



# صيدلانيات ( ٣ )

الأشكال الصيدلانية الحديثة



# الأشكال الصيدلانية الحديثة

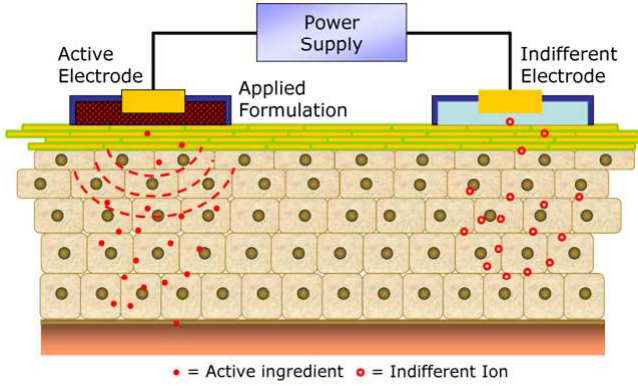
Novel dosage forms

## 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:

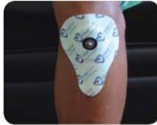
- 1- ضبط سرعة إيتاء الدواء عبر تغيير شدة التيار و تركيز الدواء و القوة الشاردية.
  - 2- تجنب تخرب الدواء ضمن القناة الهضمية و تجنب الاستقلاب بالمرور الكبدي الأول.
  - 3- تخفيض التأثيرات الجانبية للدواء.
  - 4- تجنب مخاطر العدوى و الالتهاب و التكيس المترافق مع الحقن أو التسريب المستمر.
  - 5- تحسين مطاوعة 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 قبولا متزايدا في الصناعة الصيدلانية حيث يتوقع نزول لصاقات الإرحال الأيوني الصغيرة الفعالة خلال السنوات القليلة القادمة و التصغير ممكن بوجود الالكترونيّات و البطاريات الأصغر حجما و الأكثر كفاءة.

يتضمن الجيل القادم من لصاقات الارحال الأيوني تسجيلا إلكترونيا للزمن ووقت و كمية كل جرعة يتم إيتاؤها و تقديم معلومات عن امثال 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.



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



TRIVARION IS AVAILABLE IN THE FOLLOWING SIZES:



SMALL 1.5cc



MEDIUM 2.0cc



LARGE 3.5cc

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 المنتشر على شكل تدفق ساردي 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 المنفعل و الذي يوضع في مكان آخر من الجسم.

يمكن أن تحتل شدة تيار حتى 0.5 ميلي أمبير/سم<sup>2</sup> من قبل الجسم بدون إزعاج أو إزعاج بسيط.

تؤثر العوامل التالية في عملية الإرحال الأيوني:

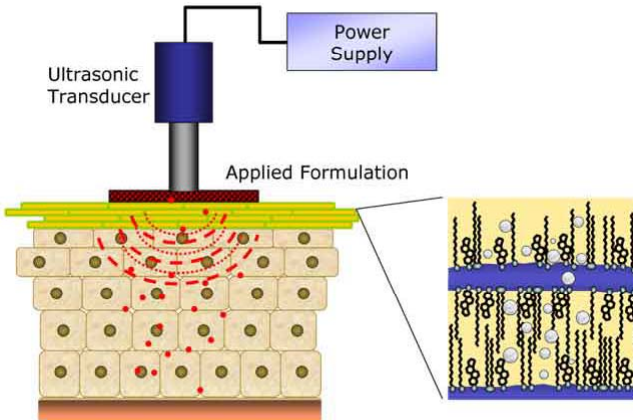
- شدة التيار الكهربائي و الذي يمكن أن يكون مباشر أو متناوب أو نابض.
- الخواص الفيزيوكيميائية للدواء: الشحنة الكهربائية- حجم الدواء (الجزئيات الأصغر الأكثر حركة)- البنية الكيميائية- الإلفة للدهن- و يجب أن يكون الدواء ذوابا للماء و قابل للتشرد مع كثافة شحنة عالية
- الصيغة الصيدلانية: تتضمن تركيز الدواء- الباهاء- القوة الشاردية- اللزوجة- الوقاءات (التي تتنافس جزئياتها مع جزئيات 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 هلامة 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/سم<sup>2</sup> و تسمح هذه الطاقة بتمزيق طبقة الجلد المنقرنة مما يسمح بمرور الدواء عبر الجلد.

