

الحثريات granules

1-تمهيد :

أشكال صيدلانية صلبة فموية oral solid dosage formes معدة للتناول كما هي مباشرة أو أن تكون شكل تمهيدي وسيط لصنع مستحضرات صيدلانية أخرى كالمحافظ الجيلاتينية القاسية hard gelatin capsules والمضغوطات tablets .

تتكون الحثريات المعدة للتناول عن طريق الفم مباشرة من أجزاء صغيره صلبة جافة هشة مسامية ليس لها شكل هندسي منتظم لكنها قريبة من الشكل الكروي أو العصوي أو الاسطواني يتراوح قطرها بين 0,5-2 مم. توضع بعض الحثريات على اللسان وتبلع swallowed بواسطة جرعة من الماء أو أنها تمضغ shewed مباشرة دون ماء , كما يمكن إذابتها dissolved أو بعثرتها dispersed في كأس ماء مطلقة غاز ثاني أكسيد الفحم تدعى الحثريات الفوارة effervescent granules أو أنها تذوب أو تبعثر في الماء بدون إطلاق أي غاز تدعى الحثريات الذوابة soluble granules ثم يتم تناولها.

تتضمن الحثريات مادة فعالة واحدة أو أكثر بوجود مواد مساعدة auxiliary substance من ممدات وعوامل رابطة ومفككات ومطعمات وملونات أو بدونها أو بوجود جزء من هذه المواد المساعدة حسب الحاجة إليها . يتم تعبئة الحثريات بشكل موزع لجرعات وحيدة مفردة single dose ضمن رزم sachet أو محفظة ورقية paper packet كما يمكن تعبئتها في عبوة تحوي جرعات متعددة multidose تعطى بواسطة أداة مناسبة لقياس الكمية الموصوفة ويمكن تمييز عادة عدة أنواع من الحثريات هي:

الحثريات غير الملبسة ucoated granules

الحثريات الفوارة effervescent granules

الحثريات الذوابة لتحضير السوائل التي تؤخذ عن طريق الفم granules for the preparation of liquids for oral use

الحثريات الملبسة بالفلم coated granules

الحثريات معدلة التحرر modified release granules ويتم ذلك بتعديل مكان modify the place تحرر المواد الفعالة (الحثريات المعوية) أو بتعديل سرعة تحرر modify the rate المواد الفعالة.

أ- حثريات التحرر الآجل delayed release granules أو الحثريات المقاومة لعصارة المعدة gastro-resistant granules , أو الحثريات المعوية Enteric granules.

ب الحثريات مطولة التأثير Long action وتدعى أيضاً الحثريات التحرر المستديم sustained release granules , أو الحثريات التحرر المضبط Controlled release capsules أو حثريات

التحررالمديد Extended release granules

1-1 الحثريات الفوارة: effervescent granules

هي حثريات غير ملبسة حاوية على زوج فوار ويتكون من حمض عضوي (حمض الليمون ، حمض الطرطير ...) مع ملح حمض الفحم لأساس قوي فحماث أو ثاني فحماث يتفاعل هذا الزوج الفوار بسرعة بوجود الماء

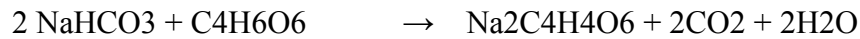
ويحرر حمض الفحم الذي يتفكك إلى ماء يطلق غاز الفحم CO_2 مما يؤدي إلى بعثرة أو إذابة المادة الفعالة في الماء .

تبعثر الحثريات أو تذاب في كأس ماء ثم يتم تناولها بعد انطلاق غاز الفحم → عن طريق الفم .
يتفاعل حمض الليمون المكون للحثريات الفوارة مع ثاني فحمات الصوديوم كم يلي :



$$3 \times 84 \quad 210$$

أما حمض الطرطر فيتفاعل مع ثاني فحمات الصوديوم في الزوج الفوار حسب المعادلة التالية :



$$2 \times 84 \quad 150$$

1-2 الحثريات الملبسة : coated granules

هي حثريات مغطاة بطبقة رقيقة كاملة ومستمرة مكونة من بلمر polymers مولد للفلم يذوب هذا الفلم الملبس للحثريات في المعدة ويحرر المادة أو المواد الفعالة الملبسة ، وسبب هذا التلبس حفظ المواد الفعالة تجاه العوامل الخارجية المخربة ، رطوبة ، أوكسجين....

1-3 الحثريات المقاومة للعصارة المعدية gastro-resistant granules

يتم تحضيرها بتلبس الحثريات بطبقة رقيقة بمولد فلم مقاوم للسائل المعدي ويزوب بالسائل المعوي ويحرر المادة أو المواد الفعالة في الأمعاء (CAP) أي يتم التحكم هنا بمكان تحرر موادها الفعالة.

1-4 الحثريات مطولة التأثير Long action granules :

يتم تحضيرها بتلبس الحثريات بمولد فلم مطول التأثير أو بمادة دسمة أو أنها حثريات غير ملبسة تتكون من المادة الفعالة والسواغ المطول للتأثير (مولد الفلم أو مادة دسمة) وهذه الحثريات مصممة لتضبط معدل أو مكان تحرر موادها الفعالة.

الحثريات غير الملبسة والملبسة بطبقة معدية أو معوية أو مطولة التأثير يمكن أن يتم تناولها كما هي أو أنها توضع في محافظ صيدلانية قاسية أو تصنع منها مضغوطات وذلك كما ذكرنا من أجل تغيير سرعة تحرر المادة الفعالة لضبط سرعة تحرر أو مكان تحرر المواد الفعالة .

2- تحضير الحثريات :

يتم أولاً مزج المساحيق المكونة للصيغة حتى الحصول على مزيج متجانس ثم نجمع مزيج المساحيق على شكل كتلة متماسكة ثم تجزأ هذه الكتلة إلى قطع صغيرة تدعى الحثريات يتم تحقيق هذه الغاية باستخدام تقنية التحنير الجاف Dry granulation أو تقنية التحنير الرطب Wet granulation .

| التحثير الجاف | التحثير الرطب |
|---|--------------------------------|
| 1- مزج مكونات الصيغة | 1- مزج الطور الداخلي فقط |
| 2- ضغط أولي للحصول على مضغوطات كبيرة وزنها قد يصل إلى 8 غ. | 2- ترطيب المزيج بمحلول رابط. |
| 2- أو تصفيح هذه المكونات بأسطوانتين تدوران باتجاهين متعاكسين. | 3- تحثير العجينة . |
| 3- تكسير هذه المضغوطات الكبيرة أو الصفائح الحاصلة بآلة التحثير الجاف. | 4- تجفيف الحثيرات . |
| 4- نخل الحثيرات ومجانسة أبعادها. | 5- نخل ومجانسة أبعاد الحثيرات. |

2-1 مزج المساحيق الجافة mixing:

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

قبل البدء بإجراء عملية المزج هذه لابد من إجراء بعض العمليات الصيدلانية الضرورية للمساحيق. تجفيف بعض المكونات ذات الرطوبة العالية قبل وزنها للوصول إلى الرطوبة المطلوبة أثناء استعمال تقنية التحثير الجاف أو الضغط المباشر للمضغوطات الفوارة لمنع تخرب المواد الحساسة للرطوبة من جهة ولتجنب فوران مكونات الزوج الفوار في الحثيرات الفوارة ومنع التصاق المضغوطات بالمكابس نتيجة لعدم تجانس توزع الرطوبة (النشا مثلاً تصل رطوبته أحياناً إلى 15% من وزنه) .

نحتاج في بعض الأحيان إلى إجراء عملية طحن بعض مكونات المزيج لتحويله إلى مسحوق ناعم أبعاده متجانسة مع بقية أبعاد مكونات المزيج.

نخل مكونات المزيج بمنخل مناسب للتخلص من الكتل إن وجدت ولمجانسة أبعاد الأجزاء الممزوجة ومن أجل تحسين نتائج عملية المزج ثم نقوم بوزن جميع مكونات المزيج بدقة.

ومن المهم جداً في النهاية أن نحصل على مزيج متجانس خلال عملية المزج أي أن يحوي كل قسم منه المكونات الداخلة بتركيبه كلها بالنسبة الداخلة في تركيب المزيج نفسها وذلك للحصول على جرعات من المادة الفعالة موزعة بدقة في الشكل الصيدلاني النهائي، وعملية التجانس هذه تتعلق بعدة عوامل.

2-1-1 العوامل المؤثرة على تجانس المسحوق:

الشحنات الكهربائية الساكنة المتشكلة على سطح المسحوق والناجمة عن احتكاك هذه الجزيئات مع بعضها وهذا يؤدي إلى تكتل الأجزاء الناعمة على بعضها بعضاً وتتنقص انسيابيتها وقدرتها على الحركة وبالتالي نحصل على مزيج غير متجانس.

لشكل الأجزاء أهمية بالغة أيضاً في تجانس المزيج ففي حالة المساحيق الكروية أو كثيرة الأضلاع يحدث تجانس المسحوق أثناء المزج بسرعة أكبر من حالة المساحيق الإبرية والصفيفية التي تكون حركتها ضمن المازج صعبة.

