تحدثنا في المحاضرة الماضية عن علم الأجزاء الصغيرة Micromertics وعن الخصائص الصيدلانية للأجزاء .... وسندرس في هذه المحاضرة التطبيقات العملية المستخدمة في صناعة المستحضرات الصيدلانية كالحثيرات والكبسولات والمضغوطات ...

**Granulation**

نقوم بعملية التحثير أي تجميع أجزاء المساحيق ضمن كتل أكبر وذلك لتحسين العديد من خصائصها، فإذا كانت لدينا مسحوق من مادة ما ناعمة جدا Very Fine فستيكون لها عدة تأثيرات سلبية أثناء عملية التصنيع، وقد يكون سبب نعومة المادة مصدرها (أي التجاري) أو أننا نلجأ بدايةً إلى تنعيم الأجزاء لـ:

* زيادة الذوبانية عن طريق زيادة السطح النوعي للمادة (إذا كانت سيئة الذوبان)
* تخفيف سرعة ترسب الأجزاء لتخفيف تأثيرات Local Irritant أي المهيجة الموضعية لبعض المواد الدوائية...

فعملية تنعيم المواد شرط إجباري في الصناعة الدوائية لضمان الأداء الأفضل للدواء، وللتغلب على آثار تنعيم الأجزاء نقوم بتشكيلها على شكل حثيرات.

***فوائد عملية التحثير Advantages of Granulation :***

* **تحسين التجانس Homogeneity للمساحيق:**

فحتى تمتزج المادة بشكل جيد يجب أن تتحرك بحرية، وكون الأجزاء ناعمة جدا يعرقل عملية المزج وبالتالي يكون المزيج غير متجانس.

كما أن اختلاف الأجزاء بالكثافة الحقيقية True density أو بالحجم Particles Size يسبب حدوث ظاهرة الانفصال Segregation وبالتالي عدم تجانس المسحوق...

أما عند تشكيل الأجزاء على شكل حثيرات متكتلة تحوي كل المكونات بنفس النسب فمزجها سيكون أسهل وبالتالي نتخلص من مشكلة الانفصال وعدم التجانس.

* **تخفيف الآثار السمية للمواد Toxicity:**

فإذا كانت المواد سامة Toxic وناعمة جدا فإن استنشاقها من قبل عمال المصنع سيكون سهلا، أما في حال تشكيلها كحثيرات فنقلل السمية.

* **زيادة حجم الأجزاء:**

وبالتالي تحسين الانسيابية Flowability والتخلص من مشكلة اختلاف الوزن Wight Variation.

* **تحسين انضغاطية المواد:**

فهناك العديد من المواد الدوائية سيئة الانضغاط إما بسبب عدم احتوائها على Natural Breaking Lines، أو أنها ضعيفة اللدونة Plasticity.

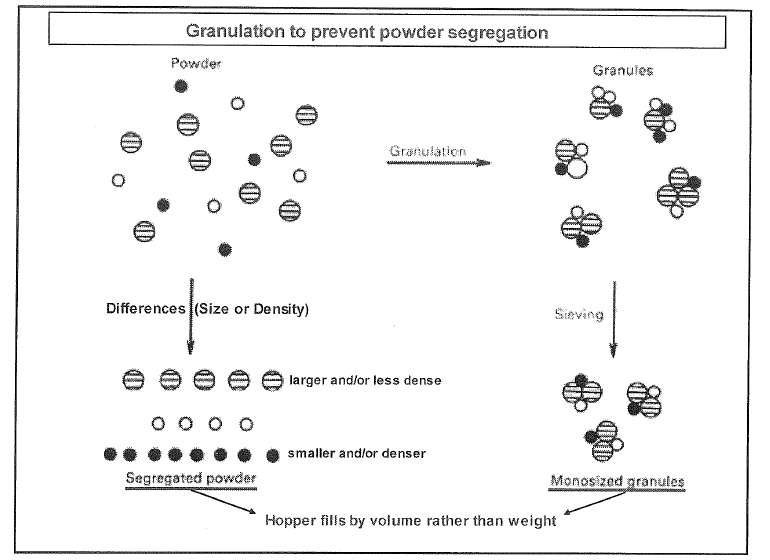
ولتحسين الانضغاطية نضيف عامل رابط Binding Agent إلى المساحيق ونقوم بالمزج مع سائل تحثير (أحيانا) بشرط أن يكون محب للعامل الرابط، فتتشكل لدينا عجينة صلبة نقوم بتجزيئها وتجفيفها ثم تشكيلها على شكل مضغوطات.

**ملاحظة:**

العامل الرابط Binding Agent هي المادة التي تربط وتمسك الكتلة مع بعضها البعض وتحسن من طبيعة المساحيق لتصبح قابلة لتشكيل المضغوطات بخواص مقبولة إذا كانت المواد سيئة الانضغاط...

**ومن الفوائد الأخرى لعملية التحثير:**

* إذا كانت المواد ماصة للرطوبة Hygroscopic فعند تحويلها إلى حثيرات يصبح لها سطح نوعي أقل وبالتالي امتصاص أقل للماء..
* خلال عمليات التخزين أو الشحن، تعد الحثيرات Granules أفضل اقتصاديا بسبب الانسيابية الجيدة وبالتالي تكون كثافة التعبئة أكبر Bulk Density وبالتالي نستطيع زيادة الكميات المخزنة أو المشحونة..



***مراحل عملية التحثير***

*المرحلة الأولى هي مزج المادة الدوائية مع السواغات الضرورية Excipients والحصول على مزيج متجانس Homogeneous Mixture*

أما السواغات المستعملة فهي:

* Binding Agent/Binder = Adherent = عامل رابط
* Disintegrating Agent = عامل مفتت (للمضغوطات)
* Filler = Diluent = Bulking Agent = عامل مالئ

وهي الأساسية والمستعملة غالباً، وهناك عوامل أخرى ممكن استعمال بعضها حسب شروط عملية التصنيع ولكنها غير ضرورية غالباً:

* Antiadherent Agent = مانع التصاق
* Glidiants = محسن انسياب
* Lubricant = عامل مزلق (لانستعملها أبداً)

نضيف المواد ونشكل مزيج متجانس Homogeneous Mixture.

*المرحلة الثانية هي تشكيل كتلة أو عجينة Mass من المزيج المتجانس السابق قابلة للتحثير*

*وذلك من خلال:*

* Wet Granulation التحثير الرطب: ويتم باستعمال سائل تحثير مناسب، Granulation Fluid...
* Dry Granulation: تتم باستعمال الضغط الميكانيكي.

*المرحلة الثالثة هي تحويل الكتلة Mass إلى حثيرات Granules وفرزها حسب أبعادها ....*

وسنناقش جميع المراحل السابقة بالتفصيل ...

**Wet Granulation**

تتم عملية التحثير الرطب باستعمال سائل تحثير مناسب Granulation Fluid على أن يتم التخلص منه تماما وإزالته من المستحضر.

شروط سائل التحثير:

1. غير سام Non Toxic
2. قابل للتطاير (للتخلص منه بعد عملية التحثير)

أما السوائل المسموح باستخدمها عالمياً فهي:

* الماء Water
* الإيثانول Ethanol
* الإيزوبروبانول Isopropanol

كما من الممكن استخدام مزيج من سائلين أو أكثر وفق نسب مختلفة. فيمكننا تلخيص مراحل العملية كما يلي:

**Sieving**

**Massing**

* **Massing**: هي عملية تشكيل كتلة أو عجينة مزيج المساحيق مع سائل التحثير
* **Sieving**: هي عملية النخل ويتم فيها تحويل العجينة أو الكتلة إلى حثيرات Granules صغيرة عبر إمرارها عبر مناخل التحثير
* **Drying**: وهي عملية تجفيف الحثيرات الناتجة للتخلص من سائل التحثير المستعمل
* **Screening**: وهي عملية فصل واختيار حجم الأجزاء Particles Size المطلوب وفقا للمتطلبات الصناعية..

***مثال:***

* إذا كانت الحثيرات منتج وسطي Intermediate Product: أي أنها ستستخدم في صناعة المضغوطات Tablets أو الكبسولات Capsules فيجب أن تكون أبعادها
* أما إذا كانت منتج نهائي Final Product: مثل حليب الأطفال أو النسكافيه أو الشرابات ... فيجب أن تكون أبعادها

**ملاحظة:**

عند اختيار سائل التحثير نفضل استخدام الماء،أما في حال كانت المادة متخربة بالماء فنستخدم الإيثانول أو الإيزوبروبانول ...وإذا أردنا مثلا زيادة لسائل التحثير أن يتطاير بسهولة فنختار الإيثانول لأن له أقل CE ...

