



جامعة إيبلا الخاصة

كلية الصيدلة

السنة الثالثة

تكنولوجيا الصيدلة 1

المضغوطات

القسم النظري

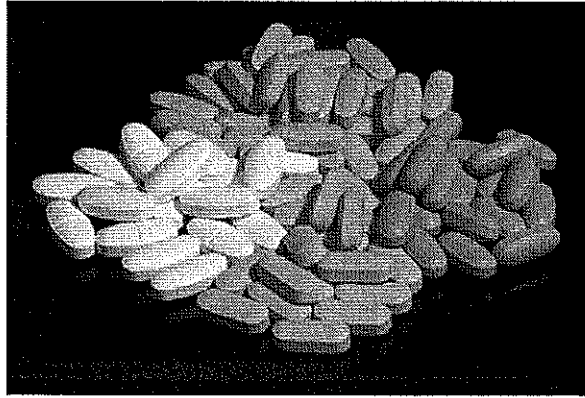
المحاضرة الثالثة

د. سامر قبّاع

Handwritten signature or mark.

المضغوطات

Compressed tablets



- المضغوطات : أشكال صيدلانية صلبة تحوي مقدار من المواد الفعالة في جرعات مجزأة , ولها أشكال وأوزان مختلفة وتحضر بالضغط و هذا ما يميزها عن الأقراص
- و تعد من أهم الأشكال الصيدلانية في معامل الأدوية و أكثرها إستخداما في معظم دول العالم

Table 8.1 Frequency distribution of dosage form types manufactured in the UK	
Dosage form	Frequency (%)
Tablets	46
Liquid oral	16
Capsules	15
Injections	13
Suppositories and pessaries	3
Topicals	3
Eye preparations	2
Aerosols (inhalation)	1
Others	1

مميزات المضغوطات

- تمكن من إعطاء جرعة دقيقة من المادة الدوائية بسهولة
- سهولة الحمل من قبل المريض وسهولة الشحن من قبل المصنع
- المواد الفعالة بشكلها الصلب في المضغوطات أكثر ثباتاً من محاليلها في الأشكال السائلة

مميزات المضغوطات

□ يمكن تحضيرها بأعداد كبيرة وبسهولة وسرعة وبكلفة إنتاجية

منخفضة مقارنة بالأشكال الأخرى

□ تسمح بإخفاء الطعم والرائحة غير المقبولين لبعض المواد عند

تلييسها

□ الزيوت والخلصات السائلة يمكنها وحتى درجة معينة من

الإدمصاص على مسحوق مناسب أن تحضر بشكل مضغوطات

مميزات المضغوطات

□ إمكانية الجمع بين مواد دوائية متنافرة في شكل واحد (مضغطة

متعددة الطبقات , حثيرات مختلفة , مضغطة ذات معطف)

□ تضمن ثبات المادة الدوائية لفترة طويلة (2- 5) سنوات عند

التخزين المناسب

□ تسمح بالتحكم بموقع التأثير (من إمتصاص سريع حتى التحرر

في الكولون)

مميزات المضغوطات

- يمكن تلييسها سكريا لتحسين مظهرها وتقبلها من المريض أو تلييسها بطبقة رقيقة بأحد البولييميرات المولدة للأفلام
- يمكن تحسين طعمها عند إحتوائها مواد غير مستساغة
- يمكن أن تحوي مواد فعالة غير منحلة في الماء
- تسمح طرق التحضير الصناعية المتطورة بالحصول على مضغوطات متجانسة المحتوى من المواد الفعالة

نقاط الضعف لدى المضغوطات

- يتطلب تحضيرها استعمال سواغات متعددة قد يكون لبعضها تأثيرات غير مرغوبة أحيانا
- صعوبة تحضير مضغوطات تحوي زيوتا طيارة أو خلاصات سائلة بدون إتخاذ إجراءات خاصة
- إن صياغة المضغوطات حساس جدا ويتطلب خبرة كبيرة حتى أن تنفك المضغوطة و تحرر المادة الفعالة في المكان المناسب والزمان المناسب

