذاذ محلول الكحول البولي فينيلي ضمن حمام أسيون و هنا يتم استخلاص محل البوليمير و هو الماء إلى الأسيون و يترسب الكحول البولي فينيلي ليعطي جسيمات ميكروية صلبة.

10

الارذاذ- تلبيس:

يتم في هذه الطريقة ارذاذ محلول التلبيس على جسيمات الدواء الصلبة التي تدور ضمن حجرة تلبيس و تستخدم هذه الطريقة لتلبيس المحافظ والمضغوطات.



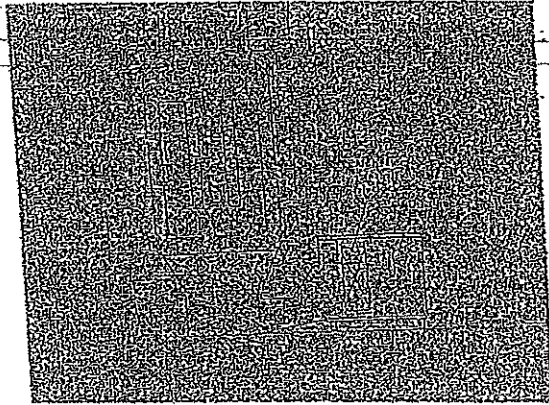
11

التأليس بالسرير الهوائي:

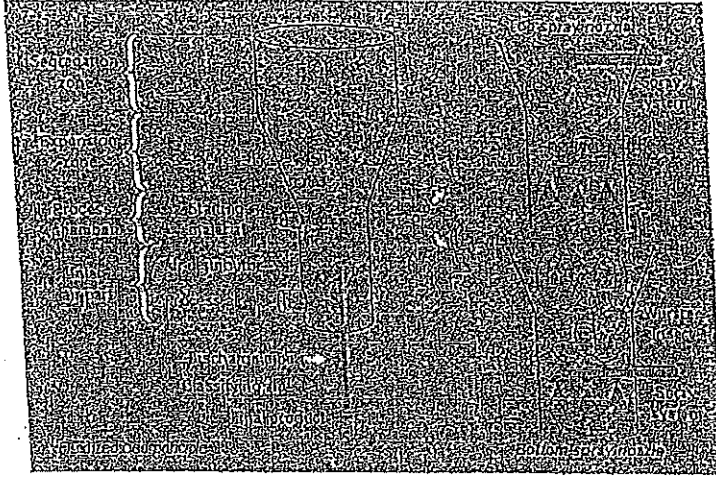
طريقة ممتازة للحصول على تماس جيد بين الهواء الساخن والجسيمات الرطبة.



يعمل السرير الهوائي عن طريق مرور تيار من الهواء الساخن من خلال فتحات دقيقة في أسفل سرير المسحوق، و هو يتألف من وعاء مخروطي من المتانول مشكل يملك أعرا متقبا توضع عليه المادة المرغوب في تجفيفها. يتم فلترة و تسخين الهواء قبل امراره على المساحيق و هناك فلترة في أعلى الجهاز ليجتثب الجسيمات المحمولة بواسطة الهواء. يتم ضبط درجة حرارة التجفيف بتنظيم كل من درجة حرارة الهواء الداخل و سرعة تدفق الهواء. عندما تزداد سرعة الهواء تحمل الجسيمات الصلبة و تطلق ضمن الجهاز عندما يصبح ضغط الهواء أكبر من وزن الجسيمات



التمحفظ الدقيق بالسريير الهوائي



12

التليس يقدر التليس: ويتم تمحفظ الجسيمات الكبيرة نسبيا
بواسطة التليس بالعدس و يجب ان يكون حجم الجسيمات
الصلابة اكبر من 600 ميكرومتر ليتم تليسها بشكل فعال
بهذه الطريقة.



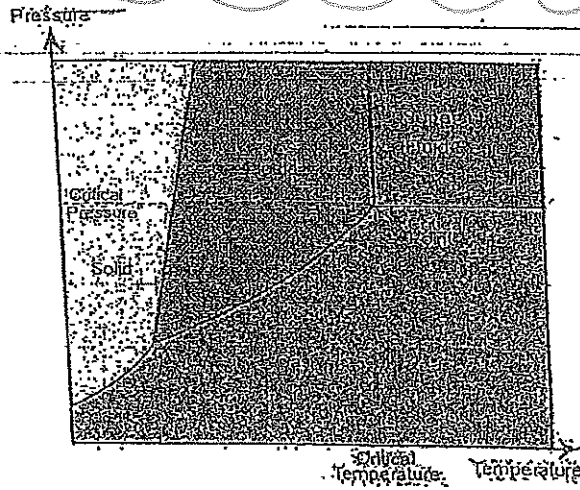
77

13

استخدام السائل فائق الحرج: Supercritical fluid

و هي طريقة حديثة تقلل من استخدام المحلات العضوية و لها
 نوعان: التمدد السريع لمحاليل المائع فائق الحرج و التي
 تستخدم ثاني اكسيد الكربون كمحل للبوليمير و طريقة التبلور
 المحل المضاد و التي تستخدم مائع ثاني اكسيد الكربون
 كمحل مضاد يؤدي إلى ترسب البوليمير.

التمحفظ الدقيق باستخدام المائع فوق الحرج



78

14

التلييس بالشمع:

يمكن أن يستخدم الشمع لتصنيع المحافظ الميكرونية و ذلك بحل أو بعثرة الدواء ضمن الشمع المصهور و هذا المحلول الشمعي تتم بعثرته بواسطة المزج السريع ضمن محلول بارد مثل البارافين السائل البارد و يتم تحريك المزيج لساعة على الأقل ثم يتم بعد ذلك فصل الطور الخارجي (البارافين السائل) بالإبانة و يتم تعليق المحافظ الميكرونية ضمن سائل مناسب.

15

محافظ الجينات الكالسيوم:

إن عملية إرذاذ محلول الجينات الصوديوم ضمن محلول كلوريد الكالسيوم تعطي محافظ ميكرونية. إن شوارد الكالسيوم ثنائية التكافؤ تربط تصاليباً الألبينات مشكلة قطيرات متهلمة و من ثم يتم تصلب هذه القطيرات الهلامية بإضافتها إلى محلول بولي ليزين.

79

تطبيقات حديثة للجسيمات الميكرونية:

تمت دراسة إمكانية استخدام الجسيمات الميكرونية المصنعة من بوليمير كنظم ابتاء دواء فعالة حيث يبدي هذا البوليمير خصائص التصاق حيوية قوية (تعود خصائص الالتصاق هذه إلى الروابط الهيدروجينية التي تتشكل بين المومين و مجموعات الحموض الكربوكسيلية التي تتشكل خلال تخرب البوليمير).

و قد أعطت هذه الجسيمات الميكرونية نتائج جيدة جدا و حسنت من التوافر الحيوي الفموي للعديد من المواد الدوائية كالدوكوماول و الأنسولين. كما تم استخدام جسيمات ميكرونية محملة بالحموض النووية كلقاحات تكسب المريض المناعة المطلوبة لفترة مطولة من الزمن.

تمحفظ الخلايا

يتم تمحفظ الخلايا الجرثومية وذلك بهدف إنتاج البروتينات و الببتيدات كما يفيد تمحفظ الخلايا في زرع الأنسجة بدون رفض مناعي من الجسم.

المحافظة الدقيقة للإيتاء الحقني

تقدم الجسيمات الميكروية البوليميرية العديد من الميزات مقارنة بالصنغ الحقنية التقليدية من أهمها:

- التحرر المديد: تستطيع الجسيمات الميكروية الحفاظ على تركيز دموي للدواء ضمن النافذة العلاجية لفترة مطولة من الزمن وذلك عن طريق تمحفظ الدواء ضمن قالب بوليميري يحد من وصول السوائل البيولوجية إلى الدواء حتى وقت التجرب (تجرب القالب البوليميري). وبذلك يمكن أيضا تخفيض التأثيرات السمية للدواء و تحسين مطاوعة المريض عبر تخفيض تكرار تناول الدواء.

- الإيتاء الموضعي: تستطيع الجسيمات الميكروية المطبقة تحت الجلد أو عبر الحقن العضلي الحفاظ على تركيز فعال علاجيا عند مكان التأثير المرغوب لفترة مرغوبة من الزمن. تجنب نظم إيتاء الدواء الموضعية تناول الدواء جهازيا من أجل التأثيرات العلاجية الموضعية و تخفض بذلك من التأثيرات الجانبية الجهازية و قد أثبتت هذه النظم فعاليتها من أجل إيتاء المخدرات الموضعية.

الإيتاء النبضي (الهجومي):

على الرغم من أن التحرر السريع و النبضي غير مناسب من أجل إيتاء مديد للدواء فإن هذا النوع من التحرر يعتبر مناسباً لإيتاء المضادات الحيوية و اللقاحات.

إن التحرر النبضي للمضادات الحيوية يجب أن تطور المقاومة الجرثومية و بالنسبة لإيتاء اللقاحات فإن التحرر السريع البدني المتبوع بتحرر نبضي متأخر يمكن أن يقلد الحقن الأولي و التالي للقاح.

Table 1 Selection of microencapsulation methods for drugs with different properties

	Water-soluble drugs	Water-insoluble drugs
Liquid drugs	w/o/w double emulsion ^[12] w/o/a double emulsion ^[14] w/o emulsion ^[24,14] Ionic gelation ^[23] Spray drying ^[14]	o/w or o/a emulsion ^[12,1] Coacervation ^[1] Spray drying ^[1]
Solid drugs	Cryogenic solvent extraction method ^[12,23] s/o/w or s/a/o emulsion ^[14] Fluid-bed coating ^[23] Supercritical fluid ^[23]	Coacervation ^[14] Fluid-bed coating

تمحفظ البروتينات

Table 2 Common inactivation sources of encapsulated proteins and the stabilization strategies

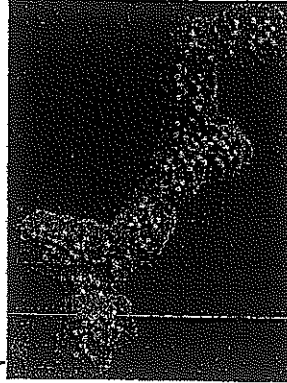
Inactivation source	Stabilization strategy
Exposure to air/o interface	Reducing or avoiding denaturation at w/o interfaces by including protective excipients ^[55,61] employing anhydrous microencapsulation processes ^[64]
Exposure to the hydrophobic organic solvent	Using more hydrophilic solvents such as ethyl acetate ^[47] and methyl ethyl ketone ^[48]
Physical stress during preparation	Reducing physical stresses by eliminating the emulsification step and employing low temperature processes ^[32,33]
Acidification of the microenvironment	Counteracting acidification by coencapsulating antacid excipients ^[49] increasing permeability of the polymer matrix ^[68] modifying degradation characteristics of the polymer ^[69,70]
Interaction between protein and polymer	Preventing adsorption by modifying hydrophobicity of the polymer surface ^[67] pre-entrainment of protein in the hydrophilic core ^[64] including surfactants competitors ^[69]

(From Ref^[64])

لرؤيه الدكتور عطاي ٢٠١٤/٥/٤

البوليميرات في نظم إيطاء الدواء

Polymers in drug delivery systems



1

يمكن وصف علم إيطاء الدواء بأنه تطبيق المبادئ الكيميائية و البيولوجية لضبط التوضع الزمني و المكاني لجزيئات الدواء ضمن الكائن الحي و ذلك لأهداف سريرية.

تستخدم البوليميرات في نظم إيطاء الدواء حيث انها قادرة على تحقيق ما يلي:

- ① إطالة التوافر الحيوي للدواء (جسيمات ميكرونية أو هلامات مائية).
- ② تغيير التوزيع الحيوي للدواء (جسيمات نانومترية).
- ③ جعل تناول الأدوية الكارهة للماء ممكنا (مذيلات).
- ④ نقل الدواء إلى مكان تأثيره المرغوب غير الممكن الوصول إليه (استهداف الدماغ).

2

البوليمير هو جزيئة ضخمة تتألف من تكرار وحدات فردية مرتبطة مع بعضها البعض بروابط مشتركة.
توجد بوليميرات من أصل طبيعي و نصف صناعي و صناعي.

3



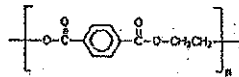
Poly(ethylene) (PE)



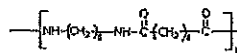
Poly(propylene) (PP)



Poly(tetrafluoroethylene) (PTFE)



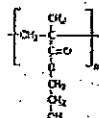
Poly(ethylene terephthalate) (PET)



Poly(hexamethylene adipamide) (Nylon 6-6)

FIGURE 2.2 Crystalline plastics and fiber-forming polymers.

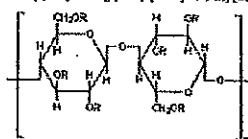
4



Poly(hydroxyethyl methacrylate) (HEMA)
(when lightly cross-linked = HEMA hydrogel)



Poly(ethylene glycol) (PEG) or Poly(ethylene oxide) (PEO)



R = H = Regenerated cellulose

R = $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ or H = Cellulose acetate

R = H or CH_3 or CH_2 or $\text{CH}(\text{CH}_3)$ = Hydroxypropylcellulose (HPC)

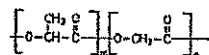
R = H or CH_2 or $\text{CH}(\text{CH}_3)$ = Hydroxyethylcellulose (HEC)

R = H or CH_2 or $\text{CH}(\text{CH}_3)$ = Carboxymethylcellulose (CMC)

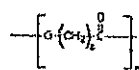
Celluloses used in various applications
(Regenerated cellulose and cellulose acetate are used
as dialysis membranes, and HPMC, HPC and CMC are
used in oral drug delivery formulations)

2.4 Water soluble and water swelling polymers and hydrogels.

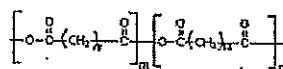
5



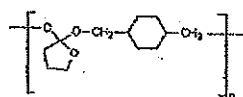
Poly(lactide-co-glycolide) (PLGA)



Poly(ε-caprolactone) (PCL)



Polyanhydride (poly(sebacic acid-hexadecanoic acid) anhydride)



Poly(orthoester) (POE)

2.5 Hydrolytically-degradable polymers.

6

انتقاء البوليمير المناسب للتطبيقات الطبية:

يحتاج المرء إلى تجريب العديد من البوليميرات من أجل تطبيق طبي محدد و ذلك بهدف تفحص بعض الخصائص الهامة المطلوبة لهذا التطبيق. على سبيل المثال:

1. العدسات التي تزرع داخل العين يجب أن تكون شفافة و ثابتة الأبعاد كما يجب دراسة امتصاص البروتينات و المواد الدسمة من هذه العدسة.
2. يجب أن تكون الحشوة السنية ذات خصائص التصاق جيدة على سطح السن و يجب أن تكون مقاومة للماء.
3. نظام إيذاء دواء يجب أن يحرر الدواء بالسرعة المحددة المناسبة و ذلك للحصول على الفائدة السريرية حيث أن المواد البوليميرية الداخلة في تركيب نظام إيذاء الدواء يجب أن تنتج أو تتخرب أو تتحلل أو تستعاد بعد أن يستنفذ الدواء.

7

هناك 3 خصائص هامة للبوليميرات : الوزن الجزيئي.

درجة حرارة التحول الزجاجي المطاطي.

درجة الانصهار.

يؤثر الوزن الجزيئي في الخصائص الفيزيائية و الكيميائية للبوليمير و يحدد استخدامه فعلى سبيل المثال البولي اتيلين غليكول منخفض الوزن الجزيئي من 3 إلى 5 كيلو دالتون يستخدم في نظم إيذاء الدواء أما البولي اتيلين غليكول فائق الوزن الجزيئي حوالي مليون كيلو دالتون فيستخدم في تصنيع المفاصل الصناعية للركبة و الورك و هو يختلف عن البولي اتيلين منخفض الوزن الجزيئي في أنه أقل تفرعا و بالتالي يسمح هذا الأمر بتنضد الجزيئات بإحكام و الحصول على مادة ذات درجة عالية من التبلور و المقاومة للماء.

8

تملك كل البوليميرات درجة تحول زجاجي مطاطي اما درجة الانصهار فتملكها فقط البوليميرات نصف المتبلورة.
تحدد كل من درجة التحول الزجاجي المطاطي و درجة الانصهار الخصائص الفيزيائية و الكيميائية للبوليمير.
بالحالة الصلبة مادة بوليميرية مطاطية يمكن ان تدخل في تركيب مثانة اصطناعية بينما مادة قاسية عالية التبلور تدخل في تركيب الخيوط الجراحية.
تؤثر البيئة البيولوجية المحيطة بشكل كبير على درجة التحول الزجاجي المطاطي للبوليميرات التي تمتص كميات هامة من الماء كما ان امتصاص الدسم من الدم يمكن ان يؤثر في الخصائص الفيزيائية و الكيميائية للبوليميرات اللاقطبية.

9

استخدام البوليميرات في الأشكال الصيدلانية الفموية:

يعتبر الطريق الفموي الأكثر شيوعا (70 % من الأدوية تعطى عبر الفم) و ذلك لأنه الأكثر تقبلا و ملائمة من قبل المريض كما أن تصنيع الأشكال الصيدلانية الفموية قليل الكلفة.

10

Frequency distribution of dosage form types manufactured in the UK

<u>Dosage form</u>	<u>Frequency (%)</u>
Tablets	46
Liquid oral	16
Capsules	15
Injections	13
Suppositories	3
Topicals	3
Eye preparations	2
Aerosols	1
Others	1

11

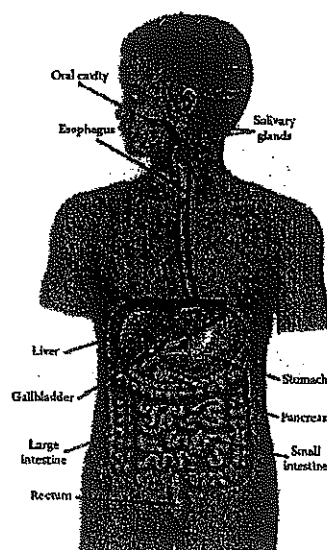


FIGURE 4.1 Anatomy of the human gastrointestinal tract. (Adapted from Martini, R.H., *Fundamentals of Anatomy and Physiology* (5th ed.), Prentice Hall, NJ, 2002, p. 347.)

12

يمكن أن تصنف الأشكال الصيدلانية الفموية إلى مجموعتين:

- أنية التحرر و التي يحدث تفتتها و من ثم تحرر و انخلال الدواء في المعدة.

- الأشكال معدلة التحرر و التي تستخدم البوليميرات و التي تغير زمان أو مكان تحرر الدواء ضمن القناة الهضمية.

إن اعطاء الأشكال الصيدلانية مديدة التحرر يمكن أن يقلل من عدد الوحدات الجرعية المتناولة من المريض في اليوم مما يقلل من الكلفة و يحسن مطاوعة المريض.

13

مصير الأشكال الصيدلانية ضمن القناة الهضمية:

حالما يتم ابتلاع الشكل الصيدلي فمويا مع قليل من الماء يصل إلى المعدة حيث يحدث تفتت الشكل الصيدلي أني التحرر خلال دقائق و ينحل بعدها الدواء المتحرر في عصارة المعدة و يمر بعدها محلول المادة الدوائية إلى المعى الدقيق و هو المكان المثالي لامتصاص معظم الأدوية إلى الدوران. يستكمل الامتصاص عادة ضمن المعى الدقيق على الرغم من أنه في بعض الحالات يصل الدواء إلى المعى الغليظ حيث من الممكن امتصاص بعض المواد الدوائية.

على العكس من ذلك فإن الأشكال الصيدلانية معدلة التحرر تتم صياغتها بحيث تعبر سليمة جزءا أو كامل القناة الهضمية.

TABLE 4.1
Physiology of the Human Gastrointestinal Tract

Region	Length (m)	Surface Area (m ²)	pH	Bacterial Count (cfu/ml)	Residence Time (h)
Stomach	0.20	0.10	1.0-2.5	10 ²	0-2 h (fasted) Highly variable (fed) 3-5 h
Small intestine					
Duodenum	0.25	1.9	5.5-6.0	10 ³	
Jejunum	2.80	184	6.0-7.0	10 ⁶	
Ileum	4.20	276	7.0-7.5	10 ⁹	
Large intestine					Variable, in the range
Cecum	0.20	0.05	6.4-7.0	10 ⁸	20-30 h
Colon	1.50	0.25	7.0-7.5	10 ¹²	

15

الأشكال الصيدلانية الفموية أنية التحرر: Immediate release dosage forms

المضغوطات:

استخدمت البوليميرات لسنوات عديدة كمواغات في تحضير الأشكال الصيدلانية الفموية أنية التحرر التقليدية بغرض المساعدة في عملية التصنيع (رابط- ممدد- مفكك) أو لحماية الدواء من التآكل أثناء التخزين.

إن الاختيار الحكيم للمواغات ضروري جدا من أجل تعزيز فعالية الشكل الصيدلي ضمن الكائن الحي حيث أن التفتت و تحرر الدواء و الانحلال و الامتصاص و التوافر الحيوي يمكن أن تضبط إلى حد كبير باختيار المواغات.

على سبيل المثال: السيلولوز فائق التبلور يستخدم كبديل للكربوهيدرات كممدد في صيغ مضغوطات المواد الدوائية شديدة الفعالية ذات الجرعة المنخفضة كما يستخدم النشاء و السيلولوز كمفككات و التي تنتج بتماسها مع الماء مؤدية إلى انفجار المضغوطة إلى قطع صغيرة مما يزيد من المساحة السطحية للدواء التي تكون بتماس السوائل الهضمية و بالتالي تسرع من انحلال المواد الدوائية.

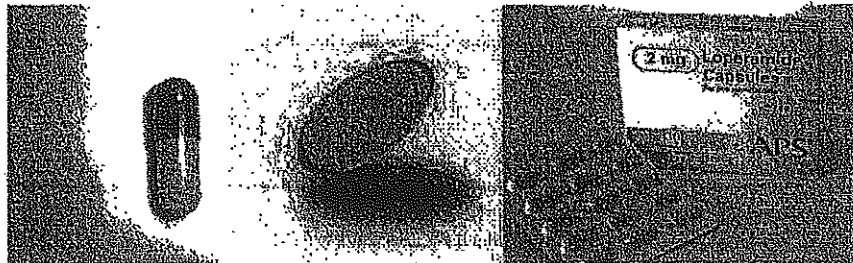
كما تستخدم بوليميرات أخرى كالبولي فينيل بيروليدين و الهيدروكسي بروبيل مثيل سيللوز كعوامل رابطة و التي تساهم في تشكيل الحثيرات و تحسن من خصائص تدفق و انضغاط المساحيق قبل الضغط.

يتم أحيانا تلبيس المضغوطات بفيلم بوليميري و ذلك بغرض حماية الدواء من التخرب و لتفنيع الطعم غير المرغوب للدواء أو السواغ أو لتحسين المظهر الخارجي للمضغوطات.

17

المحافظ

هي عبارة عن أشكال صيدلية صلبة مصنوعة من الجيلاتين أو مواد أخرى مناسبة تعبأ بأدوية لتعطي أشكال وحيدة الجرعة للاستخدام الفموي بشكل رئيسي. يوجد نوعان للمحافظ قاسية و لينة. المحافظ القاسية: تتألف من قطعتين بشكل أسطواني مغلق من طرف واحد؛ القسم الأقصر يدعى القبة ينطبق فوق الجزء المفتوح للقطعة الأطول المسماة جسم المحفظة. تتألف المحافظ اللينة من جزء واحد.



18

المحافظ:

تستخدم كبديل للمضغوطات للمواد ضعيفة الانضغاط و ذلك لتقنيع الطعم المر لبعض المواد الدوائية او في بعض الأحيان لزيادة التوافر الحيوي و إن العديد من البوليميرات المستخدمة كمائات في المحافظ هي نفسها المستخدمة في المضغوطات أنية التحرر.

استخدم الجيلاتين منذ عام 1830 كمادة لتشكيل القشرة الخارجية للمحافظ الصلبة و اللينة (بسبب عدم سميته- انحلاله بالماء- قابليته لتشكيل الأفلام و ثباتيته).

19

للجيلاتين بعض السليبيات مثل:

- الجيلاتين غير مقبول من بعض فئات المرضى لأسباب صحية (تحسس لبعض الحموض الأمينية) أو دينية.
- الجيلاتين ذو محتوى رطوبة مرتفع (13-15 %) و هو لذلك غير مناسب للمواد الدوائية الماصة للرطوبة أو القابلة للحل.
- المجموعات الأمينية للجيلاتين عرضة للتفاعل مع بعض الأدوية مما يؤدي إلى تغير لون المحفظة و تأخر انحلالها.
- تم التفكير باستخدام الهيدروكسي بروبيل ميثيل سيللوز كبديل عن الجيلاتين لتصنيع المحافظ الصلبة كما يستخدم في التلييس و كعامل رابط كما يستخدم لتحضير أشكال صيدلانية مديدة التحرر.

20

TABLE 4.2
Comparative *In Vivo* Disintegration Times of
Coadministered HPMC and Gelatin Capsules in Eight
Fasted Human Volunteers, Evaluated Using Gamma
Scintigraphy

Volunteers	Disintegration Time of HPMC Capsules (min)	Disintegration Time of Gelatin Capsules (min)
1	9	11
2	6	4
3	7	7
4	11	13
5	10	4
6	8	5
7	11	7
8	8	3
Mean (\pm S.D.)	9 (\pm 2)	7 (\pm 4)

21

الأشكال الصيدلانية معدلة التحرر :

تم تطوير أشكال صيدلانية معدلة التحرر و ذلك للتغلب على مشاكل الأشكال الصيدلانية أنية التحرر كالتأثيرات الجانبية و عدم مطاوعة المريض. توصف الأشكال الصيدلانية معدلة التحرر بتغيير مكان أو زمان تحرر الدواء ضمن القناة الهضمية و يقسم إلى تحرر مديد و تحرر متأخر.

22

من أهم ميزات نظم إيتاء الدواء مضبوطة التحرر:

- 1- تخفيض التأثيرات الجانبية.
- 2- الحفاظ على تركيز فعال للدواء في الدم.
- 3- مطاوعة المريض بسبب انخفاض عدد مرات تناول الدواء.

23

يمكن ضبط تحرر جزيئة الدواء من نظام إيتاء الدواء بعدة طرق و آليات و من أهمها: الانتشار- الانحلال- التناضح- تبادل الشوارد.

بالنسبة لنظم إيتاء الدواء المضبوطة التحرر بالانتشار يتم تحميل الدواء ضمن قالب من بوليمير غير منحل بالماء أو ضمن مستودعات مغلفة بغشاء بوليميري غير منحل بالماء. يمكن استخدام البوليميرات المتصلبة بدرجة كبيرة لتحضير القوالب أو يمكن تغطية النواة الهلامية بغشاء بوليميري غير منحل بالماء لتشكيل مستودع للدواء.

24

الأشكال الصيدلانية ذات التحرر المديد:

تقلل هذه الأشكال الصيدلانية من عدد مرات تناول الدواء كما تطيل من زمن بقاء تركيز الدواء البلازمي ضمن المجال العلاجي. كما تقلل من ظهور التأثيرات الجانبية للمواد الدوائية ذات النافذة العلاجية الضيقة.

تحرر هذه الأشكال الصيدلانية الدواء بالتدريج مع تقدم الشكل الصيدلي ضمن القناة الهضمية.

25

من أهم البوليميرات غير المنحلة بالماء المستخدمة لتحضير هذه الأشكال: كوبوليميرات أمونيوميتا أكريلات (إيدراجيت اتيل سيللوز- أسيتات السيللوز- خلات البولي فينيل حيث يتم تلبس الشكل الصيدلي بواحد من هذه الأفلام غير المنحلة و نصف النفوذة للماء حيث يتحرر الدواء بالتدريج بالانتشار حالما يتغلغل الماء ضمن الشكل الصيدلي و من ثم ينتشر المحلول الدوائي للخارج.

كما يمكن تحضير هذه الأشكال مديدة التحرر عبر ادخال المواد الدوائية في قوالب مصنوعة من هذه البوليميرات غير المنحلة.

26

TABLE 4.3**Water-Insoluble Polymers Commonly Used in the Production of Extended-Release Oral Dosage Forms**

Polymer	Classification	Aqueous Dispersion
Ammoniomethacrylate copolymers	Acrylic derivative	Eudragit RS/RL 30D
Ethylcellulose	Cellulose derivative	Aquacoat ECD, Surelease
Cellulose acetate	Cellulose derivative	—
Polyvinyl acetate	Polyvinyl derivative	Kollicoat SR 30D

Note: All polymers are available in powder/granule form for use in organic solutions and in some cases ready-to-use aqueous dispersions.

27

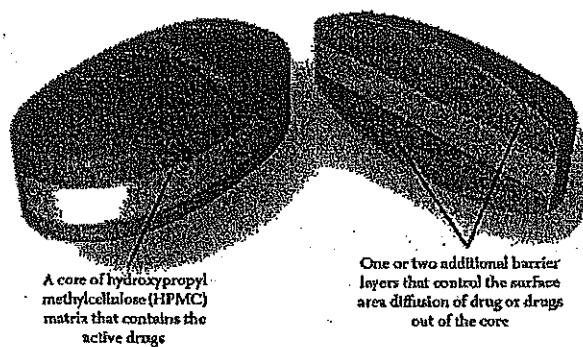


FIGURE 4.2 A controlled-release Geomatrix trilayered tablet (Image courtesy of Skyepharma www.skyepharma.com).

28

الأشكال الصيدلانية متأخرة التحرر: و تحرر المادة الدوائية ضمن الأمعاء حيث تقاوم عصارة المعدة و لها نوعان تلبيس معوي لاستهداف الأمعاء الدقيقة و استهداف الكولون.

التلبيس المعوي:

و يستخدم لمنع تحرر المواد المخترشة للمعدة أو المتخرية عند درجة حموضة منخفضة في المعدة و يمكن تحقيق هذا الأمر بسهولة بتلبيس الشكل الصيدلي ببوليمر حامضي ضعيف حاوي على مجموعات حمض كربوكسيل متشردة و الذي يبقى ثابتاً في المعدة بينما يتحطم عند ارتفاع الباهاء كنتيجة لتشرد و انحلال البوليمر.

29

TABLE 4.4
pH-Sensitive Polymers Commonly Used in the Production of Delayed-Release Oral Dosage Forms

Polymer	Disolution Threshold pH	Aqueous Dispersion
Cellulose Derivatives		
Cellulose acetate trimellitate	5.0	—
Hydroxypropyl methylcellulose 55	5.5	—
Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate L	5.5	Aqon AS-L
Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate M	6.0	Aqon AS-M
Cellulose acetate phthalate	6.0	Aquacoat CPD
Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate H	6.8	Aqon AS-H
Acrylic Derivatives		
Poly(methacrylic acid, ethyl acrylate) 1:1	5.5	Eudragit L30-D55 Eudragit 30D Kollcoat MAE30 DP Acryl-ize
Poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:1	6.0	—
Poly(methacrylic acid, methyl methacrylate, methyl acrylate) 2.5:6.5:1	6.8	Eudragit FS
Poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:2	7.0	—
Polyvinyl Derivatives		
Polyvinyl acetate phthalate	5.0	Suretate

Note: All polymers are available in powder/granule form for use in aqueous solutions and in some cases ready-to-use aqueous dispersions.

30

استهداف الكولون:

و ذلك لعلاج بعض امراض الكولون و لتحسين امتصاص بعض المواد الدوائية عبر الكولون باعتبار أن زمن البقاء في الكولون يصل حتى 5 أيام و يمكن تحقيق هذا الأمر بعدة طرق منها تغليف الشكل الصيدلي ببوليمر يتخرب بفعل البكتريا الموجودة ضمن الكولون كالأميلوز.

31

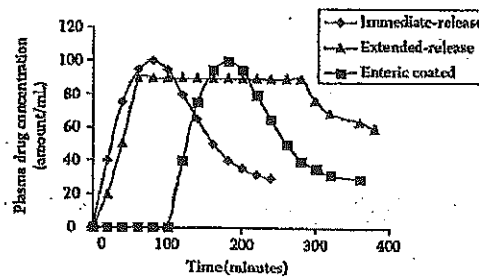


FIGURE 4.5 Theoretical pharmacokinetic profiles for immediate-release, extended-release and enteric-coated tablet formulations (note that a colon-targeted formulation would be similar to the enteric-coated formulation but would be delayed for a further 3 to 4 h).

32

الهلامات المائية

Hydrogels

الهلامات المائية هي شبكة ثلاثية الأبعاد من سلاسل بوليميرية محبة للماء لا تنحل و لكن تنتبج في الماء و بسبب الخصائص المحبة للماء للسلاسل البوليميرية فهي تكون قادرة على الاحتفاظ بكميات كبيرة من الماء ضمن تركيبها.

33

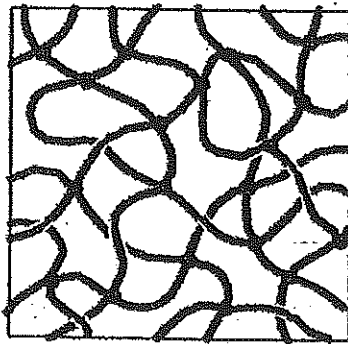


Figure 1 Schematic description of a chemical gel. In chemical gels, hydrophilic polymer chains are crosslinked through covalent bonds. In the presence of abundant water, polymer chains try to dissolve in water and this results in swelling of the polymer network. The swelling is limited by the crosslinking of polymer chains. The dried hydrogels appear nonporous even by scanning electron microscopy.

34

من أهم ميزات الهلامات المائية توافقها الحيوي كما يمكن تعديل الخصائص الفيزيوكيميائية و الميكانيكية و البيولوجية حيث يمكن أن تستجيب هذه الهلامات لمنبهات البيئة المحيطة كدرجة الحرارة و الباهاء و الضوء. و لكل هذه الميزات فإن الهلامات المائية تعتبر مفيدة للعديد من التطبيقات الصيدلانية و الطبية و الحيوية و الصناعية حيث يمكن أن تستخدم كنظم إيتاء دواء مضبوطة التحرر. يمكن تحضير الهلامات المائية من مواد طبيعية أو صناعية. البوليميرات الطبيعية مثل البروتينات و السكريات المتعددة يمكن أن تربط تصالبا لتشكيل الهلامات. الهلامات المائية الصناعية تحضر بسهولة أكبر و ذلك بتفاعل بلمرة تصالبي لمونوميرات صناعية.