تتحقق عملية المزج بشكل سريع أيضاً عندما تكون أبعاد أجزاء المسحوق متقاربة وكثافتها متقاربة أما إذا كان هناك اختلاف كبير بالكثافة أو الأبعاد عندها يبدي المزيج صعوبة لتحقيق التجانس. إن ملمس سطح الأجزاء الممزوجة يتدخل بشكل كبير في عملية تجانس المزيج الناتج فالملمس الناعم للمساحيق الممزوجة يساهم بشكل إيجابي ، أما السطح الخشن للمساحيق الممزوجة فإنه يؤثر بشكل معاكس (سلبي) . في حالة مزج نسبة قليلة من مادة ما مع مواد أخرى يفضل أن تضاف الكمية القليلة إلى باقي المزيج وليس العكس، وفي حالة كون هذه المادة متكتلة على بعضها بعضاً بسبب الكهرباء الساكنة تضاف إلى جزء من المزيج الموجود ضمن الخلاط بحالة حركة مع نخلها بمنخل ناعم جداً. ويجب أن لا ننسى العوامل المتعلقة بخصائص الأجهزة المستخدمة في تحضير المزيج كنوع المازج المستعمل، ملء المازج بالمساحيق (حجم المسحوق بالنسبة لحجم المازج) سرعة المازج، زمن المزج.

1-2- المازجات المستعملة:

من أكثر المازجات المستعملة لهذه الغاية مازج المكعب الدوار والمازج السبعي والمازج المخروطي والمازج الكوكبي.

1- مازج المكعب الدوار:

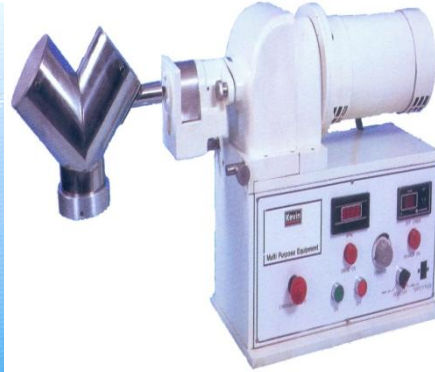
يتكون الجهاز من مكعب أو متوازي مستطيلات مصنوع من الحديد غير القابل للصدأ ستانلس ستيل يخترقه محور بين رأسين متقابلين يحمل هذا المحور عدداً من الأذرع للمساهمة في تحسين عملية المزج، يدور الجهاز بكامله بواسطة محرك بسرعة مختلفة عن دوران المحور الداخلي الحامل للأذرع.

2- المازج السبعي:

يتكون الجهاز من جزأين اسطوانتين يلتحمان بأحد طرفيهما ليكونا حرف V أو Y والزاوية بينهما قائمة يثبت هذا الجهاز على محور دوار (يحمل المحور الدوار عدداً من الأذرع للمساهمة في زيادة كفاءة الجهاز المازج) بحيث تؤمن الحركة لجسم الخلاط فصل المزيج إلى جزأين ثم جمعها في جزء واحد. يمكن للمحور الحامل للأذرع أن يدور بسرعة أقل من سرعة دوران الحوض السبعي وهكذا تساهم حركة الأذرع هذه في زيادة قدرة الجهاز المازجة.



الشكل (5) المازج المكعب الدوار



الشكل (4) المازج السبعي

3- المازج المخروطي:

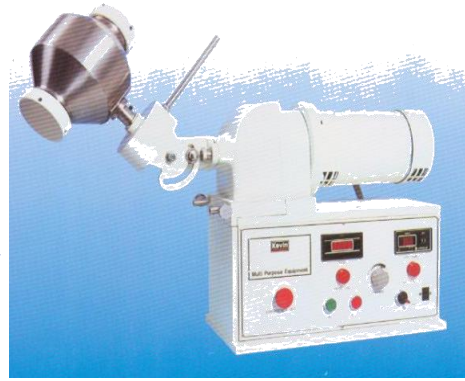
يتألف الجهاز من مخروطين متصلين بقاعدتيهما ويمكن أن يحتوي قطعاً معدنية مثبتة بداخله تساهم مع الجدران المتعددة في تجانس المسحوق عند دورانه. يثبت هذا الحوض على محور دوار بحيث يؤمن حركة دورانية لجسم الخلاط بسرعات محددة .

4- المازج الكوكبي (ذو الأذرع):

يتكون الجهاز من حوض من الستانلس ستيل مزود بعدد من الأذرع المتبدلة الخاصة التي تدور بسرعات متبدلة داخل حوض الستانلس ستيل، ويمكن تبديل الذراع المازج حسب قوام المادة المراد مزجها وعملية المزج المراد تحقيقها (مواد سائلة أو صلبة أو عجينية) . في هذا الجهاز يثبت الحوض ويتحرك بداخله الأذرع الخاصة بالجهاز وهذا المبدأ مختلف عن الأجهزة الثلاثة السابقة المذكورة آنفاً

**Planetary Mixer**

الشكل (7) المازج الكوكبي (ذو الأذرع)



الشكل (6) المازج المخروطي

2-2 طريقة التحثير الجاف dry granulation method:

تستعمل هذه التقنية عندما تكون مكونات الحثيرات أو المضغوطة أو المحافظ حساسة للرطوبة والحرارة ولها صفات لاصقة تسهل عملية التحثير وتشمل التقنيات التالية:

2-2-1 طريقة الضغط المضاعف (Slugging) double compression method:

بعد مزج المواد الفعالة مع السواغات (ممدد - مزلق - مفكك) تعرض المساحيق لضغط عالٍ باستعمال آلة ضغط مناسبة وذلك باستخدام مكابس دائرية مسطحة الوجهين نصف قطرها كبير وبما أن انزلاق المكابس غالباً ما يكون ضعيفاً لذلك يفضل استعمال آلة ضغط متناوبة تعطي ضغطاً تصادمياً كبيراً . بعد الحصول على المضغوطات الكبيرة Slugs وزنها من 4-8 غ. يتم تكسيرها باستعمال طاحونة مناسبة، أو محثرة هزاة ثم تتخل الحثيرات الناتجة لمجانسة أبعادها.

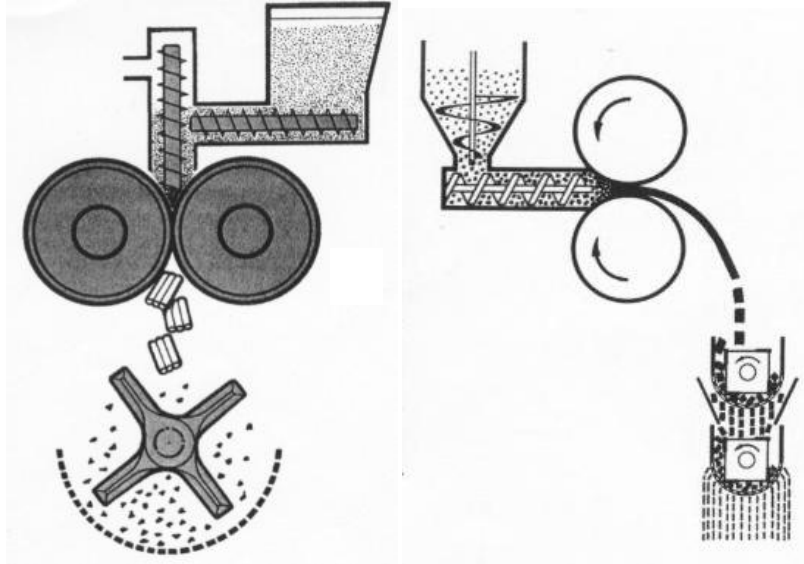
هناك صعوبة أساسية نصادفها أثناء الضغط الأولي هي تفلح المضغوطات الكبيرة بسبب احتجاز الهواء ضمنها. فكلما زادت المسافة الفاصلة بين المكبس العلوي والسفلي في الأجران يزداد السماح للهواء بالاحتجاز بينها، لذلك ينقص الضغط المستعمل وتنقص أيضاً سرعة دوران الآلة وعمق ملء حجرة الضغط. أو إننا نضطر لإضافة سواغ رابط جاف لتحسين العملية بسبب الحصول على حثيرات هشة غير مقاومة.

2-2-2 تجميع المساحيق بالرص compacting method:

وتدعى أيضاً الطاحونة الراصة compactor mill تقضي هذه التقنية تكتيل المساحيق وذلك بتصفيحها (الحصول على كتل بشكل صفائح) Roller Compact عندما نجبرها على المرور بين أسطوانتين تدوران بضغط عال high pressure rollers باتجاهين متعاكسين بواسطة لولب دافع متوضع ضمن قمع تغذية في الجهاز (الشكل)، ومن ثم تكسر الصفائح الحاصلة وتجانس أبعادها كما سبق في الضغط المضاعف ويمكن أن نجد في السوق جهازاً متكاملًا يمكن أن يقوم بتصفيح المساحيق وتكسيرها بواسطة طاحونة الأوتاد المثبتة في الجهاز تحت فتحة خروج الصفائح ثم تجانس أبعاد هذه الحثيرات بنخلها بشكل آلي بفضل المنخل المثبت في أسفل الجهاز وهكذا نحصل على الحثيرات المطلوبة مباشرة بمجرد تمرير المسحوق من خلال هذا الجهاز كما يظهر الشكل .

