جامعة حماة

كلية الصيدلة

تيكنولوجيا صيدلية سنة ثالثة فصل اول د.مهند قصاب

التلبيس

وهي عملية تغليف المضغوطة بطبقة لحمايتها من العوامل الخارجية مثل النور و الرطوبة أو لتوجيه تحرر المادة الفعالة، أو لتحسين مظهرها أو تقنيع الرائحة أو الطعم لزيادة تقبل المريض لها.

تقنيات التلبيس :

1)
التلبيس السكري : و يتم بتطبيق شرابات سكرية تتخللها عملية تجفيف لهذا الشراب بعد توزيعه بشكل متجانس على المضغوطات مما يؤدي إلى تكوين غلاف سكري نتيجة لتبلور السكر أثناء عملية التجفيف

2)
التلبيس بالطبقة الرقيقة :يتم بتوزيع محلول البلمرات على نواة بشكل متجانس و تبخيره، و تتميز هذه الطريقة عن التلبيس السكري بامكانية توجيه تحرر المادة الفعالة

خواص المواد المستخدمة في التلبيس :

1. مقاومة للصدمات و ذات هشاشية ضعيفة
2. قدرة عالية على الانزلاق وعدم التنافر مع المواد الفعالة و المواد المساعدة
3. خمول من الناحية الدوائية و عدم السمية
4. عدم التدخل أثناء معيرة المادة الفعالة
5. مردود عالي و سهولة في التطبيق.

ميزات التلبيس بالطبقة الرقيقة :

1.حماية مرتفعة للمادة الفعالة المغلفة تجاه العوامل الخارجية المخربة من رطوبة و ضوء و أكسجين

2.تخفيض كلفة التلبيس بسبب قلة السماكة الملبسة و توفير مواد زمن عبوات و مواد تعبئة

3.تقنية سهلة و سريعة يمنكن جعلها آلية بسهولة و تؤدي إلى اختصار الحاجة للعمال

4.اختلاف شكل النوى الملبسة و أبعادها (حثيرات ، مضغوطات ، مساحيق)

5.استعمال المذيبات العضوية يسمح بتلبيس المواد الحساسة جداً للماء دون أي خطر

مكونات طبقة التلبيس:

البلمرات المولدة للأفلامpolymers ، الملدناتplasticizers ،
المذيباتsolvents ، مساحيق التحميل (الحشوة). filer

البلمرات المولدة للأفلام :

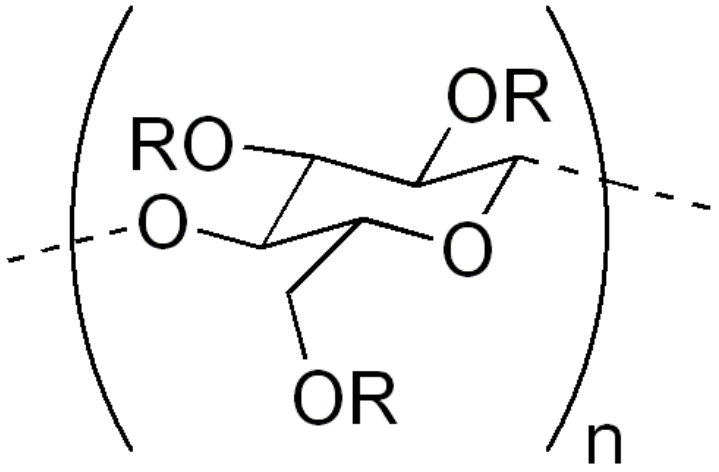
يمكن تصنيفها في عدة مجموعات:

1 .المشتقات السللوزية : و تقسم بدورها إلى مولدات أفلام معدية و أخرى معوية

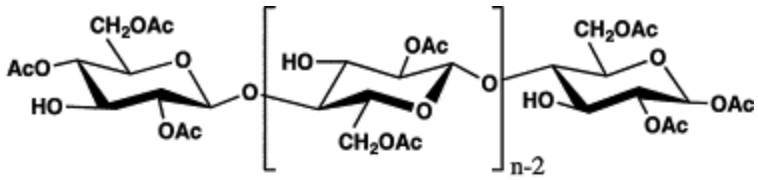
مولدات الأفلام الذوابة في المعدة:

HPC: هيدروكسي بروبيل سيللوز ، ذواب في الماء ، الأفلام الناتجة عنه شفافة و خواصه الميكانيكية جيدة و ذوبانها في الماء جيد و نفوذيتها لبخار الماء قليلة و مقاومة للصدمات و مرنة

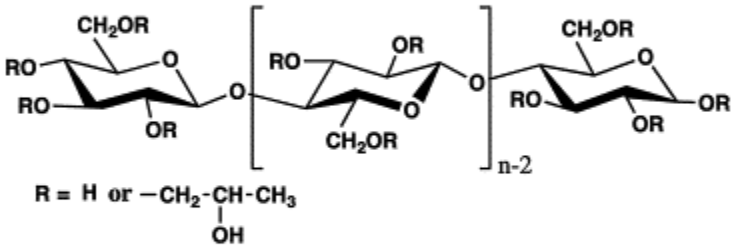
HPMC هيدروكسي بروبيل متيل سيللوز، ذواب في الماء البارد و الأغوال ، إن وجود جذر الهيدروكسي بروبيل ويؤمن الحصول على مشتقات ذوابة بالمذيبات العضوية مع المحافظة على ذوبانها الجيد بالماء ، لا نستعمل معه مادة ملدنة لأن تلدينه داخلي حاصل من بنيته المذكورة



