



تقييم عملية التحبب الصيدلانى الرطب فى جهاز الخلط والتحبب على  
الكفاءة الجديد (ميكانيكية الجناح الرقيق) لقياس خواص كفاءة الخلط  
والتحبب والأقراص

إعداد

محمد حسن مصطفى فايد  
(ماجستير العلوم الصيدلانية، ٢٠١١ م)

قدمت هذه الرسالة استكمالاً لمتطلبات درجة دكتوراه الفلسفة  
في العلوم الصيدلانية (الصيدلة الصناعية)

قسم الصيدلة الصناعية - كلية الصيدلة  
جامعة أسيوط  
٢٠١٦ م

لجنة الإشراف

أ.د./ محروس عثمان أحمد  
أستاذ الصيدلة الصناعية  
كلية الصيدلة - جامعة أسيوط

أ.د./ سيد إبراهيم عبد الرحمن  
أستاذ الصيدلة الصناعية  
كلية الصيدلة - جامعة أسيوط

د./ هشام محمد توفيق حسن  
أستاذ مساعد الصيدلة الصناعية  
كلية الصيدلة - جامعة أسيوط

أ.د./ فارس بن قاعد مسعود العنزى  
أستاذ الصيدلانيات  
كلية الصيدلة - جامعة الملك سعود

## الملخص العربي

تعد عملية التحبيب الصيدلانى الرطب (Pharmaceutical wet Granulation) من أهم العمليات الحيوية فى صناعة الجرعات الدوائية الفموية الصلبة (Solid Dosage Forms) مثل الأقراص. يوجد العديد من الأجهزة التى تستخدم فى هذه العملية وقد ظهر مؤخراً نوع جديد من أجهزة التحبيب الصيدلانى الرطب فيما يعرف بجهاز الخلط والتحبيب الرطب الذى يعمل بميكانيكة جديدة تعرف باسم ميكانيكية الجناح الرقيق (Gentle-wing mechanism).

بناءً على ما سبق فإن الهدف من هذه الدراسة هو دراسة وتوصيف العلاقة بين متغيرات عملية التحبيب الصيدلانى الرطب وخصائص الحبيبات والأقراص المصنعة من هذه الحبيبات فى هذا النوع الجديد من أجهزة الخلط والتحبيب الرطب وذلك باستخدام الطرق الإحصائية الحديثة فى تصميم وتقييم المستحضرات الصيدلانية (design of Experiment Approach) وكذا تطبيق مبدأ تحقيق جودة المستحضر المعتمد على التصميم الإحصائى (Quality by Design concept). بالإضافة الى ما سبق فإن هذه الدراسة أيضاً تهدف إلى تقييم تأثير متغيرات عملية الخلط داخل هذا النوع الجديد من أجهزة الخلط ذو الجناح الرقيق على تجانس وتمائل الأقراص الناتجة والتى تحتوى على جرعات دوائية صغيرة.

فى ضوء ما سبق، للتحقيق الهدف الأول من الدراسة فقد قمنا بتطبيق عديد من التصاميم التجريبية الاحصائية مثل (Full Factorial Design & Central Composite Design) وذلك للتقييم تأثير متغيرات عملية التحبيب الرطب (Process Variables) وكذا الصياغات المختلفة

(Formulation Variables) على خصائص الجودة الحرجة (Critical quality attributes) للحبيبات الناتجة وكذا الأقراص المصنعة من هذه الحبيبات. فى هذا الجزء من الدراسة قد تم استخدام أحد الادوية كبيرة الجرعة (High dose drug) كنموذج للدراسة وهو دواء الاسيتامينوفين ويعد هذا الدواء نموذجاً مثالياً للدراسة عملية التحبيب الصيدلانى الرطب نظراً لفقد العديد من الخصائص الهامة التى تعوق صناعة الجرعات الدوائية الفموية الصلبة (الأقراص) مثل فقد القدرة الإنضغاطية والإنسيابية (Poor Compressibility & Flowability). إضافة الى ما سبق فإن عملية التحبيب الرطب للدواء الأسيتامينوفين سوف تتم باستخدام بوليمر البوفيدون (Poly vinyl Pyrolidone) باستخدام طريقة الإضافة الجافة (Dry Addition Method).