إن مردود هذه التقنية عال جداً لكنها تبدي بعض المساوئ أهمها:

الأجهزة المستعملة غالية الثمن، ونواجه صعوبة أثناء ضبطها أو التحكم فيها، كما نحصل على نسبة عالية من المساحيق الناعمة بعد طحن الصفائح المتشكلة وأيضاً أن زمن تفكك الحثيرات والمضغوطات الناتجة طويل نسبياً وقساوتها قليلة.



الشكل (8) جهاز الكسندر ورك

3-2 التحثير بالانصهار أو بالتفتيت Le fritage : Fusion

يقصد بهذه التقنية وضع جميع مكونات المضغوطات المختلفة (مادة فعالة، ممدد، عامل رابط...) بحالة تماس بمزجهم وتحت تأثير الحرارة يخرج ماء التبلور (حمض الليمون المائي) أو ماء التشرب الموجود بالمزيج المكون للحثيرات والذي بدوره يذيب العامل الرابط الذائب بالماء (HPMC سكروز PEG, PVP) الموجود أصلاً في المزيج وتحصل هكذا عملية تكتيل المساحيق ثم تمرر الكتلة العجينية المتشكلة هذه من خلال منخل (يجب أن يكون المنخل ومعدات المزج من الفولاذ الذي لا يصدأ) مناسب لتحثيرها وتجفف الحثيرات الناتجة بفرن مناسب بدرجة حرارة 35-40م ويتابع العمل كما سيتبع أثناء إجراء عملية التحثير بتقنية التحثير الرطب. يمكن أن تتحقق هذه العملية في فرن عادي أو باستعمال بعض ال عجانات المزودة بجدار مضاعف لتسخين مزيج المساحيق المحتررة أو باستخدام بعض العجانات المثقلة الكبيرة نوع Lodige إذ لا نحتاج في هذه الحالة إلى

منع حروري خارجي وذلك بالاستفادة من الحرارة الناشئة عن الاحتكاك ضمن الجهاز أثناء دوران مراوحيه وسككه العاجنة.

2-4 طريقة التحثير الرطب Wet Granulation Method

حيث يسمح بتشكيل كتلة رطبة تجفف بعد تحثيرها. ولكن نادراً ما تتماسك جزيئات المساحيق بعد هذه الإضافة وتعطي حثيرات قاسية وقوية بعد التجفيف لذلك نضطر إلى إضافة عامل رابط كي يجمع جزيئات المسحوق معاً. ومعظم العوامل الرابطة ظهر لنا من التسمية أننا نستعمل سائلا لتكتيل المساحيق (غالباً ما يكون الماء) له قدرة على إذابة بعض مكونات المزيج المستعملة هي صموغ طبيعية أو صناعية منحلة في الماء. أما في حالة المواد الدوائية الحساسة للماء فنستعمل عاملاً رابطاً مذاباً في مذيب عضوي كالغول - ميتانول - اسيتون - أو مزيجاً من الغول مع الماء بنسب مختلفة.

تمكنا طريقة التحثير التقليدية هذه من أن نستعمل بهذه الطريقة مواد فعالة كثيرة ومتنوعة وسواغات متعددة بحيث لا تهمنا كثيراً صفات هذه المواد المستعملة سواء أكانت مغبرة أو ضخمة الجزيئات كما أنها تؤمن توزيعاً متجانساً للمواد ضمن الكتلة وبخاصة القليل منها مثل الملونات.

أما المساوئ الأساسية لهذه التقنية فتنتج عن تعدد مراحل متتالية حيث تستغرق وقتاً طويلاً وبخاصة عملية التجفيف بأجهزة تقليدية مما ينتج عنه زيادة تكاليف التصنيع وزيادة احتمال التلوث كما يجب أن لا نهمل الكمية الضائعة من المادة أثناء عملية التحضير. كما يجب أن لا ننسى ذكر التخراب الذي يطرأ على بعض المواد الفعالة الحساسة على رطوبة التحثير أو على حرارة التجفيف ويجب أن لا نهمل أيضاً رأس المال الكبير الذي يسخر لإنتاج هذا الشكل الصيدلاني سواء أكان في تشييد البناء أو شراء الأدوات المتعددة اللازمة للتحضير

2-4-1 ترطيب المساحيق:

ينتخب مذيب أو مزيج مذيب يتمتع بقدرة حل محددة تجاه مزيج المساحيق بحيث لا تكون هذه القدرة الحالة كبيرة جداً فتعطي عجينة ملتصقة على الأجهزة وعلى المنخل يصعب تحثيرها أو قليلة جداً تعطي عجينة متفتتة قليلة الربط لا تنتج حثيرات مقاومة، فإن مقدار ما ينحل من المزيج في المذيب يتصلب ويتبلور بعد التجفيف وهذا ما يؤمن التحام الأجزاء وارتباطها ببعضها ويعطي حثيرات جيدة. أو ينتخب المحلول الرابط المناسب لإجراء عملية الترطيب.

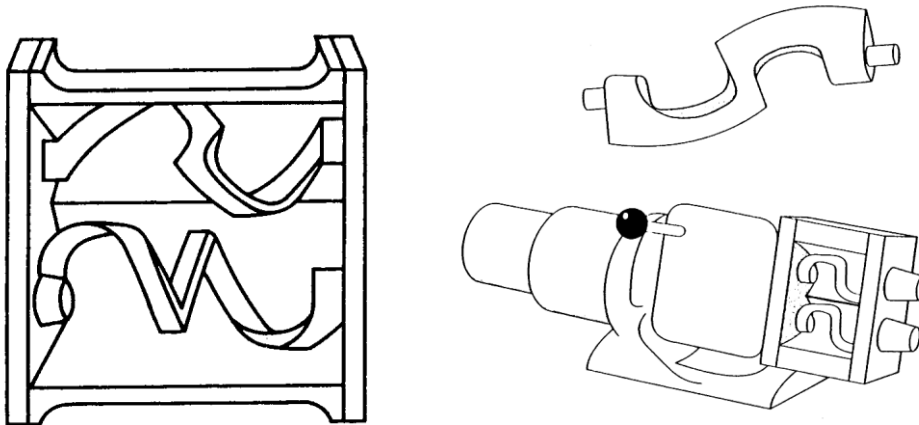
بعد إجراء عملية تحضير المساحيق ووزنها ومزجها حتى التجانس التام يضاف لمزيج المساحيق الموجود ضمن عجان مناسب (ذو سكك المحراث أو ذو السكاكين على شكل حرف Z ببطء محل أو محلول المادة المختار وعلى مراحل مع المزج الجيد حيث يترك وقت كاف للمزج بعد كل إضافة وبخاصة في المراحل الأخيرة للتأكد من التوزيع الجيد لسائل التحثير وعدم تجاوز الكمية اللازمة للحصول على عجينة رطبة تلتصق ببعضها بعضاً عندما تضغط باليد وتفتت بين الأصابع عند إزالة الضغط عنها.

يفضل إجراء تجارب أولية متعددة لتحديد حجم السائل المستعمل بدقة لأن زيادة استعمال هذا السائل أثناء التحضير أو تجاوز زمن المزج اللازم عادة 10-15 دقيقة لأن كليهما يمكن أن يؤدي إلى الحصول على كتل عجينة لزجة يصعب بل يستحيل تحويلها إلى حثيرات لأنها تسد عيون منخل آلة التحثير . والحثيرات الناتجة بعد التجفيف تكون شديدة القساوة إذ نحتاج لقوة ضاغطة عالية لتحويلها إلى مضغوطات . والحثيرات الناتجة تكون بطيئة التفكك . أما إذا استعملنا كمية قليلة من سائل التحثير أو إذا كان العامل الرابط ضعيفاً فنحصل على حثيرات هشة "ميتة" سريعة التفتت . والمضغوطات النهائية تكون غير مقاومة للكسر . إذا كانت المادة الفعالة لا تتأثر بالرطوبة فإن الماء غالباً هو المستعمل من أجل التحثير الرطب بالإضافة إلى عامل رابط منحل بالماء كما ذكرت . ففي هذه الحالة يمكن إضافة المواد الفعالة القليلة الموجودة بالصيغة أو الملونات على شكل محلول إلى الكتلة وذلك لتأمين تجانس المنتج النهائي . تستعمل المحاليل الرابطة المحضرة بالتسخين مثل هلامة نشاء محلول الجيلاتين بعد تحضيرها وهي حارة نسبياً لأنها تؤمن صفات رابطة أفضل وتمنع تهلم هذه المحاليل الزائدة (رفع لزوجتها) بشكل كبير بحيث يصعب توزيعها بشكل متجانس على الكتلة بعد برودتها .