35

TABLE 5.1
Various Criteria for the Classifications of Hydrogels

Origin	Natural Synthetic
Water content or degree of swelling	Low swelling Medium swelling High swelling Superabsorbent
Porosity	Nonporous Microporous Macroporous Superporous
Cross-linking	Chemical (or covalent) Physical (or noncovalent)
Biodegradability	Biodegradable Nondegradable

36

يمكن ان تصنف الهلامات المائية بحسب طبيعة الرابط
التصالي الذي يربط بين السلاسل البوليميرية لتشكيل الشبكة
إلى ارتباط تصالي فيزيائي و كيميائي.
ارتباط متصالب بروابط مشتركة نحصل على هلامات كيميائية.
ارتباط متصالب بروابط غير مشتركة ناتجة عن روابط
هيدروجينية- تبلور - معقد شاردي نحصل على هلامات
فيزيائية.

37

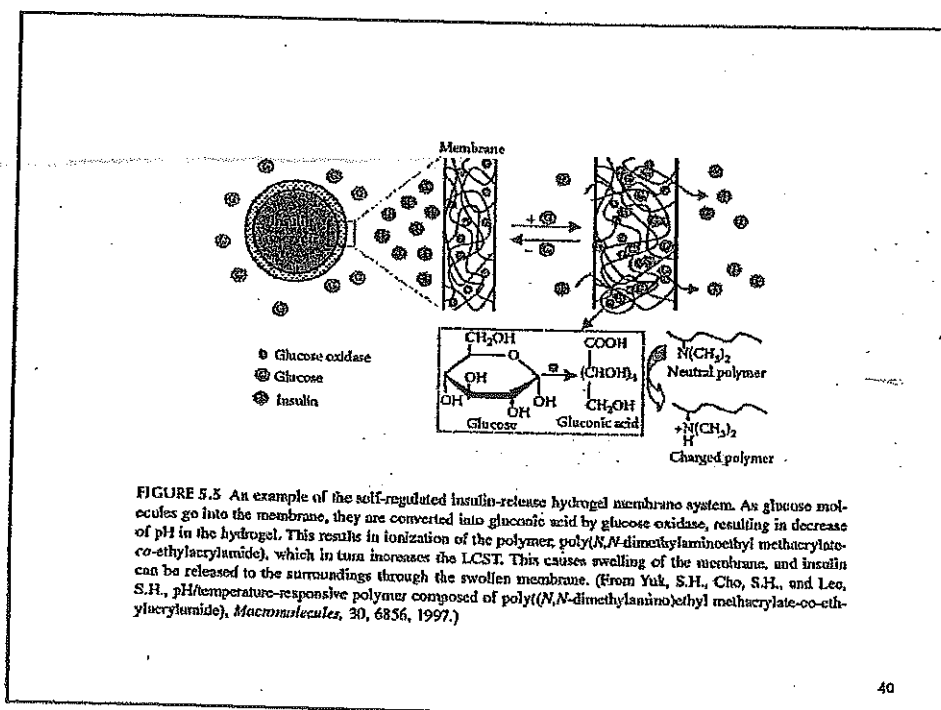
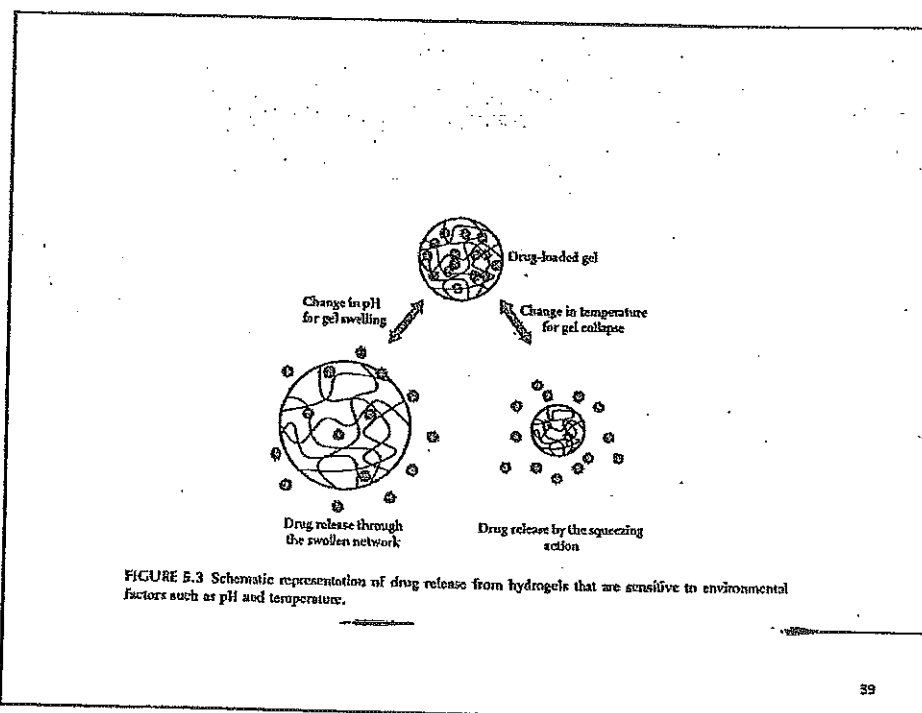
الهلامات المائية الحساسة للبيئة المحيطة: أو الهلامات الذكية:

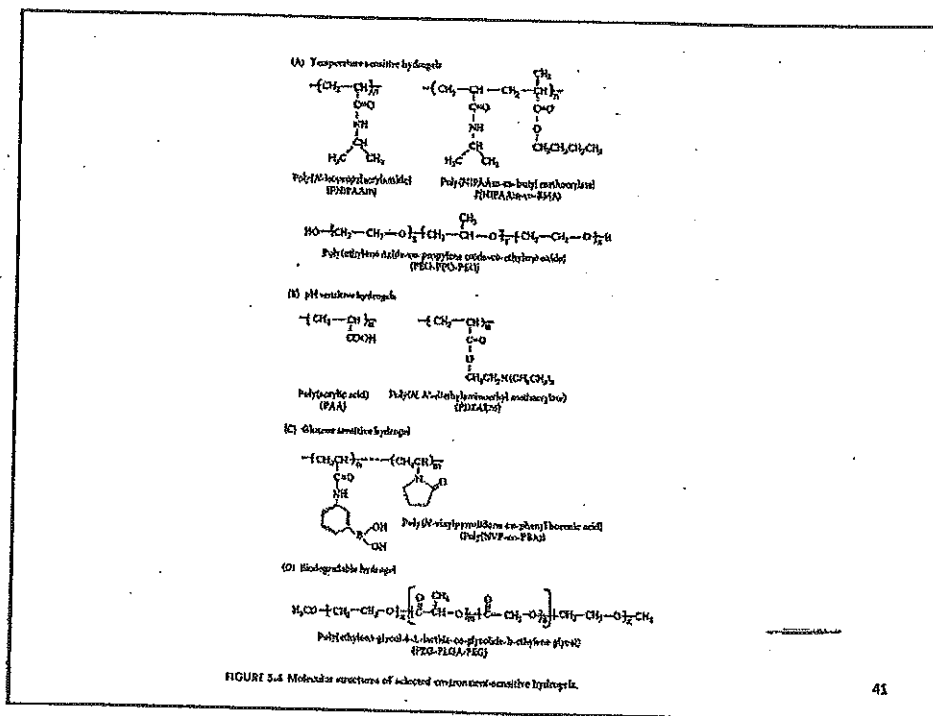
يمكن تحضير الهلامات المائية بحيث تستجيب لتغيرات البيئة كدرجة
الحرارة و الضوء و الباهاء و بعض الجزيئات النوعية كالغلوكوز.
يمكن لمثل هذه الهلامات ان تخضع لتغير طوري: سائل- هلام عند حدوث
تغير صغير في الشروط المحيطة.
يمكن ان تخضع الهلامات الذكية لانتاج بسبب تغير الباهاء في البيئة
المحيطة مؤدية إلى انتشار أسهل لجزيئات الدواء عبر شبكة البوليمير
المتعددة.
و يمكن أن تتكمش هذه الهلامات عند ارتفاع درجة الحرارة مؤدية إلى
تسريع تحرر المواد الدوائية بقل الضغط.

38

(19)

(21)





41

الهلامات المائية المتخربة حيويًا:

يمكن أن تتحطم الهلامات المتخربة حيويًا إلى جزيئات منخفضة الوزن الجزيئي مقبولة حيويًا بالحلمة أو بفعل الأنزيمات. إن استخدام الهلامات المائية المتخربة حيويًا يلغي الحاجة لإزالة نظام إيطاء الدواء بعد نفاذ الدواء.

42

استخدامات البوليميرات في الهندسة النسيجية:

ظهرت الهندسة النسيجية حديثاً نتيجة الحاجة لتخفيض الوفيات و الوهن الناتج عن الأذى أو سوء الأداء الوظيفي للأعضاء البشرية و الأنسجة و هي تركز على إصلاح و إعادة انشاء الأنسجة البيولوجية و ذلك من خلال تطبيق و التحكم بالخلايا و المواد و عوامل النمو و إن الهندسة النسيجية تلغي الحاجة للتدخلات الجراحية المؤلمة و ذات المضاعفات المحتملة. تفيد الهندسة النسيجية في الحصول على نمو ناجح للعديد من الأنسجة كالجلد و الغضروف و العظام.

43

ومن أجل تحقيق بناء نسيجي واقعي من الضروري أن تتلقى الخلايا دعماً فيزيائياً و توجيهها كيميائياً خلال النمو. على سبيل المثال: إن الخلايا التي تشكل الغضروف و هي كوندروسيت تولد الكولاجين بحيث أنها تزود دعماً ميكانيكياً و تساعد في نمو النسيج. إن الكولاجين هو بروتين هيكلي يتواجد بشكل طبيعي و هو يرتبط و يحيط بالخلايا بحيث يشكل القالب خارج خلوي للغضروف. إن دور هذا القالب هو تأمين الدعم الفيزيائي و البيولوجي للخلايا خلال تشكيل النسيج. إن قالباً أو دعامة بوليميرية يمكن أن تقوم بمثل هذا الدور. و لكن يحتاج أيضاً إلى بعض التوجيه الكيميائي لإكمال الدعم الميكانيكي المقدم من قبل القالب خارج الخلوي. يتم الحصول على هذا الدعم الكيميائي من قبل بروتينات داخلية المنشأ تعرف باسم عوامل النمو. و هي جزيئات تنبه النمو الخلوي الذي يقود إلى تشكل النسيج و من أجل تحرير هذه الجزيئات إلى الخلايا المستهدفة يمكن استخدام أنظمة إيتاء مضبوطة التحرر و التي تؤمن إيتاء مطولاً و فعالاً و هي يجب أن تقلد نمط التحرر المعقد لعوامل النمو داخلية المنشأ.

44

TABLE 6.1

Desirable Properties for Tissue-Engineering Scaffolds

Desired Property or Criteria	Justification
Nontoxic	To prevent the release of toxic metabolites into the bloodstream
Large surface area	To allow sufficiently high seeding densities
Highly porous	For gas and nutrient exchange
Biocompatibility	To allow the cells to adhere to the scaffold without adverse reactions to the material
Biodegradability	To complement proliferation of cells and tissue formation
Good mechanical strength	To provide physical support to the growth of the new tissue
Economical	To retain feasibility on a large scale
Ease of processing (quickly and without toxic solvents)	To prevent residual toxic solvents in the final scaffold

45

استراتيجيات الهندسة النسيجية:

يتم استخدام دعامات بوليميرية لتوجيه نمو الأنسجة. إحدى الطرق هي طريقة زرع الخلايا و المستخدمة لإنشاء الغضروف و العظم.

في هذه الطريقة يتم أخذ النسيج من المريض المعطي و يتم عزل الخلايا المرغوبة من هذا النسيج بالهضم الأنزيمي لإزالة المواد خارج الخلوية يتم بعد ذلك زرع الخلايا خارج الجسم في الزجاج لإكثار عدد الخلايا و من ثم يتم تثبيتها على دعامة بوليميرية قابلة للتخرب الحيوي و من ثم يتم زرع الدعامة المحملة بالخلايا ضمن المريض.

46

لشؤون فقط الإطباء
في البوليميرات

(23)

(23)

البوليميرات في نظم ايتاء الدواء (2)

المسيلات البوليميرية

Polymeric micelles

تملك العديد من المواد الدوائية و خصوصا مضادات السرطان انحلالية ضعيفة في الماء كونها عبارة عن جزيئات ضخمة متعددة الحلقات. و عندما يكون الهدف الجزيئي للدواء (مستقبلات الدواء) متموضعا ضمن الخلية فإنه يتوجب على الجزيء الدوائي أن يملك درجة محددة من اللاقطبية (محبة الدسم) حتى يستطيع عبور الغشاء الخلوي.

من جهة أخرى فإن التطبيق العلاجي للمواد الدوائية الكارهة للماء ضعيفة الانحلال يترافق مع مشاكل خطيرة تتمثل بضعف الامتصاص و التوافر الحيوي بعد التناول الفموي.

إن الاعطاء الوريدي لتجمعات أو ترسبات دوائية لدواء غير منحل يمكن أن تسبب انسداد الأوعية الدموية مؤدية إلى ظهور تأثيرات جانبية خطيرة و خصوصا فشل الجهاز التنفسي. كما أن تشكل تجمعات أو ترسبات للدواء يمكن أن تؤدي إلى تراكيز موضعية عالية عند مكان التطبيق مترافقة مع سمية موضعية.

توجد العديد من الحلول لصياغة و تقديم مثل هذه الأدوية ضعيفة الانحلال مثل:

- استخدام سواغات كالمحلات المساعدة مثل الايتانول و بعض المحلات العضوية و الذي يمكن أن يؤدي إلى تأثيرات سمية أو غير مرغوبة كما أن المادة الدوائية يمكن أن تترسب بعد تمديد محلولها.
- تشكيل الأملاح أو ضبط الباهاء يمكن أن يسهل انحلال المواد الدوائية إذا ما امتلكت مجموعات دوائية قابلة للتشرد.
- استخدام الليبوزومات و المستحلبات الدقيقة و السيكلودكسترين و تختلف نسبة تحميلها للمواد الدوائية بحسب طبيعة هذه الأخيرة.

- استخدام المسيلات و تملك عددا من الميزات أهمها:

- فعالية في حل المواد ضعيفة الانحلال في الماء مما يحسن من توافرها الحيوي و يحميها من التخرب في السوائل البيولوجية.
 - تبقى في الدوران لفترة مطولة من الزمن مما يؤدي إلى تراكمها في الأنسجة ذات النفاذية العالية.
 - يمكن أن نربط على سطحها الخارجي رباط خاصة تفيد في توجيهها نحو الخلايا الهدف.
- الميسلات: هي تبعثرات غروية ذات أبعاد من 5 حتى 100 نانومتر و هي تتشكل عفويا تحت شروط خاصة من التركيز و درجة الحرارة انطلاقا من عوامل فعالة سطحيا أو ثنائية الميل.

عند التراكيز المنخفضة تتواجد هذه الجزيئات ثنائية الميل بشكل منفصل و حالما يرتفع تركيزها إلى قيمة أعلى من التركيز المذيبي الحرج تتجمع هذه العوامل بشكل تجمعات.

و تتألف هذه التجمعات من عشرات الجزيئات ثنائية الميل و لها شكل كروي.

الميسلات المحضرة من عوامل فعالة سطحيا غير متشردة تملك توزعا غير متساوي للماء ضمن تركيبها حيث يتناقص تركيز الماء من السطح باتجاه مركز المذيلة و لهذا تملك المذيلات تدرجا في القطبية من السطح عالي الإمالة إلى المركز الكاره للماء و في المحاليل المائية تنحل الجزيئات اللاقطبية ضمن نواة المذيلة أما الجزيئات القطبية فتدمص على سطح المذيلة.

تعتمد سعة تحميل المواد الدوائية ضمن الميسلات على عدة عوامل منها:

- التركيب الكيميائي للدواء و للعامل الفعال على السطح.

- قطبية الدواء.

- توضع الدواء ضمن الميسلة.

- درجة الحرارة و الباهاء.

لهذا فإن زيادة القسم الكاره للماء في جزيئة العامل الفعال على السطح تسهل انحلال المواد الكارهة للماء ضمن نواة الميسلة.

تحضر الميسلات الصيدلانية غالبا من عوامل فعالة سطحيا منخفضة الوزن الجزيئي كالتوين 80 على سبيل المثال و ميزتها الرئيسية هي انخفاض سميتها اما سلبيتها الرئيسية فهي عدم ثباتها في الأوساط المائية و تفككها بعد تمديدتها حيث يكون التركيز المذيبي الحرج لهذه العوامل الفعالة سطحيا مرتفع نسبيا و هذا يؤدي إلى تحطم الميسلة في الدم بعد إعطائها بسبب التمديد الأني بالدم و يترسب بالتالي الدواء المنحل ضمنها.
البوليميرات الأمفيقلية (ثنائية الميل) ثابتة و تملك تركيز مذيبي حرج منخفض لذلك فقد اقترحت كحوامل دوائية صيدلانية.

المذيلات البوليميرية: نوع خاص من المذيلات و تتشكل من بوليميرات متشاركة Co-polymers تتألف من قطع أو وحدات (مونوميرات) محبة للماء و محبة للدهن.

A. Structures of micelle-forming copolymers

Block copolymers

di - block AAAAAAAAAABBBBBB

tri - block AAAAAABBBBBAAAA

Graft copolymer AAAAAAAAAAAAAA

B
B
B
B
B

A - hydrophilic unit
B - hydrophobic unit

B. Examples of block copolymers

Di-block copolymers

1. $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2\text{CH})_m-\text{H}$



Poly(ethylene oxide)-*b*-poly(styrene) block copolymer

2. $\text{H}_3\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2\text{CH})_m-\text{H}$
|
 CH_3

Poly(ethylene oxide)-*b*-poly(D, L-lactide) block copolymer

Tri-block copolymers

3. $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2\text{CH})_m-\text{H}$
|
 CH_3

Poly(ethylene oxide)-*b*-poly(propylene oxide)-*b*-
poly(ethylene oxide) tri-block copolymer

C. Micelle formation from di-block and tri-block co-polymers

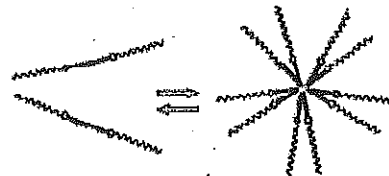
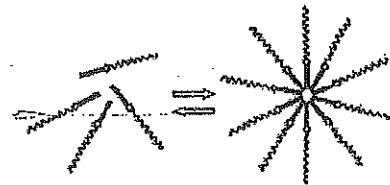


FIGURE 9.1 Micelle-forming copolymers (A and B) and micelle assembly (C).

ولها نمطان:

Diblock AB ثنائية القطع

Triblock ABC ثلاثية القطع و يكون طول الأجزاء المحبة للماء أكبر من الأجزاء المحبة للدهن و هي

تشكل مذيلات كروية في المحاليل المائية.

إذا كان طول القسم المحب للماء كبير جدا فإن هذه الكوبوليميرات تتواجد في الماء بشكل جزيئات منفردة أما الجزيئات ذات الأجزاء الكارهة للماء الطويلة جدا فتشكل تركيبات غير مذيلة الشكل كالعصي و الطبقات.

إن القوة المحركة الرئيسية لتشكل المذيلات هي تخفيض الطاقة الحرة للنظام بفضل إزالة الأجزاء الكارهة للماء من المحيط المائي و تشكيل نواة مذيلية مثبتة بواسطة أجزاء محبة للماء معرضة للماء.

كلما كانت قيمة التركيز المذيلي الحرج للبوليمير أخفض كلما كانت المذيلة المشكلة منه أكثر ثباتا.

يجب أن تملك المذيلات الصيدلية المثالية المواصفات التالية:

- أبعاد مناسبة من 10 حتى 100 نانومتر.
- ثباتية عالية في الزجاج و في الكائن الحي.
- تركيز مذيلي حرج منخفض القيمة.
- ذات زمن دوران مطول.
- تحتفظ بالقدرة على الانفصال إلى وحدات فردية غير سامة و خاملة حيويا و التي يجب أن تطرح بسرعة من الجسم.
- مقدرة على استيعاب و تحميل كمية معتبرة من المادة الدوائية.
- مقدرة على ضبط سرعة تحرر المادة الدوائية.
- توافق جيد بين الدواء و بين الوحدات المشكلة لنواة المذيلة.
- يجب أن تؤمن القشرة الخارجية المحبة للماء للمذيلة حماية إعاقاة فراغية للمذيلات و هي تحدد محبة المذيلة للماء- الشحنة الكهربائية للمذيلة- وجود مجموعات تفاعلية على سطحها تفيد في التعرف النوعي على الخلايا الهدف.

TABLE 9.1

Some Examples of the Block Copolymers Used to Prepare Drug-Loaded Micelles

Block Copolymers	Drugs Incorporated
Pluronic®	Doxorubicin, cisplatin-doxorubicin, epirubicin-doxorubicin, haloperidol, ATP
Polycaprolactone- <i>b</i> -PEG	FK506, L-685,818
Polycaprolactone- <i>b</i> -methoxy-PEG	Indomethacin
Poly(<i>N</i> -isopropylacrylamide)- <i>b</i> -PEG	Miscellaneous
Poly(aspartic acid)- <i>b</i> -PEG	Doxorubicin, cisplatin, lysozyme
Poly(γ -benzyl-L-glutamate)- <i>b</i> -PEG	Clonazepam
Poly(D,L-lactide)- <i>b</i> -methoxy-PEG	Paclitaxel, testosterone
Poly(β -benzyl-L-aspartate)- <i>b</i> -poly(α -hydroxy-ethylene oxide)	Doxorubicin
Poly(β -benzyl-L-aspartate)- <i>b</i> -PEG	Doxorubicin, indomethacin, KRN, amphotericin B
Poly(L-lysine)- <i>b</i> -PEG	DNA
Oligo(methyl methacrylate)- <i>b</i> -poly(acrylic acid)	Doxorubicin
PEG-PE	Dequalinium, soya bean trypsin inhibitor, paclitaxel, camptothecin, tamoxifen, porphyrine, vitamin K ₃

غالبا ما تكون القطع الهيدروفيلية في بنية البوليمرات التشاركية هي البولي ايتلين غليكول لأنه يملك قابلية إمالة عالية و يلعب دورا هاما في الإعاقاة الفراغية لتثبيت البروتينات البلازمية.

كما أن بوليمرات ثلاثية القطع و ثنائية القطع مؤلفة من أوكسيد الايتلين (هيدروفيلية) و أكسيد البروبيلين (هيدروفوبية) شائعة الاستخدام.

تحميل الميسلات البوليميرية بالأدوية:

تستطيع الميسلات البوليميرية إذابة المواد الدوائية ضعيفة الانحلال بالماء عبر إدخالها إلى لبها المحب للدهن مما يحسن من توافرها الحيوي و إن الثباتية العالية للميسلات البوليميرية تضمن الاحتفاظ بالأدوية المتمحفة بالحالة المنحلة بعد الاعطاء الوريدي.

تعتمد عملية إذابة المواد الدوائية غير المنحلة بالماء بواسطة الكوبوليميرات المشكلة للمذيلات بقوة على التفاعلات (التداخلات) بين الدواء المذاب و قطع الكوبوليمير الكارهة للماء المشكلة لنواة المذيلة.

تبدأ عملية الإذابة بإزاحة الماء من نواة المذيلة و يبدأ الدواء المذاب لاحقا بالتراكم في مركز النواة المذيلية دافعا القطع الكارهة للماء بعيدا عن هذه المنطقة مما يؤدي إلى زيادة أبعاد المذيلة بسبب تمدد النواة بواسطة الدواء المذاب.

كلما كانت القطع الكارهة للماء أكبر كلما كان حجم اللب أكبر و كانت قابلية أخذ (إدخال) مواد دوائية كارهة للماء أكبر. بالمقابل إن زيادة طول القطع المحبة للماء يزيد من قيمة التركيز المذيبي الحرج و ينقص كمية الدواء المحمل ضمن الميسلات.

إن التوازن المائي الزيتي لجزيئة الدواء يمكن أن تؤثر في فعالية التحميل و سرعة التحرر من المذيئات لأنه اعتمادا على هذا التوازن تتوضع جزيئة الدواء في أجزاء مختلفة من المذيطة و تلك التي تتوضع في قشرة المذيطة تتحرر بسرعة منها مؤمنة جرعة هجومية.

الميسلات البوليميرية الموجهة:

إن تحضير ميسلات قادرة على التراكم انتقائيا في أجزاء الجسم المرغوبة أو المريضة يزيد من فعالية المواد الدوائية المحملة ضمنها. توجد طرق عديدة لتحقيق هذا الهدف أهمها التراكم في المناطق ذات الأوعية الدموية عالية النفاذية مثل الأورام الصلبة.

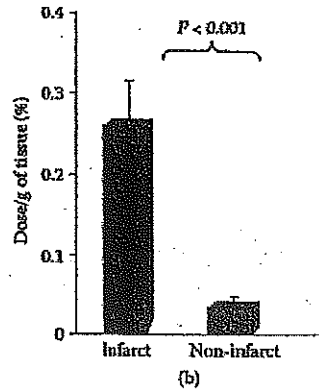
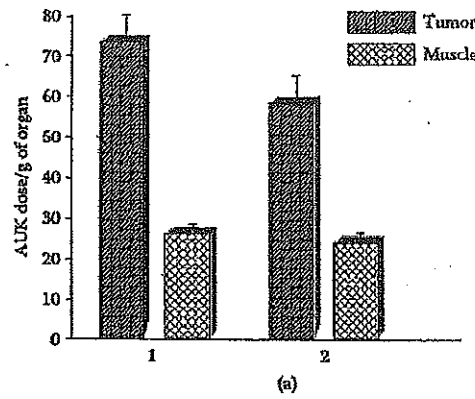


FIGURE 9.2 EPR-effect-mediated micelle accumulation *in vivo* in pathological areas with increased vascular permeability: (a) accumulation of PEG-PE micelles (as AUC) in murine Lewis lung carcinoma tumor (1) and in EL4 T cell lymphoma tumor (2) compared to adjacent normal tissue, (b) accumulation of PEG-PE micelles in the area of experimental myocardial infarction in rabbit (as dose per gram of tissue).

تعتمد طريقة أخرى لتوجيه المذيلات البوليميرية على حقيقة أن العديد من الظواهر المرضية تترافق بارتفاع حرارة موضعي أو انخفاض درجة الباهاء (تحميض الوسط) حيث يمكن تحضير ميسلات تنفقت عند زيادة درجة الحرارة أو انخفاض باهاء الوسط محررة محتواها من الدواء.

كما يمكن تحسين الاستهداف عبر تثبيت رباطات Ligands على سطح الميسلات البوليميرية.

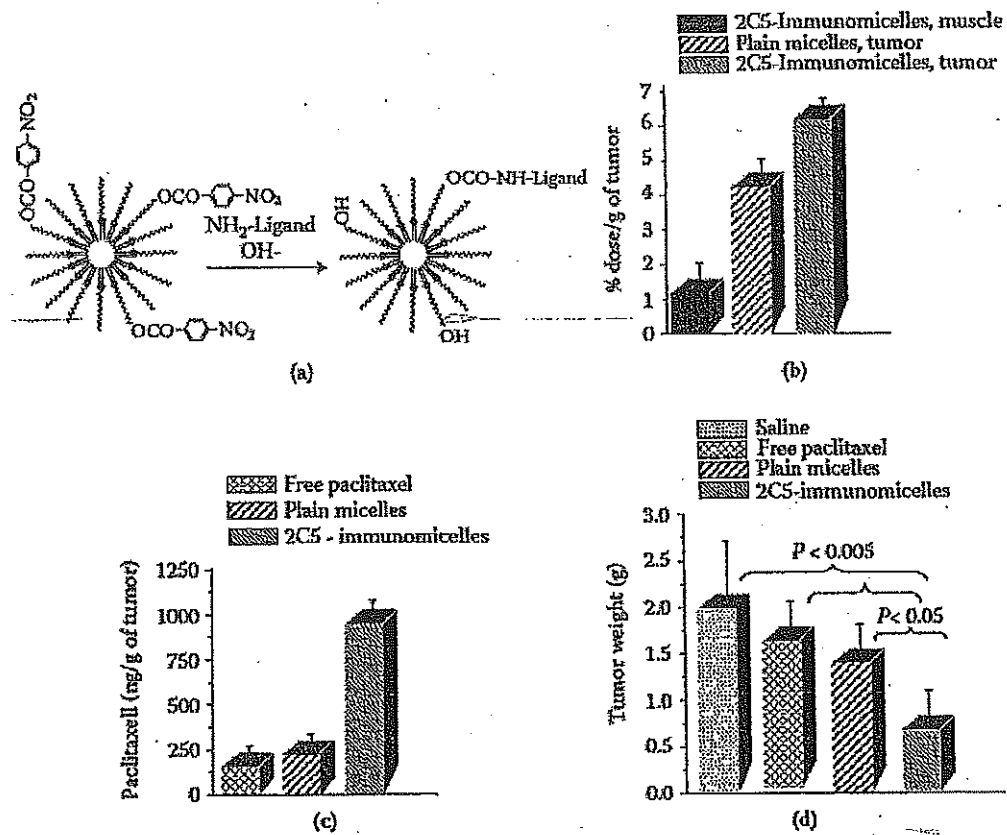


FIGURE 9.3 Immunomicelles: (a) the scheme of the attachment of amino-group-containing ligands to a PEG-based micelle containing *p*-nitrophenylcarbonyl groups on the distal termini of hydrophilic PEG blocks, (b) *in vivo* accumulation of paclitaxel-loaded mAb 2C5-immunomicelles in Lewis lung carcinoma (LLC) in mice 2 h post-administration; immunomicelles show the highest accumulation of all preparations, (c) *in vivo* delivery of paclitaxel by 2C5-immunomicelles to LLC tumor in mice; immunomicelles deliver the maximum quantity of drug to the tumor, (d) therapeutic effect of paclitaxel-loaded 2C5-immunomicelles in mice with LLC tumor; paclitaxel-loaded tumor-targeted PEG-PE micelles inhibit tumor growth by approximately 75% compared to 25% inhibition for the same dose of free drug and 35% inhibition with the drug in nontargeted micelles.

استخدام الميسلات البوليميرية كحوامل لمواد التصوير:

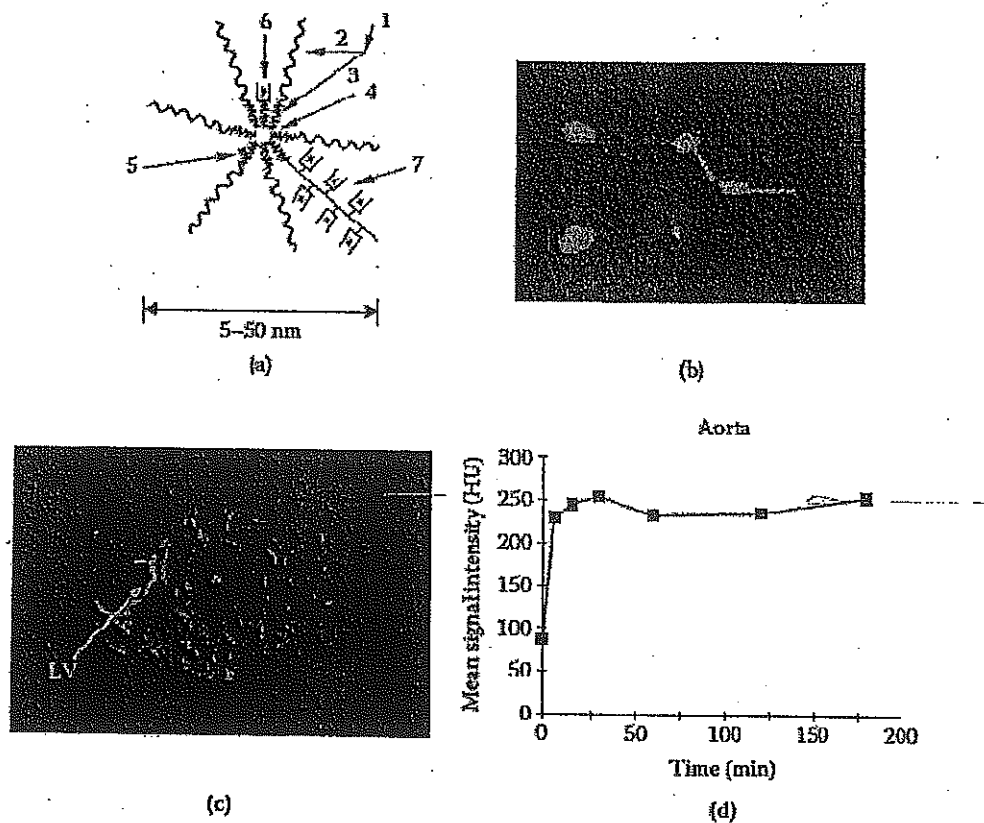
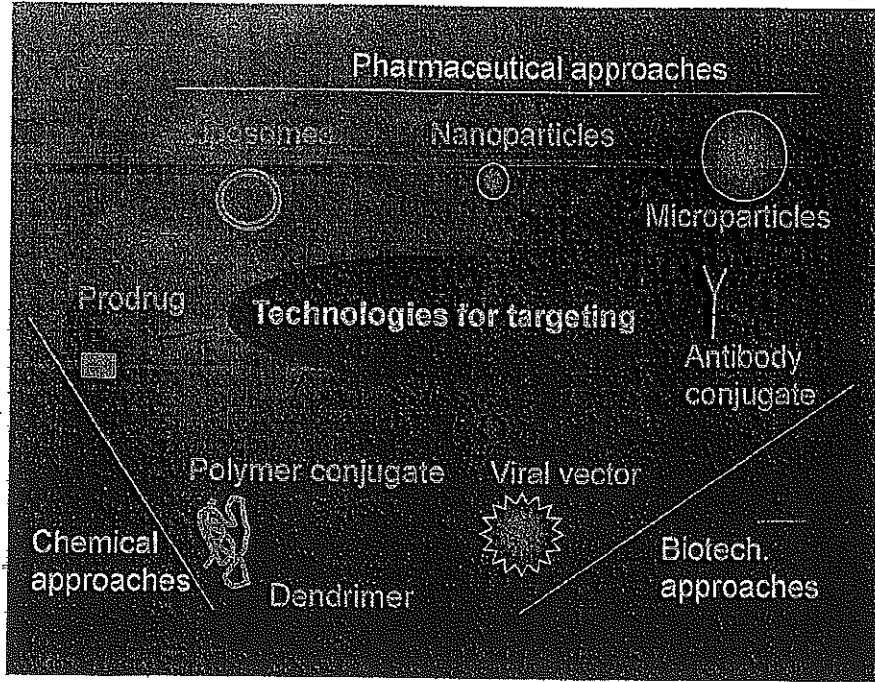


FIGURE 9.4 Polymeric micelles as carriers for imaging agents: (a) schematic representation of micelle loading with a contrast agent. The micelle is formed spontaneously in aqueous media from amphiphilic compound (1), the molecule of which consists of distinct hydrophilic (2) and hydrophobic (3) moieties. Hydrophobic moieties form the micelle core (4). Contrast agent (asterisk; or MR-active metal-loaded chelating group, or heavy elements such as iodine or bromine) can be directly coupled to the hydrophobic moiety within the micelle core (5) or incorporated into the micelle as an individual monomeric (6) or polymeric (7) amphiphilic unit; (b) micelles in radioscintigraphy (γ -imaging). Rabbit lower-body radioscintigram 30 min after subcutaneous administration of 20 μ Ci 111 In-labeled (via DTPA-SA) PEG-PE micelles into the dorsum of both hind paws is shown; (c) micelles in MRI. Transverse MR image of axillary or subscapular lymph node areas in the rabbit 4 min after subcutaneous administration of PEG-PE micelles containing core-incorporated Gd-loaded amphiphilic chelate DTPA-PE (0.5- μ mol Gd). Fast and clear visualization of the lymph vessel (LV) can be seen. Images were acquired using a 1.5 Tesla GE Signa MRI scanner operated at fat suppression mode and T1-weighted pulse sequence; (d) micelles in CT. CT signal intensity (Hounsfield units) from the rat blood pool (registered at the aorta area) at different times after intravenous administration of iodine-containing polymeric micelles (170 mg iodine/kg) is shown. Strong and prolonged blood opacification is observed.

