القسم الأول

مراقبة الجودة أثناء تطوير الأدوية الجديدة

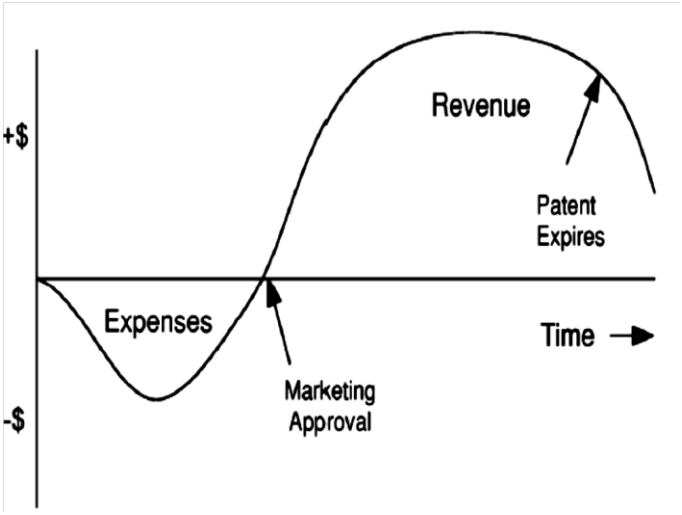
QC in new drug development

مقدمة:

يتميز سوق الصناعة الصيدلانية بقوة المنافسة وبالتالي سيتوجب على كافة الشركات الصيدلانية Pharmaceutical والصيدلانية الحيوية Biopharmaceutical مهما كانت كبيرة أو صغيرة أن تكتشف وتطور أدوية ضمن أقصر فترة ممكنة بهدف الحفاظ على هذه المنافسة حيث أن الدواء الجديد سيغطّى ببراءة اختراع مما يسمح باحتكار السّوق لفترة طويلة.

يظهر الشكل التالي تصنيف الشركات الصيدلانية الكبرى وفق عائداتها الربحية لعام 2015:

يعاد استخدام قسم كبير من الأرباح الهائلة في البحث عن أدوية جديدة حيث تنفق الشركات الصيدلانة المليارات من الدولارات في سبيل تطوير بين واحد وخمسة أدوية في كل عام. يظهر الشكل التالي حجم النفقات والمردود المتعلق باستثمار تقوم به شركة صيدلانية ما عند تطوير دواء جديد:

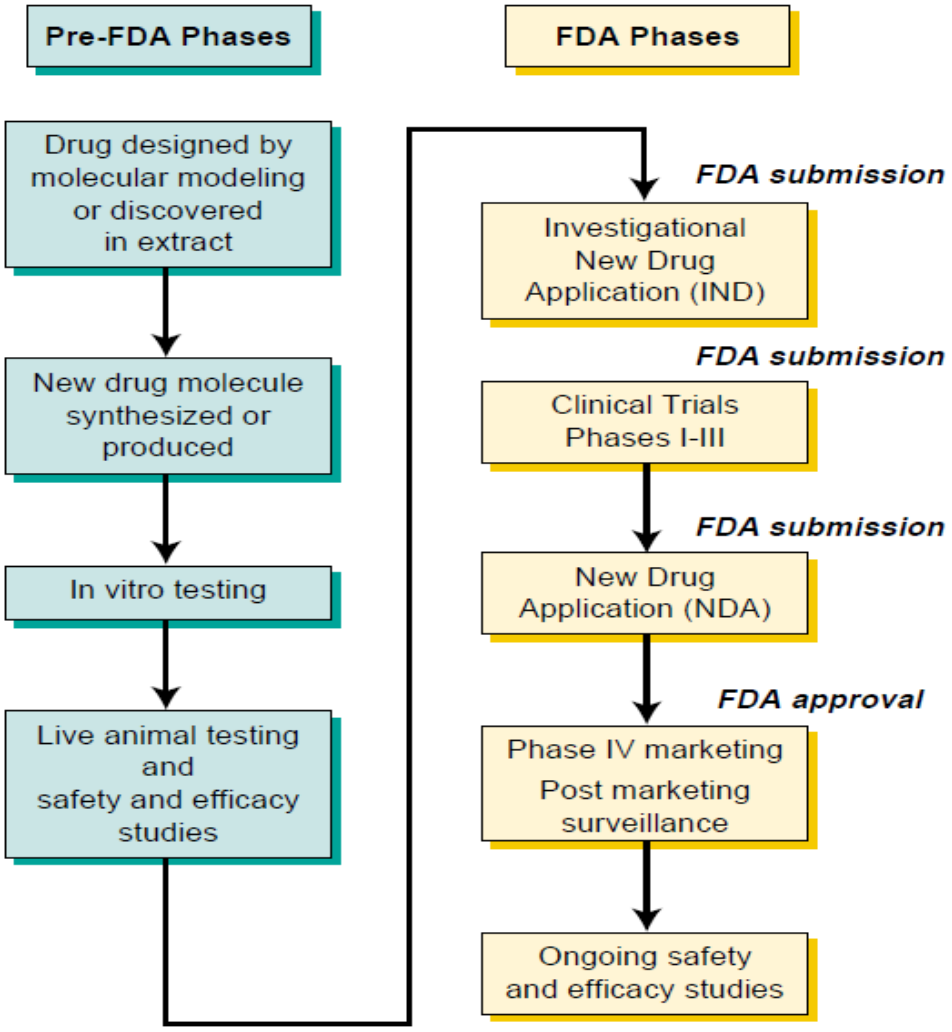


نلاحظ من الشكل تميّز مرحلة التجارب السريرية بحجم النفقات الهائل التي تبدأ بمراحل الاصطناع مروراً بالتقصّي الحيوي ومن ثم اقتراح صيغة صيدلانية مناسبة وبعدها تتضاعف النفقات بعد تطويع عدد من الأشخاص يصل لعدة آلاف بهدف فحص الدواء عليهم. بعد أن يأخذ الدواء الموافقة الحكومية سيتم البدء بجني الأرباح وهنا نعرّف الفائدة والجدوى الاقتصادية للدواء بالفرق بين مجموع النفقات والعائدات ضمن فترة حماية الملكية patent ، وفي حال عدم تمديد فترة براءة الاختراع فإن الأدوية الجنيسة المسوقة من شركات أخرى generics ستقلل من الجدوى الربحية للدواء الأصلي الحائز على براءة الاختراع. ولهذا لا بد من تسويق الدواء بالسرعة الممكنة بهدف ضمان أكبر ربح ممكن ضمن فترة حماية الملكية و هنا نطلق على الدواء مصطلح " first to market ".

كمثال على ما سبق مستحضر Zantac من شركة GlaxoSmithKline والذي انخفضت مبيعاته بنسبة 90 % في الولايات المتحدة خلال أربع سنوات من تاريخ انتهاء فترة حماية الملكية (من 2 مليار عام 1995 إلى 277 مليون دولار عام 1999).

لقد تراوح الوقت اللازم لتطوير الدواء من 8 سنوات في الستينيات من القرن الماضي وحتى 15 عام خلال التسعينيات، ولذلك تعمل الشركات الصيدلانية و سلطات مراقبة الدواء على تخفيض هذا الوقت الكبير. في الحقيقة تعتبركلفة الإنفاق أثناء تطوير دواء جديد باهظة حيث تقدر بحوالي 1.2 مليار دولار وهي تعادل أربع أضعاف ثمن طائرة Airbus A380!!. يتم في العادة مسح عشرات الألاف من المركبات التي قد يدخل واحد منها للسوق في النهاية. لقد أظهرت الإحصاءات أنه من كل 5000-10000 مركب ذو أملٍ واعد في علاج مرضٍ ما سيخضع 5 منها لدراسات سريرية عند الإنسان وواحد منها فقط سيدخل السوق بعد الحصول على الموافقة الحكومية approved drug حيث سيفشل ما تبقى في تجاوز الفحوص السريرية.

يبدأ فهم مبادئ مراقبة جودة الأدوية من توضيح المراحل التي يمر بها الدواء من الفكرة و حتى وصوله ليد المريض كما في المخطط التالي:



و هنا يمكن أن نميز ما بين مرحلتين رئيسيتين: الأولى مرحلة ما قبل التسجيل في منظمة إدارة الدواء والغذاء FDA (Food and Drug Administration) والثانية ما بعد طلب تسجيل الدواء FDA submission.

تتضمن مراحل تطوير الدواء مايلي:

1- مرحلة التخليق Synthesis.
2-التوصيف characterization.
3- الاختبار البيولوجي biological test.
4- التطوير الكيميائي chemical development.
5- تطوير المنتوج product development.
6- تطوير العملية process development.
7- تطوير العبوة Package development.
8- فحوص الثبات stability.
9- التجارب السريرية clinical trials.
10- تسجيل الدواء و الترخيص الحكومي Drug approval.
11- التصنيع Manufacture.

