



الجامعة السّوريّة الخاصّة

كلية الصيدلة

Faculty of pharmacy

Syrian Private University

المراقبة الدوائية

**Pharmaceutical drug control**

السنة الخامسة

د. روعة عكاشة

## الفصل الأول

معايير الجودة أثناء تطوير الأدوية الجديدة

السنة الخامسة

د. روعة عكاشة

## 1-1 مقدمة:

يمر الدواء بمراحل عديدة ابتداء قبل تسويقه وذلك من لحظة التفكير بتطويره حتى وصوله الى يد المريض حيث تخضع كل مرحلة من مراحل البحث والتطوير لتقويم مكثف تتبعه إجراءات حكومية لترخيص كل مرحلة من مراحل الاختبارات. وقد تطلب سلطات تنظيم شؤون الدواء الوطنية في كثير من الأحيان إعادة اختبار معين أو إدراج اختبار جديد تتأكد من خلاله من فعالية هذا الدواء ومأمونيته قبل تسجيله أو الترخيص بتداوله.

الدواء Drug: هو مزيج غير متجانس لعدة مواد مختلفة غالباً في صفاتها الفيزيائية والكيميائية، فهو يتكون عادة من مادة فعالة أو أكثر ممزوجة مع مواد مساعدة مصممة جميعها ضمن شكل صيدلاني جرعي Pharmaceutical Dosage Forms

الفعالية Effectiveness: قابلية دواء للسيطرة على المرض أو الشفاء منه

المأمونية – الأمان Safety: القلة النسبية للآثار الضارة التي قد تصيب الشخص بشكل مباشر أو غير مباشر جراء تناول الرشيد للمنتج.

تحدد سلطات تنظيم شؤون الدواء الوطنية في الدول المتقدمة مراحل الاختبارات المقترضة اتباعها من قبل الشركات الدوائية بكل دقة وتفصيل، كما أنها تقوم بتحديد البرامج الزمنية للاختبارات وذلك على النحو العام الآتي:

### A. مرحلة الدراسات ما قبل السريرية Preclinical Studies

وتشمل عمليات توصيف المركب الجديد واختباره كيميائياً وبيولوجياً، والاختبارات الفارماكولوجية والسمية على حيوانات التجربة.

#### 1. دراسات السمية

يوجد عدة أنماط من دراسات السمية التي يجب أن تجرى بحسب طبيعة الدواء:

- السمية الحادة Acute toxicity
- السمية تحت الحادة Subacute toxicity
- السمية المزمنة Chronic toxicity
- السمية الإنجابية Reproductive toxicity
- السمية المطفرة Mutagenic toxicity

## 2. الدراسات ما قبل الصياغة Preformulation Studies

تهدف إلى تحديد الخصائص الفيزيائية والكيميائية والفيزيوكيميائية للمادة الدوائية الجديدة المرافقة لعملية تطوير وتطبيق طرائق تحضير هذه المادة وتتضمن الاختبارات التالية

- الطيفية Spectroscopy
- الذوبانية Solubility
- نقطة الإنصهار Melting point
- تطوير طريقة المعايرة Assay development
- الثباتية Stability
- الفحص المجهرى Microscopy: لتحديد الشكل البلوري وحجم الجسيم
- خصائص الانسيابية والقابلية للانضغاط
- توافق السواغات Excipient compatibility

## 3. الدراسات الصيدلانية الحيوية Biopharmaceutical Studies

يصل هذا الاختبار بنهايته إلى معرفة حرائك الدواء Pharmacokinetics واستقلابه Metabolism ، وتشمل دراسات

- الامتصاص Absorption
- التوزيع Distribution
- الاستقلاب Metabolism
- الإطراح Elimination

#### 4.دراسات الثباتية Stability Studies

تدرس تدرك الدواء كيميائياً وفيزيائياً وميكروبيولوجياً وذلك مع الزمن لتحديد زمن الحفظ الملائم

B. مراحل الدراسات السريرية Clinical Studies :

يقصد بها الاختبارات التي تجرى على المتطوعين البشر. وتبدأ هذه المرحلة بتجربة الدواء الجديد على المتطوعين الأصحاء ثم تطبق على المرضى، وتستمر لفترات طويلة نسبياً إلى أن تنتهي بتسجيل الدواء والترخيص باستعماله، علماً أنه يتوجب دائماً على الشركة المطورة للدواء أن تزود سلطات تنظيم شؤون الدواء الوطنية بشكل دائم ودوري بنسخة عن تقاريرها، وعند كل مرحلة من مراحل الاختبارات، وبخاصة فيما يتعلق بأمان هذا الدواء وسلامة استعماله على الإنسان.

وتمر هذه الدراسات بأربعة أطوار:

الطور الأول (Phase I): يدرس فيه السمية والأمان، وفترته غالباً بحدود 3-6 أشهر، ويتراوح عدد المتطوعين الذكور الأصحاء تقريباً بين (50 – 80) متطوعاً.

الطور الثاني (Phase II): يتراوح فيه المتطوعين بين (100 - 300) متطوع مع البدء باستخدام حالات محددة من المتطوعين المرضى. فترته بحدود 6 أشهر الى عامين وهكذا بعد أن يكون التحمل والحركية الدوائية مقبولين في المرحلة الأولى من الدراسات السريرية يجري في المرحلة الثانية إنتاج عدد من وجبات المادة الدوائية، حيث سيكون قد تكونت فكرة واضحة عن نقاوة المادة، وكذلك عن عدد وكمية مجمل الشوائب في الدواء مقارنة بمحتوى المادة الفعالة.

الطور الثالث (Phase III): فترته طويلة جداً تصل عادة إلى سنوات، يبدأ فيها البحث عن الجرعات والفعالية والتداخلات الدوائية... إلخ، وقد يصل عدد المتطوعين إلى (5000) متطوع.

وهكذا مع مرور الوقت يصبح الدواء في مرحلته الثالثة من الاختبارات السريرية وسيكون قد مر ما يقارب 2-5 سنوات يكون معها قد تكونت بيانات واسعة عنه، و سوف تكون صياغته النهائية التجارية متاحة.

الطور الرابع (Phase IV): وهو الطور الذي يلي الموافقة الحكومية على طرح المستحضر في السوق. ويدرس فيه بعض الأمور النهائية والمتممة والتي تشمل فئات متنوعة وأعداداً كبيرة من المرضى

## 1-2. دساتير الأدوية:

تعد دساتير الأدوية العالمية اليوم معياراً لجودة Quality Standard صناعة الأدوية. فدستور الأدوية الأمريكي USP مثلاً يحتوي على لوائح (أفروادات) Monographs وإجراءات Procedures للقيام بالاختبارات Tests و المقاييس Assays العامة وهناك قسم في هذا الدستور يحتوي على الكواشف Reagents والمحاليل Solutions الخاصة بالمواد الدوائية وبالمنتجات الدوائية وبالمكملات الغذائية Nutritional Supplements و بالسواغات Excipients.

أما اللوائح الدستورية في USP فهي إجراءات تفصيلية لتنفيذ فحوص مخبرية محددة خاصة بالمواد الدوائية وبالمنتجات الدوائية. بالإضافة إلى ذلك، يمكن عنونة المنتجات الدوائية بحسب معطيات USP الأمر الذي يشير إلى الامتثال للمواصفات المحددة في دستور الأدوية.

## 1-3. تسجيل الدواء والترخيص الحكومي لاستخدامه

تقدم الشركة المطورة إلى سلطات تنظيم شؤون الدواء الوطنية المسؤولة عن قطاع تسجيل الأدوية ملفاً كاملاً عن المستحضر الصيدلاني يشمل معلومات وافية عن الصيغة الصيدلانية، وطرائق التصنيع، والمواصفات، وطرائق الاختبار، والمعدات، والإجراءات المختلفة الواجب اتباعها عند التصنيع، ومعلومات عن فريق العمل، والاختبارات السمية والفارماكولوجية على حيوانات التجربة، والاختبارات السريرية على الإنسان، مع النتائج الإحصائية وغيرها من عشرات المعلومات اللازمة. كما تعطي معلومات أخرى عن اختبارات الثبات، والتوافر الحيوي للأشكال الصيدلانية المراد تصنيعها، واختبار مواد التعبئة والتغليف ونموذج عنها، وعن اللصاقات والنشرة الداخلية والعبوة الكرتونية... إلخ، ثم يحال هذا الملف إلى لجان تخصصية لدراسته. بعد انتهاء الدراسة والأمور القانونية Legal Efforts للتسجيل يجري منح الموافقة الحكومية، والترخيص أو منح الإذن بتداول هذا الدواء الجديد في السوق.

لا بد في نهاية الأمر أن نشير إلى أن تطوير دواء تقليدي يحتاج عادة إلى فترة أقلها عشر سنوات تقريباً، وتكلفة تقديرية تتراوح بين (700) مليون و(مليار) دولار. كما أن مركباً كيميائياً واحداً من بين عشرة آلاف مركب قد ينجح تطويره متحولاً إلى دواء.

#### 4-1. إدارة الغذاء والدواء FDA :

تعد إدارة الغذاء والدواء الوكالة التنظيمية الرئيسية للدواء والغذاء، وتعمل بشكل تعاوني مع وكالات أخرى. وتعود أول لوائح تنظيم الغذاء والدواء الصادرة عن إدارة الغذاء والدواء إلى مائة عام تقريباً منذ صدور القانون الفدرالي للغذاء والدواء عام 1906 ، وقد صدر هذا القانون بسبب الاهتمام الواسع بجودة الدواء والغذاء التجاريين في الولايات المتحدة، وقد أوجد القانون مفاهيم هامة لا تزال مستمرة إلى يومنا هذا والتشريع الدوائي الرئيسي كان بعد حدوث مأساة إلكسير السلفانيلايميد Elixir of Sulfanilamide tragedy إذ تحول الإلكسير إلى سم عصبي قوي nephrotoxin نتيجة استعمال ثنائي إيثيل الغليكول diethylene glycol لحل مادة السلفوناميد الدوائية، وقتل بالمحصلة مائة طفل وإنسان بالغ. وقد تم تسويق الدواء دون تقديم أي معلومات إلى إدارة الغذاء والدواء. وكاستجابة لهذا الأمر وضع التعديل القانوني لعام 1938 معايير سلامة تتطلب إجراء فحوص كافية بطرق معقولة لإثبات سلامة المنتج. ومن الميزات المهمة لتشريع عام 1938 هو المطلب الذي لا زال مستمر إلى اليوم بتقديم معلومات السلامة قبل التسويق إلى إدارة الغذاء والدواء FDA. وجرت تعديلات كثيرة على القانون منذ عام 1938 وأكثرها شهرة تعديلات Harrison–Kefauver لعام 1962 والتي نشأت نتيجة مأساة التاليدوميد Thalidomide tragedy ، هذه التعديلات القانونية وضعت بنوداً كثيرة شكلت أساس التنظيم الحديث للأدوية في الوكالة. أنشأ التشريع آلية ما قبل التسويق والتي تسمح لإدارة الغذاء والدواء بالحكم على سلامة وفعالية الأدوية قبل أن تسوق بشكل قانوني. وأنشأت مطلب تقديم استمارة الدواء التجريبي الجديد Investigational New Drug (IND) لتسمح بتوزيع ودراسة الدواء الجديد غير الموافق على تسويقه. ولتوثيق فعالية دواء جديد أنشأ القانون (معيار الفعالية efficacy standard) ويتطلب هذا المعيار الدليل الكافي على وجود الفعالية، وأن يبنى على دراسات فعالية يوفرها مقدم الطلب، وأن تكون كافية ومضبوطة بشكل كافٍ. كما نص تشريع عام 1962 على أن الأدوية يجب أن تنتج وفق ممارسات التصنيع الجيد سارية المفعول

Current Good Manufacturing Practices

توجد مجموعة قوانين إضافية مهمة أسبق بالوجود من القانون الفدرالي للغذاء والدواء وهي تتصل بتنظيم المواد البيولوجية، فبعد أن توفي 12 طفلاً نتيجة استعمال مضاد توكسين الدفتريا سيء الجودة، ظهرت قوانين فدرالية في عام 1902 ألزمت بترخيص المنتجات البيولوجية، وتقوم إدارة الغذاء والدواء بتنظيم هذه المنتجات البيولوجية وفق مواد قانون خدمات الصحة العامة، والذي يعرف المنتج البيولوجي بأنه: فيروس أو مصل علاجي (سيروم)، توكسين، مضاد توكسين، لقاح، دم، مكون للدم، أو مشتق، منتج محسس allergenic، أو منتج مشابه؛ ويمكن أن يطبق للوقاية أو العلاج أو الشفاء من مرض أو حالة مرضية لكائن بشري. وتشتق المنتجات البيولوجية عادة من الكائنات الحية، ونظراً لأنها تسمى أدوية و/أو أجهزة فهي تخضع لبنود ومتطلبات التسجيل الموجودة في القانون الفدرالي للغذاء والدواء.

تطوير الدواء والموافقة على تسويقه

يشكل اكتشاف وتطوير الدواء الجديد والتقييم القانوني مع احتمال الموافقة على التسويق والتصنيع بعد التسويق والتوزيع والتسويق نفسه سلسلة من الأنشطة المجهدة. ويتم اكتشاف وتطوير الدواء حالياً بشكل رئيسي في مختبرات المصانع الدوائية وفي الجامعات، ومراكز البحث الحكومية أيضاً. إن نسبة الخسارة عالية لأن آلاف الأدوية تسمح سنوياً في المختبرات الأولية والدراسات على الحيوانات قبل اعتبار القليل منها ملائم للدراسات البشرية.

يستقبل مركز تقييم وأبحاث الدواء حوالي 1500 طلب ترخيص دواء تجريبي جديد كل عام، ومعظمها طلبات دواء تجريبي جديد لباحثين أفراد. ومنها حوالي 400 طلب من جهات تجارية من رواد الصناعة الدوائية. وهناك شرط أساسي في آلية ترخيص دواء تجريبي جديد – وهو شرط لكثير من الدراسات السريرية على الأدوية المرخصة أيضاً – ألا وهو حماية البشر الخاضعين للتجربة. وبعد ملء طلب دواء تجريبي جديد يمكن لصاحب الطلب أن يجري دراسات سريرية وغير سريرية بغرض تقييم سلامة وفعالية وجودة الدواء التجريبي الجديد. ويتم جمع المعلومات الحاصلة من هذه الدراسات في استمارة طلب دواء جديد NDA وتقدم إلى إدارة الغذاء والدواء للمراجعة، وتتضمن هذه الدراسات شرحاً عن الدواء الجديد بخصوص صفاته الهامة من سلامة وفعالية وجودة. قد تستغرق إجراءات الدواء التجريبي الجديد سنوات عديدة وتشمل الكثير من الدراسات السريرية وغير السريرية. وتتم الدراسات عبر مراحل منفصلة. يشكل الطور الأول مجموعة من الدراسات التي تركز على السلامة مترافقة مع دراسات الحرائك الدوائية والفارماكوديناميكية وتجري على أعداد قليلة من المتطوعين الأصحاء غالباً. وتستمر



الدراسات في الطور الثاني لاستكشاف الفعالية وتسمى أحياناً دراسات إثبات الفكرة. وتختتم الدراسات في الطور الثالث بدراسات إضافية على أعداد كبيرة من المرضى لتقييم أعمق للسلامة وتأكيد الفعالية. وقد تجرى دراسات إضافية كثيرة بالترافق مع هذه الدراسات الأولية لتقييم أثر الأدوية المتناولة مع هذا الدواء (دراسات تآثر أو تداخل دواء- دواء) ، ودراسات التوافر والتكافؤ الحيوي.

### 5-1. وكالة الأدوية الأوروبية (EMA)

هي وكالة تابعة للاتحاد الأوروبي والمسؤولة عن تقييم المنتجات الطبية والصيدلانية. كان تسمى بين عامي 1995 و2004 باسم الوكالة الأوروبية لتقييم المنتجات الطبية. وكالة الأدوية الأوروبية تعمل بالموازاة مع إدارة الأغذية والأدوية الأمريكية.

### 6-1. المجلس الدولي لتنسيق المتطلبات التقنية للمستحضرات الصيدلانية ذات الاستخدام البشري (ICH)

## The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

هو مشروع يجمع بين السلطات التنظيمية في أوروبا واليابان والولايات المتحدة وخبراء صناعة الأدوية في المناطق الثلاث لمناقشة الجوانب العلمية والتقنية المتعلقة بتسجيل المنتجات الصيدلانية.

الغرض من هذا المجلس هو تقليل أو إلغاء الحاجة إلى تكرار الاختبار الذي تم إجراؤه أثناء البحث وتطوير الأدوية الجديدة من خلال التوصية بطرق لتحقيق مزيد من التنسيق في تفسير وتطبيق الإرشادات الفنية والمتطلبات الخاصة بتسجيل المنتج. مما يؤدي إلى توفير استخدام الموارد البشرية والحيوانية والمواد، والتخلص من التأخير غير الضروري في التنمية العالمية وتوفير الأدوية الجديدة مع الحفاظ على ضمانات الجودة والسلامة والفعالية والالتزامات التنظيمية لحماية الصحة العامة.

## الفصل الثاني

تعريف ومبادئ أساسية

السنة الخامسة

د. روعة عكاشة

## 1-2 الجودة Quality

الجودة في عالم الدواء هي توافر جميع العوامل التي تسهم بشكل مباشر أو غير مباشر في فعالية الدواء وأمان استخدامه.

## 2-2 مراقبة الجودة "QC" Quality Control

هي عمل منظم داخل المصنع أو الشركة الدوائية يبدأ عملياً مع تطوير المستحضر الصيدلاني مروراً بمراحل إنتاجه وانتهاءً بتخزينه ونقله ووصوله إلى يد المستهلك، ويجري التأكد من خلال هذا العمل المنظم إن الجودة المطلوبة هي محققة دائماً ومطابقة في كل مرحلة، وإن المستحضر الصيدلاني يتمتع بالمواصفات الآتية:

أ- حاو على مقدار المادة الفعالة الموسومة على حاوية الدواء ، وذلك على مستوى العبوة والجرعة التي ستؤدي التأثير العلاجي المطلوب.

ب- خالٍ من الشوائب والملوثات مما يضمن أمان استعماله.

ت- ثابت فيزيائياً وكيميائياً حتى نهاية صلاحيته المحددة ضمن شروط التخزين الموسومة

## 3-2 إدارة الجودة الشاملة Total Quality Management

### (مفهوم ضمان الجودة Quality Assurance)

تعتمد على ما يلي:

أ- توفير البنية التحتية للجودة التي تتضمن الموارد المادية والبشرية وهي: البيئة ، الأبنية ، المرافق ، التسهيلات ، الآلات ، المعدات ، الأفراد أو فريق العمل ، الهيكلية الفنية ، المواد الأولية الجيدة، نظام للتوثيق .....إلخ...

ب- القيام بمجموعة من الإجراءات المنهجية لضمان أن المنتجات المصنعة تفي دائماً بمتطلبات المستهلك، أي بمعايير الجودة.

تهدف هذه الإجراءات بشكل رئيس إلى تجنب الوقوع في أخطاء تؤثر في الجودة، وإلى كشف أو تسجيل الأخطاء في حال حدوثها، والقيام بأعمال تصحيحية للحالات غير المناسبة أو الأخطاء المسجلة بأقرب فرصة بعد لحظة اكتشافها مباشرة.

## 4-2 إدارة الجودة Quality Management

وهي جانب من جوانب وظائف الإدارة التي تحدد و تنفذ " سياسة الجودة **Quality Policy** "

### 1-4-2 المبادئ العامة لإدارة الجودة

ينبغي بناء نظام لضمان الجودة في شركات تصنيع المستحضرات الدوائية يضمن جميع ما يلي:

1. إجراء عملية تصميم المستحضرات الدوائية ( تطويراً وإنتاجاً ومراقبةً) بطريقة تفي بمتطلبات الممارسات التصنيعية الجيدة **Good Manufacturing Practice** وكذلك الممارسة المخبرية الجيدة **Good Laboratory Practice**.
2. تحديد جميع عمليات الإنتاج والمراقبة بشكل واضح وصريح تبعاً للممارسات التصنيعية الجيدة.
3. تحديد المسؤوليات الإدارية بشكل واضح وصريح.
4. القيام بالترتيبات المناسبة لتصنيع وتوريد واستخدام المواد الأولية ومواد التغليف الصحيحة.
5. القيام بجميع المراقبات اللازمة على المنتجات الوسيطة، وغيرها من المراقبات أثناء التصنيع، والقيام بإجراءات المصدوقية **validation** (التحقق من الصلاحية).
6. معاملة المنتج النهائي (مراقبة وتخزيناً) بشكل صحيح، ويجري التحقق من ذلك وفقاً للإجراءات المحددة.
7. ألا يسمح ببيع المستحضرات الدوائية ولا يجري توريدها قبل أن يدقق كل مرحلة من مراحل إنتاجها شخص مخول **Authorized Person** ، موضحاً من خلال ذلك أن الوجبة قد جرى إنتاجها ومراقبتها وفقاً لمتطلبات ترخيص التسويق، وبالتوافق مع الأنظمة الأخرى ذات الصلة بإنتاج ومراقبة والإفراج **Release** عن المستحضرات الدوائية.
8. توافر ترتيبات كافية داخل الشركة الدوائية تضمن "إلى أقصى حد ممكن" أن المستحضرات الدوائية سيجري تخزينها وتوزيعها والتعامل معها لاحقاً بحيث تحافظ على معايير الجودة خلال حياتها على الرف **Shelf life**.
9. توافر إجراءات للتفتيش الذاتي **Self-Inspection** ، و / أو مراجعة للجودة **Quality Audit** بهدف تقويم فعالية وتطبيق نظام ضمان الجودة المعتمد.

## GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS GMP

تعرف الممارسات التصنيعية الجيدة بأنها ذلك الجزء من نظام ضمان الجودة الذي يضمن أن المستحضرات الدوائية يجري إنتاجها ومراقبتها طبقاً لمعايير الجودة **Quality Standards** المطلوبة، وأن هذه المستحضرات متناسبة واستخدامها للغرض المقصود كما هو مطلوب في إذن التسويق **Marketing Authorization**، أو في مواصفات المنتج

### . Product Specification

تعنى الممارسات التصنيعية الجيدة **GMP** بكل من عمليتي الإنتاج و مراقبة الجودة. أما المتطلبات الأساسية لل **GMP** فهي:

أولاً. يجب أن تكون جميع عمليات التصنيع محددة بشكل واضح ، وتجري مراجعتها بشكل شامل في ضوء الخبرات المكتسبة، مع إظهار قدرة هذه العمليات على تصنيع المستحضرات الدوائية بالجودة المطلوبة، والامتثال بشكل مستمر لمواصفاتها . ثانياً. يجب التحقق من صلاحية المراحل الحرجة **Critical Steps** في عمليات التصنيع، والتغيرات المهمة الحاصلة فيها.

ثالثاً. يجب توفير جميع التسهيلات اللازمة لتطبيق ال **GMP** بما في ذلك:

أ. العاملين المؤهلين بشكل مناسب و المدربين **Qualified and Trained Personnel**

ب . المباني **Premises** المناسبة، و المساحة **Space** الكافية.

ج . المعدات **Equipment**، والخدمات **Services** المناسبة

د . المواد الصحيحة **Correct Materials** ، والحاويات **Containers**،

ولصاقات العنونة **Labels**

ه . الإجراءات **Procedures** والتعليمات **Instructions** المعتمدة

و . التخزين **Storage** والنقل **Transport** المناسبين.

رابعاً. يجب أن تجري كتابة التعليمات والإجراءات بشكل تعليمي، وبلغة واضحة لا لبس فيها ، وينطبق ذلك بشكل خاص على التسهيلات والمرافق الموضوعه تحت التصرف.

خامساً. يجب تدريب فريق العمل لتنفيذ الإجراءات المناطة به بشكل صحيح.

سادساً. يجب كتابة سجلات **Records** خاصة بكل مرحلة، وسواء كانت كتابتها يدوياً أم آلياً

فإنها يجب أن تظهر أن جميع الخطوات التي تتطلبها الإجراءات و التعليمات المحددة أثناء

عملية التصنيع قد جرى عملياً اتخاذها ، وأن الكميات المنتجة و جودتها هي كما هو متوقع.

كما أن أي انحراف مهم أو كبير قد جرى تسجيله والتقصي عن سببه .

سابعاً. يجب الاحتفاظ بسجلات التصنيع، بما في ذلك سجلات التوزيع، والتي تمكن من عملية

التتبع **Traceability** الكامل للوجبة **Batch** بشكل مفهوم وواضح، كما يمكن الوصول

إليها بشكل سهل ومناسب .

ثامناً. لا بد لعملية توزيع **Distribution** المنتجات ( بالجملة ) أن تقلل من أي خطر على

جودتها .

تاسعاً. لا بد من توافر نظام لسحب **Recall** أي وجبة من المستحضرات من البيع **sale** أو

التوريد **supply** .

عاشراً . يجري التحقق وفحص الشكاوى **Complaints** حول المستحضرات المسوقة ، والتقصي عن أسباب عيوب الجودة، و اتخاذ التدابير المناسبة فيما يتعلق المنتجات المعيبة، ومنع إعادة حدوث ذلك.

## 1-2-4-2 الأفراد الرئيسيون في الصناعة الدوائية **Key Personnel**

تشمل قائمة الأفراد الرئيسيين مدير قسم الإنتاج، ومدير قسم مراقبة الجودة ، ومدير قسم ضمان الجودة .  
إن الشرط الوحيد في موضوع المناصب الرئيسية هو استقلال منصب مدير الإنتاج عن منصب مراقبة الجودة.