اقتترانات دواء- بوليمير:

Polymer- Drug conjugates



درست البوليميرات بشكل واسع كنواقل للمواد الدوائية و خصوصا للأدوية المضادة للسرطان. و كانت أول

محاولة لربط الأدوية بالبوليميرات في عام 1955 من قبل العالم Jatzkewitz

و الذي ربط الميسكالين بالبولي فينيل بيروليدون باستخدام ثنائي بيتيد:

Glycyl-L- Leucine

في عام 1970 اكتشف العالم دوف أن اقترانات بوليمير- مادة دوائية تتوضع في الليزوزومات بعد حضنها مع الخلايا الحية و هذا الاكتشاف استخدم لصياغة اقترانات أخرى دواء-بوليمير ثابتة في الدم خلال الدوران و لكنها تحرر الدواء بشكل نوعي في الخلايا بواسطة روابط Linkers تتخرب بالليزوزومات.

في عام 1980 اكتشف العالمان ماتسومورا و مايدا أن الحوامل البوليميرية تتوضع بشكل انتقائي في الأنسجة السرطانية بعد زيادة زمن دورانها في الدم.

البوليميرات الفعالة بيولوجيا:

تمتلك بعض البوليميرات ذات المنشأ الطبيعي فعالية بيولوجية و قد تم اصطناع بوليميرات شبيهة بتلك البوليميرات الطبيعية و كانت النتيجة تطوير بوليميرات فعالة بيولوجيا ذات تطبيقات سريرية.

TABLE 11.1
Polymers with Intrinsic Activity

Polymer	Activity	References
Dextrin-2-sulfate	Antiviral (including HIV) effect; antiangiogenic effect	7-9
COPAXONE® (a random copolymer of L-alanine, L-lysine, L-glutamic acid and L-tyrosine)	Minimizes autoimmune response to myelin basic protein (MBP); slows the progression and the frequency of relapse in multiple sclerosis (MS)	10-13
Poly(allylamines)	Sequesters phosphorus in the serum and reduce serum phosphorus levels, which are elevated in end stage renal disease	14-17
DEAE-dextran (Diethylaminoethyl-dextran)	Activity <i>in vivo</i> against NJA leukemia, JBI ascites, plasmocytoma in mice, and Yoshida ascites in rats	18-20
Poly(Arg-Gly-Asp)	Inhibits formation of lung metastasis and migration of B16-BL6 melanoma in mice	21

مميزات اقترانات بوليمير- دواء:

- 1- تعزيز النفوذية و الاحتفاظ: إن الأدوية المضادة للسرطان منخفضة الوزن الجزيئي تنتشر إلى كل الأنسجة بعد الحقن الوريدي مما يؤدي إلى تأثيرات سمية معقدة. تعدل أنظمة ابتداء الدواء البوليميرية التوزيع الحيوي للأدوية مؤدية على تموضعها في الأورام بفضل زيادة نفوذية أو عيتها و ضعف التصريف اللمفاوي.
- 2- تطرح الاقترانات بوليمير-دواء بشكل أبطأ من الجسم مقارنة بالدواء الحر عبر الجهاز الكلوي بسبب كبر أبعادها ووزنها الجزيئي مما يطيل من زمن دورانها.
- 3- تزيد البوليميرات الهيدروفيلية من انحلالية الأدوية الكارهة للماء و تجعل من الممكن إعطاؤها وريديا.
- 4- يمكن للبوليميرات أن تحجب المواد الدوائية المحسنة أو المحرصة للاستجابة المناعية.
- 5- يمكن تثبيت روابط الاستهداف بسهولة إلى البوليميرات.

نواقل الدواء البوليميرية:

يوضح الجدول التالي الخصائص الواجب توفرها في النواقل البوليميرية:

TABLE 11.4

Requirements for Polymeric Drug Carriers

- (1) Well characterized.
- (2) Hydrophilic for intravenous drug delivery.
- (3) Biocompatible (nontoxic and nonimmunogenic). Metabolic products generated from the parent polymers must also be biocompatible.
- (4) Functionality to allow conjugation of the drug in sufficient amounts.
- (5) Allow for drug linkage, which is stable in circulation.
- (6) Result in a construct that allows convenient administration.
- (7) Eliminated from the body once they have performed their function or metabolized to smaller fragments that are below the renal threshold and are subsequently eliminated.

تم تصميم نواقل دواء بوليميرية متخربة حيويًا من بوليميرات طبيعية مثل عديدات السكار و عديدات الحموض الأمينية على أمل أن العمليات الاستقلابية الطبيعية ستخطم الجزيئات الضخمة (اقتران دواء- بوليمير) إلى قطع صغيرة تطرح بسهولة. على كل حال فإن استبدال الأدوية على طول الناقل البوليميري يمكن أن يمنع تشكل معقدات أنزيم ركيزة مؤديا إلى عدم مقدرة الجزيئات الضخمة المتخربة حيويًا على التخرب إلى أجزاء سهلة الطرح. بالإضافة إلى ذلك فإن تخرب الجزيئات الضخمة المصنعة من عديدات المسكار أو عديدات الحموض الأمينية يمكن أن يولد قطع صغيرة غير قادرة على اختراق غشاء الليوزومات و لهذه الأسباب فإن هذه الاقترانات دواء-بوليمير المحضرة باستخدام البوليميرات الطبيعية تعتبر غير متخربة حيويًا.

بشكل عام تفضل الجزيئات الضخمة الصناعية كنواقل دوائية لأنها يمكن أن تصطنع بحيث تملك خصائص تلبي متطلبات الحالة البيولوجية.

العوامل المؤثرة في التوزع البيولوجي لاقترانات دواء-بوليمير:

تؤثر العديد من العوامل في التوزع البيولوجي للجزيئات الضخمة من أهمها: الحجم الهيدروديناميكي- الشكل الفراغي للبوليمير- الشحنة السطحية على البوليمير- الكره للماء.

يرتبط حجم البوليمير بشكل وثيق بوزنه الجزيئي و إن الجزيئات الضخمة ذات الحجم الأصغر من العتبة الكلوية تطرح بشكل كامل من الجسم بالترشيح الكبيبي مؤدية إلى أنصاف عمر قصيرة.

كلما زاد الوزن الجزيئي للبوليمير كلما زاد زمن بقاءه في الجسم.

يمكن تصميم اقترانات دواء-بوليمير بإدخال روابط Linkers حساسة للأنزيمات الورمية. هذه الاقترانات

تدي زمن دوران طويل و تتخرب إلى سلاسل منخفضة الوزن الجزيئي سهلة الاطراح ضمن النسيج السرطاني.

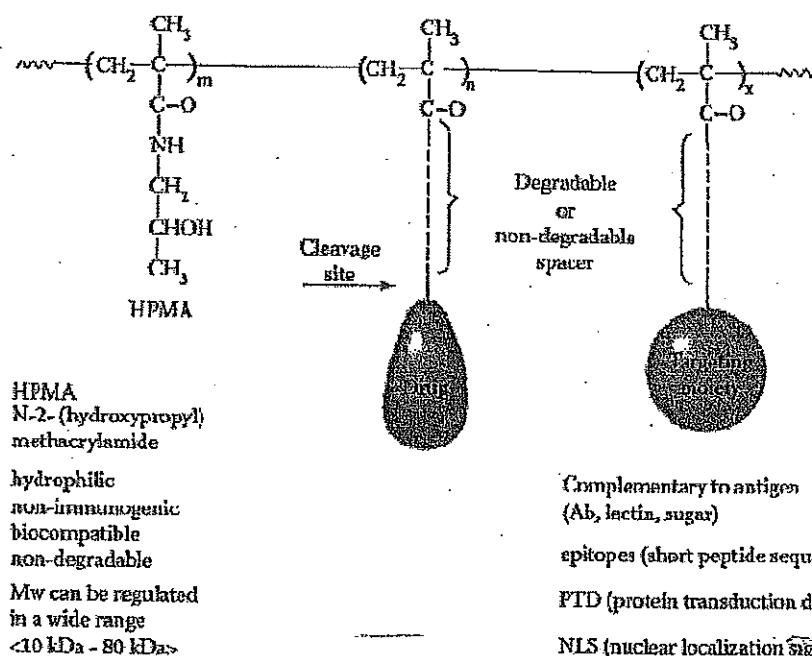


FIGURE 11.4 Design of a targetable drug delivery system using an HPMa backbone. The drug is linked to the polymeric backbone by a spacer that may or may not be biodegradable (to allow for the release of free drug). The choice of spacer is dictated by the requirements in each individual situation. The cellular targeting moiety is usually attached at a different point on the polymer backbone. HPMa as a polymer is hydrophilic, biocompatible, nonimmunogenic, and allows for regulation of molecular weight.

استهداف السرطانات:

TABLE 11.5
Cellular Recognition Moieties That Can Be Used in Targetable Polymeric Delivery Systems

Target	Type of Moiety	Example	References
Cell-specific antigens	Antibodies (for example, OV-TL16 antibody)	OA-3 antigen overexpressed on ovarian carcinoma cells (in the case of OV-TL16 antibody)	27,67
Vitamin receptors	Vitamins or analogs	Folate-binding receptor	68,69
Cell-efflux pumps	Antibodies	Transferrin receptor	70,71
Hormone receptors	Hormones or analogs	P-glycoprotein pumps	72
Growth-factor receptors	Proteins	Insulin receptor	73,74
		VEGF receptor	75
		FGF-2 receptor	76
		EGF receptor	77-81
Cell-surface receptors	Modified sugars	asialoglycoprotein receptors in hepatoma cells	82,83

TABLE 11.6

Features of an Ideal Targeting Antigen

- (1) Uniquely present on tumor cells resulting in a preferential attachment of the macromolecular conjugate, with reduced effects on noncancerous cells; this is referred to as the "binding site barrier."
- (2) Present universally and stably on all tumor cells; for example, receptors necessary for cell proliferation or other vital functions.
- (3) Induces receptor-mediated endocytosis of the conjugate; this results in a higher intracellular concentration.

PDEPT

و هي طريقة معدلة لطريقة ADEPT (Antibody-directed enzyme prodrug therapy)

و التي تستخدم جسم مضاد نوعي للأورام مقترن بأنزيم يعطى هذا الاقتران للمريض وريديا و يترك حتى يتوضع في الورم السرطاني حيث يسمح الجسم المضاد بالتوضع الانتقائي للأنزيم في الورم.

بعد ذلك يعطى المريض طليعة دواء مضاد للأورام. يحول الأنزيم طليعة الدواء إلى شكله الفعال و يقتل الخلايا الورمية بشكل انتقائي مما يخفف من التأثيرات الجانبية.

إن مفتاح نجاح هذه الطريقة هو انتقاء طليعة دواء تتفعل بشكل انتقائي بواسطة الأنزيم.

تتضمن طريقة PDEPT تناول اقتران دواء- بوليمير يحوي رابط متخرب انزيميا. بعد تراكم هذا

الاقتران في الورم السرطاني يعطى المريض اقتران بوليمير- أنزيم. يحطم الأنزيم المعطى انتقائيا الرابط الواصل بين الدواء و البوليمير محررا الدواء الحر.

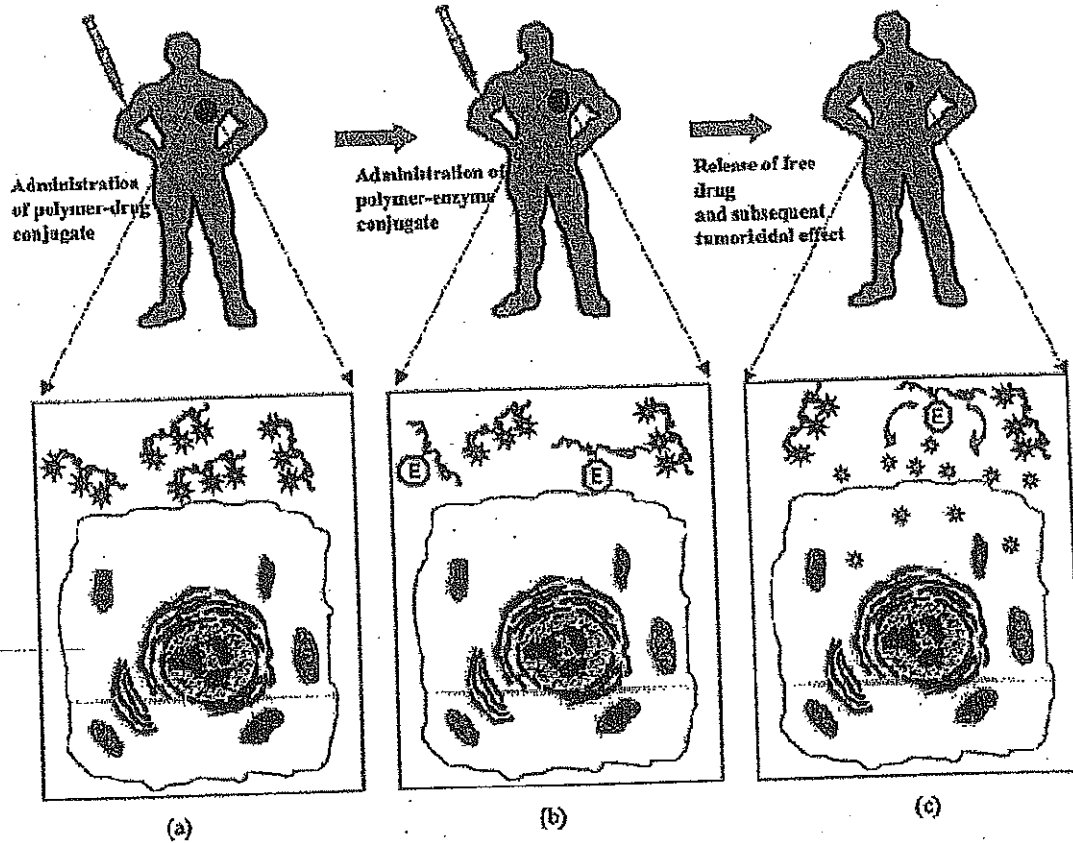


FIGURE 11.5 Strategy of PDEPT: (a) PDEPT involves the administration of a polymer-drug conjugate containing an enzymatically degradable spacer, (b) after allowing for the accumulation of the therapeutic in the tumor, a polymer-enzyme conjugate is administered, (c) the enzyme chosen specifically cleaves the linker connecting the drug to the polymer. Free drug then acts to reduce tumor bulk.

طرق التصنيع:

تحضر هذه الجزيئات الضخمة بشكل عام بطريقتين:

1- ربط الدواء ببوليمر جاهز.

2- تبلمر مشتق الدواء مع المونوميرات.

الطريقة الأولى: تتضمن ربط الدواء إلى بوليمر حامل جاهز. متطلب رئيسي لنجاح هذه الطريقة هو توافق و قابلية ارتباط المجموعات التفاعلية على سلسلة البوليمير و الدواء.

يمكن اصطناع البوليمير مع مجموعات تفاعلية على سلاسل جانبية متممة للمجموعات الوظيفية على جزيئة الدواء. يمكن بعد ذلك أن يتفاعل البوليمير مع الدواء و يتشكل اقتران بوليمير-دواء و يمكن التخلص من الدواء الحر بالتناضح أو بالكروماتوغرافيا.

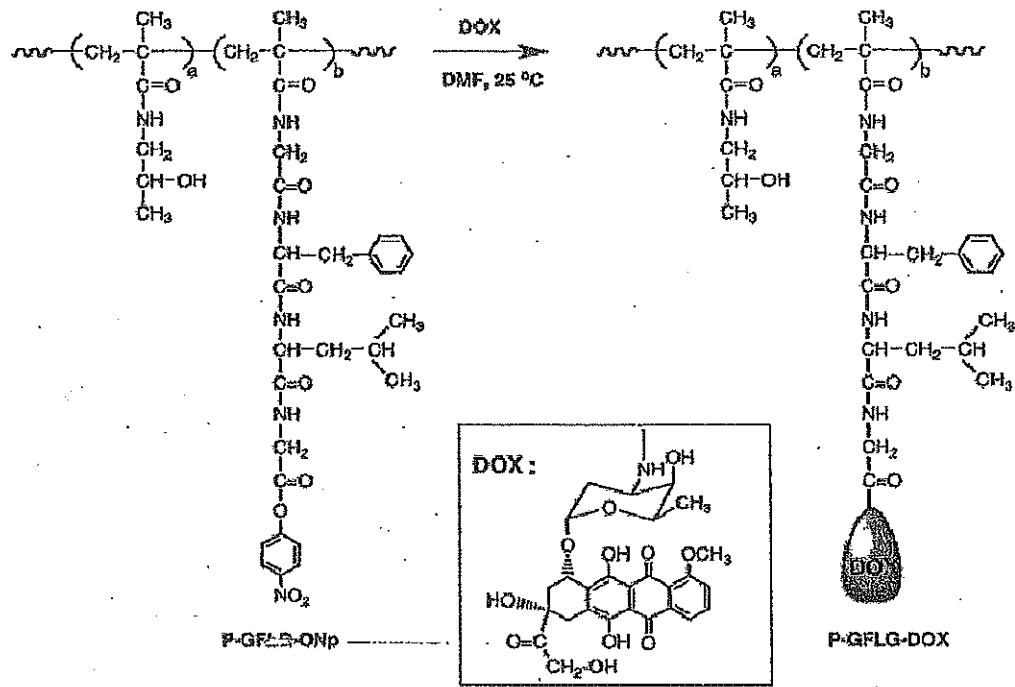


FIGURE 11.6 Polymer-analogous reaction for the synthesis of Doxorubicin bound to HPMA copolymer via a biodegradable GPLG spacer. P-GPLG-ONp (Poly[HPMA-co-(MA-GPLG-ONp)]), a copolymer of HPMA (*N*-(2-hydroxypropyl) methacrylamide) and MA-GPLG-ONp (*N*-methacryloyl glycyLphenylalanyl leucylglycine *p*-nitrophenyl ester), is reacted with Doxorubicin to form P-GPLG-DOX. The chemical reaction involved is the aminolysis of reactive *p*-nitrophenyl ester groups by amino groups of Doxorubicin.

الطريقة الثانية:

التبلر المشترك لمشتقات الدواء القابلة للبلر مع المونوميرات.

الصفة الاساسية لهذه الطريقة هي اصطناع مشتق دوائي قابل للبلر بتفاعل الدواء مع جزيئة قابلة للبلر (مونومير) هذا المشتق يمكن أن ينقى و من ثم يبلر مع مونوميرات مناسبة ليشكل اقتران دواء- بوليمير.

ميزة هذه الطريقة هي تجنب حدوث بعض التفاعلات الجانبية التي يمكن أن تحدث في الطريقة الاولى.

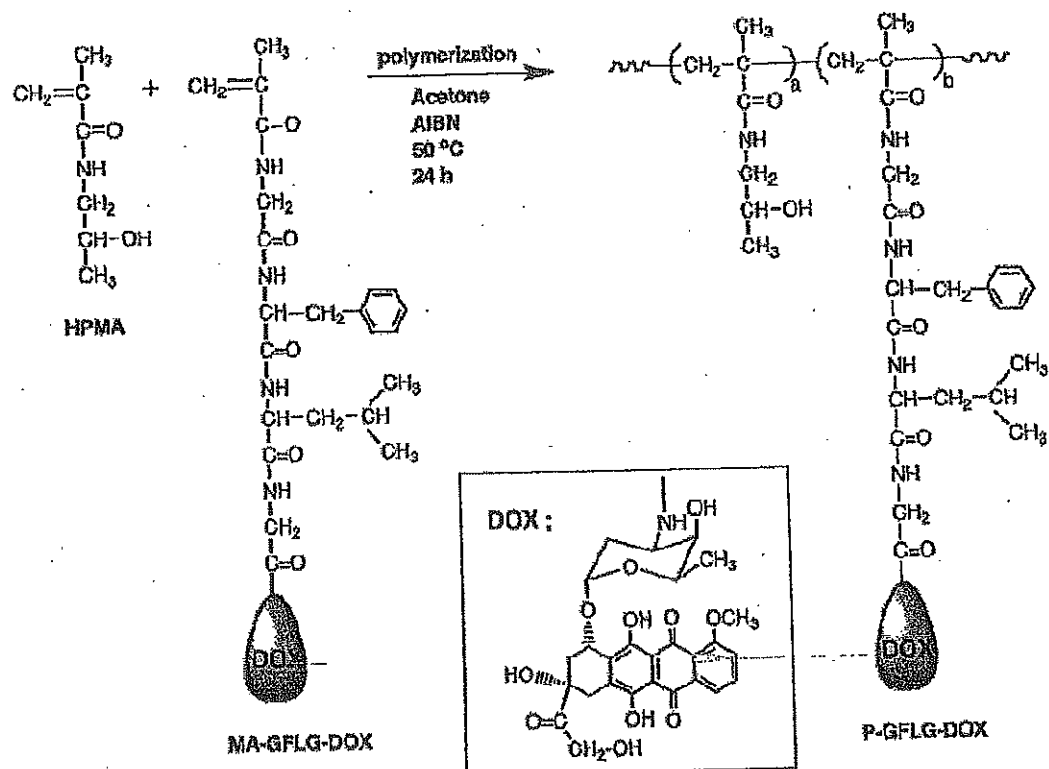
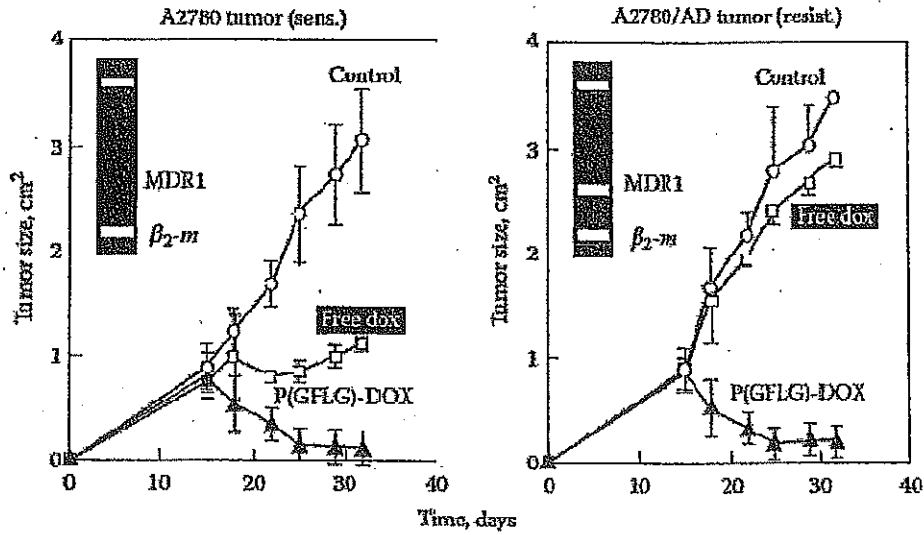


FIGURE 11.7 Copolymerization of HPMA and MA-GFLG-DOX to synthesize HPMA copolymer-based delivery system for Doxorubicin. The reaction is performed by the copolymerization of HPMA (*N*-(2-hydroxypropyl) methacrylamide) and MA-GFLG-Doxorubicin to form P-GFLG-DOX (Poly[HPMA-co-(MA-GFLG-DOX)]). The reaction is performed using 2,2-azobisisobutyronitrile (AIBN) as initiator and acetone as solvent at 50°C.

استهداف الأورام:



Conditions: HPMA polymer bound DOX; human ovarian A2780 and A2780/AD cells (5×10^6) transplanted s.c.; treatment i.p. 6 times with max. dose DOX: 5mg/kg, P-DOX: 25 mg/kg

FIGURE 11.11 Efficacy of free DOX and P-GFLG-DOX on the growth of A2780 and A2780/AD human ovarian carcinoma xenografts in mice. Experiments were performed in Doxorubicin-sensitive (A2780) and Doxorubicin-resistant (A2780/AD) ovarian carcinoma xenografts in nude mice. Free Doxorubicin demonstrated tumor regression only in the Doxorubicin-sensitive (A2780) xenografts (as compared to the controls). No statistically significant decrease in Doxorubicin-resistant (A2780/AD) xenografts was seen after administration of free Doxorubicin. In contrast, P-GFLG-DOX demonstrated a dramatic decrease in the size of both types of xenografts as compared to the controls. (Adapted from Minko, T., Kopečková, P., and Kopeček, J., Efficacy of the chemotherapeutic action of HPMA copolymer-bound Doxorubicin in a solid tumor model of ovarian carcinoma, *Int. J. Cancer*, 86(1), 108, 2000.)

استخدام اقترانات دواء-بوليمير للمشاركة بين المعالجة الكيميائية و المعالجة الضوئية الديناميكية:

المعالجة الضوئية الديناميكية هي طريقة حديثة لعلاج السرطان تتضمن تفعيل مركبات خاصة تسمى المحسسات الضوئية بأطوال موجية محددة و ذلك لإحداث موت الخلايا الورمية. إن إنارة هذه المركبات يؤدي إلى توليد جذور حرة و التي تسبب أذية خلوية و إن تراكم مثل هذه الأذيات تؤدي إلى موت الخلايا.

إن المشاركة بين المعالجة الكيميائية و الضوئية يؤدي إلى فعل تآزري و سرعة أكبر في الشفاء.

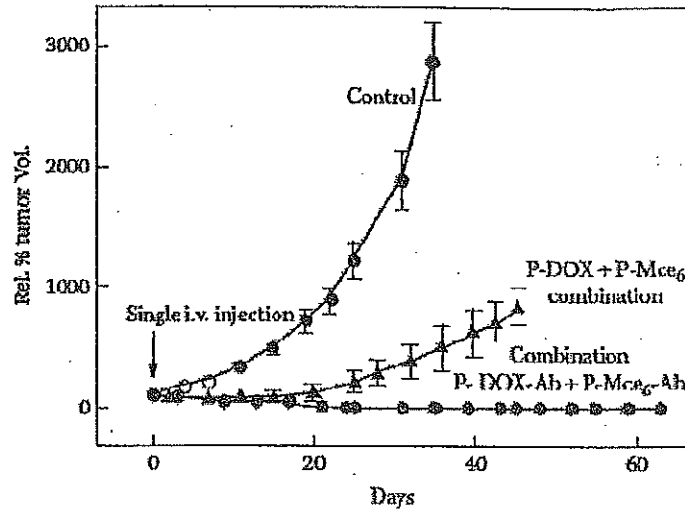


FIGURE 11.13 Efficacy of combination chemotherapy and photodynamic therapy of OVCAR-3 xenografts in nude mice with nontargeted and OV-TL16 antibody-targeted conjugates. Therapeutic efficacy of a combination therapy of HPMA copolymer-bound Mcc₆ and DOX targeted with OV-TL16 antibodies toward OVCAR-3 xenografts was compared to nontreated xenografts and nontargeted combination chemotherapy and photodynamic therapy. Equivalent doses of targeted combination therapy enhanced the tumor-suppressive effect as compared to nontargeted combination therapy. Dose administered: 2.2 mg/kg DOX equivalent and 1.5 mg/kg Mcc₆ equivalent. Irradiation for photodynamic therapy: 650 nm, 200 mW/cm², 18 h after administration. (Adapted from Shiah, J.-G. et al., Combination chemotherapy and photodynamic therapy of targetable N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymer-Doxorubicin/mesochlorin ₆-OV-TL 16 antibody immunoconjugates, *J. Controlled Release*, 74, 249, 2001.)

استخدام البوليميرات لإيحاء المورثات في المعالجة الوراثية

إن اكتمال دراسة الشيفرة الوراثية للإنسان أدى إلى فهم أفضل للأسباب الوراثية للأمراض وكيفية علاجها.

المورثات هي مستودعات تخزينية مسؤولة عن تصنيع البروتينات الخلوية والتي بدورها تضبط فيزيولوجية الخلية وتفاعلاتها الكيميائية. المورثات الطافرة تؤدي إلى زيادة البروتينات غير الوظيفية أو الممرضة وبالتالي حدوث الأمراض.

أن هذه المورثات المسببة للأمراض يمكن أن تستهدف في المعالجة الوراثية.

تقدم هذه المعالجات الوراثية الأمل لعلاج بعض الأمراض المستعصية مثل السرطان و Cystic fibrosis

في المعالجة الوراثية: تشفر الجينات خارجية المنشأ عوضاً عن المورثة المعيبة أو الناقصة كما يمكن في علاج بعض أنواع السرطانات أن تشفر المورثات العلاجية لأنزيم قادر على تفعيل نوعي لطليعة دواء و

أخيرا يمكن استخدام المورثات كلقاحات حيث إن المورثات المستخدمة للوقاية من بعض الأمراض الانتانية هي مورثات تشفر مستضدات خاصة و التي تولد أجساما مضادة وقائية.

على الرغم من إمكانية معالجة الأمراض بالمعالجات الوراثية إلا أن ندرة الأسواق بمثل هذه المعالجات يمكن أن تفسر بصعوبة تطبيق هذه الأفكار النظرية عمليا.

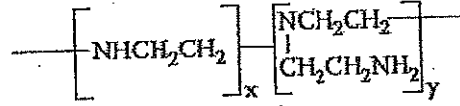
إحدى هذه الصعوبات تتمثل في إيتاء هذه المورثات العلاجية حيث أنه إذا تم تناول المورثات العلاجية لعلاج مرض ما كالسرطان فإنه يتوجب عليها أن تتجنب التخرب بواسطة الأنزيمات خارج الخلية و غيرها من المكونات و عليها أن تعبر كل من الغشاء الخلوي و النووي سليمة لتصل إلى ماكينة النسخ و تنتج البروتينات العلاجية. و لتحقيق معالجة وراثية فعالة يجب التغلب على حواجز العبور هذه بمساعدة نظم إيتاء مناسبة. تقسم نظم الإيتاء إلى : الفيروسات و الأنظمة غير الفيروسية البوليميرية.

تكون نظم إيتاء المورثات البوليميرية مشحونة إيجابيا عند درجة الحموضة الفيزيولوجية.

تكون هذه البوليميرات الكاتيونية بفضل امتلاكها لمجموعات قابلة للبرتنة عند الباهاء الفيزيولوجية (مجموعات أمينية) قادرة على تشكيل تجاذبات كهرباء ساكنة مع الدنا (الحمض النووي منقوص الأكسجين) و الذي يكون مشحونا سلبيا عند هذه الباهاء.

يكون الدنا مرتصبا ضمن هذا المعقد بعملية تدعى تكاثف الدنا و تسمى الجسيمات الغرويدية الناتجة عن هذه العملية بولي بلكس Polyplexes

تسهل هذه النواقل نقل الحمض النووي عبر الحواجز البيولوجية المختلفة إلى هدفه النووي.



Poly (ethylenimine) - a water soluble polymer

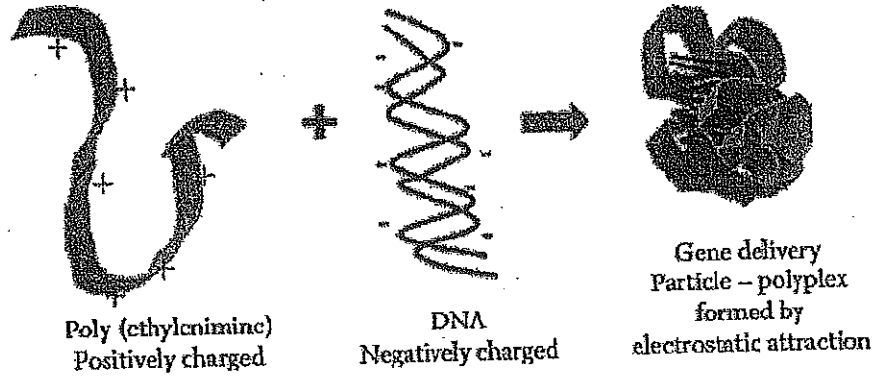


FIGURE 12.2 Polyplex formation on electrostatic binding of genes and polymers.

الحواجز البيولوجية لعبور المورثات البوليميرية:

إن نظم إيحاء المورثات البوليميرية التي تحمل مورثات خارجية المنشأ تواجه عددا من الحواجز البيولوجية والتي تحول دون دخول المورثة العلاجية إلى داخل الخلايا.