قديمًا 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 ليمنص 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 ناعما و غير خشن لأنه يجب أن يمسح على الجلد برأس المسبار كما يجب أن يكون المنتج ذو لزوجة منخفضة لتسهيل تطبيقه و تسهيل حركة ر أس 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 التحاميل، و هي تحتوي على مادة فعالة 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 بالتحاميل 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 بعبثرة حجم كبير من غاز ضمن مستحضر سائل يحوي بشكل عام مادة فعالة أو أكثر و سواغات عديدة من ضمنها العامل الفعال 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 فعال على السطح ضمن مزيج مناسب من الماء، الكحول و الغاز الدافع.
- رغوة لا مائية: تتشكل من محلول عامل فعال 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 بنزوع 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

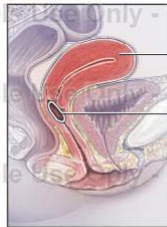
### الإعطاء المهبلي:

إن الإعطاء المهبلي للأدوية خصوصاً الهرمونات له عدة فوائد تتضمن الإدخال الذاتي و النزاع 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.

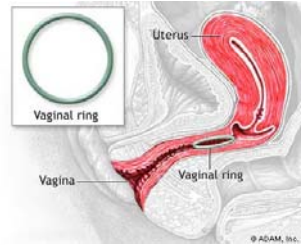
## الحلقات المهبلية

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



Uterus  
Vaginal ring



Vaginal ring

Vagina

Uterus

Vaginal ring

© ADAM, Inc.

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.

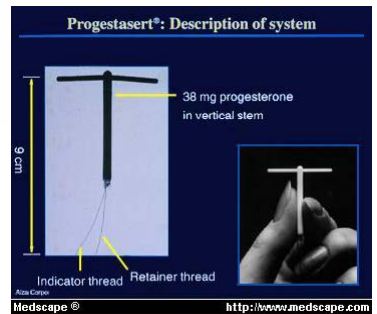
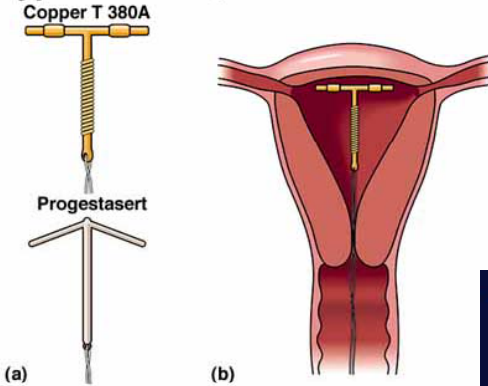


## نظام إيتاء الدواء داخل الرحم بروجستاسيرت:

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 وذلك بالتثبيط 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 ابيض اللون و عاتم. يتبقى في الجهاز في نهاية السنة الاولى 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 حيويًا 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 حيويًا على جدران المهبل و هذا يسمح بامتصاص البروجسترون من خلال النسيج المهبلي خلال 25 إلى 50 ساعة.



## المضغوطات المهبلية

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

و من أجل التأثير الموضعي يجب على المواد الفعالة أن تخترق كل الطبقات 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 تفتتها. 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 تفتت 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 طبقات المهبل نضيف أحيانا مادة مرغية مثل لوريل 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 البيوض لأن ثباتيتها أفضل و تناولها أسهل. كما توجد محافظ مهبلية.