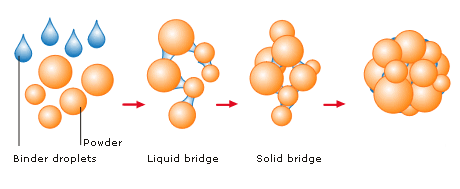
**أمثلة:**

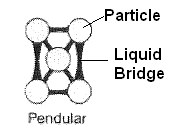
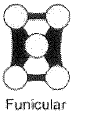
عند هطول المطر على الرمل مثلا نلاحظ أن الرمل المبتل سيتجمع مع بعضه، ولكن الرمل سيعود إلى حالته غير المتجمعة عندما يجف...

أما لو حصل تبلل لكمية من السكر بالماء، فإنه سيشكل كتلة متماسكة حتى لو جف الماء... كذلك الطحين الذي نحوله لعجين مع الماء ثم نخبزه ..

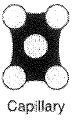
فلماذا تماسك السكر والخبز مع بعضه وتكتل في حين لم يتماسك الرمل، علما أن الماء يجف في الحالتين؟؟

ينطبق الكلام السابق على الحثيرات، فالسائل يساعد في تشكيل وتماسك الكتلة، ولكن عملية تبخير السائل ضرورية، لذلك تتشكل الكتلة بسبب تشكل مايسمى الجسور الصلبة Solid Bridges وهي عبارة عن ترسبات للمادة الصلبة تربط الأجزاء ببعضها. وهذه الجسور لاتتشكل بالرمل بينما تتشكل في السكر ...



عند إضافة سائل التحثير كالماء مثلا فإن جزيئاته ستدخل بين أجزاء المسحوق وسيقوم بربط الأجزاء مع بعضها وفقاً للـCapillary Forces\* (صـ11)، عبر جسور من السائل ضيقة تسمى Liquid Bridge، وتكون الأجزاء هنا في حالة تدعى الحالة النواسية Pendular State.

وإذا أضفنا السائل بكميات أكبر، ستصبح الجسور أعرض و أسمك، وتصبح الأجزاء في حالة تدعى الحالة الحبلية Funicular State.



و إذا ازداد السائل أكثر، ستزول فراغات الهواء بين الجسور، ويصبح كأن المادة الصلبة بالخارج، يملؤها سائل التحثير من الداخل. وهي حالة Capillary State.

ومع الاستمرار بازدياد السائل، يغلف السائل الأجزاء الصلبة ويصبح طوراً خارجياً، يحوي بداخله جزيئات الصلب، وهي حالة Suspension State.

*لكي تنجح عملية التحثير يجب استبدال الجسور السائلة الرابطة لأجزاء المادة بجسور صلبة بعد تبخير سائل التحثير.*

ولكي تتحقق هذه القاعدة يجب أن تحتوي مكونات الصيغة Formula على مادة محبة (ذوابة) في سائل التحثير، وبالتالي عند تبخير السائل تترسب الأجزاء الصلبة التي كانت منحلة في السائل وتتشكل لدينا جسور صلبة بدل الجسور السائلة.

فالمادة التي ستشكل الجسور الصلبة:

* الأفضل أن تكون العامل الرابط Binder
* ونقبل أن تكون العامل الممدد Diluent
* ونرفض تماماً أن تكون المادة الدوائية، لأنها ستذوب في سائل التحثير ثم تترسب من جديد وفق بنية بلورية جديدة (different crystal structure) وبالتالي تتغير خصائص المادة الدوائية...

*نتيجة:*

*عند اختيار سائل التحثير يجب أن لاتكون المادة الدوائية منحلة فيه...*

مثلاً لو كان في الصيغة لاكتوز (كعامل ممدد أو مالئ Filler)، واستخدمنا الماء كسائل تحثير، فهنا ليس من الضروري استخدام عامل رابط للحصول على حثيرات، لأن اللاكتوز يذوب بالماء، ويشكل جسور صلبة بين الأجزاء. وعند التبخير فإن الأجزاء ستبقى مرتبطة بسبب هذه الجسور.

تعد عملية تشكيل كتلة التحثير (Mass) عملية هامة وتؤثر في بقية مراحل العمل لتشكيل الأشكال الصيدلانية بدءاً بالحثيرات كالمضغوطات ...

ولاتتعلق فقط بكمية السائل، وإنما تتعلق بشدة العجن وزمن العجن وهذا ماسندرسه بالتفصيل...

***مناقشة:***

*تعتبر حالة Suspension حالة سيئة يجب ألا نصل إليها:*

فإذا أضفنا كمية كبيرة من سائل التحثير المذيب للعامل الرابط، فإن هذا الأخير سيصبح طور خارجي في حالة Suspension وبالتالي تتكون كتلة رطبة ملتصقة ومتماسكة، تلتصق بقوة على الآلات فتسبب تلفاً لها.

إن الوصول إلى حالة Suspension يستوجب إتلاف الوجبة فوراً لأننا لم نعد قادرين على العودة إلى حالة Capillary. فهو خطأ تصنيعي غير عكوس.

*تعتبر حالة Funicular حالة جيدة من الأفضل أن نصل إليها وخاصة عند صناعة المضغوطات:*

فالمضغوطة جسم صلب **مسامي** محدد الشكل. والهدف من احتوائها مسامات أن يدخل الماء لها وتصبح قابلة للتفتت، وبالتالي لا يمكننا صنع مضغوطة من الـCapillary State لعدم احتوائها على مسامات (لاتوجد مسامية Porosity)

والصفتان الأساسيتان للكتلة حتى تكون جيدة (كما مر معنا في العملي):

* ألا تلتصق باليد عند مسكها، وهي الحالة عندما يصبح الماء طوراً خارجياً (حالة Suspension)، لذا ينبغي ألا نضيف السائل بكثرة خشية أن تصل إلى هذه الحالة. (في حالة Capillary لا تلتصق الكتلة باليد).
* أن تكون هشة نوعاً ما بحيث تتكسر عندما تضغط عليها بالأصابع، والحالتان اللتان تحققان هذا الشرط هما (Pendular , Funicular State).

وبالتالي فإن الحالة المطلوبة تتعلق بالشكل الصيدلاني وأداءه:

* إذا أردنا تحرر سريع (كما في مضغوطات تحت اللسان Sublingual) فنختار Pendular State، بسبب المسامية العالية والتفتت السريع...
* إذا أردنا مضغوطة ثابتة للإعطاء عبر GIT فإننا نختار Funicular State لأنها ذات مسامية جيدة وتشكل جسور صلبة قوية بنفس الوقت...
* ونلجأ لحالة Capillary State عند تصنيع الـ Pellets.

إن الهدف الأساسي من إضافة السائل كالماء والقيام بالعجن Massing هو تقليل الفراغات بين الأجزاء، وهذه بالضبط هي المراحل التي تخضع لها كتلة التحثير..

فزيادة شدة عملية العجن ستنقص من الفراغات (المسامية) وقد تحول الكتلة من حالة إلى حالة أخرى (قد نصل إلى Suspension !! ) كذلك فإن زيادة زمن العجن يؤدي إلى تناقص حجم الفراغات في الكتلة..

فعلينا قبل البدء بعملية العجن تحديد العوامل الثلاثة المؤثرة:

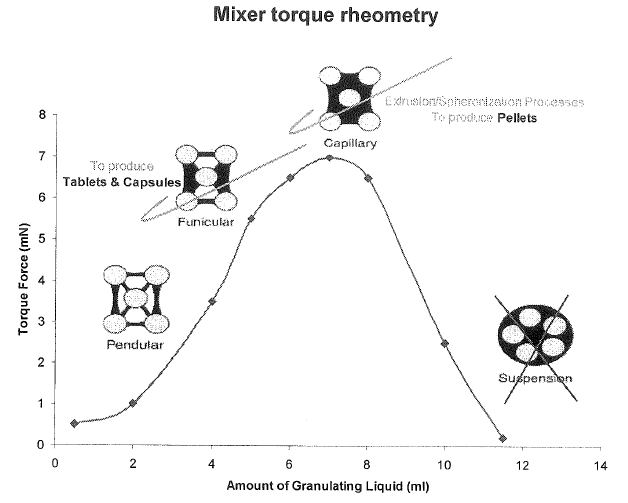
* كمية سائل التحثير المضاف
* شدة العجن Massing Tensile (Stress)
* زمن العجن Massing Time

ونستخدم من أجل القيام بتحديد هذه المعاير الثلاثة جهاز:

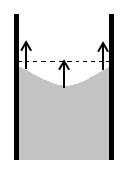
(M.T.R) Mixer Torque Rheometry

وهو جهاز قياس عزم الفتل أو التدوير Torque الذي يحدد لنا في أي حالة يتواجد بها المسحوق، هل هو بحالة Suspension أم Funicular؟ يعتمد على تدوير المسحوق بوساطة شفرات، وكلما زادت سماكة المسحوق كان الجهاز يحتاج لقوة أكبر للتدوير، وتكون القوة العظمى التي يحتاجها الجهاز في أصعب مراحل التدوير عندما يكون المسحوق بحالة Capillary، و تكون القوة الدنيا التي يحتاجها الجهاز في أسهل مراحل التدوير عندما يكون المسحوق بحالة Solid (البدائية) وبمرحلة Suspension (النهائية) لأننا في هذه الحالة نكون نحرك في سائل وليس بكتلة متماسكة).