- التطعيم والتلوين الجيد للمضغوطات يجعلها أحياناً شكلاً محبباً للأطفال
- صعوبة بلع المضغوطات لدى الأطفال و بعض الكبار
- إن عملية الضغط قد تغير الصفات الفيزيائية , أبعاد الأجزاء والشكل البلوري للدواء وهذا قد يؤثر على فعله بعد الإعطاء
- الزمن اللازم لتفكك المضغوطة ومن ثم انحلال المادة الفعالة يشكل عائقاً أمام الأدوية التي يطلب منها تأثير سريع

➤ عندما تكون جرعة الدواء كبير فإن المضغوطة ستكون كبيرة الحجم

➤ تنتج لدينا مضغوطات مشوهة أحياناً بسبب قصور الخواص الفيزيائية و الكيميائية للمادة الفعالة على إستيعاب قوة الضغط

ومن هذه التشوهات



- Capping

- هو انفصال قمة المضغوطة و خاصة المحذب منها

- Lamination

- انفصال المضغوطة إلى طبقتين أو أكثر

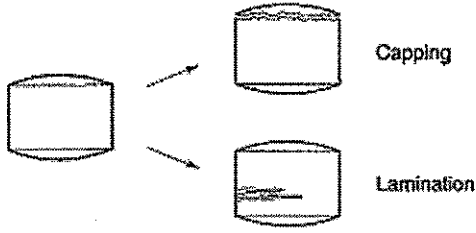


Fig. 27.31 Illustration of tablet defects referred to as capping and lamination.

- Picking

- تنقر المضغوطة أي فقدان جزء من سطح المضغوطة

والتصاقه بالآلة

- Chipping

- انفصال حواف المضغوطة

- Tablets
- Tablets are solid dosage forms that are compressed or prepared by a sintering process,
- including sublingual, buccal, chewable, effervescent, and compressed tablets.

• المضغوطات هي أشكال صيدلانية صلبة تحوي مادة دوائية أو أكثر مع أو بدون مواد مساعدة . تحضر صناعيا بواسطة آلات ضغط ذات تقنية عالية تسمح بتحضير مضغوطات مختلفة الأشكال والأحجام .

• معظم المضغوطات مخصصة للإعطاء عبر الفم , غير أن

بعضها يكون مهيئاً لأن يمضغ في الفم (chewable

tablets) وبعضها لأن يذوب فيه (buccal tablets) أو

يوضع تحت اللسان (sublingual tablets) في حين أن

المضغوطات الفوارة (effervescent tablets) تحل قبل

التناول

تصنع المضغوطات بحيث تحوي على جرعة معينة من المواد

الدوائية , ومن أجل مرونة الاستعمال تقوم معامل الأدوية

بتحضير مضغوطات ذات جرعات مختلفة لنفس المادة

الدوائية أو يمكن أحياناً كسر المضغوطة إلى قسمين

Scored or grooved tablets

معظم المواد الفعالة ضعيفة التماسك و صعوبة الضغط مباشرة .
الهدف الرئيسي من إضافة السواغات للمواد الفعالة هو إكمال ما
ينقصها من ميزات لتصبح قابلة للتماسك والإنضغاط و
تشكيل مضغوطة بمواصفات جيدة

• فالمسحوق أو الحثيرات المراد ضغطها يجب أن تتمتع بالمواصفات
التالية :

- أبعاد أجزاء محددة وإنسيابية جيدة
- قابلية جيدة للإنضغاط
- عدم الالتصاق بالمكابس أو بجدران حجرة الضغط
- أن تتفكك المضغوطة الناتجة ضمن الأنبوب الهضمي و تحرر كامل
المادة الفعالة

Table 27.1 Examples of substances used as excipients in tablet formulation	
Type of excipient	Example of substances
Filler	Lactose Sucrose Glucose Mannitol Sorbitol Calcium phosphate Calcium carbonate Cellulose
Disintegrant	Starch Cellulose Crosslinked polyvinyl pyrrolidone Sodium starch glycolate Sodium carboxymethyl cellulose
Solution binder	Gelatin Polyvinyl pyrrolidone Cellulose derivatives (e.g. hydroxypropylmethyl cellulose) Polyethylene glycol Sucrose Starch
Dry binder	Cellulose Methyl cellulose Polyvinyl pyrrolidone Polyethylene glycol
Glidant	Silica Magnesium stearate Talc
Lubricant	Magnesium stearate Stearic acid Polyethylene glycol Sodium lauryl sulphate Sodium stearyl fumarate Liquid paraffin
Antiadherent	Magnesium stearate Talc Starch Cellulose