سنبدأ بسرد هذه المراحل بشكل مختصر:

1 - مرحلة التخليق Synthesis :

يعتمد ذلك على استخلاص مركبات من مصادر طبيعية **أو** تطوير مركب موجود أصلاً بناءً على علاقة البنية بالتأثير structure activity relationship (يعرف اختصاراً بـ SAR) أو تصنيع مركب يتمتع بانتقائية أكثر تجاه أنزيم ما وآثار جانبية أقل. قد يتم التصنيع وفق تقانة الدنا المأشوب في حال كان الدواء بيولوجياً أو بالاصطناع النصفي semisynthesis كما في اصطناع البنسلينات.

يتم هنا الحصول على كمية قليلة جداً حيث سيتم فيما بعد تحديد مواصفاته بدقة وهي الخطوة الأولى في عملية مراقبة الجودة quality control أو ما يعرف اختصاراً بـ QC .

مثال توضيحي: المعالجة المضادة للالتهاب Anti - inflammatory Therapy :

لقد تم تطوير معظم الـ NSAIDs الفعالة كالإيبوبروفين ونابروكسين في أواخر الستينيات والسبعينيات وبالرغم من فعاليتها فلها تأثيرات جانبية ضارة كالنزوف والتقرحات المعدية عند استخدامها المديد. إن اكتشاف COX في أواخر السبعينات قد بين دور هذا الأنزيم في تحويل حمض الأراشيدونيك إلى PGE_2 الذي يتوسط فيزيولوجيا الألم والالتهاب ومن هنا فإن تثبيط هذا الأنزيم بواسطة NSAIDs سيمنع تشكيل PGE_2.

يوجد COX-1 عند الأشخاص الأصحاء و يلعب دوراً فيزيولوجياً في الكلية والمعدة أما COX-2 فإنه يتحرض في حالات الالتهاب. يثبط الأسبيرين و النابروكسين و الايبوبروفين كلا الأنزيمين مما يقلل من إنتاج PGE_2 عبر تثبيط COX-2 و لكنه يؤثر على وظيفة الإرقاء Hemostasis المتعلقة بـ COX-1 و التي تلعب دوراً في حماية مخاطية المعدة وهذا ما يسبب نزوفاً و تقرحات. و لذلك فقد تم تطوير مثبطات انتقائية لـ COX-2 في بدايات التسعينات وأوائل الألفية الثالثة و أشهرها celecoxib و rofecoxib و valdcoxib. لا تملك هذه المثبطات تأثيراً جانبياً كالنزوف المعدية و التقرحات و لكن يسبب استخدامها المديد و بجرعة عالية لاحتشاءات قلبية و هذا ما دعى لسحبها من السوق في عام 2005/2004 باستثناء celecoxib و الذي بقي قيد الاستخدام مع إضافة تحذير على العنونة الخاصة به لدى الاستخدام المديد.

2 - التوصيف characterization:

يتم ذلك عن طريق التقانات التحليلية المختلفة التي تساعد على تحديد مواصفات المادة الجديدة التي تتضمن تعيين الهوية Identification و النقاوة purity و المقايسة Assay .

- التحليل العنصري Elemental analysis : النسبة المئوية للعناصر من كربون وهيدروجين وكبريت و....إلخ.
- التحليل الآلي Instrumental analysis: مطيافية الأشعة ما تحت الحمراء IR، مطيافية الرنين المغناطيسي النووي NMR ومطيافية الكتلة لتحديد كل من الصيغة المجملة والتفصيلية للمركب.
- طرائق الفصل: التفريق اللوني على الورق TLCوالسائل HPLCوالغازي GC.

تستغرق المرحلة الاولى و الثانية حوالي 3 سنوات.

3 - الاختبار البيولوجي Biological testings:

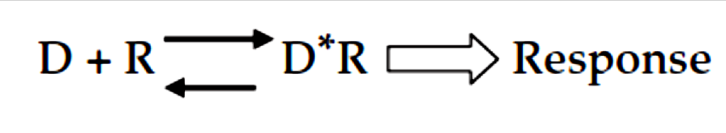
يستغرق حوالي 3-5 سنوات ويعرف أيضاً بالاختبار ما قبل السريري preclinical testing و الذي يتم على أعضاء وأنسجة معزولة *in vitro* وعلى حيوانات التجربة *in vivo* حيث يتم اختبار الدواء قيد التطوير على حيوانين على الأقل (إحداها من القوارض).

تهدف هذه الاختبارات إلى تحديد الأثر السمّي و الدوائي (الفارماكولوجي) و الاختبارات الحيوية:

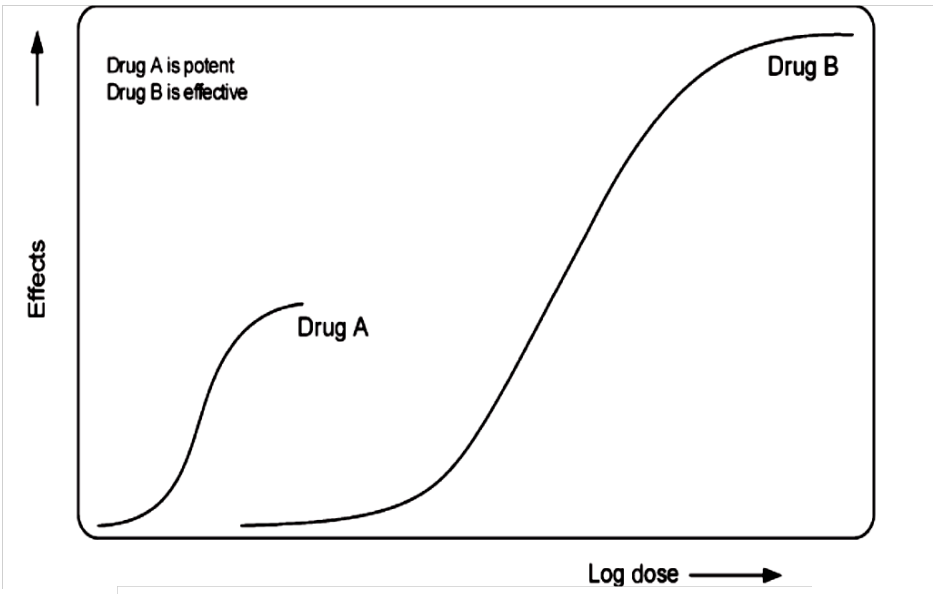
❖ التأثير العلاجي أي المفيد الذي نبحث عنه (التأثير على ضربات القلب أو التنفس أو التبول...).

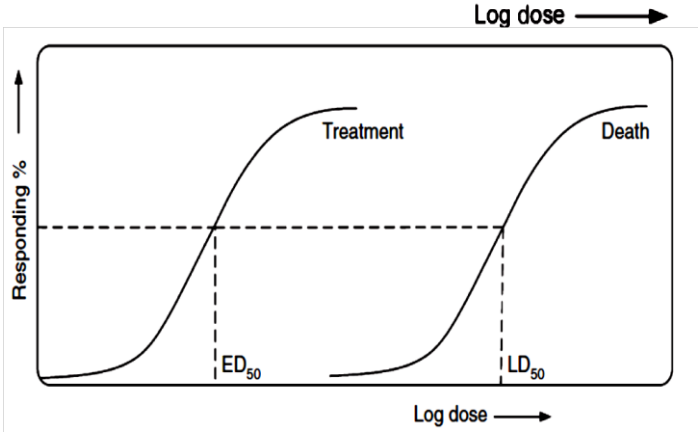
❖ تحديد قوة الدواء Pharmacodynamics وترمز بـ PD :

عندما يرتبط الدواءD مع الهدف (مستقبل مثلاً R) فإنه سيلعب دوراً مثبطاً أو منشطاً أو مقلداً للأثر أو معاكساً له أي سيعطي استجابة Response ... حيث يكون الارتباط وفق مبدأ القفل و المفتاح بحسب البنية الفراغية. يقصد بديناميكية الدواء PD دراسة الأثر المرتبط بالجرعة كالتأثير على معدل ضربات القلب ، مستوى أنزيم معين ، إنتاج أجسام مضادة أو ارتخاء و تقبض عضلات معينة ...



يدرس الباحثون أثناء تطوير دواء جديد كلاً من المفاهيم التالية :





فاعلية الدواء potency: وهي الجرعة المطلوبة لتوليد أثر ما. يولد الدواء الفاعل للآثر بجرعة منخفضة.

فعّالية الدواء effectiveness: وهي شدّة الأثر أو الاستجابة وهي مقياس للإلفة بين الدواء والمستقبل.

منسب العلاج therapeutic index: تعطى بالعلاقة

$$LD_{50}/ED_{50}$$

حيث LD_{50} الجرعة التي تقتل 50% من حيوانات التجربة وأما ED_{50} الجرعة التي تعطي استجابة عند 50% منها وعندما يكون الفارق كبيرا بين كل من القيمتين يكون المنسب العلاجي كبيراً.

