

المضغوطات Compressed Tablets

أشكال صيدلية صلبة تحوي مقداراً معيناً من المواد الفعالة في جرعات مجزأة، ولها أشكال وأوزان مختلفة وتحضر بالضغط وهذا ما يميزها عن الأقراص

تعد من أهم الأشكال الصيدلية في معامل الأدوية وأكثرها استعمالاً في معظم دول العالم

مميزات المضغوطات

بسهولة التناول

- سهولة الحمل من قبل المريض وسهولة الشحن من قبل المصنّع
- المواد الفعالة بشكلها الصلب في المضغوطات أكثر ثباتاً من محاليلها في الأشكال السائلة
- يمكن تحضيرها بأعداد كبيرة بسهولة وسرعة وبكلفة إنتاجية منخفضة مقارنة بالأشكال الأخرى
- تسمح بإخفاء الطعم أو الرائحة غير المقبولين لبعض المواد عند تلبسها
- تسمح طرق التحضير الصناعية المتطورة بالحصول على مضغوطات متجانسة المحتوى من المواد الفعالة بشكل كبير
- يمكن أن تحوي مواد فعالة غير ذوابة في الماء
- يمكن تحسين طعمها عند احتوائها مواد غير مستساغة
- يمكن تلبسها سكرياً لتحسين مظهرها وتقبل المريض لها أو تلبسها بطبقة رقيقة بأحد البوليميرات المولدة للافلام
- تسمح بالتحكم بموقع التأثير (من امتصاص سريع حتى التحرر في الامعاء والكولون)
- تضمن ثبات المادة الفعالة لفترات طويلة (2-5) سنوات عند التخزين المناسب

- معظم المواد الفعالة قابلة للتحضير بشكل مضغوطات
- الزيوت, الصبغات والخلاصات السائلة يمكنها وحتى درجة معينة من الادمصاص على مسحوق مناسب أن تحضر بشكل مضغوطات
- امكانية الجمع بين مواد دوائية متنافرة في شكل واحد (حثيرات مختلفة, مضغوطة متعددة الطبقات, مضغوطة ذات معطف)

مساوي المضغوطات

- يتطلب تحضيرها استعمال سواغات متعددة قد يكون لبعضها تأثيرات غير مرغوبة أحيانا
- صعوبة تحضير مضغوطات تحوي زيوتا طيارة أو خلاصات سائلة بدون اتخاذ اجراءات خاصة
- صعوبة بلع المضغوطات لدى الأطفال وبعض الكبار
- التطعيم والتلوين الجيد للمضغوطات يجعلها أحيانا شكلا محببا للأطفال يحدو بهم للإفراط في استعمالها
- إن صياغة المضغوطات حساس جدا ويتطلب خبرة كبيرة كيما تتفكك المضغوطة وتحرر المادة الفعالة في المكان وضمن الزمان المناسبين
- عندما تكون جرعة الدواء كبيرة فإن المضغوطة ستكون كبيرة الحجم
- الزمن اللازم لتفكك المضغوطة ومن ثم انحلال المادة الفعالة يشكل عائقا أمام الأدوية التي يطلب منها تأثير سريع ومباشر
- إن عملية الضغط قد تغير الصفات الفيزيائية, أبعاد الأجزاء والشكل البلوري للدواء وهذا قد يؤثر على فعله بعد الإعطاء
- تنتج لدينا مضغوطات مشوهة أحيانا بسبب قصور الخواص الفيزيائية والكيميائية للمادة الفعالة على استيعاب قوة الضغط ومن هذه التشوهات نذكر:

Capping وهو انفصال قمة المضغوطة وخاصة المحدبة منها

انفصال المضغوطة الى طبقتين أو أكثر	Lamination
تنقر المضغوطة أي فقدان جزء من سطح المضغوطة والتصاقه بالآلة	Picking
انفصال في حواف المضغوطة	Chipping