### أ- المسؤوليات العامة **General Responsibilities** لمدير قسم الإنتاج

1. ضمان أن المنتجات يجري تصنيعها و تخزينها تبعاً للوثائق المناسبة ذات العلاقة من أجل الحصول على الجودة المطلوبة.
2. الموافقة على التعليمات المتعلقة بعمليات الإنتاج و ضمان تنفيذها الصارم .
3. التأكد من أن سجلات الإنتاج يجري تقييدها وتوقيعها من قبل الشخص المخول قبل أن يجري إرسالها إلى إدارة مراقبة الجودة.
4. التحقق من صيانة القسم ومرافقه ومعداته.
5. التأكد من إجراء "المصدوقية" **Validation** .
6. التأكد من إجراء التدريب الأولي والمستمر لأفراد قسمه، و أن تنفيذه يجري وفقاً للاحتياجات.

### ب- المسؤوليات العامة لمدير قسم مراقبة الجودة

1. قبول أو رفض المواد الأولية ، مواد التعبئة والتغليف ، والمنتجات نصف المصنعة ، والمستحضرات السائبة والمستحضرات النهائية .
2. تفويض سجلات الوجبة .
3. التأكد من أن جميع الاختبارات اللازمة قد جرى القيام بها.
4. الموافقة على المواصفات ، وتعليمات اقتطاع العينات ، وطرق الاختبار وإجراءات مراقبة الجودة الأخرى.
5. الموافقة على تعيين محلي العقد **Contract Analysts** ومراقبة أدائهم.
6. التحقق من صيانة القسم ومرافقه ومعداته.
7. التأكد من إجراء التحقق من الصلاحية "المصدوقية" **Validation** .
8. التأكد من إجراء التدريب الأولي والمستمر لأفراد قسمه و أن تنفيذه يجري وفقاً للاحتياجات.

## 2-2-4-2 مراقبة الجودة Quality Control

مراقبة الجودة هي ذلك الجزء من الممارسات التصنيعية الجيدة الذي يعنى باقتطاع العينات "الاعتيان" **Sampling** والمواصفات **Specifications** والاختبار **Testing** وبالتنظيم **Organization** والتوثيق **Documentation** وتحرير أو إطلاق **Release** المنتجات، والتي تضمن أن الفحوصات والاختبارات اللازمة والمطلوبة ذات الصلة بالمادة أو بالمنتج قد جرت فعلاً، وأن المواد لا يجري الإفراج عنها للاستخدام، والمنتجات لا تطرح للبيع أو التوريد حتى يتم الحكم على جودتها لتكون متوافقة مع المعايير **Standards** والمتطلبات **Requirements**.

أ- المتطلبات الأساسية لمراقبة الجودة:

أولاً. أن تكون المرافق والتسهيلات مناسبة وكافية، والعاملون مدربين **Trained**، والإجراءات المعتمدة **Approved Procedures** متاحة لاقتطاع العينات **Sampling**، والتفتيش **Inspecting** واختبار **Testing** المواد الأولية **Starting Materials** و مواد التعبئة والتغليف **Packaging Materials** والمنتجات الوسيطة **Products** **Intermediate**، والمنتجات السائبة "كبيرة الحجم" **Bulk Products**، و المنتجات النهائية **Finished Products**، وعند الاقتضاء توافر امكانية رصد الظروف البيئية لأغراض ال **GMP**.

ثانياً. أن يجري اقتطاع عينات المواد الأولية و مواد التعبئة والتغليف والمنتجات الوسيطة والمنتجات السائبة و المنتجات النهائية من قبل أفراد معتمدين، وأن تكون أساليب الاقتطاع معتمدة من قبل قسم ضمان الجودة.

ثالثاً. أن يجري التحقق من "مصدوقية" **validation** طرائق الاختبار. رابعاً. أن تجري كتابة السجلات سواء بشكل يدوي و / أو آلي لإثبات أن جميع العينات المطلوبة، وكذلك تفتيشها واختباراتها، قد خضعت للإجراءات المنصوص عليها وأنها قد نفذت فعلاً، وأنه قد جرى تسجيل أي انحراف ظاهر بشكل كامل و تقصيت أسبابه. خامساً. تحتوي المستحضرات النهائية على المكونات الفعالة الموافقة للتركيب الكمي والكيفي الوارد في وثيقة ترخيص المستحضر للتسويق، وهي بالنقاوة المطلوبة، والمغلقة ضمن حاويتها بشكل سليم، والمعنونة بشكل صحيح.

سادساً. هناك سجلات لنتائج التفتيش التي تثبت أن اختبار المواد الأولية والوسيط والسائبة، وكذلك المنتجات النهائية، قد جرى تفويضها رسمياً بالتوافق مع المواصفات المعتمدة. يشمل تقويم المنتج مراجعة وتقويم الوثائق ذات الصلة بإنتاجه، مع تقويم الانحرافات عن الإجراءات المحددة.

سابعاً. لا يجري الإفراج عن أي وجبة من المنتج للبيع أو للتوريد قبل إرفاق مسبق لشهادة من الشخص المخول بذلك، وأن الإفراج عن المنتج جرى وفقاً لمتطلبات ترخيص التسويق.

ثامناً. يجري الاحتفاظ بعينات مرجعية كافية من المواد الأولية ومن المنتجات التي تسمح بإجراء أي اختبار مستقبلاً للمنتج إن لزم الأمر ، و يجري الاحتفاظ بالمنتج في عبوته النهائية ما لم يتم إنتاج عبوات كبيرة بشكل استثنائي.

## ب- مسؤوليات قسم مراقبة الجودة **Responsibilities of QC**

أولاً : موارد كافية

يجب أن يكون لدى قسم مراقبة الجودة جميع الموارد الكافية للاضطلاع بمسؤولياته، وهي بشكل أساسي المرافق المخبرية الكافية ، سواء في الشركة نفسها، أو بالعقد مع مخابر أخرى؛ العاملون المؤهلون بشكل مناسب والمدربون ومن ذوي الخبرة. وأخيراً توافر الإجراءات الموثقة والمعتمدة التي تغطي جميع الواجبات والأعمال التشغيلية للقسم.

### ثانياً : الاعتيان **Sampling**

يجب أن يجري اقتطاع العينات وفقاً للأساليب المعتمدة من قبل قسم مراقبة الجودة، و فقط من قبل الأفراد المعتمدين. إلا أنه ليس من الضروري أن يقوم باقتطاع العينات أفراد من قسم ال **QC** أو ال **QA** .

### ثالثاً : طرق الاختبار المتحقق من صلاحيتها **Validated or verified Test**

#### **Methods**

يجب أن يجري التأكد من صلاحية جميع طرق الاختبار المستخدمة في المخابر وفي مناطق التصنيع و التحقق منها بشكل دائم.

عادة ما تؤخذ الطريقة التحليلية من مصادر معترف بها ، كدستور الأدوية الوطني **National Pharmacopoeia**، حيث يكفي التحقق من أن الطريقة صالحة للتطبيق في ظل الظروف الحالية ضمن الشركة . أما إذا جرى تطوير الطريقة التحليلية ضمن الشركة فلا بد حينها من اختبار مصدوقيتها **Validation** أو التحقق من صلاحيتها بشكل شامل.

تشمل مصدوقية **Validation** طرائق الاختبار النظر في الإحكام **Accuracy** ، والدقة

**Precision** ، الخطية **Linearity** ، التكرارية **Repeatability** ، المتانة

**Robustness** والنوعية **Specificity** وغيرها التي سنتعرف عليها لاحقاً. وتعني

المصدوقية أن طريقة الاختبار يجب أن تظهر قدرتها على التطبيق بإعطاء نتائج دقيقة وتكرارها.

تقع الاختبارات التي تجرى على الأدوية في عدد من الأنماط مختلفة: اختبارات الاستعراف

"تحديد الهوية" **Identification Tests**، اختبارات الشوائب / اختبارات التدرج

**Impurity/Degradation Tests**، والتي قد تكون اختبارات كمية أو حدية

**Quantitative or Limit Tests**، واختبارات مقياس المادة الفعالة و الذوبان

**Dissolution Test** وغيرها.



#### رابعاً : السجلات المناسبة **Adequate Records**

يجب الاحتفاظ بسجلات لجميع العينات وللتفتيش و لاختبار المواد والمستحضرات الوسيطة والمنتجات السائبة والمنتجات النهائية. من الضروري أن يجري الاحتفاظ بسجلات العمل الذي قام به عناصر ال QC وكذلك الاختبارات أثناء التصنيع.

#### خامساً : تقييم النتائج **Assessment of Results**

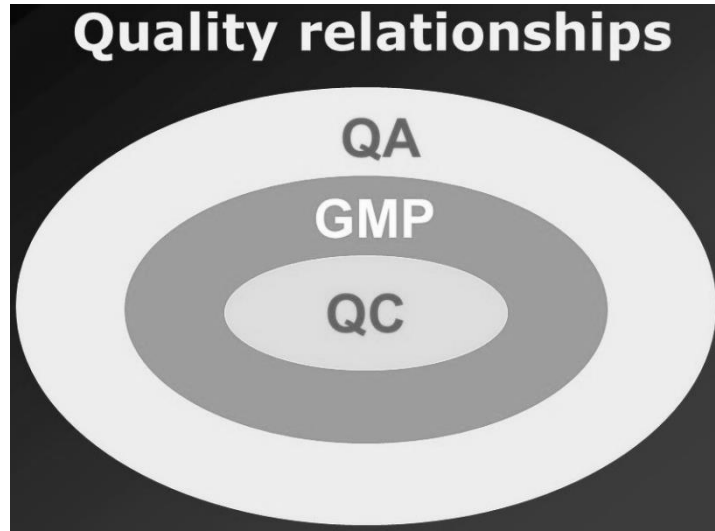
يجب تقييم نتائج فحص واختبار المواد المفحوصة بالمقارنة مع المواصفات المعتمدة من أجل التأكد من امتثالها لهذه المواصفات. ويجب أن يشمل هذا التقييم مراجعة كاملة لجميع وثائق عملية الإنتاج والتعبئة والتغليف. كذلك يجب أيضاً التحقق في أي انحرافات ظاهرة بشكل كامل للتأكد من أنها لا تؤثر بأي شكل من الأشكال على جودة المنتج النهائي.

#### سادساً : العينات المرجعية **Reference Samples**

يجب أن يحتفظ بعينات **Retained Samples** كافية من المنتج النهائي بعبوته النهائية لسنة واحدة بعد تاريخ انتهاء الصلاحية **Expiry Date**. بالإضافة إلى ذلك، يحتفظ عادة بعينات من المواد الأولية لمدة سنتين من تاريخ الإفراج عن المنتج النهائي الذي صنعت منه ،على افتراض ثبات هذه المواد لتلك الفترة من الزمن. يسمح هذا الإجراء بإمكانية تقييم المنتج بعد بيعه إذا دعت الحاجة، كما يسمح أيضاً بإجراء اختبارات الثبات المستمرة **Ongoing Stability Trials** كجزء من اختبارات الثبات الروتينية. توفر مثل هذه الاختبارات ضمانات حول جودة المنتج من خلال معرفة عدم تدريجه تدريجياً مع مرور الزمن.

#### باختصار

1. مهمة إدارة الجودة توجيه السياسة العامة للشركة نحو الجودة.
  2. تضمن وحدة ضمان الجودة تنفيذ سياسة الجودة.
  3. الممارسات التصنيعية الجيدة **GMP** هي جزء من ضمان الجودة الذي يتعامل مع المخاطر التي لا يمكن اختبارها ، وتقوم ببناء الجودة في المنتج.
- مراقبة الجودة **Quality Control** وهي جزء من ال **GMP** الذي يركز على القيام باختبارات البيئة التصنيعية ، فضلاً عن اقتطاع العينات واختبار المواد والمكونات والمستحضرات وفقاً للمعايير المعتمدة



العلاقات الارتباطية للجودة **Quality Relationships**

## الفصل الثالث

### مراقبة متغيرات الجودة

#### السنة الخامسة

#### د. روعة عكاشة

## مراقبة متغيرات الجودة

### Control of Quality Variables

#### 1-3 المواد الأولية Raw Materials

يقصد بها أي مادة تستخدم في تحضير الدواء أو الشكل الصيدلاني سواءً كانت فعالة، أم غير فعالة

#### 1-1-3 أنواع المواد الأولية Types Of Raw Materials

تصنف المواد الأولية بطرائق مختلفة: مواد فعالة أو غير فعالة اعتماداً على تأثيرها الفيزيولوجي، مواد عضوية أو لاعضوية بحسب تركيبها الكيميائي، مواد صلبة أو سائلة أو غازية بحسب شكلها الفيزيائي مواد صناعية أو نصف صناعية أو حيوانية أو نباتية أو معدنية بحسب مصدرها إلخ... يعد هذا التصنيف مهماً من أجل تحديد المواصفات الخاصة بالنقاوة الميكروبيولوجية.

تعد مراقبة المواد الأولية الحجر الأساس في مفهوم جودة الدواء، وإذا كانت المواد الأولية المستخدمة دون مستوى المواصفات المطلوبة فلا معنى للجودة أو لمراقبتها.

قسم مراقبة الجودة هو القسم المسؤول عن مراقبة جميع المواد المستلمة من الموردين ، ويشمل ذلك حجرها **Holding** واعتيانها **Sampling** واختبارها **Testing** ومن ثم تحريرها **Releasing** إلى الإنتاج.

يعد قسم الاستلام مسؤولاً عن استلام جميع المواد الواردة إلى المستودع الرئيس للشركة. بعد ذلك يجري حجر المواد المستلمة **Quarantine**، وتبدأ معها إجراءات التوثيق **Documentation** والتتبع **Traceability**، حيث يجري تسجيل المادة الواصلة على سجل الاستلام، وتعبأ بطاقة مراقبة جرد **Inventory** خاصة بها.

يجري الاعتيان وفق برنامج معد مسبقاً من قبل قسم مراقبة الجودة تنظمه التوجيهات والإرشادات العالمية

على قسم ضمان الجودة التحقق من إنجاز عملية الحجر وإجراءها بالشكل المطلوب، مع العلم أن عمليات دخول منطقة الحجر تتطلب إذناً لدخول أي شخص خارج قائمة المخولين بالدخول.

يتأكد قسم ضمان الجودة (QA) من اكتمال جميع الوثائق المطلوبة، ولصاقات التوسيم **Labels** المناسبة، ومن جميع إجراءات الاعتيان والتحرير.

### 2-3 المواد نصف المصنّعة In-Process Items

تتعلق عملية إنتاج شكل صيدلاني ما بمجموعة من الاعتبارات الأساسية، منها نوع الشكل الصيدلاني وثباته وتركيز المواد الفعالة والتجهيزات والوسائل والمرافق المتوافرة. وهذا يتطلب دراسة معمقة لعملية تطوير المستحضر التي أجريت على نطاق صغير (مخبري) ، ثم على نطاق أوسع ، ثم على شكل وجبة كاملة. والهدف من كل ذلك ضمان تكرارية وتمائل الإنتاج الروتيني من وجبة لأخرى، وهذا يستدعي توثيق النتائج المخبرية على شكل تعليمات إنتاج أصلية تُعتمد بعد التحقق منها بشكل نهائي.

أما عملية الإنتاج فتجري بطريقتين: الإنتاج المستمر **Continuous Production**

الإنتاج على شكل وجبات **Batches**.

الشائع في صناعة الأدوية تطبيق نظام الوجبات، وقلما يستخدم نظام الخط المستمر، إلا في حالات خاصة محدودة.

أما المادة نصف المصنعة **Semi-Processed Material** فهي مادة مرحلية منتجة في قسم الإنتاج خلال مرحلة ما، وهي معدة لمعالجة إضافية، أو لعملية أخرى لاحقة، أو للتعبئة.

### 1-2-3 أنواع المواد نصف المصنعة Types Of Semi-processed Materials

تميز الممارسات التصنيعية الجيدة بين المنتجات السائبة "ذات الحجم الكبير" **Bulk Products**، وهي المنتجات التي استكملت جميع مراحل تصنيعها عدا مرحلة التغليف النهائي، وبين المنتجات الوسيطة **Intermediate Products**، وهي المنتجات التي جرى تصنيعها جزئياً وينبغي أن تمر بمراحل إنتاجية أخرى قبل أن تصل إلى مرحلة المنتجات السائبة **Bulk Products**.

أما أنواع هذه المنتجات فهي منتجات محضرة للمزج **Premixes** أو حثيرات **Granules** أو أقراص **Tablets** معدة للتلبيس أو سوائل كبيرة الحجم **Bulk Liquids**... إلخ. وتنضم لهذا التصنيف أيضاً المنتجات المعبأة التي تحتاج إلى معالجة إضافية مثل الفيالات المغلقة **Sealed Vials** التي ستخضع لعملية تعقيم نهائية. تصنف هذه المواد أيضاً ضمن أربعة أصناف:

- سوائل [محاليل] **Liquids [Solution]**.
- مستحلبات سائل – سائل **Liquid-Liquid Emulsions**.
- معلقات صلب – سائل **Solid-Liquid Suspensions**.
- مواد صلبة **Solids**.

يجري تخزين المنتجات نصف المصنعة قبل تعبئتها في حاويات كبيرة. أما المحاليل والسوائل فتوضع ضمن خزانات، بينما تخزن المساحيق والأقراص في براميل **Barrels** قابلة للإغلاق بإحكام.

### 3-3 المنتجات النهائية Finished Products

المنتج النهائي هو مادة يستلمها مستودع الأدوية أو الصيدلية تمهيداً لبيعها إلى المستهلك، وهو يتألف من شكل صيدلاني موجود ضمن جملة حاوية/ غالقة **Container/ Closure**، مغلف ضمن علبة كرتونية أو دونها، ويحوي نشرة داخلية. أما السيناريو المناسب للوصول إلى منتج نهائي جيد فهو على الشكل التالي: المواد الأولية جيدة الإنتاج يصنع بأفضل جودة ممكنة، المخابر تختبر العينات، ضمان الجودة يؤكد على توافر جميع الوثائق الضرورية لتحرير المنتج.

تجري تعبئة الأشكال الصيدلانية بشكل يدوي أو آلي. يجري التحقق من امتلاء الحجم أو اكتمال العدد أو الوزن خلال فواصل زمنية محددة بأخذ عينات من قبل قسم مراقبة الجودة ومقارنتها، ثم تلصق اللصاقات الموافقة، ثم يوضع الشكل الصيدلاني المعبأ والمغلق ضمن علبة الكرتونية، ثم تجمع عدة علب بعلبة كرتونية أكبر، ثم أكبر لتوزيعها على المستودعات، ثم إلى الصيدليات.

تفحص عينات المنتج النهائي مقارنة بمواصفات محددة خاصة، كاختبار تعيين الهوية أو الاستعراف **Identification**، تركيز المادة الفعالة، الجودة والنقاوة وغيرها، ثم تصدر شهادة تحليل خاصة بهذا المنتج.

### 4-3 مواد التعبئة والتغليف **Filling & Packaging Materials**

مواد التعبئة والتغليف هي أي مادة تستعمل لتعبئة المنتج، بما في ذلك الحاوية المباشرة **Immediate Container**، الغالقة **Closure**، ماصّات الرطوبة **Desiccants**، القطن أو الإسفنج، أو غيرها التي تضاف إلى الحاوية، وكذلك علب الكرتون الصغيرة والكبيرة والصناديق وحاويات الشحن **Shipping Containers**.

تطبق طرائق إحصائية معروفة لاقتطاع العينات واختبار عدد من المتغيرات لمراقبة أنواع العيوب. تحدد عادة فئات للعيوب **Types of Defects**، ويعتمد قبول مواد التعبئة والتغليف على تصنيفها ضمن فئة من هذه العيوب، وكذلك اعتماداً على المعلومات المتوافرة من المورد ضمن الوثائق المرفقة، ثم تحرر مواد التعبئة والتغليف إلى قسم الإنتاج بعد إجراء التفقيش عليها والقيام بالاختبارات الملائمة.

<b>أنواع العيوب (Types of Defects)</b>	
هي العيوب التي تجعل المادة المفحوصة غير قابلة للاستخدام، الامر الذي يجعلها تشكل خطراً على الانسان أو خطراً على السلامة العامة أو البيئة، أو ان هذه المادة يمكن أن تنتهك المتطلبات القانونية.	<b>العيوب الخطرة (Critical Defects)</b>
هي العيوب التي تضعف بشدة قابلية استخدام المادة المفحوصة، أو ان التعامل معها غير مناسب ، مما يؤدي إلى ضعف أدائها او فعاليتها.	<b>العيوب الرئيسية ( Major Defects)</b>
هي العيوب التي تظهر تراجعاً عاماً في جودة المادة المفحوصة لكنها لا تحد من أداء وظيفتها	<b>العيوب الصغيرة (Minor Defects)</b>

### 5-3 اللصاقات والتوسيم Labels and Labeling

اللباقة **Label** هي عرض لمادة مكتوبة، أو مطبوعة، أو مصورة على الحاوية المباشرة ، أو المواد المرافقة للمنتج كالنشرة الداخلية أو العلبة الكرتونية.

يجب أن تتوافق كل المعطيات بين المنتج واللباقة التي تعبر عنه، ولذلك يجب مراقبة اللباقة بإحكام لمنع أي التباس أو خلط بين المنتجات **Mix-Up** بما قد يؤثر في المستهلك. كما أن مراقبة الأنواع الأخرى من التوسيم مهمة جداً، كتوسيم حاوية الشحن من الخارج. تصنع اللصاقات عادة من الورق، أو الورق المصمغ مسبقاً، ثم تثبت على الحاوية أثناء التعبئة، كما يمكن أن تطبع اللباقة مباشرة أثناء التعبئة ببعض المعطيات المهمة كتاريخ التصنيع وانتهاء الفعالية أو الصلاحية.



يشمل التوسيم إضافة لما سبق تعليمات للطبيب والنشرة الداخلية **Inserted Leaflet** والعلبة الكرتونية والغلاف الخارجي والصناديق الكرتونية المخصصة للشحن ومواد الدعاية الأخرى. تفتتح عادة عينات من اللصاقات الواردة. تقارن جميع المعطيات مع اللصاقة الأساسية المعتمدة، ثم تحرر إلى قسم التعبئة والتغليف حيث تحفظ بشكل آمن (قفلاً ومفتاحاً) منعاً للالتباس.

### **6-3 معاينة المواد والمنتجات Materials and Products Review**

تحقق أحياناً بعض المواد الأولية أو مواد التعبئة والتغليف عن تليبتها المواصفات، وقد تخفق بعض الوجبات المصنّعة في تليبتها لمتطلبات الجودة بسبب انحراف معين في عملية الإنتاج، أو لخطأ في التوثيق.

لمثل هذه الحالات هناك هيئة أو لجنة لمعاينة المواد والمنتجات، تناقش الأمر من كافة جوانبه شراءً وتوريداً وتصنيعاً.

### **7-3 إتلاف المواد والمنتجات Disposition of Materials and Products**

يعد الإشراف على تدبير المواد والمستحضرات المرفوضة بما فيها الإتلاف من مسؤولية قسم ضمان الجودة وذلك بناء على تقرير قسم مراقبة الجودة لأمر الإتلاف. يجب أن يجري هذا التدبير بشكل ملائم وبأساليب مأمونة وقانونية وبالسرعة المناسبة.

الفصل الرابع

السجلات والتوثيق

السنة الخامسة

د. روعة عكاشة

## السجلات والتوثيق Records & Documentation

### 4-1 الوثائق الرئيسية اللازمة لعملية الإنتاج ومراقبة الجودة

هناك عدة وثائق رئيسية تلزم لإنتاج مستحضر صيدلاني ومراقبته في الشركات العالمية. يقوم بتجهيز هذه الوثائق وكتابتها كل قسم بحسب اختصاصه خلال مراحل تطوير المستحضر الصيدلاني. تصف هذه الوثائق بمجموعها هذا المستحضر.

هذه الوثائق هي:

- ترخيص المنتج **Product Authorization**.
- الصيغة الأصلية **Master Formula**.
- تعليمات الإنتاج الأصلية **Master Manufacturing Instructions**.
- تعليمات التعبئة الأصلية **Master Packaging Instructions**.
- المواصفات **Specifications**.
- طرائق الاختبار **Test Methods**.
- إجراءات الاعتيان **Sampling Procedures**.

### 4-1-1 ترخيص المنتج **Product Authorization**

تحمل هذه الوثيقة المعلومات الآتية:

اسم المنتج: هو غالباً الاسم التجاري متبوعاً بالاسم العلمي وبجانبه الرمز الدوائي الوطني

"NDC" National Drug Code.

الجرعة: يقصد بها كمية المادة الفعالة في وحدة الشكل الصيدلاني (قرص Tablet، كبسولة

Capsule، أنبوب Tube....)

الشكل الصيدلاني: يقصد به الوحدات المعبأة أقراص، كبسولات، كريماً، شراباً....

الحجم: يشير إلى عدد الوحدات المعبأة (50 قرص، 100 مل شراب، 10 غ مرهم...).

تاريخ انتهاء الفعالية: يشير إلى نهاية الفترة الزمنية التي يكون فيها المنتج محافظاً على فعاليته وعلى شكله الفيزيائي ضمن عبوته وتحت شروط التخزين الصحيحة. يحدّد هذا التاريخ من خلال دراسات الثبات، وعادة لا يتجاوز خمس سنوات (حد أقصى).

#### **2-1-4 الصيغة الأصلية Master Formula**

وهي قائمة بالمكونات مع كمياتها الموجودة ضمن الشكل الصيدلاني وتحتوي ما يلي:  
اسم المنتج والرقم الخاص والجرعة والشكل الصيدلاني والمحتوى من المواد مع كمياتها النظرية والوزن الكلي النظري أو حجم الشكل الصيدلاني وتاريخ وتواريخ الموافقة.

#### **3-1-4 تعليمات الإنتاج الأصلية Master Manufacturing Instructions**

وهي طريقة لوصف عملية الإنتاج المخطط لها ، ويجري اقتراحها أثناء عمليات تطوير المنتج قبل أن تنتقل العمليات إلى الإنتاج.