منسب الأمان safety margin:

الفاصل بين الجرعة التي تحدث الأثر العلاجي وتلك التي تحرض تأثيراً جانبياً. وهنا نعرف هامش الامان المعياري بالعلاقة:

$$SSM = \frac{LD_1 - ED_{99}}{ED_{99}} \times 100$$

LD1 : الجرعة القاتلة لـ 1% من حيوانات التجربة.

SD99: الجرعة التي تكون فعّالة عند 99 % من حيوانات التجربة

كلما كان الفرق بين هاتين الجرعتين كبيراً ومعنوياً كلما كان هامش الامان كبيراً.

.

❖ الاختبار الكيميائي الحيوي بهدف معرفة الحرائك الدوائية و الاستقلاب و ما هو مصير الدواء في الجسم.

الحرائك الدوائية PK:

و يقصد بها دراسة الامتصاص A و التوزع D و الاستقلاب M و الإطراح E أو اختصاراً ADME. أي كيف يؤثر الجسم على الدواء وأما PD التي رأيناها سابقاً فتوضح تأثير الدواء على الجسم.

مثال: عندما يأخذ شخصاً ما مضغوطة أسبيرين لعلاج الصداع فإن مادة الأسبيرين ستمر عبر الفم في رحلة طويلة حتى الوصول للدماغ. وهذه الرحلة ستتضمن المرور بالمعدة و الامتصاص و من ثم الوصول للدوران العام و منها ما يمر للكبد ويعاني إستقلاباً و أخر للكلية حيث يطرح و قسماً يصل لموقع التأثير.

❖ تحديد التأثير السمي أو مقدار الأذى

- LD_{50} ,
- mutagenicity,
- teratogenicity,
- carcinogenicity

<u>عندما طور مركب thalidomide ، لم يتوقع أحد أن دواءً ما يمكنهالتسبب في تشوه في الجنين حيث لا يوجد أي اختبار لتقدير درجة التشوه لمادة ما في ذلك الوقت.</u>

من الضروري تحديد السمية عبر تحديد الجرعة العظمى التي يمكن احتمالها و AUC عند القوارض(الجرذ أو الفأر) و غير القوارض (الأرنب). هناك نوعين للدراسات السمية: اختبار الجرعة الوحيدة و الجرعات المتكررة.

يهدف اختبار الجرعة الوحيدة إلى تحديد العضو المتأثر بالسمية والمعطيات المتوقعة للجرعات البدئية عند إجراء الاختبارات السريرية لدى الإنسان. يتم أيضاً دراسة طريقي إيتاء مختلفين: الحقن الوريدي و الطريق المتوقع عند الإنسان. يتم بعدها مراقبة المتثابتات الكيميائية الحيوية و العلامات السريرية و وظائف الأعضاء و حالات النفوق mortality و أخيراً يتم قتل الحيوان و تؤخذ خزعات من الأعضاء و خاصة تلك التي تعتبر هدفاً للدواء.

تهدف اختبارات الجرعات المتكررة إلى دراسة الأثر السمي على المدى الطويل حيث تدرس التراكيز المصلية و الحرائك الدوائية والوظائف الحيوية للقلب و الكبد و الرئة و الجهاز العصبي المركزي. و هنا لا نقتل الحيوان بل نحتفظ به لمعرفة مدى التعافي من الأثر السمي toxicity recovery.

<u>التأثير المسرطن carcinogenicity:</u>

يتم من خلاله تحديد الأثر المسرطن للدواء بعد تقديم الدواء لفترة 6 أشهر على الأقل. تجرى الدراسة على الجرذان و فق طريق إيتاء مماثل لذلك المتوقع عند الإنسان. يتم دراسة التراكيز الهرمونية و الأنزيمية و بعدها يقتل الحيوان و تجرى دراسات نسيجية.

التأثير السام للجينات Genotoxicity:

و تدرس إمكانية إحداث طفرات على المورثات و يتضمن الفحص اختبار Ames(انظر المقطع في الأسفل) و الأذى الملحق بالصبغيات باختبار الثيميدين كيناز و أخيراً باستخدام الخلايا المولدة للدّم لدى القوارض.

Exhibit 5.7 Ames Test

The Ames test is based on the reversion of mutations in the bacterium *Salmonella typhimurium*. Mutant strains of *S. typhimurium*, those with mutations in the *his* operon, are unable to grow without addition of the amino acid histidine. The drug to be tested is mixed with *S. typhimurium* and a small amount of histidine in a nutrient medium. After the histidine is consumed, the growth will stop if the drug is not a mutagen. However, if the drug is a mutagen, it will induce a reversion in the *his* operon and the bacterium will continue to grow.

السمية على الإخصاب و الحمل خلال كافة مراحله لدى الجرذ و الأرنب: يتم استخدام ثلاث مستويات من الجرعات ومجموعات شاهد (يعطى إلى هذه الأخيرة السواغات فقط دون دواء بهدف مقارنة الانحرافات الحاصلة).

استخدام الحيوانات في التجارب، تجارب *in vitro* و طرائق *in silico*:

يعتبر استخدام حيوانات التجارب ذو قيمة عالية جداً أثناء تطوير دواء جديد إلا أن الكثير من الدوية المرشحة لتدخل السوق قد أظهرت فشلاً في الطور السريري I و II بالرغم من تخطيها للدراسات ما قبل السريرية و ذلك كون أن الحيوان المستخدم كموديل دراسة لم يمثل بشكل جيد لجسم الإنسان و وظائفه كما لوحظ أن حدود السمية التي ظهرت مقبولة لدى الحيوان لم تكن نفسها لدى الإنسان (انظر المقطع التالي).

Exhibit 5.8 Clinical Trial Failures

Only one in 10 Investigational New Drugs (INDs) will become approved as drugs. Half the IND failures are due to unacceptable efficacy. One-third fail because of safety issues.

Toxicity failures occur for the following reasons:

- Toxicity in animals is not fully understood and potential toxicity in humans cannot be estimated.
- Toxicity in animals is understood and potential toxicity in humans is not acceptable.
- Acceptable therapeutic margins (efficacy versus toxicity) cannot be established.
- Toxicities in animals do not predict toxicity in human trials.

و لذلك فقد اتجه التطوير نحو طرائق في الزجاج*in vitro* و حتى عن طريق النمذجة الحاسوبية*in silico* مع ضرورة التأكيد على إجراء بعض الفحوص ضمن الحيوان (فئران، جرذان، أرانب، هامستر و خنزير غينيا).

ملاحظات مأخوذة من القواعد المخبرية الجيدة GLP:

- يتم تربية الحيوانات ضمن بيئة مراقبة خالية من العوامل الممرضة specific pathogen-freeSPF.
- تستخدم فئران BALB/c في الدراسات المناعية و فئران Fischer 344 لتقييم السرطان.
- يتم حديثاً استخدام حيوانات معدلة وراثياً.
- إن التجارب على الحيوانات تتم وفق القواعد المخبرية الجيدة GLP.
- يتم إرسال بروتوكولات الدراسة إلى Animal Research EthicsCommittee للمصادقة عليها.

لقد ازداد استخدام طرائق in vitro بسبب قلة الكلفة و سرعة النتائج. مثال اختبار Ames و أنزيمات سيتوكروم P450 اختبار خلايا الليمفوما tk. يستخدم اختبار Caco-2 Cell لدراسات الامتصاص (انظر المقطع).

Exhibit 5.9 Caco-2 Cell Assays

The Caco-2 cells are derived from human colorectal carcinoma. When these cells are cultured on semipermeable membranes, they grow into epithelial cells that are very similar to intestinal epithelial cells. The permeability of drugs across these Caco-2 cells provides model tools for the study of drug absorption.

فيما يخص دراسات الاستقلاب و السمية فقد تم استخدام سلالات من خلايا الكبد.

تدل الأمثلة السابقة على أن الشركات الصيدلانية قد بدأت تعفى منالدراسات على الحيوانات حيث أصبح ذلك ممكناً.

إن الفهم الكبير لوظيفة الدواء و حجم المعطيات الهائل من قواعد البيانات قد مكن من تطوير خوارزميات للتنبؤ عن ADME (امتصاص، توزع ، استقلاب و إطراح). انظر المقطع التالي:

Exhibit 5.10 *In Silico* Predictive Methods

Expert Systems

- *DEREK:* Expert system for the prediction of toxicity (genotoxicity, carcinogenicity, skin sensitization, etc.)
- *METAPC:* Windows based metabolism and biodegradation expert system
- *METEOR:* Expert system for the prediction of metabolic transformations
- *OncoLogic:* Rule-based expert system for the prediction of carcinogenicity

Data Driven Systems

- *lazar:* Open source inductive database for the prediction of chemical toxicity
- *MC4PC:* Windows based structure–activity relationship (SAR) automated expert system
- *PASS:* Predicts 900 pharmacological effects, mechanisms of action, mutagenicity, carcinogenicity, teratogenicity, and embryotoxicity
- *TOPKAT:* Quantitative structure toxicity relationship (QSTR) models for assessing various measures of toxicity

Source: *Predictive Toxicology—Programs*. http://predictive-toxicology.com/programs.html [accessed September 17, 2007].