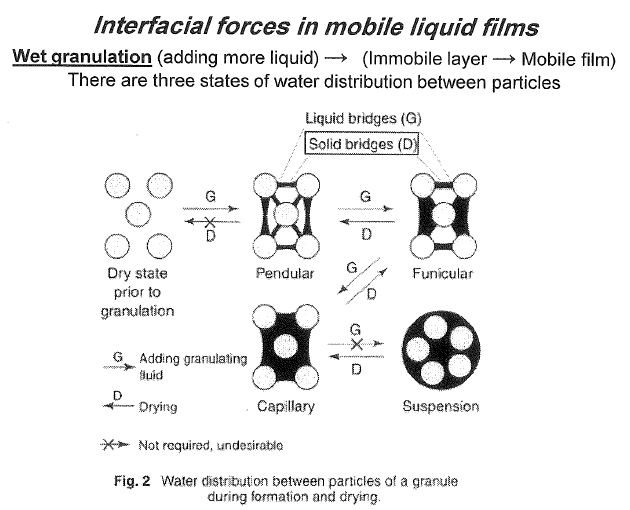
والشكل التالي يوضح تغير حالة الكتلة Mass مع زيادة كمية سائل التحثير وزيادة عزم الفتل.. مع ثبات شدة عملية العجن Massing Tensile...



**Capillary Force\***

وهي تعبر عن الخاصة الشعرية للسوائل. ففي حال النباتات مثلا، فإن الماء يصعد لأعلى النبات والأشجار نتيجة الخاصة الشعرية للأوعية الخشبية دون الحاجة لامتصاصه (كما نفعل عند شرب سائل معين)، وكذلك الأمر عند مرور الدم عبر الأوعية الدموية حتى البعيدة عن القلب (جريان الدم يتعلق بقوة النبض والخاصة الشعرية)، وسبب هذه الخاصة هي سطوح الأغشية المبطنة للأوعية، فإذا كان السائل محب لسطوح أغشية الأوعية (أو المواد) فسيعمل على زيادة سطح التماس مع هذه الغشاء (على الشكل يصعد السائل على محيط الأنبوب) فتزيد مساحة سطح التماس مع الهواء أيضاً، مما يدفع السائل للارتفاع أكثر بالاستفادة من قوة التوتر السطحي التي تدفع السائل لتقليل سطح التماس مع الهواء... وهكذا...

عندما نضع سائل التحثير فإنه يدخل في الفراغات بين الأجزاء وتتشكل كتلة متماسكة نتيجة Capillary Forces، لذلك فعلينا اختيار العامل الرابط بحيث يكون ذواب في سائل التحثير أي أن يكون مشابه له من ناحية CED حتى تتماسك المواد مع بعضها وتشكل كتلة متماسكة وحثيرات جيدة عند تبخير سائل التحثير.



**Dry Granulation**

والذي يتم بتطبيق ضغط الميكانيكي Mechanical Press. فكما أمكننا الانتقال من حالة إلى أخرى بوساطة إضافة سائل التحثير، فيمكننا أيضاً الانتقال دون الحاجة للسائل، وذلك عن طريق زيادة الضغط الميكانيكي.

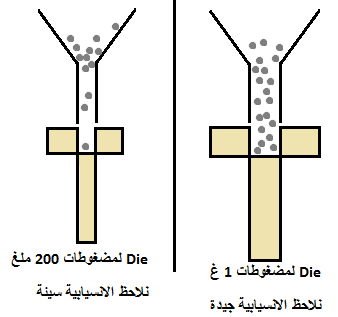
في التحثير الجاف تتجمع الأجزاء على بعضها وتتماسك على شكل كتلة كبيرة، وهذا التجمع يتم:

1. عن طريق الـPlastic Deformation أي التشوه البلاستيكي *(فيجب أن تحتوي الصيغة Formula على مادة تتشوه بلاستيكيا)* لتشكل جسور بين الأجزاء.
2. بالانصهار الجزئي للطبقة السطحية للجزء Partial Melting نتيجة الضغط والاحتكاك العالي. وعند إزالة الضغط فالمادة تتصلب وتتجمع مع بعضها... تسمى هذه العملية **Melting Granulation**

وبعد تشكيل الكتلة نقوم بتكسيرها، ثم القيام بعملية Screening لفصلها وفق أحجام الأجزاء...

تطبيق:

لنفرض أن أحد المعامل قام بتحضير Granules ذات حجم ، لتحضير مضغوطات بوزن 1 غ، وطلب منه الأطباء تحضير مضغوطات للأطفال ذات وزن 200ملغ، فقام المعمل بتغيير حجرة الضغط Die ووضعوا حجرة أصغر تناسب 200ملغ لتصنيع مضغوطة أصغر، فما المشكلة التي سيقع فيها المعمل؟

إذا عدنا لتجربة Flow Through an Orifice في العملي، قلنا وقتها أن انسيابية المسحوق تكون جيدة عندما يكون قطر الفوهة أكبر أو يساوي 6 أضعاف قطر الأجزاء، وهنا نفس الشيء، إن Particle Size الذي لدينا هو ، كانت مناسبة لقطر الـDie، لأن 6 أضعاف قطرها أقل من قطر الـDie المناسب لـ 1غ، لكن عندما استبدلنا الحجرة السابقة بأخرى أصغر، أصبح قطر الـDie المناسب لـ 200 ملغ غير ملائم لانسيابية الأجزاء السابقة، والحل هنا هو استبدال الحثيرات بحثيرات أصغر ذاتParticle Size = .

**أدوية التحرر المديد Sustained Release**

وتدعى أيضا بالأدوية مضبوطة التحررControlled Release أو معدلة التحرر (Modified Release, Dilated Release) وهي أدوية لاتتحرر في المعدة فورا كماهو الحال في المضغوطات العادية، وإنما تتحرر ببطء في الأمعاء وقد تدوم فترة تحررها 8 ساعات.

والمقصود هنا تحرر المادة الدوائية من الشكل الصيدلاني، وليس التأثير الدوائي الذي يختلف باختلاف المادة الدوائية وغيرها من العوامل...

من الطرق المتبعة في ضبط تحرر الأدوية الفموية Oral:

* تلبيس المضغوطات بفيلم (بوليمير) مقاوم لحموضة المعدة حتى تتحرر في الأمعاء ولاتتخرب بتأثير الوسط الحمضي. (Coated Tablets) ويتعلق معدل التحرر بسماكة فيلم التلبيس.
* وضع المادة الدوائية ضمن قالب Matrix غير ذواب يحرر المادة الدوائية ببطء ثم يطرح بسهولة.

كما نعلم تحدث عملية هضم جزئي للأغذية في المعدة، ويحدث الانفراغ المعدي المعوي بعد حوالي ساعتين من تناول الطعام، وحتى تتم عملية الانفراغ يجب أن يتم تفتيت وهضم محتويات المعدة إلى أجزاء Particles لاتتجاوز أبعادها 2 mm، وهنا قد نقع في مشكلة...

فحجم المضغوطات يتجاوز 2 mm وقد يصل إلى 2 cm أو أكثر، وهذا الأمر لايسبب مشكلة إذا كانت الأدوية ذات تحرر عادي فهي تتفتت في المعدة، ولكن في حال المضغوطات الملبسة فإن المضغوطة لن تتفتت وستحافظ على حجمها وقد لاتعبر إلى الأمعاء... فتبقى في المعدة، وفي حال تناول جرعات الأخرى من الدواء قد تتراكم مضغوطتين أو أكثر في المعدة، وقد تعبران إلى الأمعاء نتيجة عملية تفريغ قوي... وهذا ماسيسبب زيادة في الجرعة قد تكون سامة...

لحل هذه المشكلة تم ابتكار شكل صيدلاني مديد التأثير ولا يخضع لمشكلة الإفراغ المعدي... ويسمى بالحبيبات Pellets

**Pellets**

وهي شكل صيدلاني قد يكون سريع التتحرر أو مديد التحرر، على شكل حبيبات صغيرة أبعادها 1-2 mm ، أي أننا تخلصنا من مشاكل اختلاف الإفراغ المعدي ... نحصل عليها بجهاز Pelletizer. وتعد من أفضل الأشكال الصيدلانية الحديثة.

تختلف عن المضغوطات بأنها ليست بحاجة إلى ضغط، بل تكون على شكل حبيبات ممكن تليبسها بفيلم لحمايتها من حموضة المعدة، وممكن أن تحتوي على قالب Matrix يحرر الدواء ببطء.