#### **4-1-4 تعليمات التعبئة الأصلية Master Packaging Instructions**

يسوّق الشكل الصيدلاني ضمن حاوية تضمن ثباته وشكله الفيزيائي أثناء عمره على الرف. وللتأكد من أن المنتج معبأ في وعائه الصحيح مع اللصاقة المناسبة فإنه لا بد من تجهيز تعليمات تعبئة أصلية والتي تشمل اسم المنتج ورقمه الخاص، الجرعة والشكل الصيدلاني.

#### 5-1-4 المواصفات Specifications

المواصفة هي وثيقة تصف بالتفصيل المتطلبات **Requirements** الواجب توافرها في المستحضرات الصيدلانية أو المواد الدوائية المستخدمة لإنتاجها، والتي يفترض أن تحققها. وعادة ما تستخدم هذه المواصفات كأساس لتقويم الجودة.

أما التوثيق **Documentation** فهو ضرورة لا غنى عنها لضمان الالتزام بالممارسات التصنيعية الجيدة ، وأما الخدمات المخبرية فيجب أن تكون على أعلى مستوى لضمان أن الاختبارات والفحوص قد أجريت حقاً على المواد والمنتجات، وأن هذه الاختبارات تعطي نتائج وبيانات ذات مغزى و متحقق من صلاحيتها. وبالتالي فإن اختبار مطابقة المادة أو المنتج للمواصفات النهائية هو الخطوة الأخيرة في سلسلة مهمة جداً من العمليات المتتالية التي تحتاج إلى مراقبة مستمرة .

تحتوي المواصفة بشكل عام العناصر الآتية:

- اسم المادة ورقمها الخاص **Code**.
- وصف المادة.
- الاختبارات المطبقة على المادة.
- القيم الحدية: وهي الحدود الكمية للمادة على شكل حد أعلى وحد أدنى أو على شكل  $(\pm)$ .
- الأرقام الخاصة بطرائق الفحص والاختبار.
- الموافقات: تاريخ وتوقيع الموافقة من قبل الأشخاص الذين رخصوا للمواصفة.

#### 4-1-6 طرائق الاختبار Test Methods

هي وصف كامل ومفصل للطرائق التحليلية المستخدمة في الاختبارات المشار إليها في المواصفات. أما بالنسبة إلى اللصاقات ومواد التعبئة والتغليف فإن طريقة الاختبار تكون غالباً هي اختبار فيزيائي و إحصائي لعينة من المواد، إلى جانب التحقق من الأبعاد.

أما بالنسبة إلى المواد الأولية الكيميائية أو المواد نصف المصنعة أو الأشكال الصيدلانية النهائية فإن الاختبارات كثيرة ومتنوعة، وتستلزم تقانات ومعدات معقدة. ويجب أن تحوي كل طريقة اختبار سواء أكانت كيميائية أم فيزيائية أم حيوية أو ميكروبيولوجية ما يلي:

عنوان الطريقة، ملخص عنها، قائمة بالمعدات والأجهزة، قائمة بالكواشف، طريقة العمل، الحسابات، المراجع (مصدر الطريقة ومعايير المصدقية).

#### 4-1-7 إجراءات الاعتيان Sampling Procedures

تستلزم عملية الإنتاج الصيدلاني أحجاماً وأوزاناً وكميات كبيرة من المواد. ولعله من غير العملي أن تختبر كل وحدة منتجة على حدة. وعملياً لو فحصنا مثلاً كل حاوية من حاويات الوجبة فإنه لن يبقى منها أي شيء للبيع، لذلك يجب أن تقتطع عينات ممثلة من كل وجبة لإجراء الاختبارات المطلوبة.

هناك وثيقة خاصة باقتطاع العينات تشمل ما يلي:

1. اسم الاختبار المراد إجراؤه على العينة.
2. المجال **Scope**: وهو نوع المادة التي يشملها الاعتيان.
3. تحضير الاعتيان: كتنظيف الأدوات وحاويات العينات وغيره...
4. حجم العينة لأداء جميع الاختبارات.
5. طريقة الاعتيان مع المعدات ولصاقات التوسيم المستخدمة.
6. زمن الاحتفاظ بالعينة قبل إتلافها.
7. توقيع الشخص الذي اقتطع العينة وتاريخ هذا التوقيع.

ولا بد أن تعنون هذه الوثيقة باسم المادة الأولية، أو المادة نصف المصنعة، أو المنتج النهائي، مع الرقم الخاص ورقم الوجبة وتاريخ الإنتاج وتاريخ انتهاء الفعالية ونوع الحاويات التي اقتطعت منها العينة.

#### 8-1-4 سجلات الوجبة Batch Records

إذا كانت السجلات الأصلية **Master Records** مهمة لتعريف المنتج الذي سيجري تصنيعه واختباره، فإن سجلات الوجبة ضرورية لتسجيل النتائج عليها واتباع تعليمات الإنتاج الأصلية. وبهذا الخصوص فإن سجل الوجبة لا بد أن يتطابق مع السجل الأصلي حتى نحصل دائماً على جودة جيدة ومتكررة.

#### 9-1-4 سجلات إنتاج الوجبة Batch Production Records

وهي تماثل السجلات الأصلية وتضم:

1. اسم المنتج ورقمه الخاص، الجرعة، الشكل الصيدلاني، رقم الوجبة (يسمى

بمسميات مختلفة **Batch Number, Lot Number, Control Number**) ، تاريخ انتهاء الفعالية أو الصلاحية.

2. التوثيق: ويتضمن جميع البيانات والوثائق التي تؤكد أن الإنتاج يجري كما هو مصمم في وثيقة الإنتاج الأصلية، ويذكر فيها التواريخ والأوقات والأشخاص والمعدات والأوزان والأحجام والقياسات واقتطاع العينات وعمليات المصادقة لعمليات الإنتاج والمراقبة أثناء الإنتاج وجدول التسجيل إلخ، وذلك للتأكد دائماً من أن التعليمات قد اتبعت بشكل دقيق.

3. الملاحظات: وتشمل بشكل رئيس النظر في الانحرافات عن الوثيقة الأصلية، حيث يجري تسجيلها مع ذكر سبب الانحراف.

4. الموافقات: وتتمثل بتوقيعات العناصر الذين أنجزوا العمليات الإنتاجية، وتوقيعات العناصر الذين راجعوا وتحققوا من دقة العمل، وتوقيعات عناصر ضمان الجودة الذين يراجعون سجل الوجبة كاملاً.

#### 10-1-4 سجلات مراقبة الوجبة Batch Control Records

تحدد المواصفات وطرائق الاختبار وإجراءات اقتطاع العينات في سجلات المراقبة الأصلية. ولعله من الضروري وجود مجموعة من الوثائق خاصة بكل وجبة تطابق السجلات الأصلية. يتألف السجل من:

1. تقرير استلام الوجبة المنتهية.

2. تقرير الحجر.

3. وثيقة اعتيان (تكرار الوثائق) في كل مرحلة.

4. طلبات إعادة الاعتيان.

5. عدد الاختبارات وتكراريتها.

6. شهادة التحليل.

7. شهادة الإتلاف **Disposal**.

يعد قسم مراقبة الجودة القسم الوحيد المخول بإصدار تقارير عن المواد الأولية والتعبئة والتغليف الواردة إلى المصنع، وهو الذي يحدد بدقة اتجاهات عمليات الإنتاج. أما بالنسبة إلى المواد الواردة إلى الشركة، فإن على قسم مراقبة الجودة أن يصدر تقريراً يشير إلى النسبة المئوية للمواد الأولية المعيبة **Defective Raw Materials**، أو وجبات المستحضرات المعيبة **Defective Lots**، ومن ثم تطوير نظام لوضع المواصفات. يمكن أن تحلل التقارير تحليلاً إحصائياً، ويمكن أن تستخدم النتائج لتحديد الحاجة إلى تعديل ما في المواصفات، أو يمكن أن تستخدم للإشارة عن ضرورة تعديل الطرائق التحليلية، كما يمكن أيضاً أن تستخدم للتأكيد على حاجة قسم مراقبة الجودة إلى إعادة تدريب المحللين.



#### 12-1-4 سجلات وتقارير خاصة Special Records and Reports

تؤدي أقسام المصنع وقسم مراقبة الجودة بشكل خاص مهمات أخرى إضافية حددتها الممارسات التصنيعية الجيدة السائدة cGMPs، وتتضمن بعض هذه المهمات:

1. الشكاوى Complaints.

2. سحب المنتج Product Recall.

3. التفقيش الذاتي والتدقيق على الجودة Self-Inspection and Quality

Audit.

4. المصدوقية Validation.

يفرد لكل مهمة من المهمات السابقة سجل خاص، ويؤسس العمل فيه من خلال التقارير المتتابعة.

#### 13-1-4 سجلات الشكاوى Complaints Records

الشكاوى هي اعتراض يقدمه المستهلك أو الموزع يعبر فيه عن عدم رضاه عن المنتج، وبالتالي لا بد من الاهتمام بها حتى لو كانت ثانوية. تستلم الشكاوى عادة من الوكلاء أو المستودعات أو الصيدلية أو الأطباء أو المستشفيات أو المرضى. تؤسس عادة وحدة فرعية تسمى وحدة الشكاوى، وهي المسؤولة عن مراجعة الشكاوى الواردة، ويرأسها شخص خبير ذو معرفة جيدة بعمليات الإنتاج والمراقبة، والذي يحدد مدى الحاجة للبحث في هذه الشكاوى.

يجري إجراء توثيق الشكاوى كما يلي:

#### 14-1-4 سجلات سحب المنتج Product Recall Records

تتسع مسؤوليات الشركة لتصل إلى التعرف إلى جودة منتجاتها المطروحة في السوق بشكل دائم ومستمر، وفي بعض الأحيان تضطر الشركة إلى سحب منتج لها من مخازن المستودعات أو من الصيدليات، حتى من أيدي المستهلكين لسبب ما، وهذا آخر ما ترغب الشركة القيام به لأسباب عديدة نظراً للزمن الطويل الذي يستغرقه السحب وتكلفة إتلاف المستحضر المسحوب والسمعة السيئة التي تجنيها الشركة جراء ذلك،

يعد قسم ضمان الجودة مسؤولاً عن نظام السحب وعن جميع المراسلات مع الزبائن وسلطات تنظيم شؤون الدواء الوطنية، ويفرد قسم مراقبة الجودة سجلاً خاصاً بكل شكوى جرى البحث فيها وإغلاقها.

#### 15-1-4 تقارير التفتيش الذاتي والتدقيق على الجودة

### Self-Inspection and Quality Audits Reports

تسمى المراجعة تفتيشاً ذاتياً **Self-Inspection** عندما يكون هدفها تقويم تطبيق الممارسات التصنيعية الجيدة السائدة (cGMPs)، واكتشاف أي قصور في التطبيق. يجرى التفتيش الذاتي على نحو روتيني على عمليات الإنتاج والهندسة والصيانة ومراقبة الجودة، وعمليات أخرى كالوثائق وغيرها،

#### 16-1-4 تقرير المصدوقية Validation Report

المصدوقية عمل موثق **Documented** يثبت أن جميع الإجراءات والعمليات المطبقة والمعدات والآلات والتجهيزات المستخدمة والنشاطات المنفذة والأنظمة المتبعة ستؤدي بالتأكد إلى نتائج متوقعة **Actually Leads to The Expected Results**. يجري إعداد تقرير المصدوقية بشكل يلخص جميع النتائج والاستنتاجات، ثم يجري حفظها ليصار إلى التأكد منها بشكل دوري أو ما يعرف بإعادة المصدوقية **Revalidation**، مع تسليط الضوء بشكل خاص إلى تقرير اختبار مصدوقية طرائق التصنيع **Process Validation** وطرائق الاختبار التحليلية **Method Validation** وإلى طرائق التنظيف المتبعة **Cleaning Validation** التي لها علاقة مباشرة بقسم مراقبة الجودة.

#### 17-1-4 وثائق وسجلات قسم الهندسة والصيانة

### Engineering and Maintenance Documents and Records

تنتج الأدوية بطرائق مختلفة، لذلك فمن غير المناسب وصف جميع العمليات الإنتاجية، إنما هناك أمور عامة تؤثر في هذه العمليات مهما اختلفت طريقة الإنتاج.

يعنى قسم الهندسة والصيانة عادة بما يُعرف في عالم المال بالموجودات الثابتة **Fixed Assets** وهي المباني **Premises** والمرافق والتسهيلات والخدمات **Services** والآلات والمعدات.

يقوم هذا القسم بتركيب **Installation** وتعيير **Calibration** واختبار **Testing** هذه الموجودات الثابتة قبل بدء الإنتاج وأثناء العمليات الإنتاجية، وبالتالي فإن هذا القسم مسؤول عن التأكد بأن هذه الموجودات تعمل كما هو مصمم لها مع التحقق من جاهزية عمليات الإصلاح أو الاستبدال باستمرار.

يجري تدوين وتوثيق المتطلبات ضمن سجل يحوي نسخة عن التصميم **Designs** بشكل منفصل، مع جدول يصف المتطلبات الخاصة أو مواصفات المواد المستخدمة في تنفيذ التصميم.

#### 18-1-4 إجراءات التشغيل المعيارية

### Standard Operating Procedures "SOPs"

تؤكد الممارسات التصنيعية الجيدة **GMPs** على وجوب تحديد الأعمال والإجراءات من خلال وضعها ضمن وثائق أو لوائح تنفيذية توطر سياسات محددة للشركة، وتوحد الأنظمة المستخدمة للحفاظ على استمرارية العمل، وتوضح المفاهيم للعاملين الجدد، وذلك على شكل تعليمات تسمى بإجراءات التشغيل المعيارية أما فيما يتعلق بسياسة قسم مراقبة الجودة فيحددها عادة مدير القسم نفسه، وتتضمن ما يلي:

تحديد المسؤوليات **Definition of Responsibilities**، الأفراد **Personnel**، التنظيم **Organization**، التدريب، الوسائل والمرافق والمعدات، المصدوقية **(Validation)**، التدابير المطبقة لمراقبة اللصاقات **Provisions for the Control of Labels**، التعبئة، المواد نصف المصنعة، المنتجات النهائية، الشكاوى، الثبات وتاريخ الفعالية، سحب الدواء، وغير ذلك الكثير.

يتضمن أي إجراء تشغيل معياري (SOP) المعلومات الرئيسية الآتية:

- العنوان والرقم الخاص **Title and Number**.

- الهدف **Purpose**.

- المجال **Scope**.

- المسؤولية **Responsibility**.

- التواتر **Frequency**.

- الإجراء **Procedure**.

- الموافقات **Approvals** : تواريخ وتواقيع **Dates and Signatures** : مدير القسم

الذي أصدر الإجراء، والشخص الذي قام بالمراجعة، والشخص الذي قام باعتماد الإجراء.

## الفصل الخامس

اختبارات معالم الجودة التكنولوجية للمستحضرات الصيدلانية

السنة الخامسة

د. روعة عكاشة

## اختبارات معالم الجودة التكنولوجية للمستحضرات الصيدلانية

### Tests of Technological Aspects of Pharmaceutical Preparations

يجري عادة وضع المواصفات التكنولوجية للمستحضرات الصيدلانية أثناء مراحل تطويرها بناءً على معطيات العملية الإنتاجية، وبما يتناسب والمتطلبات الدستورية التي تضمن فعالية هذه المستحضرات Efficacy وأمانها Safety وجودتها Quality وكذلك تقبلها من قبل المريض Acceptability، فيما يلي أهم المواصفات التكنولوجية للأشكال الصيدلانية التقليدية:

#### 1-5 المسحوق Powder

وهو أحد أقدم الأشكال الصيدلانية المعروفة، إلا أنه يعد أيضاً مرحلة إنتاجية في عملية تحضير الأقراص ، أو لتعبئته ضمن الكبسولات ، كما أنه شكل صيدلاني معد للإذابة لاستخدامه حقناً أو عن طريق الفم أو للتطبيق الموضعي.

#### 1-1-5 اختبارات المسحوق

##### • الوصف الفيزيائي

يجرى الاختبار على عينة من المسحوق مقدارها (1) غ تقريباً ، حيث توزع هذه العينة على سطح زجاجة ساعة، ثم تشاهد على خلفية بيضاء بضوء النهار، أو على خلفية عاتمة بنور جانبي أبيض، حيث يدرس لونها وشكلها وكذلك رائحتها ولمسها حتى طعمها.

##### • الفحص المجهرى Microscopical Examination

تستخدم لهذا الفحص عدسة عينية ذات تكبير محدد مباشرة، أو باستخدام صفيحة وساترة زجاجيتين، مع تعليق المسحوق بزيت معدني كزيت البارافين أو أي سائل لزج آخر مناسب كالغليسرين.

### • كثافة السائب Bulk Density

وهي نسبة وزن المسحوق إلى حجمه، حيث يؤخذ كمية مناسبة من المسحوق (30 غ مثلاً) ثم توضع في أسطوانة مدرجة قابلة للإغلاق، ثم يقاس الحجم الذي تشغله هذه الكمية بشكل مباشر. تعطى كثافة السائب بالعلاقة الآتية:  $(BD = 30 / V_1)$ . بحيث (BD) كثافة السائب، و( $V_1$ ) الحجم المباشر.

### • كثافة الربت Tapped Density

إن إجراء عملية الربت أو الطرق على جسم الأسطوانة المدرجة المملوءة بالمسحوق ينقص من الحجم الذي يشغله الهواء الموجود بين جسيمات المسحوق، حيث توضع الأسطوانة المدرجة المعبأة بكمية مناسبة من المسحوق (30 غ مثلاً) في جهاز الربت، ثم يجري الربت بعملية الطرق مئة مرة أولاً ثم يحسب الحجم، ثم يتابع الربت حتى ثبات الحجم. تعطى كثافة الربت بالعلاقة الآتية:  $(TD = 30 / V_2)$ ، حيث (TD) كثافة الربت، و( $V_2$ ) الحجم الناتج بعد الربت.

تعد كلتا الكثافتين المذكورتين أعلاه معلماً مهماً للمساحيق والحثيرات المعدة للضغط وذلك لضمان الوزن المتجانس للأقراص أثناء عملية ضغطها على المكابس.

### • منسب كارس Carrs Index

وهو حاصل لعلاقة رياضية بين كثافة السائب وكثافة الربت ويعطى بالعلاقة الآتية:

$$\text{Carrs index} = (TD - BD / TD) \cdot 100$$

تعتبر نتيجة منسب كارس عن جودة الانسيابية، فهي انسيابية ممتازة إذا بلغت قيمتها بين (5 و15)، في حين أنها سيئة للغاية إذا تجاوزت (40)، وبين هذه الأرقام تكون الانسيابية جيدة أو متوسطة أو سيئة.

### • اختبار الانسيابية Flowability Test

ويعبر عنها بقياس مدى سهولة انسياب كمية من المسحوق خلال واحدة الزمن، حيث يؤخذ (30) غ من المسحوق إلى قمع قطره (10) سم مغلق من نهايته. تفتح نهاية القمع لمرور المسحوق عبرها، ويحدد الزمن اللازم لخروج كامل موجودات القمع. إضافة إلى الاختبارات السابقة هناك اختبارات خاصة إضافية بحسب طرق إيتاء المسحوق. فيمكن مثلاً أن يختبر الحجم الجسيمي **Particle Size** والنخل **Sieving** كجزء من اختبارات الحثيرات **Granules** المعدة للضغط،

## 2-5 الأقراس Tablets

الأقراس هي أشكال صيدلانية صلبة، موزعة على جرعات متعددة متساوية. يمكن أن تكون الأقراس متعددة الطبقات ، أو ملبسة. يجري تحضير الأقراس المضغوطة من خلال تطبيق ضغوط عالية باستخدام مكابس من الفولاذ غير القابل للصدأ على المساحيق أو الحثيرات . يجري تصنيع الأقراس بإحدى الطرق الثلاثة الآتية : التحثير الرطب **wet Granulation** ، والتحثير الجاف **Dry Granulation** ، والضغط المباشر **Direct Compression** . على الأقراس المصنوعة تلبية المواصفات الفيزيائية ومعايير الجودة وفقاً للوائح الدستورية. بشكل عام فإن المعايير الآتية تعبر عن جودة الأقراس : الوزن **Weight** وانحرافه **Variation** ، موحودية المحتوى **Content Uniformity** ، السماكة **thickness** ، القساوة **Hardness** ، الهشاشة **Friability** ، التفنت **Disintegration** ، الذوبان **Dissolution**. يتوجب مراقبة هذه العوامل أثناء عملية الإنتاج ( المراقبة أثناء التصنيع **In –Process Control** ) ، كما يجري كذلك التحقق من هذه العوامل بعد الإنتاج لضمان الامتثال لمعايير الجودة.

يجب أن يكون للأقراس ذات النوع نفسه الوزن واللون والشكل نفسه، وأن تكون سطوحها ملساء غير مخرشة، وكل وجبة متماثلة مع سابقتها إن لم يكن هناك تعديل مرخص. يمكن أن يحفر على سطح القرص علامة معينة ( إسم الشركة، عيار المادة الفعالة ،...).

## 1-2-5 أنواع الأقراس

• غير ملبسة **Uncoated** وهي معدة لإطلاق المادة الدوائية بعد تناولها مباشرة



- ملبسة بالسكر **Sugar-Coated** أو بالفلم **Film Coated**.
- ملبسة معويّاً **Enteric Coated** أو المقاومة للمعدة **Gastro-Resistant**، وهي أقراص ذات إطلاق متأخر **Delayed Release**، معدّة لتقاوم سائل المعدة **Gastric Fluid**، ولتطلق المواد الفعالة في سائل الأمعاء **Intestinal Fluid**.
- ذات إطلاق معدل **Modified Release**، وهي أقراص ملبسة أو غير ملبسة، تحوي سواغات خاصة ومصنعة بعمليات وإجراءات خاصة. هذه الأقراص مصممة لتعديل سرعة أو معدل **Rate** ومكان **Place** وزمن **Time** إطلاق المادة الفعالة، وتقسم إلى:
  - أ- إطلاق آجل أو متأخر **Delayed Release**. لا يحصل هنا إطلاق المادة الدوائية حتى يحدث فعل فيزيائي ما، مثل تغيير درجة الحموضة

### pH

- ب- إطلاق مضبّط **Controlled Release**، أو إطلاق نبضي **Pulsatile Release**، وفيها يتحرر الدواء ببطء خلال زمن طويل.
- ج- إطلاق طويل الأمد **Prolonged Release** أو ما يسمى المطول أو المديد **Extended Release** أو **Sustained Release**.
- معدة للاستخدام في الفم **Tablets for Use in the Mouth**، وهي أقراص غير ملبسة عادة، معدة للإطلاق البطيء والفعل الموضعي **Local Action** للمادة الفعالة، أو للامتصاص والإطلاق في مكان ما في تجويف الفم **Oral** مثل أقراص تحت اللسان **Sublingual Tablets** كما هو الحال في أقراص إيزوسوربيد ثنائي النترات

• فوارة **Effervescent**

• ذوابة **Soluble**

• قابلة للمضغ **Chewable**

• قابلة للبعثرة **Dispersible**

• معدة للتفتت في الفم **Orally Disintegrating Tablet**

• معينة **Lozenge**

• محلاة **Pastille**.

• مهبلية **Vaginal**.

## 2-2-5 اختبارات الأقراص

### 1-2-2-5 الاختبارات أثناء التصنيع In Process Tests

#### \* تجانس المكونات الفعالة مع المواد المساعدة Homogeneity of Active Ingredients قبل عملية التحثير Granulation أو الضغط Pressing

تؤخذ مجموعة من العينات من أماكن مختلفة من المازج أو المجانس Mixer بعد انتهاء عملية المزج، ويختبر مدى تجانس المادة أو المواد الفعالة بطريقة تحليل كمي مناسبة، ثم يحسب الانحراف النسبي لمجموعة العينات "PD" Percentage Deviation الذي يجب ألا يتجاوز حداً معيناً مخططاً له مثلاً (5%) بناء على المتطلبات الدستورية المعتمدة، ثم تسجل النتائج لكل وجبة على مخطط ضبط إحصائي Control Chart.

#### \* الفقد بالتجفيف Loss on Drying

يطبق هذا الاختبار على الحثيرات Granules المعدة للضغط، وهو قرينة مهمة تعبر عن نسبة الندوة أو الرطوبة Moisture في الحثيرات، وتكمن أهمية نسبة الندوة في تأثيرها في اختبارات أخرى كالهشاشة والقساوة والتفتت ما يؤدي إلى مصاعب تتعلق بالضغط وغيرها من العمليات الفيزيائية، إضافة إلى مساهمة الندوة في عملية التخرب الكيميائي للعديد من المواد الفعالة.

#### \* توزيع الحجم الجسيمي Particle Size Distribution

يستخدم لقياسه ما يعرف بآلة النخل Sieving Machine، التي تتألف من مجموعة من المناخل المترابطة بعضها فوق بعض، ويطبق عليها عملية الرج لمدة محددة (10 دقائق مثلاً) بسرعة محددة (50 رجة/د مثلاً). بعد انتهاء العملية يعاد وزن المناخل كل على حدة، وتحسب النسبة المئوية التراكمية المتجمعة عن كل منخل، ويرسم الخط البياني للنسبة المئوية التراكمية، ثم يحسب من معادلة المنحني البعد الوسطي للحثيرات (50% من الحثيرات أكبر منه و50% أصغر منه) والذي يجب أن يتطابق عند كل وجبة. كما تجرى أيضاً الاختبارات التي سبق ذكرها لدى الحديث عن المساحيق وهي كثافة السائب وكثافة الربت و منسب كارس.