إن الهدف من كافة الطرق السابقة هو فهم تأثير الدواء في الكائن الحي و لكن لا تضمن هذه الطرائق لأمان و فعالية الدواء عند الإنسان **بل تعزز من تنبؤ هذا الأثر**. أضف لذلك أن هذه الدراسات تزود أساساً لمعرفة الجرعات التي سنبدأبها التجارب السريرية عند الإنسان.

لقد أهملت العديد من الأدوية بعد اختبارات السمية وأدت إلى إحباط فريق العمل الفارماكولوجي الذين تعلقوا بتصميمهم . كان يعبر سابقاًعن قياس السمية لدواء ما بشكل وحيد بقيمة DL_{50} (الجرعة المميتة لـ 50% من حيوانات التجربة) .يقدم هذا المعيار تقديراً متواضعاً لسمية دواء ما لأن الطريقة غير قادرة أن توضح التأثيرات غير القاتلة أو السمية على فترة طويلة و لذلك يعتمد تقييم السمية لمركب ما حالياً على تنوع كبير للاختبارات *in vitro* و *in vivo* وكل واحد من هذه الاختبارات مصمم لإظهار مختلف أنواع السمية الممكنة . كل واحد من هذه الاختبارات ليس كاملاً وذلك لأن تأثيرات سمية جديدة وغير متوقعة تظهر أحيانا خلال التجارب السريرية ، والتي تجبر البيولوجيين لوضع طريقة جديدة للدراسة.

4 - التطوير الكيميائي chemical development:

بعد اجتياز المركب لاختبارات التقصي البيولوجي و قدرته على تقديم شيء مرغوب من بين العديد من المركبات التي تم فحصها فإن متابعة الاختبارات ستتطلب إنتاج كميات أكبر من المركب تغطي الاختبارات المتعلقة بتطوير المنتوج و الاختبارات السريرية. هنا سنأخذ بعين الاعتبار للجدوى الاقتصادية فلا نستخدم مذيبات باهظة الثمن. يتم إنتاج 3-4 وجبات و يعطى لكل منها رقم منفصل و يتم اختبار النقاوة و المقايسة و الخواص الفيزيائية بشكل منفصل و ذلك يتضمن:

- الذاتية identity: بواسطة مطيافية IR, UV, NMR, MS ..إلخ.
- المقايسة assay: بالطرق الحجمية والآلية والكروماتوغرافية.
- فحوص الجودة quality test: قرينة الانكسار Refractive Index وزاوية الدوران الضوئي optical rotation واللزوجةviscosity ،....
- فحوص النقاوة purity test: درجة الانصهار mp، درجة الغليانbp ، الثمالة بالحرق Residue On Ignition، الفقد بالتجفيف Loss On Drying ، مجال الانجماد congealing range , والانحلالية solubility...
- الفحوص الحدية limit tests: المعادن الثقيلة، الكبريتات ، الكلوريد ...إلخ.
- الخواص الفيزيائية Physical properties : الطعم واللون ..

و من ثم يتم اختيار و جبة نقية واحدة لتكون معياراً مرجعياً.

5 - تطوير المنتوج Product development:

قبل البدء بالصياغة هناك مجموعة تجارب لا بد منه وتدعى هذه المرحلة بما قبل الصياغة preformulation studies والتي تتضمن دراسة الخواص الفيزيوكيميائية للجزيء بهدف تحديد الشكل الصيدلاني الأنسب ومن هذه الاختبارات:

المطيافية spectroscopy : لتحديد الطريقة التحليلية الانسب.

الانحلالية solubility: وخاصة في الأشكال السائلة وما هو الملح الأنسب بهذه الصيغة.

درجة الأنصهار melting point: لتحديد انحلالية البللورات crystalline solubility.

تطوير طريقة مقايسة assay development:باستخدام التجهيزات الحديثة ولا سيما أهمية هذا الجزء في دراسات الثبات.

الثباتية stabilitry :في الأشكال السائلة والصلبة.

الفحص المجهري microscopy: تحديد حجم الجسيمات وتشكل البلورات.

انسيابية المساحيق وخواص الانضغاط Powder flow and compression properties: لما له من أهمية في الأشكال الصلبة الجافّة.

توافقية السواغات Excipient compatibility: لضمان نجاح الشكل النهائي المنشود في أداء وظيفته.

يعرّف السواغ حسب دستور الادوية الأمريكي والصياغات الوطنية الأمريكية *US Pharmacopoeia and national Formulary* بأنه كل مادة غير المادة الفعالة والتي تضاف لصياغة الشكل الصيدلاني. إذاً يتم في هذه المرحلة مزج المادة مع سواغات مناسبة ينتقيها فريق عمل صيدلاني أخذاً بالحسبان للتنافرات وأداء الشكل الصيدلاني المطلوب والكلفة والإمكانات التكنولوجية وهنا يتم تشكيل مايدعى بالصيغة الصيدلانية Formula بالإضافة لدراسة نظام إيتاء مناسب drug delivery system بهدف تعزيز تأثيرات معينة وإرضاء حاجة المريض. يقوم فريق الـ QC بتطوير طرائق مناسبة لتحليل مكونات الشكل الصيدلاني و وضع اختبارات جودة الشكل الصيدلاني (ففي المضغوطات مثلاً نحدد القساوة والهشاشية وزمن التفتت كما سنرى لاحقاً).
تعرف هذه الأشكال الصيدلانية بـالشكل الصيدلاني قيد البحثResearch dosage form.

يقوم قسم تطوير المنتوج بإصدار الصيغة الأصلية للتصنيع master manufacture formula ومواصفات المنتوج product specification و طريقة تحليله كما و يشير إلى طريقة تصنيعه ضمن مختبر البحث و التطويرR&D.

يظهر المقطع التالي أمثلة على أدوية مع سواغاتها :

Celebrex

Anti-inflammatory in 100 and 200 mg doses
Active ingredient: Celecoxib
Excipients: Croscarmellose sodium, edible inks, gelatin, lactose monohydrate, magnesium stearate, povidone, sodium lauryl sulfate, and titanium dioxide

من أهم أهداف إضافة السواغات:

- مراقبة تحرر الدواء في الجسم.
- تحسين التوافر الحيوي.
- تحسين عملية التّفكك التي ستسهل عملية تحرر الدواء.

- مساعدات أثناء عملية التصنيع كالمزلقات و المواد المالئة.
- إخفاء الطعم و الرائحة.
- تحسين ثباتية المستحضر كاستخدام مضادات الأكسدة و المواد الحافظة.
- تحديد هوية المستحضر.
- تحسين نصف العمر الحيوي.

هذا و تعتبر السواغات التالية من أكثر السواغات شيوعاً في الولايات المتحدة:

مستحلب Simethicone: مضاد رغوة.

Selenium: مضاد أكسدة.

فيتامين A و E و C كمضادات أكسدة.

Hydroxypropyl cellulose: رابط.

Hydroxypropyl methylcellulose: رابط.

Ethylcellulose: رابط.

لاكتوز: رابط.

نشاء: رابط.

جيلاتين: يدخل في تركيب جدار الكبسول أو المحافظ.

Silicon dioxide و Titanium dioxide: ملون.

Microcrystalline cellulose : مفكك.

Sodium starch glycolate: مفكك.

Sodium carboxymethyl cellulose: مفكك.

Polysorbate: عامل استحلابي.

كربونات الكاالسيوم و فوسفات الكالسيوم و التالك: عامل مالئ.

شمعات الكالسيوم و شمعات المغنزيوم و حمض الشمع: مزلق.

السكروز : محلي.

في الحقيقة إن قبول أي سواغ ضمن الصيغة سيتطلب فحوصاً كفحص الثبات والانحلالية و من ثم واحداً من المعايير التي تتعلق بأي سواغ جديد:

- تحديد السواغ من قبل FDA كسواغ آمن generally recognized as safe أو GRAS حسب 21CRF182.
- مقبول من FDA كمضاف غذائي حسب 21 CFR 171.
- السواغات المذكورة ضمن NDA مفحوصة مخبرياً و سريرياً.

إن ما ذكر سابقاً يخص الأدوية ذات الجزيئات الصغيرة بشكل رئيسي وأما ما كان من مصدر حيوي فإنها أكثر عرضة لتغيرات كيميائية كنزع الأمين وتشكل الديميرات وأخرى فيزيائية كالتكدسات والترسبات و... و لذلك يضاف إلى الصيغة سواغات من نمط عوامل فعالة على السطح ووقاءات إمّا ضمن الشكل السائل أو المجفّد الذي سيحل بالماء المعد للحقن (انظر المقطعين التاليين للإطلاع).