السواغات الرئيسية للمضغوظات

المواد الممددة (Diluents)

المواد الرابطة (Binders)

المواد المزلفة ومحسنات
الإسبابية
(Lubricants Glidants)

المواد المفككة
(Disintegrants)

السواغات الثانوية

الملونات (Colorants)

المطعمات (Flavors)

العوامل المبللة
(Wetting agents)

المواد الماصة أو الممتزة
(Adsorbents)

المواصفات المطلوبة للسواغات

✓ عدم السمية

✓ عدم التأثير الفيزيولوجي

✓ عدم التنافر مع مكونات المضغوظة

المواصفات المطلوبة للسواغات

✓ أن لا تنقص من تأثير المادة الفعالة (اي لا ترتبط مع المادة

الدوائية)

✓ ألا تسرع في تخرّب المادة الفعالة (وضع سواغ ماص

للرطوبة مع مادة فعالة حساسة لها)

✓ أن يكون السواغ مناسب اقتصاديا

المواد الممددة

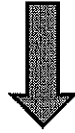
- متى تضاف المواد الممددة ؟
- تضاف المواد الممددة عندما تكون :
- كمية المواد الفعالة صغيرة أو صعبة الانضغاط (أقل من 70ملغ).
- تلعب دور المالىء أو الحشوة (filler) لإيصال المضغوظة إلى الوزن و الحجم المناسبين

المواد الممددة

ينبغي استعمال ممددات منحلة بشكل جيد في الماء مع المواد
الفعالة ذات الإنحلال الضعيف و ذلك لتحسين التوافر الحيوي
لهذه الأدوية

يجب أن يكون الممدد خاملاً وإقتصادياً وثابتاً مع الزمن

أمثلة



■ السكاكر : اللاكتوز , السكروز , السوربيتول , المانيتول
أملاح معدنية : كربونات الكالسيوم , فوسفات الكالسيوم , كلور
الصوديوم , ثاني فحمات الصوديوم .

■ النشا

■ السيللوز فائق التبلور Microcrystalline cellulose

المواد الرابطة

- وظيفتها ربط جزيئات المساحيق ببعضها البعض و خفض قوة الضغط اللازمة لتشكيل المضغوطة وزيادة مقاومة المضغوطات الميكانيكية
- خفض قوة الضغط مهمة حتى لا يتغير الشكل البللوري للمادة الدوائية وبالتالي تقل فعاليتها الحيوية
- عدم وجود مادة رابطة بشكل كافي ← قوة ضغط أكبر
- ← الحاجة إلى آلات ضغط ضخمة وغالية الثمن

المواد الرابطة

- غالبا تستعمل المواد الرابطة بشكل محاليل مائية أو غولية إذ تؤمن توزيع متجانسا بشكل أكبر و تؤدي عملية الربط بشكل أفضل
- ولكن يمكن أن تستعمل بشكلها الجاف في حالة الضغط المباشر
- الضغط المباشر يعني ضغط المضغوطات بدون المرور بمرحلة التحثير

المواد الرابطة

يمكن تصنيف العوامل الرابطة ضمن ثلاث مجموعات

العوامل الرابطة الجافة

العوامل الرابطة المنحلة بالماء

العوامل الرابطة المنحلة في المذيبات العضوية

العوامل الرابطة التي تستعمل في الحالة الجافة

- تضاف إلى المساحيق المعدة للضغط مباشرة عند استعمال تقنية الضغط المباشر إذ تمتاز بقوة ربط كبيرة بحالتها الجافة من الأمثلة المستخدمة

السيللوز ذو التبلور الدقيق (الأفيسل)

- الأفيسل : مسحوق أبيض مبلور عديم الطعم والرائحة غير منحل بالماء

العوامل الرابطة المنحلة في الماء

- الصمغ العربي :يستعمل بنسبة (1-5) % قوة ربط جيدة
رخيص الثمن ومتوفر , يحوي على خمائر البيروكسيداز
المؤكسدة لذا نلجأ إلى غليه للتخلص منها
 - صمغ الكثيراء : يستعمل بنسبة (1-3) % قوة الربط كبيرة
ويعطي مضغوطات قاسية لذا يستعمل في تحضير
مضغوطات المص (لماذا)
-

