



الجامعة السورية الخاصة

كلية الصيدلة

Faculty of pharmacy

Syrian Private University

المراقبة الدوائية

Pharmaceutical drug control

السنة الخامسة

د. روعة عكاشه

الفصل الأول

معايير الجودة أثناء تطوير الأدوية الجديدة

السنة الخامسة

د. روعة عكاشة

يمر الدواء بمراحل عديدة ابتداء قبل تسويقه وذلك من لحظة التفكير بتطويره حتى وصوله إلى يد المريض حيث تخضع كل مرحلة من مراحل البحث والتطوير لتقدير 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 تسجيده أو الترخيص بتناوله.

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 للأثار الضارة التي قد تصيب الشخص بشكل مباشر أو غير مباشر جراء التناول الرشيد للمنتج.

تحدد سلطات تنظيم شؤون الدواء الوطنية في الدول المتقدمة مراحل الاختبارات المفترض 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 واختباراته 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 المراقبة لعملية تطوير وتطبيق طرائق تحضير هذه المادة وتنص من الاختبارات التالية

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

3. الدراسات الصيدلانية الحيوية Biopharmaceutical Studies

يصل هذا الاختبار بنهايته إلى معرفة حرائق الدواء Pharmacokinetics واستقلابه Metabolism

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

4. دراسات الثباتية Stability Studies

تدرس تدراك الدواء كيميائياً وفزيائياً وبيولوجياً 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.

وتتم هذه الدراسات بأربعة أطوار:

الطور الأول (Phase I): يدرس فيه السمية والأمان، وفترته غالباً بحدود 3-6 أشهر، ويتراوح عدد المتطوعين الذكور الأصحاء تقريرياً 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 إلى عامين وهكذا بعد أن يكون التحمل والحركة الدوائية مقبولة 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 محمل الشوائب في الدواء مقارنة بمحتوى المادة الفعالة.

الطور الثالث (Phase III): فترته طويلة جداً تصل عادة إلى سنوات، يبدأ فيها البحث عن الجرعات والفعالية والتدخلات 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، وسوف 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 (أفرودات) Monographs وإجراءات Procedures ل القيام بالاختبارات Tests و المقاييس Assays العامة و هناك قسم في هذا الدستور يحتوي على الكواشف Reagents والمحاليل Solutions الخاصة بالمواد الدوائية و بالمنتجات الدوائية و بالملخصات الغذائية Nutritional Supplements و بالسواغات Excipients .

أما اللوائح الدستورية في USP فهي إجراءات تفصيلية لتنفيذ فحوص مخبرية محددة خاصة بالمواد الدوائية و بالمنتجات 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 الالزمة. كما تعطي معلومات أخرى عن اختبارات الثبات، والتوفير 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، و تعمل 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 إلكسir السلفانيلاميد Elixir of Sulfanilamide tragedy نتيجة استعمال ثنائي إيتيل الغليكول diethylene glycol حل 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 مستمراً 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 أساساً 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. وأنشأ مطلب تقديم استمارa للدواء التجاري الجديد (IND) لتسريح بتوزيع ودراسة الدواء الجديد غير الموافق على تسويقه. ولتوثيق فعالية دواء جديد أنشأ القانون (معايير الفعالية efficacy standard) ويطلب هذا المعيار الدليل الكافي على وجود الفعالية، وأن يبني 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 لكاين بشري. وتشتت المنتجات البيولوجية عادة من الكائنات الحية، ونظراً لأنها تسمى أدوية و/أو أجهزة فهي تخضع لбинود 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، ومراكيز البحث الحكومية أيضاً. إن نسبة الخسارة عالية لأنآلاف الأدوية تمسح سنوياً في المختبرات الأولية والدراسات على الحيوانات قبل اعتبار القليل منها ملائماً 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 استماراة 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. وتمر الدراسات عبر مراحل منفصلة . يشكل الطور الأول مجموعة من الدراسات التي تركز على السلامة مترافقه مع دراسات الحرائق الدوائية والفارماكوناميكيه وتجري على أعداد قليلة من المتطوعين الأصحاء غالباً . وتستمر

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

1-5. وكالة الأدوية الأوروبية (EMA)

هي وكالة تابعة للاتحاد الأوروبي والمسؤولة عن تقييم المنتجات الطبية والصيدلانية. كان تسمى بين عامي 1995 و2004 باسم الوكالة الأوروبية لتقدير المنتجات الطبية.

وكالة الأدوية الأوروبية تعمل بالموازاة مع إدارة الأغذية والأدوية الأمريكية.

1-6. 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
تعاريف 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"

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 التأكيد من خلال هذا العمل المنظم إن الجودة المطلوبة هي محققة دائماً ومطابقة في كل مرحلة، وإن المستحضر الصيدلاني يتمتع بالمواصفات الآتية:

أ- حاوٍ 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 وكميائياً حتى نهاية صلاحيته المحددة ضمن شروط التخزين الموسومة

2-3 إدارة الجودة الشاملة Total Quality Management

(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 ، الهيكليات الفنية ، المواد الأولية الجيدة، نظام للتوثيق الخ...

ب- القيام بجموعة 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 "

4-2-1 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 وإنجاجاً 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 وتخزينها) بشكل صحيح، ويجري التحقق من ذلك وفقاً للإجراءات المحددة.
7. ألا يسمح ببيع المستحضرات الدوائية ولا يجري توريدتها 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.

2-4-2 ملخص الممارسات التصنيعية الجيدة الخاصة بالمستحضرات الدوائية

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 الانتاج 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 .
ثانيا. يجب التحقق من صلاحية المراحل الحرجة **Critical Steps** في عمليات التصنيع، والتغيرات المهمة الحاصلة فيها.

- ثالثا. يجب توفير جميع التسهيلات الالازمة 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 ليس فيها ، وينطبق ذلك بشكل خاص على التسهيلات والمرافق الموضوعة 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 واضح، كما يمكن الوصول إليها بشكل سهل و مناسب .
- 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** .

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

2-4-2-1 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 تبعًا للوثائق المناسبة ذات العلاقة من أجل الحصول على الجودة المطلوبة.
2. الموافقة على التعليمات المتعلقة بعمليات الإنتاج وضمان تنفيذها الصارم .
3. التأكد من أن سجلات الإنتاج يجري تقويمها 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 للاحتجاجات.

ب- المسؤوليات العامة لمدير قسم مراقبة الجودة

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

2-4-2 مراقبة الجودة Quality Control

مراقبة الجودة هي ذلك الجزء من الممارسات التصنيعية الجيدة الذي يعني باقطاع العينات "الاعتيان" Sampling والمواصفات Specifications والاختبار Testing وبالتنظيم Documentation والتوثيق Organization 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 لاقطاع العينات Sampling والتفتيش Inspecting واختبار Testing المواد الأولية Starting Materials ومواد التعبئة والتغليف Packaging Materials والمنتجات الوسيطة Products ، والمنتجات السائبة "كبيرة الحجم" Bulk Products ، و المنتجات النهائية Finished Products ، وعند الاقتضاء توافر امكانية رصد الظروف البيئية للأغراض ال GMP .

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

ثالثا. 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 بالنهاية المطلوبة، والمغلفة ضمن حاويتها بشكل سليم، والمعنونة بشكل صحيح.

سادساً. هناك سجلات لنتائج التفتيش التي تثبت أن اختبار المواد الأولية والوسيلة والسائبة، وكذلك المنتجات النهائية، قد جرى تقويمها 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 إرافق مسبق لشهادة من الشخص المخول بذلك، وأن الإفراج عن المنتج جرى وفقاً لمتطلبات ترخيص التسويق.

ثامناًًاً. 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**

أولاًً : موارد كافية

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

ثانياًً : 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 الـ **QA** أو الـ **QC** .

ثالثاًً : طرق الاختبار المتحقق من صلاحيتها **Validated or verified Test Methods**

يجب أن يجري التأكيد 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 التتحقق من أن الطريقة صالحة للتطبيق في ظل الظروف الحالية ضمن الشركة . أما إذا جرى تطوير الطريقة التحليلية ضمن الشركة فلا بد حينها من اختبار مصداقيتها **Validation** أو التتحقق من صلاحيتها بشكل شامل. تشمل مصداقيّة **Validation** طرائق الاختبار النظر في الإحكام **Accuracy** ، والدقة **Precision** ، الخطية **Linearity** ، التكرارية **Repeatability** ، المثانة **Specificity** و النوعية **Robustness** وغيرها التي سنتعرف عليها لاحقاً. وتعني المصداقيّة 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 التدرك **Impurity/Degradation Tests** ، والتي قد تكون اختبارات كمية أو حدية **Quantitative or Limit Tests** ، و اختبارات مقاييس المادة الفعالة و الذوبان **Dissolution Test** وغيرها.

رابعاً : السجلات المناسبة **Adequate Records**

يجب الاحتفاظ بسجلات لجميع العينات وللتقيش ولاختبار المواد والمستحضرات الوسيطة والمنتجات السائلة والمنتجات النهائية. من الضروري أن يجري الاحتفاظ بسجلات العمل الذي قام به عناصر الـ **QC** وكذلك الاختبارات أثناء التصنيع.

خامساً : تقويم النتائج **Assessment of Results**

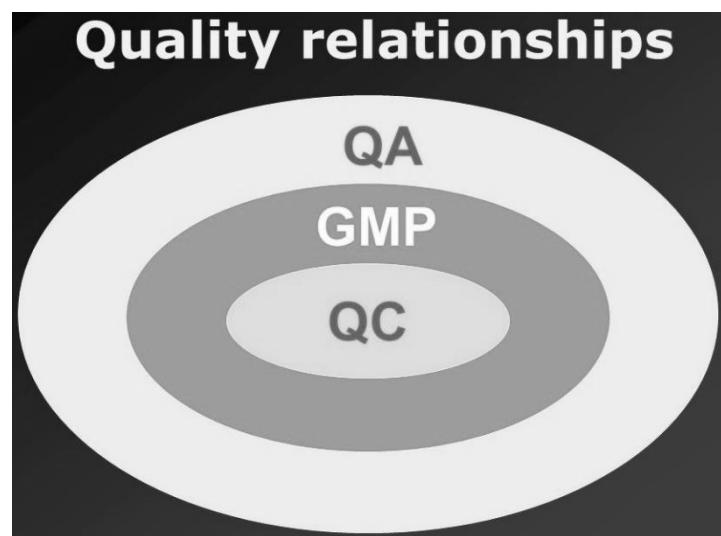
يجب تقويم نتائج فحص واختبار المواد المفحوصة بالمقارنة مع المواصفات المعتمدة من أجل التأكيد من امتثالها لهذه المواصفات. ويجب أن يشمل هذا التقويم مراجعة كاملة لجميع وثائق عملية الإنتاج والتعبئة والتغليف. كذلك يجب أيضاً التحقيق في أي انحرافات ظاهرة بشكل كامل للتأكد من أنها لا تؤثر بأي شكل من الأشكال على 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 تقويم 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 تدركه تدريجياً مع مرور الزمن.