حواجز داخل و خارج خلوية: مثال عن الحواجز خارج الخلوية: الأنزيمات المخربة في المصل و السوائل خارج الخلوية- وجود طبقة مخاطية على سطوح بعض الخلايا- فقدان الفعالية بالتداخل مع بعض مكونات الدم- إمكانية التعرف و التصفية بواسطة جهاز المناعة- إمكانية القبط (الأخذ) بواسطة الأنسجة و الأعضاء غير المستهدفة و حالما تدخل لداخل الخلية تصبح بمواجهة الحواجز داخل الخلوية و تتضمن: القبط و التخرب بواسطة الليزوزومات و الاندوزومات و عدم نفوذية الغشاء النووي و هجمات الأنزيمات السيتوبلازمية و حالما تصل بأمان إلى داخل النواة فإن المورثات تنسخ لإنتاج

mRNA الذي ينتقل إلى السيتوبلازما و يترجم إلى بروتينات علاجية.

التداخل مع البروتينات البلازمية و مكونات الدم الأخرى:

إن تحميل المورثات ضمن البولي بلوكس يحميها نوعا ما من هجمات الأنزيمات المصلية و يتوجب بعدها على هذه البولي بلوكس أن تسافر إلى هدفها و أحد العوامل المساعدة لها للوصول إلى هدفها هو صغر أبعادها (أصغر من 1 ميكرون).

بعد الحقن الوريدي يحدث تداخل مع البروتينات المصلية و التي تؤدي إلى تجمع البولي بلكس و زيادة ابعادها مما يعيق عبورها عبر الاوعية الدموية الدقيقة حيث ان البروتينات البلازمية سالبة الشحنة تثبت على سطح البوليبلكس معدلة من شحنتها مما يؤدي إلى تجمعها و زيادة ابعادها.

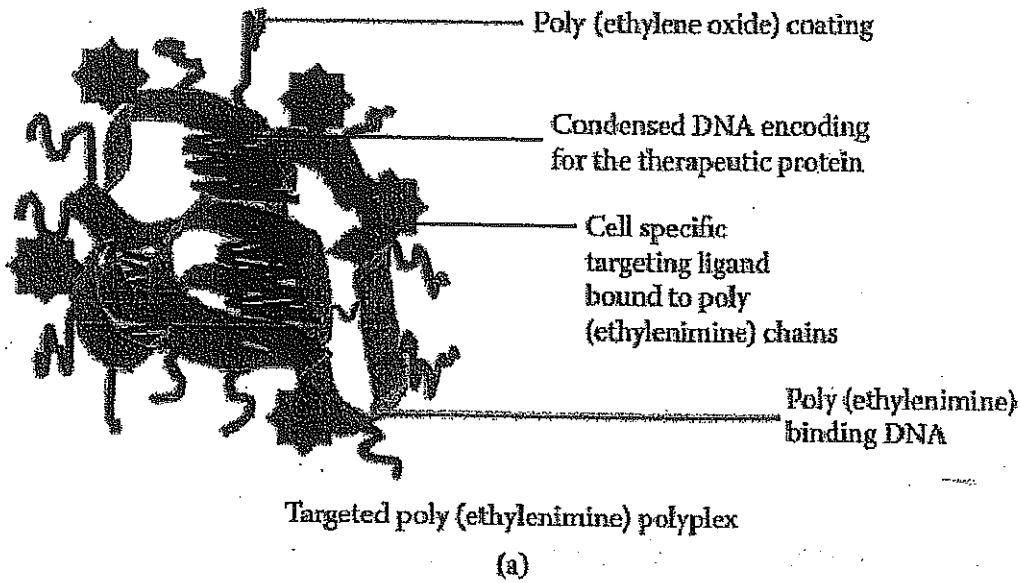
يمكن منع تجمع البولي بلكس بتثبيت سلاسل بولي اتيلان او كسيد- بولي اتيلان غليكول على سطحها.

القطب بواسطة الخلية الهدف:

يراحه الدنا صعوبة بالغة في دخول الخلايا بسبب طبيعته المحبة للماء و كبر حجمه و شحنته السالبة حيث أن السطح الخارجي للخلايا مشحون سلبيا مما يدفع و يمنع اقتراب جزيئة الدنا الضخمة المشحونة سلبيا.

يمكن للبولي بلكس أن يسهل قبض الدنا من الخلية بفضل شحنته الموجبة لكن مثل هذا الارتباط غير نوعي و يمكن للبولي بلكس أن يتثبت على خلايا غير مستهدفة.

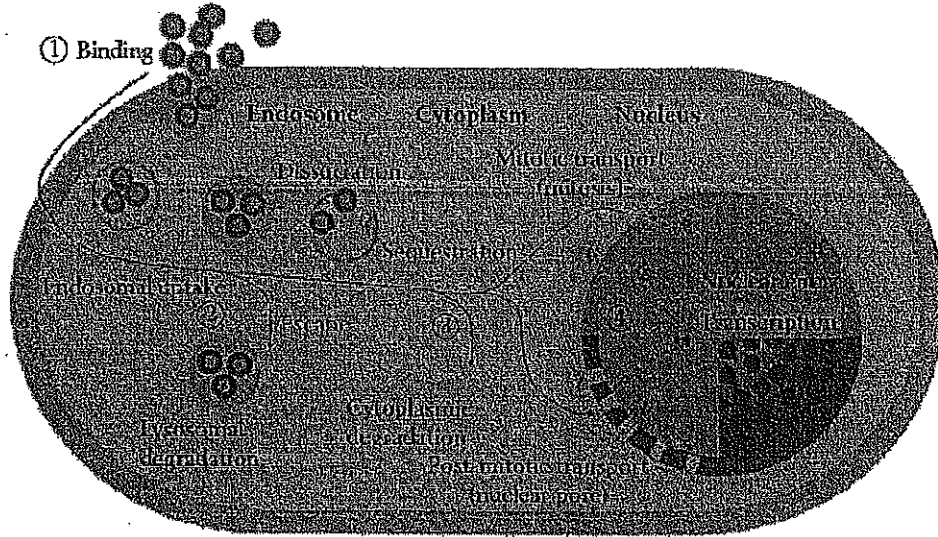
لتحسين تعرف البولي بلكس على الخلايا الهدف يمكن تثبيت بعض الاجسام المضادة أو الترانسفيرين أو الغالاكتور على سطحه.



حالما تصل المورثات إلى داخل الخلية يتوجب عليها تجاوز بعض الصعوبات للوصول إلى النواة حيث يتم عادة دخول البولي بلوكس إلى الخلية بواسطة الالتقام الخلوي و على البولي بلوكس النجاة من الاندوزومات لتجنب التخریب و عليه عبور السيتوبلازما سليما و عبور الغشاء النووي للوصول إلى النواة.

يمكن لبعض البولي بلوكس أن تسهل النجاة من اليزوزوم حيث أن البولي بلوكس الكاتيونية المحضرة من بوليميرات كاتيونية مثل البولي اتيلين ايمين بفضل غناها بمجموعات الأمينو تعمل بواسطة تعديل حموضة محتوى هذه اليزوزومات. إن رفع الباهاء يبطل عمل الأنزيمات المخربة و يسبب تحطم اليزوزومات بزيادة محتوى الماء و الشوارد فيها.

كما يمكن للبولي بلوكس أن يحمي الدنا و يحسن من ثباتيتها في السيتوبلازما.



(b)

FIGURE 12.3 Barriers to the delivery of therapeutic genes: (a) extracellular, (b) intracellular.

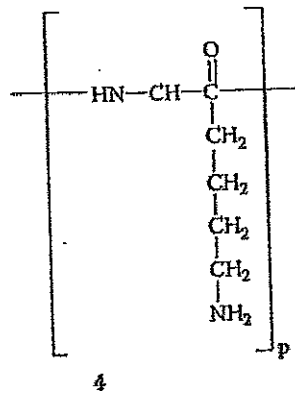
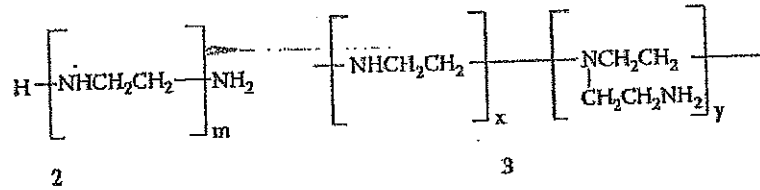
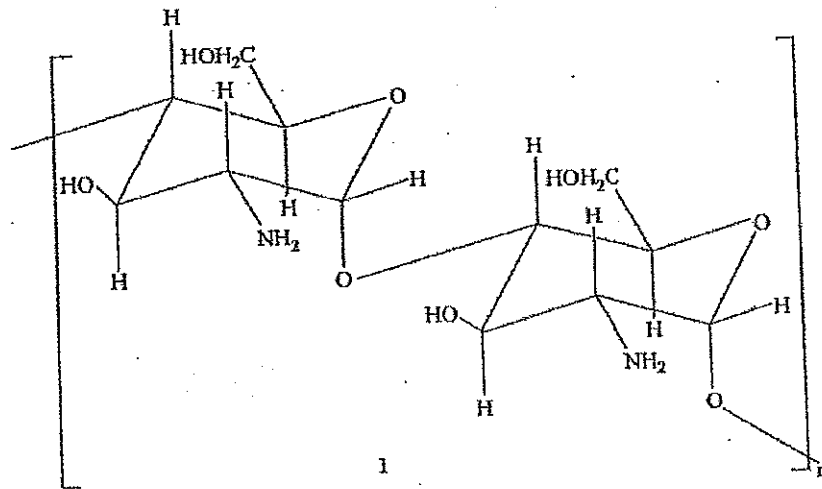


FIGURE 12.1 The more commonly used cationic gene delivery polymers. 1 = chitosan, 2 = linear poly(ethylenimine), 3 = branched poly(ethylenimine), 4 = poly(L-lysine). Various derivatives of polymers 1-4 have also been used to deliver genes for gene therapy.

صيدلانيات (٣)

الجلسة النظرية العاشرة

الأشكال الصيدلانية الحديثة

د. وسيم عبد الواحد

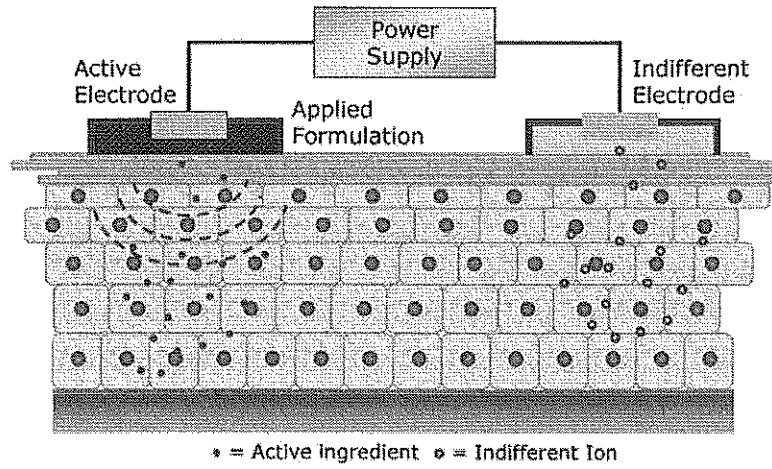
الأشكال الصيدلانية الحديثة

Novel dosage forms

الإعطاء الموضعي

الإرحال الأيوني:

الإرحال الأيوني هو طريقة كهركيميائية تعزز نقل بعض الجزيئات المنحلة عن طريق خلق تدرج كموني عبر أنسجة الجلد عند تطبيق تيار كهربائي فهو يحرض هجرة متزايدة للأدوية المتشردة لداخل الجلد عن طريق تنافر أو تدافع كهربائي ساكن على المسرى الكهربائي الفاعل و النشيط. يتم إيتاء الأيونات السالبة من المهبط و الأيونات الموجبة من المصعد. يتألف جهاز الإرحال الأيوني من بطارية و مراقب معالج أصغري و مستودع للدواء و مساري كهربائية.

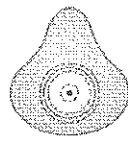


أهم ميزات الإرحال الأيوني:

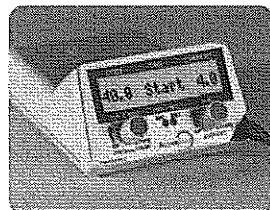
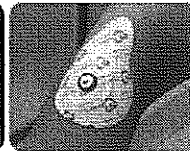
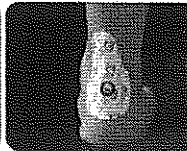
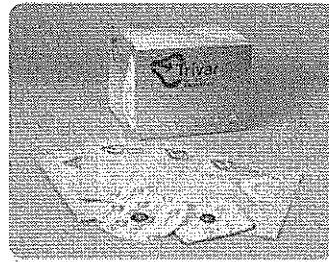
- 1- ضبط سرعة إيتاء الدواء عبر تغيير شدة التيار و تركيز الدواء و القوة الشاردية.
 - 2- تجنب تخرب الدواء ضمن القناة الهضمية و تجنب الاستقلاب بالمرور الكبدي الأول.
 - 3- تخفيض التأثيرات الجانبية للدواء.
 - 4- تجنب مخاطر العدوى و الالتهاب و التكتيس المترافق مع الحقن أو التسريب المستمر.
 - 5- تحسين مطاوعة المريض بواسطة نظام علاجي ملائم غير مخرب للأنسجة.
- أهم مساوئ الإرحال الأيوني فهي تهيج الجلد عند استخدام تيار مرتفع الشدة و يمكن تقليل هذا الأمر بتخفيض شدة التيار.

يكتسب الإرحال الأيوني قبولاً متزايداً في الصناعة الصيدلانية حيث يتوقع نزول لصاقات الإرحال الأيوني الصغيرة الفعالة خلال السنوات القليلة القادمة و التصغير ممكن بوجود الإلكترونيات و البطاريات الأصغر حجماً و الأكثر كفاءة.

يتضمن الجيل القادم من لصاقات الإرحال الأيوني تسجيلاً إلكترونياً للزمن ووقت و كمية كل جرعة يتم إيتاؤها و تقديم معلومات عن امتثال المريض. كما قد تتضمن أجهزة المستقبل لصاقات إرحال أيوني قادرة على سحب عينات من المريض و فحصها كتحديد مستوى الغلوكوز في الدم و ضبط معدل إيتاء الأنسولين.



Trivaron's unique shape is able to conform to virtually any treatment area.



TRIVARION IS AVAILABLE IN THE FOLLOWING SIZES:



SMALL 1.5oz



MEDIUM 2.0oz



LARGE 2.5oz

12 TREATMENT KITS PER CARTON

يتضمن الإرحال الأيوني استعمال كميات صغيرة من تيار كهربائي مقبول فيزيولوجيا لتحريك الدواء المشحون أو المتأين عبر الجلد. عند وضع محلول متأين من الدواء في مسرى كهربائي له نفس الشحنة و تطبيق تيار فإن الدواء ينفر من المسرى الكهربائي و ينتقل إلى داخل الجلد. إن هذه الطريقة لإيتاء الدواء ليست جديدة و موجودة منذ حوالي 100 سنة على الأقل حيث استعمل الإرحال الأيوني في الإيتاء الموضعي للفلوريد إلى الأسنان و الديكساميثازون كمضاد للإلتهاب إلى داخل المفاصل و الليدوكائين كمخدر موضعي. و هناك في الوقت الحالي أدوية أخرى قيد الدراسة كالمسكنات و النيكوتين و الأدوية المضادة للأيدز و الأنسولين و البروتينات.

في عملية الإرحال الأيوني يتم نقل التيار من المسرى الكهربائي عبر محلول الدواء المتشرد على شكل تدفق شاردي و ينتقل الدواء إلى الجلد عبر المسامات أو عبر الطبقة المتقرنة الممزقة. يسمى المسرى الكهربائي محتوي على الدواء و الدافع له بالمسر الكهربائي الفاعل و يسمى المسرى الكهربائي الآخر بالمنفعل و الذي يوضع في مكان آخر من الجسم.

يمكن أن تحتمل شدة تيار حتى 0.5 ميلي أمبير/سم² من قبل الجسم بدون إزعاج أو إزعاج بسيط.

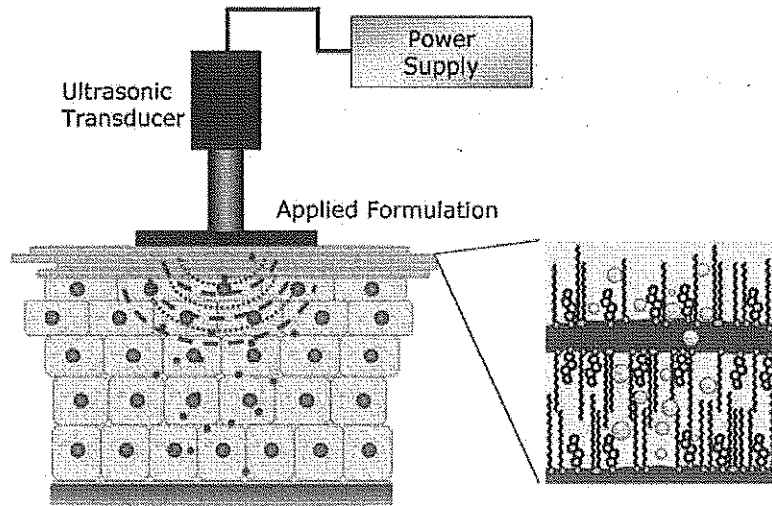
- تؤثر العوامل التالية في عملية الإرحال الأيوني:
- شدة التيار الكهربائي و الذي يمكن أن يكون مباشر أو متناوب أو نابض.
 - الخواص الفيزيوكيميائية للدواء: الشحنة الكهربائية- حجم الدواء (الجزيئات الأصغر الأكثر حركة)- البنية الكيميائية- الإلفة للدهن- و يجب أن يكون الدواء ذوابا للماء و قابل للتشرد مع كثافة شحنة عالية
 - الصيغة الصيدلانية: تتضمن تركيز الدواء- الباهاء- القوة الشاردية- اللزوجة- الوقاءات (التي تتنافس جزئياتها مع جزيئات الدواء).
 - العوامل البيولوجية: ثخانة الجلد- نفوذيته- وجود المسامات.

الإرحال الصوتي:

هو نقل الدواء عبر الجلد باستعمال فوق الصوت و هو توليفة من المعالجة فوق الصوتية مع المعالجة الدوائية الموضعية للوصول إلى تراكيز دوائية علاجية في أماكن منتقاة من الجلد و هو يستعمل بشكل واسع من قبل المعالجين الفيزيائيين.

في هذه التقنية يمزج الدواء عادة مع هلام أو كريم أو مرهم ناقل للأمواج فوق الصوتية من الجهاز إلى الجلد. يملك الجهاز مسبار صوتي يصدر طاقة 1 ميلي هرتز في 0.5-1 واط/سم² و تسمح هذه الطاقة بتمزيق طبقة الجلد المتقرنة مما يسمح بمرور الدواء عبر الجلد.

قدما كانت الهلامة الحاوية على الدواء تطبق مباشرة على الجلد و تطبق فوقها وحدة فوق الصوت أما اليوم فيطبق المنتج على الجلد و يترك فترة من الزمن ليتمص إلى داخل الجلد ثم يتم تطبيق وحدة فوق الصوت.



يجب انتقاء سواغات الدواء المطبق بعناية بحيث تقدم ناقلية جيدة للطاقة فوق الصوتية إلى الجلد و يجب أن يكون المنتج ناعماً و غير خشن لأنه يجب أن يمسح على الجلد برأس المسبار كما يجب أن يكون المنتج ذو لزوجة منخفضة لتسهيل تطبيقه و تسهيل حركة رأس المسبار.

تعمل الهلامات بشكل جيد كوسائط لنقل الأمواج فوق الصوتية و قد استعملت المستحلبات و لكن السطح الفاصل زيت:ماء في المستحلبات يمكن أن يبعثر الموجات فوق الصوتية مؤدياً إلى إنقاص شدة الطاقة الواصلة إلى الجلد. و يجب عدم دخول الهواء إلى المستحضر لأن الفقاعات الهوائية قد تبعثر الأمواج فوق الصوتية..

Rectal preparations

Rectal preparations are intended for rectal use in order to obtain a systemic or local effect, or they may be intended for diagnostic purposes.

Several categories of rectal preparations may be distinguished:

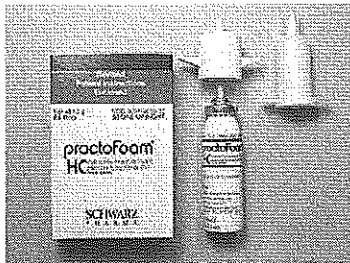
- suppositories.
- Rectal capsules.
- Rectal solutions, emulsions and suspensions.
- Powders and tablets for rectal solutions and suspensions.
- Semi-solid rectal preparations.
- Rectal foams.
- Rectal tampons.

المحافظ المستقيمة

هي عبارة عن محافظ لينة ذات شكل متطاوّل قليلا مثل التّحاميل، و هي تحتوي على مادة فعّالة متوزعة أو مبعثرة ضمن سواغ عجيني القوام أو سائل، عادة زيت يضاف إليه عامل استحلابي لتسهيل انتشاره ضمن المستقيم و يمكن أن تكون ملبسة بمادة مزلفة. إن سلبية هذا الشكل الصيدلاني مقارنة بالتّحاميل تكمن خصوصا في طريقة التصنيع التي تتطلب تجهيزات معقدة جدا. بخلاف ذلك فإن هذه الأشكال الصيدلانية جيدة و ممتازة حيث أنها تسمح بتحديد دقيق جدا للجرعة الفردية كما تحتفظ المحافظ بشكلها في البلاد الاستوائية الحارة و إن انحلالها ضمن المستقيم جيد.

الرغوة المستقيمة

و تنتج من بعترة حجم كبير من غاز ضمن مستحضر سائل يحوي بشكل عام مادة فعّالة أو أكثر و سواغات عديدة من ضمنها العامل الفعّال على السطح الذي يضمن تشكيلها. و هي تتشكل لحظة الإعطاء انطلاقا من مستحضر سائل محتوي ضمن وعاء عالي الضغط مجهز بصمام و زر ضاغط مناسب لتوزيع الرغوة. بحسب طبيعة الغاز الدافع و المستحضر السائل فإنه يمكن الحصول على أنواع مختلفة من الرغوة: - رغوة مائية يتم الحصول عليها انطلاقا من مستحلب ز/م حيث أن الطور الزيتي يحوي الدافع بشكل محلول. - رغوة كحولية مائية: تتشكل انطلاقا من محلول متجانس لعامل فعّال على السطح ضمن مزيج مناسب من الماء، الكحول و الغاز الدافع. - رغوة لا مائية: تتشكل من محلول عامل فعّال على السطح 'ما ضمن زيت مزوج مع الغاز الدافع أو محل مثل الغليكول قليل الانحلال أو غير منحل ضمن الغاز الدافع. هذه الرغوات الدوائية معدة للتطبيق بشكل عام إما على الجلد أو على الأغشية المخاطية و هي تسمح بتوزيع جيد للمواد الدوائية. و تلك المصممة للتطبيق على الجروح المفتوحة أو على الإصابات الجلدية الخطيرة يجب أن تكون عقيمة.



الإعطاء الإحليلي

التحاميل الإحليلية: أشكال اسطوانية الشكل معدة للإدخال في الإحليل لعلاج بعض الانتانات الموضعية يبلغ قطرها 5 ملم و طولها 50 ملم للأنثى و 125 ملم للذكر ووزنها 2 غ للأنثى و 4 غ للذكر.

التحميلة المكروية الإحليلية للألبروستاديل:

هي تحميلة ميكروية إحليلية للاستعمال مرة واحدة و هي نظام دوائي بطريق الإحليل لإيتاء الألبروستاديل في إحليل الذكر. يتم تعليق الدواء في سواغ البولي إيتيلين غليكول 1450 و يتم تصنيعه بشكل حبيبة دوائية أو تحميلة ميكروية قطرها حوالي 1.4 ملم و طولها حوالي 6 ملم و توضع التحميلة الدقيقة في ذروة مطباق مجوف شفاف و تعطى بغرز ذروة المطباق في الإحليل بعد التبول لمسافة 3 سم. يتم إيتاء الحبيبة بالضغط على زر المطباق و يذوب البولي إيتيلين غليكول في السائل المتوفر مطلقا الدواء للامتصاص. توصف التحميلة الدقيقة لمعالجة خلل العضو الجنسي الذكري.

الإعطاء المهبلي

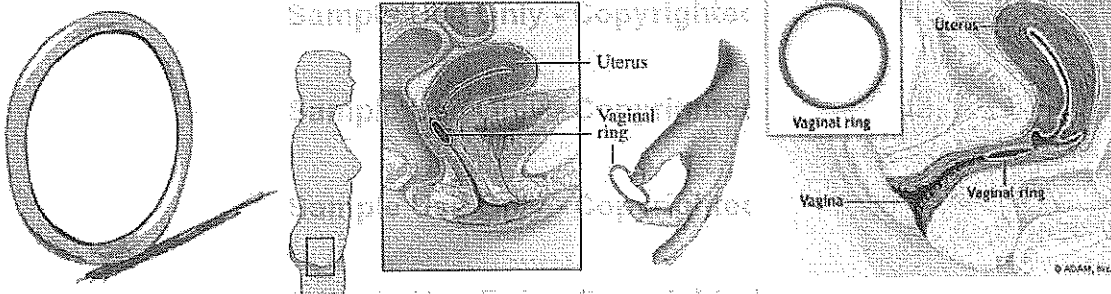
الإعطاء المهبلي:

إن الإعطاء المهبلي للأدوية خصوصاً الهرمونات له عدة فوائد تتضمن الإدخال الذاتي و النزع الذاتي و استمرارية تحرر الدواء بالتركيز العلاجي الفعال و مطاوعة أفضل من قبل المريض. إن الإطلاق المستمر للدواء بجرعات محسوبة و الامتصاص الموضعي له يقلل السمية الجهازية التي قد تنتج من الإعطاء الفموي.

الحلقات المهبلية

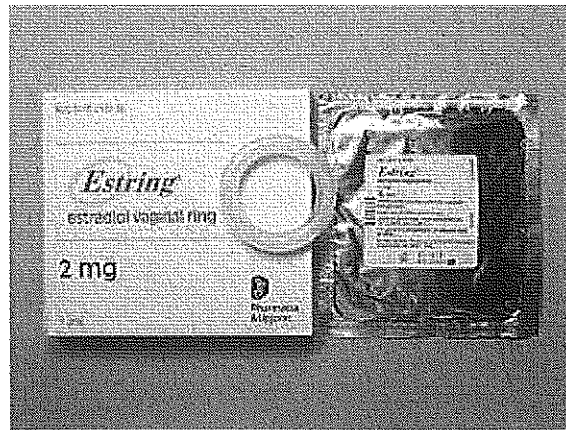
و هي وسيلة لإيتاء الدواء للدوران الجهازي عبر المهبل بسرعة مضبوطة و تستخدم بشكل رئيسي لموانع الحمل. و هي عبارة عن قطعة بلاستيكية مرنة تحوي هرمونات صناعية معدة للإمتصاص إلى داخل المهبل و هي طريقة هرمونية لمنع الحمل.

Vaginal Ring



تمنع الحلقات المهبلية الحمل بواحدة من الطرق الثلاثة التالية:

- 1- تمنع تحرر البويضات من المبيض.
 - 2- تزيد من لزوجة السوائل المخاطية المفرزة من عنق الرحم مانعة النطاف من الوصول إلى البويضة.
 - 3- تحدث تغييرات في بطانة الرحم مانعة من تعشيش البويضة الملقحة.
- يتم إدخال الحلقة المهبلية إلى المهبل حيث تبقى لفترة 3 أسابيع و يتم إزالتها خلال الأسبوع الرابع و في نهاية الأسبوع الرابع تعاد العملية.

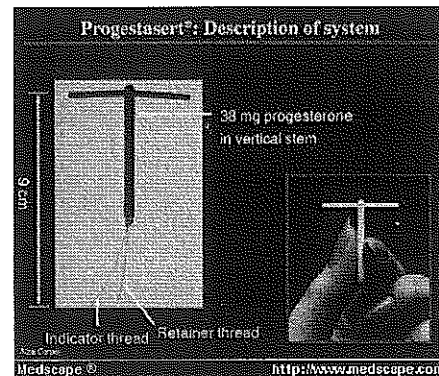
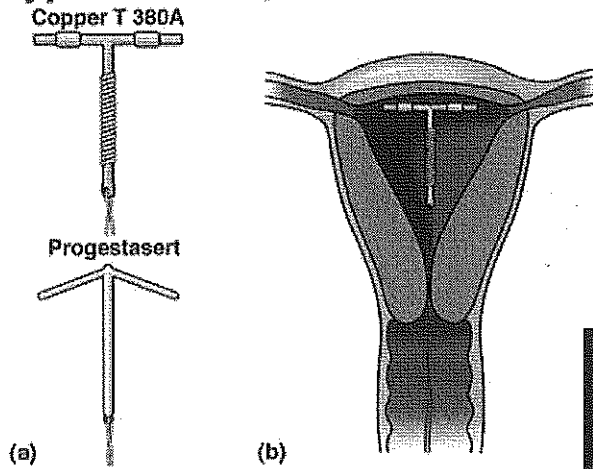


نظام إيتاء الدواء داخل الرحم بروجستاسيرت:

البروجستاسيرت جهاز بشكل حرف تي مصنوع من البولييمير تحوي بروجستيرون يطلق ببطء ما معدله 60 مكغ من البروجستيرون في اليوم لمدة سنة بعد الغرز مما يمنع الحمل و ذلك بالتنشيط المحرض بالبروجستيرون لمقدرة النطفة أو لبقائها حية و تعديل وسط الرحم مما يمنع التعشيش.

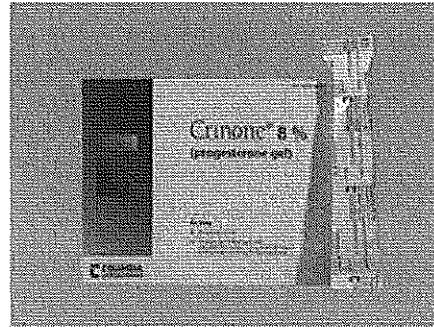
يحتوي الجهاز 38 ملغ من البروجستيرون المعلق في زيت السيلكون و يضبط الغشاء المحيط بنواة الدواء سرعة تحرر الدواء و يضاف ثنائي أكسيد التيتانيوم إلى الغشاء لجعله أبيض اللون و عاتم. يتبقى في الجهاز في نهاية السنة الأولى حوالي 14 ملغ من البروجستيرون و هذه الزيادة ضرورية للحفاظ على الفعالية الترموديناميكية لمستودع الدواء.

Types of IUDs; An IUD in Position



Crinone Gel

شكل آخر من المستحضرات المهبلية ملتصق حيويا و يحوي البروجسترون مع بوليمير بولي كاربوفيل ضمن مستحلب زيت في ماء. البوليمير غير المنحل في الماء ينتفخ في المهبل و يشكل تلبيسا هلاميا ملتصق حيويا على جدران المهبل و هذا يسمح بامتصاص البروجسترون من خلال النسيج المهبل خلال 25 إلى 50 ساعة.



المضغوطات المهبلية

هي أشكال صيدلانية صلبة لها أشكال متعددة معدة للإعطاء عن طريق المهبل. يجب أن تنفقت في حجم صغير من السائل.

و من أجل التأثير الموضعي يجب على المواد الفعالة أن تخترق كل الطيات و التعاريج الموجودة في جدار المهبل.

يجب على المضغوطات المهبلية ألا تغير من الباهاء الطبيعية للمهبل و التي تساهم في الدفاع ضد الأجسام الغريبة.

لهذه المضغوطات أشكال مختلفة لكن غالبا لها الشكل التقليدي للمضغوطات (مدورة و مسطحة) و يمكن أن تكون متطاولة مما يسهل إعطاؤها و هي قليلة السماكة لتسهيل نفقتها. يتراوح وزنها من 0.5-3 غ و يدخل في تركيبها العديد من السواغات مثل:

- الممددات: اللاكتوز الأكثر استخداما حيث أن العصيات اللبنية تقوم بتحويله إلى حمض اللبن و هو السكر الوحيد الذي لا يشجع على نمو الفطور المهبلية كما أنه يساهم في ضبط الباهاء الطبيعية للمهبل.
- يجب اختيار العوامل الرابطة و المزلقة بحكمة لتسهيل نفقت المضغوطات ضمن كمية قليلة من السائل لذلك نلجأ غالبا إلى تحضير مضغوطات فوارة باستخدام الكربونات و حمض عضوي مثل حمض الليمون، حمض الطرطير و حمض البور و الذي له دور مزلق.
- و لتسهيل اختراق المواد الفعالة إلى كل طيات المهبل نضيف أحيانا مادة مرغية مثل لورييل سلفات الصوديوم و الذي يلعب دور عامل مبلل و أيضا قاتل للجراثيم.

المضغوطات المهبلية

يجب إدخال المضغوطات عميقاً ضمن المهبل و لهذا السبب فإن العديد من المصنعين يرفقون هذه المضغوطات بجهاز إدخال. عادة يتم إعطاء هذه المضغوطات مساء قبل النوم. إن المضغوطات المهبلية أكثر استخداماً من البويض لأن ثباتيتها أفضل و تداولها أسهل. كما توجد محافظ مهبلية.



الاعطاء الفموي

ازدادت الحاجة خلال العقد الأخير إلى أشكال جرعية مناسبة وسهلة الاستعمال من قبل المرضى ونتيجة لذلك ازدادت الحاجة لتطوير تقنيات جديدة لتصنيع الأدوية من أجل الحصول على أشكال جرعية حديثة لأدوية موجودة حالياً مع تحسين أمان و فعالية الدواء

المضغوطات المتفتتة فمويًا (Orally Disintegrating Tablets) والتي تنفتت بسرعة في الفم بدون مضغ بعد الإعطاء عبر الطريق الفموي وبدون الحاجة للماء على خلاف طرق إيتاء الدواء الأخرى والأشكال الجرعية الصلبة الأخرى المعطاة عن طريق الفم ذات التحرر المباشر

تعرف هذه الأشكال الجرعية أيضاً بسرعة الذوبان أو سريعة التفتت أو الأنظمة المتبعثرة فموياً وهي تملك خاصية استثنائية وهي تفتتها في الفم خلال عدة ثواني. تتفتت هذه الأشكال الجرعية في التجويف الفموي محررة الدواء الذي ينحل أو يتبعثر ضمن اللعاب ويتم ابتلاع اللعاب فيما بعد. يمتص الدواء عبر الأغشية المخاطية في الفم و الأنبوب الهضمي ويصل إلى الدوران الدموي. ويعتبر التوافر الحيوي المتزايد وبدء التأثير السريع من أهم أهداف استعمال هذه الأشكال الجرعية، حيث أن تبعثر الدواء ضمن اللعاب في التجويف الفموي يسبب امتصاص قبل معدي للأدوية سريعة الانحلال، و إن أي امتصاص قبل معدي للدواء سيسبب تجنب تأثير المرور الأول، وهذا يمكن أن يكون له فائدة عظيمة بالنسبة للأدوية التي تخضع للاستقلاب الكبدي بنسبة كبيرة

تعود زيادة انتشار الأشكال الجرعية المتفتتة فموياً لعدة أسباب ومنها التفضيل من قبل المريض بسبب ما تتميز به من تفتت سريع، سهولة البلع، تقنيع الطعم المر، إحساس جيد في الفم، سهولة الاستعمال والتحكم بدورة حياة الدواء تناسب الأشكال الجرعية المتفتتة فموياً بشكل خاص المرضى غير القادرين على بلع المضغوطات أو المحافظ العادية ومن ضمنهم: الأطفال والمسنين اللذين لديهم صعوبة في ابتلاع الأشكال الجرعية الصلبة، المرضى اللذين لديهم غثيان دائم والمرضى المسافرين غير القادرين على الحصول على الماء.