من الممكن تعبئتها ضمن كبسولات جيلاتينية كما هو واضح في الشكل، أو وضعها ضمن مضغوطات مع عامل مفتت Disintegrating Agent.

كما أن استفدنا من هذا الشكل في معالجة مشكلة ثبات الأدوية و التآثر أو التنافر بين المواد... أي أننا نستطيع وضع مادتين دوائيتين ضمن نفس الشكل الصيدلاني دون حدوث تآثر أو تنافر بينهما.

* التخرب الفيزيائي يؤثر على تحرر الدواء والتوافر الحيوي له
* التخرب الكيميائي فيؤدي إلى إفساد المادة الدوائية وتغير أو انعدام التأثير السريري.

***ملاحظات عامة:***

إن مشاكل أدوية التحرر المديد (C-R , S-R) تفوق مشاكل أدوية التحرر المباشر Immediate Release، وإذا استطعنا حل المشكال السابقة دون الحاجة إلى الحبيبات Pellets فهذا أفضل بسبب الكلفة العالية لتصنيعها.

عملياً فإن الدواء الجيد هو المرغوب دائما حتى لو غلى ثمنه... (يعني المصلحة شغالة)

***عملية تصنيع الـ Pellets:***

لتحقيق الأداء الأمثل للشكل الصيدلاني يفضل أن تتمتع الـ Pellets بالصفات التالية:

* ذات شكل كروي أو قريب من الكرة (بيضوي) ومتجانسة الأبعاد وأن يكون Size Distribution أقل مايمكن.
* ذات مقاومة عالية للتكسر أي أن تكون Tensile Strength\* عالية، وذات هشاشية Friability منخفضة.
* ملساء Smooth لضمان عملية التلبيس الجيد (سماكة الفيلم ثابتة)

كما هو الحال في عملية التحثير الرطب فإننا نشكل عجينة Mass أولاً ثم نعيد تشكلها كـ Pellets.

ويجب أن تكون العجينة لدنة قدر الإمكان بحيث نستطيع التعامل معها بسهولة لتشكيل كرات، ولكن ليس لدرجة الالتصاق على أدوات التصنيع.

والحالة الأفصل أن تكون العجينة أو الكتلة بـ Capillary State وليس في حالة Suspension... وكما مر معنا نستطيع معرفة كمية السائل اللازم إضافتها من خلال جهاز M.T.R

\*مقاومة الأجزاء Tensile Strength: أو مقاومة المضغوطة للتكسر. وهي من صفات الأجزاء Micromertics.

مثال: لو وضعنا وزن 3 كيلوغرام على مضغوطة ما وانكسرت تعتبر مرفوضة، إذ يجب أن تتحمل وزن 4 كغ فأكثر.

مثال آخر: لو كان لدينا برادة بارافين صلب وبرادة خشب بنفس الـParticle Size، وقمنا بضغط كل واحدة على حدة، فإن الصفيحة الناتجة عن ضغط الخشب ستكون مقاومة للتكسر أكثر من البارافين، لأن الخشب يمتلك روابط هيدروجينية، بينما روابط البارافين ضعيفة London.

أما الآلات المستعملة في التصنيع:

**Cylinder Extruder**

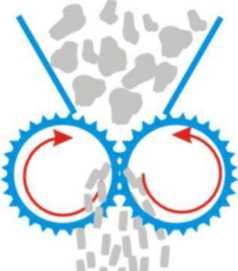
**حسب المعجم الطبي الموحد الفهيم:  
Extruder = "الباثق" !!!**

 وهي عبارة عن آلة مكونة من اسطوانتين، إحداهما مثقبة مفرغة والأخرى مصمتة، تمر العجينة Mass بين الاسطوانتين نتيجة دورانهما فتندفع من ثقوب الاسطوانة وتخرج على شكل خيوط، وتبقى هذه الخيوط متماسكة لأنها في حالة Capillary حتى تصل إلى مرحلة يصبح فيها الوزن أكبر من قوت التماسك فتتكسر الخيوط وينتج لدينا اسطوانات صغيرة Extrudates.

يكون للاسطوانات النتاجة نفس الطول والوزن (أي أنها متجانسة الأبعاد) ويكون توزع المواد فيها متساوي أيضا.

كما من الممكن وضع ذراع لتقطيع الخيوط فور خروجها من ثقوب الاسطوانة.

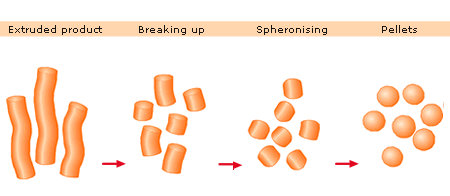
**Gear Extruder**

تم تصنيع هذا النموذج لتأمين إنتاجية عالية، فتم استخدام اسطوانتين مثقبتين بدل الاسطوانة الواحدة، بالتالي زادت الطاقة الميكانيكية المقدمة وأصبحت الانتاجية أعلى.

تكون القطع أو الاسطوانات الناتجة ذات حرارة عالية نتيجة الاحتكاك، فيتبخر قسم من الماء الموجود. أي أن كمية الماء ضمن الاسطوانات الناتجة Extrudates بجهاز Gear Extruder تكون أقل من كمية الماء في Extrudates الناتجة عن Cylinder Extruder.

***ملاحظة مهمة:***

*يجب أن تحتوي الاسطوانات الناتجة Extrudates على نسبة من الماء (أي أن تكون ذات لدونة جيدة Plasticity) وذلك لنستطيع تشكيلها وتكويرها.*



يتم تحويل الـ Extrudates إلى كرات وذلك بجهاز Spheronizer (المكوّر) وهو جهاز يقوم بممارسة ضغط عليها مما يدفعها لتقليل سطح التماس والتحول إلى الشكل الأقل مساحة، أي كرات.

يتألف الجهاز من قاعدة دائرية تحتوي نتوءات قد تكون بشكل متصالب Cross أو بشكل حلقات دائرية Circles.

تدخل الاسطوانات ضمن النتوءات وتدور الآلة بسرعة عالية، ونتيجة قوة الطرد المركزية Centrifugal force تتعرض الاسطوانات لضربات من النتوءات المتتالية من كل الاتجاهات، فتتشكل بهيئة كرات.

عند تعرض الـ Extruder الناتجة إلى الضربات تتحول إلى اسطوانات ذات نهايات كروية عريضة كشكل الـ Dumbbell، ثم تتحول إلى شكل بيضوي اهليلجي، ثم إلى شكل الكرة.... وهذا يحدث في حالة استخدام Cylinder Extruder نتيجة وجود الماء بكمية أكبر (لدونة أكبر).

أما في حالة Gear Extruder فأقصى حد تصل إليه الاسطوانات هو الـ Dumbbell، لأنها لاتمتلك لدونة عالية (كمية الماء أقل)، وعند زيادة شدة الضربات لن تكون ذات مطواعية فتتكسر من إحدة النهايتين (لأنها تكون أضعف نقطة كما هو الحال في كسور العظام) وينتج لدينا شكلين من الـ Pellets.

فعند اختبار الـ Size Distribution نلاحظ أن الـ Pellets الناتجة عن Gear.E تكون ذات حجمين مختلفين، أما في حال Cylinder.E فتكون جميع الـ Pellets الناتجة ذات شكل كروي وحجم واحد.

ويمكننا توظيف هذا الأمر خلال تصنيع الشكل الصيدلاني:

* فعند تصنيع المضغوطات (التي تحتوي على Pellets) نستخدم الحبيبات Pellets الناتجة عن Gear.E لأنها تكون ذات أشكال مختلفة تتشابك ميكانيكيا وتتداخل فيما بينها فتحسن من تماسك المضغوطة.
* أما في حالة الكبسولات والحبيبات الملبسة فالأفضل استخدام الحبيبات Pellets الناتجة عن Cylinder.E لأنها ذات شكل كروي متساوي يمكن تلبيسه بشكل متساوي.