باختصار

1. مهمة إدارة الجودة توجيه السياسة العامة للشركة نحو الجودة.
 2. تضمن وحدة ضمان الجودة تفزيذ 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 الـ **GMP** الذي يركز على القيام باختبارات البيئة التصنيعية ، فضلاً عن اقتطاع العينات واختبار المواد والمواد 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

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

تصنف المواد الأولية بطرق مختلفة: مواد فعالة أو غير فعالة اعتماداً على تأثيرها الفيزيولوجي، مواد عضوية أو لا عضوية 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... بعد هذا التصنيف مهماً من أجل تحديد المواصفات الخاصة بالنقاوة المicrobiological.

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** واعتنيانها **Sampling** واختبارها **Testing** ومن ثم تحريرها **Releasing** إلى الإنتاج.

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

يجري الاعتيان وفق برنامج معد مسبقاً من قبل قسم مراقبة الجودة تنظمه التوجهات 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.

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

2-3 المواد نصف المصنعة In-Process Items

تعلق عملية إنتاج شكل صيدلاني ما بمجموعة من الاعتبارات الأساسية، منها نوع الشكل الصيدلاني وثباته وتركيز المواد الفعالة والتجهيزات والوسائل والمرافق المتوفرة. 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 وتماثل الإنتاج الروتيني من وجة 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

.Batches الإنتاج على شكل وجبات

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

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.

3-2-1 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 الوسيطية **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 للتثبيس أو سوائل كبيرة الحجم **Bulk Liquids** ... إلخ. وتنضم لهذا التصنيف أيضاً المنتجات المعبأة التي تحتاج إلى معالجة إضافية مثل الفials المعلقة **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 تمهدأ لبيعها إلى المستهلك، وهو يتالف 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 فوائل 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 تعين الهوية أو الاستعرفاف **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 **Closure**، الغالقة **Desiccants**، ماصات الرطوبة **Immediate Container**، القطن أو الإسفنج، أو غيرها التي تضاف إلى الحاوية، وكذلك علب الكرتون الصغيرة والكبيرة **Shipping Containers** والصناديق وحاويات الشحن.

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 المتوفرة من المورد ضمن الوثائق المرفقة، ثم تحرر مواد التعبئة والتغليف إلى قسم الإنتاج بعد إجراء التفتيش عليها والقيام بالاختبارات الملائمة.

أنواع العيوب (Types of Defects)	
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 المطلبات القانونية.	العيوب الخطرة (Critical Defects)
هي العيوب التي تضعف بشدة قابلية استخدام المادة المفحوصة، أو ان التعامل معها غير مناسب ، مما يؤدي إلى ضعف أدائها او فعاليتها.	العيوب الرئيسية (Major Defects)
هي العيوب التي تظهر تراجعاً عاماً في جودة المادة المفحوصة لكنها لا تحد من أداء وظيفتها	العيوب الصغيرة (Minor Defects)

5-3 اللصاقات والتوصيم Labels and Labeling

اللصاقة **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 واللصاقة التي تعبّر عنه، ولذلك يجب مراقبة اللصاقة بإحكام لمنع أي التباس أو خلط بين المنتجات **Mix-Up** بما قد يؤثر في المستهلك. كما أن مراقبة الأنواع الأخرى من التوصيم 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 اللصاقة 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.

تقطع عادة عينات من اللصاقات الواردة. تقارن جميع المعطيات مع اللصاقة الأساسية المعتمدة، ثم تحرر إلى قسم التعبئة والتغليف حيث تحفظ بشكل آمن (قفلًا ومتضادًا) منعاً للالتباس.

6-3 معاينة المواد والمنتجات Materials and Products Review

تتحقق أحياناً بعض المواد الأولية أو مواد التعبئة والتغليف عن تلبيتها المواصفات، وقد تتحقق بعض الوجبات المصنعة في تلبيتها 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 متبعاً بالاسم العلمي وبجانبه الرمز الدوائي الوطني **National Drug Code "NDC"**

الجرعة: يقصد بها كمية المادة الفعالة في وحدة الشكل الصيدلاني (قرص Tablet، كبسولة Capsule، أنبوب Tube....)

الشكل الصيدلاني: يقصد به الوحدات المعبأة أقراص، كبسولات، كريم، 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).

Master Formula 2-1-2 الصيغة الأصلية

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

Master Manufacturing Instructions 3-1-3 تعليمات الإنتاج الأصلية

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

Master Packaging Instructions 4-1-4 تعليمات التعبئة الأصلية

يسوق 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.

4-5 المواصفات **Specifications**

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

أما التوثيق **Documentation** فهو ضرورة لا غنى عنها لضمان الالتزام بالممارسات الصناعية الجيد ، 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.

6-1-4 طرائق الاختبار **Test Methods**

هي وصف كامل ومتفصّل للطرائق التحليلية المستخدمة في الاختبارات المشار إليها في الموصفات. أما بالنسبة إلى اللصاقات ومواد التعبئة والتغليف فإن طريقة الاختبار تكون غالباً هي اختبار فيزيائي و إبصاري 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 ومتعدّلة، و تستلزم تقانات و معدات معقدة. ويجب أن تحوي كل طريقة اختبار سواء أكانت كيميائية أم فيزيائية أم حيوية أو مكروبيولوجية ما يلي:

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

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. و عملياً لو فحصنا مثلاً كل حاويات الوجبة فإنه لن يبقى منها أي شيء للبيع، لذلك يجب أن تقطع عينات مماثلة من كل وجبة لإجراء الاختبارات المطلوبة.

هناك وثيقة خاصة بقطع 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 وغيرها...
4. حجم العينة لأداء جميع الاختبارات.
5. طريقة الاعتيان مع المعدات ولصاقات التوسيم المستخدمة.
6. زمن الاحفاظ بالعينة قبل إتلافها.
7. توقيع الشخص الذي اقطع العينة وتاريخ هذا التوقيع.

ولا بد أن نعنون 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 دائمًا 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

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، وينظر فيها التواريخ والأوقات والأشخاص والمعدات والأوزان والأحجام والقياسات واقتطاع العينات وعمليات المصادقة لعمليات الإنتاج والمراقبة أثناء الإنتاج وجدال التسجيل إلخ، وذلك للتأكد دائمًا 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. المواقف: وتمثل بتوقيع العناصر الذين أجزوا العمليات الإنتاجية، وتوقيع العناصر الذين راجعوا وتحققوا من دقة العمل، وتوقيع عناصر ضمان الجودة الذين يراجعون سجل الوجبة كاملاً.

10-1-4 سجلات مراقبة الوجبة Batch Control Records

تحدد المواصفات وطرق الاختبار وإجراءات اقتطاع العينات في سجلات المراقبة الأصلية. ولعله من الضروري وجود مجموعة من الوثائق خاصة بكل وجبة تطابق السجلات الأصلية. يتالف 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 Defective، أو وجبات المستحضرات المعيبة Defective Raw Materials، ومن ثم تطوير نظام لوضع المواصفات. يمكن أن تحل التقارير تحليلياً إحصائياً، ويمكن أن تستخدم النتائج لتعديل 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 مهام أخرى إضافية حددتها الممارسات **التصناعية الجيدة السائدة cGMPs**، وتتضمن بعض هذه المهام:

1. الشكاوى **Complaints**

2. سحب المنتج **Product Recall**

3. التفتيش الذاتي والتدقيق على الجودة **Self-Inspection and Quality**

Audit

4. المصدوقية **Validation**

يفرد لكل مهمة من المهام السابقة سجل خاص، ويوسّس 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 الوكالء أو المستودعات أو الصيادلة أو الأطباء أو المستشفى 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**

تنسّع مسؤوليات الشركة لتصل إلى التعرّف 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 المسحب والسمعة السيئة التي تجنيها الشركة جراء ذلك،

بعد 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 الصناعية الجيدة السائدة (cGMPs)، واكتشاف أي قصور في التطبيق. يجري 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 التأكيد منها بشكل دوري أو ما يعرف بإعادة المصدوقية **Revalidation**، مع تسلیط الضوء بشكل خاص إلى تقرير اختبار مصدوقية طرائق التصنيع **Process Validation** وطرائق الاختبار **Cleaning Validation** وإلى طرائق التنظيف المتبعة **Method 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 بالموارد الثابتة **Fixed Assets** وهي المباني **Premises** والمرافق والتسهيلات والخدمات **Services** والآلات والمعدات.

يقوم هذا القسم بتركيب **Testing** وتعبير **Calibration** واختبار **Installation** 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 التصاميم **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 الصناعية الجيدة **GMPs** على وجوب تحديد الأعمال والإجراءات من خلال وضعها ضمن وثائق أو لوائح تنفيذية تؤطر سياسات محددة للشركة، وتوحد الأنظمة المستخدمة لحفظ 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 **Personnel**، الأفراد **Definition of Responsibilities**، 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 الرئيسة الآتية:

- العنوان والرقم الخاص **Title and Number**

- الهدف **Purpose**

- المجال **Scope**

- المسؤولية **Responsibility**

- التواتر **Frequency**

- الإجراء **Procedure**

- الموافقات **Approvals** : تواريخ وتوقيع **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 الموصفات التكنولوجية للمستحضرات الصيدلانية أثناء مراحل تطويرها بناءً على معطيات العملية الإنتاجية، وبما يتاسب والمتطلبات الدستورية التي تضمن فعالية هذه المستحضرات Safety وأمانها Efficacy وكذلك تقبلها من قبل المريض Acceptability، فيما يلي أهم الموصفات 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 معزز للإذابة لاستخدامه حقنًا أو عن طريق الفم أو للتطبيق الموضعي.