## الإعطاء 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 المتفككة فمويّاً (Orally Disintegrating Tablets) والتي تتفككت 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 التفنت أو الأنظمة المتبعثرة فموياً وهي تملك خاصية استثنائية وهي تفنتها في الفم خلال عدة ثواني. تتفنت 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 تفنت 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 500ملغ) وأحياناً صعوبة في تقنيع الطعم المر للمواد الفعالة

## طرق تصنيع المضغوطات المتفتتة فمويًا

يتم تحضير المضغوطات المتفتتة فمويًا بإحدى الطرق التالية:

- القولية.
- الضغط المباشر.
- التجفيد.

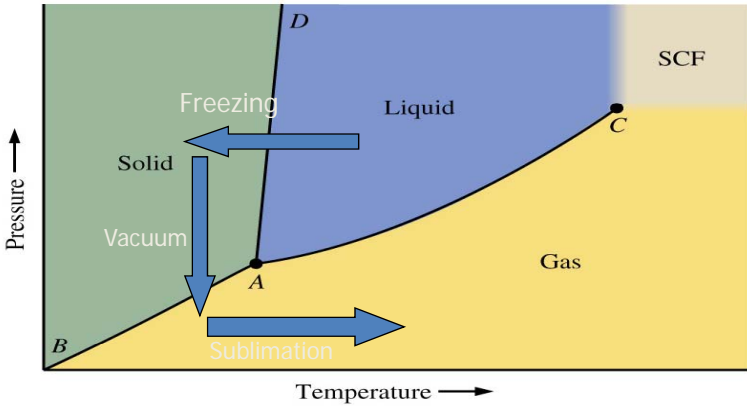
## التجفيد

التجفيد طريقة صناعية للتجفيف بواسطة تصعد الجليد تحت ضغط منخفض و هو يستخدم لتجفيف 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- التجفيف الأولي: تصعد الجليد.
- 3- التجفيف الثانوي: نزع الماء غير المتجمد المدمص.

## انهدام الجفافة أثناء التجفيف



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

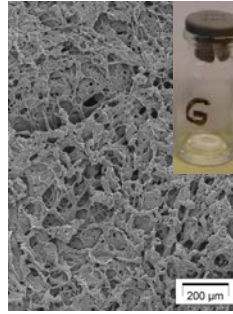


Image par MEB de Saccharose lyophilisé  
(Tc -30°C)

### 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

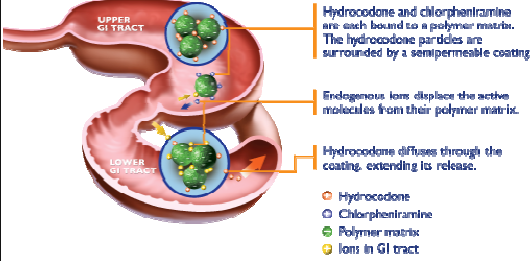
		Bulking agents
tris HCl		Buffers
PVP		Stabilizers
		Tonicity adjusters
PEG PVP		Collapse temperature modifiers
توين 80	حماية البروتين من الادمصاص على السطح سائل جليد	عوامل فعالة على السطح

## 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 تليبي<sup>p1</sup> 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 تلبس 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.



## 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 صيدلية معبأة تحت ضغط عال تعطى 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:

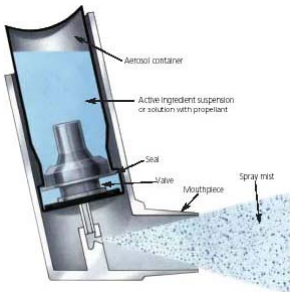
Metered- dose inhaler

Dry powder inhaler

Nebulizer

## Metered – dose inhaler

تم اختراعها عام 1950 و هي أجهزة ايتاء 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 الثقب. إن سرعة التدفق العالية للغاز تساعد في تكسير السائل إلى رذاذ ناعم دقيق من القطيرات.



Push down on the canister and breathe in slowly

## 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

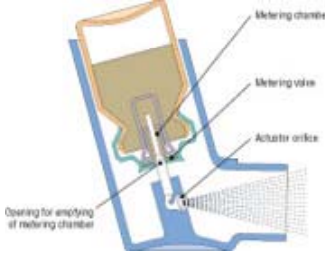
الثاني هو عدد ذرات الهيدروجين +1 و الثالث هو عدد ذرات الفلور.