إن نوع العامل الرابط وكميته في الصيغة عاملان مهمان واختياره سيعتمد طبعاً على الخواص الفيزيائية لمزيج المساحيق . فالمساحيق ضعيفة التماسك تحتاج لعامل رابط قوي كي تشكل حثيرات جيدة والصانع يجب أن ينتقي عوامل رابطة مناسبة بحسب قوة الربط لكل منها ومن ثم يجربها لمعرفة الخواص المثلى للحثيرات والمضغوطات الناتجة . يجب أن لا ننسى أخيراً أن زيادة نسبة العامل الرابط ستؤدي بالتأكيد إلى زيادة زمن تفتت المضغوطات أو عدم ذوبانها بالعضوية خلال مرورها بالأنبوب الهضمي .

2-1-4-1 المازج العجان ذو السكاكين (بشكل Z):

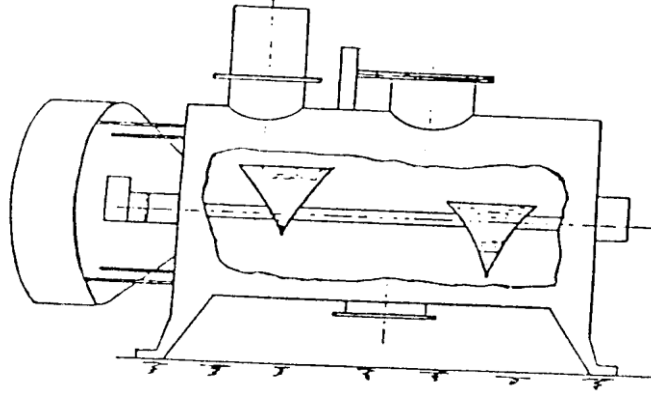
يتكون من حوض من الستانلس ستيل غير قابل للصدأ يدور بداخله ذراعان بشكل حرف Z يؤمنان أثناء دورانهم مزج المساحيق الجافة وعجن الكتلة اللزجة الناتجة بعد ترطيب المسحوق بمحلول العامل الرابط أو بسائل الترطيب المناسب .



الشكل (9) العجان ذو السكاكين

2-1-4-2 المازج ذو سكك المحراث أو Lodige :

يتكون من حوض اسطواني من الستانلس ستيل غير قابل للصدأ يدور بداخله بسرعة متبدلة محور حامل لقطع ثابتة على شكل سكك المحراث تضرب المساحيق لمزجها ضمن الحوض وتذفها على محيط الجدران وتعجنها عند إضافة محلول العمل الرابط أو سائل الترطيب . ويكفي مدة 5-10 دقائق لعجن الكتلة والحصول على عجينة متجانسة بشكل تام وجاهزة للتحنير .



الشكل (10) العجان ذو سكك المحراث

2- 4-2 تحنير الكتلة الرطبة :

بعد الانتهاء من تحضير العجينة السابقة المعدة للتحنير تخضع الكتلة العجينية لضغط ميكانيكي يجبرها على المرور خلال سطح مثقب وليكن منخلًا مثلاً أو نختار الجهاز المناسب لإجراء هذه العملية إذ نميز بالصناعة بين نوعين من هذه الأجهزة المحنرة :

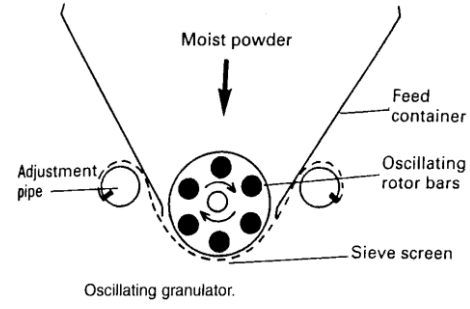
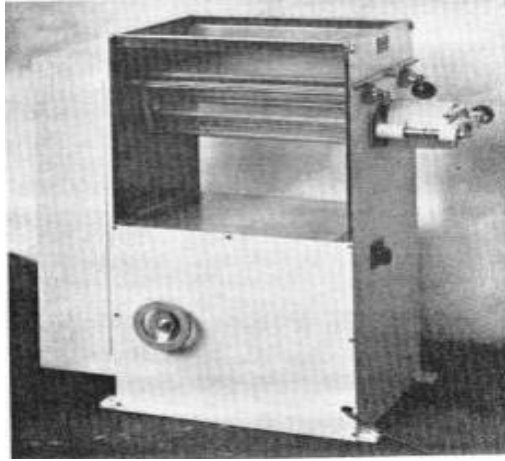
أ- المحنرة الهزازة oscillants granulator

ب- المحنرة القرصية الدوارة rotary granulator

ج التحنير بالسرير الهوائي fluid-bed granulator

1 - المحنرة الهزازة

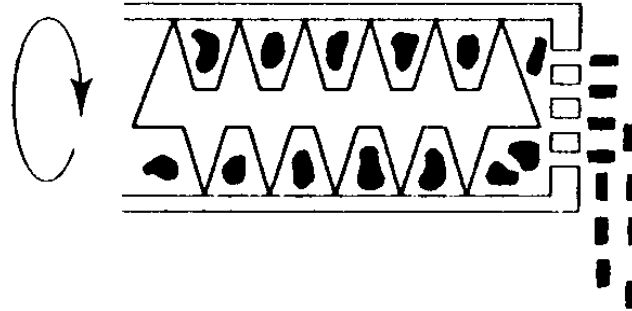
تتكون من أربع عوارض معدنية مسدسة الأضلاع متوازية مغذاة بحركة ذهاباً وإياباً بواسطة محرك خاص هذه الحركة تجبر المزيج الرطب على المرور خلال منخل نصف أسطواني ذي أبعاد فتحات محددة (تختار حسب الطلب) موجودة بشكل أفقي أسفل العوارض المعدنية المثبتة على المحور المحرك كما في الشكل . تستعمل هذه الآلة أكثر من المحنرة القرصية الدوارة بالصناعة نظراً لمردودها المرتفع . و الحثيرات الحاصلة بهذه الآلة تكون أكثر قصراً وأكثر مسامية من الحثيرات الناتجة بالمحنرة القرصية الدوارة وفي كل الأحوال نجد أن مواصفات الحثيرات الناتجة تختلف حسب آلة التحنير المستعملة وحسب قطر فتحة المنخل المستعمل في جهاز التحنير والضغط المطبق على الكتلة عند إجبارها على المرور من عيون المنخل وسرعة دوران الآلة . نجد صعوبة كبيرة بإمرار العجينة إذا كانت رطوبتها عالية كما أنه يمكن أن تسد عيون المنخل ويتوقف العمل أو يستحيل ، عندها نستبدل منخل المحنرة بمنخل آخر فتحاته أكبر لتسهيل تمرير الكتلة العجينية من خلال المحنرة



الشكل (11) المحثرة الهزازة

2- المحثرة القرصية الدوارة:

وتدعى ايضا المحثرة القاذفة extruding machin تشبه هذه المحثرة آلة طحن اللحم المنزلية إذ تتكون من لولب دون نهاية يدفع أمامه عند دورانه الكتلة العجينية ويجبرها على المرور خلال صفيحة مثقبة أبعاد عيونها محددة بدقة تتوضع هذه الصفيحة بشكل عامودي على محور اللولب. تستعمل هذه التقنية أثناء التحثير المستمر وفي تحضير الحثيرات التي تعبأ مباشرة وتعد شكلا صيدلانيا نهائيا أو اثناء تحضير الحثيرات المعدة للتكور spheronisation



1-2 الحثيرات شبه الكروية spheroids

تتمتع الحثيرات شبه الكروية بأهمية بالغة في الصناعة الصيدلية الحالية وقد تطورت كثيراً هذه الأشكال الصيدلانية في الآونة الأخيرة نظراً لاستعمالها في تحضير الحثيرات المقاومة لعصارة المعدة والحثيرات مطولة التحرر و الأشكال مطولة التأثير prolonged action وتصنيع هذا الشكل مكلف جداً إذ يتطلب أجهزة متخصصة بذلك وغالية الثمن تتراوح أبعاد الكرات المنتجة بين 500 ميكرون إلى 2 مم .

يمكن تحضير هذه الحثيرات شبه الكروية بالصناعة بالتقنيات التالية:

1- بطريقة المحثرة القرصية الدوارة القاذفة ثم تكوير هذه الحثيرات

2 - تثبيت المادة الفعالة على حامل كروي يعقب ذلك التلبيس coating ويحضر بجهاز التلبيس

الكلاسيكي أو بجهاز التلبيس ذي السرير الهوائي وتدعى عندها microgranules

3 - التحضير بالسرير الهوائي

2-1-1 تحضير الكريات بالقذف ثم التكور spheronisation extrusion تمر هذه العملية بمراحل أربع متتالية:

- أ - مزج المواد الفعالة مع السواغات والبلمرات ثم ترطيب المزيج للحصول على العجينة
 - ب- تمرر العجينة الناتجة من خلال آلة التحنير القرصية السابقة للحصول على الحثيرات العصوية
 - ج- تكوير الحثيرات العصوية بجهاز دوران خاص اسطواني الشكل بالقوة النابذة .
 - د- التجفيف : يتم تجفيف الحثيرات بأفران التجفيف التقليدية .
- تخصص هذه الكريات الناتجة لتحضير أشكال مطولة التأثير لذلك يجب أن تخضع لمراقبات دقيقة كسرعة الذوبان وتوزع أبعاد الحثيرات وكثافة الحثيرات ونسبة المواد الفعالة ...