سواغات المضغوطات Excipients

- معظم المواد الفعالة ضعيفة التماسك وصعبة الضغط مباشرة
- الهدف من إضافة السواغات للمواد الفعالة هو إكمال ماينقصها من ميزات لتصبح قابلة للتماسك والانضغاط وتشكيل مضغوطة بمواصفات جيدة
- فالمسحوق أو الحثيرات المراد ضغطها يجب أن تتمتع بالمواصفات التالية:
- أبعاد أجزاء محددة وانسيابية جيدة ← تعبئة محددة ومنتظمة لحجرة الضغط
 - قابلية جيدة للانضغاط ← مضغوطات ملتحمة ومقاومة للعوامل الفيزيائية التي ستعرض لها بعد صنعها
 - عدم الالتصاق بالمكابس أو بجدران حجرة الضغط ← سطح مستو وأملس
 - أن تتفكك المضغوطة الناتجة ضمن الأنبوب الهضمي وتحرر كامل المادة الفعالة

الشروط العامة للسواغات:

- ✓ عدم السمية
- ✓ عدم التأثير الفيزيولوجي

- ٧ عدم التنافر مع مكونات المضغوطة
- ٧ ألا تنقص من تأثير المادة الفعالة
- ٧ ألا تسرّع في تخرّب المادة الفعالة (وضع سواغ ماص للرطوبة مع مادة فعالة حساسة لها)
- ٧ أن يكون السواغ مناسباً اقتصادياً

أهم السواغات المستعملة في تحضير المضغوطات

- Diluents المواد الممددة
- Binders المواد الرابطة
- Lubricants and Glidants المواد المزلفة ومحسنات الانسيابية
- Disintegrants المواد المفككة
- Colorants الملونات
- Flavors المطعمات
- Wetting agents العوامل المبللة
- Adsorbents المواد الماصة أو الممتزة

المواد الممددة Diluents

- تضاف عندما تكون كمية المواد الفعالة صغيرة أو صعبة الانضغاط
- Ø تلعب دور المالىء أو الحشوة (Filler) لإيصال المضغوطة إلى الوزن والحجم المناسبين
- Ø يجب أن يكون الممدد خاملاً واقتصادياً وثابتاً مع الزمن
- Ø ينبغي استعمال ممددات منحلة بشكل جيد في الماء مع المواد الفعالة ذات الانحلال الضعيف وذلك لتحسين التوافر الحيوي لهذه الأدوية

Ø أمثلة: لاکتوز، کربونات الکالسیوم، فوسفات الکالسیوم، النشا، مانیتول

المواد الرابطة Binders

وظیفتها ربط جزیئات المساحیق ببعضها البعض وخفض قوة الضغط اللازمة لتشکیل المضغوطة وزيادة مقاومة المضغوطات المیکانیکیة

يمكن أن تستعمل بالحالة الجافة (ضغط مباشر)

ولكن غالباً ماتستعمل بشكل محاليل مائیه أوغولیة اذ تؤمن بذلك توزعا متجانسا بشكل أكبر وتؤدي عملية الربط بمردود أفضل

يمكن تصنيف العوامل الرابطة ضمن ثلاث مجموعات:

1- العوامل الرابطة الجافة

2- العوامل الرابطة المنحلة في الماء

3- العوامل الرابطة التي تذاب في المحلات العسویة

العوامل الرابطة التي تستعمل في الحالة الجافة

تضاف الى المساحیق المعدة للضغط مباشرة عند استعمال تقنية الضغط المباشر اذ تمتاز بقوة ربط كبیرة بحالتها الجافة

مثال: الآفیسل (السيلولوز ذو التبلور الدقیق) Microcrystalline
(Cellulose (MCC, Avicel) وهو مسحوق أبيض مبلور عديم الطعم
والرائحة غير منحل بالماء

العوامل الرابطة المنحلة في الماء

الصمغ العربی: يستعمل بنسبة (10-20)%، قوة ربطه جیدة، رخیص الثمن ومتوفر، یحوي خمائر البیروكسیداز المؤكسدة لذا نلجأ إلى غلیه للتخلص منها