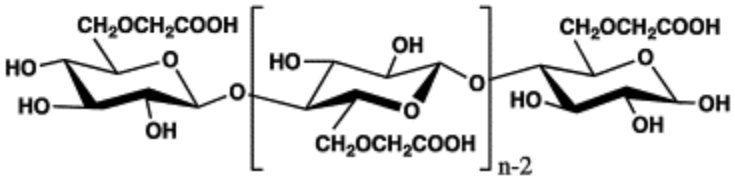
R = H or CH_3 or $CH_2CH(OH)CH_3$



Cellulose acetate



Hydroxypropylcellulose

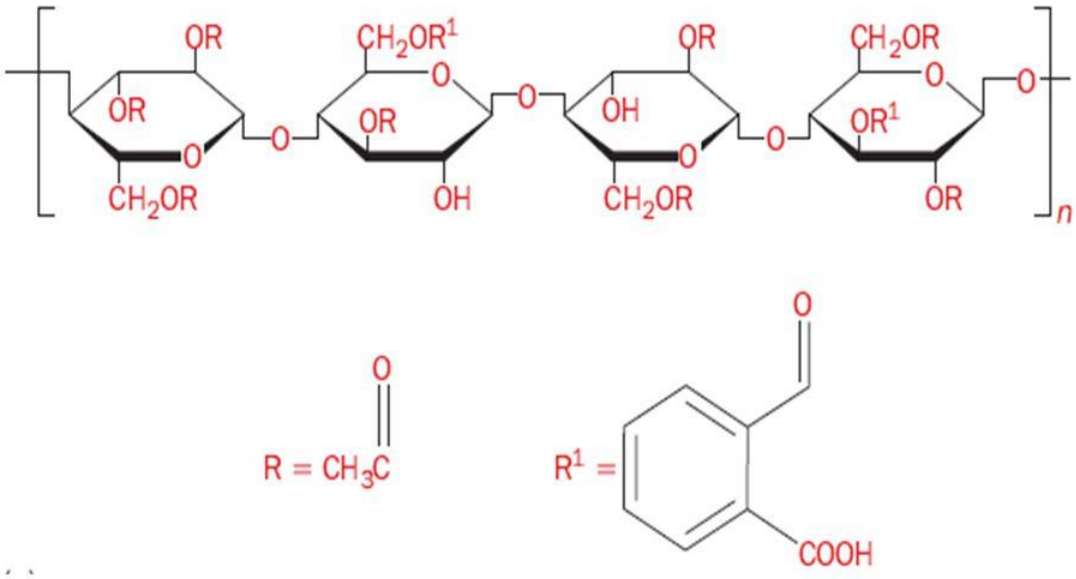


Carboxymethylcellulose

و التي تؤدي إلى تباعد أجزاء الذرة عن بعضها، يمكن مزجه مع مولدات أفلام أخرى مثل EC مما يؤدي إلى زيادة زمن ذوبانه و خفض نفوذيته لبخار الماء.

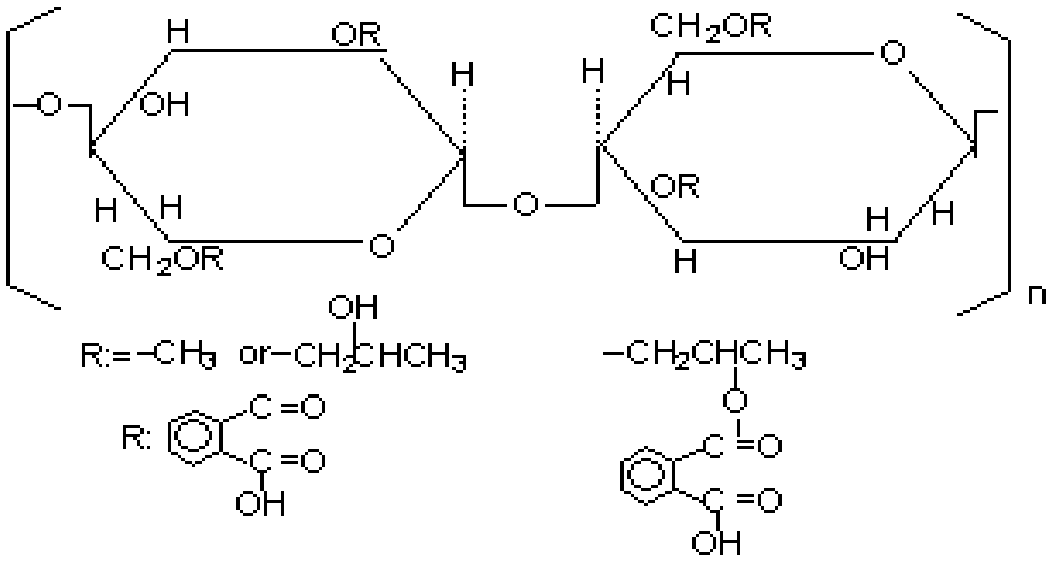
مولدات الأفلام المقاومة لعصارة المعدة:

CAP: خلات فتالات السيللوز، يذوب بدرجة حموضة pH=6.5 إذ يذوب في الأمعاء بسهولة، قليل اللدانة و قابل للكسر لذا يحتاج استعماله لإضافة نسبة عالية من الملدنات (حتى 30 %)



Chemical structure of cellulose acetate phthalate

HPMCP : فتالات هيدروكسي بروبيل متيل سيللوز، تذوب بدرجة حموضة pH=5-5.5 ، بخلاف CAP فإن استعماله لا يتطلب إضافة مواد ملدنة بسبب لدانته الكافية



الاستخدام الصيدلاني

عامل ملبّس يُستخدم بشكل واسع في الأشكال الفموية كمادة تلبيس معوية للمضغوطات و الحثيرات و هو غير منحل في العصارة المعدية و لكنه ينتفخ و ينحل بسرعة في المعي العلوي .