2-1-2 التحضير بقدر التلبس الكلاسيكي :

تتم هذه العملية على مرحلتين متتاليتين الأولى وتتضمن تثبيت المادة الفعالة على حامل كروي (حثيرات كروية) والثانية وتتضمن عملية تلبس هذه الحثيرات الكروية المحملة بالمادة الفعالة.

2-1-2-1 تثبيت المادة الفعالة على حامل كروي :

تتكون الحثيرات الكروية الخاملة المستعملة لهذه الغاية من السكر والنشاء بنسبة (75% / 25%) أو من السكر وحيدا وتدعى الكريات السكرية sugar spheres تصنع هذه الكريات من قبل معامل عالمية متخصصة ولها أبعاد مختلفة وحسب الطلب تبدأ العملية بتثبيت المادة الفعالة على الحامل الخامل (الكريات السكرية) ويتم ذلك برذ (بيخ) pulverisation محلول المادة الفعالة أو معلقها في مذيب عضوي أو مائي باستخدام مرذاذ التلبس المعروف يحتوي هذه المحلول بلمر polymer لتثبيت المادة الفعالة مثل MC,EC,CMC كما يمكن تثبيت مسحوق المادة الفعالة على الكريات بعد رذ (بيخ) pulverisation محلول البلمر بمذيب مناسب ثم بعثرة مسحوق المادة الفعالة على الحثيرات وهي بحالة الدوران ضمن قدر التلبس، يعقب ذلك عملية تجفيف تكرر هذه العملية حتى تثبيت كامل المادة الفعالة . تنفذ هذه العملية بحذر ويجب عدم المبالغة ببيخ السائل على الحثيرات الذي يؤدي إلى تكتل الحثيرات بين بعضها بعضا وأيضا ذر زيادة من المسحوق يؤدي إلى ضياع جزء من مسحوق المادة الفعالة.

2-2-1-2 التلبس:

تتضمن المرحلة التالية بيخ على الحثيرات الكروية الحاملة للمادة الفعالة محلول بلمر التلبس ثم ييخر . تكرر العملية حسب الحاجة للوصول إلى مواصفات تحرر المادة الفعالة المطلوبة.

3-1-2 التحضير بالسريير الهوائي:

ينسجم التحضير بالسرير الهوائي بشكل كامل مع شروط ممارسة التصنيع الجيد GMP لأنه مغلق ويضمن كل متطلبات السلامة المهنية للأشخاص والمنتج معاً ونجد في السوق عدداً من أجهزة تصنيع الحثيرات شبه الكروية ولها مبادئ مختلفة إذ يتم بعثرة السائل من الأسفل bottom spray أو من الأعلى top spray أو بعثرة مماسية tangential spray هذه الأجهزة مذكورة بالتفصيل بفقرة التحثير بالسرير الهوائي في الفقرة التالية) تنفذ العمليات بشكل آلي وتتأثر بالعوامل التالية:

- سرعة تدفق الهواء (من الأسفل إلى الأعلى) الحامل للحثيرات
- ضغط توزيع السائل وتحويله إلى رذاذ ضبابي
- درجة حرارة الهواء الداخل و درجة حرارة الهواء الخارج من الجهاز

3-4-2- تجفيف الحثيرات Drying the granulation:

يقصد به التخلص من الماء أو أي مذيب آخر موجود ضمن الحثيرات الرطبة بالتبخير . لذلك تخضع الحثيرات السابقة الناتجة عن التحثير إلى عملية تجفيف ولكن دون التخلص الكامل من الرطوبة الموجودة بالحثيرات بشكل مطلق فلدرجة الرطوبة الضئيلة المتبقية في الحثيرات تأثير واضح في سلوكها أثناء عملية الضغط فالرطوبة المنخفضة اقل من 1% يمكن أن تنتج عنها حثيرات قاسية ومتحجرة، والرطوبة العالية تؤدي إلى الحصول على حثيرات ضعيفة ومضغوطات تلتصق بالمكابس والأجران وعموماً تختلف درجة الرطوبة المتبقية الفضلى من حثيرات إلى أخرى ويجب دراستها وتحديدها تجريبياً لكل صيغة وهي تتراوح عادة بين 1-6% قد تصل أحيانا إلى 10% إن درجة الحرارة المستعملة وسرعة التجفيف ونسبة الرطوبة المتبقية لها تأثير كبير في ثبات المادة الفعالة وتنفيذ عملية التجفيف كما يلي:



(الشكل 15) فرن تجفيف تقليدي

- استعمال المجففات التقليدية:

يتكون الفرن عادة من حوض من الستانلس ستيل غير قابل للصدأ مزود برفوف مثقبة ، يتم تسخين الهواء بواسطة مقاومات كهربائية بعد امراره على مرشحة خاصة بالجهاز لتخليص الهواء من الأجزاء الصلبة العالقة به، تضبط حرارة التجفيف بالفرن بواسطة منظم حراري يضبط حرارة التجفيف المطلوبة. تجرى عادة عملية التجفيف باستعمال هذه الوسائط الجانبية الموجودة على طول جسم الجهاز بدرجة حرارة حوالي 60مئوية.

ويمكن إجراء التجفيف بالتخلية باستعمال المجففات التي تعمل تحت ضغط منخفض عندما تكون المواد المجففة حساسة جدا على الحرارة وهي مشابهة للسابقة لكنها مرتبطة بمخلية هوائية تخفض الضغط الجوي ضمن فرن التجفيف .

تتكون هذه المجففات من حوض جداره سميك جداً يتحمل الضغط المنخفض المطبق على المنتج أثناء عملية التجفيف تنقل الحرارة اللازمة للتجفيف عن طريق جدار مضاعف يمر من خلاله بخار الماء أو زيت مسخن بالكهرباء. لا يستعمل هذا الجهاز الهواء الساخن للتجفيف كما سبق لانه يعمل تحت ضغط منخفض كما ذكرنا .

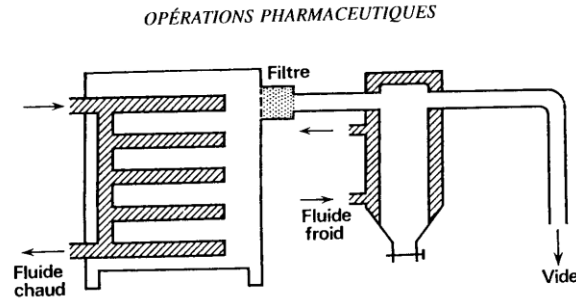
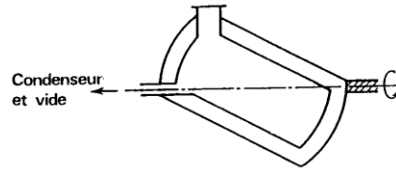


FIG. 65. — Armoire de séchage sous vide.

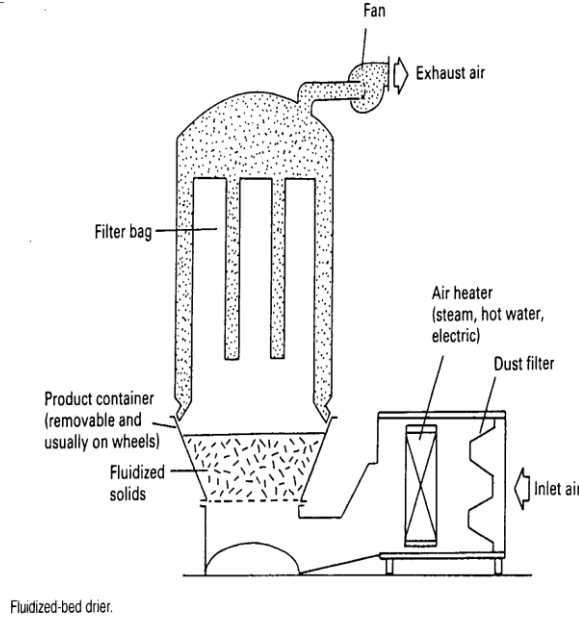


الشكل (16) فرن تجفيف تحت ضغط منخفض

- استعمال مجفف السرير الهوائي Fluid-bed drying :

الذي يسمح بوضع الحثيرات على شكل معلق في الهواء الساخن حيث يتم شفط الهواء من الجو بواسطة مضخة موجودة أسفل الجهاز يمرر هذا الهواء عبر مرشحة لتخليصه من الأجسام الصلبة ثم يمرر على وشائع كهربائية لتسخينه إلى درجة الحرارة المطلوبة تضبط هذه الدرجة بمنظم حراري مناسب. يخترق تيار الهواء الساخن الحثيرات الموجودة في وعاء ذي قعر مثقب أو مسامي من الأسفل إلى الأعلى يحمل معه الحثيرات معلقة في الهواء وتكون الحثيرات بتماس كامل من جميع جوانبها مع الهواء الساخن الذي يفرغ من الجزء العلوي للجهاز عبر أكمام القماش الراشحة.