صمغ الكثیراء: يستعمل بنسبة (1-3)% قوته الرابطة كبیرة ویعطي مضغوطات قاسیة لذا یفضل استعماله في تحضير مضغوطات المص

هلامة الجيلاتين: تستعمل بنسبة (5-20)% وهي ساخنة إذ يصعب
تجانسها مع المسحوق إذا بردت وهلامة النشا وتستعمل بنسبة (5-
20)%

البوفيدون PVP: ينحل بسهولة في الوسطين المائي والغولي ويستعمل
بنسبة (2-10)% كما يمكن استعماله كعامل رابط بشكله الجاف

محاليل سكرية (سكروز، غلوكوز، سوربيتول) بتركيز مختلفة

يمكن استعمال الماء أو الكحول أحيانا لربط بعض المساحيق التي تنحل
جزئيا بهذه السوائل

العوامل الرابطة التي تذاب في المحلات العضوية

يمكن إذابة العوامل الرابطة في المحلات العضوية إذا ما كانت مكونات
المضغوة حساسة لوجود الماء المستخدم في تحضير المحاليل الرابطة

أمثلة:

المشتقات السيلولوزية

Methyl cellulose, Carboxy methyl cellulose, Hydroxy)
(...propyl methyl cellulose

مشتقات البولي إيثيلن غليكول (PEG 4000, PEG 6000)

PVP

يمكن استعمال هذه المواد بشكلها الجاف أيضا أو على شكل محاليل
مائية عندما لا تتنافر مكونات الصيغة مع الماء

ملاحظات عامة حول المواد الرابطة

• إن كمية العامل الرابط المستخدمة لا تتعلق بوزن المضغوة، وإنما
تتعلق بسطح المسحوق

فكلما زادت النعومة زاد السطح النوعي وزادت كمية العامل الرابط اللازمة

- إن نقص العامل الرابط ← عجينة هشنة متفتتة ← حثيرات مبيتة ← مضغوطات متفلعة وغير مقاومة للكسر
- إن زيادة العامل الرابط ← عجينة لزجة ملتصقة يصعب تحويلها لحثيرات

إذ تسد فتحات آلة التحثير، والحثيرات الناتجة بعد التجفيف تكون شديدة القساوة وتحتاج لقوة ضاغطة عالية لتحويلها الى مضغوطات، والمضغوطات الناتجة تكون بطيئة التفكك

المزلاقات

وهي على ثلاثة أنواع بحسب الدور الذي تقوم به

Glidants, Antiadherents and Lubricants

وتضاف الى صيغة المضغوطات للأغراض التالية:

(1) تحسين انزلاق المساحيق أو الحثيرات في قمع التغذية وذلك من خلال خفض الاحتكاك بين الأجزاء Glidants

(2) خفض التصاق الحثيرات بالمكابس وبجدران حجرة الضغط مما يكسب المضغوطة الناتجة مظهرا ناعما ولماعا Antiadherent

(3) خفض الاحتكاك بين الحثيرات، وخفض الاحتكاك بين المضغوطة وجدران حجرة الضغط أثناء لفظ المضغوطة، مما يعطي لفظا جيدا للمضغوطة ويقلل من استهلاك الآلة Lubricant

تضاف المزلاقات للحثيرات أو المساحيق قبل الضغط مباشرة على شكل مساحيق ناعمة جدا كيما تتوزع على سطح الحثيرات وتغلفها.