تكون هذه الأشكال الجرعية في حالة الأعراض الحادة سهلة التناول من قبل المريض حيث يمكن أن يأخذ الدواء في أي وقت وفي أي مكان حين ظهور الأعراض، أما في الحالات المزمنة فيفترض أن تحسن مطاوعة المريض. من مساوئها صعوبة تقديم جرعات عالية جداً من الدواء (أعلى من 500 ملغ) وأحياناً صعوبة في تقنيع الطعم المر للمواد الفعالة

طرق تصنيع المضغوطات المتفتتة فمويًا

يتم تحضير المضغوطات المتفتتة فمويًا بإحدى الطرق التالية:

- القابلة.
- الضغط المباشر.
- التجفيد.

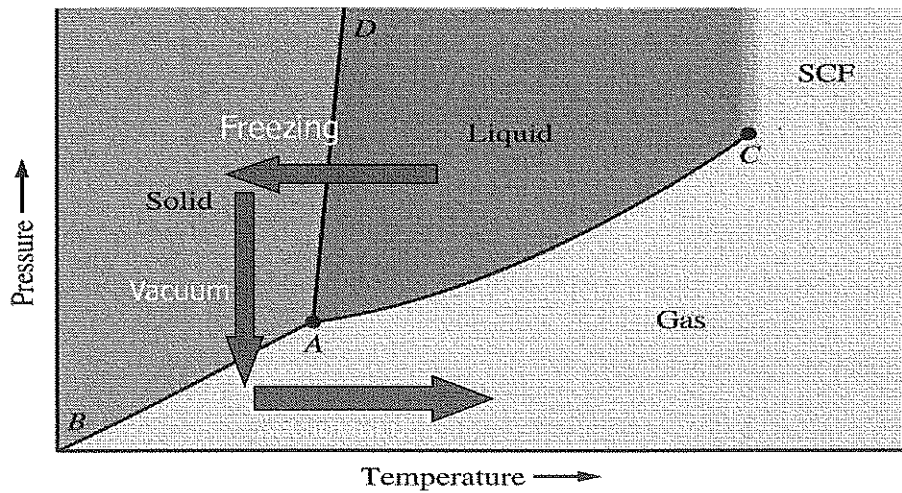
التجفيد

التجفيد طريقة صناعية للتجفيد بواسطة تصعد الجليد تحت ضغط منخفض و هو يستخدم لتجفيد المنتجات الصيدلانية الحساسة للحرارة.

يسمح التجفيد:

- 1- بالحفظ الجيد للخصائص الأصلية للمنتج الدوائي.
- 2- محتوى منخفض من الماء المتبقي.
- 3- إعادة انحلال سريعة للجفافات بفضل مسامية القالب الناتج.
- 4- مظهر أنيق للجفافة الناتجة.

مبدأ التجفيد



يتضمن التجفيد ثلاث مراحل:

- 1- التجميد: تنفصل العينة إلى جليد و مادة منحلة مركزة.
- 2- التجفيد الأولي: تصعد الجليد.
- 3- التجفيد الثانوي: نزع الماء غير المتجمد المدمص.

انهدام الجفافة أثناء التجفيف

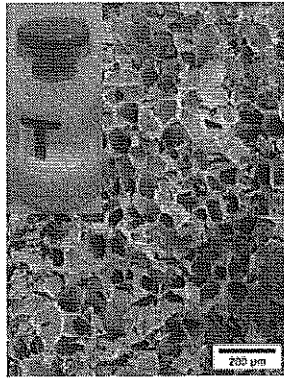


Image par MEB de PVP lyophilisée
(Tc -22°C)

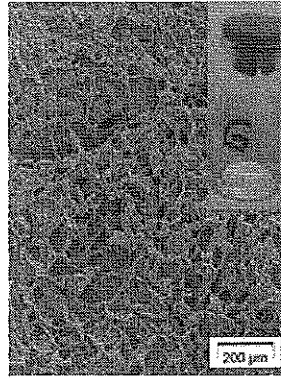


Image par MEB de Saccharose lyophilisé
(Tc -30°C)

Collapse du produit

- *Mauvais aspect du lyophilisat.
- *Humidité résiduelle élevée.
- *Temps de reconstitution long.

*La température du produit pendant le séchage doit être gardée au dessous de la température de collapse.

سواغات التجفيد

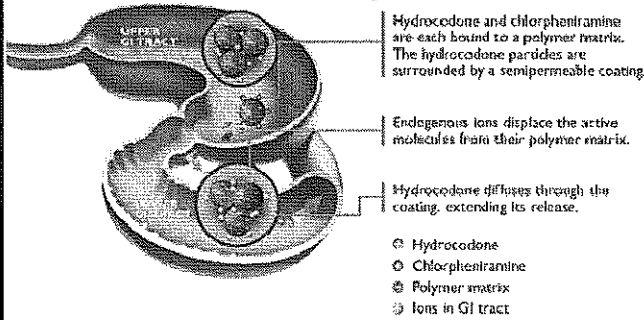
التمط	الوظيفة	المادة
عوامل بناء Bulking agents	تؤمن بنية الصيغة وخاصة عندما يكون تركيز المنتج المجفف صغير جدا	تريهالوز، مانيتول، لكتوز، غليسرين
وقاءات Buffers	تعدل تغيرات درجة الحموضة خلال عملية التجفيد	الوقاءات الفوسفاتي، وقاء اللبمونات، الهيسيتدين، tris HCl
مواد مثبتة Stabilizers	يحمي المنتج خلال عملية التجفيد من ضغوطات عمليات التجميد والتجفيد	سكروز، لكتوز، غلوكوز، تريهالوز، غليسيرول، مانيتول، سوربيتول، غليسرين، ليزين، بولي ايتيلين غليكول، دكستران، بولي فينيل بيروليديون PVP
معدلات التوتر Tonicity adjusters	تعطي محلول معتدل التوتر وتضبط الضغط الحلوي	مانيتول، سكروز، غليسرين، غليسيرول، كلوريد الصوديوم
معدلات درجة حرارة انهيار الجفافة Collapse temperature modifiers	ترفع درجة حرارة انهيار الجفافة للمنتج وذلك للوصول الى درجة حرارة أعلى للتجفيد	دكستران، هيدروكسي بروبيل بيتا سيكلو دكسترين، بولي ايتيلين غليكول PEG، بولي فينيل بيروليديون PVP
عوامل فعالة على السطح	حماية البروتين من الانمصاص على السطح سائل جليد	توين 80

المعلقات ذات التحرر المديد Sustained-release suspensions

لاقت الأبحاث المتعلقة بتحضير المعلقات ذات التحرر المديد نجاحا محدودا بسبب صعوبة الحفاظ على ثباتية الجسيمات ذات التحرر المطول في الجمل المبعثرة السائلة إن المشاركة بين معقد الراتنج المبادل للشوارد و تليبيـ [PI] الجسيمات أدى إلى نجاح تحضير معلق مديد يسمى بنظام

(Pennkinetic)

في هذه التقنية يتم تشكيل معقد بين الأدوية المتشردة و الراتنجات مبادلات الشوارد و يتم بعد ذلك تليبيـ جسيمات المعقد دواء راتنج بواسطة الاتيل سيللوز. يتم تعليق الجسيمات الملبسة ضمن وسط سائل حيث يبقى الدواء مدمصا على الراتنج و لكنه يتحرر ببطء بواسطة عملية تبادل الشوارد في القناة الهضمية.



الضبابات (الحللات الهوائية) Aerosols



لتحرير و إعطاء الدواء إلى الطرق الهوائية التنفسية يجب تقديمه بشكل ضبوب. و يعرف على انه جملة ذات طورين مؤلفة من جسيمات صلبة أو قطرات سائلة مبعثرة ضمن الهواء أو طور غازي آخر و تملك أبعادا صغيرة بشكل كافي.

هي أشكال صيدلية معبأة تحت ضغط عال تعطي بعد إطلاقها تبعثر دقيق لمواد صلبة أو سائلة حاوية على مادة فعالة أو أكثر ضمن وسط غازي.

ضبوبات الاستنشاق العلاجية

هناك حاليا ثلاثة انواع رئيسية للأجهزة المولدة للضبوبات
للاستخدام في المعالجة الدوائية الاستنشاقية:

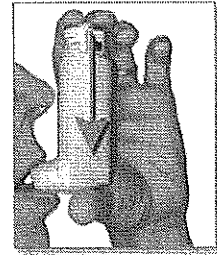
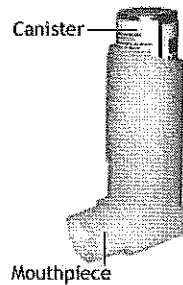
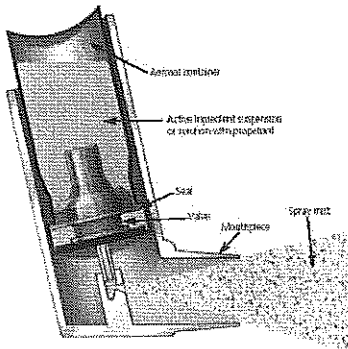
Metered- dose inhaler

Dry powder inhaler

Nebulizer

Metered – dose inhaler

تم اختراعها عام 1950 و هي أجهزة ابتداء الدواء الرئوية الاستنشاقية الأكثر شيوعا. فيها يكون الدواء إما منحلا أو معلقا في مزيج من المواد الدافعة السائلة مع سواغات أخرى مثل العوامل الفعالة على السطح و مضادات الأكسدة و المذيبات المساعدة و مقدمة ضمن علبة صغيرة عالية الضغط مزودة بصمام عداد محدد للجرعة. يتم تحرير جرعة محددة مسبقا بشكل رذاذ دقيق عند تفعيل و ضغط الصمام المحدد للجرعة. عند التحرر من العلبة تتعرض الصيغة إلى تمدد في الحجم عند المرور عبر الصمام و تشكل مزيجا من الغاز و السائل قبل أن تتحرر من النقب. إن سرعة التدفق العالية للغاز تساعد في تكسير السائل إلى رذاذ ناعم دقيق من القطيرات.



Push down on the canister
and breathe in slowly

ADAM.

العبوات

يمكن تعبئة الضبوبات الصيدلية في عبوات من الألمنيوم أو الزجاج المغلف بالبلاستيك أو الفولاذ المطلي بالقصدير. عمليا يعبأ هذا النوع من الضبوبات ضمن عبوات من الألمنيوم ذات سعة 10- 30 مل. الألمنيوم معدن خامل و يمكن ان يستخدم بدون تلبيس حيث لا يوجد خطر حدوث تفاعل كيميائي بين العبوة و المحتوى.

تحتوي معظم الصيغ التجارية مزيجا من:

Trichlorfluoromethane CFC-11

Dichlorodifluoromethane CFC-12

أو مزيجا من :

CFC-11 + CFC-12 + dichlorotetrafluoroethane CFC-114

مع عوامل فعالة على السطح مثل استرات السوربيتان- الليستين و حمض الزيت و التي تقوم بدور عامل معلق و مزلق للصمام.

يتم ترقيم مركبات كلوروفلوروكربون و هيدروفلوروألكانات باستخدام نظام عالمي: الرقم الأول يشير إلى عدد ذرات الكربون -1

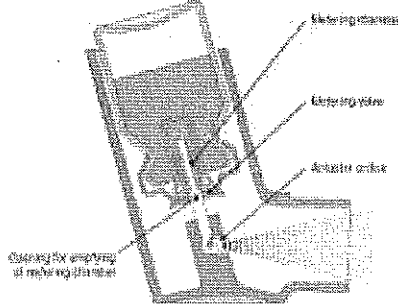
الثاني هو عدد ذرات الهيدروجين +1 و الثالث هو عدد ذرات الفلور.

الدافعات

Propellants

إن المواد الدافعة المستخدمة في صيغ الضبوبات محددة الجرعة هي عبارة عن غازات متميعة مثل كلوروفلوروكربون و هيدروفلورو ألكانات و تكون هذه المواد غازات عند درجة حرارة الغرفة و الضغط العادي و لكنها سرعان ما تتميع عند خفض درجة الحرارة أو زيادة الضغط.

إن الفراغ العلوي للضبوب يكون مملوء عادة ببخار المادة الدافعة . عند الارذاذ فإن الهواء و الدافع يقذفان و يزداد حجم الفراغ العلوي. لإعادة التوازن تتبخر كمية إضافية من الدافع لذلك يتم الحفاظ على ضغط ثابت ضمن العبوة.



الصياغة

يمكن صياغة الضبوبات إما بشكل محاليل أو معلقات للدواء ضمن الدافع المتميع و يمكن استخدام محلات مساعدة مثل الايتانول أو الايزوبروبانول باعتبار أن الدافعات محلات ضعيفة.

صيغة ضبوب بشكل محلول:

Ingredient	Wt %
Isoproterenol HCl	0.25
Ascorbic acid	0.10
Ethanol	35.75
Propellant	63.90

التعبئة

التعبئة بالتبريد: ويتم في هذه الطريقة تبريد المادة الدوائية و السواغات و المواد الدافعة إلى درجة حرارة -34.5 إلى -40 م وذلك لتميع الغاز الدافع و من ثم تتم عملية التعبئة. يتم إضافة كمية أخرى من الغاز الدافع عند نفس درجة الحرارة و من ثم يتم إغلاق العبوة بالصمام.

التعبئة بالضغط: يتم تحضير مركز دواء/دافع و يعبأ عند درجة حرارة الغرفة و يتم تثبيت الصمام على العلبة و تتم بعد ذلك إضافة كمية إضافية من الدافع عند ضغط مرتفع من خلال الصمام.

المراقبة

بعد التعبئة يتم فحص احكام إغلاق العبوات بوضعها في حمام مائي عند درجة حرارة مرتفعة 50-60 م و يتم بعد ذلك تخزين العبوات للسماح بحدوث توازن الصيغة و الصمام ثم يتم وزن العبوات لفحص وجود تسريب.

كما يتم فحص الصمام و سرعة الازداذ- توزع أبعاد الرذاذ- إعطاء الجرعة الصحيحة بشكل متكرر. يجب كتابة تحذيرات على اللصاقة تمنع من تقب العبوات أو تعريضها لدرجات حرارة مرتفعة أو الرذ على النار.

How to use MDIs

- Shake the inhaler well before use (3 or 4 shakes)
- Remove the cap
- Breathe out, away from your inhaler
- Bring the inhaler to your mouth. Place it in your mouth between your teeth and close you mouth around it.
- Start to breathe in **slowly**. Press the top of you inhaler once and keep breathing in slowly until you have taken a full breath.
- Remove the inhaler from your mouth, and hold your breath for about 10 seconds, then breathe out.

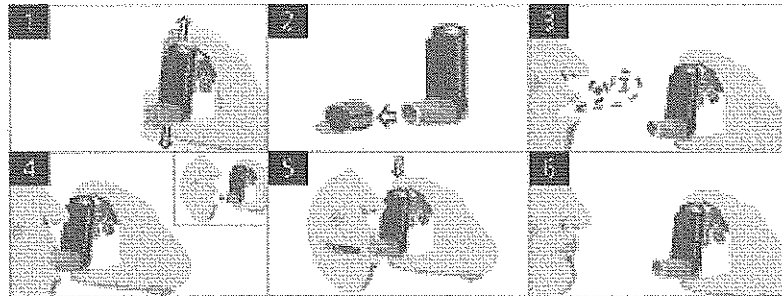




Figura 2 - Espaçador artesanal usado no setor de pronto-atendimento do Centro.
Pediátrico Prof. Hosannah de Oliveira e neste estado

Dry powder inhalers

في مثل هذه الأنظمة يتم استنشاق الدواء بشكل غمامة من الجسيمات الدقيقة و يكون الدواء محملاً مسبقاً ضمن جهاز الانشاق أو معبأ ضمن محافظ جيلاتينية صلبة أو شرائط معدنية و التي يتم تحميلها في الجهاز قبل الاستخدام

ميزات أجهزة إنشاق المساحيق الجافة مقارنة بأجهزة الإنشاق محددة الجرعة:

1- خالية من المواد الدافعة و لا تحوي أي سواغ غير الحامل و الذي يكون عادة اللاكتوز.

2- يتم إطلاقها و تحريرها عن طريق التنفس مما يجنبنا مشاكل مزامنة أو توقيت الاستنشاق / الإطلاق المصادفة عادة مع الأجهزة السابقة.

3- يمكن تحرير جرعات دوائية أكبر من أجهزة الانشاق محددة الجرعة و التي تكون فيها الجرعة محددة بحجم الصمام و تركيز المعلق الأعظمي الذي يمكن استخدامه بدون إحداث انسداد الصمام.

سلبياتها:

- 1- إن تحرر المساحيق من الجهاز و انفصال الجسيمات عن بعضها البعض يكون محدودا بمقدرة المريض على الاستنشاق و التي يمكن أن تضطرب في حال وجود أمراض في الجهاز التنفسي.
- 2- إن زيادة تدفق عن طريق زيادة سرعة هواء الاستنشاق يزيد من انفصال الجسيمات و لكنه يزيد أيضا من إمكانية حدوث التوضع بالاصطدام في الطرق التنفسية العليا و الحلق أو البلعوم.
- 3- ان هذه الأنظمة تكون معرضة للشروط الجوية العادية مما ينقص من ثباتية الصيغة.
- 4- أن ارتفاع نسبة الرطوبة يمكن أن يسبب التصاق و تجمع المساحيق.

صياغة نشوقات المساحيق الجافة:

لإنتاج جسيمات ذات أبعاد مناسبة (أقل من 5 ميكرومتر) يتم عادة طحن المساحيق الدوائية المعدة للاستخدام استنشاقا بشكل ناعم جدا.

تمتلك المساحيق الناتجة خصائص تدفق ضعيفة بسبب طبيعتها الالتصاقية و الالتحامية. يتأثر تدفق المسحوق بالخصائص الفيزيائية مثل أبعاد الجسيمات- شكل الجسيمات- كثافتها- نعومة سطحها- القساوة- محتوى الرطوبة- الكثافة.

لتحسين خصائص تدفق الجسيمات تمزج مع جسيمات حاملة أكبر (عادة من 30-60 ميكرومتر) لسواغ حامل مثل اللاكتوز. و هذا الأمر لا يحسن فقط تحرر الدواء من جهاز الاستنشاق عن طريق تحسين تدفق المسحوق و إنما يحسن أيضا تجانس تعبئة المحافظ أو الجهاز.

و حالما تتحرر هذه الجسيمات من الجهاز فإن تيار الهواء المضطرب المتشكل ضمن جهاز الانشاق يكون كافيا لأن يسبب انفصال تجمعات دواء/حامل.

إن جسيمات الحامل الأكبر حجما تصطدم في البلعوم بينما تحمل الجسيمات الدوائية الأصغر مع هواء الاستنشاق بعيدا ضمن المجرى التنفسي.

أجهزة الجرعة الوحيدة و التي يكون فيها الدواء ضمن محافظ جيلاتينية صلبة

Spinhaler

أول جهاز تم تطويره هو

لتحرير كرومو غليكات الصوديوم. يتم تحميل كل جرعة موجودة ضمن محفظة جيلاتينية صلبة بشكل إفرادي إلى الجهاز. يتم ثقب المحفظة المحشورة ضمن جزء دوار بواسطة إبرتين معدنيتين في كل جهة من المحفظة. إن تيار الهواء الاستنشاقى يسبب اضطراباً ضمن الجهاز مؤدياً إلى دوران سريع للجزء الدوار مؤدياً إلى تبعثر المسحوق إلى جدران المحفظة و قذفه إلى الخارج عبر الثقوب إلى الهواء. إن سرعة تدفق أصغرية حوالي 35-40 لتر/دقيقة عبر الجهاز تكون مطلوبة لتوليد اهتزازات كافية بواسطة الجزء الدوار.

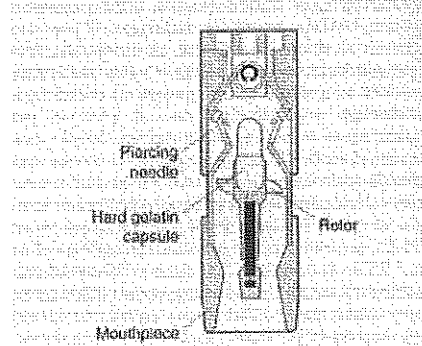
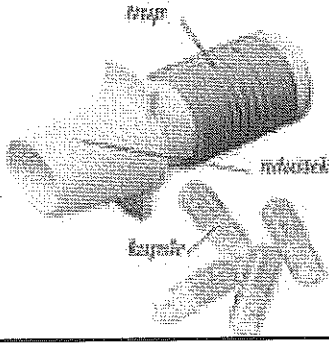


Fig. 31.5 The Spinhaler. (Modified from Bell et al 1971, with the permission of the American Pharmaceutical Association.)

Rotahaler

إن حدوث حالات عدم تحمل اللاكتوز و التخريش الموضعي و السعال و التضيق القصبي بسبب استنشاق كميات كبيرة من اللاكتوز أدى إلى تطوير صيغ محافظ لكرومو غليكات الصوديوم خالية من الحامل للاستخدام في السبينهالير.

جهاز إنشاق وحيد الجرعة آخر هو ال Rotahaler

يتألف من قطعتين. يتم حشر المحفظة الجيلاتينية ضمن ثقب في مؤخرة الجهاز و عندما يتم تدوير القطعتين يقوم جناح في الجدار الداخلي بدفع نصف المحفظة عن بعضهما البعض ويتم بعثرة محتوى المحفظة أثناء الاستنشاق. يتم استنشاق المسحوق عبر القطعة الفموية.

إن مقاومة تدفق الهواء أقل مما هي عليه في السبينهالير و لذلك يتطلب الروتاهالير سرعة شهيق أقل.

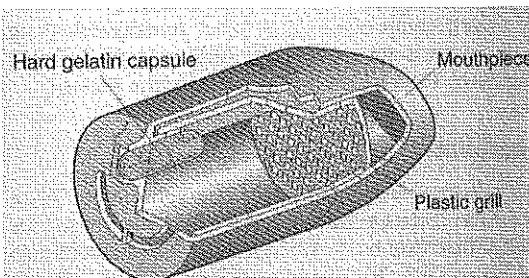


Fig. 31.6 The Rotahaler (Modified with permission from Kjellman 1981.)

أجهزة الجرعات المتعددة و التي يكون فيها الدواء ضمن شرائط معدنية:

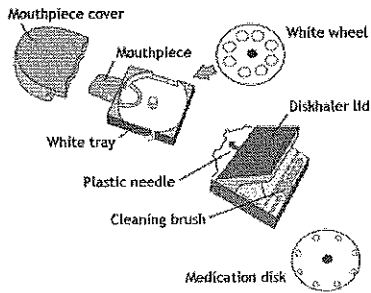
إن السلبية الرئيسية للأجهزة السابقة المعتمدة على المحافظ الجيلاتينية هي وجوب تحميل الجرعات بشكل إفرادي لكل جرعة. تم التغلب على هذه السلبية عن طريق تطوير الـ

Diskhaler

يتم في هذه الأجهزة مزج الدواء مع حامل لاكتوز ضخ الجسيمات و يعا ضمن أقراص من شرائط الألمنيوم و التي يتم تحميلها من قبل المريض ضمن الجهاز على عجلة حاملة. يحوي كل قرص على 4 أو 8 جرعات و يتم تقب الشريط بواسطة أبرة.

إن تدفق الهواء عبر الشريط يسبب تبعثر المسحوق حالما يستنشقه المريض عبر القطعة الفموية.

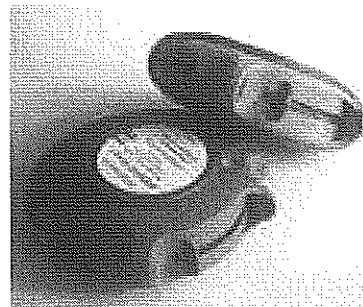
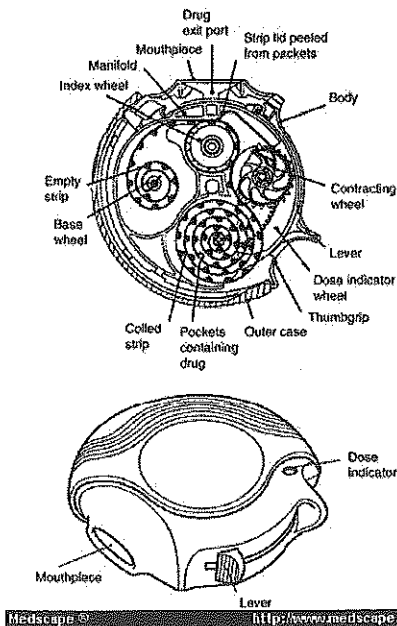
تكون الجرعات مرقمة بحيث يستطيع المريض معرفة عدد الجرعات المتبقية.



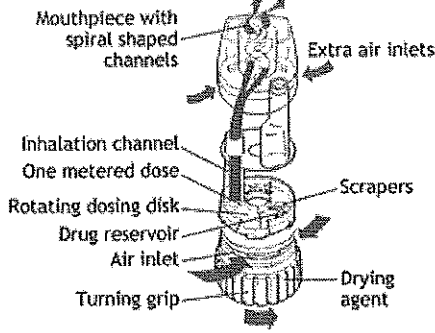
أجهزة الجرعات المتعددة ذات الدواء المحمل مسبقا في الجهاز:

Accuhaler or Diskus inhaler

تم تطوير Accuhaler or Diskus inhaler و فيه يكون مزيج دواء حامل مجملا مسبقا ضمن الجهاز بشكل شرائط معدنية مغطاة حاوية على جيوب دوائية حتى 60 جرعة. يتم نزع غطاء الشريط المعدني من الجيوب الحاوية على المواد الدوائية كلما تقدمت جرعة للاستخدام. يتم رمي الجهاز عند نهاية الاستعمال.



Turbohaler



تغلب التوربوهيلر على الحاجة إلى كل من الحامل و تحميل الجرعات الفردية. يحتوي الجهاز على عدد كبير من الجرعات حتى 200 جرعة من مادة دوائية منعمة جدا و متجمعة بشكل دقيق و التي تخزن ضمن مستودع تتدفق منه إلى قرص دوار في مكان تحديد الجرعة. إن الثقوب الدقيقة في القرص تملأ و تتم إزالة الزيادة بواسطة كاشطات.

حالما يدار القرص الدوار بتحريك القبضة الدوارة يتم تقديم جرعة واحدة إلى قناة الاستنشاق و يتم استنشاقها من قبل المريض و إن تيار الهواء المضطرب ضمن الجهاز يكسر أي تجمع دوائي. يتم إضافة عداد يعطي عدد الجرعات المتبقية.

يتطلب هذا الجهاز جهدا تنفسيا أكبر من الديسكهيلر بسبب مقاومته الداخلية الأكبر و هو أكثر حساسية للرطوبة إذا لم يتم إغلاقه بإحكام سريعا بعد كل استخدام.

Nebulizers

تحرر المرذاذات حجوما ضخمة نسبيا من المحاليل الدوائية و المعلقات و تستخدم عادة للأدوية التي لا يمكن صياغتها بشكل ملائم بشكل MDIs or DPIs أو عندما تكون الجرعة العلاجية كبيرة جدا و تمتاز المرذاذات عن سابقتها بأن الدواء يمكن أن يستنشق من خلال حركات التنفس الطبيعية من خلال قطعة فموية أو قناع وجهي و هي مناسبة للأطفال و كبار السن.

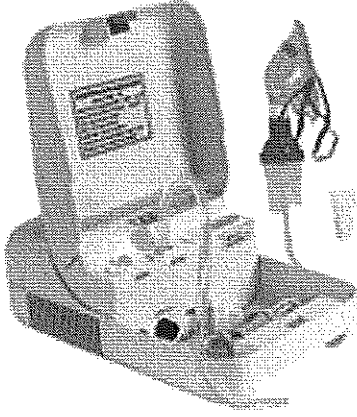
هناك نوعان من المرذاذات:

Jet nebulizer

و تستخدم الغاز المضغوط (أكسجين أو هواء مضغوط) من أسطوانة غاز مضغوط أو خط هواء في المستشفى أو ضاغط كهربائي لتحويل السائل (محلول مائي) إلى رذاذ. تعمل المرذاذات بشكل مستمر و لأن الزفير يستمر حوالي ثلث زمن التنفس لذلك فإن قسما كبيرا من الرذاذ المتشكل لا يتم استنشاقه و إنما يتحرر إلى البيئة المحيطة. إن سرعة تدفق الغاز هي المحدد الرئيسي لحجم قطيرات الرذاذ فعلى سبيل المثال ينخفض القطر الفيزيائي للقطيرات إلى النصف عندما يتغير التدفق من 4 إلى 8 لتر/دقيقة.

المرذاذ ذي الأمواج فوق الصوتية:

و تأتي الطاقة اللازمة لإرذاذ السوائل من مولد للأمواج فوق الصوتية ذي تردد عالي.



صياغة السوائل المعدة للإرذاذ:

يستخدم الماء لصياغة هذه السوائل كما يمكن أن تستخدم بعض المحلات المساعدة مثل الايتانول – البروبيلين غليكول- و بعض العوامل الفعالة سطحيا من أجل الصيغ المعلقة و يمكن إضافة بعض مضادات الأكسدة و المواد الحافظة.

و عادة ما تحضر هذه السوائل بشكل جرعات وحيدة معادلة للتوتر (1-2.5 مل) بدون مواد حافظة.

جامعة إيلا الخاصة

كلية الصيدلة

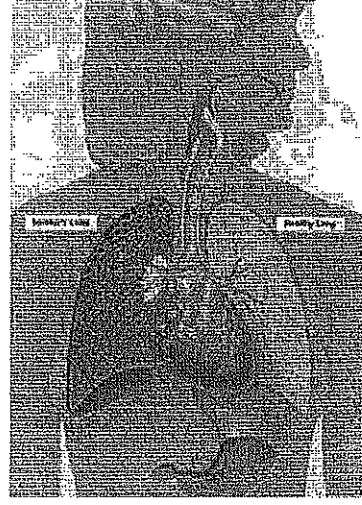
سنة ثالثة



و. وسيم عبد الواحد

السعر (٢٢)

Pulmonary drug delivery



نظم إيتاء الدواء الرئوية

يتم عادة إدخال الأدوية إلى المجرى التنفسي لمعالجة أو للوقاية من أمراض الطرق الهوائية مثل الربو و التهاب القصبات و التليف الكيسي.

مميزات الإيتاء عن الطريق الرئوي:

- إن تناول الدواء عن هذا الطريق يمكن أن يؤدي إلى بداية سريعة للتأثيرات الدوائية و الذي يكون مرغوبا عند إعطاء أدوية موسعة للقصبات لمعالجة الربو.
- إن جرعات دوائية أصغر يمكن إعطاؤها موضعيا مقارنة بالإعطاء الفموي أو الازرقى مما يخفف من احتمال ظهور التأثيرات الجانبية.
- إن الطريق الرئوي مفضل و مفيد عندما يكون الدواء ضعيف الامتصاص فمويا او عندما يستقلب بسرعة فمويا.
- يمكن تجنب الاستقلاب عن طريق المرور الكبدي الأول على الرغم من ان الرئة لها بعض النشاطات الاستقلابية.

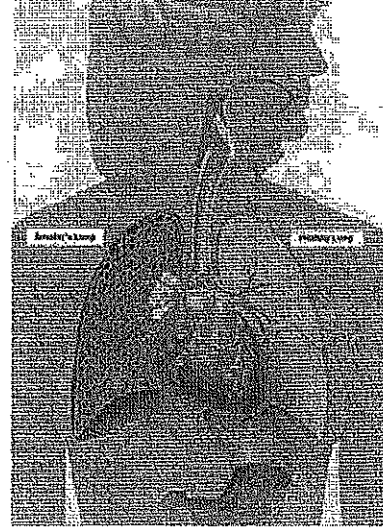
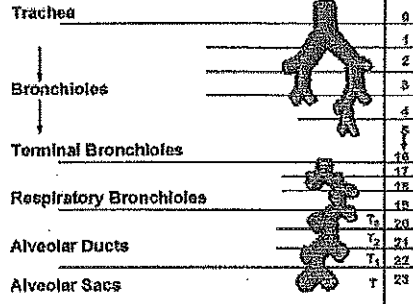
- يمكن أن تستخدم الرئة كطريق لإعطاء الأدوية ذات التأثيرات الجهازية بسبب مساحتها السطحية الواسعة و غناها بالأوعية الدموية و رقة و عدم ثخانة الجدار الدموي الهوائي

Air-blood barrier

مثال : إعطاء الإبرغوتامين لعلاج الشقيقة- إعطاء الببتيدات و الهرمونات مثل الأنسولين و هرمون النمو.

تشرح الرئة

Airway Branching in the Human Lung



الرئة هي عضو التنفس الخارجي وفيها يتم تبادل الأكسجين وغاز ثاني أكسيد الكربون بين الدم و هواء الاستنشاق كما أن تركيب الطرق الهوائية يمنع دخول الأجسام الأجنبية المحمولة بواسطة الهواء بما فيها الكائنات الدقيقة و يعزز التخلص منها.

تشرح الرئة

يمكن تقسيم المجرى التنفسي إلى منطقة مركزية توصيلية و تتضمن : الرغامى- القصبات- القصيبات- القصيبات النهائية و التنفسية و مناطق تنفسية محيطية و تتضمن القصيبات التنفسية و الأسناخ الرئوية.