(في حال كان المعمل لايمتلك إلا نوع واحد من هذه الآلات فيمكننا التحكم بالشكل الناتج عن طريق محتوى الماء، فإذا قللنا كمية الماء في Cylinder.E فسنحصل على Dumbbell Pellets. وهكذا ... )

يجب عدم التأخير بأي مرحلة من مراحل تصنيع الـ Pellets، بسبب أهمية المحتوى المائي الذي قد يجف، وبعد الانتهاء من عملية التكوير Spheronizing يجب تجفيفها للتخلص من المحتوى المائي المتبقي. ويجب أن تكون نسبة الرطوبة على الأكثر. (تابع الملاحظة صـ 31)

*هل نحتاج إلى إجراء عملية Screening كما هو الحال في الحثيرات؟؟*

*هي عملية اختيارية Optional وغير ضرورية إذا كانت الآلات مضبوطة جيداً، وقد نحتاج لإجرائها في حال Gear.E إذا أردنا فصل الأجزاء حسب حجمها.*

**Tableting**

قبل البدء بعملية تصنيع المضغوطات Tablets يجب أن نضع نصب أعيننا الأهداف المطلوب تحقيقها خلال تصنيع المضغوطة:

* **Stability:** ثبات الدواء - ثبات فيزكيميائي- الموجود ضمن المضغوطة، وقد مر معنا تأثير الثباتية سواء في بحث الـMaterial Science أو الـMicromeritic.
* **Weight Variation / Content Uniformity:** أيضاً علمنا أن الـFlowability هي أكثر خاصة تؤثر في اختلاف الوزن. وأن الـ Content Uniformity تتعلق بأمرين :
* Good Flowability: شرحناها في المحاضرة السابقة.
* Homogeneity: التجانس، وسنأخذها في العملي.
* **Mechanical Properties:** وخاصة: Tensile Strength والتي تتعلق بأمور عديدة كمعامل الاحتكاك Friction Coefficient، والتشابك المكيانيكي Mechanical Interlock، Flowability، Particle Size، .Natural breaking Line
* **Drug Release:** المتمثل بالذوبانية Solubility ومعدل الذوبان Dissolution Rate والتفتتDisintegration.

**ملاحظة مهمة:**

* نضيف السواغات عند الضرورة فقط، فمثلاً بالنسبة للأقراص المعدة للمضغ، فإنه لا داعي لإضافة عامل مفتت لأن الإنسان يقوم بمضغها بفمه، أما المضغوطة المعدة للمص فتعطي تأثير موضعي (البلعوم، جوف الفم)، وهنا يجب أن تضيف عامل رابط بكمية كبيرة كي يتحرر الدواء ببطء.... وهكذا.
* نطلق على جملة السواغات Excipients بالإضافة للمادة الدوائية اسم الصيغة Formulation.

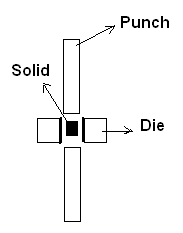
***الضغط المباشر Direct Compression:***

وهي الطريقة الأفضل، و نستطيع ضغط المواد بشكل مباشر إذا كانت الـFormulation تحقق الشروط التالية:

* متجانسة Homogenous
* ذات انسيابية مقبولة Acceptable Flowability
* ذات تشوه بلاستيكي عالي High Plastic Deformation
* لا تحوي أي مواد سامة Poison Materials
* غير قابلة للالتصاق أو الاحتكاك مع سطوح الآلات.

ولكن غالبا ماتواجهنا عدة مشاكل نستطيع تجاوزها عن طريق استعمال الحثيرات كما مر معنا في أول المحاضرة.

*آلية عمل آلات الضغط:*

تتألف آلة الضغط بشكل بسيط من مكبسين Punch علوي وسفلي وحجرة ضغط Die وقمع التعبئة Hopper.

نقوم بعملية ضبط موقع المكبس السفلي adjustment of lower punch، وهذا يفيدنا في تحديد كمية المادة ووزن المضغوطة، ويتعلق بالانسيابية وكثافة التعبئة Bulk Density، فنستطيع تحديد الحجم المناسب لمضغوطة بوزن 1 غ عن طريق معرفة كثافة التعبئة للمادة.  
(تصبح عيارية Standard)

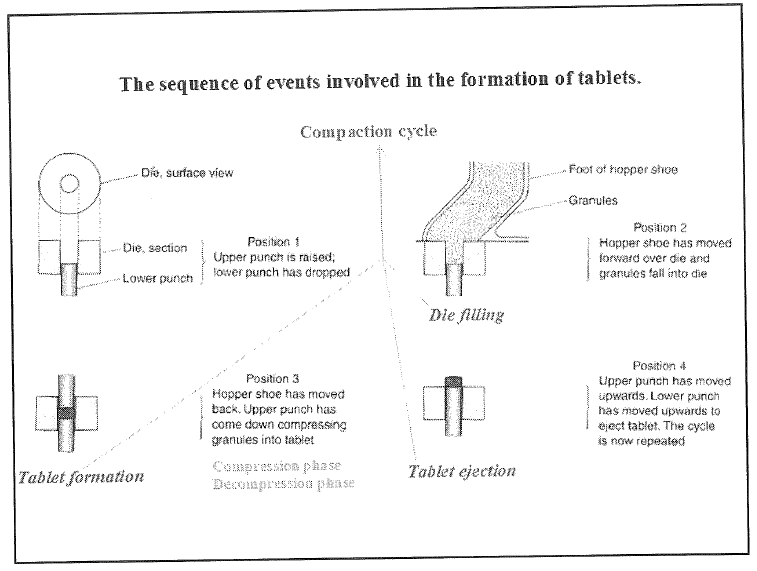
**ملاحظة:**

في بعض آلات الضغط يكون المكبس السفلي ثابتاً، وهي غير عملي صناعياً وإنما تستخدم في المخابر أو مراكز الأبحاث ...

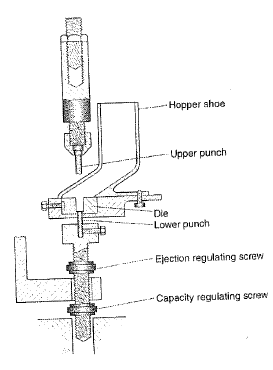
أما الآلات التي يتحرك فيها المكبسين فهي ذات إنتاجية أعلى وأفضل وسنرى ذلك بعد قليل ...

**آلية عمل الآلات:**

1. ينخفض المكبس السفلي إلى الموقع المحدد المضبوط وفق كثافة التعبئة.
2. يقوم الـHopper بتعبئة حجرة الضغط بالمسحوق 1 غ، ثم يسوي المادة على مستوى واحد، وتسمى هذه الخطوة Die Filling.
3. ينزل المكبس العلوي للأسفل ويضغط المسحوق مشكلاً Tablet، وتسمى هذه العملية Tablet Formation.
4. تتشكل المضغوطة نتيجة رد فعل المسحوق على المكابس، ولما كان المسحوق يتعرض لضغط خارجي من المكبسين (أو من مكبس واحد)، فإنه يصدر ضغطاً نحو الجانب (نحو الـDie).
5. يرتفع المكبس السفلي مطبقاً ضغط على المضغوطة كي تخرج من الآلة، وتدعى هذه العملية Tablet Ejection. ولكن يجب أن يكون الضغط المطبق مناسبا حتى لا تتكسر المضغوطة أو تتخرش حوافها، فنضيف Lubricant تمنع الالتصاق والاحتكاك بين المادة الصلبة وحجرة الصغط Die.

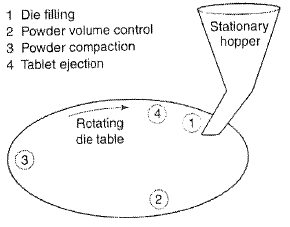


**أنواع آلات الضغط :**

* **Single- Punch Press :**

آلة أحادية المكبس، إنتاجيتها قليلة (200 مضغوطة في الدقيقة) وتستخدم بشكل قليل إما في مراكز الأبحاث والتطوير أو في المشافي لتحضير عينات للتجارب السريرية.

* **Rotary Press:**

آلة الضغط الدوارة، وهي بشكل اسطوانة تدور، تحوي عدة حجر Dies، لكل حجرة مكبسين، وهذه الآلة هي المستخدمة في المعامل لأن إنتاجيتها ممتازة قد تصل إلى 10000مضغوطة في الدقيقة. (المضغوطات ذات ربح عالي)

وتزود بعض الآلات بجهاز Wight Control Unit الذي يقيس وزن المضغوطة النتاجة مباشرة فإذا كان الوزن أكبر أو أصغر من المقدار المسوح به يتم فرز المضغوطات المخالفة إلى الإتلاف.... لذلك علينا الاهتمام بشكل كبير قبل عملية الضغط بتحسين انسيابية وتجانس المسحوق.

انظر شكل الآلة في آخر المحاضرة، أو على صفحة الفريق على Facebook.

* **Computerized Hydraulic Press:**

وهي أكثر الآلات استخداماً في مجال البحث والتطوير، لأنها قادرة على معرفة مقدار الضغط المطبق من كل Punch، ومقدار الضغط الداخل إلى الـDie، وحركة المكابس مع الزمن بدقة متناهية، وتمكننا من التكهن بالمشاكل التي قد تحدث ولهذا يطلق عليها اسم المحاكي Simulator.