و تُستعمل مادة التراكيز التي تتراوح بين (5-10)% منه مع مواد غير منحلة في المزائج المحلة التالية : (دي كلورومتتان ، الإيتانول) (50 ، 50) أو (الإيتانول ، الماء) (80 ، 20) و يمكن أن يُضاف بشكل طبيعي إلى المضغوطات و الحثيرات دون إضافة مادة ملدنة أو المواد المشكلة للأفلام و ذلك باستخدام تقنيات التغليف الشائعة و لكن إضافة كمية قليلة من العامل الملدن أو الماء يمكن أن يجنبنا مشاكل تشقق أفلام التغليف .

و يمكن استخدام عدة مواد ملدنة شائعة مثل (الدياستين ، الترماستين ، بولي إتيلين غليكول) جميعها متوافقة مع هيدروكسي بروبيل متيل سلفات فتالات .

إن المضغوطات الملبّسة بهيدروكسي بروبيل متيل سلفات فتالات تتحلل بسرعة أكبر مما هي عليه في المضغوطات الملبسة بالسيللوز أسيتات الفتالات .

يمكن إضافة هيدروكسي بروبيل متيل سلفات فتالات لسطوح المضغوطات عن طريق بعثرة البودرة الدقيقة له في عمليات البعثرة المائية للعوامل الملدنة مثل الترابسين ، تري إتيل سترات ، دي إتيل سيترات مع عامل مرطب .

يمكن استخدامه منفرداً أو مشاركاً مع عوامل رابطة منحلة أو غير منحلة في عمليات تحضير الحثيرات ذات التحرر المديد للدواء .

و تعتمد سرعة التحرر الدوائي على درجة الـ PH . و بما أن هيدروكسي بروبيل متيل سلفات فتالات مادة عديمة الطعم و غير منحلة في اللعاب فإنه يستخدم كقناع مغلف لستر الطعم غير المستحب لبعض المضغوطات.

التأثير على صحة الجسم

يُستخدم بشكل واسع كعامل ملبّس معوي في المستحضرات الصيدلانية الفموية .

إن اختبارات التغذية طويلة الزمن (المزمنة) و الحادة (كميات كبيرة مباشرة) التي طبقت على الحيوانات لم تظهر أي دلالة سميّة أو مشوهة ناتجة عن استهلاكه .

و عادة يُشار إلى أنه مادة غير سامة

سلامة الاستعمال

تختلف الاحتياطات المتبعة أثناء التعامل مع المادة باختلاف الكمية و الظروف المحيطة . و نحتاج عند استعماله لواقيات الأعين بالإضافة للقفازات .

و على الرغم من أنه لم يحدد مجال مميت (لعتبة استخدام) للهيدروكسي بروبيل متيل السيللوز فتالات إلا أنه يُستخدم في بيئة جيدة التهوية لخفض كمية الغبار المتولدة عنه.