وتستعمل هذه المواد بنسب قليلة تتراوح بين (0.5-2)% من وزن المساحيق أو الحثيرات الجافة المعدة للضغط

من أهم العوامل المحسنة للانزلاق والانسيابية (Glidants) نذكر:

التالك ويستعمل بنسبة (1-2)% من وزن الحثيرات

الآيروزيل (Colloidal Silicon Dioxide "SiO₂") مسحوق عديم الشكل واللون والرائحة، يتمتع بانسيابية جيدة، خفيف جدا، يستعمل كمزلق ومضاد احتكاك في تحضير المضغوطات والمحافظ (Capsules) بنسبة (0.1-0.5)%

كما يمكن لشمعات المغنيزيوم أن تعزز من إنسياب المساحيق وتستعمل بتراكيز أقل من 1%

أما مزلقات الضغط (مضادات الالتصاق ومضادات الاحتكاك) Antiadherents and Lubricants فأهمها:

شمعات المغنيزيوم Magnesium stearate

شمعات الكالسيوم Calcium stearate

الجليسيرين أحادي الشمعات Glycerin monostearat

حمض الشمع Stearic acid

وتستعمل كلها بنسب أقل من 1%

كما يمكن استعمال بعض الزيوت كمزلاقات كزيت البارافين

وكمزلاقات ذوابة في الماء تستعمل مركبات PEG ذات الوزن الجزيئي المرتفع 4000 و 6000 ولوريل سلفات الصوديوم

إن معظم المزلقات مواد كارهة للماء تقوم بدور مادة عازلة تضعف عملية الربط بين الحثيرات أثناء عملية الضغط وبالتالي **تنقص من قساوة المضغوطة**

كما أنها تنقص من قدرة المضغوطة على التبلل وبالتالي **تزيد من زمن التفكك والانحلال**

وتتعلق هذه الآثار السلبية للمزلاقات بالكمية المستعملة منها، لذا يجب استعمالها في حدودها الدنيا أي 1% فما دون

بالإضافة لذلك فإن طريقة مزج المزلقات مع باقي مكونات المضغوطة وزمن هذا المزج ينبغي أن تؤخذ بعين الإعتبار

العوامل المفككة Disintegrating agents

هي المواد التي تسهل وتسرع تحطم أو تفكك المضغوة بعد تناولها من قبل المريض الى أجزاء صغيرة من أجل تسريع انحلال المادة الفعالة.

يمكن تصنيف المواد المفككة حسب آلية عملها الى ثلاث مجموعات

(1) مواد تنتج عند تماسها مع الماء وتسهل دخوله الى داخل المضغوة مؤدية لتحطيم المضغوة بسبب زيادة ضغط الانتباج

أمثلة:

النشا

Sodium Starch Glycolate

مسحوق السيلولوز ذو التبلور الدقيق (Avicel)

(Carboxy methyl cellulose cross Linked (Cross-carmylos

(Polyvinylpyrrolidone cross linked (PVP CL

(2) مواد تقوم بتوليد غاز عند تماسها مع الماء أو الوسط المعدي (غاز CO₂ عادة) وهذا الصنف من العوامل المفككة يستعمل في المضغوبات الفوارة

(3) مواد تساعد على تبلل المضغوة ودخول الماء إليها عبر المسام السطحية كالعوامل الفعالة على السطح مثل لوريل سلفات الصوديوم وسيتيل سلفات الصوديوم

تضاف المواد المفككة بنسب تتراوح بين (3-10)% ويفضل إضافة جزء منها إلى المساحيق أثناء عملية التحشير والجزء الآخر يضاف مع المزلاقات في الطور الخارجي

سواغات أخرى

الملونات:

تضاف من أجل تحسين الشكل النهائي للمضغوة أو من أجل تمييز المضغوبات المتشابهة مع بعضها البعض والحماية على مواد فعالة مختلفة أو مضغوبات المادة الفعالة نفسها والحماية على تراكيز مختلفة من هذه المادة. و يجب الانتباه إلى تجانس توزيع الملون و نوعه و عدم تنافره مع مكونات المضغوة.