الحبيبات الناتجة من جهاز التحبيب الرطب للمختلف التجارب سوف يتم تجفيفها باستخدام فرن التجفيف حتى درجة رطوبة (Moisture Content) تصل الى ٢% بعد ذلك فإن الحبيبات الجافة سوف يتم تقييمها من حيث الخصائص الفيزيائية مثل حجم الحبيبات (Granule Size)

والكثافة (Density) ودرجة الإنسيابية (Flowability). زيادة على ما سبق فإن الحبيبات الناتجة سوف يتم كبسها الى أقراص مسطحة (10mm) وذلك باستخدام ماكينة الأقراص. بعد ذلك سوف يتم عمل تحليل لهذه الأقراص من حيث تجانس الوزن (Weight Variation) ودرجة صلابة الأقراص (Breaking force or crushing strength) والهشاشة (Friability & Percent Capping) ودرجة التفكك فى الماء (Disintegration) وكذا انطلاق الدواء من داخل الأقراص (In-vitro drug release). بعد ذلك سيتم تطبيق العديد من النماذج الرياضية (Regression models) للربط وتوصيف العلاقة بين متغيرات عملية التحبيب الرطب وخصائص الحبيبات والأقراص الناتجة. استخدام هذه النماذج سوف ينشاء عنة اشكال ثنائية وثلاثية الأبعاد توضح وتفسر تأثير كل متغير من متغيرات عملية التحبيب الرطب على كل من خصائص الحبيبات والأقراص الناتجة وذلك يؤدي فى النهاية الى تحليل دقيق لهذه العملية الحيوية وكذا التنبؤ بشكل علمى دقيق بالظروف المثالية فى عملية التحبيب (Optimization) داخل هذا النوع الجديد من أجهزة التحبيب الرطب بما يفيد فى الحصول على حبيبات وأقراص بخصائص جيدة تضمن جودة المستحضر المطلوب (Quality of Final Product).

أظهرت نتائج التباين الإحصائى (ANOVA) أن كمية المياه (Water amount) وسرعة دوران الجناح الرقيق (Impeller Speed) ووقت عملية التحبيب (Wet Massing Time) كمتغيرات مستقلة لعملية التحبيب الرطب (Independent Variables) لها تأثير كبير وفعال (Significant Impact) على خصائص كل من الحبيبات والأقراص الناتجة، أما بالنسبة للمتغير الرابع وهو معدل اضافة الماء أثناء عملية التحبيب (Water Addition Rate) فقد وجد أنه العامل الأقل تأثيراً كأحد المتغيرات المستقلة لعملية التحبيب الرطب كما أن تأثيره على خصائص الحبيبات والأقراص يُعد ضئيل جداً. على الجانب الأخر وفيما يتعلق بالمتغيرات الخاصة بالصياغة الدوائية (Formulation Variables) فقد أظهرت الدراسة أن تركيز كل من (Binder & Disintegrant) له تأثير ملحوظ (Significant Impact) على خصائص كل من الحبيبات والأقراص الناتجة. أيضاً فقد أظهرت هذه الدراسة أن هناك ارتباط (Correlation) بين متغيرات عملية التحبيب وخصائص الحبيبات والأقراص الناتجة.

على الجانب الأخر يعد تماثل المحتوى الدوائى (Content Uniformity) للجرعات الدوائية الفموية مثل الأقراص أمر حرج وحيوى للغاية خاصة فى الجرعات الدوائية التى تحتوى على تركيزات منخفضة جداً من المادة الفعالة (Low Dose Drugs). لذا فإن تحقيق هذا الأمر يمثل تحدياً كبيراً خاصة على نطاق إنتاج كميات كبيرة من الأقراص (Production scale). بناء

علية فإن الهدف الثانى من الدراسة الحالية هو تحسين المحتوى الدوائى للجرعات الصلبة التى تحتوى على تركيزات ضئيلة من المادة الفعالة وذلك من خلال دراسة تأثير متغيرات عملية الخلط (Process variables) فى جهاز الخلط ذو الجناح الرقيق مثل (Impeller speed, Chopper speed & Mixing Time) وكذا تركيز الدواء (Drug Loading) على تجانس المحتوى الدوائى (Homogeneity & Content Uniformity) خلال عملية الخلط (Mixing) والتحبب (Granulation) وإنتاج الأقراص (Tablets Manufacture) باستخدام هذا النوع الجديد من أجهزة الخلط ذات الجناح الرقيق. بالإضافة الى ذلك فإنه سوف يتم دراسة تأثير طريقة تصنيع الأقراص بطرق مختلفة (Tablets Manufacturing Method) على تجانس المحتوى الدوائى للأقراص الناتجة.