Avastin: Avastin is used for the treatment of colorectal cancer. It is supplied in 100 and 400 mg dosages. The 100 mg formulation consists of 240 mg α,α-trehalose dihydrate, 23.2 mg sodium phosphate (monobasic, monohydrate), 4.8 mg sodium phosphate (dibasic, anhydrous), 1.6 mg polysorbate 20 and water-for-injection.

Source: Food and Drug Administration. *Avastin*. http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Jan_PI/Avastin_PI.pdf [accessed October 16, 2007].

Enbrel: Enbrel is used for the treatment of rheumatoid arthritis. It is supplied as a sterile, preservative-free, lyophilized powder. The powder is reconstituted with 1 mL sterile bacteriostatic water-for-injection (containing 0.9% benzyl alcohol) prior to parenteral injection.

Source: Food and Drug Administration. *Enbrel*. http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/may_PI/Enbrel_PI.pdf [accessed October 16, 2007].

PEG-Intron: PEG-Intron is used for the treatment of hepatitis C. The product consists of a covalent conjugate of the recombinant interferon-α-2b with monomethoxy polyethylene glycol (PEG) supplied in vials with 74 μg, 118.4 μg, 177.6 μg, or 222 μg of the active ingredient and 1.11 mg sodium phosphate (dibasic, anhydrous), 1.11 mg sodium phosphate (monobasic, dihydrate), 59.2 mg sucrose, and 0.074 mg polysorbate 80. The powder is reconstituted with sterile water-for-injection.

Source: Food and Drug Administration. *PEG-Intron*. http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Jan_PI/PEG-Intron_PI.pdf [accessed October 16, 2007].

Exubera (see also Exhibit 4.14): Exubera is an inhalable insulin for the treatment of type I and II diabetes. Each dose consists of 1 or 3 mg insulin in a powder formulation with sodium citrate (dehydrate), mannitol, glycine, and sodium hydroxide.

Source: Food and Drug Administration. *Exubera*. http://media.pfizer.com/files/products/uspi_exubera.pdf [accessed October 16, 2007].

Lyophilized excipients include the following:

- Bulking agent—mannitol
- Stabilizing agents—monosaccharides (glucose), disaccharides (sucrose, lactose, maltose, and trehalose)
- Surfactants (nonionic)—polyethylene sorbitan monolaurate (Tween 20, Tween 80), pluronic, Triton, sodium dodecyl sulfate (SDS)
- Buffering agents—phosphate, citric, glutaric, succinic, carbonic acid
- Chelating agents—to bind trace metals, EDTA 0.01–0.05%
- Antioxidants—to block specific chain reaction, 0.01–0.05%
- Preservatives—for multidose formulations, antimicrobial agents, phenol (0.3–0.5%), chlorobutanol (0.3–0.5%), benzyl alcohol (1.0–3.0%)
- Isotonic agents (osmolality 285–290 mOSm)—mannitol, sucrose, glycine, glycerol, and sodium chloride

فيما يخص نظام إيتاء الدواء فإنها لم تعد مقتصرة على الحبوب و الشرابات بل تعدتها إلى نظم تهدف لحماية المادة الفعالة وضمان وصولها لمنطقة التحرر والتحكم بالتحرر كما في مضغوطات التحرر المديد أو لتخفيف عدد الجرعات مع ضمان التوافر الحيوي وتجنب الطريق الحقني الذي يعتبر عدائياً للمريض وخاصة بالنسبة للأدوية التي ستعطى لسنوات أو مدى الحياة.

مثال: يتم تلبيس المضغوطات بمادة cellulose acetate phthalate التي تقاوم عصارة المعدة و لكنها تذوب في المعي (وسط قلوي). يظهر الجدول التالي التوافر الحيوي للأدوية المعطاة عبر الفم ضمن أشكال صيدلانية مختلفة:

TABLE 5.4 Bioavailability of Oral Drugs

Bioavailability	Dosage Form
Fastest	Solutions
↓	Suspensions
	Capsules
	Tablets
	Coated tablets
Slowest	Controlled release form

يمكن إطالة تحرير الدواء و بالتالي الإقلال من عدد مرات الإيتاء عن طريق التمحفظ باستخدام البوليميرات و هذا ما يعرف بـ microspheres, polymer micelles and hydrogelsو هذه البوليميرات متدركة حيوياً biodegradable و بالتالي ستتحرر المادة الدوائية منها تدريجياً.

يظهر المقطع التالي وصفاً لهذه الأنظمة.

Exhibit 5.15 Polymeric Drug Delivery Systems

Two new developments are the dendrimers (highly branched, globular, synthetic macromolecules) and modified buckyballs. Together with hydrogels, they are tailored to provide targeted delivery.

The dendrimers form small micelles, which transport small molecules within their matrices or act as hubs for covalent bonding to drug molecules, extending like dendrites. In this way, they can shepherd high concentrations of drugs to targets.

Buckyballs are cage-like molecules of fullerenes. They are robust and can carry radioactive drugs to targets. Research is directed at using these buckyballs as delivery systems for the treatment of cancer.

Hydrogels are 3D cross-linked polymer networks. They can withstand acid conditions and release the entrapped drug molecules. Purdue University researchers have used a poly[methacrylic acid-g-poly(ethylene glycol)] hydrogel to encapsulate insulin, which could be released by pH trigger.

Source: Vogelson CT. Advances in drug delivery systems, *Modern Drug Discovery* 4(April):49–50, 52 (2001).

هناك أنظمة إيتاء أخرى أكثر حداثة sophisticated form كالأشكال الاستنشاقية مضبوطة الجرعة و الزرعات تحت الجلد ونظام الحقن دون إبر !!

Exhibit 5.16 Needleless Injection

The sight of a hypodermic syringe is enough to send shivers down the spines of most patients, besides the agony of enduring the pain.

Needleless injections are new devices to bypass this problem. Drugs in powder or liquid form can be injected into the subcutaneous layer in the following ways:

- Propelled by a jet stream of compressed air
- Fired as pellets similar to that of bullets from rifles
- Electroporation (a temporary application of direct current, which disturbs the skin surface and allows penetration of the drug molecules)

Needleless injection is ideal for frequent injections, as in the cases of insulin and growth hormone, which are administered routinely.

6 - <u>تطوير العملية process development :</u>

يتضمن نقل العملية من المختبر إلى وحدة الصناعة الإرشادية حيث سنحتاج إلى معدات إنتاج لحجم وجبات أكبر بعد التحقق من الجاهزية كما يقوم القسم بإصدار تعليمات التصنيع manufacturing instruction بشكل خطي واضح.

7 - <u>تطوير العبوة Package development:</u>

يقوم الفريق الخاص بتطوير العبوة بالتعاون مع فريق تطوير المنتج بهدف تصميم عبوة خاصة بتعبئة المنتوج وتوزيعه وصرفه وتدعى جملة الحاوية الغالقة container/closure system وذلك حسب المنتوج و من ثم يصدر مواصفات الحاوية.

8 - فحوص الثبات stability :

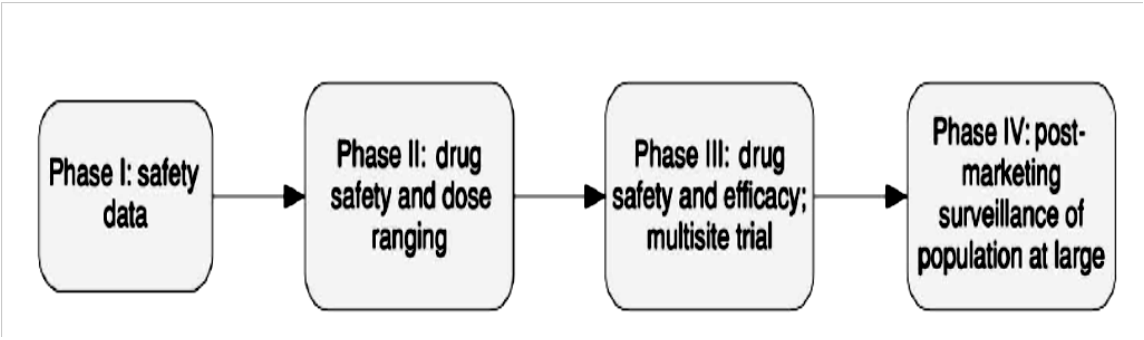
يعتبر ثبات الدواء من معايير تحديد جودة الدواء إذ أن محافظة الدواء على فعاليته و شكله الفيزيائي خلال التاريخ الموسوم لصلاحيته على الرف shelf life أمر أساسي. تبدأ فحوص الثبات في مرحلة مبكرة من التطوير وتتابع لتشمل مرحلة ما بعد الترخيص الحكومي لتداول المنتوج كما وتشمل شروط الخزن والتسويق وطور الاستخدام لدى المريض.

تخضع المادة الدوائية الفعالة والشكل الصيدلاني المقترح لاختبارات ثبات مسرّعة accelerated بهدف معرفة نواتج التخرب كما وتجرى اختبارات الثبات ضمن شروط التخزين لمدة طويلة تتناسب والعمر المقترح على الرف ومن ثم نحدد ما يسمى بتاريخ انتهاء الصلاحية expiry date.