1-5-1 اختبارات المسحوق

• الوصف الفيزيائي

يجري 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 وملمسها 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: $(BD = 30 / V_1)$. حيث (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 يتبع 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 ملماً مهماً للمساحيق والحبhirات المعدة للضغط وذلك لضمان الوزن المتجانس للأقراص أثناء ضغطها على المكابس.

• منسوب كارس Carrs Index

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

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

تعبر نتيجة منسوب 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 انسياط 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 إنتاج المسحوق.

فيمكن مثلاً أن يختبر الحجم الجسيمي **Particle Size** والنخل **Sieving** كجزء من اختبارات الحثيرات **Granules** المعدة للضغط،

2-5 الأقراص Tablets

الأقراص هي أشكال صيدلانية صلبة، موزعة على جرارات متعددة متساوية. يمكن أن تكون الأقراص متعددة الطبقات ، أو ملبسة.

يجري تحضير الأقراص المضغوطة من خلال تطبيق ضغوط عالية باستخدام مكابس من الفولاذ غير القابل للصدأ على المساحيق أو الحثيرات .

يجري تصنيع الأقراص بإحدى الطرق الثلاثة الآتية : التحثير الرطب **wet Granulation** والتحثير الجاف **Dry Granulation** ، والضغط المباشر **Direct Compression** . على الأقراص المصنوعة تلبية الموصفات الفизيائية ومعايير الجودة وفقاً للوائح الدستورية.

بشكل عام فإن المعايير الآتية تعبّر عن جودة الأقراص : الوزن **Weight** وانحرافه **Variation** ، موحدية المحتوى **Content Uniformity** ، السماكة **thickness** ، القساوة **Disintegration** ، الهشاشة **Friability** ، الصلابة **Hardness** .

يتوجّب 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 للأقراص 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 ،....).

2-5-1 أنواع الأقراص

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

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

pH

- ب- إطلاق مضبوط **Controlled Release** ، أو إطلاق نبضي **Pulsatile Release** طويلاً.
- ج- إطلاق طويلاً **Prolonged Release** أو ما يسمى المطول أو **Sustained Release** أو **Extended Release**.
- معدة للاستخدام في الفم **Tablets for Use in the Mouth**، وهي أقراص غير ملسة عادة، معدة للإطلاق البطيء والفعل الموضعي **Local Action** للمادة الفعالة، أو لامتصاص والإطلاق في مكان ما في تجويف الفم **Oral** مثل أقراص تحت اللسان **Sublingual Tablets** كما هو الحال في أقراص إيزوسوربيد ثنائي النترات

• فوارنة **Effervescent**

• ذوبابة **Soluble**

• قابلة للمضغ **Chewable**

• قابلة للبعثرة **Dispersible**

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

• معينة **Lozenge**

• محللة **Pastille**

• مهبلية **Vaginal**

5-2-2 اختبارات الأقراص

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

* تجانس المكونات الفعالة مع المواد المساعدة Homogeneity of Active Ingredients

قبل عملية التحثير Pressing أو الضغط Granulation

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 فرينة مهمة تعبر عن نسبة النداوة أو الرطوبة **Moisture** في الحثيرات، وتكون أهمية نسبة النداوة في تأثيرها في اختبارات أخرى كالهشاشة والقساوة والتقوت ما يؤدي إلى مصاعب تتعلق بالضغط وغيرها من العمليات الفيزيائية، إضافة إلى مساهمة النداوة في عملية التخرب الكيميائي للعديد من المواد الفعالة.

* توزيع الحجم الجسيمي Particle Size Distribution

يستخدم لقياسه ما يعرف بالآلة النخل **Sieving Machine**، التي تتتألف 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 المنحنى 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 منسوب كارس.

* وزن الحثيرات قبل الضغط

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

5-2-2-2 اختبارات الأقراص (بعد الضغط)

* اختبارات المظهر الخارجي Appearance Tests

1. المظهر العام : General Appearance

2. الحجم و الشكل : Size & Shape

يمكن قياس سماكة القرص بمقاييس ميكرومتر 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، وإذا 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

يجري 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 كليةً إفرادياً، ثم يحسب الاختلاف عن الوزن الوسطي المقرر في إضمار الوجبة على النحو التالي:

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

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 التحطّم. ويقدر عادة بوحدة (كغ/ سم²).

ب- اختبار الهاشاشة Friability Test

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

* طرائق اختبار الهاشاشة

تعطى النسبة المئوية للهاشاشة 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 المهاشة (1%).

* اختبار التفتت (التحلل) Disintegration Test

المبدأ: يجب أن تتفتت الأقراص ذات التحرر الفوري Immediate-Release Tablets بسهولة في المعدة عندما يجري بلعها. يظهر هذا التفتت على شكل انفجار الكتلة المضغوطة بفعل اختراف السائل المائي عبر البنية المسامية Fine Pore Structure للقرص.

تظهر آلية تفتت الأقراص على النحو الآتي :

- تبلل القرص Wets Down
- اختراف سائل الذوبان لسطح القرص المسامي Pore Space
- امتصاص العوامل المفتتة Disintegrants الموجود ضمن القرص للماء مما يؤدي لانتباج القرص Swells

- اردياد الانتباج مسبباً تفتت القرص وتحوله إلى حثيرات Granules .

بعد عملية التفتت سيتغير الشكل الجرعي الصلب متحولاً إلى حثيرات، أو إلى أصغر من ذلك، لتصبح الجسيمات الدقيقة الناتجة عن التفتت جاهزة للذوبان في السائل، ثم لتمتص.

بعد تفتت 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 تفتتها.

التفتت 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 التفتت ماءً أو سائلاً هضميًّا بحرارة معينة (37°C)، أو يستخدم لذلك عصارات هاضمة اصطناعية لها قيم درجة الحموضة (pH) معينة ولزوجة خاصة تتناسب مع مكان تفتت القرص. أما الأقراص العاديَّة فتختبر في الماء بحرارة (37°C)، 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 وحدة الزمن).

3-5 الكبسولات Capsules

1-3-5 تعريف الكبسولات الجيلاتينية Gelatin Capsules

وهي أشكال صيدلانية شائعة الاستخدام نظراً لبساطة تصنيعها، واستخداماتها المختلفة في إخفاء الطعم أو اللون أو الرائحة، كما يمكن وضع جرعات صغيرة من المواد الفعالة أو كبسولة **Nano-Capsules** كميات صغيرة جداً من فئة مקרו **Micro-Capsules** ونانو-**Encapsulation**، وكذلك لتوجيه الإطلاق وتقييده، ولحماية المادة الفعالة من المؤثرات الخارجية. تصنع الكبسولات الجيلاتينية عادة من الجيلاتين والماء والغليسرين، ويمكن أن تكون طرية ، أو قاسية **Hard**. أما النوع القاسي فهو لا يحوي ملدنات **Plasticizers** إلا بنسبة ضئيلة، وأما الحاوية على غليسرين 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 **Carmine 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.
- **النفخت Disintegration:** بحسب نوع الكبسولة، فيما إذا كانت معدة للنفخت في المعدة أو الأمعاء، ويجرى كما شاهدنا سابقاً. إلا أن اختبار النفخت ينتهي لمجرد انتقال الكبسولة.

✓ مواصفات كيميائية Chemical Specifications

- **الفقد بالتجفيف "LOD":** يجب أن تتراوح نسبة الماء في الكبسول القاسي الفارغ بين (13 – 16 %)، وهي قرينة مهمة نظراً لأن حصول التكسر أو الالتصاق مرتبط بنسبة النداوة الموجودة في الكبسولات.
- **الثماله بالحرق Residue on Ignition:** أو الرماد المسلط 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 ميكروبولوجية Microbiological Specifications

بما أن الجيلاتين هو من منشأ حيواني فيجب اختبار خلوه من الميكروبات 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 السلمونيلية **Salmonella Species**، والعنقديات الذهبية **Staphylococcus Aureus**، والزوابئ **Pseudomonas Aeruginosa** الزنجارية.

8-5-3 اختبارات الكبسول

يشترك الكبسول القاسي واللين في معظم الاختبارات التالية:

* اختبار المظهر الخارجي Appearance Test

* اختبار تجانس الوزن

Avg. wt. of capsule content وسطي محتوى الكبسولة	Acceptable Deviation الإنحراف النسبي المقبول	%
Upto 300 mg حتى وزن 300 ملг	± 10 %	
More than 300 mg أكثـر من 300 ملـغ	± 7.5 %	

اختبار التفتت

يجرى هذا الاختبار كما في الأقراص والملابسات.

