



جامعة حماة
كلية الصيدلة
السنة الخامسة

مقرر التقانة الحيوية

المحاضرة العاشرة

اعداد : ابتسام جرجنازي

إشراف : د. ظلال قطان



صياغة الأشكال الصيدلانية البيولوجية

(البروتينة)

تذكرة عن خواص البروتينات:

الخواص الفيزيائية والكيميائية للبروتين:

- تكوين محاليل غروية:

a. تتكون البروتينات من جزيئات عملاقة لها أوزان جزيئية عالية وتكون محاليل غروية (colloidal solutions).

b. القابلية الشديدة بين جزيئات البروتين والماء في تكوين روابط هيدروجينية هو السبب في ذوبانية البروتين.

- ترسيب البروتينات:

c. تتم عن طريق إضافة ملح عالي التركيز فتترسب البروتينات ، لأن أيونات الملح تنافس جزيئات البروتين في الارتباط بجزيئات الماء فيقل استقرار البروتين ويؤدي ذلك إلى ترسبه.

d. عند إضافة كبريتات الأمونيوم $(NH_4)_2SO_4$ بتركيز مرتفع إلى محلول البروتين فذلك يؤدي إلى ترسبه.

- الخواص الامفوتيرية للبروتينات:

e. بما أن البروتينات تتكون من أحماض أمينية متصلة ببعضها البعض عن طريق رابطة ببتيدية فيها مجموعة كربوكسيل حرة ومجموعة أمين حرة، إذاً خواص الأحماض الأمينية تنطبق على البروتينات. بمعنى أنها تحمل شحنات موجبة في الوسط الحامضي وشحنات سالبة في الوسط القاعدي، يوجد لديها نقطة تعادل كهربائي IEP عندما تتساوى الشحنات السالبة والشحنات الموجبة على جزيء البروتين ويكون عندها البروتين أقل ذوباناً وأقل كثافة وأسهل في الترسيب. تختلف هذه النقطة من بروتين إلى آخر. وتستخدم هذه الخاصية في عملية فصل خليط من البروتينات.

- التخثر أو التمسح denaturation:

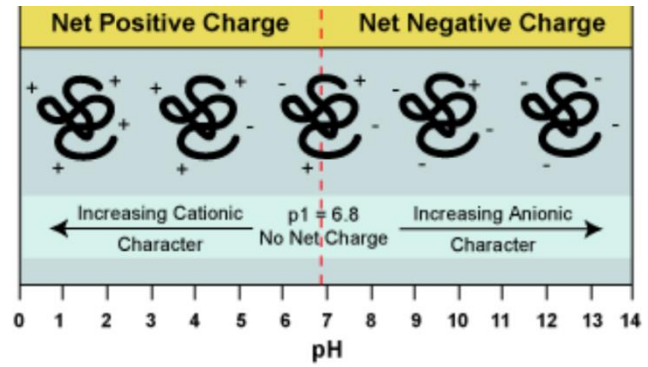
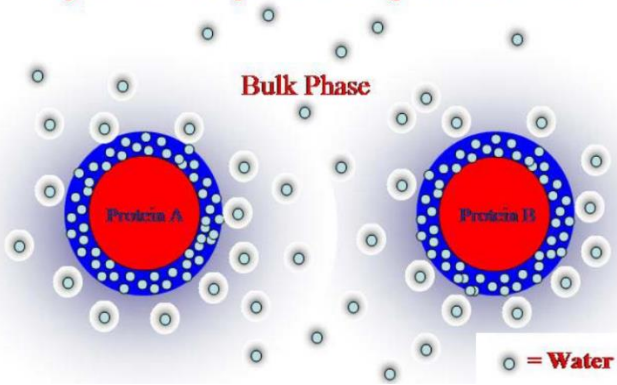
هي عملية تدمير للتركيب البنائي لجزيء البروتين حيث يحدث تغيير في بناءه الثانوي والثالث والرابع مع فقد وظائفه البيولوجية وترسيبه.