يتضمن المجرى التنفسي العلوي: الأنف- الحلق- البلعوم- الحنجرة و يتضمن المجرى التنفسي السفلي: الرغامى- القصبات- القصيبات- الأسناخ.

- تتفرع الرغامى إلى قصبتين و تكون القصبة اليمنى اعرض و تترك الرغامى بزاوية أصغر من الفرع الأيسر لذلك فإن الفرع الأيمن يتلقى بشكل أكبر المواد التي يتم استنشاقها.

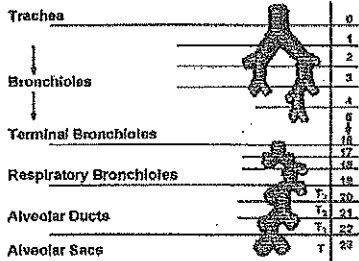
يبلغ عدد الأسناخ الرئوية حوالي $10^8 \times 6-2$ معطية مساحة سطحية حوالي 80-70 م²

عند الذكر البالغ

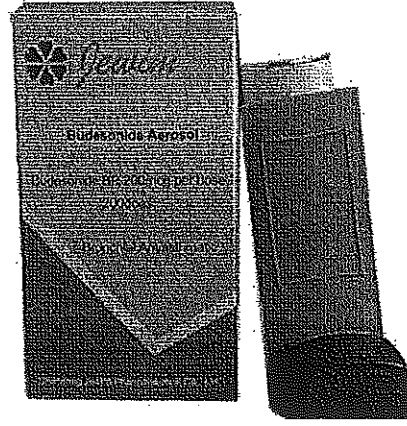
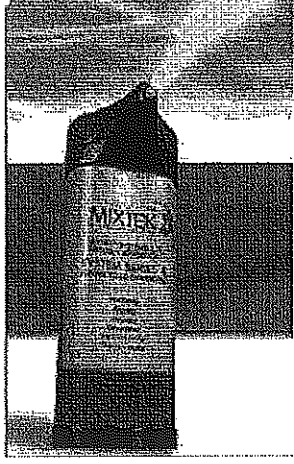
إن الطرق الهوائية التوصيلية تكون مغطاة بخلايا ظهارية هدية.

إن الأجسام أو الجسيمات غير الذوابة المتوضعة على جدران الطرق الهوائية في هذه المنطقة يتم تثبيتها بواسطة المخاط و نقلها للأعلى بعيدا عن الرئتين بواسطة الأهداب.

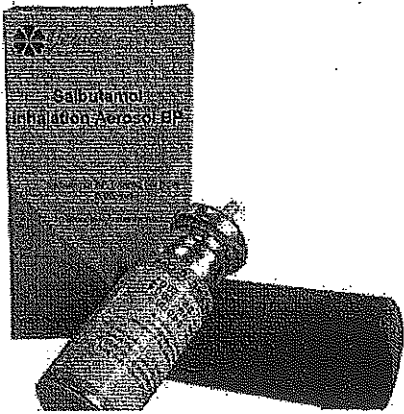
Airway Branching in the Human Lung



الضبوبات (الحللات الهوائية) Aerosols



الضبوبات (الحللات الهوائية) Aerosols



لتحرير و إعطاء الدواء إلى الطرق الهوائية
التنفسية يجب تقديمه بشكل ضبوب. و يعرف
على انه جملة ذات طورين مؤلفة من جسيمات
صلبة أو قطيرات سائلة مبعثرة ضمن الهواء أو
طور غازي آخر و تملك أبعادا صغيرة بشكل
كافي.

هي أشكال صيدلانية معبأة تحت ضغط عال تعطى
بعد إطلاقها تبعثر دقيق لمواد صلبة أو سائلة
حاوية على مادة فعالة أو أكثر ضمن وسط
غازي.

أنواع الضبوبات الدوائية:

استنشاقية رئوية- جلدية موضعية- مهبلية.

ميزات الضبوبات بشكل عام:

- 1- يمكن الحصول على جرعة من الضبوب بدون تلويث المادة المتبقية.
- 2- تفيد العبوات محكمة الاغلاق في حماية المواد الدوائية من الأكسدة بالأكسجين الجوي و من الضوء.
- 3- يمكن تطبيق الضبوبات الموضعية على الجلد بشكل طبقة رقيقة متجانسة بدون استخدام مواد إضافية يمكن ان تمس المنطقة المصابة فتسبب تهيجها و تخريشها. كما أن التطاير السريع للدافع يولد إحساسا بالبرودة و الانتعاش.
- 4- يمكن التحكم في أبعاد القطيرات المنبعثة عن طريق الصياغة الجيدة و التحكم بالصمام.
- 5- تطبيق الضبوبات عملية نظيفة لا تتطلب الغسل بعد الاستخدام.

توضع الدواء في المجرى الهوائي

يعتمد توضع الدواء في المجرى الهوائي على أربعة عوامل:
الخصائص الفيزيوكيميائية للدواء- الصيغة- جهاز الاعطاء و
التحرر- و المريض (النمط التنفسي و الحالة السريرية).
إن الخاصية الفيزيائية الأكثر أهمية لضبوب معد للإستنشاق هو
حجمه (أبعاد جسيماته). يتم عادة تحديد أبعاد الجسيمات
لضبوب ما بحساب القطر المكافئ الحركي

Aerodynamic diameter

و هو القطر الفيزيائي لكرية تترسب عبر الهواء بسرعة توافق
سرعة الجسيمة المراد حساب قطرها.

تأثير الرطوبة الجوية على أبعاد الجسيمات

حالما تدخل الجسيمة المجرى التنفسي فإن تغير الرطوبة التي تتعرض لها من الرطوبة الجوية العادية إلى رطوبة نسبية عالية حوالي 99% يؤدي إلى تكاثف الماء على سطح الجسيمة و الذي يستمر حتى يصبح ضغط بخار الماء معادلا للضغط الجوي المحيط.

من أجل الجسيمات غير الذوابة بالماء فإن ذلك يؤدي إلى تشكل فيلم رقيق مهمل من الماء أما بالنسبة للمواد المنحلة بالماء فإن محلولاً يتشكل على سطح الجسيمة مما يؤدي إلى زيادة أبعاد الجسيمة.

إن هذا النمو الرطب يؤدي إلى توضع أعلى للجسيمات في المجرى التنفسي مما كان متوقعا من قياس الأبعاد الأصلية للجسيمات.

توضع الجسيمات في المجرى الهوائي

تعتمد فعالية الضبوب الدوائي على قدرته على اختراق المجرى التنفسي. للإختراق إلى المناطق المحيطة التنفسية فإن الضبوب يتطلب أبعادا أقل من 5 أو 6 ميكرومتر و أقل من 2 ميكرومتر للتوضع في الأسناخ الرئوية. تتوضع الجسيمات الأكبر حجما في المجرى التنفسي العلوي و يتم تصفيتها سريعا من الرئتين بفضل الفعل المخاطي الهدبي.

إن الضبوبات الستيررويدية ذات الأبعاد الكبيرة يمكن ان تتوضع في الفم و الحلق مسببة داء المبيضات البيض الفموي.

إن أبعاد الجسيمات الدوائية هام جدا لمعالجة بعض الحالات التي يكون فيها الاختراق إلى المجاري الهوائية المحيطة مرغوبا مثل التهاب الاسناخ الرئوية.

هناك ثلاث آليات رئيسية مسؤولة عن ترسب الجسيمات في الرئة: الترسيب بفعل الجاذبية- الاصطدام- الانتشار.

الترسب بفعل الجاذبية الأرضية

إن سرعة ترسب جسيمة بتأثير الجاذبية الأرضية تعطى من علاقة ستوكس

$$U_t = P g d^2 / 18 \eta$$

إن ترسب جسيمات ضبوب مستنشق بفعل الجاذبية يعتمد على أبعادها و كثافتها.

إن الترسب هو آلية توضع هامة للجسيمات ذات الأبعاد ضمن المجال 0.5-3 ميكرومتر في الطرق الهوائية الصغيرة و الأسناخ الرئوية للجسيمات التي نجت من التوضع بالاصطدام.

التوضع بالاصطدام

إن المجرى التنفسي يتشعب لذلك فإن التيار الهوائي يغير من اتجاهه و إن الجسيمات الموجودة ضمنه و التي تملك عزما عاليا لدرجة كافية سوف تصطدم بجدران الطرق الهوائية أكثر من اتباعها لتيار الهواء المتغير الاتجاه. إن آلية التوضع هذه هامة بشكل خاص للجسيمات الكبيرة التي تملك قطرا أكبر من 5 ميكرومتر و هي شائعة في المجاري الهوائية العلوية (الأنف- الفم-البلعوم- الحنجرة).

مع استمرار تفرع الطرق الهوائية تنخفض سرعة تيار الهواء و يصبح الاصطدام آلية أقل أهمية للتوضع.

الانتشار البراوني

إن اصطدام الجسيمات الصغيرة بالجزيئات الموجودة ضمن
المجرى التنفسي يولد الحركة البراونية و تحدث حركة
الجسيمات من التراكيز العالية إلى التراكيز المنخفضة أي
تنتقل من غمامة الضبوب إلى جدران المجرى التنفسي.
تناسب سرعة الانتشار عكسا مع أبعاد الجسيمات و لذلك فإن
الانتشار هو الآلية الرئيسية للجسيمات الأصغر من 0.5
ميكرومتر.

أنماط التنفس

Breathing Patterns

إن العوامل المتعلقة بالمريض مثل نمط التنفس و فيزيولوجيا الرئة تؤثر
أيضا في توزيع الجسيمات. بشكل عام كلما زاد الحجم المستنشق كلما
زاد التوزيع المحيطي للجسيمات في الرئة. في حين إن زيادة سرعة
الاستنشاق تعزز التوزيع في الطرق الهوائية الأكبر بالاصطدام.
إن حبس النفس بعد الاستنشاق يعزز من توزيع الجسيمات بواسطة
الترسب و الانتشار.
إن التوزيع المثالي للضبوب يحدث عن طريق تنفس عميق بطيء إلى
أقصى سعة للرتتين متبوعا بحبس النفس قبل الزفير.

طرح الجسيمات المستنشقة و امتصاص الدواء

Clearance of inhaled particles and drug absorption

تتم تصفية الجسيمات المتوضعة في الطرق الهوائية المهدبة خلال 24 ساعة و يتم ابتلاعها. أما الجسيمات غير الذوابة المخترقة إلى مناطق الأسناخ فتتم إزالتها ببطء أكثر حيث تقوم البالعات السنخية بابتلاع هذه الجسيمات و من ثم تهجر إلى أسفل الطريق الهوائي المهدب أو يمكن أن تزال الجسيمات بواسطة اللمقاويات. إن الجسيمات الكارهة للماء تمتص بنسبة تعتمد على معامل توزعها زيت/ ماء بينما المواد المحبة للماء تمتص بشكل ضعيف من خلال مسامات الغشاء بنسبة تتناسب عكسا مع الوزن الجزيئي لذلك فإن أغشية المجرى الهوائي تشبه المجرى الهضمي في أنها نفوذة أكثر للشكل غير المنتشر للدواء. يمكن التحكم بسرعة تأثير الدواء و سرعة امتصاصه عن طريق الصيغة. يمكن الحصول على تأثير دوائي سريع باستخدام محاليل أو مساحيق أملاح منحلة بالماء بينما يتم الحصول على امتصاص مطول أبطأ باستخدام معلقات- مساحيق أملاح أقل انحلالا.

Examples of inhalation Aerosols

Aerosol	Category and comments
Albuterol	Beta-adrenergic agonist for prevention and relief of bronchospasm in patients with reversible obstructive airway disease and for relief of exercise-induced bronchospasm
Beclomethasone dipropionate	Adrenocortical steroid, aerosol for oral inhalation to control bronchial asthma in patient requiring chronic treatment with corticosteroids plus other therapy
Triamcinolone acetoneide	For patients who require chronic treatment with corticosteroids to control symptoms of bronchial asthma

ضبوبات الاستنشاق العلاجية

هناك حاليا ثلاثة انواع رئيسية للأجهزة المولدة للضبوبات للاستخدام في المعالجة الدوائية الاستنشاقية:

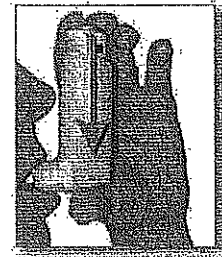
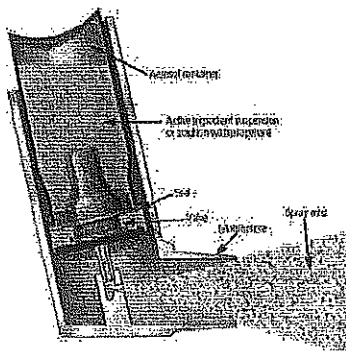
Metered- dose inhaler

Dry powder inhaler

Nebulizer

Metered – dose inhaler

تم اختراعها عام 1950 و هي أجهزة ابتداء الدواء الرئوية الاستنشاقية الأكثر شيوعا. فيها يكون الدواء إما منحلا أو معلقا في مزيج من المواد الدافعة السائلة مع سواغات أخرى مثل العوامل الفعالة على السطح و مضادات الأكسدة و المذيبات المساعدة و مقدمة ضمن علبة صغيرة عالية الضغط مزودة بصمام عداد محدد للجرعة. يتم تحرير جرعة محددة مسبقا بشكل رذاذ دقيق عند تفعيل و ضغط الصمام المحدد للجرعة. عند التحرر من العلبة تتعرض الصيغة إلى تمدد في الحجم عند المرور عبر الصمام و تشكل مزيجا من الغاز و السائل قبل أن تتحرر من النقب. إن سرعة التدفق العالية للغاز تساعد في تكسير السائل إلى رذاذ ناعم دقيق من القطيرات.



Push down on the canister and breathe in slowly

ADAM

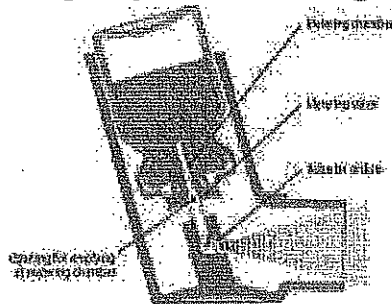
العبوات

يمكن تعبئة الضبوبات الصيدلية في عبوات من الألمنيوم أو الزجاج المغلف بالبلاستيك أو الفولاذ المطلي بالقصدير. عمليا يعبأ هذا النوع من الضبوبات ضمن عبوات من الألمنيوم ذات سعة 10-30 مل. الألمنيوم معدن خامل و يمكن ان يستخدم بدون تلبس حيث لا يوجد خطر حدوث تفاعل كيميائي بين العبوة و المحتوى.

الدافعات

Propellants

إن المواد الدافعة المستخدمة في صيغ الضبوبات محددة الجرعة هي عبارة عن غازات متميعة مثل كلوروفلوروكربون و هيدروفلورو ألكانات و تكون هذه المواد غازات عند درجة حرارة الغرفة و الضغط العادي و لكنها سرعان ما تتميع عند خفض درجة الحرارة أو زيادة الضغط. إن الفراغ العلوي للضبوب يكون مملوء عادة ببخار المادة الدافعة . عند الارذاذ فإن الهواء و الدافع يقدفان و يزداد حجم الفراغ العلوي. لإعادة التوازن تتبخر كمية إضافية من الدافع لذلك يتم الحفاظ على ضغط ثابت ضمن العبوة.



تحتوي معظم الصبغ التجارية مزيجا من:

Trichlorfluoromethane CFC-11

Dichlorodifluoromethane CFC-12

أو مزيجا من :

CFC-11 + CFC-12 + dichlorotetrafluoroethane
CFC-114

مع عوامل فعالة على السطح مثل استرات السوربيتان- الليستين و حمض
الزيت و التي تقوم بدور عامل معلق و مزلق للصمام.

يتم ترقيم مركبات كلوروفلوروكربون و هيدروفلوروكربونات باستخدام
نظام عالمي: الرقم الأول يشير إلى عدد ذرات الكربون -1
الثاني هو عدد ذرات الهيدروجين +1 و الثالث هو عدد ذرات الفلور.

**Formulae and physicochemical properties of
chlorofluorocarbons used in MDI formulations**

Number	Formula	Boiling point C	Vapour pressure KPa At 20 C	Density
11	CCl ₃ F	23.7	89	1.49
12	CCl ₂ F ₂	-29.8	568	1.33
114	C ₂ Cl ₂ F ₄	3.6	183	1.47

إن غازات كلوروفلوروكربون يمكن أن تؤثر في طبقة الأوزون مؤدية إلى حدوث ثقب و إمرار قسم من الأشعة فوق البنفسجية و التي يمكن أن تسبب سرطان الجلد لذلك فقد تم الاستغناء عنها و استبدالها بغازات أخرى مثل البروبان- البوتان- ثنائي أكسيد الأزوت- الأزون و ثنائي أكسيد الكربون.

إن غازات البروبان و البوتان غير مناسبة بسبب السمية و قابلية الاشتعال لذلك تم تطوير غازات صديقة للأوزون مثل تري فلورو مونو فلورو إيثان:

HFA-134a

و هيتا فلورو بروبان

HFA-227

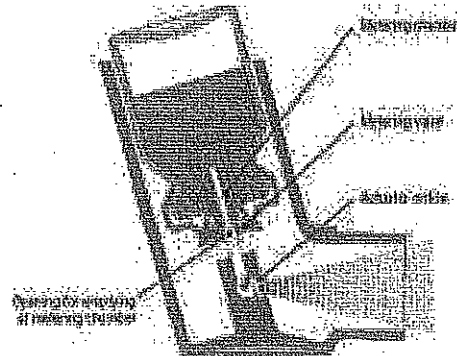
مشكلتها هي ضعف قابليتها لإذابة العوامل الفعالة سطحيا لذلك يمكن استعمال الإيثانول لإذابتها لكن مشكلة الإيثانول هي ضعف تطايره مما يؤدي إلى زيادة حجم قطيرات الضباب.

الصمام المحدد للجرعة Metering Valve

يسمح هذا الصمام بتحرير مضبوط لحجوم صغيرة 25-100 ميكروليتر من المستحضر و هو بعكس صمامات الضبوبات غير مضبوطة الجرعة يستخدم بوضعية مقلوبة.

إن ضغط جذع الصمام يسمح لمحتوى حجرة القياس بالتحرر من خلال الثقب في جذع الصمام. بعد الإطلاق تعاد تعبئة حجرة القياس بالسائل من المستودع و تصبح جاهزة لتحرير جرعة أخرى.

إن أبعاد الثقب بالإضافة إلى ضغط بخار الدافع يلعبان دورا هاما في تحديد شكل و سرعة غمامة الضباب.



الصياغة

يمكن صياغة الضبوبات إما بشكل محاليل أو معلقات للدواء ضمن الدافع المتميع و يمكن استخدام محلات مساعدة مثل الايتانول أو الايزوبروبانول باعتبار أن الدافعات محلات ضعيفة.
صيغة ضبوب بشكل محلول:

Ingredient	Wt %
Isoproterenol HCl	0.25
Ascorbic acid	0.10
Ethanol	35.75
Propellant	63.90

التعبئة

التعبئة بالتبريد: و يتم في هذه الطريقة تبريد المادة الدوائية و السواغات و المواد الدافعة إلى درجة حرارة -34.5 إلى -40 م وذلك لتميع الغاز الدافع و من ثم تتم عملية التعبئة. يتم إضافة كمية أخرى من الغاز الدافع عند نفس درجة الحرارة و من ثم يتم إغلاق العبوة بالصمام.

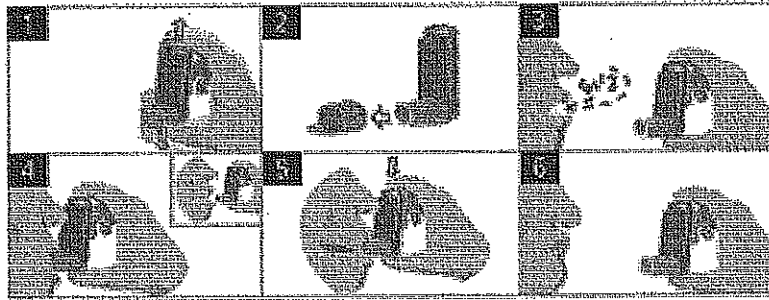
التعبئة بالضغط: يتم تحضير مركز دواء/دافع و يعبأ عند درجة حرارة الغرفة و يتم تثبيت الصمام على العلبة و تتم بعد ذلك إضافة كمية إضافية من الدافع عند ضغط مرتفع من خلال الصمام.

المراقبة

بعد التعبئة يتم فحص احكام إغلاق العبوات بوضعها في حمام مائي عند درجة حرارة مرتفعة 50-60 م و يتم بعد ذلك تخزين العبوات للسماح بحدوث توازن الصيغة و الصمام ثم يتم وزن العبوات لفحص وجود تسريب.
كما يتم فحص الصمام و سرعة الارذاذ- توزع أبعاد الرذاذ- إعطاء الجرعة الصحيحة بشكل متكرر.
يجب كتابة تحذيرات على اللصاقة تمنع من ثقب العبوات أو تعريضها لدرجات حرارة مرتفعة أو الرذ على النار.

How to use MDIs

- Shake the inhaler well before use (3 or 4 shakes)
- Remove the cap
- Breathe out, away from your inhaler
- Bring the inhaler to your mouth. Place it in your mouth between your teeth and close your mouth around it.
- Start to breathe in **slowly**. Press the top of your inhaler once and keep breathing in slowly until you have taken a full breath.
- Remove the inhaler from your mouth, and hold your breath for about 10 seconds, then breathe out.



How to Use a Metered-Dose Inhaler with an Aerochamber (Spacer)

1. Shake the medicine.
2. Insert the mouthpiece of the inhaler into the rubber-sealed end of the Aerochamber.
3. Breathe all the air out of your lungs, then put the Aerochamber into your mouth between your teeth. Make a tight seal around the mouthpiece with your lips.
4. Press the metered-dose inhaler down once to release a spray of medicine. The medicine will be trapped in the spacer. Breathe in slowly and deeply.
5. Hold your breath for at least 5 to 10 seconds. Breathe out slowly.

مميزات و سلبيات MDIs

- 1- قابليتها للحمل- رميها بعد الاستعمال.
- 2- يتم وضع العديد من الجرعات (حتى 200 جرعة) ضمن علبة صغيرة و يتم تحرير نفس الجرعة عند كل استعمال.
- 3- ان وجود بخار الدافع + إحكام اغلاق العبوة يحمي الأدوية من التآكل بالأكسدة و التلوث الجرثومي.

سلبياتها:

- غير فعالة في تحرير الدواء: عند الطلاق فإنقطيرات الدافع الأولى تخرج بسرعة عالية جدا تتجاوز 30 م/ثانية لذلك فإن معظم الدواء يضيع من خلال اصطدام هذه القطيرات بجدران البلعوم و إن أبعاد القطيرات الوسطية يتجاوز عادة 40 ميكروليتر و الغازات الدافعة يمكن ألا تتبخر بسرعة كافية لانقاص قطرها إلى حد مناسب للوصول إلى أعماق الرئتين.
- هناك سلبيات أخرى لهذه الأجهزة تتعلق بسوء استخدام المريض لها:
 - * فشل في إزالة غطاء الحماية المغطي للقطعة الفموية.
 - * استخدام الجهاز بالمقلوب.
 - * عدم خض العلب قبل الاستخدام.
 - * عدم الاستنشاق ببطء و بعمق.
 - * عدم حبس النفس بشكل كافي.



Figura 2- Espôcador artesanal usado no setor de pronto-atendimento do Centro
Pediatríco Prof. Hosiarihi de Oliveira e neste estudo

Dry powder inhalers

في مثل هذه الأنظمة يتم استنشاق الدواء بشكل غمامة من الجسيمات الدقيقة و يكون الدواء محملاً مسبقاً ضمن جهاز الانشاق أو معبأ ضمن محافظ جيلاتينية صلبة أو شرائط معدنية و التي يتم تحميلها في الجهاز قبل الاستخدام
مميزات أجهزة إنشاق المساحيق الجافة مقارنة بأجهزة الإنشاق محددة الجرعة:
1- خالية من الماد الدافعة و لا تحوي أي سواغ غير الحامل و الذي يكون عادة اللاكتوز.

2- يتم إطلاقها و تحريرها عن طريق التنفس مما يجنبنا مشاكل مزمنة أو توقيت الاستنشاق / الإطلاق المصادفة عادة مع الأجهزة السابقة.

3- يمكن تحرير جرعات دوائية أكبر من أجهزة الانشاق محددة الجرعة و التي تكون فيها الجرعة محددة بحجم الصمام و تركيز المعلق الأعظمي الذي يمكن استخدامه بدون إحداث انسداد الصمام.

سلبياتها:

- 1- إن تحرر المساحيق من الجهاز و انفصال الجسيمات عن بعضها البعض يكون محدوداً بمقدرة المريض على الاستنشاق و التي يمكن أن تضطرب في حال وجود أمراض في الجهاز التنفسي.
- 2- إن زيادة تدفق عن طريق زيادة سرعة هواء الاستنشاق يزيد من انفصال الجسيمات و لكنه يزيد أيضاً من إمكانية حدوث التوضع بالاصطدام في الطرق التنفسية العليا و الحلق أو البلعوم.
- 3- ان هذه الأنظمة تكون معرضة للظروف الجوية العادية مما ينقص من ثباتية الصيغة.
- 4- أن ارتفاع نسبة الرطوبة يمكن أن يسبب التصاق و تجمع المساحيق.

صياغة نشوقات المساحيق الجافة:

لإنتاج جسيمات ذات أبعاد مناسبة (أقل من 5 ميكرومتر) يتم عادة طحن المساحيق الدوائية المعدة للاستخدام استنشاقا بشكل ناعم جدا.

تمتلك المساحيق الناتجة خصائص تدفق ضعيفة بسبب طبيعتها الالتصاقية و الالتحامية. يتأثر تدفق المسحوق بالخصائص الفيزيائية مثل أبعاد الجسيمات- شكل الجسيمات- كثافتها- نعومة سطحها- القساوة- محتوى الرطوبة- الكثافة.

لتحسين خصائص تدفق الجسيمات تمزج مع جسيمات حاملة أكبر (عادة من 30-60 ميكرومتر) لسواغ خامل مثل اللاكتوز. و هذا الأمر لا يحسن فقط تحرر الدواء من جهاز الاستنشاق عن طريق تحسين تدفق المسحوق و إنما يحسن أيضا تجانس تعبئة المحافظ أو الجهاز.

و حالما تتحرر هذه الجسيمات من الجهاز فإن تيار الهواء المضطرب المتشكل ضمن جهاز الانشاق يكون كافيا لأن يسبب انفصال تجمعات دواء/حامل.

إن جسيمات الحامل الأكبر حجما تصطدم في البلعوم بينما تحمل الجسيمات الدوائية الأصغر مع هواء الاستنشاق بعيدا ضمن المجرى التنفسي.

أجهزة الجرعة الوحيدة و التي يكون فيها الدواء ضمن محافظ جيلاتينية صلبة

أول جهاز تم تطويره هو **Spinhaler**

لتحرير كرومو غليكات الصوديوم.

يتم تحميل كل جرعة موجودة ضمن محفظة جيلاتينية صلبة بشكل إفرادي إلى الجهاز. يتم ثقب المحفظة المحشورة ضمن جزء دوار بواسطة إبرتين معدنيتين في كل جهة من المحفظة. إن تيار الهواء الاستنشاقى يسبب اضطرابا ضمن الجهاز مؤديا إلى دوران سريع للجزء الدوار مؤديا إلى تبعثر المسحوق إلى جدران المحفظة و قذفه إلى الخارج عبر الثقوب إلى الهواء.

إن سرعة تدفق أصغرية حوالي 35-40 لتر/دقيقة عبر الجهاز تكون مطلوبة لتوليد اهتزازات كافية بواسطة الجزء الدوار.

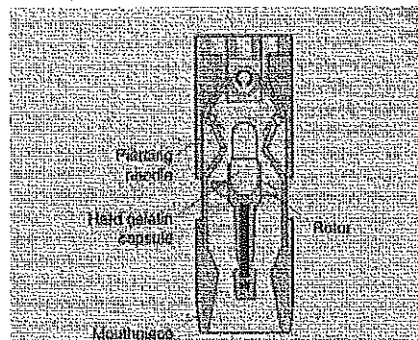
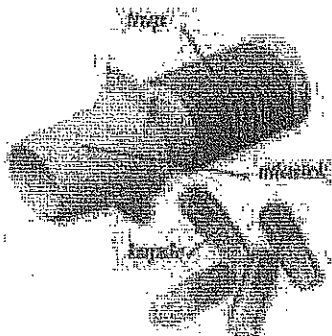


Fig. 31.5 - The Spinhaler (Modified from Ben et al, 1971, with the permission of the American Pharmaceutical Association.)

Rotahaler

إن حدوث حالات عدم تحمل اللاكتوز و التخریش الموضعي و السعال و التضيق القصبي بسبب استنشاق كميات كبيرة من اللاكتوز أدى إلى تطوير صيغ محافظ لكرموغليكات الصوديوم خالية من الحامل للاستخدام في السبينهالر.

جهاز إنشاق وحيد الجرعة آخر هو ال Rotahaler

يتألف من قطعتين. يتم حشر المحفظة الجيلاتينية ضمن ثقب في مؤخرة الجهاز و عندما يتم تدوير القطعتين يقوم جناح في الجدار الداخلي بدفع نصف المحفظة عن بعضهما البعض ويتم بعثرة محتوى المحفظة أثناء الاستنشاق. يتم استنشاق المسحوق عبر القطعة الفموية.
إن مقاومة تدفق الهواء أقل مما هي عليه في السبينهالر و لذلك يتطلب الروتاهايلر سرعة شهيق أقل.

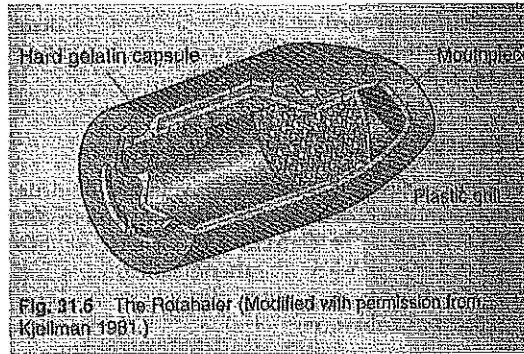
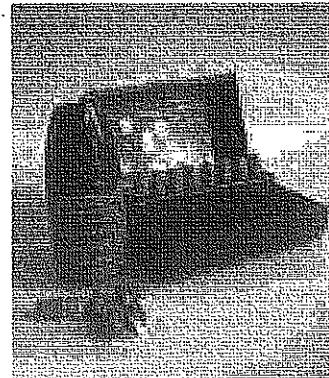
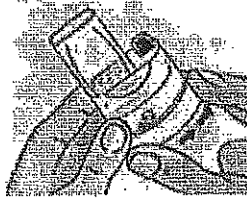
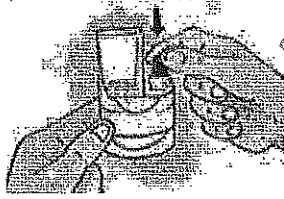


Fig. 21.6 The Rotahaler (Modified with permission from Kjellman 1981.)

Rotahaler



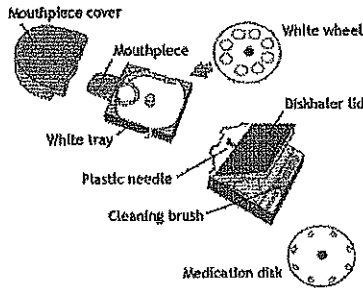
أجهزة الجرعات المتعددة و التي يكون فيها الدواء ضمن شرائط معدنية:

إن السلبية الرئيسية للأجهزة السابقة المعتمدة على المحافظ الجيلاتينية هي وجوب تحميل الجرعات بشكل إفرادي لكل جرعة. تم التغلب على هذه السلبية عن طريق تطوير الـ **Diskhaler**

يتم في هذه الأجهزة مزج الدواء مع حامل لاكتوز ضخم الجسيمات و يعبأ ضمن أقراص من شرائط الألمنيوم و التي يتم تحميلها من قبل المريض ضمن الجهاز على عجلة حاملة. يحوي كل قرص على 4 أو 8 جرعات و يتم ثقب الشريط بواسطة إبرة.

إن تدفق الهواء عبر الشريط يسبب تبعثر المسحوق حالما يستنشقه المريض عبر القطعة الفموية.

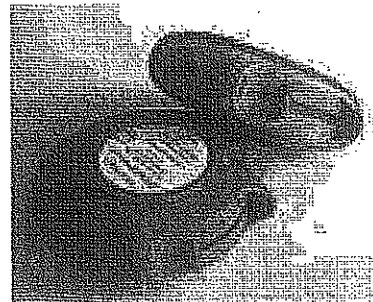
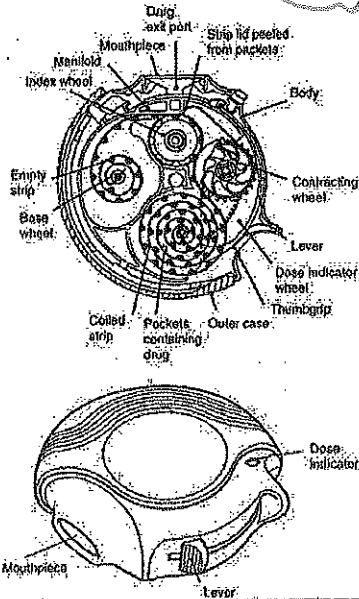
تكون الجرعات مرقمة بحيث يستطيع المريض معرفة عدد الجرعات المتبقية.



أجهزة الجرعات المتعددة ذات الدواء المحمل مسبقا في الجهاز:

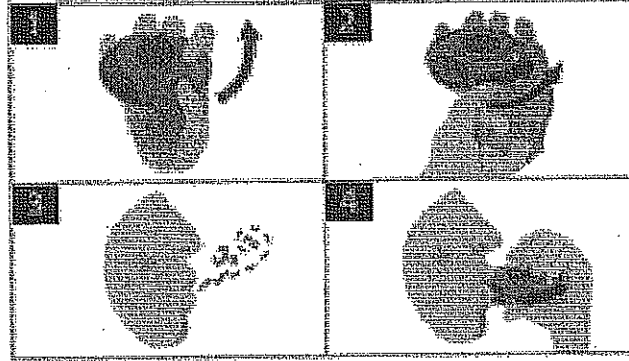
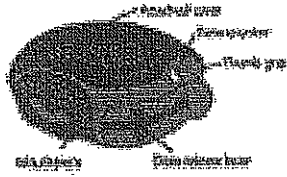
تم تطوير **Accuhaler or Diskus inhaler**

و فيه يكون مزيج دواء حامل محملا مسبقا ضمن الجهاز بشكل شرائط معدنية مغطاة حارية على جيوب دوانية حتى 60 جرعة. يتم نزع غطاء الشريط المعدني من الجيوب الحارية على المواد الدوائية كلما تقدمت جرعة للاستخدام. يتم رمي الجهاز عند نهاية الاستعمال.