## \* وزن الحثيرات قبل الضغط

وهو معلم مهم لتحديد الوزن الوسطي للقرص المعد للضغط، ولحساب الهدر المحتمل وجميع معايير مصدوقية العملية

### 2-2-2-5 اختبارات الأقراص (بعد الضغط)

## \*اختبارات المظهر الخارجي Appearance Tests

1. المظهر العام **General Appearance** :

2. الحجم و الشكل **Size & Shape** :

يمكن قياس سماكة القرص بمقياس ميكرومترى **Micrometer** . يجب مراقبة سماكة القرص باختلاف لا يزيد على القيمة المعيارية  $\pm 5\%$  ،

3. سمات الاستعراف المميزة **Unique Identification Marking** :

4. الخصائص الحسية **Organoleptic Properties** :

\* اختبار تجانس الوزن **Homogeneity of Weight Test** أو:

اختبار اختلاف الوزن **Weight Variation test** بحسب (USP):

تعتبر الأقراص مقبولة بحسب **U.S.P** إذا لم يكن هناك أكثر من قرصين خارج حدود النسبة المئوية، و إذا لم يختلف قرص واحد بأكثر من ضعفي حد النسبة المئوية.

Average weight of tablet	Percentage deviation
80 mg or less	10
More than 80 mg but less than 250 mg	7.5
250 mg or more	5

يجرى اختبار تجانس الوزن عادة أثناء الإنتاج، حيث يكون الوزن الوسطي للقرص محدداً بشكل مسبق.

يؤخذ (20) قرصاً من المكابس أثناء عملية الضغط [فوارق زمنية محددة (كل 10 أو 20 دقيقة مثلاً) تبعاً لنتائج اختبارات مصدوقية العملية **Process Validation** ثم توزن كلياً فإفرادياً، ثم يحسب الاختلاف عن الوزن الوسطي المقرر في إضبارة الوجبة على النحو التالي:

$$\text{الانحراف النسبي} = \frac{\bar{X} - X_i}{\bar{X}} \cdot 100$$

بحيث:

( $\bar{X}$ ): الوزن الوسطي.

( $X_i$ ): وزن القرص الإفرادي.

يحسب الانحراف النسبي ويقارن مع القيمة المقابلة في المعطيات الدستورية.

### \* اختبارات القوة الميكانيكية Mechanical Strength Tests

#### أ- اختبار القساوة Hardness Test

تقيس القساوة عموماً قوة سحق القرص **Crushing Strength** أو مقاومة التحطم. ويقدر عادة بوحدة (كغ/سم<sup>2</sup>).

#### ب- اختبار الهشاشة Friability Test

الهشاشة هي كتلة المادة أو النسبة المئوية لهذه الكتلة التي يخسرها القرص يجري اختبار الهشاشة على القرص لتحديد كتلة الأجزاء التي تتساقط منه وتخسره عند إجراء اختبار التحمل الميكانيكي، وتحسب مئوياً على أساس كتلة القرص.

#### \* طرائق اختبار الهشاشة

تعطى النسبة المئوية للهشاشة بالعلاقة الآتية:

$$(W_1 - W_2 / W_1) \cdot 100$$

بحيث:

( $W_1$ ): وزن الأقراص قبل الاختبار.

( $W_2$ ): وزن الأقراص بعد الاختبار.

تحدد أغلب دساتير الأدوية عدم تجاوز الهشاشة (1%) .

### \* اختبار التففت (التحلل) Disintegration Test

المبدأ: يجب أن تتفتت الأقراص ذات التحرر الفوري **Immediate-Release Tablets** بسهولة في المعدة عندما يجري بلعها. يظهر هذا التففت على شكل انفجار الكتلة المضغوطة بفعل اختراق السائل المائي عبر البنية المسامية **Fine Pore Structure** للقرص. تظهر آلية تففت الأقراص على النحو الآتي :

#### • تبلل القرص **Wets Down**

- اختراق سائل الذوبان لسطح القرص المسامي **Pore Space**
- امتصاص العوامل المفتتة **Disintegrants** الموجود ضمن القرص للماء مما يؤدي

#### لانتباج القرص **Swells**

- ازدياد الانتباج مسبباً تففت القرص وتحوله إلى حثيرات **Granules** . فبعد عملية التففت سيتغير الشكل الجرعى الصلب متحولاً إلى حثيرات، أو إلى أصغر من ذلك، لتصبح الجسيمات الدقيقة الناتجة عن التففت جاهزة للذوبان في السائل، ثم لامتص. يعد تففت القرص الخطوة الأولى المهمة في عملية ذوبان المادة الدوائية في الأقراص ذات التحرر الفوري، إلا أن الذوبان هو الفعل الأكثر أهمية في حال العديد من المستحضرات ذات التحرر المعدل بدلاً من تففتها.

التففت اختبار دستوري يحسب من خلاله الزمن الذي يتحلل فيه القرص ضمن وسط محدد. تختلف طريقة الاختبار وحدود القبول بحسب نوع الأقراص.

يمكن أن يكون وسط التففت ماءً أو سائلاً هضماً بدرجة معينة (37م°)، أو يستخدم لذلك عصارات هاضمة اصطناعية لها قيم درجة الحموضة (pH) معينة ولزوجة خاصة تتناسب مع مكان تففت القرص. أما الأقراص العادية فتختبر في الماء بدرجة (37م°)، والزمن الأقصى للتفتت هو (15) د غالباً.

## \* اختبار الذوبان Dissolution Test

يعرف الذوبان بأنه عملية ديناميكية **Dynamic Process** يجري من خلالها ذوبان المادة الدوائية في المذيب ( الماء مثلاً) والذي ينظر إليه كمعدل **Rate** (كمية المذاب في واحدة الزمن ).

## 3-5 الكبسولات Capsules

### 1-3-5 تعريف الكبسولات الجيلاتينية Gelatin Capsules

وهي أشكال صيدلانية شائعة الاستخدام نظراً لبساطة تصنيعها، ولإستخداماتها المختلفة في إخفاء الطعم أو اللون أو الرائحة، كما يمكن وضع جرعات صغيرة من المواد الفعالة أو كبسلة **Encapsulation** كميات صغيرة جداً من فئة مكرو **Micro-Capsules** ونانو **Nano-Capsules**، وكذلك لتوجيه الإطلاق وتقييده، ولحماية المادة الفعالة من المؤثرات الخارجية. تصنع الكبسولات الجيلاتينية عادة من الجيلاتين والماء والجليسرين، ويمكن أن تكون طرية **Soft** ، أو قاسية **Hard**. أما النوع القاسي فهو لا يحوي ملدنات **Plasticizers** إلا بنسبة ضئيلة، وأما الحاوية على جليسرين وسوربيتول وبولي إيثيلين غليكول بكمية كبيرة فهي من النوع الطري.

تحوي الكبسولات مواد حافظة، وملونة لتمييزها أو لحمايتها من الضوء، وقد تكون شفافة. يستخدم من الملونات بشكل شائع أحمر كارمن **Carmin Red** ، وأوكسيد الحديد الأسود ، وثنائي أوكسيد التيتانيوم.

## 5-3-2 مواصفات الكبسولات الفارغة

### ✓ مواصفات فنية Technical Specifications

- الوصف **Description**: الكبسولة مكونة من جزأين الجسم والرأس (الغالقة)، وقد يكون الجزءان بلونين مختلفين، أو بلون واحد. كما يمكن كتابة اسم الشركة أو المادة الفعالة أو العيار... إلخ.
- الوزن **Weight**: يحسب الوزن الوسطي، والانحراف.
- الحجم **Size**: تحسب الأبعاد، السماكة.
- الرائحة **Smell**: يجب أن تكون بلا رائحة.
- التفنت **Disintegration**: بحسب نوع الكبسولة، فيما إذا كانت معدة للتفتت في المعدة أو الأمعاء، ويجرى كما شاهدنا سابقاً. إلا أن اختبار التفنت ينتهي بمجرد انقواب الكبسولة.

### ✓ مواصفات كيميائية Chemical Specifications

- الفقد بالتجفيف **“LOD” Loss on Drying**: يجب أن تتراوح نسبة الماء في الكبسول القاسي الفارغ بين (13 – 16 %)، وهي قرينة مهمة نظراً لأن حصول التكسر أو الالتصاق مرتبط بنسبة النداعة الموجودة في الكبسولات.
- الثمالة بالحرق **Residue on Ignition**، أو الرماد المسلفت **Sulphated Ash**: وهو نسبة المواد اللاعضوية الموجودة في الكبسولات، بحيث يجب ألا تزيد نسبته على (20 %).
- الزرنيخ: تكون نسبته عادة أقل من جزأين اثنين من المليون.

### ✓ مواصفات ميكروبيولوجية Microbiological Specifications

- بما أن الجيلاتين هو من منشأ حيواني فيجب اختبار خلوه من المكروبات الممرضة، إضافة إلى حد لا يمكن تجاوزه من الجراثيم و الفطريات (تعداد عام):
- التعداد العام: يجب ألا يزيد العدد على (1000) جرثومة/ غرام، (100) فطر/ غرام.
- كذلك يختبر خلو الكبسول من الإيشيريكيات القولونية **Escherichia Coli**، وأنواع السلمونيلة **Salmonella Species**، والعنقوديات الذهبية **Staphylococcus Aureus**، والزوائف الزنجارية **Pseudomonas Aeruginosa**.

### 3-5-8 اختبارات الكبسول

يشترك الكبسول القاسي واللين في معظم الاختبارات التالية:

\* اختبار المظهر الخارجي Appearance Test

\* اختبار تجانس الوزن

Avg. wt. of capsule content وسطى محتوى الكبسولة	Acceptable % Deviation الإنحراف النسبي المقبول
Upto 300 mg حتى وزن 300 ملغ	± 10 %
More than 300 mg أكثر من 300 ملغ	± 7.5 %

اختبار التففت

يجرى هذا الاختبار كما في الأقراص والملبسات.

اختبارا الذوبان والإطلاق



## 3-5 التحاميل Suppositories

### 1-3-5 تعريف

وهي أشكال صلبة القوام بقوالب مختلفة، مخصصة للانصهار **Melt** أو التلين **Soften** أو الذوبان **Dissolve** ضمن فوهات الجسم، تعطى من طريق الشرج **Rectal** أو المهبل **Vaginal** أو الإحليل **Urethral**. تحوي التحاميل مادة فعالة واحدة أو مزيجاً من مواد فعالة موزعة ضمن جرعات إفرادية. لها مواصفات دستورية فيما يتعلق بالشكل أو الحجم أو الأبعاد، فهي مستحضرات ذات شكل مخروطي أو بيضوي، وهي غالباً بطول (1 - 3) سم، ووزن (1 - 3) غ للكبار، و(1 - 2) غ للأطفال أو الرضع. أما البيوض المهبلية فهي بوزن (5) غ تقريباً. يجب أن تكون للتحاميل ذات النوع الواحد الشكل واللون نفسه. يجب ألا يكون للتحاميل حواف حادة، ولا تبدي ظواهر بلورة، كذلك يجب عدم وجود فقاعات هوائية ضمنها، وأن تكون مقاومة للكسر والضغط، متحملة للعمليات الميكانيكية، خاصة أثناء التعبئة والتغليف والنقل والشحن. أما أهم القواعد **Bases** المستخدمة في صناعة التحاميل فهي قواعد دسمة مثل زبدة الكاكاو **Cocoa Butter**، وإسترات لحموض دسمة مع بولي إيثيلين غليكول **Poly Ethylene Glycol "PEG"**، وزيت نباتية مهدرجة مختلفة، إضافة إلى قواعد ذوابة بالماء (PEG)، وجيلاتين غلسريني **Glycerinated Gelatin**. وهناك قواعد مؤلفة من مزيج مواد تمتزج بالزيوت وبالماء (قواعد استحلابية). تصنع التحاميل بتقانات مختلفة أهمها الصهر ثم القولبة **Molding** أو الضغط على البار **Cold Compression**.

### 2-6-8 اختبارات التحاميل

#### \* الاختبارات البصرية والمجهرية

1. المظهر الخارجي أو العام **Overall Appearance**: ويراقب في التحميلة أبعادها وتجانس اللون والرائحة (عدم وجود تزنج أو رائحة غريبة) والملمس السطحي **Surface Texture**. تراقب الهشاشة والتشقق والحواف الحادة ومظاهر تندبات أو تكسر أو فقاعات هوائية. كما يجرى اختبار ختم العبوة

البلاستيكية أو رقائق الألمنيوم بالطريقة نفسها التي يختبر فيها ختم البليستر في الأقراص.

2. حجم الجسيم: يفضل أن يكون حجم جسيم المادة الفعالة أصغر ما يمكن تسهيلاً لامتناسها (أقل من 50 ميكرومتر)، وتحدد الأبعاد مجهرياً بعد الصهر والمد على صفيحة زجاجية.

#### \* اختبار تجانس الوزن

يفترض عدم اختلاف الوزن الإفرادي عن الوزن الوسطي بأكثر من نسبة محددة مثلاً ( $\pm 5\%$ ). تسمح أغلب الدساتير لتحميلتين من أصل (20) بتجاوز الاختلاف بمقدار الضعف

#### \* اختبار توزيع المادة الدوائية ضمن المزيج Test of Homogeneity of Mix

#### \* اختبار البلورة المعاكسة Recrystallization Test

تنتج البلورة المعاكسة من إحدى الحالين الآتيتين:

- تكون المواد الدوائية ذات درجة ذوبانية **Solubility** عالية في مصهور السواغ. أثناء التبريد تنقص درجة ذوبانيتها فتتبلور المواد الفعالة، وهذا ما يخرش المستقيم.
- سوء شروط التخزين، فالتعرض لشروط مختلفة من حرارة ورطوبة يؤدي إلى حوادث بلورة و لاختبار هذه الظاهرة، تقطع التحميلة (إما مقاطع عرضية أو طولية)، ويقاس حجم الجسيمات الظاهرة على عدسة مكبرة ومدرجة ومبردة منعاً لانصهار مقاطع التحميلة، فإذا لوحظت بلورات غريبة فهذا دليل على حصول بلورة معاكسة. يعد هذا المعيار مهماً لدراسة ثبات التحاميل. يجرى هذا الاختبار عادة بشكل دوري وأثناء التخزين.

اختبار مقاومة الضغط والانكسار: (اختبار القساوة)

### \* اختبار نقطة الانصهار Melting Point Test

يعبر هذا الاختبار عن قدرة التحميلة على الانصهار في درجة حرارة الجسم (37°م) خلال زمن محدد.

يجري اختبار نقطة الانصهار بعدة طرائق:

- طريقة زجاجة الساعة
- طريقة الأنبوب الشعري
- طريقة جهاز إيروكا Erweka

### \* اختبار التففت

يستخدم دستور الأدوية البريطاني اختبار التففت للتحاميل ذات القواعد المائية، أو التي لا تنصهر بشكل متجانس مثل قواعد "Poly Ethylene Glycol "PEG"، كما يمكن استخدامه في التحاميل ذات القواعد الدسمة لغرض اختبار يماثل اختبار الانصهار أيضاً.

زمن التففت لكل تحميلة هو (30) د كحد أقصى للتحاميل ذات القاعدة الدسمة، وبأقل من (60) د بالنسبة إلى التحاميل ذات القاعدة المائية، ما لم يجر تحديد غير ذلك في الأفرودة

### 4-5 المستحضرات نصف الصلبة المطبقة موضعياً

### Topical Semi-Solid Preparations

وهي أشكال طرية القوام مصممة للتطبيق على الجلد أو الأغشية المخاطية (الأنف، المهبل، المستقيم...)، وتستخدم لتأثيرها المطري، أو لحماية الجلد، أو لإعطاء تأثير علاجي موضعي. أما التأثيرات الجهازية الناتجة عن إيتاء الأدوية من طريق الأدمة **Transdermal** فهي لا تستهدف الجلد، ولذلك فهي لا تصنف ضمن هذه الزمرة.

يعد التأثير الجهازى للأدوية المصنعة بشكل نصف صلب محدوداً بسبب العديد من الخصائص الفيزيوكيميائية **Physicochemical Properties** و بعض العوامل البيولوجية

### .Biological Factors

تميز المراجع العلمية بين أربعة أشكال صيدلانية:

أ- المرهم **Ointment**.

ب- الكريم **Cream**.

ج- المعجون **Paste**.

د- الهلامة **Gel**.

**المرهم** شكل صيدلانى معد للالتصاق على الجلد أو الغشاء المخاطي، وقواعده مختلفة تذاب فيها المادة الدوائية أو تبعثر. أهم قواعده هي القواعد الهيدروكربونية مثل الفازلين **Vaseline**، وقواعد الامتصاص مثل اللانولين **Lanolin**، والقواعد القابلة للذوبان بالماء الشبيهة بالكريمات مثل المرهم الأليف **Hydrophilic**، والقواعد الذوابة بالماء مثل مراهم بولي إيثيلين غليكول **(PEG)**.

يستخدم المرهم لتوفير تأثيرات لحماية **Protective** و لتطرية **Emollient** الجلد أو لحمل الأدوية بغرض معالجة بعض الأمراض الموضعية. كما أنها تستخدم لتوصيل الأدوية إلى العين **Eye** والأنف **Nose** والمهبل **Vagina** والمستقيم **Rectum**. أما المراهم العينية فيجب أن تكون عقيمة **Sterile**.

عندما يطبق المرهم على العين يبقى في كيس الملتحمة **Conjunctiva Sac** لفترات طويلة بالمقارنة مع المحاليل **Solutions** و المعلقات **Suspensions** مما يحسن امتصاص جزيئات المادة الدوائية عبر الأنسجة العينية **Ocular tissues**.

ويفضل تطبيق المراهم العينية ليلاً لأنها تنتشر على سطح القرنية **Corneal** و الملتحمة **Conjunctival** بأكمله مما يسبب عدم وضوح الرؤية.

**الكريمات** هي في الأساس مراهم، إلا أنها أقل دهنية **Greasy** منها نظراً لدمجها بالماء. إن وجود الماء في الكريمات يجعلها بمثابة مستحلبات **Emulsions** وبالتالي يشار إليها أحياناً تحت مسمى مستحلبات نصف صلبة.

الكريمات المحبة للماء **Hydrophilic** تحتوي على كميات كبيرة من الماء في طورها الخارجى، أما الكريمات الكارهة للماء **Hydrophobic** فتحتوي على الماء في طورها الداخلى **Internal Phase**.

يستخدم عامل استحلابي **Emulsifying Agent** من أجل توزيع الطور المائي في الطور الزيتي و العكس بالعكس . تكون المواد الدوائية في الكريمات مذابة أو مبعثرة وكما هو الحال مع المراهم فإن الكريمات تصنع لتوفير حماية **Protective** وتطرية الجلد أو لإيصال الأدوية إلى سطح الجلد أو لطبقاته الداخلية ، وبعض الأنسجة المخاطية، بما فيها للمستقيم والمهبل.

تعدالكريمات أكثر نعومة من المراهم و هي مفضلة بسبب سهولة إخراجها من عبوتها وقابلية مداها **Spreadability** الجيدة على موقع الامتصاص.

**المعجون** هو أفسى الأشكال الصيدلانية نصف الصلبة، ويستخدم لصفاته الماصة أو للتطهير أو لتشكيل طبقة على سطح الجلد المصاب لمناطق صغيرة ومحددة، ويحوي قواعد هيدروكربونية أو قواعد قابلة للامتزاج مع الماء، ويحوي مساحيق معلقة **Suspended** بنسبة تتجاوز (50 % من وزنها. ومثال على المعاجين في دساتير الأدوية معجون أكسيد التوتياء أو الزنك

#### **.Zinc Oxide Paste**

**الهلامة** شكل شفاف ينتج من إذابة أو بعثرة مادة في قاعدة مناسبة محبة للماء، تعطي قواماً هلامياً من خلال إضافة العوامل المهلمة **Gelling Agents** مثل كاربومير **Carbomer** ومشتقات السللوز. وتستخدم الهلامة خارجاً وداخلاً، ولمسها غير دسم، وهي مناسبة جداً للمواد الذوابة بالماء نظراً لاحتوائها على كمية كبيرة من الماء. ومثال على الهلامات في دساتير الأدوية هلامة ديكلوفيناك **Diclofenac Gel**.

تحضر الهلامات إما بالطرائق الميكانيكية (مزج مباشر بين المواد الفعالة والقاعدة) أو بالتحضير الحراري (صهر القاعدة وإضافة المواد الفعالة ثم التبريد مع المزج).

أما الأشكال العينية نصف الصلبة **Eye Semi-Solid Preparations** فهي أشكال صيدلانية معدة للتطبيق على سطح العين، تكون فيها المادة الدوائية مبعثرة أو مذابة في القاعدة، أو مستحلبة بطريقة مناسبة. وتستخدم لتحضيرها الصناعي شروط العقامة تكون مواصفات الأشكال العينية نصف الصلبة هي نفسها مواصفات الأشكال المطبقة موضعياً ، مع اختلافين رئيسيين هما: العقامة **Sterility** ، وحجم الجسيم **Particle Size** فيما لو كانت المواد الدوائية مبعثرة ضمن القاعدة.

## 1-4-5 اختبارات مراقبة الجودة

### \* اختبار تسرب الأنابيب Tubes المملوءة

تعبأ الأشكال نصف الصلبة غالباً في أنابيب Tubes من الألمنيوم أو البلاستيك، وتلبس الأنابيب المعدنية من الداخل بطبقة من راتين الأبيوكسي Epoxy Resin أو الفينيل Vinyl أو اللكر Lacquer أو مزائج بلمرات بلاستيكية مختلفة. يمكن اختبار قابلية التسرب بتطبيق خلاء وملاحظة التسرب. يجرى هذا الاختبار على الأنابيب الفارغة كمادة تعبئة أولية ويمكن أن يعاد أثناء الإنتاج.

### \* اختبار تجانس الوزن

#### \* مراقبة الصفات الظاهرية للشكل نصف الصلب أثناء خروجه من الأنبوب

يمكن تطبيق كمية صغيرة على سطح الجلد أو على صفيحة زجاجية باستخدام ملوق معدني وملاحظة نسيج Texture، أو ما يعرف بالبنية التركيبية للشكل نصف الصلب، أو الشعور عند التطبيق Feel Upon Application، أو ظهور تقشد Creaming أو تشحم Greasiness، أو حصول تدبق Tackiness، أو تشكل بقع بيضاء بعد ذلك... إلخ.

#### \* مقايسة المحتوى المائي للأشكال نصف الصلبة ذات القواعد اللامائية

يجري عادة تعيين المحتوى المائي بطرائق فيزيائية أو كيميائية وأهمها:  
أ- التجفيف:

ب- التقطير بالجرف:

ج- المعايرة بحسب كارل فيشر Karl-Fisher Titration:

الحد الأقصى المسموح به لمحتوى الماء في هذه المستحضرات يتراوح بين 0.5 و 1.0 % .

#### \* الاختبار الحدي لحجم الجسيم Limit of Particle Size

#### \* الاختبار المجهرى للأشكال نصف الصلبة

1. اختبار بالضوء العادي:

2. اختبار بالضوء المستقطب:.

## \* اختبار الاتساق Consistency

هناك لبونة معينة يجب أن يحافظ عليها المرهم أو الكريم أو الهلام أو المعجون خلال فترة الصلاحية، لا أن يكون القوام سائلاً أو قاسياً.

## \* اختبار التوزع والامتداد (الخاصة المرهمية، خاصة الدهن)

يجب أن يجمع المرهم أو الكريم أو الشكل الصيدلاني الموضوعي بين خاصة القوام واللبونة وخاصة الامتداد، تقاس هذه المواصفة بمقياس الامتداد **Extensometer**، وهو صفيحة زجاجية لها مجموعة دوائر ذات مركز واحد تعبر فيها كل دائرة عن باحة **Area** محددة. توضع كمية من الشكل الصيدلاني نصف الصلب موزونة بدقة في مركز الصفيحة الزجاجية، ثم توضع عليها صفيحة أخرى مقابلة ذات وزن معين، ويمكن زيادة الوزن من خلال أوزان تضاف على دفعات.

يلاحظ البعد الذي قطعه الشكل الصيدلاني نصف الصلب بعد امتداده أو المساحة التي شغلها بحسب الدائرة التي وصل إليها ما يعبر عن الخاصة المرهمية. يحسب عادة الانتشار ب(غ/ملم<sup>2</sup>).

## \* اختبار درجة التلين

توضع كمية معينة من الشكل الصيدلاني الموضوعي في وعاء زجاجي، ويسخن على حمام مائي، وتلاحظ درجة الحرارة التي يبدأ معها المستحضر بالتلين ثم السيلان.

## \* اختبار مقاومة الحرارة

وهو أحد اختبارات ثبات الأشكال نصف الصلبة المطبقة موضعياً، ويطبق هذا الاختبار لمعرفة مقاومة الشكل الصيدلاني للشروط المناخية أثناء تخزينه، وبخاصة التي تتغير بشكل دائم. يجري إخضاع الشكل الصيدلاني لشروط تخزين مختلفة ومتباينة (اختبار أرجحة)،

## \* اختبار الأجسام الغريبة

يوصي ال USP بأن عدد هذه الجسيمات في ( 10 ) أنابيب ينبغي ألا يتجاوز ( 50 ) جسيماً، مع عدم وجود أكثر من ( 8 ) جسيمات في أي أنبوب فردي. يجب خلو المستحضرات نصف الصلبة المطبقة موضعياً من أي أثر لمعدن، أو لمادة لاصقة، أو لطلاء، أو لأي شائبة أخرى مرئية بأداة الفحص. يطلب هذا الاختبار بشكل خاص في المرهم

والكريمات العينية، نظراً لإمكانية حصول تأثير مخرش أو محسس أو تهيج لسطح القرنية أو الملتحمة ناتج من مثل هذه الشوائب المعدنية.