تضاف الملونات على شكل محاليل (مع المحلول الرابط) وإذا كان الملون غير ذواب فإنه يضاف الى مزيج المساحيق

مشاكل الملونات

- تعيق معايرة المادة الفعالة في المنتج النهائي
- قد يكون لها تأثير سمي أحيانا
- يمكن أن تكسب المضغوطات لونا غير متجانس أحيانا بسبب هجرة الملون أثناء التجفيف

المطعمات والمحليات:

يمكن إضافة بعض المطعمات (طعم البرتقال أو الفريز مثلا) أو المحليات الصناعية (السكرين أو الآسبارتام) الى المضغوطات لإعطاء المذاق الجيد أو لتغطية مذاق سيء.

إن معظم المطعمات حساس للحرارة لذا تضاف مع الطور الخارجي

المواد الماصّة أو الممتزّة Adsorbents :

تستعمل لتحضير مضغوطات تحتوي على مواد زيتية أو خلاصات سائلة حيث تمتاز بقدرتها على امتصاص هذه السوائل عند مزجها معها ومن ثم يصبح بالإمكان تحثيرها وضغطها

أمثلة: Avicel, Kaolin, magnesium carbonate, silica

مواد مبللة :

تضاف عندما تكون المواد الفعالة كارهة للماء وضعيفة الذوبان به (العوامل الفعالة على السطح مثل توين 80

الأفيسيل [Avicel]

هي عبارة عن سللوز فائق التبلور (*microcrystalline cellulose*) يستحصل من سللوز الخشب ولا يحتوي على ألياف ولا على أجزاء غير متبلورة، وزنه الجزيئي بين 3000-5000، رطوبته تتراوح بين 1-5 %، تتمتع بقوة رابطة تفوق جميع العوامل الرابطة الجافة الموجودة في التجارة والمستعملة في الضغط المباشر. زيادة نسبة الأفيسيل في المضغوطة تزيد من قساوتها وتخفف من زمن تفتتها وهشاشتها فهذه المواد لها تأثير رابط ومفكك في نفس الوقت حيث أن لها القدرة على امتصاص الماء والانتباج. ويمكن استعماله في تقنية التحثير الرطب وعندها يفضل قسم الكمية المضافة إلى قسمين، قسم يضاف أثناء التحثير الرطب والقسم الآخر يضاف أثناء عملية تعفير الحثيرات مع المفككات والمزلاقات. وتوجد له أصناف متعددة في التجارة:

أفيسيل : Avicel PH 101 أبعاده أجزاءه أقل من 50 ميكرون، ورطوبته النسبية أقل من 5. %

أفيسيل : Avicel PH 102 أبعاده أجزاءه أقل من 90 ميكرون، ورطوبته النسبية أقل من 5. %

أفيسيل : Avicel PH 103 أبعاده أجزاءه أقل من 50 ميكرون، ورطوبته النسبية أقل من 2. %

أفيسيل : Avicel PH 105 أبعاده أجزاءه أقل من 20 ميكرون، ورطوبته النسبية أقل من 3. %، وله قدرة مزلقة.

أفيسيل : Avicel PH 112 أبعاده أجزاءه أقل من 90 ميكرون، ورطوبته النسبية أقل من 1. %

أفيسيل : Avicel PH 113 أبعاده أجزاءه أقل من 50 ميكرون، ورطوبته النسبية أقل من 1. %

أفيسيل : Avicel PH 200 أبعاده أجزاءه أقل من 180 ميكرون، ورطوبته النسبية أقل من 5. %، انسيابيته ممتازة بالمقارنة مع المشتقات الأخرى.

أفيسيل : Avicel PH 301 أبعاده أجزاءه أقل من 50 ميكرون، ورطوبته النسبية أقل من 5. %، وزمن انسيابه أقل من Avicel PH 101، ويختلف عن Avicel PH 102 بانسيابيته المرتفعة وكثافته المرتفعة.