بعض العوامل التي تسبب التمسح:

أ- عوامل فيزيائية: الحرارة الشديدة ، الأشعة فوق البنفسجية ، موجات فوق صوتية ، أشعة أكس X ...

ب- عوامل كيميائية: كحول ، أحماض مركزة ، قواعد مركزة...

Hydration Layer and Repulsive Forces



قبل البدء بصياغة الشكل الصيدلاني للبروتينات الدوائية يجب مراعاة :

- ✓ بنية ونقاوة البروتين .
- ✓ تحديد مرتسم المكونات السكرية للبروتين .
- ✓ انحلالية البروتين وثباتيته.
- ✓ معرفة نقطة التساوي الكهربائي التي تحدد درجة pH التي يجب حفظه بها .
- ✓ كما يجب إجراء دراسة تأثير العديد من المحاليل الموقية في ثباتية البروتين.
- ✓ تحديد الشوائب الموجودة في مستحضر البروتين الخام لأنها ستؤثر في ثباتية المنتج.
- ✓ إن البروتينات المنتجة عالية النقاوة عرضة للتخريب بسبب كونها ليست في وسط يحاكي بيئتها الطبيعية مثال:
- الألبومين الذي يعمل كدارئ بروتيني يرتبط بالعديد من الشوائب ، وبعد تنقية البروتين المرغوب يتم إضافة العديد من المواد التي تحافظ على ثباتيته.

- لا يمكن صياغة الشكل الصيدلاني البروتيني بنفس الطريقة التي تتم فيها صياغة الأشكال الصيدلانية التقليدية لأن أغلبها يكون مدمر لبنية البروتين. (مثل عمليات الضغط والتحفيز والرج واستعمال درجات حرارة مرتفعة والخلط شديد السرعة).
- معظم الأدوية البروتينية تكون مجفدة ثم يتم حلها.
- لا يتجاوز عمر التخزين بعد حل المحضر البروتيني عدة أسابيع، أما في حال كان المدة أطول فيترافق ذلك مع العديد من المضافات التي تزيد من فترة التخزين.

من أهم المضافات :

- ❖ المحاليل الموقية Buffers.
- ❖ مواد تزيد الانحلالية حتى لا يترسب البروتين.
- ❖ مضاد للتكدس.
- ❖ مضاد للأكسدة .
- ❖ مادة حافظة.
- ❖ عوامل خاصة تختلف حسب الشكل (حقني، فموي، استنشاق)
- ❖ مضاد للادمصاص لمنع التصاق البروتينات على سطح العبوة الكاره للماء وبالتالي منع خروج الحموض الأمينية الكارهة للماء من داخل البروتين وبالتالي تمسخه.

- **المواد الحافظة:** تضاف المواد الحافظة لأن الماء يساعد على التلوث الميكروبي (في المنتجات البروتينية بعد حلها) ومن أمثلتها صوديوم بيسولفيت sodium bisulfite
- **المحاليل الموقية:** تضاف للحفاظ على درجة pH ثابتة في المنتج البروتيني الدوائي حيث أن تغير درجة الحموضة يؤثر على ثباتية البروتين. ومن أمثلتها الفوسفات pH تقريباً معتدل (6.2 to 8.2).
- **انحلالية البروتين:** المقدار الأعظمي للبروتين الذي يمكن حله في ظروف معينة بحيث يكون المحلول رائقاً ولا يشكل في البروتين هلاماً أو راسب، وتعتبر من التحديات في صياغة الأشكال الصيدلانية للبروتينات الدوائية، وللبروتينات ذات البنية الحلزونية قابلية انحلال أكبر من البنية الصفائحية ، كما ان غلظة البروتين تؤدي لزيادة انحلاليته ، وتكون الانحلالية عند حدها الأدنى قرب نقطة التعادل الكهربائي للبروتين.