### \* اختبار فعالية المواد الحافظة **Test of Efficacy of Preservatives**

تضاف المواد الحافظة إلى الأشكال الصيدلانية المطبقة موضعياً التي تحوي بشكل خاص على الماء أو مواد يحتمل تلوثها بعضويات دقيقة مختلفة. يجري الاختبار بشروط الاستخدام لدى المريض، وتعيين انخفاض المحتوى من المادة الحافظة بطريقة كمية مناسبة. لذا فإن ما ينصح به هو رمي المستحضر الموضعي لدى الانتهاء من استخدامه. كما أن الصناعة الدوائية العالمية تتجه حالياً إلى صناعة المراهم العينية بعبوات ذات جرعة وحيدة **Single-Dose** تجنباً لإضافة المواد الحافظة.

### اختبار التسرب **Leakage Test**

يجرى هذا الاختبار على حاويات الأشكال الصيدلانية نصف الصلبة ، بينما يعد هذا الاختبار إلزامياً في المراهم العينية، حيث يجري من خلاله تقييم سلامة **Intactness** الأنبوب المرهمي و ختمه **Seal** . يجري اختيار عشر حاويات مختومة ، ثم ينظف سطحها الخارجي . توضع هذه الحاويات أفقياً على ورق نشاف (ترشيح) ماص **Absorbent Blotting Paper** في محم تسخين بدرجة حرارة (  $60 \pm 3$  ) درجة مئوية لمدة ( 8 ) ساعات . يعد الاختبار مقبولاً إذا لم يلاحظ أي تسرب من أي أنبوب . وإذا لوحظ تسرب ما ، يكرر الاختبار على ( 20 ) أنبوباً إضافياً. ينجح الاختبار إن لم يظهر تسرب في أكثر من أنبوب واحد من أصل ( 30 ) أنبوباً.

### \* اختبار العقامة **Sterility Test**

يجب أن تكون الأشكال نصف الصلبة العينية عقيمة، أي خالية تماماً من الأحياء الدقيقة كالجراثيم **Bacteria** اللاهوائية **Anaerobic** ، والهوائية **Aerobic** ، والفطريات **Fungi** ، بالرغم من أن معظمها يضاف له مواد حافظة، تحسباً لعملية الفتح والإغلاق من الحاويات متعددة الاستعمال.



### \* اختبار حد حجم الجسيم Limit of Particle Size

وهنا تكون الجسيمات أصغر مما هي عليه في الأشكال المطبقة موضعياً. نورد مثلاً لمتطلبات دستور الأدوية الألماني:  
لا يسمح بوجود أكثر من جسيمين اثنين بأبعاد أكبر من (30) مك في كل ساحة مجهرية، على ألا توجد جسيمات بحجم أكبر من (50) مك.  
أو: لا توجد في الساحة المجهرية جسيمات أكبر من (30) مك، و(80 %) من الجسيمات على الأقل بأبعاد ليست أكبر من (20) مك.

### \* اختبار حد الملء الأدنى Minimum Fill

يجري تنفيذ هذا الاختبار بهدف مقارنة الوزن أو حجم المستحضر المعبأ في كل حاوية مع الوزن أو الحجم المعنون. كما يساعد هذا الاختبار في تقييم موحدية المحتوى.

### \*مقايسة محتوى المواد الحافظة المضادة للجراثيم

#### Antimicrobial Preservative Content

يختبر في المستحضرات التي تتطلب وجود مواد حافظة مضادة للمكروبات، حيث يكون من المناسب وضع معايير قبول لمحتوى المواد الحافظة.

### 5-5 المستحضرات الفموية السائلة Liquid Oral Preparations

تقسم المستحضرات الفموية السائلة إلى المستحضرات التالية:

#### \* الأكسيرات Elixirs

هي سوائل فموية صافية Clear ومنكهة Flavored، تحوي مادة فعالة أو أكثر، مذابة في حامل مناسب Suitable Vehicle، حاو كمية كبيرة من السكروز Sucrose أو كحول عديد الوظائف الغولية Polyhydric Alcohol، أو كحول (إيثانول 96 %)، أو كحول ممدد

## \* المزائج Mixtures

هي سوائل فموية تحوي مادة فعالة أو أكثر مذابة **Dissolved** أو معلقة **Suspended** أو مبعثرة **Dispersed** في حامل مناسب. يمكن للمواد الصلبة المعلقة أن تنفصل ببطء أثناء تركها للراحة، لكنها يمكن أن تتبعثر من جديد بالرج.

## \* القطورات (النقط) الفموية Oral Drops

هي سوائل فموية معدة للإعطاء بحجوم صغيرة من خلال مقياس مناسب

## \* المستحلبات الفموية Oral Emulsions

هي سوائل فموية تحوي مادة فعالة أو أكثر. وهي عبارة عن مبعثرات زيت في ماء، توجد المادة الفعالة في أحد الطورين أو كليهما، أو أن تكون المواد الفعالة مبعثرة في المستحلب.

## \* المحاليل الفموية Oral Solutions

هي سوائل فموية تحوي مادة فعالة أو أكثر مذابة في حامل مناسب مائي غالباً،

## \* المعلقات الفموية Oral Suspensions

سوائل تحوي مادة فعالة أو أكثر مبعثرة في حامل مناسب. يمكن للمبعثرات الصلبة أن تنفصل ببطء أثناء الراحة، لكن يمكن بعثرتها من جديد ببساطة. يكون حجم الجسيم **Particle Size** محدداً بشكل مناسب. يجب أن يكون المعلق متجانساً مدة (5) د إذا جرى رجه مدة (60) ثا بشكل ضلعي زاوية قائمة منعاً لدخول الهواء أو استحلابه ما يؤثر في دقة الجرعة. ومثال عليها معلق أموكسيسيلين فموي **Amoxicillin Oral Suspension**.

## \* الأشربة Syrups

لا تحوي الأشربة عادة أي مادة فعالة ولا تعطى مباشرة، بل تعد حوامل مناسبة نظراً لنكهتها وحلاوتها، وكمثال عليها شراب الليمون والتولو والشراب البسيط.

## 1-5-5 المستحلبات الفموية Oral Emulsions

هي مستحضرات لزجة، تتألف عادة من طورين متجاورين غير ممترجين، أحدهما الماء والآخر زيتي، إضافة إلى طور ثالث هو العامل الاستحلابي **Emulsifying Agent**. أما المواد الدوائية فتكون فيها إما مبعثرة أو مذابة في أحد الطورين أو هي مستحلبة.

### 2-5-5 مزايا المستحلبات

أ- يمكن إخفاء الطعم المر ورائحة الأدوية مما يجعلها أكثر قبولاً من

المريض. مثل زيت الخروع **Castor Oil** وزيت السمك **Cod-**

**Liver Oil** الخ..

ب- المواد الغذائية الأساسية مثل الكربوهيدرات والدهون و الفيتامينات

يمكن أن تستحلب جميعها، كما يمكن أن تعطى للمرضى وريدياً على

شكل مستحلبات معقمة .

ت- توفر المستحلبات حماية للأدوية التي هي عرضة للأكسدة أو الحلمهة .

### 3-5-5 اختبارات مراقبة الجودة

#### \* اختبار عدم ثبات المستحلب **Instabilities In Emulsions**

المستحلب مستحضر غير مستقر ترموديناميكياً ، لذلك لا بد من إيلائه العناية اللازمة

للمحافظة على ثباته الكيميائي والفيزيائي خلال فترة العمر على الرف. ينبغي أن لا يكون

هناك أي تغيير ملموس في متوسط حجم الجسيم **Mean Particle Size** أو توزيع حجم **Size**

**Distribution** كريات **Droplets** الطور المتبعثر **Dispersed Phase** كما أن كريات

هذا الطور ينبغي أن تظل متوزعة بشكل متجانس في جميع أنحاء الجملة الاستحلابية. حالات

عدم الثبات المشاهدة في المستحلبات يمكن تجميعها على النحو الآتي:

يتظاهر تخرب المستحلب بأحد المظاهر الآتية:

كربياته، وتعرف الظاهرة **Coalescence** الطور الداخلي، أو التحام **Aggregation** أ- تكس

إذا لم يتحطم الفلم الفاصل، بينما تعرف الظاهرة بالتحطم أو الانكسار **Flocculation** بالتندف

إذا تحطم الفلم الفاصل. ( قد يحدث تحطم أو انفصال **Cracking** أو التصدع **Breaking**

المستحلب أثناء تحضيره، أي لا يصبح المستحلب الأولي أبيضاً، إنما يكتسب مظهراً شفافاً زيتياً.

في مثل هذه الحالة، فإنه من المستحيل أن يجري تمديد نواة المستحلب بالماء إذا كان الزيت

منفصل عنها. ويمكن أن يكون تحطم مستحلب عائداً إلى إضافة عامل استحلابي متنافر، أو نتيجة لتخرب العامل الاستحلابي كيميائياً أو ميكروبياً، أو نتيجة لإضافة الكهرليتات، أو التعرض لدرجة حرارة مرتفعة أو منخفضة، أو تغير ما في درجة الحموضة).

ب- تشكل كريات كبيرة ترتفع إلى أعلى المستحلب أو ما يعرف بالتقشيد **Creaming** أو تسقط إلى أسفله لتشكل طبقة مركزة أو ما يعرف بالترسب **Sedimentation**. (يقال عن مستحلب أنه تقشيد عندما يرتفع الزيت أو الدسم فيه إلى السطح، ولكنه لا يزال على شكل كريات، والتي يمكن إعادة توزيعها في جميع أنحاء وسط التبعثر بعملية المزج. يميل الزيت ذي اللزوجة المنخفضة إلى التقشيد بسهولة أكثر من الزيت مرتفع اللزوجة. تقلل زيادة لزوجة الوسط من الميل إلى التقشيد. التقشيد ظاهرة قابلة للعكس، ويمكن تصحيحها عن طريق المزج الخفيف).

ج- تحول جزء من الطور الداخلي أو كله إلى شكل غير مستحلب.

د- انقلاب المستحلب **Phase Inversion**: ويقصد به انقلاب نوع المستحلب من م / ز إلى مستحلب م / ز والعكس بالعكس. وهو ظاهرة عدم ثبات فيزيائي. قد يحصل بسبب إضافة كهرليت ماء، أو بسبب تغيير نسبة حجم الطور، أو بسبب تغيير درجات الحرارة. ويمكن التقليل من انقلاب الطور باستخدام عامل استحلابي مناسب وبتركيز كاف، وبالحفاظ على تركيز الطور المتبعثر بين 30-60 %، ومن خلال تخزين المستحلب في مكان بارد.

ه- تلوث ميكروبيولوجي.

ينشأ عن التخرب تغير في مواصفات المستحلب الفيزيائية كإفصال الطور المبعثر، وتغير في لزوجة الطور الخارجي، وحدوث التقشيد (تصبح كثافة الطور الداخلي أقل من الطور الخارجي)، وكذلك حدوث ما يعرف بانكسار المستحلب **Breaking** أو تصدعه **Cracking**. يطبق الاختبار بوضع عينة من المستحلب في أسطوانة مدرجة موضوعة ضمن حمام مائي ترتفع درجة حرارته تدريجياً. يسجل الزمن الذي يفصل فيه أول ميليلتر من الماء، ويراقب بعد ذلك حجم الماء المنفصل خلال أوقات محددة.

\* اختبار الموصلية **Conductivity Test** واختبار قيمة درجة الحموضة **pH Test**

وهي من المعايير المعبرة جداً عن الثبات، حيث تسجل القيمة البدئية للموصلية الكهربية وقيمة الدرجة الحموضة (pH)، ثم تسجل بعد فترة أخرى هذه القيم من جديد.

## \* حساب قطر الكرية المستحلبة

يجرى اختبار مجهري لإعطاء فكرة عن التغيرات الطارئة على ثبات المستحلب. يحدد حجم الكرية عادة من خلال مجهر ذي مسطرة مدرجة، أو يمكن اللجوء إلى عد الكريات الاستحلابية ضمن الساحة المجهرية ومراقبتها بين فترة وأخرى، فتغير العدد أو تغير أبعاد الكريات يعد بدءاً للتخرب.

## \* تحديد نوع المستحلب

تبدو المستحلبات (م / ز) و (ز / م) متشابهة جداً من خلال مظهرها بالعين المجردة، إلا أن هناك بعض الاختبارات للتمييز بينهما.

ينبغي أن يجرى اختباران اثنان على الأقل للوصول إلى قرار نهائي حول هوية المستحلب. أما الطرائق التقليدية المستخدمة لمعرفة نوع أو نموذج المستحلب فهي:

أ- طريقة ذوبانية الصباغ (التلوين) **Dye Solubility Test** : تخلط بضع قطرات من أزرق الميثيلين **Methylene Blue** مع العينة، فعندما يتلون المستحلب كله فهذا يعني أن النموذج زيت/ ماء، لأن الماء يشكل الطور الخارجي. أما الطريقة المعاكسة فهي بملون ذواب بالدم كمحلول أحمر السودان **Soudan Red** الزيتي، فالتلون المتجانس يدل على مستحلب ماء/ زيت. يفضل مراقبة المستحلب تحت المجهر.

ب- طريقة التمديد **Dilution Test** : يضاف حجم من الماء إلى العينة وتحرك جيداً، فعند

الحصول على مستحلب متجانس فهذا يعني أن النموذج هو زيت/ ماء، وعندما يخلط المستحلب نفسه مع الزيت سيؤدي ذلك إلى انفصاله. كما يمكن غسل أو شطف مستحلبات زيت/ ماء بالماء بشكل سهل، أما مستحلبات ماء/ زيت فيصعب غسلها.

د- طريقة الحلقة **Ring Method**: توضع قطرة من المستحلب على ورقة ترشيح فيلاحظ وجود

حلقة مائية حول موضع القطرة في مستحلبات زيت/ ماء تجف بسرعة تاركة وراءها بقعة صغيرة، حيث تبقى الطبقة الدسمة في المركز، وينتشر الطور المائي خارجها. أما إذا لم تظهر أي حلقة بل انتشار لبقعة الدسم فهذا يعني أن المستحلب ماء/ زيت.

هـ- قياس الموصلية **Conductivity Test** : وهو من أدق طرائق القياس. وسنأتي على شرحه لاحقاً.

و- اختبار كلوريد الكوبالت **Cobalt Chloride Test** : عند إضافة ورقة ترشيح مغطسة في محلول كلوريد الكوبالت إلى مستحلب ما ثم تجفف، فإن تحول اللون من الأزرق إلى الوردي يشير إلى أن المستحلب هو من نوع ز / م.

ز- اختبار التألُّق **Fluorescence Test** : إذا تعرض مستحلب من نوع م / ز لشعاع فوق بنفسجي فسيظهر تحت المجهر تألُّق مستمر **Continuous Florescence** . أما إذا كان المستحلب من نوع ز / م فسيظهر تألُّق متقطع **Spotty Fluorescence** منسوباً إلى الزيت .

## 6-5 المعلقات الفموية Oral Suspensions

### 1-6-5 اختبارات مراقبة الجودة

#### \* اختبار المواصفات الحسية

وهي تشمل الطعم، واللون، والرائحة التي يجب أن تكون مقبولة، ولا تظهر أي مظاهر للتخرب أو سوء التحضير. يجرى الاختبار باستخدام ضوء أبيض جانبي وبخلفية سوداء، أو بضوء النهار على خلفية بيضاء، وأحياناً باستخدام عدسة مكبرة. بينما تستخدم الحواس الأخرى لإجراء باقي الاختبارات كما سيذكر لاحقاً.

#### \* اختبار زمن أو حجم الترسب Sedimentation Time/ Volume

المعلق الذي يترسب بسرعة عند رجه لا يفي بمتطلبات الجرعة الدقيقة، كما أن المعلق الذي يصعب تعليقه بعد الرج لا تتبعثر المادة الدوائية فيه بشكل متجانس، وهي مشكلات تتعلق بجودة الصيغة **Formula**، أو أن اللزوجة غير مناسبة.

يحسب زمن أو حجم الترسب بطرائق مختلفة، إلا أنه يمكن وببساطة وضع المعلق بعد تمديده بالماء ضمن أسطوانة مدرجة، ذات حجم مناسب، وقابلة للإغلاق المحكم ، ورجه بشكل مناسب، ومن دون إدخال فقاعات الهواء فيه، ثم يترك للهدوء. وهنا إما أن يحسب الزمن الذي تترسب فيه كمية محددة من المعلق، أو يحسب حجم الراسب خلال زمن محدد، أو يقدر زمن خلو نصف الطبقة العلوية من المعلق المبعثر، علماً أن الترسب السريع أو البطيء هما ظاهرتان غير مقبولتين، وأن المعلق المثالي هو الذي يسعى إلى تناسب مقداره (1) بين حجم الراسب والحجم الكلي مع مراعاة الزمن.

تختبر أيضاً عودة التبعثر **Redispersibility** بشكل خاص أثناء التخزين، وقد يحصل أحياناً في بعض المعلقات (التي تكون بشكل مسحوق خاص معداً للاستعلاق) حدوث ما يعرف بالتراس **Caking** أو التلبد **Coagulation** نتيجة لامتصاص الرطوبة، إما أثناء التصنيع أو أثناء التخزين، وهو ما يؤثر على الاستعلاق الجيد، حيث يجري تعيين نسبة الرطوبة الممتصة من خلال معايرة كارل فيشر **Karl-Fischer Titration**.

#### \* اختبار حد حجم الجسيم **Limit of Particle Size**

يحدد حجم الجسيمات عادة في المعلقات الجافة من طريق النخل **Sieving**، حيث توضع كمية مناسبة من المسحوق المعد للتعليق، ويمرر عبر مناخل ذات أبعاد فتحات مختلفة تحدها دساتير الأدوية. تتساهل دساتير الأدوية في أحجام جسيمات المعلق المعطى من طريق الفم، بينما تحدها بدقة أكثر في المعلقات الأخرى.

#### \* اختبار دقة الجرعة

المعلق الجيد هو الذي تنتزع فيه المادة الدوائية بشكل متجانس، فإذا كان التبعثر غير جيد فإن توزع المادة الدوائية سيكون سيئاً مما يعني اختلافاً في دقة الجرعة، لذا تجري مقايسة المادة الفعالة بطريقة مناسبة محددة في الأفرودة ضمن حدود الجرعة المعنونة، حيث يرج المعلق حتى تجانسه، ثم تؤخذ جرعة واحدة (5 أو 10) مل مثلاً، ومن ثم يحسب مقدار المادة الفعالة ضمن هذه الجرعة. وما يجدر ذكره أن إضافة الماء للمعلق قبل رجه تجري إلى ما قبل خط العيار ثم يرج ويعاد ترميم الحجم بالماء إلى خط العيار، ثم يعاد الرج أو كما هو موضح في التوسيم.

#### \* اختبار التسرب **Leakage Test**

يوضع عدد معين من الحاويات بشكل مقلوب ضمن حجيرة تعمل بالخلاء، وذلك إما ضمن وعاء يحوي ملون أزرق الميثيلين إذا كانت معبأة مسحوقاً، ويلاحظ حصول التسرب عبر دخول الملون إلى داخل الحاوية، أو يمكن تطبيق الخلاء على المعلق إذا كان ممدداً وملاحظة حصول التسرب عبر الغالقة.

\* اختبار موحدية كتلة الجرعات المعطاة من حاوية متعددة الاستعمال

### Uniformity of Mass of Delivered Doses from Multidose Container

يجرى هذا الاختبار على جميع الحثيرات والمساحيق والسوائل التي تعطى من طريق الفم، والتي تقدم في حاويات متعددة الجرعات، يوزن (20) جرعة مأخوذة عشوائياً من حاوية أو من عدة حاويات بمقياس مناسب. يجب ألا تختلف جرعتان على الأكثر عن الوسطي بأكثر من (10 %) على ألا يتجاوز الانحراف (20 %).

### 7-5 المستحضرات الفموية المحلاة Sweetened Sugared Oral Preparations

هي مستحضرات سائلة لزجة معدة للإعطاء من طريق الفم، تحوي غالباً كمية كبيرة من السكر **Sucrose**، كما تحوي أيضاً عديدات الغول المائية **Polyhydric Alcohols**، وأحياناً الكحولات **Alcohols**، بكميات محدودة. تكون المواد الدوائية فيها مذابة وأحياناً مستحلبة، كما يمكن أن تحوي خلاصات نباتية.

تشمل المستحضرات الفموية المحلاة بالسكر: الأكسيرات **Elixirs** واللعوقات **Linctuses** والأشربة **Syrups**.

إن محتوى السكر في المستحضر النهائي مهم جداً، نظراً لتأثير هذا الدواء على ثبات هذا المستحضر. فمن المعروف أن محلولاً مشبعاً من السكر (الشراب البسيط) لا تنمو فيه الأحياء الدقيقة أو الخمائر. إلا أن المحتوى الكبير من السكر قد يخفف من ظاهرة ذوبان العديد من المواد الدوائية، لذلك تضاف عادة عديدات الكحول التي تقلل من عملية بلورة السكر، وتساعد في الوقت نفسه على إذابة المواد الدوائية، كما أنها تؤدي دوراً حافظاً.

### 1-7-5 اختبارات مراقبة الجودة

يقسم اختبار المستحضرات الفموية المحلاة إلى قسمين: مراقبة الشراب البسيط في مرحلة أولى تمهيداً لتحضير الشراب النهائي، ثم مراقبة الشراب النهائي.

يختبر في الشراب البسيط عادة التدوير البصري النوعي **Specific Optical Rotation** الذي يبلغ (66.5+)، كما يمكن المقارنة مع شراب بسيط محضر مخبرياً.

تختبر أيضاً مجموعة أخرى من القيم مثل منسب الانكسار، والكثافة، واللزوجة، ودرجة الحموضة (pH)، والمظهر الخارجي، والصفاء **Clarity** ولون المحلول السكري.



## 8-5 الرذاذ (أيروسول) Aerosol

### 1-8-5 تعريف

الرذاذ هو شكل صيدلاني جرعي يحوي مادة دوائية أو أكثر بشكل مضغوط يصدر أثناء تشغيله تبعثراً دقيقاً لمعلق سائل/ غاز، أو صلب/ غاز على شكل رذاذ رطب أو جاف أو على شكل رغوة.

تكون جسيمات المادة الفعالة محمولة على حامل سائل يجري ضغطها بشكل مناسب، وعند خروجها من الحاوية **Container** تتعادل والضغط الجوي لتصبح شكلاً صيدلانياً عادياً. تصل الجسيمات المحمولة لأبعاد صغيرة (حتى 1 ميكرومتر). يجري دفع المواد الأولية باستخدام غازات خاملة مميعة (غازات هيدروكربونية مفلورة) ترص بشكل مناسب.

### 2-8-5 اختبارات مراقبة الجودة

#### \* اختبار الحاوية بعد التعبئة

يجري بتطبيق شروط مناخية وبيئات متباينة (درجات حرارة مختلفة: حرارة مرتفعة أو في البراد) ويشاهد مدى مقاومة الحاوية لمثل هذه الشروط من حيث خروج المادة الفعالة أو أي تسرب ماء، كما يجري الاختبار أيضاً في أفران تخلية **Vacuum Oven**، حيث يطبق ضغوط مختلفة أشد وأخف من الضغط الجوي العادي، كذلك يلاحظ حصول أي انتفاخ أو تسرب.

#### \* اختبار وظيفة الصمام

يجري الاختبار بالشروط المعنونة لكيفية الاستعمال من قبل المريض، حيث تقطع عينة ويجري تفريغ محتواها كما هو معنون.

#### \* اختبار معدل التفريغ

يجري وزن الحاوية ثم يفرغ منها حجم محدد وموصوف بالجرعة ثم تعاد عملية الوزن. يحسب عدد غرامات المحتوى المفرغ لكل وحدة زمنية.

## \* اختبار مضبوطة الجرعة

ينقل محتوى الجرعة الواحدة إلى مذيب مناسب (ماء مثلاً)، ثم تجري مقايضة المادة الفعالة فيه بحسب ما تنص إليه الأفرودة. تكرر العملية على عدة جرعات، ويحسب وسطي الجرعة الواحدة، وانحراف كل جرعة عن الوسطي، الذي يجب ألا يزيد على ( $\pm 5\%$ ).

## 9-5 القطورات (النقط) العينية Eye Drops

هي مستحضرات سائلة، وأحياناً زيتية عقيمة، تحوي مواد حافظة، تكون فيها المواد الدوائية إما مذابة أو مستحلبة أو مبعثرة، وهي معدة للتطبيق داخل جوف العين. يجب أن تكون القطورات العينية معادلة للتوتر وذات درجة الحموضة (pH) محدد. شاع حالياً استخدام قطورات عقيمة ضمن عبوات ذات جرعة واحدة **Single Dose** لا تحوي أي مادة حافظة.

### 1-9-5 اختبارات مراقبة الجودة

#### \* اختبار تساوي التوتر Istonicity Test

يجرى هذا الاختبار عادة مقارنة بالماء المقطر، حيث يلاحظ انخفاض نقطة الانجماد **Freezing Point Depression** ضمن مجال (0.6 - 0.5) د، ويمكن التغاضي عن محاليل عالية التوتر إذا كان من الضروري أن يكون تركيز المادة الفعالة مرتفعاً.

لدمع العين ضغط تناضحي **Osmotic Pressure** ناتج من وجود الكهروليونات **Electrolytes** أو من جسيمات المواد غير الكهروليونية. يبلغ هذا الضغط (0.65 - 0.80) ميلي باسكال، والذي يعادل انخفاضاً في نقطة الانجماد مقابل الماء يساوي ( $D = 0.52 K$ )، أو تركيزاً يعادل (0.9%) من محلول كلوريد الصوديوم.

إلا أن العين تتحمل ضغطاً تناضحياً أعلى من ذلك يصل إلى نحو (1.45) ميلي باسكال بتوتر مرتفع **Hypertonic** دون أن تشعر بأي ألم، كما أن ذلك لا يؤدي حتماً إلى سيلان الدمع، والذي إن حصل سيؤدي إلى خروج الدواء معه، ومن ثم عدم الحصول على الفائدة من القطرة العينية.