اختباراً الذوبان والإطلاق

5-3 التحاميل Suppositories

1-3-5 تعريف

وهي أشكال صلبة القوام بقوالب مختلفة، مخصصة لانصهار **Melt** أو التلين **Soften** أو الذوبان **Dissolve** ضمن فوهات الجسم، تعطى من طريق الشرج **Rectal** أو المهبـل **Vaginal** أو الإحليل **Urethral**. تحـوي التـحامـيل مـادة فـعـالة وـاحـدة أو مـزيـجاً من موـاد فـعـالة مـوزـعة ضـمن جـرـعـات إـفـراـديـة. لـهـا موـاصـفـات دـسـتـورـيـة فـيـما يـتـعـلـق بـالـشـكـل أو الـحـجـم أو الـأـبـعـاد، فـيـهـي مـسـتـحـضـرـات ذات شـكـل مـخـرـوـطـي أو بـيـضـوـي، وـهـي غالـباً بـطـول (1 – 3) سـمـ، وـوزـن (1 – 3) غـ لـلـكـبـار، وـ(1 – 2) غـ لـلـأـطـفـال أو الرـضـع. أـمـا الـبـيـوـضـ المـهـبـلـيـة فـيـهـي بـوزـن (5) غـ تـقـرـيـباً. يـجـب أـنـ تـكـوـنـ لـلـتـحـامـيلـ ذاتـ النـوـعـ الـوـاحـدـ الشـكـلـ وـالـلـوـنـ نـفـسـهـ. يـجـبـ أـلـاـ يـكـوـنـ لـلـتـحـامـيلـ حـوـافـ حـادـةـ، وـلـاـ تـبـدـيـ ظـواـهـرـ بـلـوـرـةـ، كـذـلـكـ يـجـبـ عـدـمـ وـجـودـ فـقـاعـاتـ هـوـائـيـةـ ضـمـنـهـاـ، وـأـنـ تـكـوـنـ مـقاـوـمـةـ لـلـكـسـرـ وـالـضـغـطـ، مـتـحـمـلـةـ لـلـعـمـلـيـاتـ الـمـيـكـاـنـيـكـيـةـ، بـخـاصـةـ أـنـتـاءـ التـبـعـةـ وـالـتـغـلـيفـ وـالـنـقـلـ وـالـشـحنـ. أـمـاـ الـقـوـاعـدـ **Bases**ـ الـمـسـتـخـدـمـةـ فـيـ صـنـاعـةـ التـحـامـيلـ فـيـهـيـ قـوـاعـدـ دـسـمـةـ مـثـلـ زـبـدةـ الـكـاـكـاـوـ **Cocoa Butter**ـ، وـإـسـتـرـاتـ لـحـمـوـضـ دـسـمـةـ مـعـ بـولـيـ إـيـثـيلـينـ غـلـيـكـولـ **Poly**ـ الـكـاـكـاـوـ **Cocoa Butter**ـ، وـزـيـوـتـ نـبـاتـيـةـ مـهـرـجـةـ مـخـتـلـفـةـ، إـضـافـةـ إـلـىـ قـوـاعـدـ ذـوـابـةـ **Ethylene Glycol "PEG"**ـ بـالـمـاءـ **PEG**ـ، وـجـيلـاتـينـ غـلـسـرـيـنـيـ **Glycerinated Gelatin**ـ. وـهـنـاكـ قـوـاعـدـ مـوـلـفـةـ مـنـ مـزـيجـ موـادـ تـمـتـزـجـ بـالـزـيـوـتـ وـبـالـمـاءـ (ـقـوـاعـدـ اـسـتـحـلـابـيـةـ). تـصـنـعـ التـحـامـيلـ بـتـقـانـاتـ مـخـتـلـفـةـ أـهـمـهـاـ الصـهـرـ ثـمـ الـفـوـلـبـةـ **Molding**ـ أـوـ الضـغـطـ عـلـىـ الـبـارـدـ .**Cold Compression**

6-2 اختبارات التـحـامـيلـ

* الاختبارات البصرية والمجهرية

1. المظهر الخارجي أو العام **Overall Appearance**: ويراقب في التـحـامـيلـ أـبعـادـهـ وـتـجـانـسـ اللـوـنـ وـالـرـائـحةـ (ـعـدـمـ وـجـودـ تـرـنـخـ أـوـ رـائـحةـ غـرـيـبـةـ)ـ وـالـمـلـمـسـ السـطـحـيـ **Surface Texture**: تـرـاقـبـ الـهـشـاشـةـ وـالـتـشـقـقـ وـالـحـوـافـ الـحـادـةـ وـمـظـاهـرـ تـنـدـبـاتـ أـوـ تـكـسـرـ أـوـ فـقـاعـاتـ هـوـائـيـةـ. كـمـاـ يـجـرـىـ اختـيـارـ خـتـمـ الـعـبـوـةـ

البلاستيكية أو رقائق الألمنيوم بالطريقة نفسها التي يختبر فيها ختم البلاستر في الأوراق.

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

* اختبار تجسس الوزن

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

* اختبار توزع المادة الدوائية ضمن المزيج

* اختبار البلورة المعاكسة Recrystallization Test

تنتج البلورة المعاكسة من إحدى الحالين الآتتين:

- 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، فاللتعرض لشروط مختلفة من حرارة ورطوبة يؤدي إلى حوادث بلورة ولاختبار 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 التحميل. 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°C) خلال زمن محدد.

يجري اختبار نقطة الانصهار بعدة طرائق:

• طريقة زجاجة الساعة

• طريقة الأنابيب الشعري

• طريقة جهاز إيرويكا Erweka

* اختبار التفتت

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

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

4- 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.

بعد التأثير الجاهزي 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- الهراء **Gel**

المرهم شكل صيدلاني معد للالتصاق على الجلد أو الغشاء المخاطي، وقواعده مختلفه تذاب فيها المادة الدوائية أو تبعثر. أهم قواعده هي القواعد الهيدروكرbonesية مثل الفازلين **Vaseline** وقواعد الامتصاص مثل اللانولين **Lanolin**، والقواعد القابلة للنزع بالماء الشبيهة بالكريمات مثل المرهم الأليف **Hydrophilic**، والقواعد الذواقة بالماء مثل مرهم 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 لتوسيع الأدوية إلى العين والأذن **Eye** والأنف **Nose** والمهبل **Vagina** والمستقيم **Rectum**. أما المرهم 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 المرهم العينية ليلاً لأنها تنتشر على سطح القرنية **Corneal** والملتحمة **Conjunctival** بأكمله مما يسبب عدم وضوح الرؤية .

الكريمات هي في الأساس مرهم، 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 الخارجي ، أما الكريمات الكارهة للماء **Hydrophobic** فتحتوي على الماء في طورها الداخلي **Internal Phase**

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

تعد الكريمات أكثر نعومة من المراهم و هي مفضلة بسبب سهولة إخراجها من عبوتها وقابلية مدها **Spreadability** الجيدة على موقع الامتصاص.

المعجون هو أقسى الأشكال الصيدلانية نصف الصلبة، ويستخدم لصفاته الماصة أو للتطهير أو لتشكيل طبقة على سطح الجلد المصايب لمناطق صغيرة ومحدة، ويحوي قواعد هيدروكرbonesية أو قواعد قابلة للامتزاج مع الماء، ويحوي مساحيق معلقة **Suspended** بنسبة تتجاوز (50%) من وزنها. ومثال على المعاجين في دساتير الأدوية معجون أوكسيد التوتين 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 المهمة **Gelling Agents** مثل كاربومير Carbomer ومشتقات السلولوز. وتستخدم الهلامة خارجاً وداخلأً، وملمسها غير دسم، وهي مناسبة جداً للمواد الذوابة بالماء نظراً لاحتواها 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.

5-4-1 اختبارات مراقبة الجودة

* اختبار تسرب الأنابيب **Tubes** المملوئة

تبعاً للأشكال نصف الصلبة غالباً في أنابيب **Tubes** من الألمنيوم أو البلاستيك، وتلبس الأنابيب المعدنية من الداخل بطبقة من راتين الأيبوكسي **Epoxy Resin** أو الفينيل **Vinyl** أو اللكر **Lacquer** أو مزاج بلمرات بلاستيكية مختلفة.

يمكن اختبار قابلية التسرب بتطبيق خلاء وملحوظة 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 الأنابيب

يمكن تطبيق كمية صغيرة على سطح الجلد أو على صفيحة زجاجية باستخدام ملوق معدني وملحوظة نسيج **Texture** ، أو ما يعرف بالبنية التركيبية للشكل نصف الصلب، أو الشعور عند التطبيق **Greasiness** ، أو ظهور تقشد **Creaming** أو تشحّم **Feel Upon Application** ، أو حصول تدفق **Tackiness** ، أو تشكّل بقع بيضاء بعد الدلك ... إلخ.

* مقاييس 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 لمحنوى الماء في هذه المستحضرات يتراوح بين 0.5 و 1.0 % .

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

* الاختبار المجهي للأشكال نصف الصلبة

1. اختبار بالضوء العادي:

2. اختبار بالضوء المستقطب:.

* اختبار الاتساق Consistency

هناك ليونة معينة يجب أن يحافظ عليها المرهم أو الكريم أو الهراء 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 الموضعى بين خاصة القوام والليونة وخاصة الامتداد، تفاصيل هذه المعاصفة بمقاييس 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 مقدمة ذات وزن معين، ويمكن زيادة الوزن من خلال أوزان تضاف على دفعات.

يلاحظ بعد الذي قطعه الشكل الصيدلاني نصف الصلب بعد امتداده أو المساحة التي شغلاها بحسب الدائرة التي وصل إليها ما يعبر عن الخاصة المرهمية. يحسب عادة الانشار ب($\text{غ}/\text{مل}^2$).

* اختبار درجة التلين

توضع كمية معينة من الشكل الصيدلاني الموضعى في وعاء زجاجي، ويُسخن 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، وب خاصة التي تتغير بشكل دائم. يجري إخضاع الشكل الصيدلاني لشروط تخزين مختلفة ومتباينة (اختبار أرجحة)،

* اختبار الأجسام الغريبة

يوصي الـ **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 بآداة الفحص. يطلب هذا الاختبار بشكل خاص في المراهم

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 يتحمل 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 الموضعى لدى الانتهاء من استخدامه.

كما أن الصناعة الدوائية العالمية تتجه حاليًا إلى صناعة المراهم العينية بعبوات ذات جرعة وحيدة **Single-Dose** تجنبًا 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** الأنابيب المرهفي و ختمه **Seal** .

يجرى اختبار عشر حاويات مختومة ، ثم ينطف سطحها الخارجي . توضع هذه الحاويات أفقياً على ورق نشاف (ترشيح) ماص **Absorbent Blotting Paper** في مم تسخين بدرجة حرارة (60 ± 3) درجة مئوية لمدة (8) ساعات .

بعد الاختبار مقبولًا 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) مكم في كل ساحة مجهرية، على الألا توجد جسيمات بحجم أكبر من (50) مكم.

أو: لا توجد في الساحة المجهرية جسيمات أكبر من (30) مكم، و(80%) من الجسيمات على الأقل بأبعاد ليست أكبر من (20) مكم.

* اختبار حد الماء 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 محوودية المحتوى.

* مقاييس محتوى المواد الحافظة المضادة للجراثيم

Antimicrobial Preservative Content

يخترق في المستحضرات التي تتطلب وجود مواد حافظة مضادة للميكروبات، 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 **Flavored** و منكهة **Clear**، تحوي مادة فعالة أو أكثر، مذابة في حامل مناسب **Suitable Vehicle**، حاوٍ كمية كبيرة من السكاروز **Sucrose** أو كحول عديد الوظائف الغولية **Polyhydric Alcohol**، أو كحول (إيثanol 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 تتفصل ببطء أثناء تركها للراحة، لكنها يمكن أن تتبعثر من جديد بالرج.

* القطورات (النقط) الفموية Oral Drops

هي سوائل فموية معدة للإعطاء بحجم 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 تتفصل 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 **Amoxicillin Oral Suspension**

* الأشربة Syrups

لا تحوي الأشربة عادة أي مادة فعالة ولا تعطى مباشرة، بل تعد حوامل مناسبة نظراً لنكهايتها وحلوتها، ومثال عليها شراب الليمون والتولو والشراب البسيط.