- هلامة الجيلاتين : تستعمل بنسبة (5-20) % وهي ساخنة إذ
يصعب تجانسها مع المسحوق إذا بردت
- هلامة النشاء : تستعمل بنسبة (5-20) % ,النشاء لاينحل
بالماء بل ينتج معه

• البوفيدون PVP (Polyvinylpyrrolidone) : يستعمل

بنسبة (2-10) % حيث أنه ينحل بسهولة في الوسطين

المائي و الغولي

يمكن أيضا إستعماله بشكله الجاف كعامل رابط

• المحاليل السكرية : تستخدم بتركيز مختلفة

العوامل الرابطة التي تذاب في المحلات العضوية

- يمكن إذابة العوامل الرابطة في المحلات العضوية إذا ما كانت مكونات المضغوطة حساسة لوجود الماء المستخدم في تحضير المحاليل الرابطة كالاسبرين الذي يتخرب بوجود الماء ويتحول لحمض الخل وكذلك المضغوطات الفوارة الحساسة جداً للماء وتتخرب بوجوده أثناء التصنيع

أمثلة

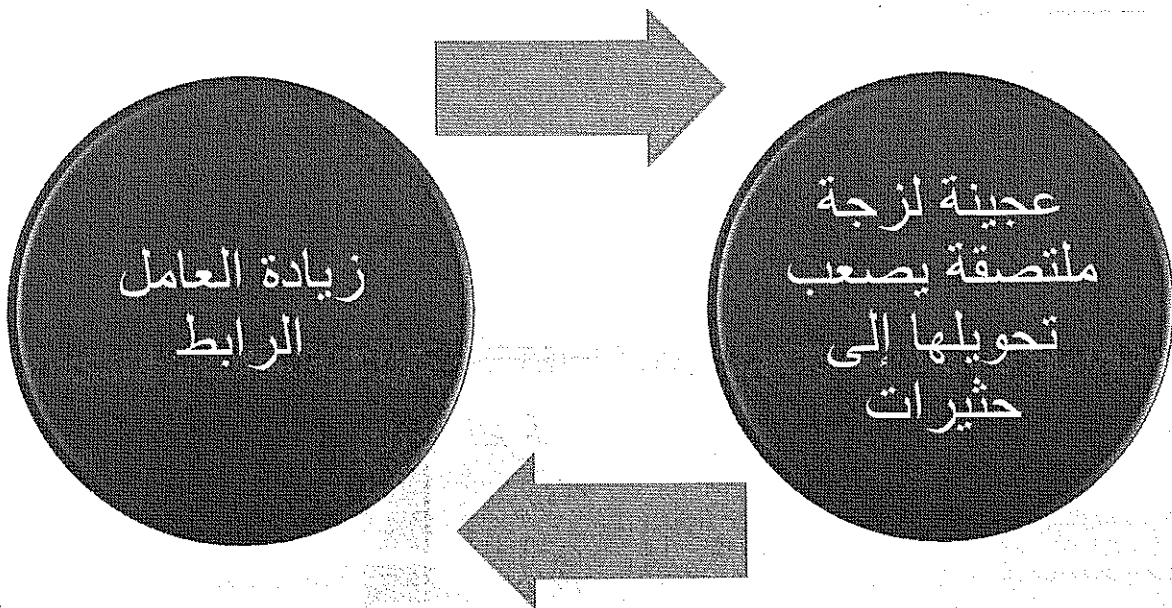
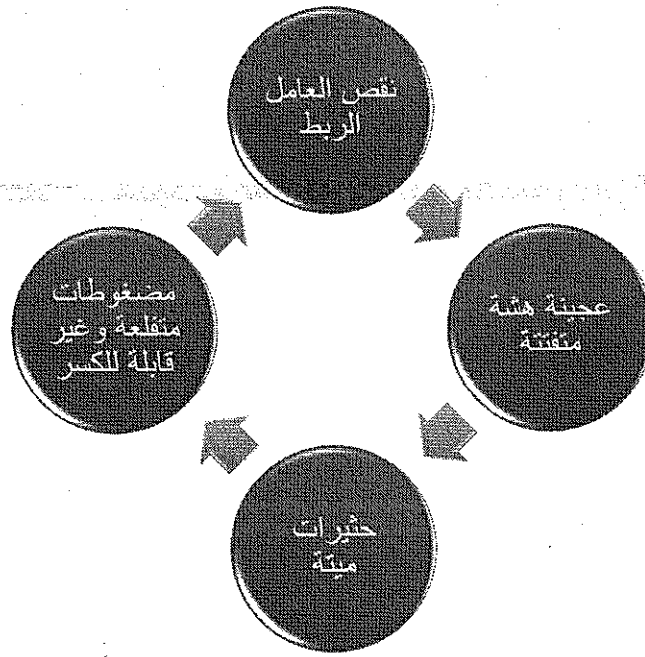