تتحمل العين عموماً قطورات عينية بتوتر منخفض **Hypotonic** أكثر من القطورات العينية ذات التوتر العالي التي تبدي ميلاً لسحب الماء من أنسجة العين، وبشكل خاص في حال كانت

العين مصابة، أو مخرشة، أو خاضعة للجراحة، حيث من المفروض في هذه الحال تقارب توتر القطرة مع توتر السائل الدمعي ما أمكن.

تستخدم عادة محاليل معادلة للتوتر تتراوح بين (0.7 - 0.9 %) من كلوريد الصوديوم **Sodium Chloride**، أو بين (1.5 - 1.9 %) من حمض البوريك **Boric Acid**، أو بين (1.2 - 1.6 %) من محاليل نترات البوتاسيوم، وبخاصة للقطورات الحاوية مركبات الزئبق. تفحص معادلة التوتر من طريق اختبار انخفاض نقطة الانجماد، أو باستخدام مقياس التناضح **Osmometer**.

### المبدأ

عندما تضاف مادة إلى مذيب ما، يؤدي ذلك إلى ارتفاع في الضغط البخاري **Vapor Pressure**، وهذا يؤدي إلى انخفاض نقطة الانجماد. يعرف انخفاض نقطة الانجماد بأنه الفرق بين درجة نقطة الماء المقطر ونقطة انجماد محلول ما. يستخدم عادة ميزان حرارة بيكمان، تدريجاته (0.01) كلفن. يجري اختبار نقطة انجماد القطرة العينية ثم الماء واحداً تلو الآخر، والفرق بينهما هو انخفاض نقطة الانجماد المفترض تسجيله.

### \* اختبار قيمة درجة الحموضة (pH) / اختبار الدرء **Buffering Test**

يجب درء القطورات العينية للأسباب الآتية:

- 1- المحلول المدروء يريح العين بشكل كبير.
- 2- يساعد المحلول المدروء في تحضير تركيبات ثابتة لمختلف الأدوية.
- 3- يساعد في إذابة المواد الدوائية.
- 4- يعزز من التوافر الحيوي للمادة الدوائية.
- 5- يزيد من فعل المادة الحافظة.

وكالدم تماماً يتحمل دمع العين درجة حموضة (pH) محدد، أي إن له سعة درء **Buffering Capacity**، حيث تعطى درجة حموضة (pH) جوف العين بشكل يتراوح بين (7.3 - 9.7). إلا أن العين يمكن أن تتحمل قيمةً تتراوح بين (5.5) إلى (11.4) وذلك في حالات الإضطراب إلى تركيز محدد من المادة الدوائية، أو لطبيعة المادة الدوائية الأيونية. لكن من المفضل دوماً تحضير قطورات عينية لها درجة حموضة تعادل (7.4).

### \* اختبار اللزوجة

يفهم من مصطلح اللزوجة معامل الاحتكاك الداخلي لسائل ما.  
تحسب دساتير الأدوية اختبار لسرعة تدفق سائل القطرة العينية المراد حساب لزوجته بمقياس اللزوجة الشعري **Capillary Viscometer** .

#### \* قياس الكثافة

يجري قياس كثافة القطرات العينية باستخدام ما يعرف بمقياس ( الغلظ )  
بالبينومتر **Pycnometer** الذي يقيس وزن الميليلتر الواحد من القطرة العينية.

#### \* اختبار صفاء ولون المحلول Clarity and Color of Solution Test

يجرى هذا الاختبار عادة على القطرات العينية التي تكون فيها المادة الدوائية ذائبة في السائل الحامل ، حيث يؤخذ حجم من القطرة بحجم نحو (5) مل، وتوضع في أنابيب اختبار زجاجية شفافة، وتراقب من الأعلى بضوء النهار على خلفية بيضاء، أو على ضوء أبيض وخلفية سوداء مقارنة مع محلول معياري.  
يعد المحلول رائقاً إذا لم يلاحظ أي عكر مقابل شاهد (غالباً من الماء المقطر).

#### \* اختبار التلوث بالمواد الجسمانية Test of Particulate Matters Contamination

تكون العين المريضة عادة حساسة لأي جسم غريب، وهذا يتوجب توخي الحذر واتخاذ الاحتياطات بمراقبة وجود مثل هذه الأجسام الغريبة، التي قد يكون مصدرها من المواد الأولية أو الحاويات أو فلاتر الترشيح... إلخ.  
يؤخذ عدد محدد من الحاويات، ثم تراقب عبوة القطرة العينية إحصارياً بعد تدويرها ( $180^\circ$ ) مقابل ضوء آت من مصباح تنغستين **Tungsten LED** على خلفية سوداء عدة مرات، ويلاحظ وجود المواد الجسمانية، ثم يجري عدّها.

#### \* اختبار العقامة

القطرات العينية يجب أن تتمتع بالعقامة مما يستدعي إجراء اختبار العقامة  
إضافة لما سبق من الاختبارات هناك العديد منها أيضاً التي يمكن إجراؤها بحسب طبيعة المادة الدوائية الداخلة في تركيب القطرة العينية كاختبار التدوير البصري، ومنسب الإنكسار وغيرها، إضافة إلى مقايسة المواد الحافظة.

## 10-5 المنتجات الحقنية، Parenterals، Injectable Products

المنتجات الحقنية هي غالباً محاليل مائية، تكون فيها المواد الدوائية إما مبعثرة أو مذابة وأحياناً مستحلبة، وهي معدة للإعطاء حقناً عضلياً أو وريدياً أو تحت الجلد أو في مواقع أخرى، وتستخدم كبديل عن الأدوية الفموية من أجل التأثير السريع أو الموضعي أو طويل الأمد أو التشخيصي (تصوير شعاعي)، وقد تكون المحاليل في بعض الأحيان زيتية أو مستحلبات بشكل كامل. يجب أن تكون المستحضرات الحقنية عقيمة، وخالية من مولدات الحمى **Pyrogens**. كما يمكن أن تكون العبوات متعددة الاستخدام حاوية مواد حافظة. يجري تحضير المستحضرات الحقنية، مثلها مثل المحاليل العينية، إما بشروط العقامة (تحضير عقيم) أو أن يجري التعقيم بعد التحضير.

يصنف دستور الأدوية الأمريكي الحقن إلى ما يلي:

أ- حقن **Injection** وهي مستحضرات تحقن مباشرة.

ب- لأجل الحقن **for Injection** وهي أشكال جافة يضاف إليها سواغ مناسب فتصبح دواء للحقن.

ج- مستحلب قابل للحقن **Injectable Emulsion** وهي مستحلبات تحقن مباشرة.

د- معلق قابل للحقن **Injectable Suspension** وهي معلقات في وسط ملائم تحقن مباشرة.

هـ- معلق لأجل الحقن **for Injectable Suspension** وهي مواد تصبح معلقة بإضافة سواغ مناسب.

علماً أن السواغات المستخدمة، بما فيها الماء لأجل الحقن، يجب أن تتوافق ومتطلبات النقاوة الخاصة بمحاليل الحقن.

## 1-10-5 اختبارات المنتجات الحقنية

أهم الاختبارات الفيزيائية:

\* اختبار التلوث بالمواد الجسيماتية **Test of Particulate Matters Contamination**

إن صفاء المحاليل المعدة للحقن هو ركن أساس من مواصفاتها، حيث يجب أن تكون خالية من جميع المواد الجسيماتية ثابتة كانت أم متحركة أم غير قابلة للذوبان.

## \* الاختبار وطرائق العد

لا تبصر العين مهما بلغت شدة البصر عادة أبعداً أقل من (50) مكم، لذلك فإن الاعتماد على المراقب البشري يبقى ضمن حدود المخاطرة. بالرغم من ذلك فإن هذا الاختبار لا يزال معتمداً في بعض دساتير الأدوية ، حيث تؤخذ العبوة وتقلب بدرجة (180°) مقابل ضوء جانبي وخلفية سوداء باستخدام مصباح تنغستين **Tungsten LED** ، أو بضوء أبيض عادي عدة مرات، ويفضل استخدام عدسة مكبرة تمرر من خلفها عينة الاختبار أثناء عملية المراقبة.

## \* اختبار تشقق الأمبولات الزجاجية والفيالات (اختبار التسرب Leakage Test)

توضع الأمبولات الزجاجية أو الفيالات في حوض يحوي محلولاً ملوناً من أزرق الميثيلين بتركيز (0.5 – 1 %) (اختبار الحمام الصباغي **Dye Bath Test**). ثم تعرض الحاويات لخلاء **Vacuum** يؤدي إلى دفع السائل المصبوغ الملون للدخول عبر الثقوب أو الكسر في الأمبولة أو عدم إحكام الإغلاق.

أما الاختبار الثاني فيجري بتطبيق ضغط سلبي (خلاء) يؤدي إلى خروج السائل من الحاوية دون الحاجة إلى استخدام المادة الملونة. وفي حال كان الزجاج عاتماً يستخدم له محلول قابل للتألق تحت الضوء.

## \* اختبار تجانس حجم محتوى الأمبولات الزجاجية السائلة

نظراً لعدم إمكانية نقل كامل حجم الحاوية إلى المحقنة فإنه يسمح عادة بزيادة محدودة من المادة وزناً أو حجماً، إلا أن الوزن أو الحجم يجب ألا يزيد بعد ذلك إلا في حدود الاختلاف الذي تسمح فيه دساتير الأدوية.

## \* اختبار تجانس الوزن

يخص تجانس الوزن ما يعرف بالفيالات **Vials**، أو المساحيق أو المعلقات المعدة للحقن

## \* اختبار قوام المحاليل الزيتية والمعلقات

تقاوم الحقن الزيتية مقاومة كبيرة عملية حقنها عبر إبرة المحقنة نظراً للزوجتها العالية، لذا وضعت دساتير الأدوية حدوداً لهذه المقاومة.

## \* اختبار تجانس المعلقات

وهو اختبار خاص بالنسبة إلى المعلقات المعدة للحقن، حيث يجب أن تبقى متجانسة ظاهرياً لمدة 5 دقائق، وذلك بعد رجها (60) ثا.  
بالإضافة الى الاختبارات الأخرى كالعقامة، ومولدات الحمى، أو الذيفانات الداخلية الجرثومية

## الفصل السادس

اختبارات مظاهر الجودة الكيميائية والفيزيائية والفيزيوكيميائية  
للمواد والمنتجات الدوائية

السنة الخامسة

د. روعة عكاشة



## اختبارات مظاهر الجودة الكيميائية والفيزيائية والفيزيوكيميائية للمواد والمنتجات الدوائية

مقدمة:

يهتم المختبر الكيميائي في قسم مراقبة الجودة باختبار المعالم الكيميائية والفيزيائية للجودة التي غالبا تتطلب معدات ووسائل تحليلية بسيطة في حين تجرى اختبارات المعالم الفيزيوكيميائية للجودة التي يتطلب تحليلها استخدام أدوات معقدة وتجهيزات مختلفة مؤتمتة غالبا ضمن مختبر خاص تضبط فيه بشكل مناسب درجة الحرارة والرطوبة يدعى مختبر التحليل الادواتي

تتلخص أعمال هذين المختبرين:

1. اختبارات المواد الصيدلانية الأولية الفعالة وغير الفعالة
2. اختبارات المنتجات الوسيطة
3. اختبارات المستحضرات النهائية
4. اختبارات مواد التعبئة
5. اختبارات الثبات الدورية

النص التحليلي للمادة الأولية في دستور الأدوية الأمريكي:

الاسم (Name)

الوصف (Description)

التعريف (Definition)

المواصفات (Specification)

أما أهم الاختبارات النموذجية في الاستعراف فهي:

**فحص الصفات الظاهرية / الحسية**

**اللون Color:**

-مراقبة على خلفية بيضاء، بضوء النهار أو على خلفية عاتمة بضوء جانبي

**الرائحة odor**

-معروف، عطرية، واخزة، ...

**الطعم Taste**

-مر، حلو، لاذع، حمضي، قابض...

**الشكل البلوري**

بلورات Crystals، بلورات ناعمة Fine Crystals، مسحوق بلوري Crystalline Powder،

متعدد الشكل البلوري Polymorph

**الاختبارات الفيزيوكيميائية تشمل:**

• (IR) طيف الأشعة تحت الحمراء

• (UV) طيف الأشعة فوق البنفسجية

• (TLC) الاستشراب على طبقة رقيقة

• (LC) الاستشراب السائل

• (GC) الاستشراب الغازي

**الاختبارات الكيميائية تشمل المواد العضوية والمواد اللاعضوية:**

• التفاعلات الكيميائية المميزة

**Detection of functional groups**

**الغولية**

استرات ذات نقاط انصهار وصفية

**الكاربونيولية:**

خاصة إرجاعية للوظيفة الأدهيدية مميزة لها عن الخلونية

ترجع محلول فهلنغ، محلول اليود، كاشف شيف

تفاعلات لونية مختلفة مع الفنولات والقلويات، تكاثف مع مجموعة من الكواشف

**الفينولية:**

-تشكل أملاح مع القلويات القوية

تفاعلها مع  $FeCl_3$  ( ألوان مميزة ) يمكن استرتها ، وتشكيل الايترات مع بعض الكواشف القوية (حموض هالوجينية، بلا ماء حمض الأسيتيك)

الأمينية:

الأولية: تشكل ايزونتريل مع الصود والكلوروفورم  
الديأزة: أولية، ثانوية، عطرية  
تشكيل النتروزامين ثانوية أليفاتية، عطرية

### الشوائب:

وتقسم إلى عضوية ، لاعضوية ، مذيبيات متبقية . توضع حدود للشوائب المعروفة إضافة إلى حد معين لكل شائبة غير معروفة (مثلاً %0.1) مع وضع حد عام لمجمل الملوثات

#### أ- اختبارات نقاوة نوعية (Specific Purity Tests)

• اختبارات كيفية أو كمية تعتمد مبادئ كيميائية أو فيزيائية أو فيزيوكيميائية

(طرائق الاستشراب)

• التأكد من خلو المادة الدوائية أو الشكل الصيدلاني من أنواع مختلفة من الشوائب

أو أن هذه الشوائب موجودة لكن لا تتجاوز حداً معين (Impurities)

#### ب- اختبارات حدية (Limit Tests)

• اختبارات كمية (Quantitative Tests) أو نصف كمية

لآثار من الشوائب، اللاعضوية غالباً، والمرجح وجودها في المادة الدوائية لسبب ما

• تعتمد الاختبارات عادة على إجراء مقارنة كمية للشائبة مع حد معين منها

#### ج- اختبارات نقاوة عامة (General Purity Tests)

• اختبارات كيفية أو كمية تعتمد مبادئ كيميائية أو فيزيائية أو فيزيوكيميائية

• التأكد من مطابقة المادة الدوائية بشكل خاص لمعايير جودة محددة أو التأكد من

عدم تجاوز بعض الشوائب العامة المؤكد وجودها في المادة لحد معين

## اختبارات الشوائب:

ثلاثة مستويات لاختبارات الشوائب :

أ) تحديد عام للنقاوة بالطرائق الاستثنائية المرتبط بإجراء مقايسة لا نوعية  
Non-Specific Assay للشوائب

ب) مقايسة حساسة Sensitive Assay للشوائب بالطرائق الاستثنائية  
Chromatographic Methods

ج) اختبارات نوعية Specific Tests واختبارات حدية Limit Tests للشوائب  
المعروفة Known Impurities بالمقارنة مع شواهد معيارية مرجعية  
Reference Standards من هذه الشوائب

الشائبة : أي مركب في مادة دوائية ( عدا الماء) له بنية كيميائية  
مغايرة للمادة الدوائية الأصلية

مرتسم الشوائب Impurity Profile:

وصف لجميع الشوائب الظاهرة في وجبة عادية من مادة دوائية محضرة بعمليات

تحضير معروفة المراحل، الوصف يتضمن كثنفاً للشوائب مع إظهار بعض الملامح  
التحليلية الكمية لها، ومراقبة مجال كل شائبة ضمن حدود قبول لكل صنف من أصناف هذه  
الشوائب

• في الأشكال الصيدلانية يدخل مفهوم اختبار النقاوة أو كشف الشوائب في مفهوم اختبارات  
الثبات.

أهم الشوائب المصادفة في المواد الدوائية والمستحضرات الصيدلانية

• مواد تنجم عن التلوث أو بقصد الغش

• ليس لها علاقة بعملية تخليق المادة الدوائية أو تحضيرها

• ليس لها اختبارات واضحة

كالإيفدرين في نبات عرق الذهب، مبيد حشري ما في محلول فموي مسكن للألم

## Toxic Impurities

- ذات فعالية بيولوجية غير مرغوبة
- تتطلب اختبارات استعراف خاصة بها
- تتطلب طرائق مقايسة نوعية
- تتطلب عادة المقارنة مع شواهد معيارية من الشوائب نفسها
- تنشأ هذه الشوائب عادة من عملية التخليق أو التحضير أو من تخرب

## الأدوية Degradation

- يلزم المصنّع بالإعلام عن هذه الشوائب بشكل واضح باعتبارها تملك خاصية سمية

## Concomitant Components

- مميزة للعديد من المواد الدوائية الأولية
- لا تعد هذه المركبات شوائب بالمعنى الدستوري
- الدساتير تضع Tolerance Limits لوجود هذه المركبات أمثلة
- المصاوغات الهندسية Geometric Isomers والبصرية
- Racemic mixtures أو المزائج الرسيمية Optical Isomers، مثل المضادات الحيوية المزيجة

## Ordinary Impurities

- حميدة
- فعاليتها الحيوية متعلقة بكميتها الموجودة
- مصدرها عمليات التخليق والتحضير، منتوجات تخرب
- حدودها بحسب الجرعات
- يجري تقدير كمية الشوائب المألوفة بطرائق تحليلية تحسب نسبتها دون الدخول في موضوع مقارنتها بالمواد المعيارية
- يجري وضع حدودها بحسب الجرعات التي قد يتناولها المستهلك
- يجري اختيار نسبة ( 2 % ) كحد عام أعلى للشوائب المألوفة

## Related Substances

- مركبات قريبة بنيوياً من المادة الدوائية الأصلية
- قد تكون منتج تخرب معروفاً أو غير معروف أو شوائب تظهر أثناء عملية التصنيع أو التخزين

## Process Contaminants

- مواد معروفة أو غير معروفة (عدا المواد المشابهة والماء)
- تتضمن الكواشف، المواد اللاعضوية (المعادن الثقيلة، كلوريد، سلفات..)
- أو مواد أولية أو مذيبيات
- يمكن لمثل هذه المواد أن تظهر أثناء عملية التحضير أو التخليق أو أثناء بعض المعالجات اللاحقة للمادة

## الاختبارات الحدية Limit Test

اختبارات كمية أو نصف كمية Half-Quantitative أو Quantitative أو Qualitative

- هدفها كشف وتحديد بعض الشوائب المحتمل وجودها في المادة أو الشكل الصيدلاني كمادة لاعضوية أو مادة يصعب عادة التخلص منها وتتم من خلال
- إجراء تفاعل نوعي انتقائي للكاشف مع آثار الشائبة

## Anions أو Cations متوافرة بتركيز "ppm" Part Per Million

- يكفي معرفة أن تركيز هذه الشائبة لم يتجاوز حداً معيناً تنص عليه الأفرودة (تحضير محاليل مقارنة تحوي الحد الأقصى للشائبة)

## BP (Sulphated Ash)

### USP (Residue on Ignition)

- تعبير عن الآثار اللاعضوية في المواد العضوية بدرجة حرارة Furnace • وضع كمية محددة من المادة في المرمدة 25م<sup>0</sup> تصل إلى 800
- يضاف حمض السلفوريك لتشكيل أملاح سلفات ثابتة سهلة الوزن
- قد يتغير تركيب البقية الناتجة من الترميد نظراً لارتفاع الحرارة والتطاير
- Persulphate قد تتشكل في بعض الأحيان أملاح برسلفات فيضاف كربونات الأمونيوم لتخريبها

## بعض الطرائق الفيزيائية الدستورية

### Determination of Physical Constants (Quality Tests)

#### 1. تعيين الكثافة :

يستخدم pycnometer

- حساب كتلة السائل المفحوص من خلال حجم محدد يشغله هذا السائل
- يجري اختبار وزن الميلىتر الواحد لسائل بوحدة الغرام وبدرجة حرارة المختبر ( 20 م )
- مقياس الكثافة (الغلظ) بعد أن يجري التأكد من سعته (Pycnometer) بوزن كمية الماء المقطر اللازمة لملئه بوحدة الغرام وبدرجة الحرارة نفسها
- تعطي دساتير الأدوية معامل تصحيح بحسب درجة الحرارة في المختبر
- يوزن المقياس فارغاً ثم يعبأ بالسائل المفحوص ثم يعاد وزنه
- يقسم الحجم الاسمي للمقياس على الوزن المقاس فنحصل على قيمة الكثافة

#### 2. اللزوجة

معامل الاحتكاك الداخلي لسائل أو محلول، أي ممانعة الأنبوب لمرور السائل اللزج، أو حاصل قسمة توتر الاحتكاك حاصل أو الدفع على واحدة المساحة، أو الإعاقة التي تحصل نتيجة مرور سائل لزج بأنبوب زجاجي حساب سرعة تدفق سائل ضمن أنبوب شعري

أ- مقياس أوستفالد Ostwald

ب- مقياس هوبلر Hoppler

#### 3. Refractive index

قرينة مهمة تستخدم للمعايرة أحياناً -

جب زاوية الورود/ جب زاوية الانكسار (جب = Sin)

تقاس بمقياس - Abbe refractometer أو الانكسار الغاطس

يتعلق الانكسار بدرجة الحرارة ولذا يجري الفحص بالدرجة 20 م -

أمثلة - : Clofibrate بين 1.500 – 1.505

Glycerine بين 1.470 – 1.474

- تغير قيمة قرينة انكسار مركب معين يدل على وجود شوائب

#### 4. تعيين التدوير البصري

التدوير البصري النوعي لمادة سائلة هو زاوية التدوير المقاسة للضوء المستقطب المار خلال طبقة بثخانة 1 دسم، مفسومة على الكثافة النسبية المقيسة بدرجة الحرارة التي قيس فيها التدوير.

#### 5. درجة الانجماد

حرارة التصلب

الانجماد: درجة الحرارة التي تنتقل فيها المادة من الحالة السائلة إلى الحالة الصلبة، في بعض الأحيان لا يكون للمادة درجة انجماد وضعية بل يكون لها مجال انجماد

O-Cresol not below 30.5

التصلب: تحول الجسم الصلب المصهور إلى حالة الصلابة من جديد

تسجل عادة درجة الحرارة العظمى التي بلغها زيتق الميزان أثناء صعوده ويثبت عندها بعد هبوطه مبدئياً تستخدم مزائج تبريد مختلفة: جليد، ملح الطعام، كلور النشادر، نترات البوتاسيوم، فحمات الصوديوم

#### 6. Melting Point

• تحول المادة من حالة الصلابة إلى حالة السيولة بتأثير الحرارة الطرق المستخدمة:

-الطريقة الشعرية / الأنبوب الشعري

-درجة الانصهار الفورية/ صفيحة كوفلر ...المجهر الانصهاري

- Eutectic Mixtures : درجة انصهار المزائج الأصبهرية

مزج المادة المفحوصة مع مادة عيارية معروفة درجة الانصهار

تنخفض درجة حرارة الانصهار بمجال محدد

#### 7. تعيين نقطة التقطر

طريقة من طرائق تعيين نقطة الانصهار

• تجري على المواد الدسمة والمشابهة لها

• هي درجة الحرارة التي تنفصل معها أول قطرة من المادة المنصهرة عن أداة

الاختبار المستعملة ضمن شروط محددة

• Ubbelohde يستعمل لإجراء الاختبار ميزان حرارة خاص يدعى مقياس

تتراوح تدرجاته بين ( 0 و 110 م) مربوط بوعاء لاستقبال العينة من المادة الدسمة

• يوضع المجموع في أنبوب زجاجي خاص، ثم يغطس المجموع في وعاء

زجاجي يحوي على سائل (غالباً ماء)

• يسخن السائل في الوعاء حتى ( 10 ) درجات أقل من نقطة انفصال القطرة

المتوقعة، ثم ترفع درجة الحرارة تدريجاً حتى حدوث الانفصال للقطرة الأولى



من المادة الدسمة.

### 8. نقطة الغليان أو التقطير

distilling range مجال التقطير

-غليان السوائل 760 ملم زئبقي

-رفع الحرارة ، رفع الضغط البخاري ، غليان

-نقطة غليان ثابتة نوعية تدل على الذاتية وتحدد نقاوة السائل

-مجال التقطير: المجال بين درجتي حرارة يتم خلالهما تقطير حجم محدد من السائل حسب المعطى دستوريا

### 9. pH

تفيد في تحديد ذاتية ونقاوة المواد ومحاليلها

$$pH = -\log [H^+]$$

مشعر مهم في المعايير الحجمية المختلفة

:طرائق الفحص -

اللونية: تتم المقارنة مع ألوان شاهدة باستخدام أوراق المشعرات -

المحاليل المقارنة: لمعرفة حدود ال - pH للمادة المفحوصة

محلول كبريتات Zn 5% pH = 4.4 – 5.6

نحضر محلول pH= 4.4 ومحلول pH= 5.6 ومحلول المادة المفحوصة

يضاف لكل أنبوب قطرتان من المشعر ويراقب التلون

جهاز pH

يضببط الجهاز على محاليل عيارية pH = 4 – 7 – 11

ثم يقاس pH المحلول المفحوص

(قيم عشرية لpH)

الفصل السابع  
طرائق الفصل  
د. روعه عكاشه

## طرائق الفصل

### مقدمة

• الأشكال الصيدلانية و المنتجات نصف المصنعة هي مزائج لمواد دوائية فعالة مع مواد

مساعدة

• الشرط الأساس لإجراء عملية فصل المزائج هو الاختلاف في الصفات الكيميائية والفيزيائية والفيزيوكيميائية للمواد المكونة للمزيج

• عملية الفصل تتطلب عادة عملية تنقية purification لاحقة

• قد تجري مقايسة وتحليل المواد الدوائية ضمن الأشكال الصيدلانية مباشرة دون اللجوء إلى عمليات فصل معقدة

• في بعض الأحيان يتطلب التحليل والمقايسة عملية فصل بسيطة للمواد الفعالة من الشكل الصيدلاني

• في معظم الأحيان لا بد من عمليات فصل معقدة نسبياً

## طرائق الفصل الأساسية

### • الترشيح Filtration

فصل صلب عن سائل

### • التنفيل Centrifuging

فصل صلب عن سائل، سائل عن سائل مختلفي الكثافة

### • التقطير Distillation

فصل سائل - سائل

-بالضغط الجوي العادي/ فرق واسع في درجات الغليان/

تقطير الماء، تنقية المحلات...