1-5-5 المستحلبات الفموية Oral Emulsions

هي مستحضرات لزجة، تتتألف عادة من طورين متحاورين غير ممتزجين، أحدهما الماء والآخر زيتى، إضافة إلى طور ثالث هو العامل الاستحلابي **Emulsifying Agent**. أما المواد الدوائية ف تكون فيها إما مبعثرة أو مذابة في أحد الطورين أو هي مستحلبة.

5-5-2 مزايا المستحلبات

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

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

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 .

5-5-3 اختبارات مراقبة الجودة

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

المستحلب مستحضر غير مستقر ترموديناميكياً ، لذلك لابد من إيلائه العناية الازمة للاحفاظ على ثباته الكيميائي والفيزيائي خلال فترة العمر على الرف. ينبغي أن لا يكون هناك أي تغير ملموس في متوسط حجم الجسيم **Mean Particle Size** أو توزع حجم **Size** **Droplets** كريات **Dispersed Phase** الطور المتبعثر **Distribution** هذا الطور ينبغي أن تظل متوزعة بشكل متجانس في جميع أنحاء الجملة الاستحلابية. حالات عدم الثبات المشاهدة في المستحلبات يمكن تجميعها على النحو الآتي:

يُتَظَاهِرُ تَخْرُبُ المَسْتَحْلِبِ بِأَحَدِ الظَّاهِرَاتِ الْآتِيَّةِ:

كرياته، وتعرف الظاهرة **Coalescence** الطور الداخلي، أو التحام **Aggregation**أ- تكدس إذا لم يتحطم الفلم الفاصل، بينما تعرف الظاهرة بالتحطم أو الانكسار **Flocculation** بالتدفق إذا تحطم الفلم الفاصل. (قد يحدث تحطم أو انفصال **Cracking** أو التصدع **Breaking** المستحلب أثناء تحضيره، أي لا يصبح المستحلب الأولى أليضاً، 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 مكروبياً ، أو نتيجة لإضافة الكهربائيات ، أو التعرض لدرجة حرارة مرتفعة أو منخفضة، أو تغير ما في درجة الحموضة).

ب- تشكل كريات كبيرة ترتفع إلى أعلى المستحلب أو ما يعرف بالتقشد **Creaming** أو سقط إلى أسفله لتشكل طبقة مركزة أو ما يعرف بالترسب **Sedimentation**. (يقال عن مستحلب أنه تقشد عندما يرتفع الزيت أو الدسم فيه إلى السطح، ولكنه لا يزال على شكل كريات ، والتي يمكن إعادة توزيعها في جميع أنحاء وسط التبخر بعملية المزج. يميل الزيت ذي اللزوجة المنخفضة إلى التقشد بسهولة أكثر من الزيت مرتفع اللزوجة. تقلل زيادة لزوجة الوسط من الميل إلى التقشد . التقشد ظاهرة قبلة 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 ز / م إلى مستحلب م / ز والعكس بالعكس. وهو ظاهرة عدم ثبات فيزيائي. قد يحصل بسبب إضافة كهربائيات ما، أو بسبب تغيير نسبة حجم الطور، أو بسبب تغير درجات الحرارة . ويمكن التقليل من انقلاب الطور باستخدام عامل استحلابي مناسب وبتركيز كاف ، وبالحفاظ على تركيز الطور المتباخر بين 30-60 % ، ومن خلال تخزين المستحلب في مكان بارد .

هـ- تلوث مكروبيولوجي.

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

* اختبار الموصولية **Conductivity Test** و اختبار قيمة درجة الحموضة **pH Test**

وهي من المعايير المعتبرة جداً عن الثبات، حيث تسجل القيمة البدئية للموصولية الكهربائية ولقيمة الدرجة الحموضة (pH)، ثم تسجل بعد فترة أخرى هذه القيم من جديد.

* حساب قطر الكريمة المستحلبة

يجري اختبار مجهرى لإعطاء فكرة عن التغيرات الطارئة على ثبات المستحلب. يحدد حجم الكريمة 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 للتخلب.

* تحديد نوع المستحلب

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

ينبغي أن يجري اختباران اثنان على الأقل للوصول إلى قرار نهائي حول هوية المستحلب.

أما الطرائق التقليدية المستخدمة لمعرفة نوع أو نموذج المستحلب فهي:

أ- طريقة ذوبان الصباغ (التلوين) **Dye Solubility Test** : تخلط بعض 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 بالدسم كمحول أحمر السودان **Soudan Red** الزيتى، فاللتلون المتجانس يدل على مستحلب ماء/ زيت. يفضل مراقبة المستحلب تحت المجهر.

ب- طريقة التمدد **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 قطرة 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 لبقة الدسم فهذا يعني أن المستحلب ماء/ زيت.

هـ- قياس الموصولية **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 التألق Fluorescence Test : إذا تعرض مستحلب من نوع م / ز لشعاع فوق بنفسجي فسيظهر تحت المجهر تألق مستمر Continuous Fluorescence . أما إذا كان المستحلب من نوع ز / م فسيظهر تألق متقطع Spotty Fluorescence منسوباً إلى الزيت .

5-6 المعلقات الفموية Oral Suspensions

5-6-1 اختبارات مراقبة الجودة

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

يحسب زمن أو حجم الترسب بطرق 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، علمًا أن الترسب السريع أو البطيء هما ظاهرتان غير مقبولتين، وأن المعلق المثالي هو الذي يسعى إلى تناوب مقداره (1) بين حجم الراسب والحجم الكلي مع مراعاة الزمن.

تحتبر 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 **Coagulation** أو التلبد **Caking** نتيجة لامتصاص الرطوبة، إما أثناء التصنيع أو أثناء التخزين، وهو ما يؤثر على الاستعلاق الجيد، حيث يجري تعين 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 **Sieving**، حيث توضع كمية مناسبة من المسحوق المعد للتعليق، وتمرر عبر مناشر ذات أبعاد فتحات مختلفة تحددها دساتير الأدوية. تتساهم دساتير الأدوية في حجوم جسيمات المعلق المعطى من طريق الفم، بينما تحددها بدقة أكثر في المعلقات الأخرى.

* اختبار دقة الجرعة

المعلق الجيد هو الذي تتوزع فيه المادة الدوائية بشكل متجانس، فإذا كان التبعثر غير جيد فإن توزع المادة الدوائية سيكون سيئاً مما يعني اختلافاً في دقة الجرعة، لذا تجري مقاييس المادة الفعالة بطريقة مناسبة محددة في الأفرودة ضمن حدود الجرعة المعروفة، 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 التوضيم.

* 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 ممداً وملاحظة حصول التسرب عبر الغالفة.

* اختبار موحدية كتلة الجرعات المعطاة من حاوية متعددة الاستعمال

Uniformity of Mass of Delivered Doses from Multidose Container

يجري 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 بمقاييس مناسب. يجب ألا تختلف جرعتان على الأكثر عن الوسطي بأكثر من (10%) على ألا يتجاوز الانحراف (20%).

7-5 المستحضرات الفموية المحللة

هي مستحضرات سائلة لزجة معدة للإعطاء من طريق الفم، تحوي غالباً كمية كبيرة من السكاروز **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 المحللة بالسكر: الأكسيرات **Elixirs** واللعوقات **Linctuses** والأشربة **Syrups**.

إن محتوى السكاروز في المستحضر النهائي مهم جداً، نظراً لتأثير هذا الدواء على ثبات هذا المستحضر. فمن المعروف أن محلولاً مشبعاً من السكاروز (الشراب البسيط) لا تنمو فيه الأحياء الدقيقة أو الخمائير. إلا أن المحتوى الكبير من السكاروز 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.

5-7-1 اختبارات مراقبة الجودة

يقسم اختبار المستحضرات الفموية المحللة 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 منسوب الانكسار، والكتافة، واللزوجة، ودرجة الحموضة (pH)، والمظهر الخارجي، والصفاء **Clarity** ولون محلول السكري.

5-8 الرذاذ (أيروزول) Aerosol

5-8-1 تعريف

الرذاذ هو شكل صيدلاني جرعي يحوي مادة دوائية أو أكثر بشكل مضغوط يصدر أثناء تشغيله تبعثراً دقيقاً لعلق 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 مكم). يجري دفع المواد الأولية باستخدام غازات خاملة ممیعة (غازات هيدروكرbone مفلورة) ترص بشكل مناسب.

5-8-2 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 ما، 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 المعونة 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 مضبوطية الجرعة

ينقل محتوى الجرعة الواحدة إلى مذيب مناسب (ماء مثلاً)، ثم تجري مقاييسة 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 $(\pm 5\%)$.

5-9 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 ذات درجة الحموضة (pH) محدد. شاع حالياً استخدام قطرات عقيمة ضمن عبوات ذات جرعة واحدة **Single Dose** لا تحوي أي مادة حافظة.

5-9-1 اختبارات مراقبة الجودة

* اختبار تساوي التوتر Istonicity Test

يجري هذا الاختبار عادة مقارنة بالماء المقطر، حيث يلاحظ انخفاض نقطة الانجماد **Freezing Point Depression** ضمن مجال $(0.5 - 0.6)$ د، ويمكن التغاضي عن محليل عالية التوتر إذا كان من الضروري أن يكون تركيز المادة الفعالة مرتفعاً. لدعم العين ضغط تناضحي **Osmotic Pressure** ناتج من وجود الكهرباليتات **Electrolytes** أو من جسيمات المواد غير الكهربالية. يبلغ هذا الضغط $(0.65 - 0.80)$ ميللي بascal، 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 تناضحيًّا أعلى من ذلك يصل إلى نحو (1.45) ميللي بascal بتوتر مرتفع **Hypertonic** دون أن تشعر بأي ألم، كما أن ذلك لا يؤدي حتماً إلى سيلان الدموع، والذي إن حصل سيؤدي إلى خروج الدواء معه، ومن ثم عدم الحصول على الفائدة من القطرة العينية.

تحمل العين عموماً قطرات عينية بتوتر منخفض **Hypotonic** أكثر من قطرات 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 الدماغي ما أمكن.