9 - التجارب السريرية clinical trials:

و هي فترة تمتد من 3 وحتى 5 سنوات. تعتمد التجارب السريرية على اختبار دواء بإعطائه إلى مرضى ومتطوعينضمن القانون و العرف الأخلاقي حيث يشارك آلاف المرضى في هذه التجارب.تكون هذه التجارب مأجورةوهذا ما يكلف الشركات الدوائية باهظاً ويمكن أن تستمر هذه التجارب لعدة سنوات. تهدف الدراسة السريرية إلى معرفة تأثير الدواء على الإنسان و تحديد أمانه و فعاليته وجرعته المثلى.

نميز أربع مراحل (أطوار) للتجارب السريرية :



الدراسة بالطور I :

نعطي الدواء إلى أشخاص سليمين متطوعين لمعرفة ما إذا كان هذا الدواء يمارس تأثير ما عليهم. تحدد هذه التجارب مأمونية الدواء والجرعة التي يمكن تحملها وكذلك تحديد كلاً من PK وPD. في بعض الأمراض الحرجة مثل (السرطانات) يمكن للمرضى أن يشاركوا في هذا الطور بعد الأخذ بعين الاعتبار لنسبة الفائدة/الخطر. يشارك في هذا الطور بين 10 و 100 متطوع حسث يتم في البداية إعطاء جرعة بدئية starting dose بالاعتماد على الدراسات ما قبل السريرية ومن ثم تزداد الجرعة حيث نحدد درجة التحمل tolerance والآثار الجانبية بالإضافة لأي أعراض أو علامات سريرية كما ويتم تسجيل أي تغير في السلوك. تقدر كلفة هذا الطور بحوالي 10 مليون دولار وتستمر من عدة أشهر إلى سنة حسب درجة تعقيد التجارب.

الدراسات في الطور II :

في هذه المرحلة يعطى الدواء لمجموعة صغيرة من المرضى 50-500 (الذين نعتبرهم سيستفيدون من هذا العمل) ولذلك فنحن نفحص ما إذ كان يمارس التأثيرات المنتظرة ، وكذلك بأي جرعة مثالية وما هو نظام التجريع ومدته. يتم هنا إعطاء الدواء بجرعات مختلفة و نقارن النتائج مع مجموعة شاهدوالتي تعطى مادة لاتملك أثراً علاجياً placebo وإن هذه المجموعة الشاهد ستعالج بالدواء الموجود في السوق لمثل هذه الحالات. يتم توزيع المرضى على مجموعة التجارب والشاهد بشكل عشوائي كما و يتم إعطاء الدواء بطريقة العماء أو العماء المضعّف أو ما يدعى بـ - double blind trial أي : لا مريض ولا مجرب يعلمان أي مركب يتم إعطاؤه بهدف إزالة أي خطأ ناتج عن تحيز المجرّب .

يتم في النهاية إجراء تحليل للبيانات إحصائياً بهدف تقييم أثر الدواء على مختلف المجموعات و تحديد الشروط المثلى.تقدر كلفة هذا الطور بحوالي 20 مليون دولارو تستمر حوالي 1-2 سنة.

دراسات الطور III :

في هذا الطور سيتم إعطاء الدواء إلى مجموعات من المرضى حتى 5000 و قد تصل إلى عشرة آلاف عند اختبار لقاحات أو أدوية لعلاج الأمراض الخمجية. يهدف الطور الثالث إلى تأكيد أمان الدواء وفعاليته وجرعته المثلى ضمن مجموعات مرضى أكبر من تلك المشاهدة في الطور الثاني. يتم أيضاً توسيع نطاق التجارب على مشافي مختلفة ومواقع جغرافية متعددة وهنا من المحتمل أن نحصل على نتائج غير متوافقة بين المجموعات وذلك بسبب عدة عوامل كالعمر ، العرق ، الجنس ودرجة خطورة المرض ، حيث أنه كلما زاد عدد العينة كلما كانت النتائج أكثر دقة في هذه التجارب. بالنهاية قد تظهر تأثيرات جانبية (والتي لم تظهر في التجارب السابقة) بسبب أهمية العينة المأخوذة من المرضى . قد تستمر مدة هذا الطور من 3 إلى 5 سنوات و بكلفة تصل لـ 100 مليون دولار.

يتم تقييم تأثيرات الدواء بشكل إحصائي و تشارك فرق عمل طبية في عملية التقييم و غالباً ما تتعاون عدة جهات ومراكز بحث علمية مستأجرة من الشركة المطورة للدواء، الأمر الذي يصل لحد اتفاقيات اقليمية و دولية بين مختبرات بحوث كما أن ارتفاع عدد المتطوعين يزيد الثقة و يقلل من فترة الاختبرات اللازمة. كما قد تعيد بعض مراكز البحث التابعة لسلطات تنظيم الدواء تطبيق اختبارات محددة و خاصة على الأدوية التي يلاحظ فيها نتائج قابلة للنقاش مثل حجم الجرعة أو وجود استطبابات أخرى.

عندما يجتاز دواء ما بنجاح الطور III يمكن أن يسجل ويسوق . و في بعض الظروف، عندما نأخذ بعين الاعتبار أو بشكل مبكر أن دواء ما له تأثيرات مفيدة فإن تجارب الطور III يمكن أن تنتهي بفترة زمنية أقصر مما هو متوقع .

دراسات الطور IV :

بهذه المرحلة ، الدواء متوفر في الصيدليات ويمكن وصفه و يكون مجلس مراقبة الدواء مسؤولاً عن تجميع ومراقبة المعلومات التي تأتي عن الفعالية ، وأيضا عن التأثيرات الضارة أو غير متوقعة لهذا الدواء .هذا الطور الأخير IV يجب أن يكون مرحلة بلا نهاية وذلك لأنه أحياناًو بعد عدة سنوات من تسويق دواء ما، فإنه يمكن أن تظهر تأثيرات نادرة وغير متوقعة قد تؤدي لسحب الدواء من السوق وإخطار الأطباء والصيادلة بذلك.

مثال : Practolol حاجب بيتا : سحب من الأسواق بعد سنوات عديدة من الاستعمال وذلك لأنه أدى إلى العمى وأحيانا إلى الموت .هذه التأثيرات غير متوقعة وغير مفهومة لغاية الآن ، وذلك لأن جميع الاختبارات التي أجريت لم توضح لماذا !

مثال :

Tienilic acid: استبعد كدواء مدر لأنه أظهر خصائص سمية كبدية عند واحد على ألف من المرضى. بينما phenyl butazone (مضاد التهاب غير ستيروئيدي) يستطيع أن يعطى تأثير جانبي نادر جدا ولكن قاتل عند 22 مريض على مليون، ومن المنطقي أن تأثير سمي قليل الحدوث لا يمكن كشفه أثناء تجارب الطور III.

10 - تسجيل الدواء و الترخيص الحكومي Drug approval:

تتطلب هذه المرحلة حوالي عام ونصف حيث تقدم الشركة المطورة ملفاً كاملاً عن المستحضر يتضمن كل ما سبق بالاضافة لفحوص الثبات و التوافر الحيوي للأشكال الصيدلانية المراد تصنيعها و اختبار العبوة و مواد التغليف و من ثم يحال الملف للجان مختصة وبعد انتهاء الأمور القانونية يسمح بتداوله في السوق.

الجهات المخول لها إعطاء الترخيص Regulatory authority هي:

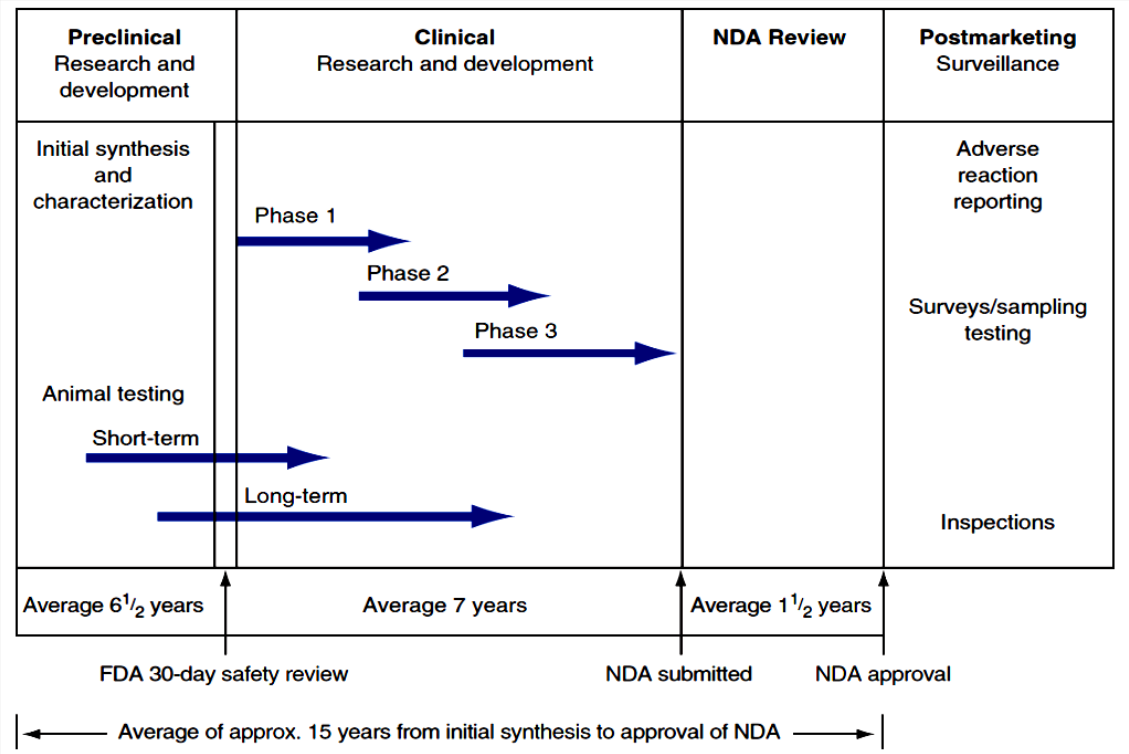
المملكة المتحدة UK : وكالة مراقبة الأدوية Medicines Control Agency (MCA)