- المشتقات السللوزية :
- مثيل سيللوز (MC) , كاربوكسي مثيل سيللوز (CMC) , هيدروكسي بروبيل مثيل سيللوز (HPMC)
- مشتقات البولي ايتلن غليكول (PEG 6000,PEG4000)

ملاحظات عامة حول المواد الرابطة

- إن كمية العامل الرابط المستخدمة لاتتعلق بوزن المضغوطة , و إنما تتعلق بسطح المضغوطة
- فكلما زادت النعومة زاد السطح النوعي وزادت كمية العامل الرابط اللازمة





- إذ تسد فتحات آلة التحشير , و الحثيرات الناتجة بعد التجفيف تكون شديدة القساوة و تحتاج لقوة ضغط عالية لتحويلها إلى مضغوطات , والمضغوطات الناتجة تكون بطيئة التفكك



حثيرات مينة يعني حثيرات غير مترابطة وبمجرد النفخ عليها تتحول إلى مساحيق

المواد المزلقة

Glidents

Antiadherents

Lubricants

إذا المزلقات ثلاثة أنواع بحسب الدور الذي تقوم به



Antiadherents

- تضاف لخفض التصاق الحثيرات بالمكابس وبجدران حجرة الضغط مما يكسب المضغوطة الناتجة مظهرا ناعما ولماعا.

Lubricants

- تضاف لخفض الاحتكاك بين الحثيرات , وخفض الاحتكاك بين المضغوطة وجدران حجرة الضغط أثناء لفظ المضغوطة مما يعطي لفظا جيدا للمضغوطة ويقلل من إستهلاك الآلة

Table 4 Tablet lubricants

Lubricant	Concentration in tablet (wt%)	Comments
Calcium stearate	0.5-2	Water insoluble
Fumaric acid	5	Water soluble
Glyceryl behenate	0.5-4	Water insoluble
Glyceryl palmitostearate	0.5-5.0	Water insoluble (Precirol®)
Hydrogenated vegetable oil	1-6	Water insoluble, may be used in conjunction with talc (Lubritab®, Sterotex®)
Magnesium lauryl sulfate	1-2	Soluble in warm water
Magnesium stearate	0.25-5	Water insoluble, excellent lubricant, reduces tablet strength, prolongs disintegration and dissolution times
Polyethylene glycol 4000 or 6000	2-5	Soluble in water, moderately effective, also known as macrogols (Carbowax®)
Sodium lauryl sulfate	1-2	Water soluble, moderate lubricant, but good wetting properties, often employed in conjunction with stearates (Empicol®, Stearowet C®)
Sodium stearyl fumarate	0.5-2.0	Sparsely soluble in cold water, soluble in hot water (Pruv®)
Starch	2-10	Moderate lubricant
Stearic acid	1-3	Water insoluble
Talc	1-10	Insoluble in water but not hydrophobic. A moderate lubricant
Zinc stearate	0.5-2	Water insoluble

Proprietary names are given in parentheses.

• تضاف المزلاقات للحثيرات أو المساحيق قبل الضغط مباشرة

على شكل مساحيق ناعمة جيدا حتى تتوزع على سطح

الحثيرات و تغلفها

• تستعمل هذه المواد بنسب قليلة تتراوح بين (0.5-2)% من

وزن المساحيق أو الحثيرات الجافة المعدة للضغط

من أهم العوامل المحسنة للإنزلاق والإنسيابية (Glidants)

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

الأيروزيل (Colloidal silicon dioxide) مسحوق عديم الشكل و
اللون والرائحة , يتمتع بانسيابية جيدة , خفيف جدا , يستعمل
كمحسن انسياب في تحضير المضغوطات والمحافظة بنسبة
(0.1-0.5)% .