تستخدم عادة محليلات معاذلة للتتوتر تتراوح بين (0.7 - 0.9 %) من كلوريد الصوديوم **Sodium Chloride**، أو بين (1.5 - 1.9 %) من حمض البيريك **Boric Acid**، أو بين (1.6 - 1.2 %) من محليلات نترات البوتاسيوم، وبخاصة لقطورات الحاوية مركبات الزئبق. تفحص معاذلة التتوتر 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 قطرة العينية ثم الماء واحداً تلو الآخر، والفرق بينهما هو انخفاض نقطة الانجماد المفترض تسجيله.

* اختبار قيمة درجة الحموضة (pH) / اختبار الدرء

يجب درء قطرات العينية للأسباب الآتية:

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

وكالم 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 قياماً تتراوح بين (5.5) إلى (11.4) وذلك في حالات الإضطرار إلى تركيز محدد من المادة الدوائية، أو لطبيعة المادة الدوائية الأيونية. لكن من المفضل دوماً تحضير قطرات عينية لها درجة حموضة تعادل (7.4).

* اختبار المزوجة

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

* قياس الكثافة

يجري قياس كثافة القطارات العينية باستخدام ما يعرف بمقاييس (الغلوظ) **Pycnometer** الذي يقيس وزن الميليلتر الواحد من القطرة العينية.

* اختبار صفاء ولون محلول

Clarity and Color of Solution Test

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

* اختبار التلوث بالمواد الجسمانية

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 ترافق عبوة القطرة العينية بصارياً بعد تدويرها (180°) مقابل ضوء آت من مصباح تتنفسين **Tungsten LED** على خلفية سوداء عدة مرات، ويلاحظ وجود المواد الجسمانية، ثم يجري عدها.

* اختبار العقامة

القطارات العينية يجب أن تتمتع بالعفامة مما يستدعي إجراء اختبار العفامة إضافة لما سبق من الاختبارات هناك العديد منها أيضًا التي يمكن إجراؤها بحسب طبيعة المادة الدوائية الدخالة في تركيب القطرة العينية كاختبار التدوير البصري، ومنسوب الإنكسار وغيرها، إضافة إلى مقاييسة المواد الحافظة.

5-10 المنتجات الحقنية **Injectable Products, Parenterals**

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

يصنف دستور الأدوية الأمريكية الحقن إلى ما يلى:

- 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.

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

5-10-1 اختبارات المنتجات الحقنية

أهم الاختبارات الفيزيائية:

* اختبار التلوث بالمواد الجسيمانية **Test of Particulate Matters Contamination**

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

* الاختبار وطرائق العد

لا تبصر العين مهما بلغت شدة البصر عادةً أبعاداً 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 تنفس **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 لخلاف **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 (خلاف) 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 عادةً 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 إلى الاختبارات الأخرى كالعقامة، ومولادات الحمى، أو الذيفانات الداخلية الجرثومية

الفصل السادس

اختبارات مظاهر الجودة الكيميائية والفيزيائية والفيزيوكيميائية للمواد والمنتوجات الدوائية

السنة الخامسة

د. روعة عكاشة

اختبارات مظاهر الجودة الكيميائية والفيزيائية والفيزيوكيميائية للمواد والمنتوجات الدوائية

مقدمة:

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

تلخص أعمال هذين المختبرين:

1. اختبارات المواد الصيدلانية الأولية الفعالة وغير الفعالة
2. اختبارات المنتوجات الوسيطية
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 الظاهرة / الحسية

اللون: Color

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

الرائحة odor

-معروف، عطرية، واخزة، ...

الطعم Taste

-مر، حلو، لاذع، حمضي، قابض ...

الشكل البلوري

بلورات Crystals، بلورات ناعمة Fine Crystals، مسحوق بلوري 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

الكاربونيلية:

خاصة إرجاعية للوظيفة الألدهيدية مميزة لها عن الخلونية

ترجع محلول فهلنغ، محلول اليود، كاشف شيف

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

الفينولية:

تشكل أملاح مع القلوبيات القوية

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

الأمينية:

الأولية: تشكل ايزونتريل مع الصود والكلوروفورم

الديازة: أولية، ثانوية، عطرية

تشكيل النتروزامين ثانوية أليفاتية، عطرية

الشوائب:

وتقسم إلى عضوية ، لا عضوية ، مذيبات 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 حدأ 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 المؤكدة وجودها في المادة لحد معين

اختبارات الشوائب:

ثلاثة مستويات لاختبارات الشوائب :

أ) تحديد عام للنقاوة بالطرائق الاستشرابية المرتبط بإجراء مقاييس لا نوعية

للشوائب Non-Specific Assay

ب) مقاييس حساسة للشوائب بالطرائق الاستشرابية Sensitive Assay

Chromatographic Methods

ج) اختبارات نوعية Specific Tests واختبارات حدية Limit Tests للشوائب

المعروفة Known Impurities بالمقارنة مع شواهد معيارية مرجعية

من هذه الشوائب Reference Standards

الشائبة : أي مركب في مادة دوائية (عدا الماء) له بنية كيميائية

مغایرة للمادة الدوائية الأصلية

مرتسم الشوائب : Impurity Profile

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

تحضير معروفة المراحل ، الوصف يتضمن كشفاً 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

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

Toxic Impurities

- ذات فعالية بيولوجية غير مرغوبة
- تتطلب اختبارات استعراض خاصة بها
- تتطلب طرائق مقاييس نوعية
- تتطلب عادة المقارنة مع شواهد معيارية من الشوائب نفسها
- تنشأ هذه الشوائب عادة من عملية التخليق أو التحضير أو من تخرّب 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
- المصاوّغات الهندسية **Geometric Isomers** والبصرية
- **Racemic mixtures** أو المزائج الرسمية **Optical Isomers**، مثل المضادات الحيوية المزجّحة

Ordinary Impurities

- حميدة
- فعاليتها الحيوية متعلقة بكميتها الموجدة
 - مصدرها عمليات التخليق والتحضير، منتجات تخرّب
 - 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 بنوياً من المادة الدوائية الأصلية
- قد تكون منتوج تخرّب 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 مذيبات
- يمكن لمثل هذه المواد أن تظهر أثناء عملية التحضير أو التخليل أو أثناء بعض المعالجات اللاحقة للمادة

Limit Test

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

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

Part Per Million "ppm" متوازنة بتراكيز Cations أو Anions

• يكفي معرفة أن تركيز هذه الشائبة لم يتجاوز حدًّا 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

• وضع كمية محددة من المادة في المرمرة Furnace

25°C تصل إلى 800

• يضاف حمض السلفوريك لتشكيل أملاح سلفات ثابتة سهلة الوزن

• قد يتغير تركيب البقية الناتجة من الترميد نظرًا لارتفاع الحرارة والتطاير

• قد تتشكل في بعض الأحيان أملاح برسلفات فيضاف كربونات الأمونيوم Persulphate لتخريبيها

بعض الطرائق الفيزيائية الدستورية

Determination of Physical Constants (Quality Tests)

1. تعين الكثافة :

يستخدم pycnometer

- حساب كتلة السائل المفحوص من خلال حجم محدد يشغله هذا السائل
- يجري اختبار وزن الميللتر الواحد لسائل بواحدة الغرام وبدرجة حرارة المختبر (20 م)
- مقياس الكثافة (الغلظ) بعد أن يجري التأكيد من سعته (Pyknometer) يوزن كمية الماء المقطر اللازمة لملئه بواحدة الغرام وبدرجة الحرارة نفسها
- تعطى 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 فتحصل على قيمة الكثافة

2. الزوجة

معامل الاحتكاك الداخلي لسائل أو محلول، أي ممانعة الأنابيب لمرور السائل اللزج، أو حاصل قسمة توتر الاحتكاك حاصل أو الدفع على واحدة المساحة، أو الإعاقاة التي تحصل نتيجة مرور سائل لزج بأنابيب زجاجي حساب سرعة تدفق سائل ضمن أنابيب شعرية

أ- مقياس أوستفالد Ostwald

ب- مقياس هوبلر Hoppler

Refractive index .3

قرينة مهمة تستخدم للمعايرة أحياناً -

جب زاوية الورود/ جب زاوية الانكسار (جب = \sin)

تقاس بمقاييس - Abbe refractometer أو الانكسار الغاطس

يتعلق الانكسار بدرجة الحرارة ولذا يجري الفحص بالدرجة 20 م -

أمثلة - Clofibrate بين 1.505 – 1.500

Glycerine بين 1.474 – 1.470

- 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، مفروضة على الكثافة النسبية المقيسة بدرجة الحرارة التي قياس 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 زئبق الميزان أثناء صعوده ويثبت عندها بعد هبوطه مبدئياً تستخدم مزاج تبريد مختلفة: جليد، ملح الطعام، كلور الشادر، نترات البوتاسيوم، فحمات الصوديوم

Melting Point .6

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

-الطريقة الشعرية / الأنابيب الشعري

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

- درجة انصهار المزاج الأصهارية Eutectic Mixtures :

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 أدأة

الاختبار المستعملة ضمن شروط محددة

• يستعمل لإجراء الاختبار ميزان حرارة خاص يدعى مقياس Ubbelohde

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

• يوضع المجموع في أنابيب زجاجي خاص، ثم يغطس المجموع في واء

زجاجي يحوي على سائل (غالباً ماء)

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

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

من المادة الدسمة.

8. نقطة الغليان أو التقطير
Mجال التقطير distilling range

-غليان السوائل 760 ملم زئبقي

-رفع الحرارة ، رفع الضغط البخاري ، غليان

-نقطة غليان ثابتة نوعية تدل على الذاتية وتحدد مقاومة السائل

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

pH .9

تغيد في تحديد ذاتية و مقاومة المواد و محاليلها

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

مشعر مهم في المعايرات الحجمية المختلفة

- طرائق الفحص -

اللونية: تتم المقارنة مع ألوان شاهدة باستخدام أوراق المشعرات -

المحاليل المقارنة: لمعرفة حدود ال - pH للمادة المفحوصة

محلول كبريتات Zn 5.6 - 4.4 = pH %5

نحضر محلول 4.4 pH و محلول المادة المفحوصة

يضاف لكل أنبوب قطرتان من المشعر ويراقب التلون

جهاز pH

يضبط الجهاز على محاليل عيارية 11 - 7 - 4 = pH

ثم يقاس pH محلول المفحوص

(قيمة عشرية لـ pH)

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 والمقاييس 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

- التثليل 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 محلات...