***بعض المشاكل والحلول والملاحظات:***

قد نواجه في المعمل بعض المشاكل مع بعض المواد الدوائية مثل:

|  |  |
| --- | --- |
| **المشكلة** | **الحل** |
| الدواء كميته قليلة  (1 ملغ مثلاً) | تنعيم الدواء Micronization قبل البدء بالضغط كي نضمن تجانس المضغوطات، وتشكيل Order Mix، ثم إضافة عامل ممددDiluent . |
| دواء ذو قدرة ارتباط سيئة، أو يمتلكBad Plastic Deformation | إضافة عامل رابط Binding Agent يساعد على تشكيل الروابط وإعطاءGood Plastic Deformation |
| مضغوطة صعبة الانحلال بالماء أو متماسكة بشدة مع بعضها | إضافة عامل مفتت أو Disintegrating agent. |
| دواء سيء الانسيابية | مادة محسنة للانسيابية Glidiant يحسن دخول المواد إلى حجرة الضغط |
| دواء يلتصق بحجرة الضغط Die | عامل مزلق Lubricant يسهل خروج المضغوطة من حجرة الضغط أو القالب |
| دواء يلتصق بالمكبس Punch | إضافة مانع التصاق Anti-Adherent |
| اختلاف الوزن Wight Variation | نحسن الانسيابية Flowability ... |
| اختلاف المحتوىdifferent in content Uniformity | نحسن تجانس المسحوق Homogenous |

***ملاحظة مهمة:***

لا يمكننا إعادة المضغوطة إلى الآلة حالما تخرج منها، لأنها تخرج منها بشكل أكبر مما كانت عليه عندما كانت داخله، لأن التشوه الذي طرأ عليها هو Plastic Deformation لكن فيه نسبة قليلة من الـElastic Deformation، بمعنى أن بعض الأجزاء تحولت تحول Elastic وصار لها Relaxation حالما انزاح الضغط عن المضغوطة، فتكبر المضغوطة.

***ظاهرة الـ Capping:***

فكما نعلم عند ضغط المضغوطات فإننا نزيل الهواء والفراغات قدر مانستطيع، فإذا تحركت المكابس ببطء، فإن هذه الحركة تسمح بإزالة الهواء من المضغوطات، بينما إذا تحركت بسرعة فإن الهواء سيتحرك للطبقة العلوية ويحتبس فيها، فيحدث Capping أي ينفصل الجزء العلوي للمضغوطة عندما تخرج من الآلة، ولذلك يجب إبطاء الآلة حتى يستطيع الهواء الخروج بشكل كاف.

الآلة ذات المكبس الواحد تُخرج كل الهواء خلال 1 ثانية عند تحركها لمسافة (فلنفرض 3 سم) ضمن الـ Die (سرعة المكبس 3سم/ثا) فإذا أردنا زيادة الانتاجية وإنقاص الزمن فإننا سنزيد السرعة (3 سم/ 0.5 ثا) وبالتالي فد نتعرض لظاهرة Capping.

بينما في الآلات ذات المكبسين فإن كل مكبس سيتحرك مسافة 1.5 سم بنفس السرعة (3 سم/ثا)، وبالتالي يصبح الزمن 0.5 ثانية لإخراج الهواء وتكون الإنتاجية أعلى.

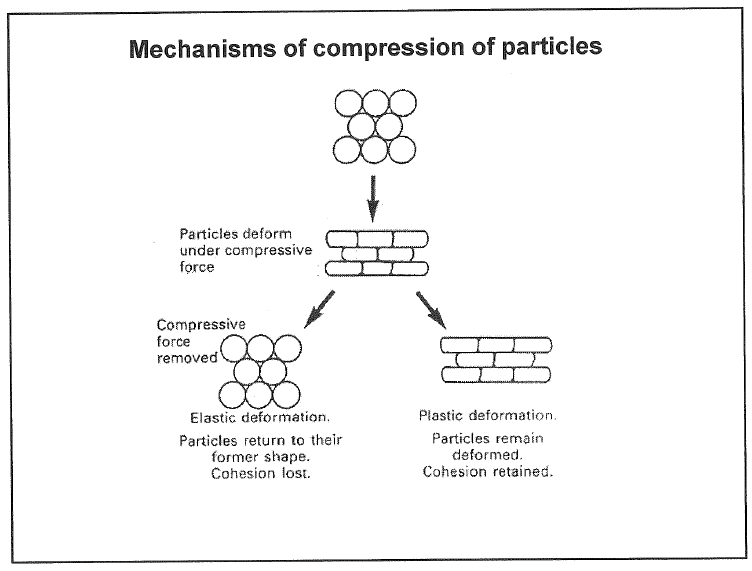
**Mechanism of Compression of Particles**

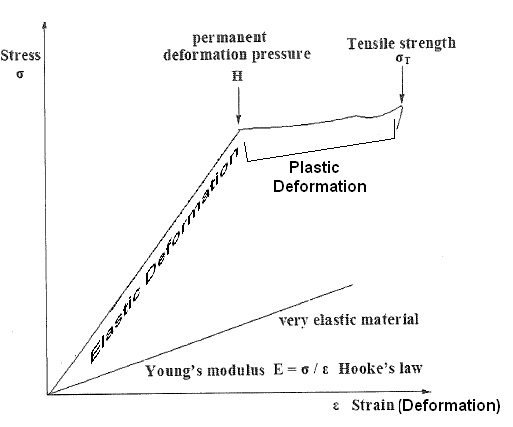
لن تتشكل المضغوطات إلا عندما يحدث Plastic Deformation أي أن المادة تتشوه تشوه بلاستيكي دائم، أما إذا كانت تتشوه مرن Elastic مؤقت فلن تتشكل لدينا مضغوطة.

وعند إضافة العامل الرابط يجب أن يتشوه تشوه بلاستيكي بحيث يحافظ على تماسك المضغوطة، كما يمكننا إضافة عامل ملدن Plasticizer يساعد المواد القابلة للانضغاط للانضغاط بشكل أكبر ويحسن من المضغوطة.

***Scale of Scruting:***

تعبر عن نسبة المكونات في الجرعة، فعندما يكون مزيج المساحيق متجانسا نسميه Random Mixture، وتكون نسبة المكونات في الجرعة مساوية لنسبتها في المزيج الكامل.



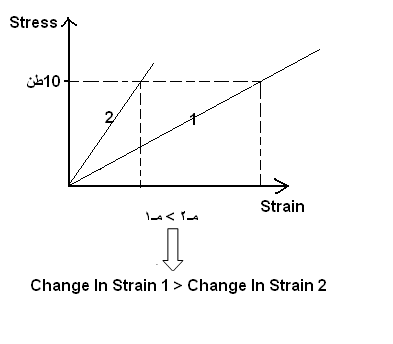
أثناء عملية الضغط فإننا نطبق على المواد شدة ميكانيكية () Stress، ينتج عنها شدة Strain () تغير الأبعاد بين الأجزاء (تشوه) Deformation، وكلما زادت الشدّة المطبقة Stress يزاد الـStrain في المادة.

تكون العلاقة بين الشدة المطبقة Stress والشدة في المادة Strain خطية حتى نقطة معينة (أي أن ميل المستقيم ثابت) ويساوي:

يسمى ميل المستقيم السابق معامل يونغ Young's Modulus، ويسمى أحياناً Elastic Modulus، وهو يعبر عن متانة المادةToughness ، ونعني بالمتانة أنه مهما طبقنا على المادة شدة فإنها تمانع حدوث تغير أو تشوه في شكلها علماً بأن التغيير سيكون آني (مرن) حتى تطبيق شدة Stress معينة.

فكلما زاد ميل المستقيم أي Young's Modulus أي أن المادة ذات مقاومة وممانعة للتشوهات المرنة.

وكما في المخطط التالي (مهم جداً للامتحان)، فإن Young's Modulus للمادة الثانية أكبر من المادة الأولى لأن ميل المستقيم الثاني أكبر، وبالتالي المادة الثانية أمتن من الأولى.

فالمطاط على سبيل المثال ذو Elastic Modulus منخفض، فإذا أثرنا عليه بقوة بسيطة يتغير شكله. ولو طبقنا ضغطاً شديداً Stress (وليكن 10 طن) على كلا المادتين، سنجد أن تغير الـStrain أي التشوه المرن للمادة 1 أكبر من المادة 2، لأن المادة 2 ذات متانة أعلى، بينما المادة 1 (مطاط مثلاً) تملك Young's Modulus منخفض فيكون تغيرها أكبر.

تبقى العلاقة بينهما خطية حتى حد معين تصبح عندها أقل التغيرات في الشدة Stress ينتج عنها تغير كبير في الـ Strain، ويصبح عندها التشوه الحاصل لدناًPlastic Deformation بدلاً من Elastic Deformation.

تعبر هذه النقطة التي يحدث عندها التحول دائماً عن قساوة المادة Hardness of Material وهي ممانعة المادة للتشوهات البلاستيكية. كالخدج مثلا ...فلايمكننا مثلا خدج سطح معدني بقطعة خشب، بينما قد نخدشه بمسمار من الفولاذ ...