## 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 يقتفان 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: 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 الازداد- 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.

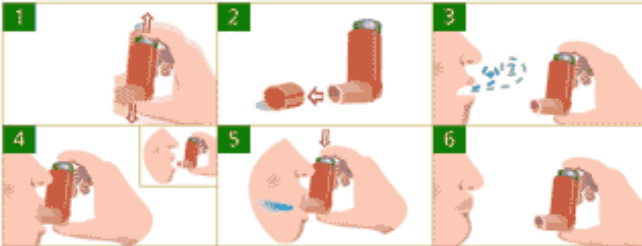




Figura 2 - Espaçador artesanal usado no setor de pronto-atendimento do Centro  
Pediatríco Prof. Hosannah de Oliveira e neste estudo

## 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.

## سليباتها:

- 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 للشرط 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 او 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 المشورة ضمن جزء دوار بواسطة إبرتين معدنيتين في كل جهة من المحفظة. إن نيار الهواء الاستنشاقى بسبب 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.

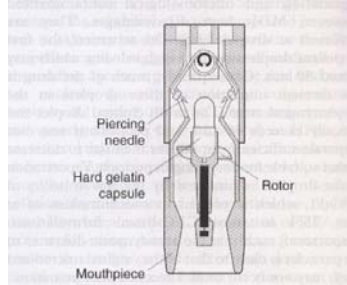


Fig. 31.5 The Spinhaler. (Modified from Bell et al 1971, with the permission of the American Pharmaceutical Association.)

## 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 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 الروتاهالر سرعة شهيق أقل.

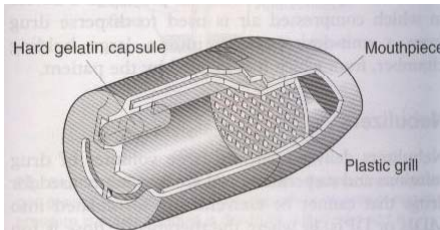


Fig. 31.6 The Rotahaler (Modified with permission from Kjellman 1981.)

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

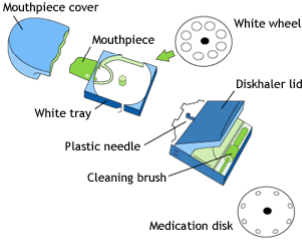
إن السلبية الرئيسية للأجهزة السابقة المعتمدة على المحافظ الجيلاتينية هي وجوب تحميل الجرعات بشكل إفرادي لكل جرعة. تم التغلب على هذه السلبية عن طريق تطوير ال

Diskhaler

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

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

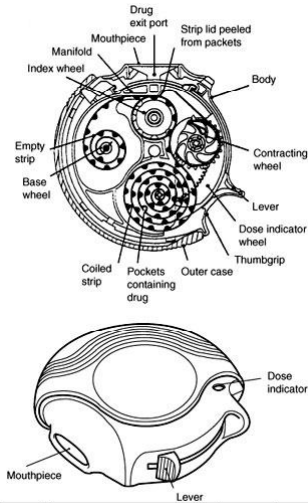
تكون الجرعات مرقمة بحيث يستطيع المريض معرفة عدد الجرعات المتبقية.



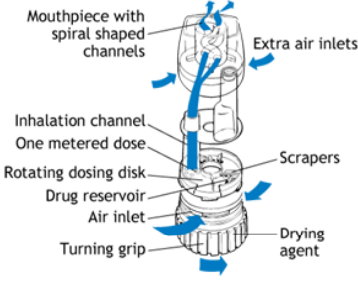
## أجهزة الجرعات المتعددة ذات الدواء المحمل مسبقا في الجهاز:

تم تطوير Accuhaler or Diskus inhaler

و فيه يكون مزيج دواء حامل محملا مسبقا ضمن الجهاز بشكل شرائط معدنية مغطاة 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 التوربو هيلر 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 – البروبيلن 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.