-بالخلاء: خفض الضغط يخفض درجة حرارة الحرارة

محاليل مواد تتخرب بدرجة الحرارة العالية

- بالجرف ببخار الماء:

جزء المادة الموجودة بحالة بخارية ينجرف مع بخار الماء بدرجة الحرارة التي يتساوى فيها

مجموع ضغطي بخار المادة وبخار الماء المتساويان بالضغط الجوي العادي

-الشرط الأساسي ألا تكون المادة المراد جرفها ذوابة بالماء.

### • البلورة Crystallization

### • التصعيد Sublimation

تستخدم عادة لعمليات التنقية

أو لتحضير المواد العيارية

### • الاستخلاص Extraction

صلب سائل/ ظاهرة الانحلال/ أو الذوبانية Solubility

استخلاص انتقائي لمادة أو عدة مواد من مزيجها بمذيب ملائم

سائل سائل/ ظاهرة التوزع/ Partition

استخلاص انتقائي لمادة أو عدة مواد ذائبة في سائل بواسطة

سائل آخر تذوب فيه المادة بشكل أكبر ولا يمتزج بالسائل الأصلي.

-أنواع السوائل الاستخلاصية

■ حموض، أسس

تلعب قدرة المذيب الكيميائية دوراً في عملية الذوبانية (التشرد) تطبيقاتها في العمليات التحضيرية قبل الاستخلاص النهائي.

■ الأغوال: ميتانول، إيتانول، إيزوبروبانول

-ذات استعمالات شائعة وبشكل خاص الميتانول والإيتانول

-مذيبات عامة مزوجة مع السوائل القطبية واللاقطبية

-يستفاد منها في الاستخلاص صلب سائل حيث إن أكثر المواد الدوائية تذوب فيها في حين لا تذوب فيها المواد المساعدة كالسكاكر والبروتينات..

-من مشاكلها حدوث الاستحلاب مع بعض المواد المساعدة المعيقة للاستخلاص (العقاقير النباتية).

■ الاستخلاص بالمذيبات العضوية: الإيتر و الكلوروفورم

-من أكثر عمليات الاستخلاص شيوعاً في دساتير الأدوية

-قدرة الذوبان بشكل عام لها علاقة بالشكل اللامتشرد بينما أكثر الأشكال المنتشرة للأدوية

تتحل بالمذيبات القطبية

-هناك علاقة لل pH بعملية الاستخلاص.

**علاقة نرنست Nernst**

عندما تتوزع مادة واحدة بين مذيبين لا يمتزجان ببعضهما وتتواجد فيهما بصيغة كيميائية واحدة

فإن: التوزع يخضع (عند ثبات درجة الحرارة والضغط)

لقانون التوزع.

$$K_A = \frac{C_{A, OP}}{C_{A, UP}}$$

مميزات السوائل الاستخلاصية الجيدة

1-امتزاج ضعيف بين الطورين

- 2- اختلاف واضح في كثافة الطورين
- 3- عدم تشكل استحلاب بين الطورين
- 4- معامل فصل كبير للمادة المراد استخلاصها
- 5- لا تفاعل يذكر مع المواد المراد استخلاصها
- 6- إمكانية إعادة الحصول على المادة المستخلصة من السائل الاستخلاصي أو إمكانية تحليلها كيميائياً أو كمياً.

#### المواد المجففة المستخدمة

- يجب أن تكون غير فعالة كيميائياً، غير ذوابة، كمية قليلة منها، قابلية التنشيط، فصلها سهل، رخيصة
- كلوريد الكالسيوم، سلفات المغنزيوم اللامائية، سلفات الصوديوم اللامائية، سلفات الكالسيوم اللامائية، خامس أكسيد الفوسفور، أكسيد الألمنيوم، السيليكاجيل، معدن الصوديوم (تجفيف الميثانول)، حمض السلفوريك الكثيف (تجفيف البروم)، بلا ماءات القلويات..

# الكروماتوغرافيا Chromatography

• أنواع الكروماتوغرافيا حسب تقنيات تحليلها:

1-كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة

Thin Layer Chromatography

2-الكروماتوغرافيا الغازية

Gas Chromatography

3-الكروماتوغرافيا السائلة

Liquid Chromatography

## التصنيف المعتمد على ظواهر وآليات الفصل:

تعتمد عملية الفصل على ظاهرة أو مجموعة من الظواهر التي تتحقق من خلالها عملية الفصل وهي كما يلي:

### أ- كروماتوغرافيا الامتزاز أو الادمصاص Absorption

إن الآلية المعتمدة في عملية الفصل هي الامتزاز حيث إن مصدر الاحتفاظ بالعينة هو الارتباطات بين مجموعات وظيفية معينة في العينة مع المواقع الفعالة على السطح

### ب- التوزيع أو التجزئة

إن آلية الذوبانية في الطور الساكن السائل تتوافق مع ما يدعى بالكروماتوغرافيا التوزيعية السائلة – السائلة يعتمد الفصل بالتوزيع اختلاف ذوبانية العينة في الطورين المتحرك والساكن (السائل المشرب على مادة حاملة مسامية، تكون في معظم الحالات هي السيليس الذي لا يلعب سوى دورًا حاميًا للطور الساكن السائل هذا الطور الساكن يمكن أن يكون منتشرًا أو مرتبطًا كيميائيًا على سطح السيليس.

### ج- التبادل الشاردي Ion Exchange

• تعتمد الآلية في هذا النوع من الكروماتوغرافيا على التبادل الشاردي الذي يتحقق على طور ساكن يتميز بخواص نوعية إذ يتضمن مبادلات شاردية وهي عبارة عن مجموعات وظيفية ثابتة على الطور الساكن متشردة أو قابلة للتشرد

• إن تثبيت العينة على المواقع المتشردة (الفعالة) من الطور الساكن توافق ما يدعى بـ كروماتوغرافيا التبادل الشاردي.

#### د- كروماتوغرافيا تبادل المرتبطات Legend Exchange :

يحتوي الحامل في هذه الحالة على مجموعة من المواقع القادرة على تشكيل معقدات مع المركبات المراد فصلها وذلك بتشكيل روابط تساندية.

#### هـ - كروماتوغرافيا الإلفة Affinity

تعني هذه الآلية بشكل خاص بالكيمياء الحيوية والتي تكون فيها العينة مؤلفة من جزيئات كبيرة يتم الفصل في هذه الآلية على مرحلتين:

-التثبيت النوعي للمركب المراد فصله في العمود

-تغيير شروط وتركيب الطور المتحرك وذلك بهدف إخراج المركب المثبت ونزعه من العمود.

#### و- الفصل بالاستبعاد Exclusion

• يكون الطور الساكن عبارة عن جسم صلب مسامي يمتاز بأقطار مسامية قريبة من أبعاد الجزيئات المراد فصلها. الجزيئات ذات الأبعاد الكبيرة لا تستطيع الدخول خلال مسامات الطور الساكن وتكون مستبعدة منه لذا تخرج أولاً، وبالمقابل فالجزيئات ذات الأبعاد الصغيرة تستطيع الدخول عبر معظم المسامات فتحفظ في العمود لمدة أطول وتخرج متأخرة.

• الفصل في هذه الطريقة يتم عن طريق الفرق ما بين ضخامة جزيئات العينة.



## كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة Thin Layer Chromatography(TLC)

• تقانة يستخدم فيها طبقة رقيقة نسبياً من مادة جافة فائقة النعومة تفرش على طبقة أو صفيحة

زجاجية أو بلاستيكية أو معدنية تقوم الطبقة بالفعل الماز (Adsorbant) أو التجزئة يحصل الفصل نتيجة لفعل الامتزاز أو بمشاركة الفعلين معاً بحسب نموذج المادة المازة وطريقة تحضيرها والمذيبات المستخدمة

• تهاجر المواد المراد اختبارها أو تقطع مسافة على طبقة الطور الثابت يتحرك طور متحرك على الطور الثابت بالفعل الشعري البعد الذي تقطعه المادة هو محصلة للألفة النسبية الطورين الثابت والمتحرك.  
الطريقة:

- 1-تحضير الأحواض
- 2-طلاء الصفائح
- 3-وضع العينات
- 4-الترحيل
- 5-التظهير بكواشف خاصة (أزرق الموليبدوم، اليود...)

### التطبيقات

- كشف الشوائب
- طريقة لتعيين هوية العديد من المواد الدوائية
- اختبار مصدوقية التنظيف (Cleaning Validation).
- مقايسة مركبات من خلال معامل الاحتباس ("Rf" Retention Factor)
- تطبيق عدة عينات دفعة واحدة ما يسرع من عملية التحليل
- إمكانية الأتمتة
- رخيصة الثمن نسبياً.

## المساوي

- بالرغم Theoretical Plates - عدد السطوح أو الصفائح النظرية يمكن أن توفر عدد سطوح نظرية يشبه ما هو متاح HPTLC من أن القصيرة HPLC في أعمدة
- حساسية محدودة نوعاً ما
- ليست مناسبة للمركبات الطيارة
- تتطلب مهارة خاصة بالمحلل.

## الكروماتوغرافيا الورقية

### Paper Chromatography(PC)

- توزع المادة المراد فصلها بين معقد سللوز – ماء ومذيب عديم الامتزاج أو ضعيف الامتزاج مع الماء
- الماء طور ثابت في معظم الحالات
- طور متحرك المذيبات العضوية المختلفة
- الورق سللوز القطن دون إضافات وبثخانة محددة واتجاه موحد للألياف
- Descending الطريق النازل Ascending تقانات الفصل الطريق الصاعد والطريق الأفقي الدائري

## الاستشراب الغازي

### Gas Chromatography "GC"

- يتدفق طور متحرك غازي بضغط ما خلال أنبوب أو عمود مسخن ملبس داخلياً بطور ثابت سائل أو محشو بطور ثابت على شكل سائل (Coated) ملبس على حامل صلب
- تحقن المادة المراد تحليلها في العمود المسخن من خلال قناة حقن مسخنة أيضاً تقوم بتبخير المادة
- يتكثف بخار المادة عند رأس العمود ذي الحرارة الأقل نسبياً تبقى ثابتة أو تبرمج لتتغير تدريجياً حرارة الفرن

• يحصل في العمود انفصال للمزائج تبعاً لطول الزمن المستغرق لبقاء كل مادة في  
الطور الثابت

(Detectors) يراقب خروج المواد من العمود من خلال استخدام مكاشف مختلفة

### الجهاز

(Recording Device) (Detector) مصدر غازي، قناة حقن، عمود

• غاز الهليوم أو النتروجين أو الهيدروجين بحسب نوع العمود ونوع المكشاف  
المستخدم

• يحقن المزيج في قناة الحقن المسخن لدرجة حرارة التبخر، بينما يكون الغاز

-الخامل مستعداً لحمل بخار المادة إلى العمود الموجود ضمن (Temperature  
(Programmable Column Oven

مواصفاته ضمن العمود مما يؤمن فصلاً مناسباً للمركبات التي لها ضغوط  
بخارية متباينة

• يعتمد انتقاء المكشاف على طبيعة المركب المراد تحليله، الذي يجب أن يكون أيضاً  
مسخناً لمنع تكاثف المركبات المشطوبة ضمنه

يجري تسجيل Detector Output بالعلاقة مع الزمن مما يؤدي إلى كروماتوغرام  
مؤلف من سلسلة peaks على محور الزمن

في الحسابات الكمية للمادة (Peak Height) أو (Peak Area) تستخدم  
المفصولة

معلم مهم لاستعراف المركبات (Retention Time)

• واحدة سرعة انسياب الغاز مل/د

### التطبيقات

- دراسة خصائص المواد الدوائية ولا سيما كشف الشوائب الناتجة عن تخليقها

(Limit Tests)

(Residual Solvents) لبقايا المذيبات

-مقايضة بعض المواد الدوائية ضمن مستحضراتها الصيدلانية ولا سيما مقايضة  
واستعراف الأدوية غير الحاوية على عصابات لون

- دراسة خصائص بعض المواد الأولية المستخدمة في تخليق المواد  
الدوائية

- طريقة مناسبة جداً لدراسة خصائص الزيوت العطرية

-مقايسة الأدوية ومستقلباتها في السوائل البيولوجية.

### المزايا

- مضبوطة ودقة في المقايسات الكمية تشابه كثيراً طريقة (HPLC)
- إذا استخدمت فيها الأعمدة الشعرية (HPLC). قدرة فصل عالية وأعلى من
- لا يوجد تعدد في الأطوار المتحركة وليس له مخلفات

### المساوئ

- لا تستخدم إلا للمواد الثابتة حرارياً والمتبخرة أو المتطايرة
- لتحويلها لشكل (Derivation) اذا كانت المادة غير ذلك فتنطلب اشتقاقا

متطاير مما يتطلب مرحلة إضافية في زمن التحليل وربما حصل تداخل

- يلاقي التحليل الكمي صعوبات نظراً للحجوم الصغيرة من العينة المطلوب حقنها
- المحاليل المائية والأملاح لا يمكن حقنها

## الاستشراب السائل رفيع الإنجاز

## (High Performance Liquid Chromatography "HPLC")

يضخ طور متحرك سائل بضغط ما ضمن عمود من الحاوي على جسيمات الطور الثابت بأبعاد (3 - 10مكم )

- تحقن المادة عند رأس العمود من خلال عروة حقن
- يحصل فصل المزيج تبعاً للأزمان النسبية المصروفة للمركبات في الطور الثابت
- يراقب دفق العمود من الطور المتحرك الحامل للمواد المفصولة من خلال استخدام مكاشف مختلفة
- تعتمد آليات الفصل على التوزع أو الامتزاز أو التبادل الأيوني، وذلك تبعاً لنوع الطور الثابت المستخدم
- تعتمد أغلب التحاليل الدوائية على آلية التوزع وتجرى خلال ( 30 ) د على الأكثر

## Evolution Of System Suitability

### • **Parameter Limit**

1. Capacity factor  $k' > 2$
2. Injection precision  $RSD < 1\%$  for  $n > 5$
3. Resolution  $R_s > 2$
4. Tailing factor  $T < 2$
5. Theoretical plate  $N > 2000$

## **Method Validation**

### **Analytical Performance Characteristics**

#### Selectivity or Specificity

يعبر عنها بمقدار الانحراف المقاس لنتائج معايرة مجموعة من العينات أضيف إليها (شوائب، نواتج تخرب، مركبات كيميائية مشابهة، سواغات..) عن نتائج معايرة مجموعة من العينات من دون أن يضاف إليها أي شيء (أي إن الانحراف هو الفرق بين نتائج المجموعتين من العينات).

#### Linearity and Range

• الخطية هي إمكانية الحصول على قياسات متناسبة طردياً مع تركيز المادة المراد تحليلها ضمن المجال ( 50 – 150 %) من التركيز المراد العمل به (ويشمل هذا المجال كل العمليات الأساسية: معايرة، فحوص ثبات، دراسة تخرب..)  
• يعبر عن الخطية بيانياً بالانحرافات حول خط الارتداد

#### **Regression Line**

#### Accuracy and Recovery

هي مدى • Accuracy (also termed trueness) الصحة  
اقتراب النتائج من القيم الحقيقية (reference material)  
• يعبر عن الصحة بالاسترداد النسبي، لإضافة كميات محددة للمادة المراد تحليلها

method Measure of the exactness of the analytical

### Precision

• تطابق نتائج القياس عند التكرار على عينات مقطوعة من عينة متجانسة

• يعبر عن الدقة بالانحراف المعياري النسبي

Relative Standard Deviation (RSD %)

### Detection Limit

• أصغر تركيز يمكن كشفه وتحديد به بأكثر الأجهزة حساسية وبحدود ثقة 95 %

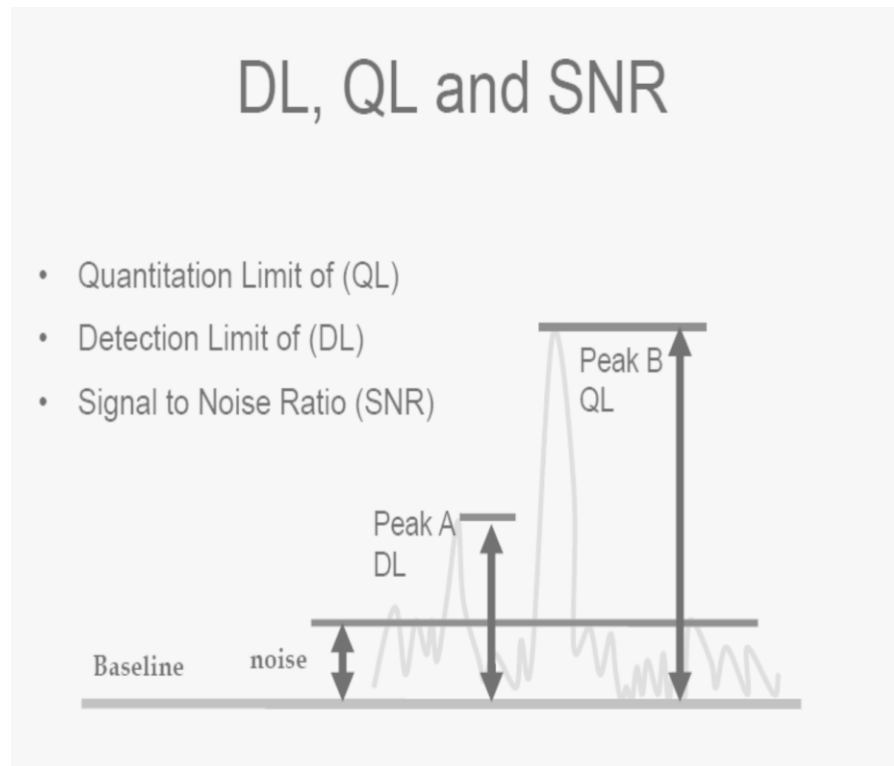
• لا تجري معايرة صحيحة باستخدام هذا التركيز.

### Quantitation Limit

• أصغر تركيز يمكن معايرته كمياً بحدود ثقة ( 95% ) يجرى على نحو خاص على المواد

الدوائية في عينات

الأشكال الصيدلانية ذات التراكيز الصغيرة بدقة وصحة مقبولتين.



## Ruggedness

قدرة الطريقة على تكرار النتائج للعينات نفسها بشروط فحص طبيعية مختلفة

- الطريقة تكون صارمة عندما لا تتأثر النتائج باختلاف المكان والزمان، وعدم التأثر بالمخابر، المحللين، الأجهزة، الكواشف، الزمن، الحرارة.

## Robustness

- عدم تأثر الطريقة بالاختلافات الصغيرة التي توضع على نحو معتمد في أحد معايير الطريقة

الفصل الثامن  
مراقبة التلوث الميكروبيولوجي  
للأشكال الصيدلانية  
د. روعه عكاشه



# مراقبة التلوث الميكروبيولوجي للأشكال الصيدلانية

- ساعدت الانجازات العلمية المختلفة الصناعة الدوائية في كيفية التخلص من المكروبات (باستور وكوخ- الحرارة الرطبة) وخاصة المحاليل الحقنية و أخطار التلوث بها

-جرت حوادث مختلفة في العالم ( مثلاً عام 1966 صدر تقرير عن الجمعية الطبية السويدية بتلوث 50% من المستحضرات الصيدلانية بجراثيم وفطور بعضها أنواع ممرضة)

- ومن هنا جاءت التوصيات المختلفة ل GMPs

## المصادر الرئيسية لتلوث المستحضر

هناك عدة مصادر للتلوث ومن أهمها:

### المواد الأولية:

قد يكون التلوث ناتجاً عن المواد الأولية المستخدمة في التحضير من سوائل وخلاصات وحتى أحياناً الماء المستعمل يمكن أن يكون ملوثاً لذلك يجب التأكد من الفحص الميكروبيولوجي للمواد كافة قبل استخدامها.

### طريقة التحضير

قد يحدث أحياناً أثناء طريقة التحضير استخدام أداة غير عقيمة مما يؤدي المستحضر.

## الهواء

قد يحتوي الهواء الموجود في حجرة التحضير على مكروبات التي سرعان ما تنمو اذا توفر لها الوسط الملائم من رطوبة وحرارة.

## مواد التعبئة والتغليف

عند استخدام أي عبوة يجب اجراء اختبار العقامة على عينات مختلفة من العبوات الفارغة ، كما يجب التأكد من خلو جميع الأدوات التي تمس المستحضر من التلوث الميكروبيولوجي.

## العاملون

يعتبر العامل في قسم التحضير والانتاج مصدراً للتلوث ان لم يرتدي القفازات والكمامة والقبعة ، كما أن النظافة الشخصية والرقابة الصحية على العمال بشكل دوري ضرورية للتأكد من عدم وجود بعض الأمراض التنفسية التي قد تؤدي إلى تلوث المنتج.

---

## المخاطر الناجمة عن تلوث الأشكال الصيدلانية ميكروبيولوجياً

-المريض: التهابات مختلفة، حالات تحسسية

-الشكل الصيدلاني: تخرّب: كيميائي، فيزيائي

- الشركة: فقدان الثقة

## الاختبارات الميكروبيولوجية للمستحضرات الصيدلانية

### Microbiological Tests for Pharmaceutical Preparations

لم تتوحد بعد الاتفاقيات بشأن العدد الميكروبيولوجي المسموح به في كل مستحضر صيدلاني، حيث يجري تحديد هذه الحدود بحسب طبيعة المستحضر الصيدلاني أو المواد الفعالة وغير الفعالة وبحسب مكان تطبيقه والأخطار المتوقعة من استخدامه ملوثاً. إن أعلى حد من النقاوة الميكروبيولوجية هو العقم (Sterility) أي خلو المستحضر من أي شكل من أشكال الميكروبات بتطبيق شروط اختبار العقم. أما الحدود المسموح بها في المستحضرات الصيدلانية غير المطلوب أن تكون عقيمة والمواد الأولية الداخلة في تركيبها فهي تشمل تعداداً إجماليّاً للميكروبات الهوائية (Total Aerobic Microbial Count)، وتعداداً إجماليّاً للخمائر والعفّنات (Total Combined Molds and Yeast Count)، إضافة إلى خلوها من نوع أو أكثر من الجراثيم التالية:

- الإشيريكيات القولونية (*Escherichia coli*).
- العنقوديات الذهبية (*Staphylococcus Aureus*).
- أنواع السلمونيلة (*Salmonella Species*).
- الزوائف الزنجارية (*Pseudomonas Aeruginosa*).

أما التعداد العام للميكروبات الهوائية أو للخمائر والعفّنات فهو عدد المستعمرات (*Colonies*) النامية على المستنبتات (*Culture Media*) الصلبة في الغرام أو المليلتر من المادة أو المستحضر الصيدلاني. وهنا لا بد من التأكيد على أن عدم ظهور أي مستعمرة (*Colony*) في اختبار التعداد العام لا يعني أن المستحضر الصيدلاني عقيم (*Sterile*) لاختلاف طريقة الزرع.

### التعداد العام للمكروبات الهوائية أو للخمائر والعفونات:

عدد المستعمرات الصلبة في الغرام أو Colonies النامية على المستنبتات Culture Media الميليتر من المادة أو المستحضر الصيدلاني

عدم ظهور أي مستعمرة في اختبار التعداد العام لا يعني أن المستحضر الصيدلاني عقيم لاختلاف طريقة الزرع.

تعتمد الاختبارات الميكروبيولوجية بشكل عام على الزرع باستخدام مستنبتات خاصة، ثم يجري الكشف عن تلوث المستحضرات الصيدلانية وعد المستعمرات بالعين المجردة أو بوسائل بسيطة.

التلوث الميكروبيولوجي يترافق غالباً مع تغير في المستحضر • (pH) أو لون، أو قوام ، الصيدلاني، أو إنتاج روائح ناتجة عن الغازات التي تنتجها المكروبات المسببة للتلوث.

### معايير الفحص الميكروبيولوجي للمستحضرات:

لقد صنف دستور الأدوية البريطاني معايير الفحص الميكروبيولوجي للأدوية على النحو التالي:

#### النوع الأول:

ويشمل المستحضرات العقيمة.

#### النوع الثاني :

ويشمل أدوية الجهاز التنفسي والمستحضرات الخاصة بالتطبيق الموضعي والجلدية وعين الحدود المسموحة من جراثيم وفطريات ليس أكثر من (100) مكروب لكل 1 ميليلتر أو 1 غرام من المستحضر.

#### النوع الثالث:

ويشمل الشرابات الفموية وعين الحدود المسموحة من جراثيم وفطريات ليس أكثر من (1000) جرثومة وليس أكثر من (100) من الفطور لكل 1 ميليلتر أو 1 غرام من المستحضر.