***ملاحظة مهمة:***

تختلف قساوة المادة Hardness عن المتانة Toughness، وليس من الضروري للمادة الـTough أن تكون Hard.

وبالتالي لن تتشكل المضغوطة إلا إذا كانت التحول Plastic أي يجب أن تكون الشدة المطبقة Stress مناسبة للتغلب على قساوة المادة.

لنعد إلى الخط البياني، نلاحظ أن زيادة الشدة المطبقة إلى حد كبير يؤدي للوصول إلى تجاوز Tensile Strength والتي تعبر عن مقاومة المادة للتكسر Breaking وهي حالة سيئة تسبب تكسر المضغوطات.

فالحالة الأمثل لصناعة المضغوطات هي منطقة Plastic Deformation والتي تكون أعلى من قساوة المادة Hardness وأقل من درجة التكسر Tensile Strength.

**مثال أخير للتوضيح:**

إذا أخذنا نابضاً وقمنا بشده بقوة توتر Stress فإنه سيعود لوضعه الأصلي لأن التغير كان مرنا Elastic

ولكن بزيادة قوة الشد فسنصل إلى مرحلة لايعود فيها النابض لوضعه الأصلي بل يبقى بحالة الاستطالة (تشوه لدن Plastic)

وإذا زدنا قوة الشد فسينقطع سلك النابض (تجاوزنا حد Tensile Strength)

**Deformation of Materials**

تقسم تشوهات المادة إلى: Plastic & Elastic وهما مستقلين عن الزمن، كما في الحالة السابقة، ولكن هناك نوع ثالث من التشوهات المرنة Elastic مرتبط بالزمن قد يتحول إلى تشوه لدن Plastic بمرور الزمن. يدعى:

**Viscolastic Deformation**

وهو تحول المادة من Elastic Deformation إلى Plastic Deformation نتيجة تطبيق ضغط محدد لفترة معينة من الزمن.

**تفسير الظاهرة:** عند تطبيق ضغط على الأجزاء فإنها تتقارب مع بعضها، وبعد زوال الضغط تعود لوضعها الأصلي. أي أن التشوه هنا كان مرن Elastic.

ولكن إذا استمر الضغط لفترة طويلة من الزمن فإن الجزيء "المضطرب وغير المستقر" يعمل على إبعاد الأجزاء وإحداث تغيير دائم في شكل الأجزاء أي تشوه بلاستيكي.

والزمن هنا عامل نسبي.... فأجزاء الثانية زمن طويل جدا في علم المادة.

***مثال:***

لو اشتريت حذاء جديداً، ففي البداية سينثني وفقاً لشكل القدم عندما تلبسه، لأن القدم تضغط عليه، وسيعود لشكله الأساسي بعد أن تخلعه، فالتغير مرن Elastic Deformation ولكن إن بقيت ترتديه لعدة أشهر (استمرار الضغط)، فسيتغير شكله متحولاً إلى شكل قدمك، وسيبقى هذا التغير لأنه أصبح Plastic Deformation، وبالتالي نستنتج أنه بازدياد تطبيق الضغط مع ازدياد الزمن يتحول التشوه من Elastic إلى Plastic.

وهذا ينطبق على العديد من المواد، ويختلف الزمن من أجل كل مادة.

***نتيجة:***

إذا استخدمنا آلة الضغط ذات المكبسين، فإننا سنحافظ على سرعة ضغط مناسبة، وبالتالي نحصل على مضغوطة أفضل لسببين:

1. أولاً نتخلص من الهواء
2. ثانياً أصبح هناك فرصة زمنية ليتم التحول بشكل Viscoelastic

**Brittle-Ductile Transformation**

تكون حالة المواد:

* Brittle: المواد سهلة التكسر
* Ductile: المواد الممانعة للتكسر

تتحول المادة من Brittle إلى Ductile خلال عملية التنعيم Micronization، وكما نعلم فإن عملية تنعيم الأجزاء إلى أجزاء أصغر تتطلب تطبيق قوة أعلى من Tensile Strength حتى تتكسر.

عند التنعيم يتم تصغير الأجزاء حتى تصل إلى حجم لا يمكن تنعيمه أكثر من ذلك يدعى Critical Particle Size أي حجم الأجزاء الحرج. وعند هذا الحجم تحدث عملية Brittle-Ductile Transformation وتصبح المادة غبر قابلة للتكسر.

***مثال:***

فلو استوردنا مادة معينة ذات حجم أجزاء 10 ميكرون مثلا، وأردنا تنعيمها إلى 5 ميكرون بتطبيق ضغط معين، فقد تمانع المادة حصول التكسر ويثبت حجمها ولايتغير أو حتى قد يتضاعف إلى 20 ميكرون !!! وذلك بسبب حصول تشوه بلاستيكي للمادة والتصاقها مع بعضها. وهذا مايحصل مع شمعات المغنيزيوم مثلا، في حين أننا نجد السكر مادة سهلة التكسر.

يتنوع critical particle size باختلاف المادة، فيمكن أن يكون هذا الحجم في بعض المواد مثل: NaCl من رتبة النانومتر، في حين يكون 30 ميكرون في الغلوكوزامين Glucosamine.

*Bonding Index:*

كما ذكرنا قبل قليل فحتى تتم عملية الضغط يجب أن نطبق ضغط أعلى من قساوة المادة Hardness (H) وأقل من درجة التكسر Tensile Strength ()، وبالتالي كلما ازداد الفرق بين () كانت المادة أكثر قابلية للانضغاط والتقولب.

يعبر عن هذا الفرق بمؤشر أو قرينة Binding Index ويعطى بالعلاقة:

وكلما كان المجال أكبر كانت المادة أفضل أي كلما ازداد المؤشر BI كانت المادة أكثر انضغاطية وقدرة على التقولب.

مثال: للمعجون BI عالية، مع العلم بأنه يتقطع (ينكسر بسهولة) أي أن Tensile Strength له منخفضة، ولكن قساوته بنفس الوقت منخفضة بشكل كبير ونستطيع تشكيله بسهولة بأي شكل.