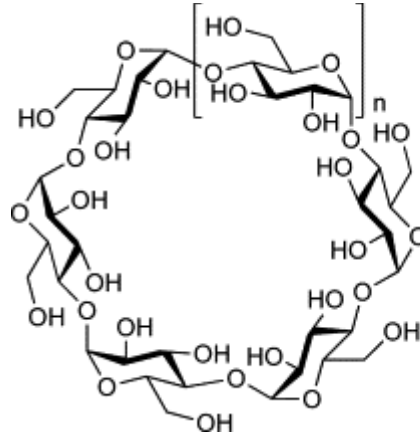
مادة حافظة



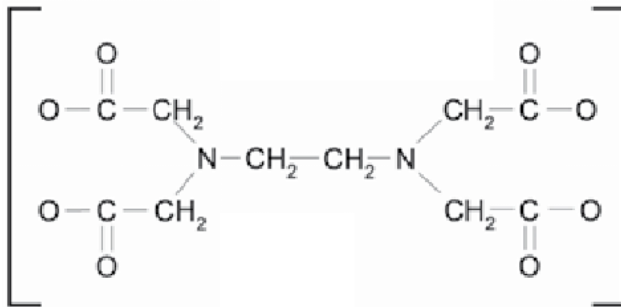
محلول موقية

أهم المضافات في المحاليل البروتينية :

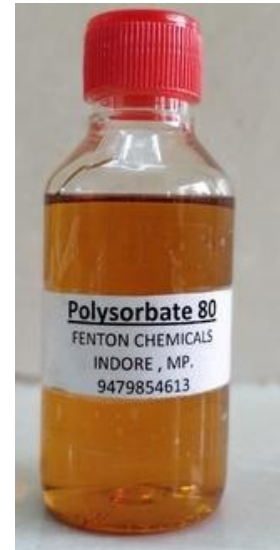
- ✚ **الألبومين والحموض الأمينية** : تستخدم كمواد مثبتة ولمنع ادمصاص الببتيدات والبروتينات الدوائية على السطوح المختلفة للعبوات. (ينتج ادمصاص بسبب تعرضه لمادة كارهة للماء فيتمسخ ويشكل روابط مع الجسم الكاره للماء).
- ✚ **السكريات** : تزيد الانحلالية والثبات.
- ✚ **المركبات المخيلية** : للارتباط مع الشوارد التي قد تتسبب في ترسيب البروتين. من أمثلتها EDTA وبيتا ميركابتوايتانول Brta mercaptoethanol لمنع تأكسد مجموعات السلفهيدريل في البروتين.
- ✚ **السيكلودكستريينات cyclodextrin** : سكريات تستخدم لزيادة الانحلالية والثباتية للبروتينات .
- ✚ **الكحولات عديدة الإماهة**: مثل الغليسرول والمانيتول .
- ✚ **الأملاح**: تسبب زيادة الانحلال
- ✚ **العوامل الفعالة على السطح** : يعد الـ polysorbate 80 من أكثر العوامل الفعالة على السطح استخداماً في محاليل الأدوية البروتينية ويكون الهدف منها منع تآثر البروتين مع السطوح الهوائية التي تتشكل خلال رج العبوات أو حل المسجوق البروتيني المجفد.