كما يمكن لشمعات المغنزيوم أن تعزز من إنسياب المساحيق
وتستعمل بتركيز أقل 1% .

مزلاقات الضغط (مضادات الالتصاق ومضادات الاحتكاك)

□ Magnesium stearate (شمعات المغنزيوم)

□ Calcium stearate (شمعات الكالسيوم)

□ Glycerin monostearat (الجليسيرين أحادي الشمعات)

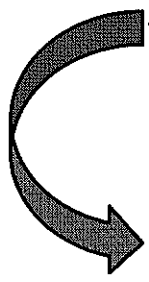
□ Stearic acid (حمض الشمع)

وتستعمل كلها بنسب أقل من 1%

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



يزيد من زمن التفكك و الإنحلال

• وتتعلق هذه الآثار السلبية للمزلاقات بالكمية المستعملة منها ,

لذا يجب استعمالها في حدودها الدنيا اي 1 % فمادون

• بالإضافة لذلك فإن طريقة المزج وزمن هذا المزج ينبغي أن

تؤخذ بعين الاعتبار حيث أن مزج المزلاقات مع الحثيرات

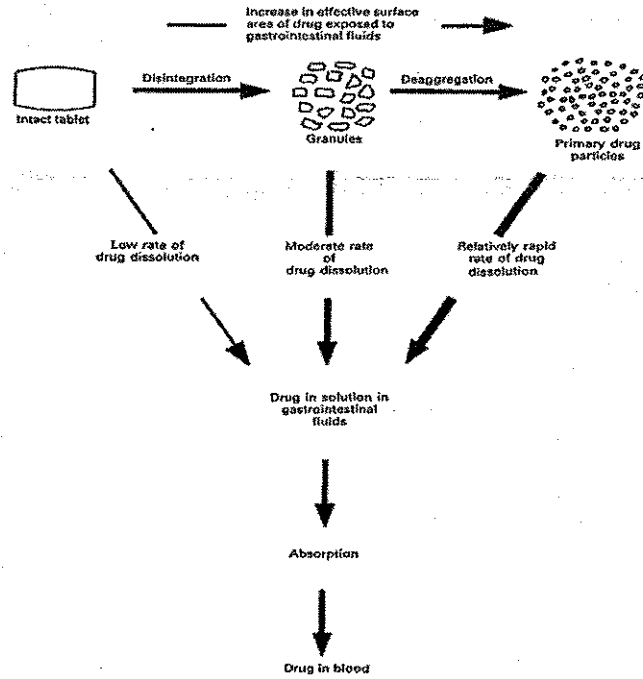
يجب أن يكون لطيفا و بزمن قصير

العوامل المفككة Disintegrating agents

هي المواد التي تسهل و تسرع تحطم أو تفكك المضغوة بعد

تناولها من قبل المريض الى اجزاء صغيرة من أجل تسريع

انحلال المادة الفعالة



تصنيف المواد المفككة حسب آلية عملها إلى ثلاث مجموعات

- 1- مواد تنتبج عند تماسها مع الماء و تسهل دخوله إلى داخل المضغوطة مؤدية لتحطيم المضغوطة بسبب زيادة ضغط الانتباج
- النشاء
- مسحوق السيللوز ذو التبلور الدقيق
- (Carboxy Methyl cellulose cross linked) CMC CL
- (Polyvinyl pyrrolidone cross linked) PVP CL

• 2- مواد تقوم بتوليد غاز عند تماسها مع الماء أو الوسط المعدي (CO2) وهذا الصنف من العوامل المفككة يستعمل في المضغوطات الفوارة .

• 3- مواد تساعد على تبلل المضغوطة و دخول الماء إليها عبر مسام السطحية كالعوامل الفعالة على السطح مثل لوريل سلفات الصوديوم و سيتيل سلفات الصوديوم

• تضاف المواد المفككة بنسب تتراوح بين (3-10)% و يفضل إضافة جزء منها إلى المساحيق أثناء عملية التحثير و الجزء الآخر يضاف مع المزلاقات في الطور الخارجي .