الاتحاد الأوروبي EU: وكالة تقييم الادوية الأوروبية European Medicines Evaluation Agency (EMEA)

الولايات المتحدة الأمريكية USA: إدارة الغذاء والدواء US Food and Drug Administration (FDA)

In the UK and Europe marketing authorisation application (MAA)= in the USA the new drug application (NDA).

لا بد من الاشارة إلى أن تطوير دواء جديد يحتاج حتى 15عاماً كما أسلفنا وكلفة تقديرية تتجاوزمليار دولار كما أن مركباً واحداً من بين مئات المركبات قد ينجح تطويره متحولاً إلى دواء جديد. والمخطط التالي يلخص ما سبق:



11 - التصنيع Manufacture:

تحتاج عملية الاقلاع الأولى إلى :

- مباني Buildings
- مرافق Utilities
- تسهيلات واسعة Expanded facilities
- تجهيزات Equipments

- آلات Machines
- فرق العمل Staff
- برامج تدريب مختلفة Training
- أعمال توثيق Documentation

و السبب هو أن مبيعات المنتوج ستكون كبيرة وعلى مستوى دولي وهذا يعني أن تأخير يوم واحد سيسبب خسارة في المبيعات و من هنا فعلى جميع الأقسام أن تكون مستعدة قبل عملية الإقلاع الأولى.

تراقب سلطات الدواء الوطنية الوجبات الأولى و من ثم تعتمد نظام المراقبة العشوائية.

براءة الاختراع : Patent , Brevet

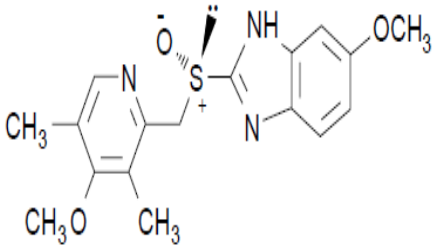
ترغب معامل الدواء بعد صرف الجهد والوقت والمال في تطوير أدوية جديدة في أن تملك حق البيع والتصنيع لمنتجاتها بسعر كافٍ ليس فقط لاستعادة الأموال المستثمرة ولكن للحصول على أرباح تكفي للقيام بأبحاث أخرى واكتشاف أدوية جديدة حتى تحافظ على مكانتها بين الشركات الكبرى. وفي حال غياب الحماية القانونية الممثّلة ببراءاة الاختراع patent وتسجيل حقوق الملكيّة سيستطيع أي معمل أدوية أن يصنع نفس المركّبات بسعر منافس جداً. وبعد أن تنتهي فترة الحماية نعرّف الأدوية الجنيسة generics وهي الأدوية التي سقطت في يد عامة الشعب (أي انتهت مدة حماية البراءة والتي تباع باسمها المشترك الدولي (DCI) بسعر أقل من الدواء الأصلي الموافق) .

- يملك كل بلد براءات اختراع خاصة به ، لذلك على الشركة الدوائية أن تبدأ باختيار البلد التي ستسوق دوائها الجديد به وهذه المرحلة تحتاج إلى محامين ورجال قانون أخصائيين في قوننة البراءات حيث تقوم السلطات المختصة - من اللحظة التي توضع فيها البراءة للتسجيل- بفحص ما إذا كانت ادعاءات الشركة أصلية وتخضع للشروط المطلوبة ليصبح نص ما قابلاً لأن يسجّل كبراءة .
- يوجد بالنسبة للبراءة قاعدة دولية من ذهب وهي أن المعلومات المقدمة لا يمكن بأي حال من الأحوال أن يصرح عنها مسبقا كتابياً أو شفهياً ولهذا السبب لا تفشي شركات الأدوية أبداً بنتائج بحثها (في المؤتمرات والمراجع العلمية) ما دامت المركّبات المعنية لم يتم حمايتها ببراءات اختراع .
- يعتبر تسجيل براءة الاختراع عنصراً رئيسيّاً وحاسماً ويجب أن يتم بأقرب وقت ممكن لأن التنافس بين الشركات كبير جداً لدرجة أن مركب يكتشف من قبل شركة يمكن أن يكتشف من قبل شركة أخرى بعد أسابيع أو أشهر . يتم التسجيل عادة قبل أن ينهي فريق البحث مجموعة اختباراته على الأدوية الجديدة المستقبلية مثال : (فحوص السمية، دراسات الاستقلاب للدواء ..) ومن الممكن أيضا أن الباحثون لم ينهوا اصطناع كل المركبات المطلوبة. وبسبب هذا فإن الباحثون ليسوا بموقع يسمح لهم بتحديد أي مركب يجب أن يكون أفضل المرشحين و لذلك معظم البراءات تسجل لحماية سلسلة من المركبات تتميز ببنية متشابهة ، وليس بمركب له بنية محددة بدقة . وحتى ولو كان هناك تحديد لمركب مرشح ليكون أفضل المركبات كدواء، فمن الأفضل صياغة البراءة بشكل يحمي سلسلة من المشابهات حتى يتم منع الشركات الأخرى من تصنيع مشابهات منافسة وهنا يجب تحديد كل بنى المركبات التي ترغب بحمايتها، وفقط الممثلين لهذه السلسلة يجب أن لا يوصفوا بشكل مفصّل. يجب التذكير أن فترة الحماية تبدأ في اليوم الذي يتم فيه التسجيل وليس عندما يسوّق الدواء و بالتالي فإن جزء مهم من فترة الحماية يضيع بسبب الزمن الذي يتطلبه تطوير دواء ، متضمن مجموعة الاختبارات بما فيها السريرية وكذلك الموافقة القانونية . هذه الفترة تمدد من 6 - 10 سنوات، وفي بعض الحالات تحتاج النتائج إلى فترة أطول مما يؤدي أحياناً إلى ترك المشروع .

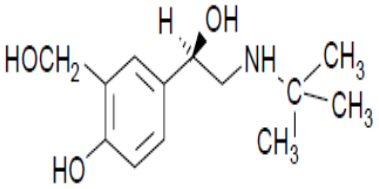
- يمكن أن تسجل البراءات إما لحماية مركبات ثمينة جداً أو استعمال هذه المركبات طبياً أو اصطناع هذه المركبات أو العوامل الثلاثة معاً ومن المفضل اختيار المجموعة الأخيرة (العوامل الثلاثة) لأنها أوسع .
- يقدم تسجيل البراءة التي لا تتضمن إلا اصطناع مركب جديد حماية ضعيفة إذ أن شركة منافسة تستطيع بلا عناء وضع طريقة مختلفة للاصطناع حاصلة على نفس المركب، ومن ثم بيع هذا الأخير بشكل قانوني.

إطالة عمر البراءة chiral switching:

في مثال الاوميبرازول المستخدم لعلاج القرحة و الذي كان يسوق بشكل مزيج راسيمي فإن الشكلS هو الأكثر فعالية وبالتالي فإن الشركة أظهرت ذلك و فصلت المزيج الراسيمي و سوقت الدواء تحت شكله S و حصلت على براءة جديدة . كذلك الأمر بالنسبة للسالبوتامول المستخدم لعلاج الربو حيث أن الشكل R هو الأكثر فعالية.