فى هذا الجزء من الدراسة سوف يستخدم دواء كبريتات البيوتيرول (Albuterol Sulphate) والذى يستخدم فى علاج الربو كنموذج حيث انه يوجد فى جرعات دوائية قليلة التركيز ( ١مج و ٤ مج / قرص). سوف يتم خلط الدواء مع المكونات الأخرى (Excipients) فى جهاز الخلط ذو الجناح الرقيق لمدة ٣٠ دقيقة بعد ذلك سوف يتم سحب ثلاثة عينات من تسعة أماكن مختلفة داخل جهاز الخلط عند توقيتات معينة باستخدام جهاز سحب العينات (1 ml Unit Dose Thief Sampler) بعد ذلك سوف يتم تحليل محتوى كل عينة من الدواء باستخدام جهاز التحليل الطيفى (Spectrophotometer) عند طول موجى ٢٧٦ نانومتر. بعد عملية الخلط لمدة ٣٠ دقيقة سوف يتم تصنيع الأقراص بثلاثة طرق مختلفة هى طريقة الضغط المباشر وطريقة التحبب الرطب وطريقة التحبب الجاف. الأقراص الناتجة من كل طريقة سوف يتم تجميعها عند ثلاثة مراحل أثناء عملية الكبس وهى بداية العملية ومنتصفها ونهايتها بعد ذلك سوف تحلل الأقراص للتعين المحتوى الدوائى لها باستخدام جهاز التحليل الطيفى عند طول موجى ٢٧٦ نانومتر. سوف تستخدم طريقة تحليل التباين (ANOVA) فى إجراء العمليات الإحصائية.

أظهرت نتائج التباين الإحصائى (ANOVA) أن متغيرات عملية الخلط داخل جهاز الخلط ووقت عملية الخلط وكذا كمية الدواء المستخدمة بالصياغة الدوائية لها تأثير ملموس (Significant Effect) على التجانس والمحتوى الدوائى للأقراص الناتجة وأن الاختيار الدقيق لهذه المتغيرات بناءً على هذه الدراسة سوف ينتج عنه أقراص فائقة التجانس من حيث المحتوى الدوائى (Acceptable Content Uniformity) دون الحاجة الى عمليات إضافية فى عملية الخلط للتحسين المحتوى الدوائى للأقراص مثل (Pre-blending

& Geometric Dilution).

ايضا فقد أظهرت النتائج أن الطريقة المستخدمة في صناعة الأقراص لها دور ملحوظ في تماثل المحتوى الدوائى للأقراص الناتجة. بشكل عام فقد وجد أن طريقة التحبيب الرطب (Wet granulation) ينتج عنها أقراص فائقة التجانس من حيث المحتوى الدوائى بالمقارنة بطريقة الكبس المباشر (Direct compression) فى إنتاج الأقراص. بناءً على هذه النتائج فإن الطريقة المثلى لإنتاج أقراص عالية الكفاءة من حيث المحتوى الدوائى للصياغات الدوائية الصلبة صغيرة الجرعات الدوائية والتي تحتوى على دواء قابل للذوبان بالماء تكون عن طريق إذابة الدواء فى كمية الماء المستخدمة فى عملية التحبيب الرطب بما يضمن انتشار على الكفاءة للدواء فى الحبيبات الناتجة والحصول على أقراص عالية الكفاءة من حيث تجانس المحتوى الدوائى.

فى النهاية وبناءً على ما سبق من نتائج فى هذه الدراسة يمكننا القول أن هذا النوع الجديد من أجهزة الخلط والتحبيب الرطب ذو الجناح الرقيق له كفاءة عالية فى إنتاج حبيبات لها خصائص مميزة ومنها يمكن الحصول على أقراص ذات خصائص عالية الجودة (High Quality Product) عن طريق التحكم فى متغيرات عملية الخلط والتحبيب الرطب. أيضا تعد هذه الدراسة أساس للضبط عملية الخلط والتحبيب الرطب للصياغات الدوائية التى تحتوى على جرعات كبيرة وصغيرة باستخدام جهاز الخلط والتحبيب ذو الجناح الرقيق. بالإضافة إلى ذلك فإن هذه الدراسة توفر العديد من المعلومات التى على أساسها من الممكن ضبط متغيرات عملية الخلط والتحبيب الرطب للحصول على أقراص عالية الجودة والكفاءة من حيث الخصائص المطلوبة لكل مستحضر.