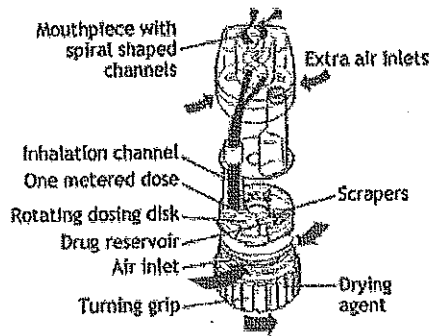


• To use your DISKUS®:

- Open your DISKUS®: Hold it in the palm of your hand, put the thumb of your other hand on the thumb grip and push the thumb grip until it "clicks" into place
- Slide the lever away from you as far as it will go to get your medication ready
- Breathe out away from the device
- Place the mouthpiece gently in your mouth and close your lips around it
- Breathe in deeply until you have taken a full breath
- Remove the DISKUS® from your mouth
- Hold your breath for about ten seconds, then breathe out
- Always check the number in the dose counter window to see how many doses are left.



Turbohaler



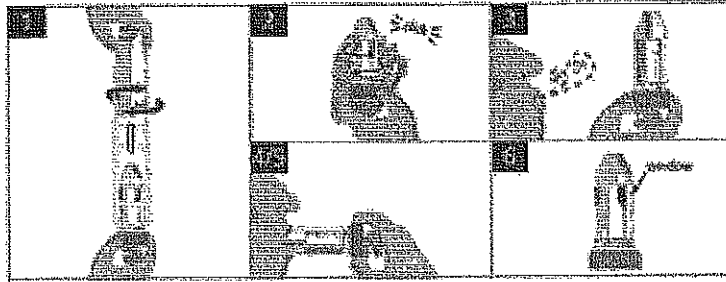
تغلب التوربوهيلر على الحاجة إلى كل من الحامل و تحميل الجرعات الفردية. يحتوي الجهاز على عدد كبير من الجرعات حتى 200 جرعة من مادة دوائية منعمة جدا و متجمعة بشكل دقيق و التي تخزن ضمن مستودع تتدفق منه إلى قرص دوار في مكان تحديد الجرعة. إن التقرب الدقيقة في القرص تملأ و تتم إزالة الزيادة بواسطة كاشطات.

حالما يدار القرص الدوار بتحريك القبضة الدوارة يتم تقديم جرعة واحدة إلى قناة الاستنشاق و يتم استنشاقها من قبل المريض و إن تيار الهواء المضطرب ضمن الجهاز يكسر أي تجمع دوائي. يتم إضافة عداد يعطي عدد الجرعات المتبقية.

يتطلب هذا الجهاز جهدا تنفسيا أكبر من الديسكهيلر بسبب مقاومته الداخلية الأكبر و هو أكثر حساسية للرطوبة إذا لم يتم إغلاقه بإحكام سريعا بعد كل استخدام.

• **How to use a Turbuhaler®:**

- Unscrew the cap and take it off. Hold the inhaler upright
- Twist the coloured grip of your Turbuhaler® as far as it will go. Then twist it all the way back. You have done it right when you hear a "click"
- Breathe out away from the device
- Put the mouthpiece between your teeth, and close your lips around it. Breathe in forcefully and deeply through your mouth
- Remove the Turbuhaler® from your mouth before breathing out
- Always check the number in the side counter window under the mouthpiece to see how many doses are left. For the Turbuhalers® that do not have a dose counter window, check the window for a red mark, which means your medication is running out. When finished, replace the cap.



Nebulizers

تحرر المرذاذات حجوما ضخمة نسبيا من المحاليل الدوائية و المعلقات و تستخدم عادة للأدوية التي لا يمكن صياغتها بشكل ملائم بشكل MDIs or DPIs
أو عندما تكون الجرعة العلاجية كبيرة جدا و تمتاز المرذاذات عن سابقاتها بأن الدواء يمكن أن يستنشق من خلال حركات التنفس الطبيعية من خلال قطعة فموية أو قناع وجهي و هي مناسبة للأطفال و كبار السن.

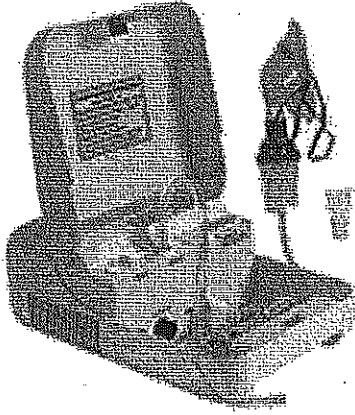
هناك نوعان من المرذاذات:

Jet nebulizer

و تستخدم الغاز المضغوط (أكسجين أو هواء مضغوط) من أسطوانة غاز مضغوط أو خط هواء في المستشفى أو ضاغط كهربائي لتحويل السائل (محلول مائي) إلى رذاذ.
تعمل المرذاذات بشكل مستمر و لأن الزفير يستمر حوالي ثلث زمن التنفس لذلك فإن قسما كبيرا من الرذاذ المتشكل لا يتم استنشاقه و إنما يتحرر إلى البيئة المحيطة.
إن سرعة تدفق الغاز هي المحدد الرئيسي لحجم قطيرات الرذاذ فعلى سبيل المثال ينخفض القطر الفيزيائي للقطيرات إلى النصف عندما يتغير التدفق من 4 إلى 8 لتر/دقيقة.

المرذاذ ذي الأمواج فوق الصوتية:

و تأتي الطاقة اللازمة لإرذاذ السوائل من مولد للأمواج فوق الصوتية ذي تردد عالي.



صياغة السوائل المعدة للإرذاذ:

يستخدم الماء لصياغة هذه السوائل كما يمكن أن تستخدم بعض المحلات المساعدة مثل الايتانول – البروبيلين غليكول- و بعض العوامل الفعالة سطحيا من أجل الصيغ المعلقة و يمكن إضافة بعض مضادات الأكسدة و المواد الحافظة. و عادة ما تحضر هذه السوائل بشكل جرعات وحيدة معادلة للتوتر (1-2.5 مل) بدون مواد حافظة.



جامعة إيبل الخاصة

كلية الصيدلة

سنة ثالثة



د. وسيم عبد الواحد

السعر (٢٢)

الأشكال الصيدلانية الحديثة 2

Novel drug delivery systems 2

الغرسات

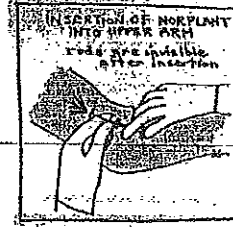
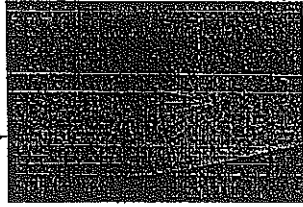
Implants

منتجات عقيمة صلبة تصنع بعمليات الضغط أو الانصهار تتألف عادة من الدواء و السواغات التي تضبط معدل التحرر و إطلاق الدواء و المراد منها الغرس تحت الجلد بهدف تأمين تحرر مستمر للدواء خلال فترة زمنية مطولة. و غالبا ما تستعمل هذه الغرسات من أجل إيلاء الهرمونات الفعالة حيث تزرع تحت الجلد (عادة الفخذ أو البطن) بواسطة محقنة خاصة أو شق جراحي و إن غرسها يؤمن للمريض تأثير طويل الأمد لأشهر عديدة و يجنب الحاجة للحقن المتكررة أو المعالجة الهرمونية الفموية.

غرسة الليفونورجيسريل

يتألف نظام النوربلانت من الليفونورجيسريل المقحمة في مادة بوليميرية طولها حوالي 34 ملم و تغرس عادة ستة كبسولات تحت الأدمة خلال الأسبوع الأول من بدء الحيض في الجزء الداخلي من الذراع العلوية على شكل مروحة و قد صمم نظام إيتاء الدواء هذا ليستمّر 5 سنوات.

أظهر نظام النوربلانت بأنه مانع حمل ممتاز مع تقليل معدل الحمل بشكل مميز بالمقارنة مع اللوالب النحاسية.



Norplant

Advantages

- طريقة فعالة جدا
- تخفف الدورة الشهرية
- تخفف من آلام الدورة الشهرية
- يمكن إيقاف تأثيرها بسرعة و في أي وقت
- تعطي تأثيرا لخمس سنوات
- لا تحتاج المريضة إلى تذكر الجرعة اليومية من مانعات الحمل الفموية

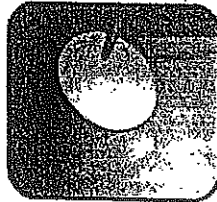
• Disadvantages

- مكلفة (حوالي 500 دولار)
- لاتقي ضد الأمراض المنقولة جنسيا
- يمكن أن تسبب نزفا غير منتظم
- يجب إزالتها من قبل طبيب
- يمكن حدوث انتانات في اليد
- في بعض الحالات تكون صعبة الازالة
- لا تستطيع بعض النساء استخدامها

غرسة رقاقة الجلياديل

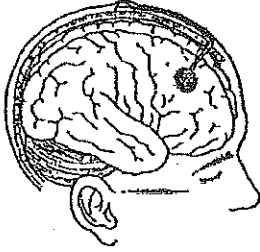
رقاقة الجلياديل هي رقاقة عقيمة بيضاء داكنة إلى صفراء شاحبة قطرها حوالي 1.45 سم و سماكتها 1 ملم تحوي كل رقاقة 192.3 ملغ من البوليمر المشترك عديد الانهريد المتخرب حيوبا بولي فيبروسان و 7.7 ملغ من الكارموستين.

يتألف البولي فيبروسان من عديد (مضاعف (بارا- كار بوكسي فينوكسي) بروبان : حمض السبياسيك) في 80:20 نسبة مولية و يستعمل لضبط الإيتاء الموضعي للكارموستين و الذي يتوزع بشكل متجانس ضمن قالب البوليمير.



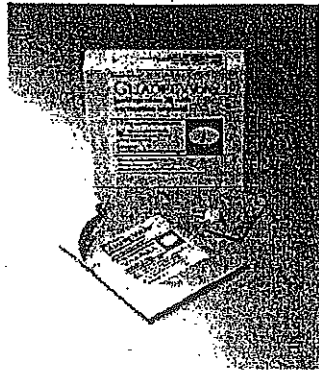
يُصمم الجلياديل لإيتاء الكارموستين بشكل مباشر إلى التجويف الجراحي المخلوق عندما يتم قطع ورم دماغي مع عدة رقاقات يجري استعمالها تبعا للجرعة المرغوبة. عندما تتعرض الرقاقة إلى بيئة مائية في التجويف المقطعي تتم حلزمة الروابط الانهيدريدية في البوليمير المشترك مطلقة الكارموستين و كاربوكسي فينوكسي بروبان و حمض السيباسيك ينطلق الدواء الفعال من الرقاقة و ينتشر في النسيج الدماغي المحيط منتجا تأثيرا مضادا للورم.

في ثلاثة اسابيع يتذكر أكثر من 70 % من البوليمير المشترك و ينطرح الكاربوكسي فينوكسي بروبان عن طريق الكلية و يستقلب حمض السيباسيك في الكبد و ينتهي بشكل ثنائي أكسيد الكربون.



تحتوي كل رقاقة 7.7 ملغ من الكارموستين و عندما تستعمل ثمانية رقاقات (الجرعة الموصى بها) يحدث إيتاء لجرعة قدرها 61.6 ملغ.

تقدم الرقاقات في علبة ذات جرعة وجيدة للمعالجة تحتوي ثمانية رقاقات مغلفة بشكل فردي.

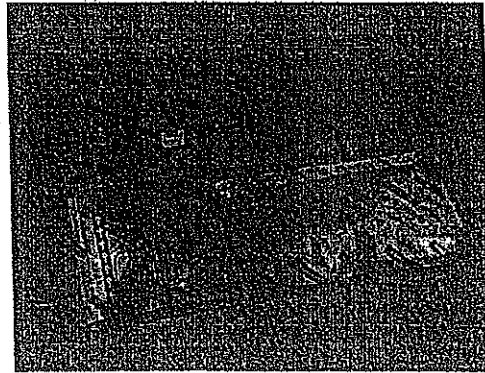


غرسة زولاديكس

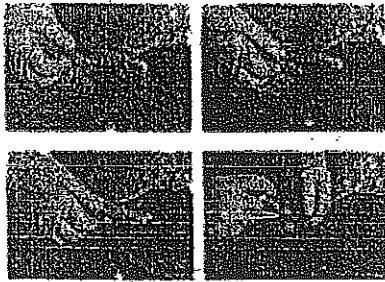
Zoladex implant

هي غرسة أسيتات الجوسيرلين و هي عبارة عن منتج عقيم ذي تدرك بيولوجي يحوي أسيتات الجوسيرلين يكافئ 3.6 ملغ من الدواء مصمم للحقن تحت الجلد مع إطلاق مستمر لأكثر من 28 يوما.

تتبعثر أسيتات الجوسيرلين في قالب من بوليمر مشترك من حمض اللاكتيك حمض الغليكوليك و هي عبارة عن أسطوانة عقيمة بلون أبيض إلى كريمي قطرها 1 ملم جرى تحميلها مسبقا بمحقن خاص وحيد الاستعمال و يتم تعبئة الوحدة في جبية صفيحية من رقائق الألمنيوم المختومة و المقاومة للضوء و للرطوبة و تحوي كبسولة مجففة.



يوصف الزولاديكس لعدة اضطرابات تتضمن المعالجة الملطفة
لسرطان البروستات المتقدم و سرطان الثدي المتقدم.
يعطى المنتوج تحت الجلد في الجدار البطني العلوي.
و يتوفر الزولاديكس أيضا بشكل زولاديكس 3 أشهر و قد
صمم للإعطاء كل 3 شهور.



المضخات المغروسة (Medtronic) DAD



هو جهاز غرس صغير معقد لإبقاء الدواء يمكن
برمجته من خارج الجسم يتألف من بيت من
التيتانيوم يجري مستودعا حجمه 20 سم³
يمكن إعادة تعينته و شريحة ضبط إلكترونية
و بطارية و مضخة تعطي السرعة المبرمجة
و هي تغرس و تأخذ طريقها إلى مقر إعطائها
بواسطة قنطرة موصولة بها.
يجري إعادة تعبئة المستودع أو تفريغه بالغرز
بطريق الجلد بمحقنة مركب عليها إبرة لتحت
الجلد و التي تغرز من خلال حاجز يخلق
ذاتيا.
تمتلك الوحدة أداة إنذار بطارية منخفضة و أداة
إنذار مستودع منخفض الحجم. توثق الوحدة
الدواء بمعدل من 0.025 إلى 0.9 مل/ساعة
و يمكن إعادة برمجة الوحدة عن طريق
وصلة مقياس عن بعد تشبه موجة الراديو و
يمكن غرس الوحدة أثناء إجراء الجراحة
لمريض.

مضخة الفلوروكربون الدافعة

إن الأنفوسيد هي مضخة بمعدل ثابت لا تحتاج طاقة خارجية تتألف من قرص من التيتانيوم المجوف والمقسم إلى حجرتين بقطعتين من التيتانيوم حرتي الحركة. يكون محلول الدواء محتوي في الحجيرة المفصولة عن سائل الفلوروكربون الذي يبدي ضغط بخار أعلى من الضغط الجوي في درجة حرارة الجسم. يجري ملء حجيرة الدواء بحقن الدواء داخل الجلد و حاجز من التفلون و المطاط السيلكوني ذو الاغلاق الذاتي. يوسع هذا الضغط الذي يسببه السائل المحقون حجيرة السائل و يضغط حجيرة الفلوروكربون عندئذ و طالما أن الفلوروكربون يتبخز و يضغط على حجيرة السائل يدفع محلول الدواء عبر دقبة صغير

إن معدل الانسياب في العادة من 1 إلى 5 مل/اليوم و سرعة إيتاء الدواء الواقعية يمكن أن تبدل بتبديل تركيز الدواء الموضوع في الجهاز. إن الهيبارين و الأنسولين من الأدوية التي يتم إيتاؤها بواسطة هذه المضخة.

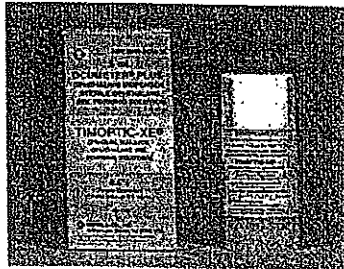
يجب أن يتجنب المرضى الذين يستعملون مضخة الأنفوسيد الحمامات الساخنة الطويلة و التعرض المباشر الطويل للشمس و رياضات الاحتكاك العنيفة مثل كرة القدم و الغوص العميق في البحار فمثل هذه النشاطات قد تبدل الضغط داخل الوحدة مؤدية إلى تبدل في معدل إيتاء الدواء.

الأشكال الصيدلانية العينية Ophthalmic dosage forms

واحدة من أهم المشاكل المرتبطة باستخدام المحاليل العينية هي إفراز السائل الدمعي و غسل و إزالة الدواء سريعاً من سطح العين حيث يمكن خسارة حوالي 80 % من الدواء المطبق على العين بواسطة الدموع بعد 5 دقائق من تطبيق المحلول العيني. يمكن الحصول على تأثير علاجي مطول باستخدام صيغ تزيد زمن التماس بين الدواء و سطح العين و يمكن تحقيق هذا الأمر باستخدام سوافات ترفع لزوجة المحاليل أو باستخدام المعلقات التي ينحل فيها الدواء ببطء أو باستخدام المراهم العينية أو باستخدام الغروسات العينية.

الهلامات العينية

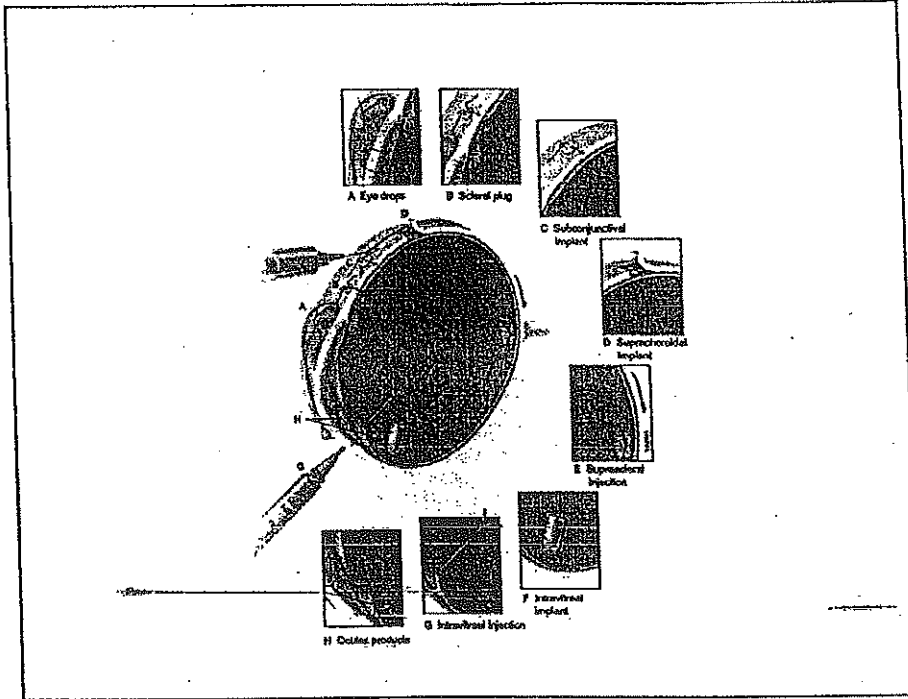
تحتوي هلامة بيلوبين على بوليمير الكاربوبول 940 كعامل رافع للزوجة و البيلوكاربين كما تحتوي هلامة تيموبتيك على التيمولول مالبات و صمغ الجلان و الذي يشكل هلامة بعد تماسه للفيلم الدمعي على سطح الملتحمة.



الغروسات العينية Ocular Implants

تمتاز الغروسات العينية بالعديد من الخواص الفريدة ما يميزها عن الطرق التقليدية لاعطاء الدواء العيني منها :
ايصال مستويات ثابتة من المادة الدوائية مباشرة الى موقع التأثير
معدلات تحرر الدواء تبقى دون المستوى السمي .
يتم الوصول الى التركيز الأعلى المطلوب للعلاج دون حدوث تأثيرات سمية جهازية .

- بشكل عام ، يستعمل الغرس تحت الملتحمة subconjunctival لعلاج أمراض الحيز الأمامي anterior-segment
- بينما تطبق طرق الغرس ضمن الجوف الزجاجي intravitreal أو فوق المشيمية suprachoroidal لعلاج أمراض الحيز الخلفي للعين
- في حين يمكن استخدام الغروسات ضمن الصلبة لعلاج كلا الأمرين
- يتم ادخال الغروسات تحت الملتحمة عبر شق صغير في الملتحمة حيث توضع بتماس مع الصلبة
- الأجهزة ضمن الصلبة توضع في جيب صلبوي صغير

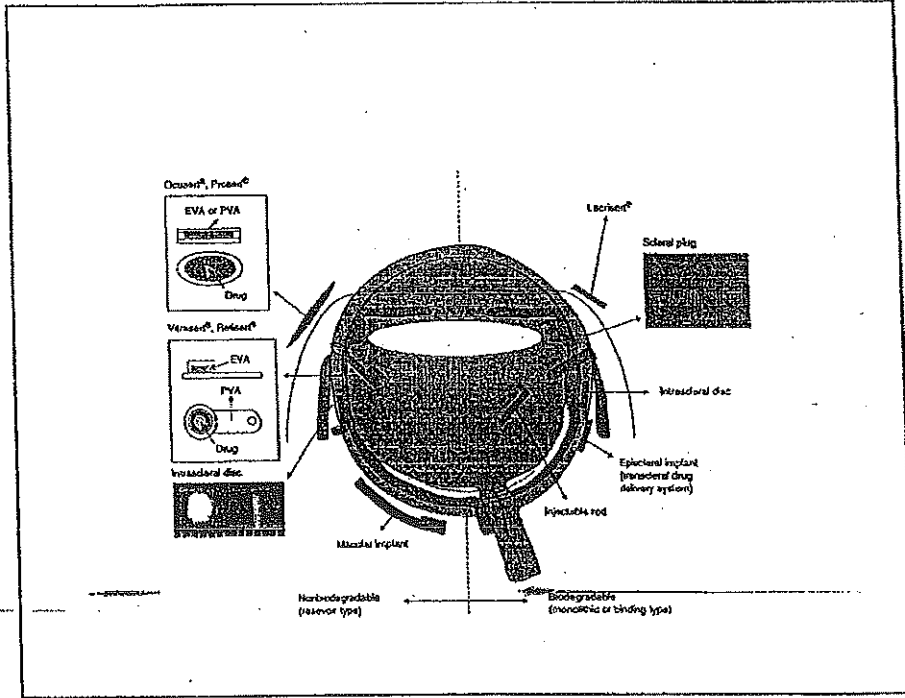


تصنف أنظمة الأجهزة البولييميرية المعدة للتحرير المديد أو المضبوط إلى
أنظمة متخربة حيويًا و أنظمة غير متخربة

الأنظمة غير المتخربة لها ميزة التحرر الثابت المضبوط controlled
للدواء لفترات طويلة من الزمن (سنوات) مع وجود عائق الإزالة أو
الاستبدال عند نفاذ الدواء .

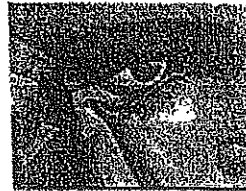
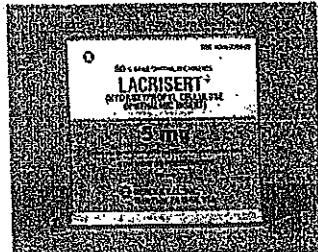
الغروسات المتخربة حيويًا لها ميزة إمكانية الإعطاء بأشكال عديدة والتي
تكون قابلة للحقن كإجراء مكثبي (خارج المشفى) as an office
procedure

وهي لا تحتاج إزالة كما أنها تزيد العمر النصفى للدواء



اللاكريسيت

هي عصي منحلّة بالماء مصنوعة من الهيدروكسي بروبيل سيللوز و توضع داخل الجفن السفلي مرة في اليوم لعلاج جفاف العين حيث تتلين هذه الغروسات في العين و تتحل ببطء رافعة من لزوجة الفيلم الدمعي و مطيلة من زمن تفككه او زواله و هي تمتاز عن الدموع الصناعية بعدم احتوائها على المواد الحافظة التي يمكن أن تهيج العين و بتطبيقها مرة واحدة في اليوم. و لكنها يمكن ان تسبب تشويش مؤقت للرؤية لذلك يجب الحذر عند استعمالها من القيادة او استعمال الآلات



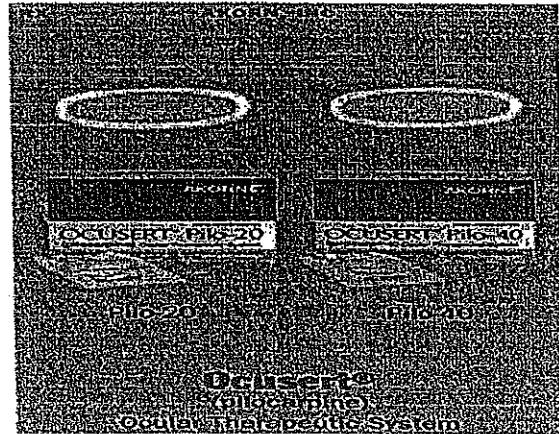
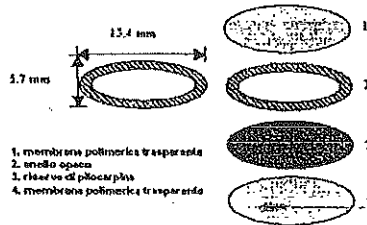
Step 5.

غروسات البيلوكاربين

تتألف هذه الغروسات من مستودع ذو أغشية لضبط التحرر و تستخدم لعلاج الزرق.

يوضع البيلوكاربين بين غشائين من أسيتات الإثيلين فينيل كما يحوي على حمض الالجبينيك كحامل للبيلوكاربين.

تكون هذه الغروسات بشكل قطعة صغيرة شفافة ذات حواف حادة بيضاء اللون مصنوعة من بوليمير أسيتات الإثيلين فينيل المشبع بثنائي أكسيد التيتانيوم لتسهيل رؤيتها من المريض.



- توضع هذه الغروسات داخل الجفن السفلي حيث تعوم مع السائل الدمعي و ينتشر البيلوكاربين من الجهاز و يعطي تأثيره الدوائي. حيث يخترق السائل الدمعي الغشاء المسامي الدقيق مذيبا البيلوكاربين و تكون سرعة البيلوكاربين ضمن المجال 20 إلى 40 ميكروغرام/ساعة لمدة 4 إلى 7 أيام.
- من أهم ميزات هذه الغروسات: مطاوعة المريض حيث لا يضطر لتطبيق القطورات لعدة مرات في اليوم و عدم تشويش الرؤية أو الإزعاج كما هو الحال عند تطبيق القطورات العينية.

غروس الفيتاسيرت

و هو نظام يحرر الغانسيكلوفير داخل العين في المرضى المصابين بالتهاب الشبكية الفيروسي و يحتوي الغروس على الغانسيكلوفير المحمل على بوليمير الذي يحرر الدواء ببطء خلال 5 إلى 8 أشهر و يوضع الغروس جراحيا ضمن القسم الخلفي من العين ضمن الخلط الزجاجي مؤديا إلى تحرر الدواء ببطء نحو مكان الالتهاب. يتم الزرع خلال أقل من ساعة تحت تأثير التخدير الموضعي.

تقنية الخلايا المحفوظة

ENCAPSULATED CELL TECHNOLOGY

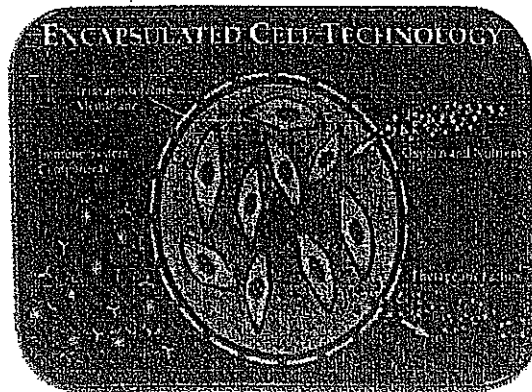
وصف التقنية

طورت تقنية الخلايا المحفوظة لعلاج أمراض العين والجهاز العصبي المركزي تتألف غروسات ال ECT من خلايا حية محفظت ضمن غشاء بوليميري نصف نفوذ وقالب داعمه وقد عدلت هذه الخلايا وراثيا لتنتج مواد علاجية معينة وتستهدف حالة أو مرض معين .

حالما تخرس جراحيا في العين سيكون للغشاء البوليميري نصف النفوذ وظيفتين :

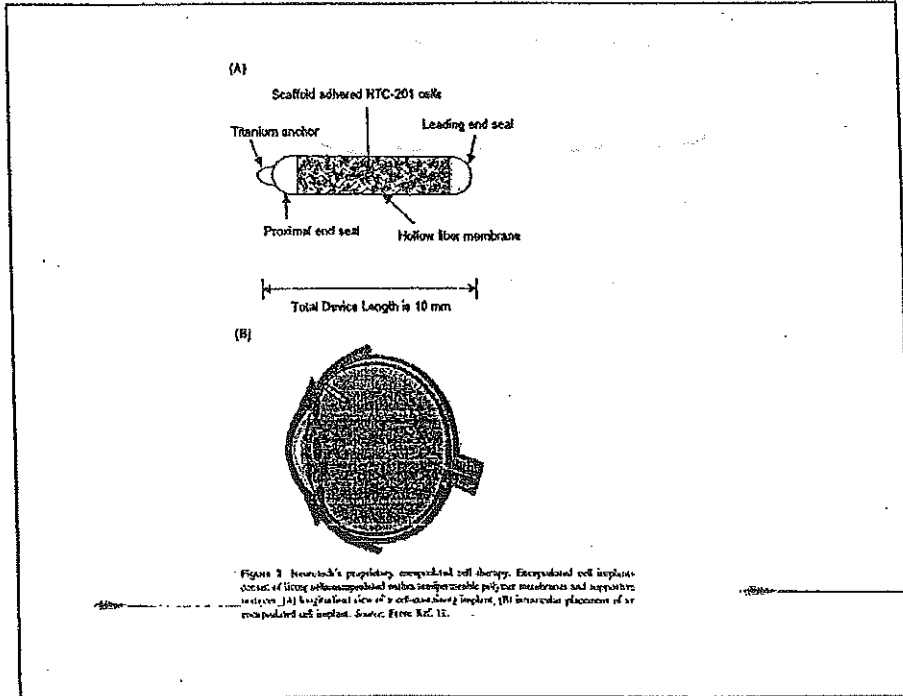
يسمح بمرور المركب الدوائي نحو الخارج

يحمي الخلايا المحفوظة من أن يتم رفضها من قبل الجهاز المناعي للمريض كما يسمح بمرور الأكسجين والمواد الغذائية الى الخلايا



خلافا للمعالجة الجينية ، هذه التقنية لا تغير التعبير الجيني للمضيف
 المغروسات توضع جراحيا في التجويف الزجاجي للعين كإجراء خارج
 المشفى يستغرق 15 - 20 دقيقة
 يتم خياطة المغروسات بطريقة تسمح بإزالتها عند الضرورة مما يعطي
 مستوى اضافي من الأمان .
 تحمل المغروسة في احدى نهاياتها حلقة مصنوعة من خيوط جراحية
 لتثبيتها على الطبقة الصلبة داخل العين .
 المنتج الحالي يبلغ طوله حوالي 6 mm تقريبا بطول حبة الأرز .
 الخلايا تنتج بشكل مستمر بروتينات علاجية تنتشر خارج المغروسة الى
 الموقع المستهدف
 التقنية تمكن من اوصول العوامل العلاجية بشكل مضبوط ومستمر مباشرة
 الى الشبكية مجتازة الحاجز الدموي الشبكي .
 وقد سمح بتطبيق تقنية ال في أنماط رئيسية من الأمراض العينية مثل
 ضمور الشبكية ، التهابات العينية

501: مستحضر يتألف من خلايا بشرية محفظة عدلت وراثيا لتقوم باستمرار
 بإيصال جرعة منخفضة ، آمنة وعلاجية من (CNTF)
 ciliary neurotrophic factor وهي عوامل نمو قادرة على إنقاذ
 المستقبلات الضوئية الشبكية التي توشك على الموت وتحميها من الضمور .
 إذا ECT تُعطى بديل عن وسائل الاعطاء التقليدية وتكون ذات أهمية خاصة
 للأسباب التالية :
 تسمح لأي عامل علاجي بأن يتم انشاؤه ضمن الخلايا ولذلك تملك مجال تطبيق
 واسع
 بالنسبة للبروتينات التي توجه مباشرة الى العين ، وجود الحاجز الدموي الشبكي
 وصغر الجرعة المطلوبة يقلل احتمالية السمية الجهازية المترافقة مع البروتين
 الكيسولة الحاوية على الخلايا قابلة للإزالة



الليبوزومات الحساسة للحرارة Thermal-Sensitive Liposomes

الليبوزومات عبارة عن أجسام كروية ليبيدية ميكروية تستخدم موضعياً أو جهازياً لتوصيل الدواء إلى عضو معين أو للحصول على تأثير مطول للدواء.

محافظة الدواء ضمن الليبوزوم يمكن أن
ينقص السمية

يؤمن انحلالية في البلازما

يعزز النفوذية عبر الحواجز النسيجية

بعض التطبيقات المتعلقة بالسرطان والأمراض الانتانية وصلت
لمرحلة التطبيق السريري بينما ما تبقى ما يزال في المرحلة I-
III من الدراسات السريرية البشرية.