أفيسيل : Avicel PH 302 أبعاده أجزاءه أقل من 90 ميكرون، ورطوبته النسبية أقل من 5. %

امثلة

**Acetylsalicylic Acid + Paracetamol
(= Acetaminophen) + Caffeine Tablets
(250 mg + 250 mg + 50 mg)**

1. Formulation

I. Acetylsalicylic acid, crystalline (Merck)250 g

Paracetamol, crystalline (Merck)	250 g
Caffeine (Knoll)	50 g
II. Kollidon 90 F [1]	50 g
Isopropanol.....	q. s.
III. Magnesium stearate [2]	5 g
Kollidon CL [1].....	16 g

2. Manufacturing (Wet granulation)

Granulate mixture I with solution II, dry and sieve through a 0.8 mm

screen, add the components III and press with high compression force.

3. Tablet properties

Weight	670 mg
Form	biplanar
Diameter	12 mm
Hardness.....	45 N
Disintegration	6 min
Friability.....	0.7%

4. Physical stability (12 months, 20–25 °C)

Weight	670 mg
Hardness.....	65 N
Disintegration	4 min
Friability.....	0.9%

Acetylsalicylic Acid + Paracetamol (= Acetaminophen) + Caffeine Tablets (400 mg + 100 mg + 30 mg)

Formulation

Acetylsalicylic acid, crystalline	400 g
Paracetamol, crystalline (Merck)	100 g
Caffeine (Knoll)	30 g
Ludipress [1]	100 g
Kollidon CL [1]	20 g
Polyethylene glycol 6000, powder [6].....	30 g
Stearic acid [7]	5 g

2. Manufacturing (Direct compression)

Mix all components, pass through a sieve and press with low compression force.

3. Tablet properties

Weight	683 mg
Diameter	12 mm
Form	biplanar
Hardness	116 N
Disintegration.....	1– 2 min
Friability.....	0.3%

**Acetylsalicylic Acid + Paracetamol
(= Acetaminophen) Tablets
(250 mg + 250 mg)**

Formulation

Acetylsalicylic acid, crystalline (Merck)	250 g
Paracetamol, crystalline (Merck)	250 g
Avicel PH 101 [5]	60 g
Kollidon 30 (or Kollidon VA 64) [1]	15 g
Kollidon CL [1]	25 g

2. Manufacturing (Direct compression)

Pass all components through a 0.8 mm sieve, mix and press with medium compression force.

3. Tablet properties

Weight	605 mg
Diameter	12 mm
Form	biplanar
Hardness.....	90 N
Disintegration	< 1 min
Friability.....	0.7%

4. Chemical stability of formulation No. 2 (20–25 °C, closed)

0 Months 6 Months 12 Months

Acetylsalicylic acid	100%	100%	100%
Vitamin C	100%	100%	96%
Free acetic acid	< 0,01%	< 0.01%	
Free salicylic acid	< 0,01%	< 0.01%	

Acetylsalicylic Acid + Vitamin C Tablets

(325 mg + 250 mg)

1. Formulations

No. 1 No. 2

Acetylsalicylic acid, crystalline (Merck)	325 g	325 g
Ascorbic acid, powder (BASF).....	250 g	250 g
Sorbitol, crystalline [10]	120 g	–
Avicel PH 101 [5]	40 g	100 g
Kollidon VA 64 [1]	25 g	12 g
Kollidon CL [1]	20 g	30 g
Magnesium stearate [2]	2 g	3 g

2. Manufacturing (Direct compression)

Pass all components through a 0.8 mm sieve, mix and press with medium/high compression force.

3. Tablet properties

No. 1 No. 2

Weight	790 mg	726 mg
Diameter	12 mm	12 mm
Form	biplanar	biplanar
Hardness	92 N	100 N
Disintegration	2 min	< 1 min
Friability	1%	1%

4. Chemical stability of formulation No. 2 (20–25 °C)

0 Months 6 Months 12 Months

Acetylsalicylic acid	100%	100%	100%
Vitamin C	100%	100%	96%
Free acetic acid	< 0,01%	< 0.01%	
Free salicylic acid	< 0,01%	< 0.01%	

تحياتي د.مهنا قصاب