بالخلاء: خفض الضغط يخفض درجة حرارة الحرارة

محاليل مواد تتحرب بدرجة الحرارة العالية

- بالجرف ببخار الماء:

جزء المادة الموجودة بحالة بخارية ينجرف مع بخار الماء بدرجة الحرارة التي يتساوى فيها مجموع ضغط بخار المادة وبخار الماء المتساوى بالضغط الجوي العادي
الشرط الأساسي ألا تكون المادة المراد جرفها ذوبابة 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، أنس

تلعب قدرة المذيب الكيميائية دوراً في عملية الذوبانية (التشرد)

تطبيقاتها في العمليات التحضيرية قبل الاستخلاص النهائي.

■ الأحوال: 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 المتشردة للأدوية

تحل بالمذيبات القطبية

هناك علاقة لل pH بعملية الاستخلاص.

علاقة نرنست Nernst

عندما تتوزع مادة واحدة بين مذيبين لا يمتزجان ببعضهما وتتوارد فيما 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 كييفياً أو كمياً.

المواد المجففة المستخدمة

-يجب أن تكون غير فعالة كيميائياً، غير ذواقة، كمية قليلة منها، قابلية التنشيط، فصلها سهل، رخصة كلوريد الكالسيوم، سلفات المغنيزيوم اللامائة، سلفات الصوديوم اللامائة، سلفات الكالسيوم اللامائة، خامس أكسيد الفوسفور، أكسيد الألمنيوم، السيليكون، معدن الصوديوم (تجفيف الميتانول)، حمض السلفوريك الكثيف (تجفيف البروم)، بلا ماءات القلويات ..

الクロマトغرافيا 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 الامتراز أو الامتصاص **Absorption**

إن الآلية المعتمدة في عملية الفصل هي الامتراز 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 دوراً حاماً للطور الساكن السائل هذا الطور الساكن يمكن أن يكون منتشرًا أو مرتبطًا كيميائياً 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 منتشرة أو قابلة للنشرد

• إن تثبيت العينة على الموضع المتشربة (الفعالة) من الطور الساكن توافق ما يدعى بـ كرومتوغرافيا التبادل الشاردي.

د- كرومتوغرافيا تبادل المرتبطات : Legend Exchange
يحيى الحامل في هذه الحالة على مجموعة من الموضع القادر على تشكيل معقدات مع المركبات المراد فصلها وذلك بتشكيل روابط تساندية.

ه- كرومتوغرافيا الإلفة Affinity

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

-الثبيت النوعي للمركب المراد فصله في العمود
-تغير 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 فتحتفظ 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 بعد الذي تقطعه المادة هو محصلة للألفة النسبية الطورين الثابت والمتحرك.

الطريقة:

1-تحضير الأحواض

2-طلاء الصفائح

3-وضع العينات

4-الترحيل

5-الاظهير بکواشف خاصة (أزرق الموليبدم، اليود...)

التطبيقات

- كشف الشوائب
- طريقة لتعيين هوية العديد من المواد الدوائية
- اختبار مصدوقية التنظيف (Cleaning Validation).
- مقاييسة مركبات من خلال معامل الاحتباس (Retention Factor "Rf")
- تطبيق عدة عينات دفعه 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 بال محلل.

الクロماتوغرافيا الورقية

Paper Chromatography(PC)

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

الاستشراط الغازي

Gas Chromatography "GC"

- يتتدفق 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
- تتحقق المادة المراد تحليلها في العمود المسخن من خلال قناة حقن مسخنة أيضاً تقوم بتتبخير المادة
- يتكتف بخار المادة عند رأس العمود ذي الحرارة الأخفص نسبياً تبقى ثابتة أو تبرمج لتتغير تدريجياً حرارة الفرن

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

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

الجهاز

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

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

• يحقن المزيج في قناة الحقن المسخن لدرجة حرارة التبخر، بينما يكون الغاز -الحامى 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 المكاشف على طبيعة المركب المراد تحليله، الذى يجب أن يكون أيضاً مسخناً لمنع تكافث المركبات المشطوفة ضمنه

يجرى تسجيل Detector Output بالعلاقة مع الزمن مما يؤدى إلى كروماتوغرام مؤلف من سلسلة peaks على محور الزمن

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

معلم مهم لاستعراض المركبات (Retention Time)

• ووحدة سرعة انسياب الغاز مل/د

التطبيقات

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

(Limit Tests)

(Residual Solvents) لبقايا المذيبات

- مقاييسة بعض المواد الدوائية ضمن مستحضراتها الصيدلانية ولا سيما مقاييسة

واستعراض الأدوية غير الحاوية على عصبات لون

- دراسة خصائص بعض المواد الأولية المستخدمة في تخليق المواد الدوائية

- طريقة مناسبة جداً لدراسة خصائص الزيوت العطرية

مقاييس الأدوية ومستقلباتها في السوائل البيولوجية.

المزايا

- مضبوطية ودقة في المقاييس الكمية تشبه 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) إذا كانت المادة غير ذلك فتتطلب 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

الاستشراط السائل رفيع الإنجاز

(High Performance Liquid Chromatography "HPLC")

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

- 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 وتجري 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 $Rs > 2$
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 (شوابئ، نواتج تخترب، 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 طرداً مع تركيز المادة المراد تحليلها ضمن المجال (50 – 150 %) من التركيز المراد العمل به (ويشمل هذا المجال كل العمليات الأساسية: معايرة، فحوص ثبات، دراسة تخترب..)
• يعبر عن الخطية بيانياً بالانحرافات حول خط الارتداد

Regression Line

Accuracy and Recovery

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

method Measure of the exactness of the analytical Precision

• تطابق نتائج القياس عند التكرار على عينات مقطعة من عينة متجلسة

• يعبر عن الدقة بالانحراف المعياري النسبي

Relative Standard Deviation (RSD %)

Detection Limit

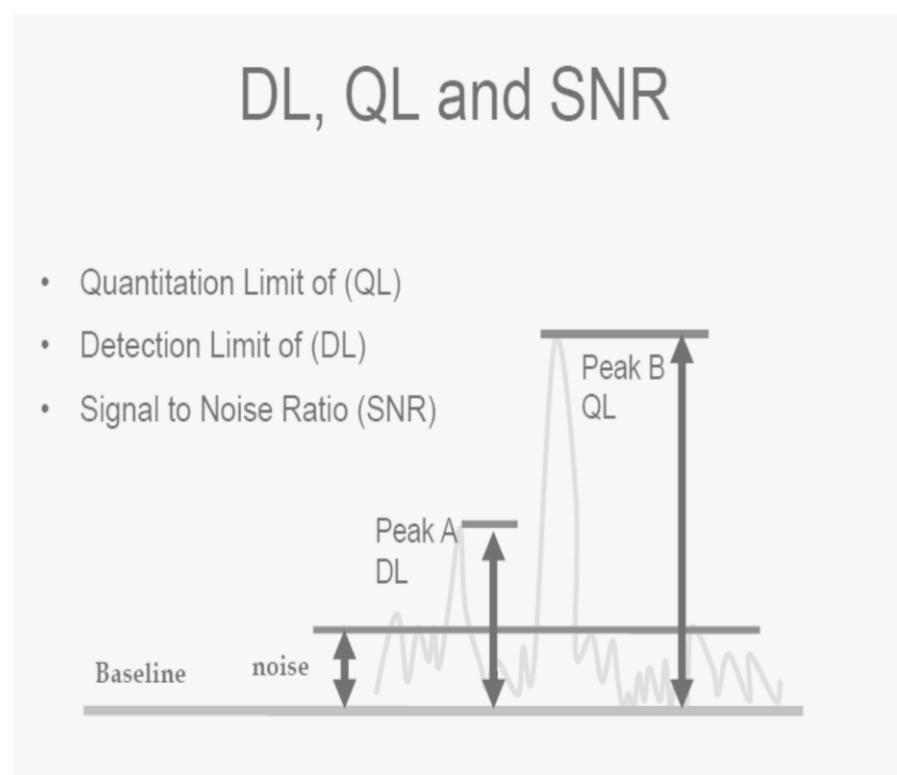
• أصغر تركيز يمكن كشفه وتحديده بأكثر الأجهزة حساسية وبحدود ثقة 95 %

• لا تجري معايرة صحيحة باستخدام هذا التركيز.

Quantitation Limit

أصغر تركيز يمكن معايرته كمياً بحدود ثقة (95 %) يجري 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 الميكروبولوجي

للأشكال الصيدلانية

د. روعه عكاشه

مراقبة التلوث الميكروبيولوجي للأشكال الصيدلانية

- ساعدت الانجازات العلمية المختلفة الصناعة الدوائية في كيفية التخلص من الميكروبات (باستور وكوخ- الحرارة الرطبة) وخاصة المحاليل الحقيقة وأخطر 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 ممراضة)

- ومن هنا جاءت التوصيات المختلفة لـ GMPs

المصادر الرئيسية للتلوث المستحضر
هناك عدة مصادر للتلوث ومن أهمها:

المواد الأولية:

قد يكون التلوث ناتجاً عن المواد الأولية المستخدمة في التحضير من سوائل وخلاصات حتى 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 الامراض 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 المicroبولوجية للمستحضرات الصيدلانية

Microbiological Tests for Pharmaceutical Preparations

لم تتوحد بعد الاتفاقيات بشأن العدد المicroبولوجي 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 المicroبولوجية هو العقاقة (Sterility) أي خلو المستحضر من أي شكل من أشكال المicroبات بتطبيق شروط اختبار العقاقة. أما الحدود المسموح بها في المستحضرات الصيدلانية غير المطلوب أن تكون عقيمة والممواد الأولية الداخلة في تركيبها فهي تشمل تعداداً إجمالياً للمicroبات الهوائية (Total Aerobic Microbial Count)، وتعداداً إجمالياً للخمائر والعنفانات (Total Molds and Yeast Count)، إضافة إلى خلوها من نوع أو أكثر من الجراثيم التالية:

- الإيشيريكيات القولونية (*Escherichia coli*).
- العنقوبيات الذهبية (*Staphylococcus Aureus*).
- أنواع السلمونيلا (Salmonella Species).
- الزوائف الزنجارية (*Pseudomonas Aeruginosa*).