Table 5 Tablet disintegrating agents

Disintegrating agent	Concentration in tablet (wt%)	Comments
Alginic acid	2-10	
Carbon dioxide		Created in situ in effervescent tablets
Carboxymethylcellulose calcium	1-15	(Nymcel®)
Carboxymethylcellulose sodium	1-5	(Nymcel®)
Cellulose, microcrystalline	Up to 10	Directly compressible, some lubricant properties (Avicel®, Emcoel®, Vivacel®)
Cellulose, powdered	5-15	Solka Floc®
Croscarmellose sodium	0.5-5	(Ac-di-Sol®, Solutab®)
Crospovidone	2-5	(Kollidon CL®, Polyplasdone XL®)
Docusate sodium	0.5-1	Acts primarily as a wetting agent
Guar gum	2-8	
Hydroxypropyl cellulose—low-substituted	5-25	
Magnesium aluminum silicate	2-10	(Veegum®)
Methylcellulose	2-10	
Polacrilin potassium	2-10	Cation exchange resin (Amberline IRP88®)
Poloxamer	5-10	
Povidone	0.5-5	(Kollidon®, Plasdone®)
Sodium alginate	2.5-10	(Manacel®)
Sodium glycine carbonate		Source of carbon dioxide for effervescent tablets
Sodium lauryl sulfate	0.5-2	Primarily a wetting agent but aids disintegration (Empicol®)
Sodium starch glycolate	2-8	(Explotab®, Primojel®)
Starch	2-10	Potato and maize starches are most frequently used
Starch, pregelatinized	5-10	(Lycatab®, Pharma-Gel®, Pre-Jel®, Sepistab®, Starch 1500®, Starx 1500®)

Proprietary names are given in parentheses.

الملونات

- تضاف الملونات من أجل تحسين الشكل النهائي للمضغوظة أو من أجل تمييز المضغوظات المتشابهة مع بعضها البعض و الحاوية على مواد فعالة مختلفة أو مضغوظات المادة الفعالة نفسها و الحاوية على تراكيز مختلفة من هذه المادة .

- ويجب الإنتباه إلى تجانس توزيع الملون ونوعه وعدم تنافره مع مكونات المضغوظة .
- تضاف الملونات على شكل محاليل مع المحلول الرابط وإذا كان الملون غير ذواب فإنه يضاف إلى مزيج المساحيق .

مشاكل الملونات

- 1- تعيق معايرة المادة الفعالة في المنتج النهائي
- 2- قد يكون لها تأثير سمي أحيانا



قد يتداخل طول موجة المادة الفعالة مع طول موجة الملون وذلك عند معايرتها بالأجهزة الحديثة التي تعتمد مبدأ المعايير اللونية

- يجب أن تكون كمية الملون المضافة في كل علبة دوائية دون الحد السمي و ذلك تبعا لقوانين منظمة الصحة العالمية (WHO)

- يمكن أن تكتسب لونا غير متجانس احيانا بسبب هجرة الملون أثناء التجفيف

المطعمات والمحليات

- يمكن إضافة المطاعم أو المحليات إلى المضغوطات لإعطاء المذاق الجيد أو لتغطية مذاق سيء.
- معظم المطاعم حساسة للحرارة لذا تضاف مع الطور الخارجي

TABLE 3 Excipients Used in Solid Dose Formulations

Excipient Category	Examples
Fillers/diluents	Lactose, sucrose, glucose, microcrystalline cellulose
Binders	Polyvinyl pyrrolidone, starch, gelatin, cellulose derivatives
Lubricants	Magnesium stearate, stearic acid, polyethylene glycol, sodium chloride
Glidants	Fine silica, talc, magnesium stearate
Antiadherents	Talc, cornstarch, sodium dodecylsulfate
Disintegrants and superdisintegrants	Starch, sodium starch glycollate, cross-linked polyvinyl pyrrolidone
Colorants	Iron oxide, natural pigments
Flavor modifiers	Mannitol, aspartame

المواد الماصة أو الممتزة Adsorbents

- تستعمل هذه المواد لتحضير مضغوطات تحوي على مواد زيتية أو خلاصات سائلة حيث تمتاز بقدرتها على إمتصاص هذه السوائل عند مزجها معها ومن ثم يصبح بالإمكان تحثيرها و ضغطها

• أمثلة : kaolin- magnesium carbonate-MCC

مواد مبيلة Wetting Agents

• تضاف عندما تكون المواد الفعالة كارهة للماء و ضعيفة

الذوبان به

• العوامل الفعالة على السطح مثل التوين 80