التنافرات

هيدروكسي بروبيل متيل سيللوز يتنافر مع العوامل المؤكسدة القوية

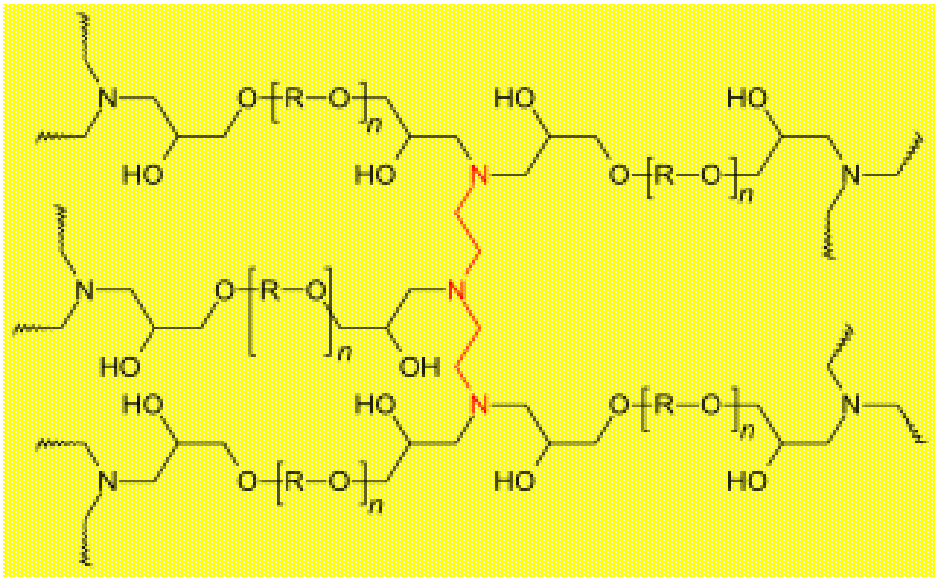
2. مشتقات بولي أكسي إتيلين غليكول: PEG

فالمشتقات ذات الوزن الذري المنخفض 200-600 سائلة أو عجينة تستعمل كملدنات

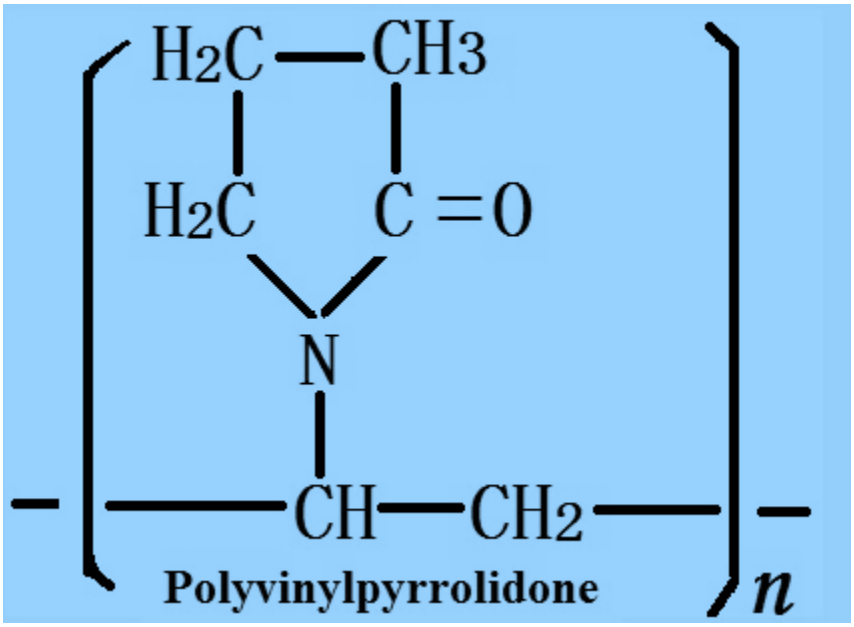
أما ذات الوزن الذري المرتفع 4000 فأكثر ذات قوام شمعي تستعمل في التلبيس المعدي و تسمح بالحصول على فلم ملتصق بشكل كبير على النواة و لا حاجة لإضافة ملدن.

3. المشتقات الفينيلية: Vinyl Derivative

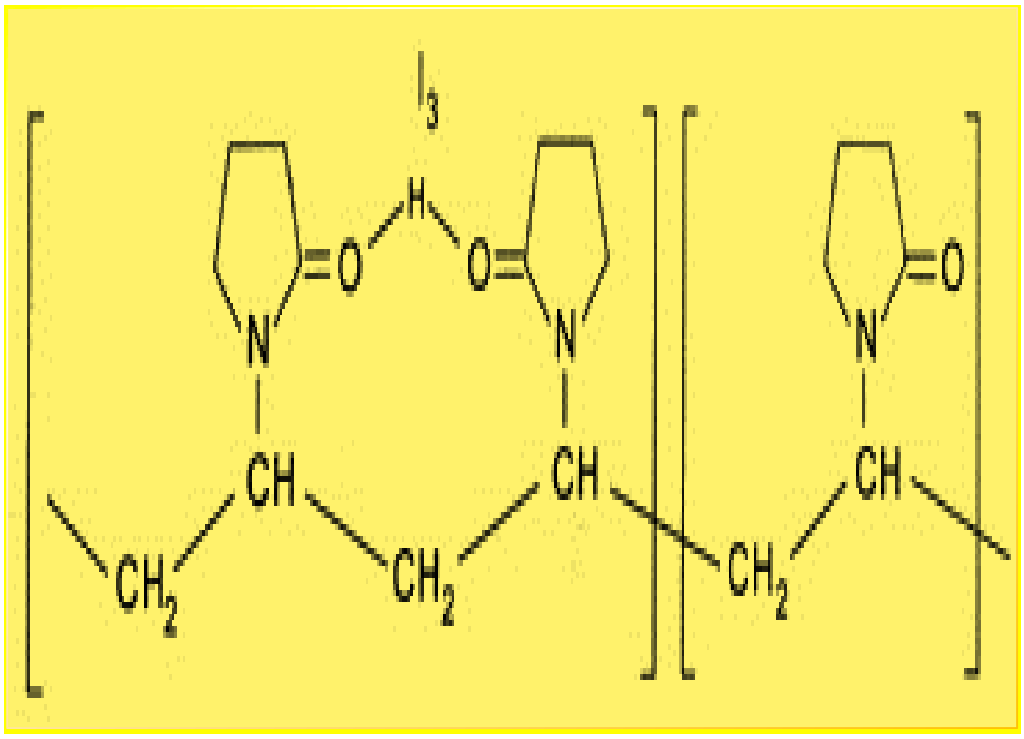
خلات البولي فينيل: توجد في التجارة على شكل محاليل مختلفة و أكثرها استعمالاً هو RHODOPAS M 60 A:ذو وزن ذري منخفض و يشكل فلماً ذا مقاومة جيدة و قد يضاف أحياناً إلى CAPفي التلبيس المعوي.



البولي فنيل بيروليدون : PVP يستعمل كعامل معلق في المعلقات و رابط في المضغوطات و عامل ملبس جيد يعطي أفلاماً شفافة و قابلة للكسر و له قدرة التصاق جيدة على النواة الملبسة لكنه يمتص الرطوبة مما حد من استعماله.