أما التعداد العام للمicroبات الهوائية أو للخمائر والعنفانات فهو عدد المستعمرات (Colonies) النامية على المستحبات (Culture Media) الصلبة في الغرام أو الميليلتر 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 للمicroorganisms الهوائية أو للخمائر والعنفات:

عدد المستعمرات الصلبة في الغرام أو Culture Media Colonies النامية على المستببات المليليتر من المادة أو المستحضر الصيدلاني

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

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

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

معايير الفحص المicrobiologique للمستحضرات:

لقد صنف دستور الأدوية البريطاني معايير الفحص المmicrobiologique للأدوية على النحو التالي:
النوع الأول:

ويشمل المستحضرات العقيمة.

النوع الثاني :

ويشمل أدوية الجهاز التنفسي والمستحضرات الخاصة بالتطبيق الموضعى 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 (10^7) جرثومة وليس أكثر من (10^5) من الفطور لكل 1 ميليلتر أو 1 غرام من المستحضر.

•طرائق الفحص:

1 الزرع المباشر: عدد العينات قليل، حجم العبوة صغير

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

1-الزرع المباشر direct transfer method

الأوساط:

Fluid Thioglycolate (FTG) Medium

7 أيام – 32.5 م (وسط هوائي)

• Alternative Thioglycollate Medium

7 أيام – 32.5 م (حصن لاهوائي)

2-طريقة الترشيح الغشائي

Membrane Filtration Method

• تقسم المرشحة إلى قسمين

• يزرع كل قسم على أحد المستحببات المذكورة

• بعد الحضن يجب أن تبقى هذه المستحببات 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 لاختبار عقامة المستحضرات الحيوية (لقاحات، مصوّل) مستحببات خاصة أو إضافية

2. التأكيد من عدم امتلاك المستحضر قدرة صادة أو مواد حافظة
وتعطيلها إذا كانت موجودة

1. استخدام الشواهد الجرثومية والفطرية

اختبار الحد المكروبي

Microbial Limit Test

تذاب أو تمزج المستحضرات مع دارئة فوسفاتية ($pH = 7$) أو تمدد بالماء
المقطر العقيم، أو بسائل البeton 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 الزراعية العامة:

الجراثيم : Soya – Tryptone Agar (STA) Medium
73 م - 48 ساعة /

الفطور : Sabouraud – Dextrose Agar (SDA) Medium
52 أيام / 52 م

طرق الفحص

1- الزرع المباشر / التعداد على السطح /

2- غشاء الترشيح

3- التمددات 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 البetonH7 للمحاليل الزيتية =

أو الدسمة

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

طريقة التمددات المتسلسلة

(طريقة الوسط السائل - مقياس العكر)

1- تحديد أعداد ميكروببولوجية صغيرة

2- خلط السائل المفحوص مع الوسط الزرعي السائل بتمددات مختلفة

محددة مسبقاً

3- تحضن الأنابيب بالفترقة الموصوفة:

لمرة 5 أيام على الأقل - درجة حرارة 30-35

4- يلاحظ رقم الأنابيب الذي يظهر معه النمو الميكروببولوجي

فحص بعض الأنواع الجرثومية الممرضة

• استخدام أوساط زرعية خاصة بكل نوع

• إجراء عمليات التكثير في أوساط خاصة

• وضع بعض المواد لمنع النمو المتطفل

يجري تحضير الجراثيم على أوساط سائلة عادية مغذية Enrichment

Liquid Culture Medium

• إجراء عمليات تطعيم أو ساط مختلفة لزيادة التكاثر للجراثيم النوعية المراد

فحصها

• إضافة الوقاءات إلى الأوساط للجم الحموضة الناشئة من العمليات الاستقلالية

للسكاكر على نحو خاص التي تضاف إلى الأوساط

• إضافة المشعرات المختلفة التي تتغيرألوانها في الوسط نتيجة تغير ال pH

المقاييس الميكروبيولوجية للمضادات الحيوية:

المبدأ: تأثير المضادات الحيوية في أنواع معينة من الجراثيم كموقفة أو مميتة

ظهور فعالية المضاد الحيوي على شكل بقع صد في وسط صلب

نشوء علاقة شبه خطية بين قطر بقعة الصد ولوغاریتم الأصغرى للتركيز (المضاد الحيوي المفحوص)

-تناقص أو توقف عكر في وسط سائل.

معايير الفعالية الفيتامينية ميكروبيولوجياً

• المبدأ: لا تنمو الجراثيم نمواً طبيعياً إلا بوجود فيتامينات معينة

تزرع جراثيم ومعينة 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 بالكيماء الرطبة Wet Chemical Analysis ، واجراءات التحليل الآلي Instrumental Analysis.

ويهدف التحليل الكمي Quantitative Analysis إلى مقاييس Assay المادة الفعالة سواء بشكلها الصرف أم مقاييسها ضمن المستحضر الصيدلاني طرائق الكيماء 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 شيوخ استخدامه في دساتير الأدوية. مع ذلك لا يزال التحليل الوزني مطبقاً في مقاييس العديد من المواد الدوائية

ب- طرائق المعايرة الحجمية Titrimetric Volumetric Methods

تتفاعل المادة المراد معايرتها، أو ما يسمى الحليلة Analyte ، كيميائياً مع محلول معياري لكافش Standard Solution Reagent معروف التركيز. ومن خلال مصروف محلول المعياري، الذي تتفاعل مادته بشكل كامل مع المادة الموجودة في العينة، يمكن تعين نقاؤه أو تركيز العينة.

تطبق المعايرة الحجمية في دساتير الأدوية لمقاييس 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

تميز 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 فتحصر بضعف انتقائتها Selectivity، كما أنها تتطلب مهارة خاصة من محلل، 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 مقاييس المعقّدات

تستخدم مثل هذه المعايرات لتقدير أملاح المعادن بمحلول معاير من مركب إيثيلن ثانوي الأمين رباعي حمض الأسيتيك "EDTA" Ethylendiamine Tetracetic Acid، أو ملحه الصودي المعروف بـ إيديتات ثنائية الصوديوم Eddate Disodium

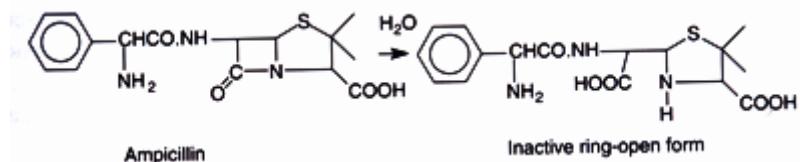
2. معايرات تحرير اليود

يمكن بهذه الطريقة معايرة الفنولات 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

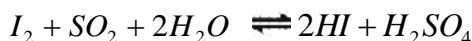
أهم مشكلة في البنسلينات هي ثباتها تجاه عوامل الحلمة، التي تتناول حلقة اللاكتام Lactam.



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 أوكسيد الكبريت بوجود الماء كما في التفاعل التالي:



يضاف الميثanol كمذيب، والبييريدين لقطب البروتونات الناجمة عن التفاعل، مما يؤدي لسير التفاعل باتجاه واحد

الطرائق الأدوائية في التحليل الدوائي

Instrumental Methods in the Drug Analysis

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

• الطرائق الضوئية والطيفية Photometrical and Spectral Methods

• الطرائق الكهروكيميائية Electrochemical Methods

• الطرائق الكروماتوغرافية Chromatographic Methods والرحلان الكهربائي Capillary Electrophoresis.

تعد طرائق التحليل الأدواتي 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 ولدقة العالية لنتائجها وتكراريتها.

إصدار الضوء Light Emission

1. مطيافية ضوء الإصدار الذري Atomic Emission Spectrophotometry “AES”

✓ مقياس الضوء النهبي Flame Photometer

يمكن تحريض ذرات المعادن باللهاب مما يؤدي إلى إصدار طيف ضوئي في مجال المرئي وفوق البنفسجي، الذي يمكن من التحليل الكيفي والكمي للمعادن، وبشكل خاص الفلوية والفلوية 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 تمتلك 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 تمتلك إشعاعات ذات أطوال موجة نفسها التي تصدرها فيما لو حرست 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.

- تحرير الاهتزازات داخل الجزيئية
- رفع الأزواج الإلكترونية الرابطة والخارجية لمستويات طاقة أعلى.
- فصل الروابط والتشريد.

وكل ظاهرة مما سبق تحتاج إلى طاقة مختلفة عن غيرها تتناسب بحسب الترتيب المذكور أعلاه.

✓ مقياس اللون Colorimeter

يمكن باستخدام هذا المقياس تحديد امتصاص الضوء من قبل المحاليل الملونة **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، بينما يعرف المجال بين (0.8) مكم و (2.5) مكم بمنطقة تحت الأحمر الفريبية **Middle “IR”** و **Near “IR”**.

الطرائق الكهروكيميائية

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

دقتها عالية والتحاليل التي تجري من خلالها انتقائية

- احتوت الدساتير الدوائية القديمة عدداً محدوداً جداً منها مثل :

- Potentiometry
- polarography

الفصل العاشر
اختبار ثباتية المستحضرات الصيدلانية
مراقبة دوائية
د.روعه عكاشه

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 المحضر 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**

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

- دراسات الوقت الفعلى :**(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 سيعا فيها المستحضر، وبالتالي يمكن استخدام النتائج في تحديد مدة صلاحية المستحضر وظروف التخزين المقترنة.

- 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 الأربع 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.	مسرع	انتقاء ترکیبات ونظم للتعبئة تفي بالغرض منها من حيث الثبات.
من أجل تطوير المستحضر وإعداد ملف التسجيل في وزارة الصحة.	مسرع 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.	مسرع أو طويل الأمد.	التحقق من عدم ادخال أي تغيير على المستحضر أو عملية الصنع يمكن ان يؤثر في ثبات الدواء تأثيراً ضاراً.

ـ 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 موافاتها 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 والفعالية و ذلك لثلاث وجبات من نفس المستحضر، وشكل الجرعة، والعبوة المقترنة 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 5-3 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، وبعد ذلك مرّة 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 الثباتية 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

يتحدد عمر المستحضر وفقاً لظروف التخزين. وإذا كانت وجبات أحد المستحضرات مختلفة الثبات فإن عمر المستحضر المقترح يتحدد 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.
- اجراء دراسات الثبات كما هو موضح مسبقاً، بدون أي تغيير جوهري في ثبات المستحضر.
- توفر معطيات مدعمة تدل على أن المستحضرات المماثلة قدد حدد لها عمر مقداره 24 إلى 36 شهراً.
- مواصلة اجراء 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 الماردini.

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