#### النوع الرابع:

ويشمل المستحضرات العشبية المائية (الماء المغلي قبل الاستعمال) وعين الحدود المسموحة من جراثيم وفطريات ليس أكثر من (10<sup>7</sup>) جرثومة وليس أكثر من (10<sup>5</sup>) من الفطور لكل 1 ميليلتر أو 1 غرام من المستحضر.

## •طرائق الفحص:

1الزرع المباشر: عدد العينات قليل، حجم العبوة صغير

2 الترشيح: مراشح نترات السللوز ( 0.4 - 0.2مكم ) عدد العينات كثير – حجم العبوة كبير

### 1-الزرع المباشر direct transfer method

الأوساط:

Fluid Thioglycolate (FTG) Medium

7أيام – 32.5 م (وسط هوائي)

• Alternative Thioglycollate Medium

7أيام – 32.5 م (حضن لاهوائي)

### 2-طريقة الترشيح العشائي

Membrane Filtration Method

• تقسم المرشحة إلى قسمين

• يزرع كل قسم على أحد المستنبتات المذكورة

• بعد الحضن يجب أن تبقى هذه المستنبتات خالية من أي عكر أو تلوث، وهذا دليل على أن

المستحضر المختبر عقيم

الشروط:

• إجراء الزرع في Laminar Flow

• استخدام الأدوات المعقمة، اللباس العقيم

• إجراء الفحوص الشاهدة

• التقيد بدرجة الحرارة وفترة الحضن، 14 يوماً عند التعقيم بالأشعة.

ملاحظات

1. تستخدم لإختبار عقامة المستحضرات الحيوية (لقاحات، مصول ) مستنبتات خاصة أو إضافية

2. التأكد من عدم امتلاك المستحضر قدرة صادة أو مواد حافظة وتعطيلها إذا كانت موجودة
1. استخدام الشواهد الجرثومية والفطرية

### اختبار الحد الميكروبي

#### Microbial Limit Test

تذاب أو تُمزج المستحضرات مع دائرة فوسفاتية ( pH = 7 ) أو تُمدد بالماء المقطر العقيم، أو بسائل البيتون العقيم

#### آليات الزرع:

- أ. تقانة الصب بالأطباق Pour Plate Technique
- ب. تقانة الفرش على السطح Spread Plate Technique
- ج. الترشيح Filtration Technique
- د. استخدام الوسط السائل/ قياس العكر
- تقانة العدد الأكثر احتمالاً Most Probable Number Technique
- الأوساط الزرعية العامة:

الجراثيم : Soya – Tryptone Agar (STA) Medium

72 ساعة / 73 م - 48

الفطور : Sabouraud – Dextrose Agar (SDA) Medium

5 أيام / 52 م

#### طرق الفحص

1-الزرع المباشر / التعداد على السطح/

2-غشاء الترشيح

3 -التمديدات المتسلسلة

1. الزرع المباشر

لا يتوقع عدد المستعمرات الجرثومية أكثر مثلاً من 300

لا يتوقع عدد المستعمرات الفطرية مثلاً 100

2. طريقة غشاء الترشيح

مراشح 0.45 ميكرومتر

• نترات السللوز للمحاليل المائية، الزيتية، الغولية الخفيفة

• أسيتات السللوز للمحاليل الغولية القوية

• ترشيح مباشر لحجم معين ويمكن التمديد إذا لزم الأمر حتى حدود 10-100 مستعمرة متوقعة

• غسل كل غشاء مرتين إلى ثلاث بمحلول مناسب مثل ماء عقيم أو

وقاء كلوريد الصوديوم – محلول البيتون 7pH للمحاليل الزيتية =

أو الدسمة

• يمكن استخدام مواد فعالة على السطح مثل بولي سورات 20 أو 8

طريقة التمديدات المتسلسلة

(طريقة الوسط السائل – مقياس العكر)

1-تحديد أعداد ميكروبيولوجية صغيرة

2-خاط السائل المفحوص مع الوسط الزراعي السائل بتمديدات مختلفة

محددة مسبقاً

3-تحضن الأنابيب بالفترة الموصوفة:

لمدة 5 أيام على الأقل – درجة حرارة 30-53

4-يلاحظ رقم الأنبوب الذي يظهر معه النمو الميكروبيولوجي

فحص بعض الأنواع الجرثومية الممرضة

• استخدام أوساط زرع خاصة بكل نوع

• إجراء عمليات التكاثر في اوساط خاصة

• وضع بعض المواد لمنع النمو المتطفل

يجري تحضير الجراثيم على أوساط سائلة عادية مغذية Enrichment

Liquid Culture Medium

• إجراء عمليات تطعيم أوساط مختلفة لزيادة التكاثر للجراثيم النوعية المراد فحصها

• إضافة الوقاءات إلى الأوساط للجم الحموضة الناشئة من العمليات الاستقلابية  
للسكاكر على نحو خاص التي تضاف إلى الأوساط  
• إضافة المشعرات المختلفة التي تتغير ألوانها في الوسط نتيجة تغير الـ pH

#### المقاييس الميكروبيولوجية للمضادات الحيوية:

المبدأ: تأثير المضادات الحيوية في أنواع معينة من الجراثيم كموقف أو مميته  
ظهور فعالية المضاد الحيوي على شكل بقع صد في وسط صلب  
نشوء علاقة شبه خطية بين قطر بقعة الصد واللوغاريتم الأصغري للتركيز (المضاد الحيوي  
المفحوص)

-تناقص أو توقف عكر في وسط سائل.

#### معايرة الفعالية الفيتامينية ميكروبيولوجياً

•المبدأ: لا تنمو الجراثيم نمواً طبيعياً إلا بوجود فيتامينات معينة  
تزرع جراثيم ومعيونة على وسط خاص يبعد عنه الفيتامين المراد فحصه والمهم لنمو هذه  
الجراثيم  
يجري الفحص كما في معايرة المضادات الحيوية:

• Ca. Pantothenate Activity Assay

Vit B12 Activity •



الفصل التاسع

التحليل الكمي

## Quantitative Analysis

مراقبة دوائية

د. روعة عكاشة

## التحليل الكمي

# Quantitative Analysis

يمكن تصنيف الاجراءات التحليلية بإجراءات تتضمن تحديد الخواص الفيزيائية للمادة ،  
 واجراءات تحليل تعرف بالكيمياء الرطبة Wet Chemical Analysis ، واجراءات التحليل  
 الآلي Instrumental Analysis.

ويهدف التحليل الكمي Quantitative Analysis إلى مقايسة Assay المادة الفعالة سواء  
 بشكلها الصرف أم مقايستها ضمن المستحضر الصيدلاني

طرائق الكيمياء الرطبة

### أ-التحليل الوزني Gravimetric Analysis

بالمقارنة مع التحليل الحجمي فإن التحليل الوزني يتطلب مهارة فائقة ودقة في العمل، إنما زمن  
 إجرائه طويل نسبياً، الأمر الذي يحد قليلاً من شيوع استخدامه في دساتير الأدوية. مع ذلك لا  
 يزال التحليل الوزني مطبقاً في مقايسة العديد من المواد الدوائية

### ب- طرائق المعايرة الحجمية Titrimetric Volumetric Methods

تتفاعل المادة المراد معايرتها، أو ما يسمى الحليقة Analyte ، كيميائياً مع محلول معياري  
 Standard Solution لكاشف Reagent معروف التركيز. ومن خلال مصروف  
 المحلول المعياري، الذي تتفاعل مادته بشكل كامل مع المادة الموجودة في العينة، يمكن تعيين  
 نقاوة أو تركيز العينة.

تطبق المعايرة الحجمية في دساتير الأدوية لمقايسة المواد الدوائية والسواغات والمواد الفعالة  
 في المستحضرات الصيدلانية التي لا تمتلك عصابة لون شديدة Strong Chromophore ،  
 كما أن دساتير الأدوية تستخدم بعض المعايرات الخاصة، كما في معايرة (Karl-Fischer) ،  
 لتقدير محتوى الماء

تتميز طرائق المعايرة الحجمية بالدقة Precision والمضبوطية Accuracy، كما أنها  
 طرائق متينة Robust ويمكن أتمتها Automation كذلك فإنها طرائق تحليلية غير مكلفة،  
 على اعتبار أنها لا تحتاج إلا إلى تجهيزات بسيطة. أما مساوئها فتتخصر بضعف انتقائيتها  
 Selectivity، كما أنها تتطلب مهارة خاصة من المحلل، وكذلك كمية عينة كبيرة نسبياً.  
 إضافة إلى ذلك يجب على المحاليل المعايرة أن تتفاعل مع المادة المراد تحليلها بشكل تام  
 وسريع.

بعض المعايرات الخاصة:

### 1. معايرات مقياس المعقدات Compleximetric Titrations

تستخدم مثل هذه المعايرات لتقدير أملاح المعادن بمحلول معاير من مركب إيثيلين ثنائي الأمين رباعي حمض الأسيتيك "EDTA" Ethylendiamine Tetracetic Acid، أو ملحه الصودي المعروف بإيديتات ثنائية الصوديوم Edetate Disodium

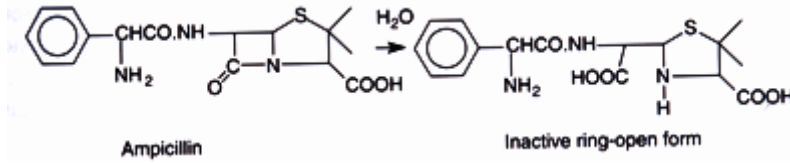
### 2. معايرات تحرير اليود Iodine Displacement Titrations

يمكن بهذه الطريقة معايرة الفينولات Phenols، حيث يتولد البروم الحر Bromine من تفاعل بروميد البوتاسيوم Potassium Bromide مع حجم محدد من محلول معياري من برومات البوتاسيوم Potassium Bromate

### 3. المواد الممتصة لليود في البنسلين

#### Iodine-Absorbing Substances in Penicillin

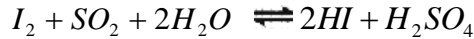
أهم مشكلة في البنسلينات هي ثباتها تجاه عوامل الحلمة، التي تتناول حلقة اللاكتام Lactam.



البنسلينات التي تكون فيها حلقة اللاكتام مفتوحة هي مركبات غير فعالة كمضاد حيوي، على اعتبار أن حلقة اللاكتام هي الفعالة في قتل العضويات الدقيقة. عندما تفتح حلقة اللاكتام يمكنها أن تتفاعل مع اليود الحر.

### 4. معايرة كارل فيشر Karl Fisher Titration

المبدأ: يتفاعل اليود مع ثنائي أكسيد الكبريت بوجود الماء كما في التفاعل التالي:



يضاف الميثانول كمذيب، والبيريدين لقيط البروتونات الناجمة عن التفاعل، مما يؤدي لسير التفاعل باتجاه واحد

#### الطرائق الأدواتية في التحليل الدوائي

#### Instrumental Methods in the Drug Analysis

تعتمد أغلب الطرائق الأدواتية في التحليل الدوائي على مبادئ فيزيائية أو فيزيوكيميائية أو كهربائية، وتقسم بشكل رئيس إلى:

• الطرائق الضوئية والطيفية Photometrical and Spectral Methods

• الطرائق الكهركيميائية Electrochemical Methods

• الطرائق الكروماتوغرافية Chromatographic Methods والرحلان الكهربائي الشعري. Capillary Electrophoresis.

تعد طرائق التحليل الأدوات Instrumental Analysis Methods من أكثر طرائق التحليل حساسية

### طرائق التحليل الضوئية والطيفية

تعد هذه الطرائق من أهم طرائق التحليل الدوائي وذلك لصغر كمية المادة المراد تحليلها وللدقة العالية لنتائجها وتكراريتها.

### إصدار الضوء Light Emission

#### 1. مطيافية ضوء الإصدار الذري Atomic Emission Spectrophotometry "AES"

##### ✓ مقياس الضوء اللهبى Flame Photometer

يمكن تحريض ذرات المعادن باللهب مما يؤدي إلى إصدار طيف ضوئي في مجال المرئي وفوق البنفسجي، الذي يمكن من التحليل الكيفي والكمي للمعادن، وبشكل خاص القلوية والقلوية الترابية، وذلك بقياس شدة الضوء الصادر من المعدن المفحوص.

#### 2. مطيافية إصدار الجزيئات Molecular Emission Spectroscopy

يدعى إصدار الضوء بعد امتصاصه بالتألق الضوئي Photoluminescence، بحيث يجب التفريق بين ظاهرتي الفلورة Fluorescence، والفسفرة Phosphorescence، والذي يعود لزمن الظاهرة المستهلك، حيث يبلغ الزمن بين التحريض والإصدار في الفلورة من ( $10^{-8}$  إلى  $10^{-4}$ ) ثا، أما في الفسفرة فإن الإصدار يتأخر عن هذا الزمن حتى ( $10^{-1}$ ) ثا.

### امتصاص الضوء Light Absorption

يمكن للذرات والجزيئات أن تمتص أشعة ذات أطوال موجات تتوافق طاقتها مع فرق الطاقة بين الحالة الأساسية والحالة المهيجة،

#### 1. مطيافية امتصاص الضوء الذري Atomic Absorption Spectrophotometry "AAS"

يمكن للذرات أن تمتص إشعاعات ذات أطوال موجة نفسها التي تصدرها فيما لو حرضت هذه الذرات حرارياً.

#### 2. مطيافية امتصاص الضوء من الجزيئات Molecular Absorption Spectrophotometry

هناك بعض الظواهر الناتجة من تحريض الجزيئات بأشعة معينة مصنفة فيما يلي اعتماداً على تزايد الطاقة المطبقة:

- دوران الجزيئة حول مركز ثقلها.

- تحريض الاهتزازات داخل الجزيئة.
  - رفع الأزواج الإلكترونية الرابطة والخارجية لمستويات طاقة أعلى.
  - فصم الروابط والتشريد.
- وكل ظاهرة مما سبق تحتاج إلى طاقة مختلفة عن غيرها تتزايد بحسب الترتيب المذكور أعلاه.

### ✓ مقياس اللون Colorimeter

يمكن باستخدام هذا المقياس تحديد امتصاص الضوء من قبل المحاليل الملونة

### مقياس الضوء Photometer

يستخدم في مقياس اللون ضوء أبيض، أما في مقياس الضوء فيستخدم مرشحة لتوليد ضوء وحيد اللون. تجري القياسات عادة في المجال المرئي حتى خارج هذا المجال لتصل إلى مجال فوق البنفسجي.

### ✓ مقياس طيف الأشعة تحت الحمراء Infrared Spectrometer

يبدأ مجال تحت الأحمر من طول موجة (800) نم ليصل إلى حدود (1) ملم، إلا أن القسم الأهم في التحليل الدوائي يتراوح بين (2.5 و 15) مكم المسمى بمنطقة تحت الأحمر الوسطى "IR" Middle، بينما يعرف المجال بين (0.8) مكم و(2.5) بمنطقة تحت الأحمر القريبة "IR" Near.

### الطرائق الكهركيميائية

العمليات التي تحدث على الألكترودات أو في المجال الواقع بينهما المغطسة ضمن محلول المادة المراد تحليلها، التي يجب أن تتمتع بصفات كهركيميائية خاصة ( مواد قابلة للتأين جزئياً أو كلياً كالحموض والاسس والاملاح التي تستطيع محاليلها نقل التيار الكهربائي

-دقتها عالية والتحليل التي تجرى من خلالها انتقائية

-احتوت الدساتير الدوائية القديمة عدداً محدوداً جداً منها مثل :

- Potentiometry
- polarography

## الفصل العاشر

اختبار ثباتية المستحضرات الصيدلانية

مراقبة دوائية

ديروعه عكاشة

## اختبارات ثباتية المستحضرات الصيدلانية

# Stability Tests of Pharmaceutical Preparation

الهدف من دراسة الثبات هو تحديد مدة الصلاحية للمستحضر الصيدلاني وتحديد ظروف التخزين التي سوف تدون على البطاقة وذلك بإجراء الدراسة عليه بحيث يمكن أن يسرى ذلك فيما بعد على جميع وجبات المستحضر المحضرة والمعبئة تحت نفس الظروف.

ولذلك تشمل دراسة الثبات على ارشادات تتعلق بدراسة ثبات المستحضرات وعلى توصيات حول ظروف التخزين الملائم وتحديد عمر المستحضر الدوائي المصنع بشكل نهائي.

### - دراسات الثباتية المسرعة Accelerated Stability Study:

وتتعلق بإعداد دراسات لزيادة معدل التحطم الكيميائي و التغيير الفيزيائي للمستحضر عن طريق تطبيق اجهادات في ظروف التخزين، ومن أجل متابعة تفاعلات التحطم عن طريق التحليل بإحدى طرق التحليل الموثوق بدقتها مثل طريقة الكروماتوغرافيا السائلة HPLC، والتكهّن بعمر المستحضر في ظل ظروف التخزين العادية (درجة حرارة دون 25م). ويمكن أن تشمل دراسات الثباتية المسرعة رفع درجة الحرارة، وزيادة الرطوبة، وتركيز الضوء، وخفض درجة الحرارة واستخدام مبدأ التجميد والإسالة بحسب اللزوم.

### - دراسات الوقت الفعلي (Long Term):

وهي تقييم التجارب المتعلقة بالخصائص الفيزيائية والكيميائية والبيولوجية والجرثومية لمستحضر ما خلال عمر المستحضر بحيث يكون تخزين العينات في ظروف التخزين المتوقعة في السوق التي سيباع فيها المستحضر، وبالتالي يمكن استخدام النتائج في تحديد مدة صلاحية المستحضر وظروف التخزين المقترحة.

### - عمر المستحضر (العمر على الرف Shelf life):

وهي الفترة الزمنية التي من المتوقع أن يظل فيها المستحضر بعد تصنيعه محتفظاً بالمواصفات المحددة له، شريطة تخزينه حسب ما هو مبين على اللصاقة.



## - المناطق المناخية:

يقسم العالم إلى أربع مناطق في ضوء الظروف المناخية السنوية السائدة وفيما يلي المناطق المناخية الأربعة المقسم إليها العالم لأغراض اختبارات الثبات:

المنطقة الأولى: معتدلة، Temperate.

المنطقة الثانية: شبه مدارية مع احتمال ارتفاع درجة الرطوبة، Sub-tropical with possible high humidity.

المنطقة الثالثة: حارة/جافة، Hot/dry.

المنطقة الرابعة: حارة/رطبة، Hot/humid.

## الهدف من اختبارات الثبات:

يوضح الجدول التالي الأهداف الرئيسية من اختبارات الثبات.

الجدول (1) الأهداف الرئيسية لاختبارات الثبات

الاستخدام	نوع الاختبار	الهدف
من أجل تطوير المستحضر.	مسرّع	انتقاء تركيبات ونظم للتعبئة تفي بالغرض منها من حيث الثبات.
من أجل تطوير المستحضر وإعداد ملف التسجيل في وزارة الصحة.	مسرّع أو طويل الأمد.	تحديد مدة الصلاحية وظروف التخزين.
إعداد ملف التسجيل.	طويل الأمد.	إثبات مدة الصلاحية المبينة.
توكيد الجودة عموماً بما في ذلك مراقبة الجودة.	مسرّع أو طويل الأمد.	التحقق من عدم ادخال أي تغيير على المستحضر أو عملية الصنع يمكن ان يؤثر في ثبات الدواء تأثيراً ضاراً.

### - مرحلة التطوير:

تجرى اختبارات الثبات المسرعة لمقارنة التركيبات البديلة، أو مواد التعبئة، أو عملية الصنع في التجارب القصيرة الأمد أو كل ذلك.

### - ملف التسجيل:

ينبغي أن تطلب وزارة الصحة من الشركة الصانعة موافقتها بمعلومات حول ثبات المستحضر ونتائج الاختبارات التي أجريت على المستحضر النهائي في العبوة النهائية، حيث تأتي المعلومات المقدمة عادة من كل من دراسات الثبات المسرعة ودراسات الثبات الفعلي (طويل الأمد).

### - فترة ما بعد التسجيل:

تقوم الشركة الصانعة بإجراء دراسات مستمرة حول الثبات الفعلي (طويل الأمد) لإثبات تاريخ انتهاء الصلاحية وظروف التخزين المتوقعة سلفاً.

## - بروتوكول دراسة ثبات المستحضرات:

أ. يتطلب تصميم دراسة ثبات المستحضر الدوائي معرفة خصائص المادة أو المواد الداخلة في تركيبه وخصائص ثباته.

ب. عند تصميم برنامج اختبارات الثبات ينبغي أن يؤخذ في الحسبان السوق الذي سيطرح فيه الدواء والظروف المناخية السائدة في المنطقة التي سيستخدم فيها الدواء.

ونظراً لوجود قلة من البلدان في المنطقة المناخية الأولى، يوصى بأن تطبق شروط المنطقة المناخية الثانية إذا كان يعتزم تسويق المستحضر الدوائي في مناطق ذات مناخ معتدل. كما يوصى أن يؤخذ بالحسبان ، عند إعداد برنامج اختبارات الثبات، الظروف الخاصة بالمنطقة المناخية الرابعة.

ج. من بين ما يتطلبه التسجيل توفير معلومات عن الثبات من الاختبارات المسرعة والفعلية و ذلك لثلاث وجبات من نفس المستحضر، وشكل الجرعة، والعبوة المقترحة لتسويق المستحضر بها.

د. تتطلب دراسات الثبات المستمرة أخذ عينات من وجبات الإنتاج الحالي وفقاً لجدول محدد سلفاً، ويقترح في هذا الصدد الطريقتين التاليتين:

- اختبار وجبة كل سنتين من المستحضرات التي تعتبر ثابتة (وإلا فتختبر وجبة كل سنة).

- اختبار وجبة كل 3-5 سنوات من المستحضرات التي أصبح ثباتها أمراً مفروغاً منه ما لم يطرأ على المستحضر تغيير جوهري كتغيير التركيبة أو طريقة التصنيع.

## اختبارات دراسات الثباتية

تعد دراسات الثباتية ضرورية لتحديد شروط الحفظ المناسبة وتشمل هذه الدراسات:

### اختبارات الثباتية في الوقت الحقيقي (real-time stability tests):

حيث يتم تخزين المنتج في ظروف التخزين الموصى بها من رطوبة ودرجة حرارة، وهذا ما يعرف بشروط التخزين على الرف والتي تتضمن درجة حرارة لا تتجاوز 25 درجة مئوية ورطوبة نسبية لا تتجاوز 60% . أثناء دراسة الوقت الفعلي للثباتية تتم في بداية التصنيع (صفر)، من ثم بعد 3 أشهر، ثم 6 أشهر، ثم 9 أشهر، ثم 12 شهراً، ثم 18 شهراً ، ثم 24 شهراً، و بعد ذلك مرة كل سنة حتى انتهاء صلاحية المستحضر.

### اختبارات الثباتية في الشروط المسرعة (Accelerated Stability Tests):

حيث يتم فيها التعرف على ثباتية المنتج بزمن قصير مقارنة مع الزمن الحقيقي لثباتية المنتج بغية توفير زمن الانتظار الحقيقي لتخرب المنتج وذلك أثناء اجراء البحوث العلمية والتي تتطلب معرفة النتيجة في أقل زمن ممكن ، ويتم ذلك بتخزين المنتج في ظروف اجهاد مرتفعة من درجة حرارة ورطوبة وتعتبر درجة الحرارة هي العامل الأكثر شيوعاً من حيث تأثيرها في المواد الكيميائية والصيدلانية والمنتجات الغذائية . والجدول رقم (2) يوضح بعض الشروط المستخدمة في الثباتية المسرعة.

الجدول (2) يوضح دراسة الثباتية المسرعة

نوع الدراسة	شروط التخزين	الزمن اللازم للدراسة
ثباتية في وقت طويل	درجة حرارة $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ رطوبة نسبية $60\%\pm 5\%$	12 شهراً
ثباتية في وقت متوسط	درجة حرارة $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ رطوبة نسبية $65\%\pm 5\%$	8 شهراً
ثباتية مسرعة	درجة حرارة $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ رطوبة نسبية $75\%\pm 5\%$	6 شهراً

### عمر المستحضر وظروف التخزين المقترحة

يُحدد عمر المستحضر وفقاً لظروف التخزين. وإذا كانت وجبات أحد المستحضرات مختلفة الثبات فإن عمر المستحضر المقترح يُحدد بأقلها ثباتاً، ما لم تكن هناك أسباب أخرى مبررة لها. ويمكن تحديد عمر المستحضر المبدئي لمدة 24 إلى 36 شهراً، شريطة:

- ثبات المادة الفعالة بحيث لا تتحطم بسهولة.
- إجراء دراسات الثبات كما هو موضح مسبقاً، بدون أي تغيير جوهري في ثبات المستحضر.

- توفر معطيات مدعمة تدل على أن المستحضرات المماثلة قد حدد لها عمر مقداره 24 إلى 36 شهراً.

- مواصلة إجراء دراسات الوقت الفعلي من قبل الشركة الصانعة إلى أن تتم تغطية عمر المستحضر المقترح ، وتقديم النتائج إلى وزارة الصحة فور ورودها.

وبعد تقييم الثبات، توضع على عبوة المستحضر ظروف التخزين الملائمة (مثل: تخزين عند درجة الحرارة المعتادة: 15 م - 30 م، أو تخزين عند درجة الحرارة من 2 م إلى 8 م في البراد، أو تخزين في مجمدة بين -5 م إلى -20 م). كما يمكن إضافة إرشادات تحذيرية عامة، مثل يحفظ بعيداً عن الضوء، أو يحفظ في مكان جاف.

### المصادر:

كتاب المراقبة الدوائية، السنة الخامسة، جامعة دمشق، الأستاذ الدكتور محمد عامر المارديني.

كتاب المدخل إلى ضمان جودة الأدوية، الأستاذ الدكتور محمد عامر المارديني