Polyvinylpyrrolidone

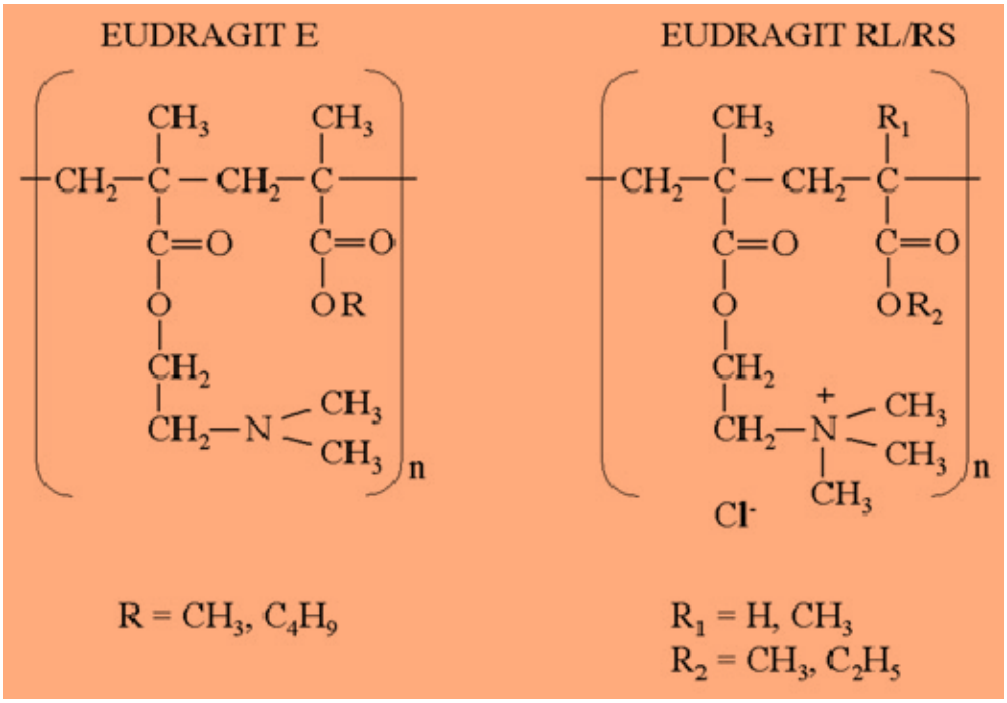


4.المشتقات الأكريلية: Acrylic Derivative

تسمح بالحصول على مشتقات مختلفة البنية تؤدي إلى حب الماء أو الذوبان به حسب حموضة الوسط و الأفلام الناتجة تكون لماعة و شفافة و يجب استعمال كمية مناسبة من الملدنات لأن هذه المواد تبدي قابلية للكسر و تقسم إلى ثلاثة أنواع:

1/البلمرات سالبة التشرد Edragit L, Edragit S:

و هي غير ذوابة في الأوساط الحامضة فالايدراجيت L يذوب في وسط pH=6 و الايدراجيت S pH=7 ، وبالتالي يمكن استعمالهما في التلبيس المعوي باستخدام سماكة لاتتجاوز 30 ميكرون و ذلك بعد إضافة ملدن كما أنه يستعمل بسماكات أقل بكثير لحماية المضغوطات من الرطوبة و توجد في التجارة على شكل معلق مائي Eudragit L30D,Eudragit S30Dاللذين يستعملان في التلبيس المعوي.



2/البلمرات متشردة إيجابياً Eudragit E :

الذواب في الأوساط الحمضية و غير ذواب في الأوساط المعتدلة و يسمح بالحصول على فلم سريع الذوبان في الوسط المعدي

3/البلمرات المعتدلةEudragit RS, Eudragit LS :

لا يتأثر هذان المركبان بتغير درجة حموضة الوسط و قد حضرت من أجل أن تشكل عائقاً لانتشار المواد الفعالة أثناء صياغة شكل صيدلاني مطول التأثير ، حيث أن نفوذية الفلم للماء تعتمد على نسبة احتوائه على المجموعات الهيدروفيلية.