n = 1, α-cyclodextrin
n = 2, β-cyclodextrin
n = 3, γ-cyclodextrin

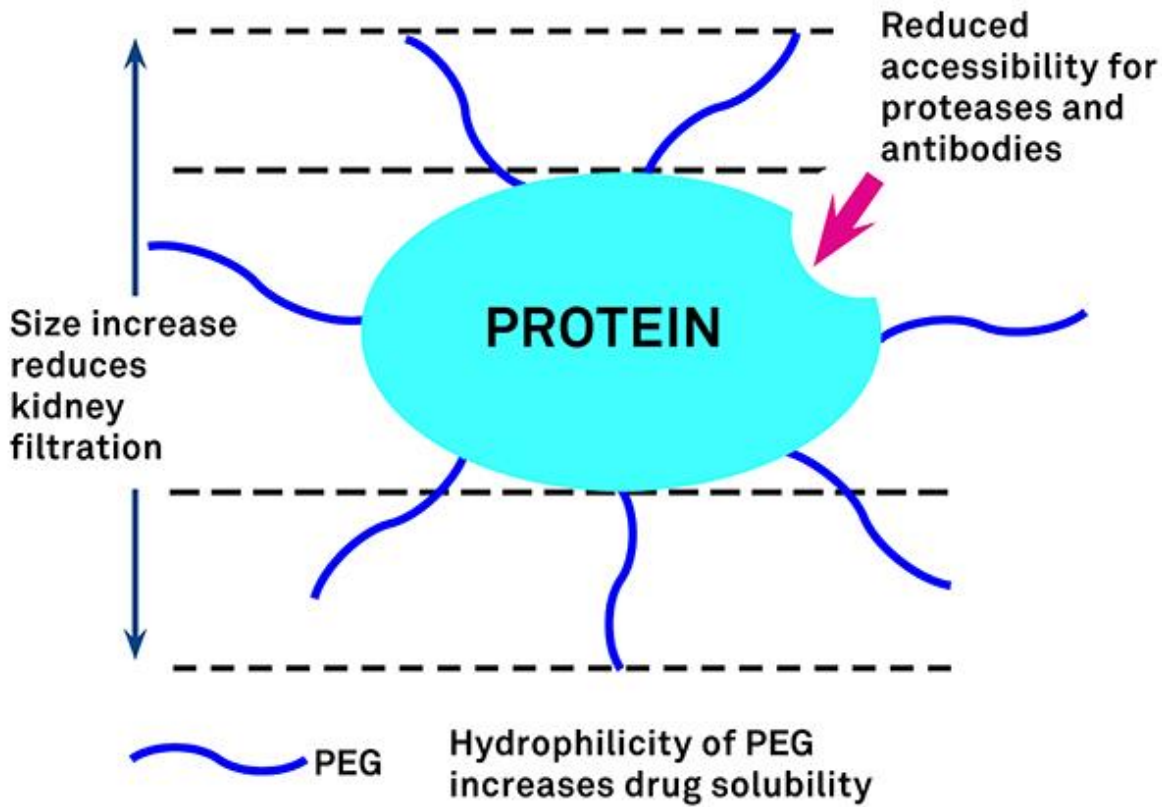


CaNa₂ · 2H₂O



إضافة الـ بولي إيثيلين غليكول (polyethylene glycol) PEG : يستخدم كمانع ادمصاص بسبب حجمه ووزنه الجزيئي الكبير ويشكل روابط كارهة للماء.

- يستعمل كمثبت للبروتين خلال التجميد .
- يعتبر هاماً لتصنيع pegylated proteins وهو ما يدعى بالـ PEGylation ولذلك عدة تطبيقات هامة منها: زيادة العمر النصفى للدواء البروتيني. ومنع الحلمهة بالبروتياز.
- زيادة انحلالية وامتصاص البروتين.



حفظ الأشكال الصيدلانية البروتينية:

- استخدم الزجاج الرقيق من النمط الأول .
- استخدام سدادات مغطاة بالتفلون .
- استخدام أوعية عاتمة و محكمة الإغلاق.

صياغة الأدوية البروتينية:

- محاليل مائية.
- أشكال مجفدة.

يتضمن التجفيد ثلاث خطوات :

- ١- التجفيد ويتضمن تبلور جزيئات الماء المرتبطة وغير المرتبطة.
- ٢- التجفيف الأولي ويتضمن إزالة الماء غير المرتبط بعملية التصعد (هو التحول من الحالة إلى الغازية دون المرور بالحالة السائلة)
- ٣- التجفيف الثانوي ويتضمن إزالة الماء المرتبط بالبروتين بعملية التصعد بتطبيق ضغط سلبي كبير وحرارة منخفضة.
- ٤- يجب إضافة واقيات التجفيد لأنها تعتبر عملية مخربة للبروتين.(مثل PEG، السكروز)



طرق ايتاء الدواء البروتيني:

- الطريق الحشوي
- الإعطاء الفموي
- الإعطاء الجلدي
- الاستنشاق
- طرق أخرى (الليبوزومات - الجسيمات النانوية)