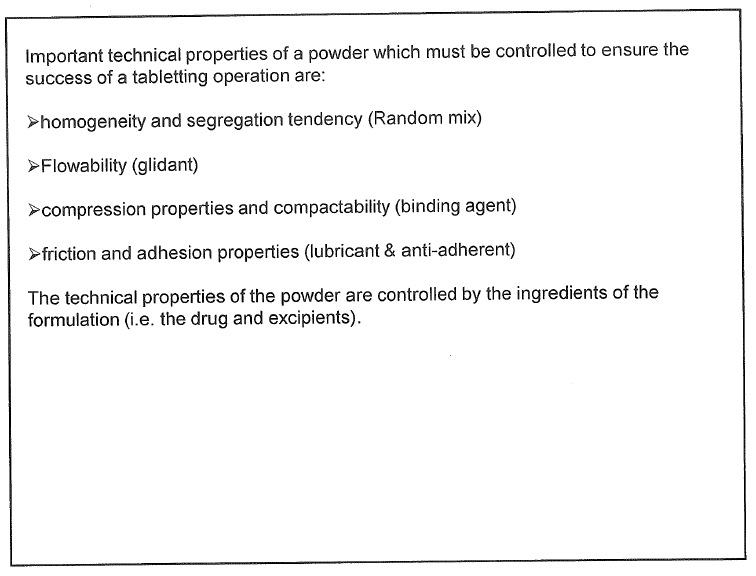
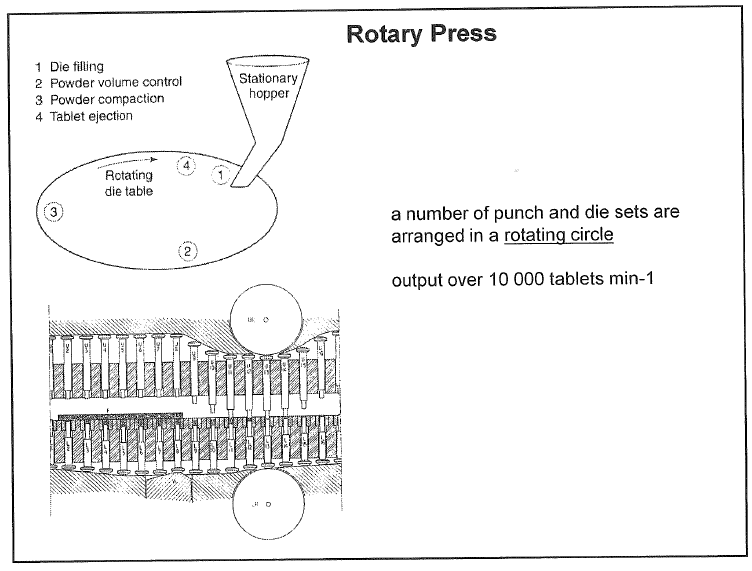
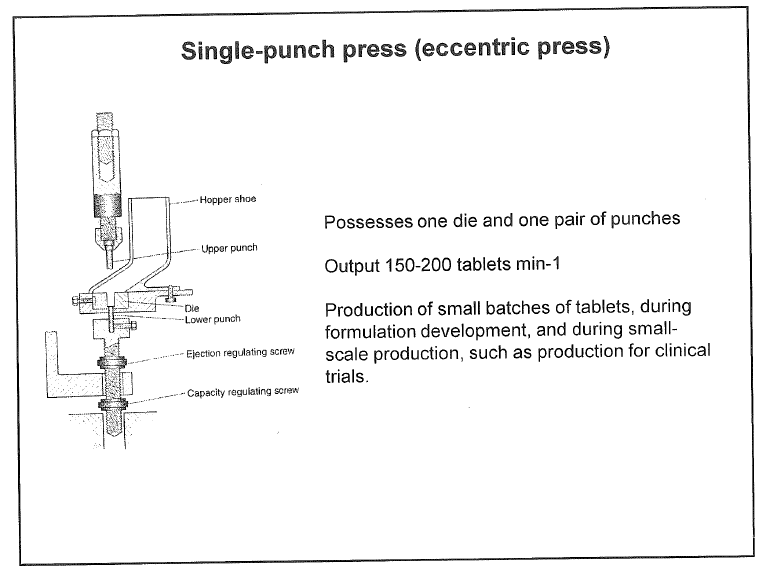
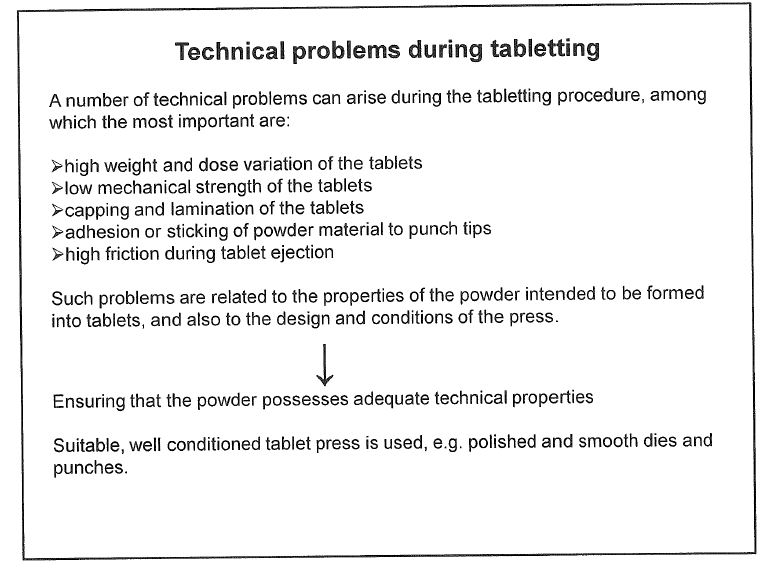
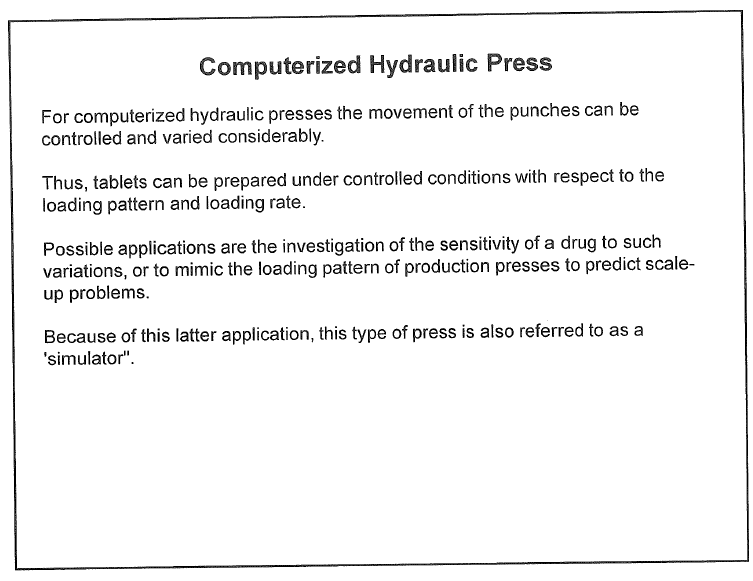
هناك العديد من القرائن والمؤشرات تتعلق بعملية صناعة المضغوطات Tableting. وللأسف لن نتمكن من عرضها لضيق الوقت ...

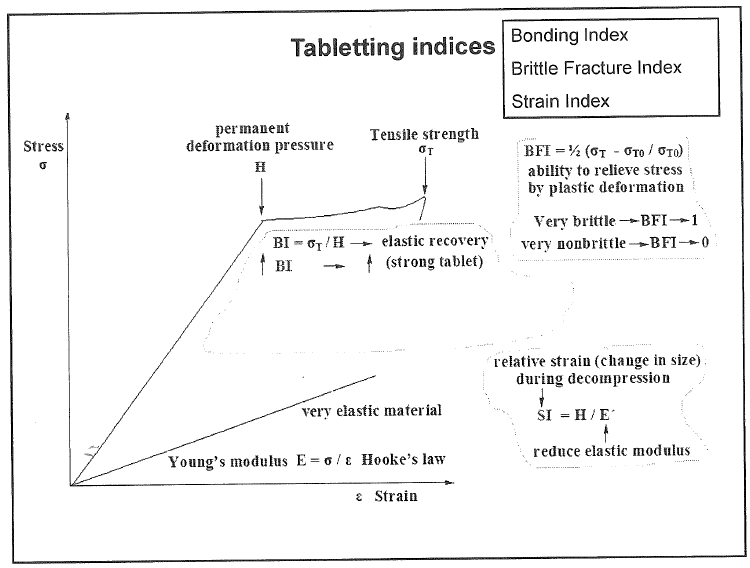
***ملاحظة أخيرة: تابع صـ 19:***

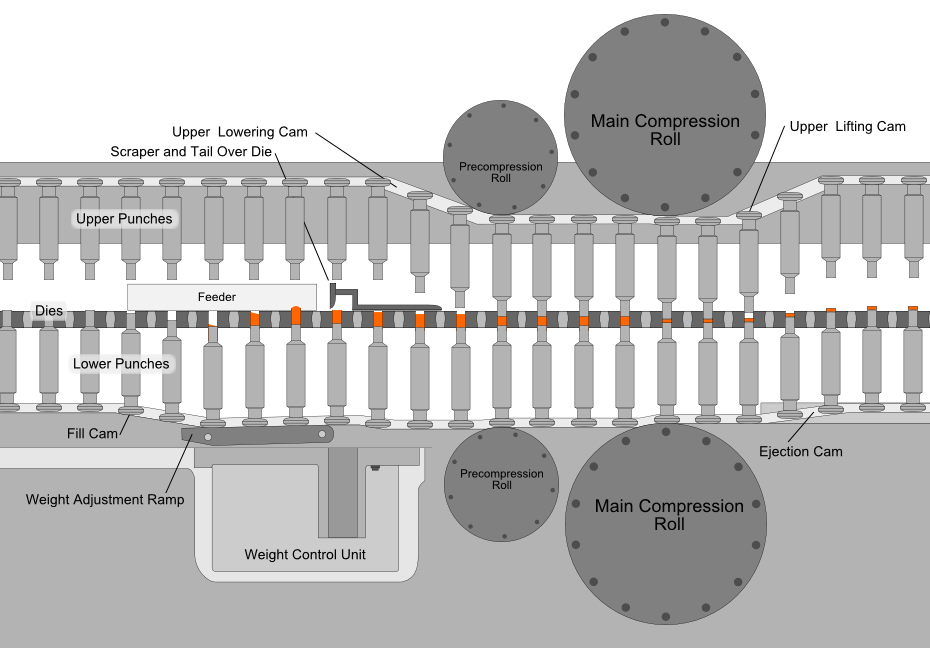
الرطوبة المرتبطة والرطوبة الحرة:

فأحيانا تكون نسبة الماء في المادة 10-20% ولكنه ماء مرتبط وليس حر، فالعسل مثلا لاتنمو فيه الجراثيم لأن الماء فيه يكون مرتبط وغير حر. وكذلك الأمر في الماء البلوري.

أما مايهمنا في قضية الثبات والرطوبة فهو الماء الحر الفعال Active Water الذي يمتلك صفات فيزكيميائية خاصة تؤثر عملياً على المواد...

***سلايدات المحاضرة:***





تمت بعونه تعالى محاضرات مادة التكنولوجيا الصيدلانية للدكتور  
 محمد أمين محمد (جزاه الله خيراً)

في حال ورود ملاحظات أو أخطاء سنوردها في محاضرات القسم الثاني من المادة

******

***Done By: Eyad***