Chemical structure of frequently used film polymers

1) Cellulose derivatives

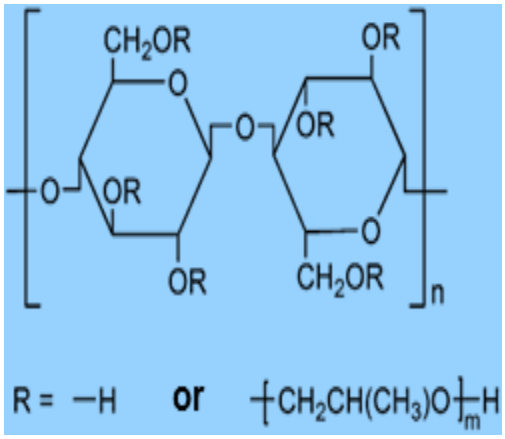


Fig. 26.14.Hydroxyethyl cellulose

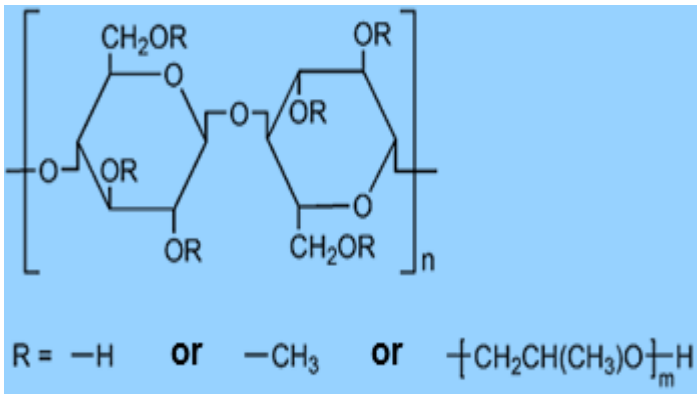


Fig. 26.15.Hydroxypropyl cellulose

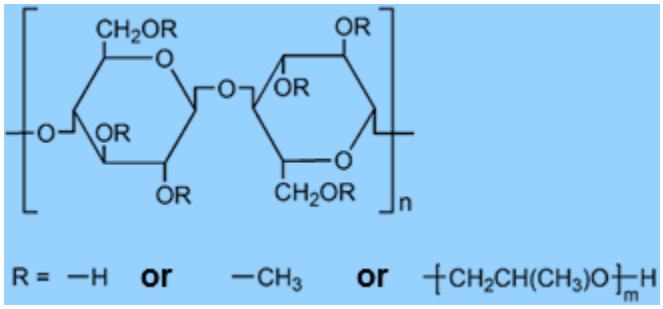


Fig. 26.16.Hydroxypropyl methylcellulose

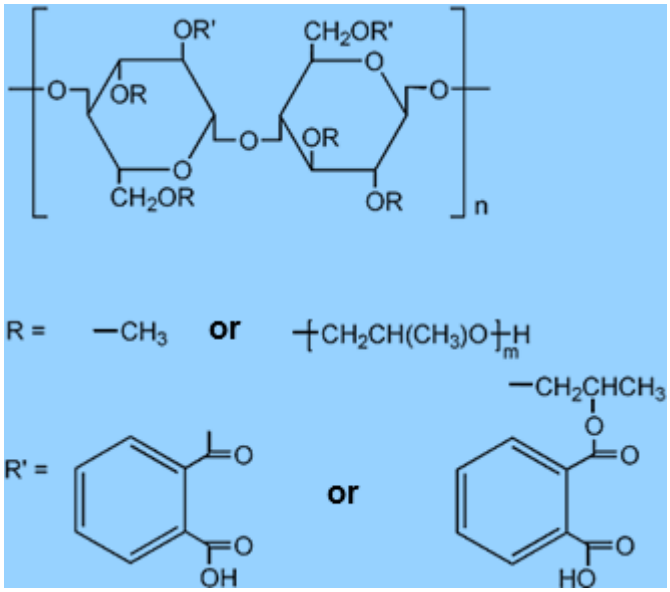


Fig. 26.17.Hydroxypropyl methylcellulose phthalate

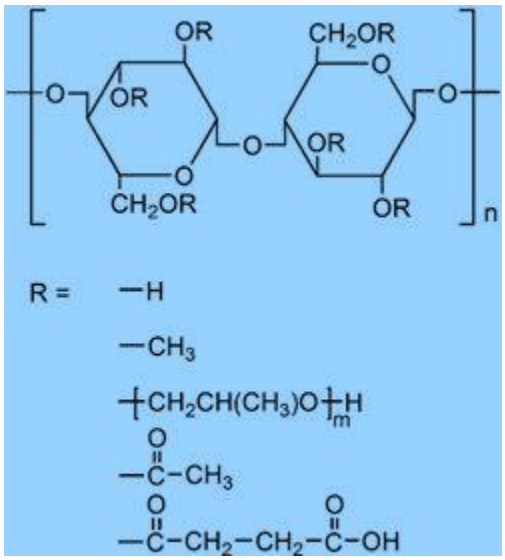


Fig. 26.18.Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate

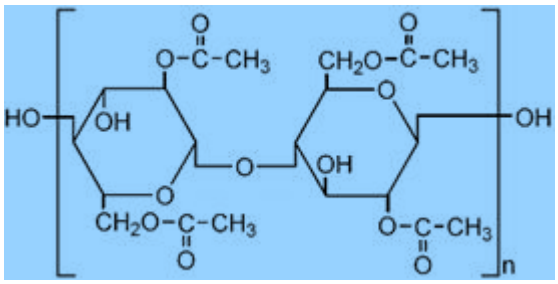


Fig. 26.19.Cellulose acetate

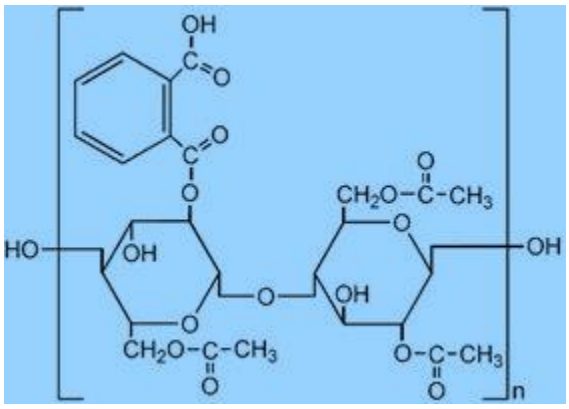


Fig. 26.20.Cellulose acetate phthalate

2) Acrylate copolymers

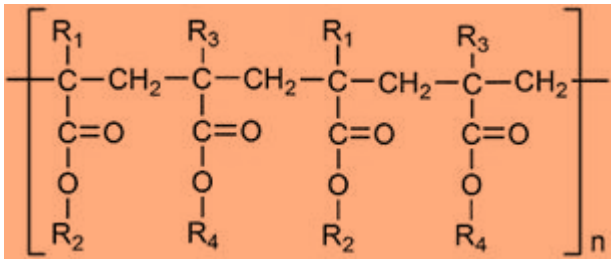


Fig. 26.21.Generic structure of acrylate copolymers

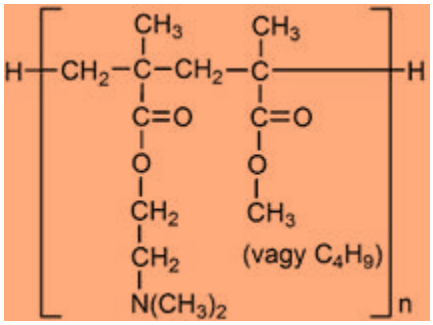


Fig. 26.22.Eudragit E

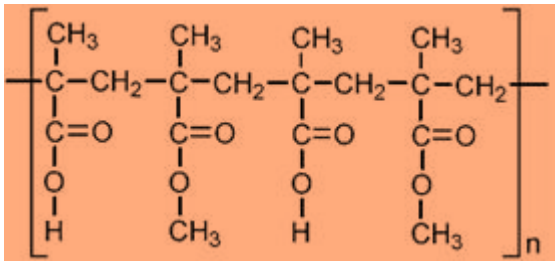