زمن التجفيف بهذا الجهاز صغير جداً ورطوبة المنتج متجانسة لكن هذه الطريقة يمكن أن تعطي نسبة عالية من المساحيق الناعمة لذلك نضطر لاستعمال عامل رابط قوي نسبياً أثناء تحضير الكتلة العجينية أو نستعمل كمية زائدة من العامل الرابط .



الشكل (17) فرن تجفيف السرير الهوائي

-التجفيف بالأشعة تحت الحمراء Infrared drying :

كما يمكن أن تحقق عملية التجفيف باستعمال مصابيح أشعة تحت الحمراء infrared ضمن أفران نفقية تجري بها عملية التجفيف بشكل مستمر بعد فرش الحثريات على شكل طبقة رقيقة 5-10 مم .يمكن أن نجد أجهزة مخبرية مشابهة تتكون من مصباح أشعة تحت الحمراء مثبت على زلفة للتحكم بدرجة الحرارة المطلوبة من خلال تغيير المسافة الفاصلة بين المنتج ولمبة الأشعة تحت الحمراء.

-التجفيف باستعمال مواد جاذبة للرطوبة:

يمكن أن تحقق عملية التجفيف أيضاً بواسطة مادة جاذبة للرطوبة مثل السيليكا جل - كلور الكالسيوم- ماءات الصوديوم . حيث يمر الهواء على هذه المادة الجاذبة للرطوبة لتخليصه من رطوبته ثم يمرر الهواء الجاف على الحثريات ليحمل برطوبتها ويمرر هذا الهواء المشبع بالرطوبة ثانية على السيليكا جل الجافة ويكون ذلك بفضل مضخة تمرر الهواء الجاف من السيليكا جل إلى حثريات ضمن جو مغلق على شكل دارة مستمرة إلى أن يصل المنتج إلى الرطوبة المطلوبة.

-التجفيف باستعمال الأمواج الدقيقة micro waves :

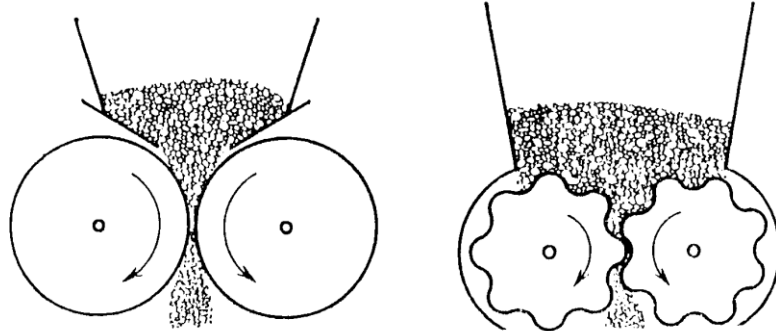
توضع المواد المراد تجفيفها ضمن حقل كهربائي متناوب ذا تردد مرتفع 2500 ميغا هرتز MHZ. فتتولد الطاقة الحرارية ضمن المواد المراد تجفيفها بالتحريض الناجم عن حركة الجزيئات المستقطبة. لا تتولد الحرارة في هذه الحالة إلا ضمن الأجسام التي تملك ثابتة عزل كهربائي مرتفعة جداً لذلك إن الوعاء الحاوي للمواد والهواء المحيط بها لا ترتفع درجة حرارتهما بينما نجد أن الماء يسخن بسرعة وسهولة.

زمن التجفيف بهذه التقنية عادة طويل نسبياً وهناك بعض المصنعين تمكنوا من تطوير أجهزة تجفيف تعمل بهذا المبدأ وزمن التجفيف قصير نسبياً وذلك بإضافة مولداً إضافياً للأمواج الدقيقة generators للجهاز التقليدي يستطيع خفض الزمن اللازم للتجفيف إلى نصفه . لكن ما زال لهذه الطريقة صعوبات تعترض انتشارها في الصناعة الصيدلية من أهمها ارتفاع سعر أجهزة التجفيف التي تعمل بهذا المبدأ. وحساسية بعض المواد الفعالة المرتفعة للحرارة وتخریبها وهذا ما يحد من تطبيق هذه التقنية حالياً.

4-4-2 مجانسة الأبعاد بالنخل الجاف Sizing the granulation by dry screening:

تحول هذه العملية الكتلة الخشنة والحثيرات الكبيرة الناتجة بعد عملة التجفيف إلى أجزاء ذات أبعاد متجانسة نسبياً وملائمة لعملية التعبئة والتوزيع المتجانس في العبوات المفردة وملائمة أيضاً لعملية الضغط وذلك بواسطة الطحن أو النخل .

ويمكن أن تستعمل لهذه الغاية آلة التحثير Friwitt التي تتألف من منخل يمكن تغييره حسب الحاجة تجبر الحثيرات على المرور من خلال فتحاته تحت تأثير القوة الضاغطة المولدة من القضبان المعدنية مسددة الأضلاع التي تتحرك فوق الحثيرات حركة نواسية " الآلة السابقة نفسها المستعملة بالتحثير ". كما يمكن استعمال آلة التحثير الجاف المؤلفة من أسطوانتين مسننتين تدوران باتجاهين متعاكسين تمرر الحثيرات من خلالها ويمكن ضبط أبعاد الحثيرات الناتجة بالتحكم بالبعد بين الأسطوانتين الطاحتين.



Schémas de broyeurs à cylindres.

الشكل (18) آلة الأسطوان الطاحنة لمجانسة أبعاد الحثيرات

5-2 التحثير بالسريير الهوائي fluid bed granulation method :

يزداد استعمال هذه التقنية الحديثة انتشاراً في حقل الصناعة الدوائية وذلك بسبب مطابقتها لمتطلبات الـ GMP والمزايا المتعددة التي تقدمها

- 1- استعمال أداة وحيدة للقيام بعدد من عمليات التحضير الصيدلاني المتعاقبة (مزج عجن تحثير تجفيف)
- 2- الحصول على مواد متجانسة المواصفات
- 3- حيز التحضير مغلق بشكل كامل وهذا ما يحذف المخاطرة بالتلوث المتصالب crossed contamination بين المواد الفعالة المختلفة المنتجة في القسم ومنسجم مع متطلبات ممارسة التصنيع الجيد GMP

تتخذ العملية بوضع المساحيق المكونات الفعالة-الممددات-المفتتات والعامل الرابط بجهاز التحضير وتشغيل الجهاز يؤدي إلى الحصول على مزيج متجانس ثم نسلط على المسحوق الممزوج وهو بحالة معلق في الهواء تياراً من رذاذ المحلول الرابط أو من سائل مناسب للربط (ماء،كحول،إيزوبروبانول ..) مما يؤدي إلى توليد كتل صغيرة من المسحوق بسبب ارتطام أجزاء المسحوق المبللة مع بعضها بعضاً ويتوقف إرذاذ المحلول عن الكتلة الرطبة والاكتفاء بتسليط الهواء الساخن على الحثريات المتشكلة بتبخير المذيب وتجف الحثريات وتتصلب.

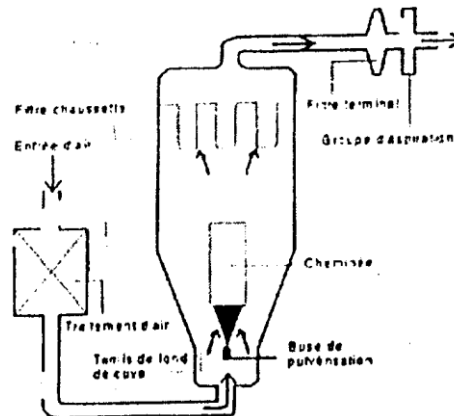
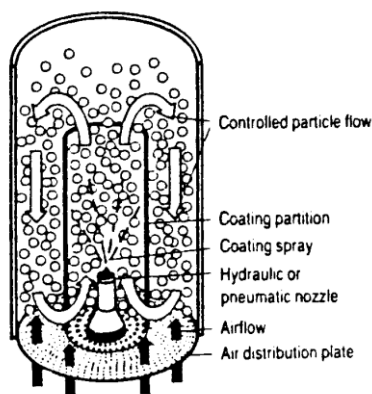
5-2-1 أجهزة التحثير بالسرير الهوائي التقليدية :

تتخذ هذه العملية بأجهزة التلبيس ذي السرير الهوائي يتكون الجزء السفلي للجهاز من حوض مخروطي متقرب على شكل منخل أبعاد فتحاته 100 ميكرون تقريباً يسمح بالتوزيع المتجانس للهواء عند مروره من الأسفل إلى الأعلى وهذا ما يسمح بتوليد السرير الهوائي وحمل المسحوق ووضعه على شكل معلق في الهواء . الجزء الوسطي الأسطواني له ارتفاع مختلف من جهاز إلى آخر يتضمن هذا الجزء نظام البعثة للمحلول على شكل رذاذ (المرذاذ) . نصادف في الأسواق نموذجين لهذه الأجهزة الأول تتم البعثة من الأسفل bottom spray ويدعى جهاز غلات GLATT (الشكل 19) والثاني وتتم البعثة من الأعلى top spray ويدعى جهاز WURSTER (الشكل 20) .