Laser-targeted delivery

طورت طريقة لاستهداف وإيصال الدواء موضعيا في العين بواسطة
الآلة معتمدة على الضوء

الطريقة سميت (LTD) laser-targeted delivery الإيصال
المستهدف بالليزر

تتألف من دواء محفظ ضمن ليبوزومات حساسة للحرارة يتم حقنها
ورديا وتوصل محتواها إلى الموقع المطلوب وتحرره هناك
بتدفئة النسيج المستهدف بذبذبات من أشعة الليزر توجه من خلال
بؤبؤ العين

درجة الحرارة المطلوبة 41 درجة (105.8 F) والتي تجعل
الليبوزوم يحرر محتواه في الدم خلال أقل من 0.1 ثانية .

كميزة لهذه التقنية أن الدواء يحبس ضمن الليبوزوم مما يقلل تعرض الأعضاء
غير المستهدفة له

إضافة لذلك الأدوية التي لها نصف عمر قصير في البلازما مثل

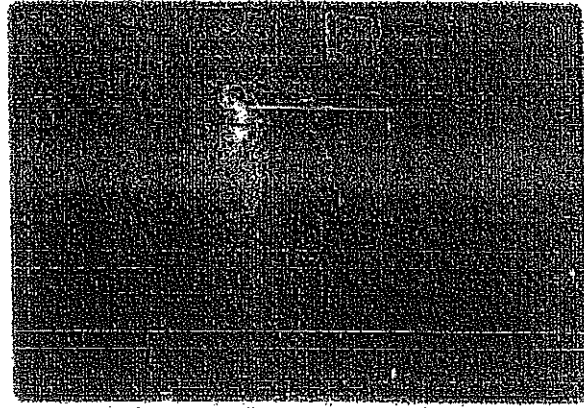
(anti-angiogenic factors, neuroprotective agents, anti-inflammatory compounds, etc.)

يتم حبسها عن مكونات الدم وتستطيع أن تصل إلى الهدف بشكلها الأصلي .
الطرق الحالية لإيصال الدواء إلى الشبكية والطبقة المشيمية العين تعتمد على
الإعطاء الموضعي في الجوف الزجاجي وجهازيا .

أول طريق يعاق بالنفوذية المنخفضة نسبيا الثاني بالطريقة العدائية للإعطاء
والأخير بتعريض كل الجسم للدواء

لذلك تعتبر طريقة إعادة إيصال العوامل العلاجية والتشخيصية إلى العين .

Laser targeted delivery



الاشكال الصيدلية الحقنية:

الأنظمة ذاتية الحقن:

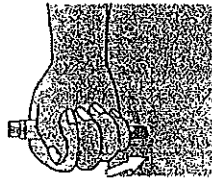
EpiPen – EpiPen Jr

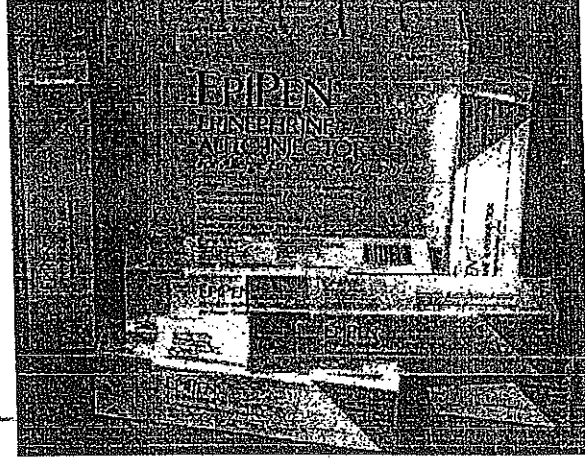
و هي حاقنات آلية تحري 2 مل من محلول الادرينالين للحقن العضلي في الحالات الاسعافية الطارئة

يحرر كل حاقن 0.3 مل من محلول الادرينالين 1:1000 الحجم المتبقي 1.7 مل يبقى في الحاقن بعد الاستخدام و لا تستخدم.

كل 0.3 مل من المحلول تحري 0.3 ملغ من الادرينالين، 1.8 ملغ من كلوريد الصوديوم، 0.5 ملغ من ميتايسلفيت الصوديوم، و حمض كلور الماء لضبط الـ pH بين 2.2 إلى 5 و ماء معد للحقن.

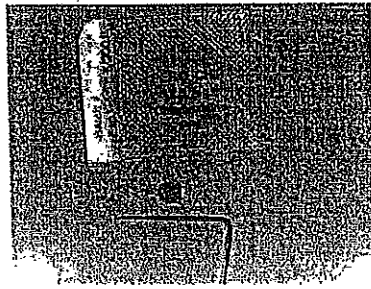
يستخدم هذا النظام كمعالجة دامة لتفاعلات الحساسية و ليست بديلا للعلاج في المستشفى. يتخرب الادرينالين سريعا بالتعرض للاكسجين أو الضوء و يتغير لونه لذلك يتوجب فحص الحاقن مباشرة قبل الاستخدام و يجب استبداله عند ملاحظة أي تغير باللون.





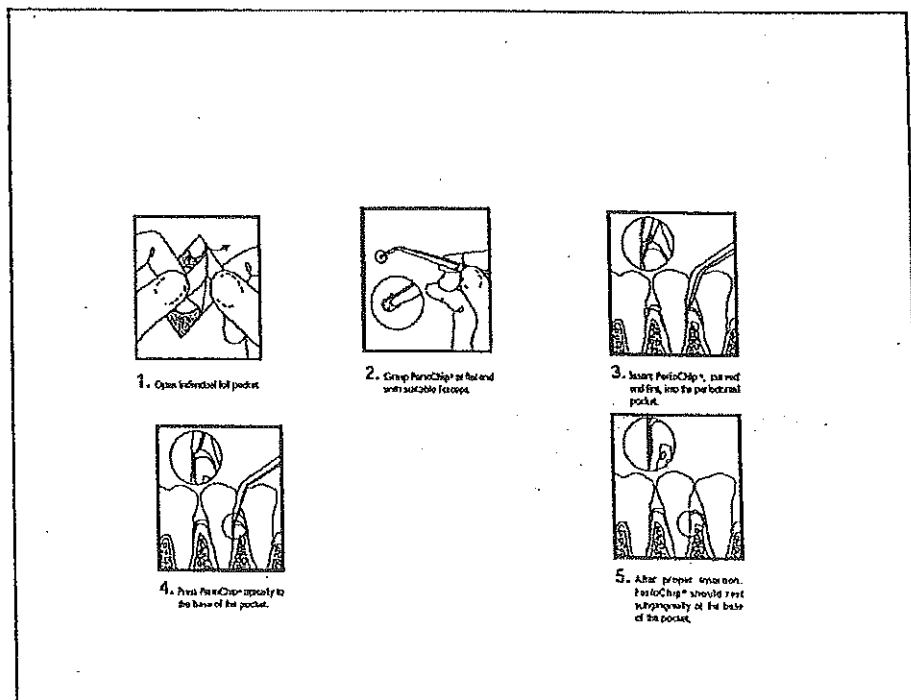
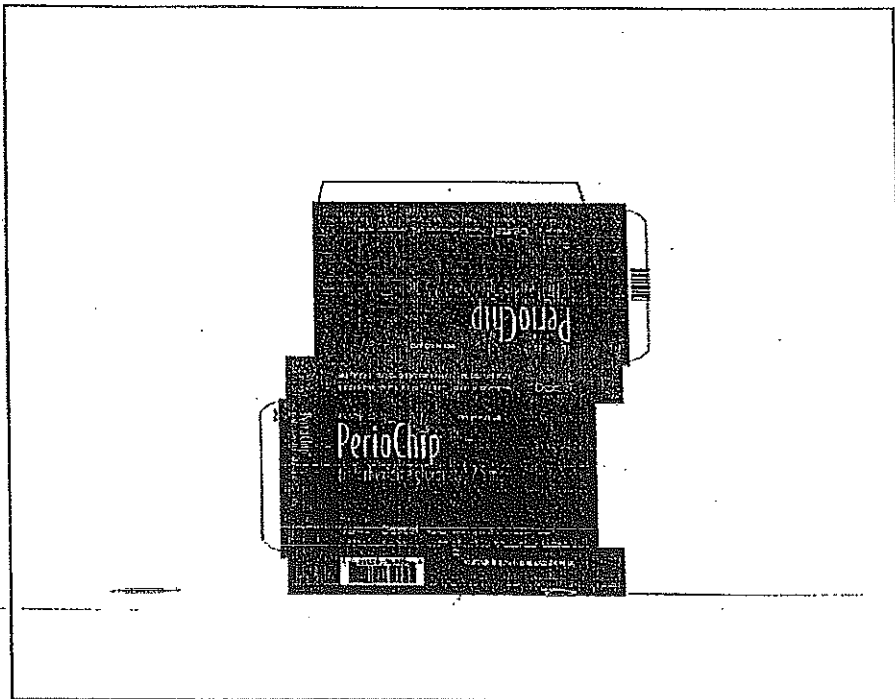
العلاجات السنية

PerioChip



هي رقاقات صغيرة بنية برتقالية اللون مستطيلة الشكل مدورة من أحد أطرافها معدة للحشر ضمن الجيوب اللثوية.

تزن كل رقاقة حوالي 7.4 ملغ و تحوي 2.5 ملغ من غلوكونات الكلور هكسيداتين ضمن قالب متخرب حيويًا من الجيلتين المتصالب بالغلوتار ألدهيد و هي تستخدم لعلاج انتانات اللثة.



chewing gum

هي تقنية متوفرة تجارياً لتخفيف الألم- التدخين - مرض السفر-
الوقاية من تسوس الأسنان-وتخفيف حدة جفاف الفم.

مزايا chewing gum: تملك هذه التقنية العديد من المزايا .

- 1- تستخدم في علاج أمراض الفم .
- 2- الاحتفاظ بالعلكة الدوائية في تجويف الفم لفترات طويلة إذ يمتص الدواء بسهولة عبر الغشاء المخاطي للفم
- 3- ويمكن مضغ العلكة توفيراً للوقت.
- 4- يمكن ان تصاغ العلكة لتوصيل الادوية الى القناة الهضمية وذلك لتوفير أقل تهيج في المعدة.

هناك عدة عوامل تؤثر على تحرير الدواء من chewing

: gum

- 1- الخصائص الفيزيائية للدواء مثل pka
- 2- خصائص المنتج
- 3- عملية المضغ (وقت المضغ-مدة المضغ)

المكونات الرئيسية:

نواة تتألف من المكونات التالية:

Component	concentration (%)
Drug	Max. approximately 50
Gum base	20-40
Softeners	0-10
Flavoring agents	1-5
Coloring agents	<1

علكة النيكوتين

توجد علكة للمضغ حاوية على النيكوتين تحرر النيكوتين ضمن التجويف الفموي و يحدث امتصاصه من مخاطية الفم و هذه الطريقة العلاجية تستخدم كإستراتيجية مساعدة لإيقاف التدخين



جامعة إيبلا الخاصة

كلية الصيدلة

سنة ثالثة

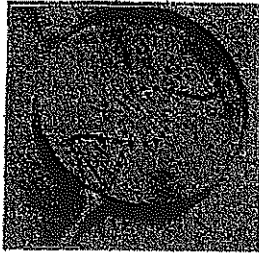


السعر (١٦)

منتجات التقنية الحيوية Products of Biotechnology

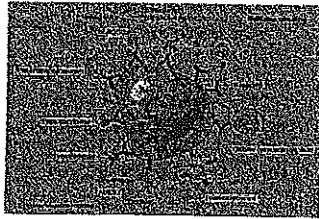


التقانة الحيوية هي استخدام الكائنات الحية الدقيقة لاكتشاف
أهداف مرضية بيولوجية جديدة و لإنتاج منتجات مفيدة
صيدلانيا تسمى منتجات بيولوجية لأن تركيبها مشابه
لمركبات موجودة بشكل طبيعي في الجسم البشري.
من الأمثلة على المنتجات البيولوجية نذكر: عوامل النمو-
عوامل التخثر- الهرمونات- الانترفيرونات- الأجسام المضادة
وحيدة النسيلة- اللقاحات.



كما استخدمت التقانات الحيوية في مجالات أخرى كالصناعة و الزراعة ففي الصناعة استخدمت الكائنات الدقيقة المتواجدة بشكل طبيعي لاستهلاك المواد الضارة للبيئة مثل الفحوم الهيدروجينية و الزئبق و حمض الكبريت.

يوجد حاليا أكثر من 100 مرض بشري يعالج باستخدام منتجات التقنية الحيوية. و إن منتجات التقنية الحيوية هي بشكل رئيسي بروتينات تم التعرف عليها في الجسم البشري لتأثيرها المفيد أو المؤذي و من ثم تم تصنيعها خارج الجسم لتستخدم لاحقا كمواد علاجية لعلاج أمراض محددة.



توجد ثلاث تقنيات رئيسية مستخدمة هي:

- 1- Recombinant DNA.
- 2- Mabs.
- 3- Polymerase chain reactions.

تقنية الدنا المأشوب:
r-DNA Technology

و تستخدم لإنتاج أكثر من 60 منتجاً بيولوجياً مسوقاً عالمياً (حوالي 40 % من المنتجات الموجودة في الأسواق حالياً). يعتمد المبدأ على تصنيع بروتينات بشرية في كائن حي غير بشري ناتج عن الهندسة الوراثية. تتضمن خمس مراحل: التعرف على البروتين- عزل المورثة المسؤولة عن تصنيعه- إدخال المورثة ضمن خلايا حية- التعبير عن البروتينات- الإنتاج الصناعي- ضمان جودة المنتجات.

تتضمن الخطوة الأولى إيجاد بروتين مسؤول عن بعض التأثيرات البيولوجية العلاجية في الجسم البشري و يتوجب عزل هذا البروتين من وسطه الطبيعي (خلايا أو المصل أو السوائل الفيزيولوجية البشرية). يتم تحديد بنية البروتين ووظائفه.

الخطوة الثانية: تتضمن عزل المورثة المسؤولة عن اصطناع البروتين.

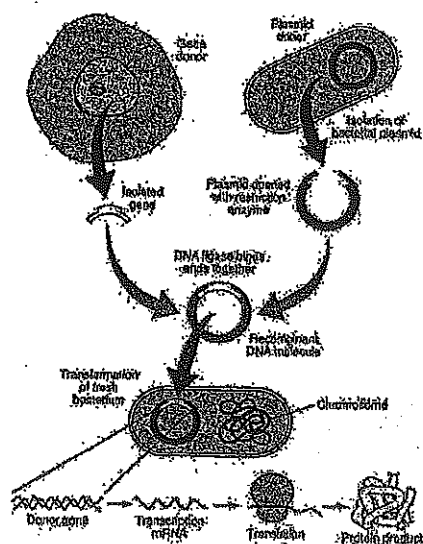
الخطوة الثالثة: إدخال المورثة ضمن خلايا حية و اصطناع البروتينات.

الخطوة الرابعة: الإنتاج الصناعي.

الخطوة الخامسة: ضمان جودة المنتجات النهائية.

Table 1 Recombinant DNA technology

Step 1	Protein work-up: Protein identification Protein isolation Biological property description Protein structure work-up – amino acid sequencing and mapping, glycosylation, disulfide bridging, peptide domains
Step 2	Gene isolation (three alternative methods): Nucleic acid triplet sequencing for amino acid sequence mRNA isolation, with reverse transcriptase and complementary DNA DNA probes from genetic library
Step 3	Cloning and expression: Gene (human) insertion into bacterial plasmids Plasmid incorporation into host cells Host cell production of proteins Master working cell bank created
Step 4	Manufacturing scale-up: Inoculum stage Fermentation or cell culture stage Protein purification stage Formulation stage
Step 5	Quality assurance: Genetic testing Bulk product testing Process validation Final product testing



من خلال تقنية الدنا المأشوب يمكن للعالم أن يستخدم خلايا غير بشرية مثل سلالة خاصة من الأيثيرشيا كولي لصنع بروتينات مطابقة لبروتينات تنتج في الخلايا البشرية. مكنت هذه العملية العلماء من إنتاج جزيئات موجودة بشكل طبيعي في الجسم البشري بكميات كبيرة و كان في السابق من الصعب الحصول عليها من مصادر بشرية، على سبيل المثال كانت هناك حاجة إلى 50 جثة من الغدة النخامية لعلاج عوز هرمون النمو عند طفل واحد لمدة سنة واحدة حتى أصبح إنتاج هرمون النمو بطريقة الدنا متوافرا من خلال التقنية الجديدة كما أن الهرمون المنتج أقل عرضة للتلوث الحيوي.

إنتاج الأضداد وحيدة النسيلة:

الأضداد وحيدة النسيلة هي بروتينات معقدة تملك تركيبا أساسيا موحدا يشمل أربع تحت وحدات تقسم إلى سلسلتين ثقيلتين و سلسلتين خفيفتين مرتبطة مع بعضها البعض بواسطة جسور ثنائية الكبريت بحيث تأخذ شكل الحرف Y

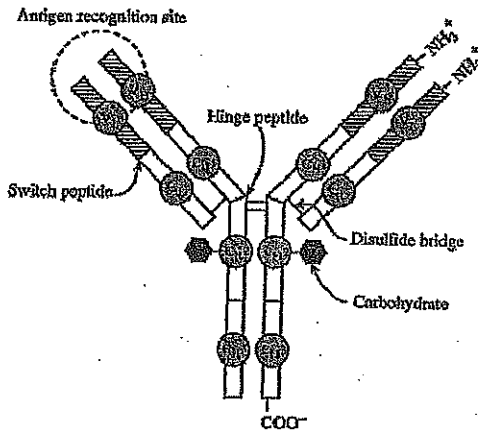
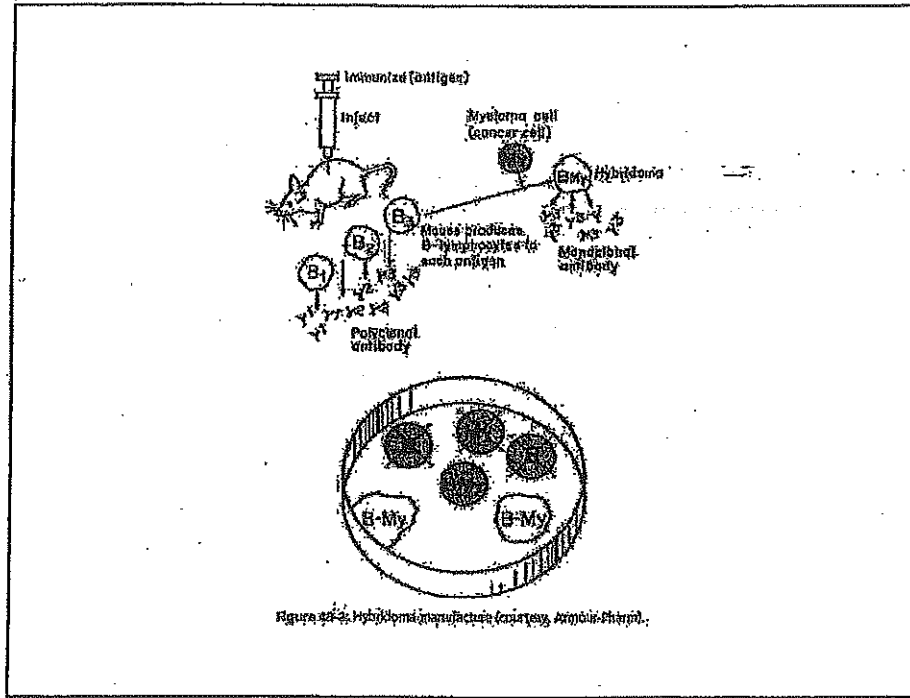


Fig 1 Diagram of an monoclonal antibody molecule.
(Adapted from Ref.¹⁹)

النهاية الأولى و هي المنطقة المتغيرة ذات السلاسل الخفيفة ترتبط
بالمستضد المستهدف بينما النهاية الأخرى من الجزيئة هي
المنطقة الثابتة ذات السلاسل الثقيلة تبدأ التفاعل المناعي.
هذه الأضداد وحيدة النسيلة هي بروتينات فائقة النوعية بحيث ان
خلايا البلازما في الجسم البشري تنتج أضدادا وحيدة ضد
مستضدات أجنبية.
قديمًا: تم توليد الأضداد في الفئران و تم توجيهها ضد مستضدات
بشرية و تم تصنيع مستحضرات دوائية من هذه الأضداد للهجوم
و التخلص من المستضدات المستهدفة.
و لكن كمية الأضداد المصنعة بالرغم من استخدام أعداد كبيرة من
الفئران كانت صغيرة جدًا.

تم تطوير طريقة باستخدام التقانات البيولوجية لتوليد أعداد
كبيرة من الأضداد هي طريقة التهجين و تقوم على دمج
خلايا سرطانية مع خلايا بلازمية للفأر و الحصول على
خلايا هجينة فارية. تضيف الخلايا السرطانية الأم عدة ميزات
على الخلايا الهجينة أهمها إنتاج عدد كبير من البروتينات و
حياة طويلة مما يجعل من الممكن إنتاج الأجسام المضادة
صناعيًا.



إن مما يحد من استخدام الأجسام المضادة وحيدة النسيلة هو الأصل الحيواني الفأري لهذه الأضداد لأن تناولها عند البشر يؤدي إلى رفض مناعي للجسم ضد البروتينات ذات الأصل الفأري و يولد الجسم البشري أضدادا ضد الأضداد المتناولة مما يؤدي إلى الحمى و القشعريرة و ارتباط أقل للأضداد مع الخلايا الهدف مما يحد من فاعليتها.

للعلاج هذه المشكلة يعمل علماء التقانة الحيوية على استبدال تحت الوحدات الأربعة ذات الأصل الفأري بتحت وحدات بشرية و الاحتفاظ فقط بمواقع التعرف و الارتباط إلى الهدف ذات الأصل الفأري.

تفاعل البوليميراز السلسلي

Polymerase Chain reaction

تقنية هامة أساسية في التقنية الحيوية تفيد في زيادة و تكثير كمية المادة الدوائية (الحمض النووي) انطلاقاً من كمية قليلة. تتضمن العملية فسخ الدنا إلى سلسلتين باستخدام التسخين إلى حرارة حوالي 90 م بحيث يمكن قراءة الشيفرة الوراثية و مضاعفتها.

في الخطوة الثانية يربط التسلسل القائد الطبيعي (المشرع) مع الدنا المستهدف و يبدأ قراءة الكود الوراثي و بالتالي يمكن مضاعفة كلا سلسلتي الدنا. في المرحلة الثالثة يضاف أنزيم ثابت حرارياً من نوع من أنواع البكتيريا و الذي يحفز قراءة الكود الوراثي و إطالة سلسلتي الدنا و بتكرار هذه الخطوات الثلاث تتم مضاعفة المادة الوراثية بحيث أن 20 تكراراً يؤدي إلى مضاعفة الكمية مليون مرة.



pcr.exe

أهم منتجات التقنية الحيوية:

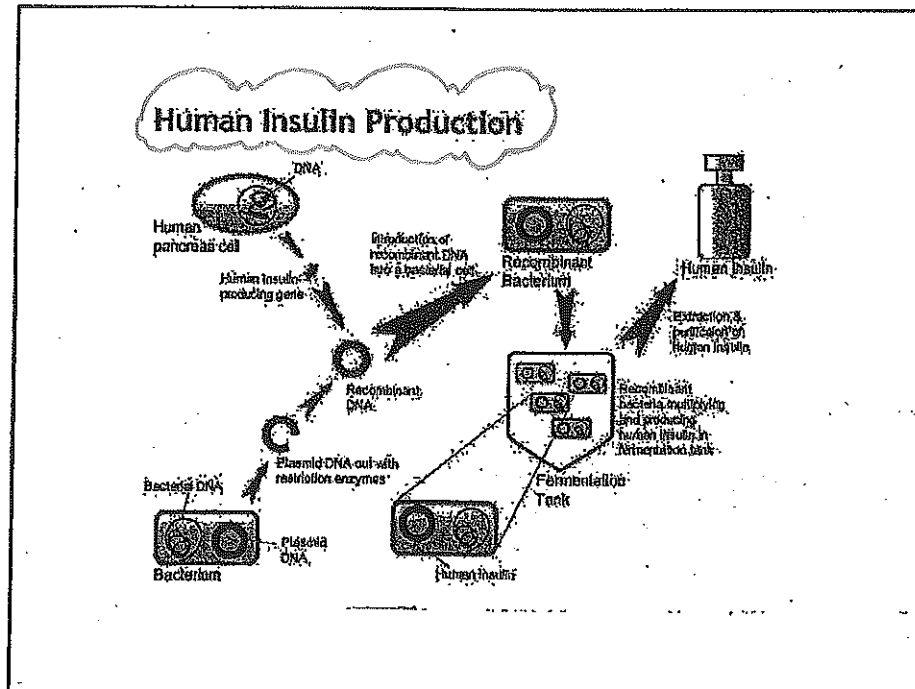
Table 5 Marketed biological products

Types of products	Molecules	Products	Indications	Companies
Hormones	14	32	15	13
Antibodies (Mabs)	19	18	18	21
Enzymes	15	15	16	12
GFs	7	8	12	4
Interferons	10	12	10	8
Blood factors	4	4	4	5
ILs	3	3	4	4
Vaccines	5	6	4	3
Liposomes	5	5	5	5
Tissues and cells	9	19	19	20
Blood products; natural extracts	15	18	21	16
Other	17	17	18	18
Total	123	157	121	63

1- الهرمونات: أو هي أهم منتجات النفاة الحيوية و من أهمها الأنسولين و هرمون النمو سوماتوتروبين.

الأنسولين من أول المنتجات التي تم تصنيعها بالنفاة الحيوية و يوجد الآن 11 نوعا مختلفا متوفرا في الأسواق ذات ترتيب جزئي أو أملاح مختلفة. و توجد 9 مستحضرات لهرمونات النمو في الأسواق كما توجد هرمونات الخصوبة.

For example, human insulin is manufactured by inserting a clone of the gene responsible for its production in the human body into *E. coli* which is then placed in a bioreactor with certain conditions (e.g temperature, oxygen, pH) monitored and adjusted accordingly. The bacteria are allowed to multiply and after a certain period of time, the medium is withdrawn and the insulin extracted or separated by preparative chromatography for example.



2- الأنترفيرونات: تنتج هذه البروتينات بواسطة عدة خلايا في الجسم البشري و تساهم في الدفاع المناعي و الوقاية ضد الأجسام و المواد الغريبة. تمتلك الأنترفيرونات خصائص مفيدة عديدة مثل تنبيه الجهاز المناعي و خصوصا للمفاويات و لها قدرة حالة مباشرة و فعالية مضادة للفيروسات.

لها 3 أنواع ألفا و بيتا و غاما.

تستطب الأنترفيرونات في العديد من الأمراض مثل الاورام السرطانية و الانتانات الفيروسية (التهاب الكبد) و أمراض C المناعة الذاتية.

3- عوامل النمو: و هي بروتينات تفرز من قبل نوع واحد من الخلايا في كل عضو (مثل الأريثروبيوتين في الكلية) و تنبه نوع آخر من الخلايا لتقوم بفعل ما.

على سبيل المثال: من المستحضرات المسوقة:

Filgrastim- Pegfilgrastim

و التي تنبه إنتاج الخلايا الدموية البيضاء و تحد من المضاعفات الانتانية عند مرضى السرطان.

Becaplermin

: هو عامل نمو نسيجي للجلد يستخدم لتسريع شفاء الجروح عند مرضى السكري المصابين بتقرحات.

عوامل التخثر الدموية: عوامل التخثر الدموية الثامن و التاسع و

السابع هي بروتينات تساهم في تخثر الدم الطبيعي و إن نقص أي من هذه العوامل يؤدي إلى اضطرابات نزفية خطيرة و لذلك تستخدم هذه العوامل لعلاج مثل هذه الاضطرابات و تحضر بتقنية الدنا الماشوب.

الاجسام المضادة وحيدة النسيلة:

و تستخدم لعلاج رفض الأعضاء المزروعة -منع تخثر الدم- علاج بعض السرطانات- التهابات القناة الهضمية.

اللقاحات:

تستخدم التقنيات الماشوية لاصطناع اللقاحات و ذلك لخلق أجزاء من الأحياء الدقيقة أو الفيروسات و التي تحتفظ بالفعالية كمنبه مناعي للوقاية ضد الأنواع الممرضة. لقاح التهاب الكبد ب يحضر باستخدام هذه التقنيات.

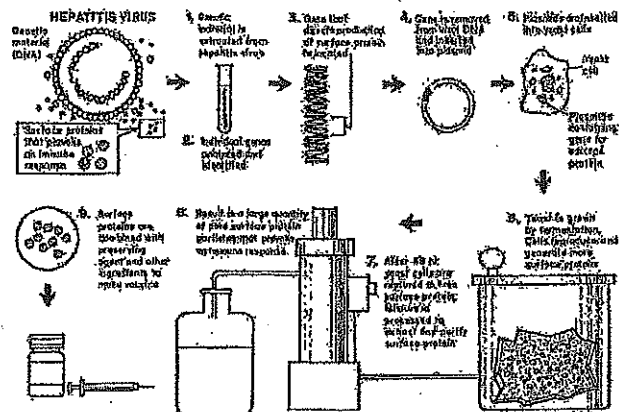


Figure 1. Making a genetically engineered vaccine.

Table 19 Uses for biological products

Organ system	Marketed products and their indications	Products in clinical research
Blood disorders	10 (19)	11
Bone/cartilage disorders	8 (12)	9
Cancer	24 (36)	200
Cardiovascular diseases	12 (20)	48
Endocrine diseases	14 (34)	18
Gastrointestinal diseases	3 (5)	16
Inflammation (especially joints)	10 (23)	57
Infectious diseases	16 (22)	115
Neurologic disorders	2 (5)	27
Respiratory diseases	4 (4)	18
Skin problems	16 (23)	23
Other	3 (6)	35
Total	122 (209)	513 (582)

صياغة منتوجات التقانة الحيوية:

إن العلاج الناجح لحالة مرضية يتطلب إيتاء الدواء بشكله الفعال خلال فترة محدودة من الزمن إلى مكان تأثيره المطلوب و هذا يتطلب تطوير صيغة مناسبة و نظام إيتاء دواء يضمن ثباتية الدواء و تحرير الدواء في مكان تأثيره.

إن هدف الصياغة الناجحة هو التقليل من تخرب البروتين خلال مرحلة التخزين سواء كمادة أولية أو كشكل صيدلي نهائي حيث أن البروتينات ضعيفة الثبات و هي عرضة للتخرب. يجب تحديد الشكل الصيدلي الأنسب للبروتين (محلول أو مسحوق جاف)- السواغات اللازمة و شروط التخزين الواجب التقيد بها للحفاظ على فعالية و ثباتية البروتين.

أهم السواغات:

1- الوقاءات: تؤثر عدة عوامل في انتقاء الباهاء المناسبة لثباتية البروتين- انحلاليتها و طريق الإعطاء.

تفضل الباهاء المناسبة لثباتية البروتين لكن انحلالية البروتين في الماء تنخفض بشكل كبير عندما تقترب الباهاء من نقطة التعادل الكهربائي و يلاحظ ترسب البروتين نتيجة عدم تشرده و بشكل عام يجب أن تكون الباهاء بعيدة على الأقل بمقدار درجة واحدة عن نقطة التعادل الكهربائي.

كما أن الباهاء يجب أن تكون بشكل عام متوافقة مع طريق التناول فعلى سبيل المثال المستحضرات التي تحقن بالعضل أو تحت الجلد يفضل أن تكون درجة حموضتها قريبة من الاعتدال (7.4) ما أمكن للتخفيف من الألم و التخرش.

2- الأملاح- السكاكر- عديدات الكحول:

تضبط أسمولالية المحلول باستخدام السكاكر- الأملاح و عديدات الكحول و يجب أن تكون أسمولالية المحلول حوالي 290 ميلي مول /كـلـغ بالنسبة لمحاليل الحقن العضلي أو تحت الجلد. أما المحاليل الوريدية صغيرة الحجم فلا تحتاج إلى هذا الضبط لأنها تمتد بسرعة بالدم. و يتم اختيار ملح أو سكر أو عديد كحول لضبط الأسمولالية بحسب ثباتية البروتين.

3- العوامل الفعالة سطحيا:

تضاف للصيغة للتقليل من تخرب البروتينات عند السطوح الفاصلة (سائل/هواء- صلب/هواء- سائل/وعاء) كما تمنع تجمع البروتينات مع بعضها.

4- مضادات الأكسدة:

و تضاف لمنع تخرب البروتين بالأكسدة مثل الثيوسلفات كما تستخدم المركبات المخلبة كالإديتا.

5- المواد الحافظة:

و تضاف لمنع النمو الجرثومي في الأشكال السائلة المائية متعددة الجرعة.

6- سواغات أخرى:

حموض أمينية كالهستيدين و الأرجينين و الغليسين كعوامل مألنة و محسنة للانحلال- شوارد معدنية مثل الكالسيوم و التوتياء تضاف للحفاظ على بنية أو فعالية البروتين.

7- عوامل مهمة للمستحضرات الموضعية.

Table 3 Typical Excipients and Their Function in Formulations (38,29,30,73)

Formulation effect	Excipient type	Example
Auspicious effect	Surfactant	Polysorbate 20, poloxamer 188, dextran
	Polysorbate	PEG
Oxidation protection	Other proteins	BSA and HSA
	Antioxidants	Ascorbic acid, glutathione, propyl galate, vitamin E
Cryo (and lyo-) protectant	Chelating agents	EDTA, citric acid, ethylenediamine, iminodisuccinate
	Sugars	Sucrose, lactose, glucose, mannose, trehalose
	Polysorbate	Inositol, ethylene glycol, glycerol, sorbitol, xylitol, mannitol
	Amino acids	Sodium glutamate, proline, L-alanine, L-leucine, glycine
	Polymers	PEG, dextrans
	Salts	Succinate, magnesium sulfate, etc
pH	Others	Histidine, edurite, DMSO
	Liquor	EtOH, glycerol, ethanol
Stabilizers	Buffer salts	Phosphate, borate, citrate, sulfate, nitrate, acetate, glycine, glycine
	Amino acids	Glycine, arginine, alanine, proline, aspartic acid, lysine
	Sugars	Trehalose
	Polysorbate	Cyclodextrin, mannitol, sorbitol
Viscosity	Salts	Sodium sulfate, potassium phosphate
	Chelating agents	EDTA
	Others	NaCl and many other salts

Abbreviations: BSA, bovine serum albumin; HSA, human serum albumin; EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid; DMSO, dimethylsulfoxide; PEG, polyethylene glycol.