Fig. 26.23.Eudragit LS/FS (methacrylic acid methylmethacrylate copolymer)

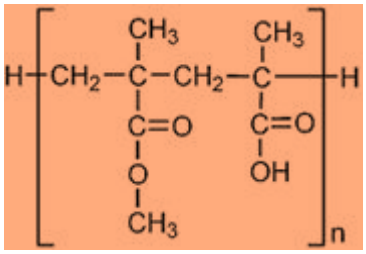


Fig. 26.24.Eudragit S

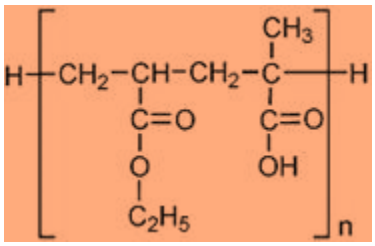


Fig. 26.25.Eudragit L-55. Kollicoat MAE (methacrylic acid ethylacrylate copolymer)

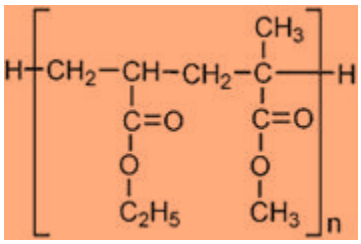


Fig. 26.26.Eudragit NE, Kollicoat EMM (ethylacrylate methyilmethacrylate copolymer)

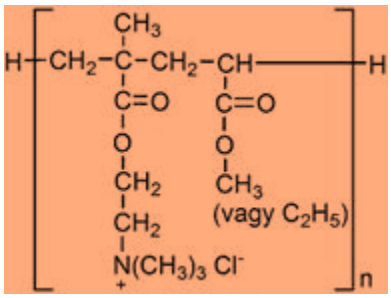


Fig. 26.27.Eudragit RL/RS (ethyl acrylate : methyl methacrylate: trimethylammonium ethylmethacrylate chloride = 1:2:0,1)

3) Vinyl polymers/copolymers

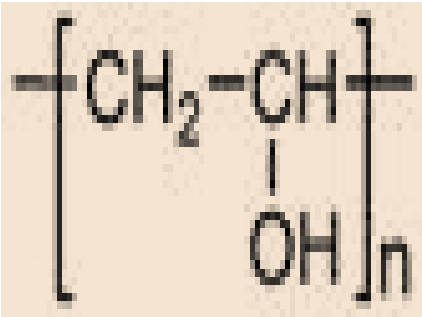


Fig. 26.28.Polyvinyl alcohol

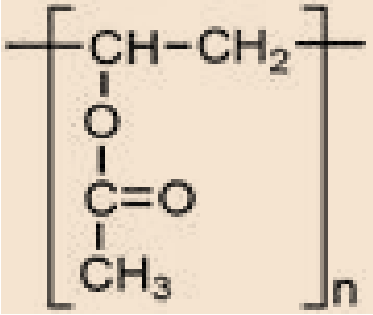


Fig. 26.29.Polyvinyl acetate

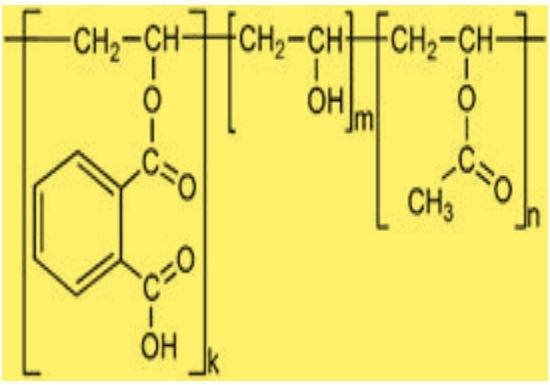


Fig. 26.30.Polyvinyl acetate phthalate

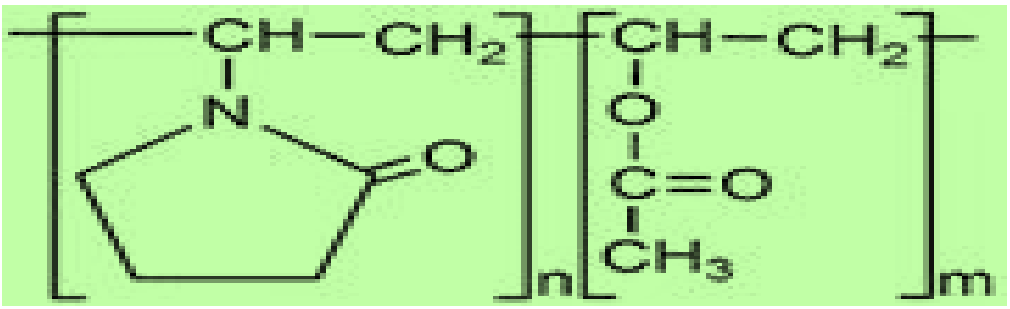


Fig. 26.31.Vinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer (Copovidon, Kollidon VA 64, Plasdon S630)