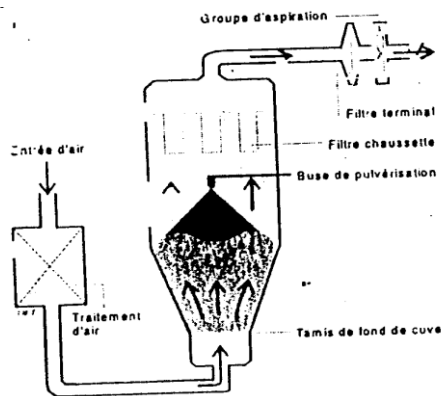
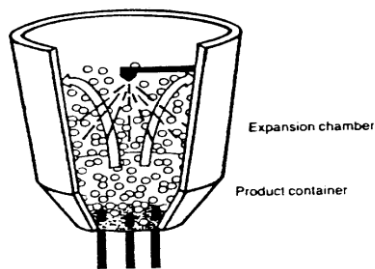
تصنع هذه الأجهزة من الستانلس ستيل غير قابل للصدأ ولها نظام التنظيف الذاتي ، وتتم تغذية المرذاذ بسائل التحثير أو محلول العامل الرابط بواسطة مضخة خاصة تضخ السائل .يتضمن الجزء العلوي من الجهاز مرشحة لاصطياد الحثريات أو المساحيق ومنعها من الخروج إلى الجو الخارجي خارج الجهاز نتيجة رفع الحثريات بسبب تيار الهواء المضغوط المتوجه من الأسفل إلى الأعلى . كما يتضمن الجزء العلوي من الجهاز أيضاً مراوح للتفريغ لتشكيل ضغط منخفض ضمن الجهاز . يمرر الهواء قبل دخوله إلى الجهاز عبر مرشحه لتخليصه من الغبار والشوائب الصلبة وتخفيض رطوبته النسبية عند تمريره على وشائع التسخين يتم التحكم بالجهاز من قبل حاسوب صغير مرتبط بالجهاز يمكن برمجته حسب الطلب وذلك للتحكم بكل المتغيرات التي تؤثر في عملية التحثير والتجفيف (حرارة ، ضغط هواء، تدفق السائل) .

5-2-2 محثر السرير الهوائي الدوار Rotogranulateur :

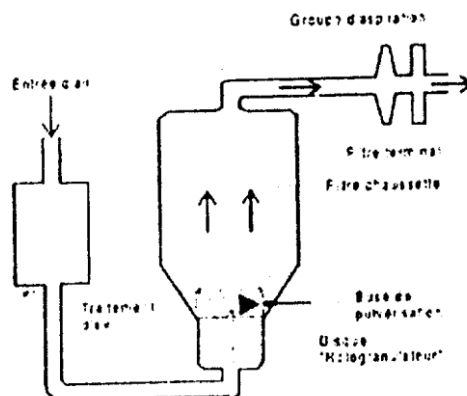
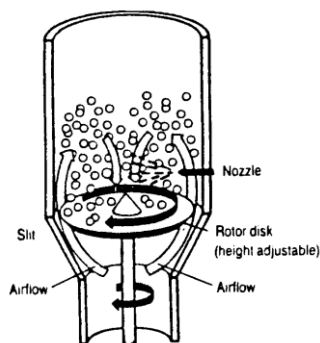
يتكون المحثر الدوار من عناصر متشابهة تماماً لجهاز التحثير التقليدي السابق ولكن تخضع المساحيق لحركة عمودية بسبب تيار الهواء المتجه من الأسفل إلى الأعلى وهذا ما يحدث بالجهاز السابق وإلى حركة إضافية أفقية تحرض بدوران الصفيحة القاعدية الموجودة في أسفل الجزء السفلي المخروطي للجهاز وهنا تكون هذه الصفيحة غير مثقبة بينما في الأجهزة السابقة تكون مثقبة وتيار الهواء الصاعد باتجاه الأعلى يمر بين جدران الحوض المخروطي ومحيط القرص السفلي الدوار وإرذاذ المحلول يتم بشكل مماسي Tangential spray ضمن مزيج معلق المساحيق المتطايرة في الحوض المخروطي.



الشكل (19) جهاز السرير الهوائي الإرذاذ من الأسفل



الشكل (20) جهاز السرير الهوائي الإرذاذ من الأعلى



الشكل (21) جهاز السرير الهوائي الإرذاذ مماسي

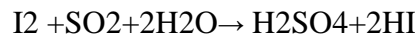
3- مراقبة الحثيرات الناتجة كشكل صيدلاني :

لمواصفات الحثيرات الناتجة أهمية بالغة على سير عملية التعبئة والتوزيع وعلى ثبات موادها الفعالة كما أن لهذه المواصفات أهمية بالغة أيضاً عندما تكون الحثيرات شكل تمهيدي لصنع أشكال أخرى كبسولات مضغوطات إذ تؤثر على سير عملية التلضغط (انسياب، التصاق) وعلى مواصفات المضغوطات المتشكلة (تقلع، تحانس الوزن، قساوة، زمن التفتت..).

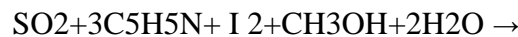
1-3 مراقبة الرطوبة المتبقية:

تؤثر الرطوبة المتبقية في الحثيرات بشكل سلبي في ثبات موادها الفعالة وعلى انسيابيتها فتتقصها , كما تؤثر أيضا في قساوة المضغوطات وفي زمن تفتتها ويكون هذا التأثير متعلقا بكمية الرطوبة المتبقية إذ تزداد قساوة المضغوطات ويزداد زمن تفتتها مع زيادة نسبة الرطوبة في الحثيرات إلى أن يصل إلى قيمة قصوى ثم تنهار قساوة المضغوطات وينقص زمن تفتتها بزيادة الرطوبة. تحدد الرطوبة المتبقية في الحثيرات بطرائق متعددة وأكثرها شيوعا تقضي بتحديد الكمية الضائعة من المسحوق عند تعريضه لدرجة حرارة 100 م أو قريبة لها بحيث لا تؤثر في تخرب الحثيرات ضمن أفران عادية أو باستعمال مصباح أشعة تحت الحمراء I,R للتسخين ووزن الأخيذة قبل التعريض للحرارة وبعده للوصول إلى وزن الأخيذة الثابت ويدون الفرق بين الوزنين هو كمية الماء بالأخيذة وتحسب نسبته المئوية. ويمكن إجراء هذه الطريقة مسرعة في جهاز مثلر المكون من ميزان حساس مع غطاء يحوي مصباح أشعة تحت الحمراء للتسخين ويعطى النتائج بشكل آلي (رقمي) بفضل ميكروبيوسيسور مربوط بالجهاز.

تستعمل طريقة كارل فيشر عندما يتعذر استعمال الطريقة السابقة بسبب تخرب المادة الفعالة بالحرارة يعتمد مبدأ هذه الطريقة على تأكسد غاز ثاني أكسيد الكبريت بتأثير اليود وبوجود الماء وتحويله إلى حمض الكبريت ويتحول اليود إلى حمض يود الماء كما يلي:



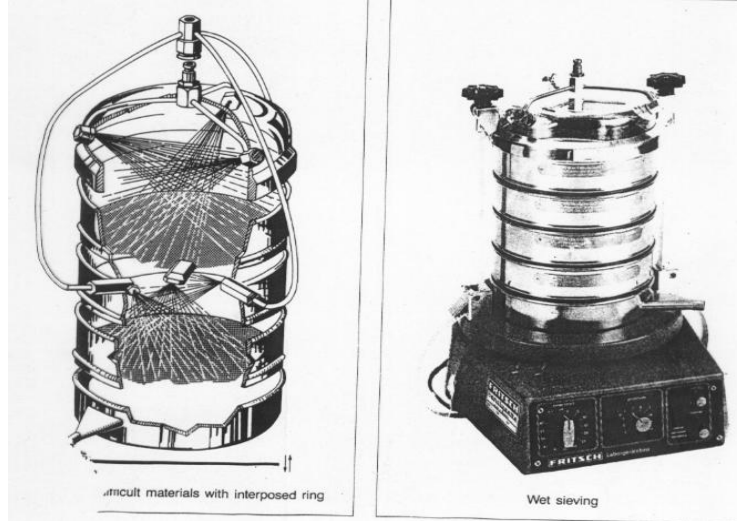
تناسب كمية اليود المتفاعلة مع كمية الرطوبة الموجودة في المسحوق والتفاعل قلوب ولجعل هذا التفاعل يسير باتجاه واحد نستعمل اليود المحلول في الغول الميتلي و SO_2 منحلا في البيريدين حيث تصبح المعادلة الكيماوية كمايلي:



2-3 مراقبة توزع أبعاد الحثيرات:

يوضع 100 غ من الحثيرات فوق المنخل العلوي لجهاز المناخل الهزازة (المخصص لهذا العمل) ويشغل الجهاز الخضاض مدة 15 دقيقة ثم يوزن كل منخل لتحديد كمية المسحوق المحتجزة على كل منخل وهذه الكمية بعد أجزائها أقل من فتحة المنخل الذي يعلوه وأكبر من بعد فتحة المنخل الذي يحتجزها . ويتحدد وزن الأجزاء على كل منخل يمكن تحديد توزع أبعاد هذا المسحوق .