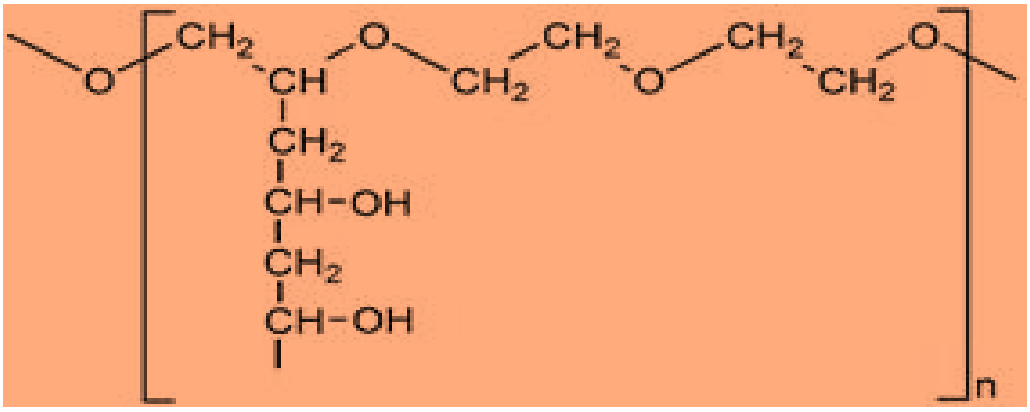


Fig. 26.32.Polyvinyl alcohol-polyethylene glycol graft copolymer (Kolicoat IR)

Table 26-II.Essential attributes of Eudragit varieties

Fuction	Polimer	Avalibilty	Dissolution properties
	Eudragit® E 100	Granules	Soluble in gastric fluid up to pH 5.5
Moisture Protection and Odor/ Taste Masking	Eudragit® E 12,5	Organic Solution 12.5%	Swellable and permeable above pH 5.0
	Eudragit® E PO	Powder	
	Eudragit®L100-55	Powder	Dissolution above pH 5.5
	Eudragit® L 30 D-55	30% Aqueous Dispersion	
	Eudragit®L100	Powder	Dissolution above pH 6.0
Gastroresistance and GI Targeting	Eudragit® L 12,5	12.5% Organic Solution	
	Eudragit® S 100	Powder	
	Eudragit® S 12.5	12.5% Organic Solution	Dissolution above pH 7.0
	Eudragit® FS 30 D	30% Aqueous Dispersion	
	Eudragit® RL 100	Granules	Insoluble High permeability pH-independent swelling
	Eudragit® RL PO	Powder	
Sustained realease	Eudragit® RL 12.5	12.5% Organic Solution	

Eudragit® RL 30 D	30% Aqueous Dispersion	Insoluble Low permeability pH-independent swelling
Eudragit® RS 100 D	30% Aqueous Dispersion	
Eudragit® RS PO	12.5% Organic Solution	
Eudragit® RS 12.5	12.5% Organic Solution	
Eudragit® RS 30 D	30% Aqueous Dispersion	
Eudragit® NE 30 D	30% Aqueous Dispersion	Insoluble, low permeability, pH-independent swelling No plasticizer required Highly flexible
Eudragit® NE 40 D	40% Aqueous Dispersion	
Eudragit® NM 30 D	30% Aqueous Dispersion	

Plasticizers

Plasticizers are used in coating for improving the mechanical attributes, mainly the elasticity of polymer films or for influencing the drug release mechanism. Without plasticizers only rigid, brittle films could be made. Plasticizers are generally nonvolatile substances of high boiling point.

In water based dispersions they facilitate film formation.

Frequently used plasticisers:

1) glycerin and its esters (e.g. monoglycerides, triacetine),

2) phthalic acid esters (e.g. diethyl-, dibutylester),

3) citric acid ethers/esters (e.g. triethyl-, tributylether, acetyl triethyl-, acetyl-tributylether),

4) dibutyl-sebacate,

5) propylene glycol, polyethylene glycol.

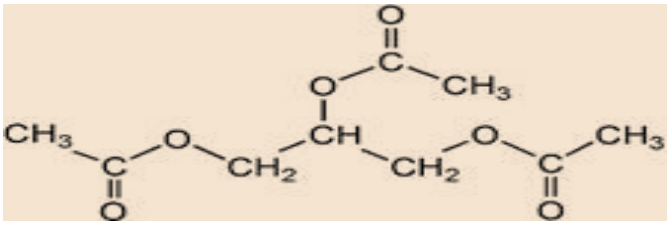


Fig. 26.33.Triacetine, glycerin triacetate

Solvents

Being able to solve most of synthetic polymers is a definite advantage of organic solvents. They are no more (or only rarely) used in coating due to environmental protection reasons. Water soluble polymers or water based dispersions of polymers insoluble in water can be used instead, containing all the necessary auxiliary components (e.g. plasticizers, antifading antifoaming agents)

1) alcohols,

2) ketones,

3) esters

4) chlorinated carbohydrates,

5) water.