من أجل الحصول على نتائج ذات تكرارية مقبولة من الضروري جداً العمل ضمن شروط تجريبية محددة بدقة والجدول التالي يبين المواصفات المطلوبة للمناخل الدستورية المستعملة في قياس توزع أبعاد أجزاء الحثيرات.



الشكل (22) جهاز المناخل الهزازة الآلي لقياس أبعاد الحثيرات

3-3 مراقبة انسيابية الحثيرات:

يطلب دستور الأدوية الأوروبي أن ينساب 100 من المسحوق أو الحثيرات المعدة للضغط بمدة زمنية أقل من 10 ثوان من قمع قياس الانسياب الدستوري المحددة جميع أبعاده بشكل دقيق والمسوق عالمياً بهذه المواصفات الدقيقة.

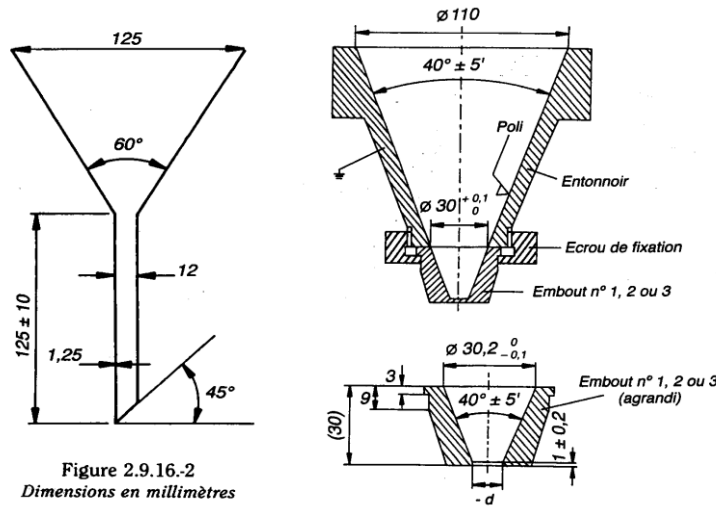


Figure 2.9.16-2
Dimensions en millimètres

الشكل (23) جهاز قياس انسيابية الحثيرات دستور الأدوية الأوروبي

3-4 مراقبة تجانس الوزن :

يجري هذا الفحص على الحثريات المقدمة في عبوات مفردة ذات جرعة واحدة single dose إذا كانت تحوي أكثر من 2 مع في الجرعة من المادة الفعالة أو تلك التي تحوي أكثر من 2 % وزن / وزن من المادة الفعالة يوزن محتوي 20 عبوة منتقاة عشوائياً ويحسب الوزن الوسطي لها لا يسمح بأكثر من قيمتين من الأوزان العشرين السابقة أن تختلف عن الوزن الوسطي بأكثر من النسبة المئوية للاختلاف الموضحة ولا يسمح لأي قيمة أن تختلف عن الوزن الوسطي بأكثر من ضعف النسبة المئوية المسموحة

| الوزن الوسطي للحثريات | النسبة المئوية للأوزان المسموحة | عدد المضغوطات |
|-----------------------|---------------------------------|---------------|
| أقل من 300 مع | $\pm 10\%$ | على الأقل 18 |
| | $\pm 20\%$ | على الأكثر 2 |
| 300 مع أو أكثر | $\pm 7,5\%$ | على الأقل 18 |
| | $\pm 15\%$ | على الأكثر 2 |

يجري هذا الفحص على الحثريات التي تحوي أكثر من 2 مع أو التي تحوي أكثر من 2% من المادة الفعالة

3-5 فحص تجانس المحتوى:

يجري هذا الفحص على الحثريات المقدمة في عبوات ذات الجرعة الواحدة والتي تحوي أقل من 2 مع في الجرعة من المادة الفعالة أو تلك التي تحوي أقل من 2% وزن / وزن من المادة الفعالة يجب أن تتوافق مع الفحص التالي:

بالنسبة للحثريات الحاوية على أكثر من مكون فعال فإننا نقوم بالفحص على كل مكون فعال على حدة يتوافق مع الشرط السابق . يحدد المحتوى من المادة الفعالة لكل عبوة من 10 عبوات أخذت عشوائياً باستخدام طريقة تحليلية مناسبة.

تتوافق الحثريات مع الفحص إذا لم يكن هناك أكثر من قيمة واحدة من القيم العشرة خارج حدود 85% - 115% من القيمة الوسطية

إذا كان هناك 2 أو 3 قيم مستقلة خارج حدود 85% - 115% وليس هناك أي قيمة خارج حدود 75% - 125% أعد الفحص باستخدام 20 عبوة أخرى مأخوذة عشوائياً، المستحضر يتوافق مع الفحص إذا لم يكن في العينات الـ 30 المفحوصة أكثر من 3 قيم خارج حدود 85% - 115% ولا يوجد أي واحدة خارج 75% - 125% من القيمة الوسطية

فحص تجانس المحتوى غير مطلوب بالنسبة للحثريات الحاوية على فيتامينات متعددة أو عناصر معدنية نادرة وفحص تجانس الوزن لهذه الحثريات غير مطلوب .

3-6 مراقبة التففت:

يوضع في بيشر زجاجي 50 مل من الماء المقطر بدرجة 37 ± 2 م ثم يوضع 2 غ من الحثيرات المراد فحصها في الماء يحرك الوعاء بلطف من وقت إلى آخر يجب أن تتحل الحثيرات أو تتبعثر على شكل مسحوق ناعم خلال 30 دقيقة .

يمكن للحثيرات الناتجة عن العمليات السابقة أن تعد شكلاً صيدلانياً نهائياً جاهزاً للتناول كما هو أو تعد منتجا وسيطا يحضر منه المضغوطات والمحافظ والشرابات الجافة.

3-7 مراقبة الحثيرات الفوارة:

تجرى عليها جميع الفحوص السابقة باستثناء فحص الذوبان إذ يجري وفقاً لما يلي:
نضع جرعة مفردة من الحثيرات في بيشر حاوي على 200 مل من الماء بدرجة حرارة الغرفة 15-25 م يحدث انطلاق غاز الفحم CO₂ عندما يتوقف انطلاق الغاز من الحثيرات تكون الحثيرات قد ذابت أو بعثرت في الماء.

تعاد العملية على 5 جرعات أخرى مفردة يجب على عينات الحثيرات الستة أن تذوب أو تتبعثر في الماء خلال 5 دقائق.

كما يجري مراقبة طعم المحلول الناتج ورواقه ودرجة حموضته (PH) وكمية CO₂ المنطلقة .

بعض الأمثلة للحثيرات المستعملة كشكل صيدلاني نهائي جاهز للتناول:

| granules de charbon | حثيرات الفحم حسب دستور الادوية الفرنسي |
|---------------------------|--|
| poudre de charbon vegetal | 100 مسحوق الفحم النباتي |
| sucre glace | 740 سكر ناعم |
| sirop simple | 250 غ م ك تقريباً شراب بسيط |

حثيرات غليسر فوسفات الكالسيوم دستور الادوية الفرنسي

| | |
|-----------------------------|------------------------------|
| glycerophosphate de calcium | 100 غ غليسر فوسفات الكالسيوم |
| sucre glace | 75 غ سكر ناعم |
| sirop simple | 250 غ م ك تقريباً شراب بسيط |

Paracetamol + doxylamin +caffeine effervescent granules :

| | |
|---------------------------|-------|
| Paracetamol | 500 g |
| Doxylamin succinate | 5 g |
| Caffeine | 31 g |
| Tartaric acid | 390 g |
| Sodium hydrogen carbonate | 410 g |
| Kollidon 30 | 16 g |
| Isopropanol or ethanol | Qs |
| Sodium benzoate | 30 g |
| Sugar | 707 g |

كل 2،1 غ تحوي 500 مغ باراسيتامول و 5 مغ دوكسيلامين و 33 مع كافئين .

Paracetamol instant granules :

| | |
|--------------------|-------|
| Paracetamol | 50 g |
| Sorbitol | 130 g |
| Citric acid | 33 g |
| Sodium bicarbonate | 20 g |
| Sodium citrate | 3 g |
| Kollidon 30 | 8 g |
| Ethanol | 50 g |

كل 2،44 غ تحوي 500 مغ باراسيتامول . يعبأ المسحوق الناتج على شكل رزم تحوي الواحدة 2،44 غ .

Vitamin B complex + Vitamin C instant granules :

| | |
|------------------------------------|-------|
| Thiamine hydrochloride | 1.5 g |
| Riboflavin phosphate sodium | 1.9 g |
| Nicotinamide | 15 g |
| Pyridoxine hydrochlorid | 1.5 g |
| Cyanocobalamin gelatin coated 0.1% | 5 g |
| Ascorbic acid powder | 50 g |
| Sucrose | 241 g |
| Kollidon 30 | 17 g |
| Ethanol | 60 ml |