S-enantiomer,
esomeprazole



Salbutamol levalbuterol
the R-isomer is 68 times more active

لا بد من التنويه إلى أن الصناعة الدوائية إما مبتكرة و مخترعة أي أنها تطور المادة الفعالة و الشكل الصيدلاني او أنها مقلدة بامتياز أي انها تشتري براءة التصنيع و غالباً في المراحل الأخيرة قبل انقضاء براءة الاختراع فهي مقلدة في طرائق التصنيع و المراقبة أو قد تنتظر شركة ما انتهاء مفعول البراءة Patent Rights (في معظم الدول 20 عاما من تاريخ التسجيل) لتصبح المادة الفعالة مشاعاً للبيع و الشراء فتشتريها الشركة و تصنع منها أشكالاً صيدلانية مختلفة أو تطور لنفسها أشكالاً صيدلانية مختلفة بسيطة أو معقدة و تصمم طرائق تصنيع و مراقبة خاصة بها و هنا لا بد من الصرامة الذاتية و الحكومية و خاصة فيما يتعلق بالثبات و التكافؤ الحيوي .

إن الصناعة الدوائية في أغلب دول العالم النامية هي من النمط الثاني بسبب ضعف الامكانيات التي يتطلبها تطوير دواء جديد.

دساتير الأدوية Pharmacopoeia

عبـارة عـن لـوائح monograph تهـدف إلـى توحيـد المعـايير و المتطلبـات و المواصـفات للمـواد الدوائيـة و الأشـكال الصيدلانية و طرائق التحليل و الفحص و الأجهزة و الكواشف و طريقة تحضيرها.

تظهر اللائحة الخاصة بالمواد الدوائية ثلاثة أمور أساسية :

1 - الذاتية Identification.

2 - الشوائب Impurity.

3 - المقايسة Assay.

أما بالنسبة للشكل الصيدلاني فتظهر أيضاً المواصفات التكنولوجية والميكروبيولوجية و الحيوية.

عناصر أفرودة المادة الدوائية في USP :

الاسم name وهنا يذكر الاسم العالمي إذا كان متوفراً.

الوصف descripition : ويتضمن البنية ،الصيغة ،الوزن الجزيئي، الاسم الكيميائي،الشكل الفيزيائي، الانحلالية.

يوضح الشكل التالي الأوصاف المستخدمة لأشكال جزيئات المواد وفق USP.

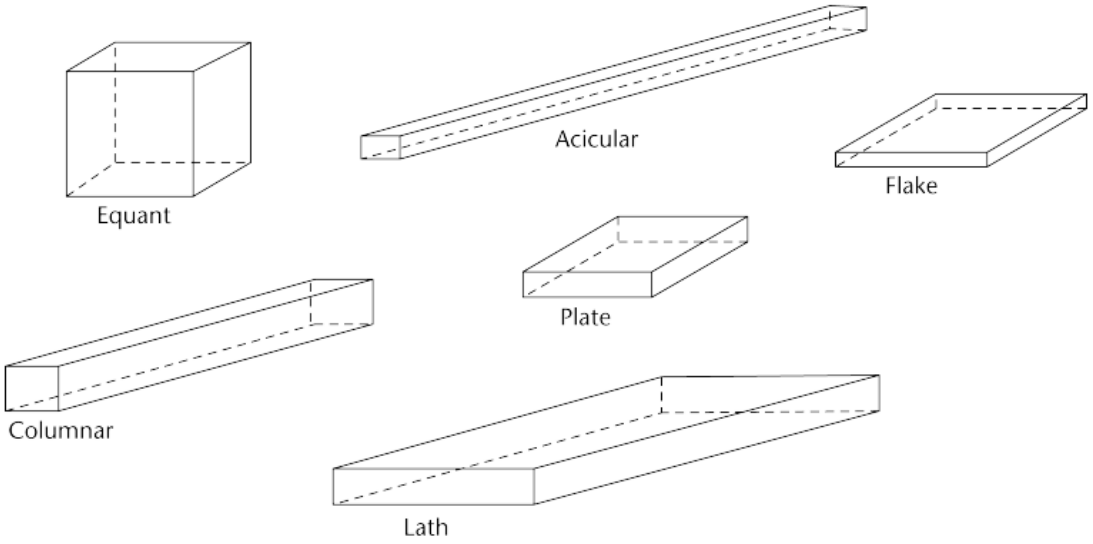


Figure 2. Commonly used descriptions of particle shape.

يوضح الجدول التالي المصطلحات الخاصة بانحلالية المواد كما وردت في USP وذلك في الدرجة بين 15 و 25 سْ:

(ذواب جداً وذواب بسهولة أو حر الذوبان وذواب وقليل الذوبان Sparingly وشحيح الذوبان slightly وشحيح الذوبان جداً وأخيراً غيرذواب عملياً).

Descriptive Term	Parts of Solvent Required for 1 Part of Solute
Very soluble	Less than 1
Freely soluble	From 1 to 10
Soluble	From 10 to 30
Sparingly soluble	From 30 to 100
Slightly soluble	From 100 to 1,000
Very slightly soluble	From 1,000 to 10,000
Practically insoluble, or Insoluble	Greater than or equal to 10,000

فيما يخص الفحوص الحسية واختبارات المظهر الخارجي فيجب التنويه إلى النقاط التالية:

1- لا يجوز بأي حال من الاحوال بلع المادة لدى إجراء فحص الطعم ويجب غسل الفم بعدها.

2- يتم الشم للمواد للمساحيق بعد تجزئتها للحصول على سطح كبير نسبياً وتركها لمدة دقيقتين ضمن زجاجة ساعة ثم نشم عن بعد 6 سم ولا يجوز المبالغة بإجراء هذا الفحص وأما بالنسبة للمحاليل فنضع 20 مل ضمن زجاجة ساعة وفي حال الزيوت العطرية فنضع قطرتان على ورقة ترشيح.

3- يعين مدير مخبر QC شخصاً ذو خبرة لإجراء الفحوص الحسية.

4- يجري تقويم لون المادة الصلبة على خلفية بيضاء وبضوء النهار أما لتقويم صفاء المحاليل فيجري على خلفية سوداء بوجود ضوء جانبي أبيض.

5- المحلول الرائق والشفاف يماثل صفاء الماء أو المذيب الدستوري المستخدم. يميز الدستور أيضاً بين أربع إلى خمس درجات من العتومة Opalescence وذلك بالمقارنة مع مستعلق ممدد جداً من كلوريد الفضة ذو تمديدات مختلفة (يحضر من تراكيز متدرجة من حمض الازوت الممدد وكلوريد الصوديوم ونترات الفضة كما ويمكن استخدام محلول سلفات الهيدرازين مع الهيكزامين). تتم المقارنة على خلفية سوداء بضوء النهار أو بالاعتماد على جهاز قياس العكر turbidimetry أو الكدر nephlometry.

أما فيما يخص لون المحاليل فيمكن ذكر ما يلي:

يتم تحضير ثلاث محاليل أولية :

الأصفر: محلول كلوريد الحديد $FeCl_3, 6H_2O$ ضمن حمض كلور الماء الممدد.

الاحمر: محلول كلوريد الكوبالت $CoCl_2$ ضمن حمض كلور الماء الممدد.

الأزرق محلول كبريتات النحاس $CuSO_4, 5H_2O$ ضمن حمض كلور الماء الممدد.

بعد ذلك نحضر محاليل قياسية من مزج هذه المحاليل للحصول على خمس الوان (بني B، بني مصفرBY، أصفر Y، أخضر مصفر YGوأحمر R). بعد ذلك يجرى تمديدات لكل من هذه المحاليل القياسية وتعطى ارقاماً (مثلاً من B1 وحتى B9 الاكثر تمديداً).

يمكن الاستعانة بمقياس اللون الغاطس Duboscq لتحديد الفرق في الألوان أو بمقياس اللون colorimeter .

من الأمثلة: اختبار شائبة حمض الصفصاف ضمن الأسبيرين ومسحوق اللاكتولوز الفموي.

Table 2.2.2.-1

Standard solution	Volume in millilitres			
	Yellow solution	Red solution	Blue solution	Hydrochloric acid (10 g/l HCl)
B (brown)	3.0	3.0	2.4	1.6
BY (brownish-yellow)	2.4	1.0	0.4	6.2
Y (yellow)	2.4	0.6	0.0	7.0
GY (greenish-yellow)	9.6	0.2	0.2	0.0
R (red)	1.0	2.0	0.0	7.0

من الأمثلة أيضاً: صفاء محلول حمض البوريك من الدستور البريطاني 2007.

فعندما نقول clear فهذا يعني اللجوء لطريقة تحديد الرواق والصفاء اما عندما نقول colourless فهذا يعني طريقة تحديد اللون.

Boric Acid

General Notices

(Ph Eur monograph 0001)

H_3BO_3 61.8 *10043-35-3*

Ph Eur

DEFINITION

Content

99.0 per cent to 100.5 per cent.

CHARACTERS

Appearance

White or almost white, crystalline powder, colourless, shiny plates greasy to the touch, or white or almost white crystals.

Solubility

Soluble in water and in ethanol (96 per cent), freely soluble in boiling water and in glycerol (85 per cent).

IDENTIFICATION

A. Dissolve 0.1 g by gently heating in 5 ml of *methanol R*, add 0.1 ml of *sulphuric acid R* and ignite the solution. The flame has a green border.

B. Solution S (see Tests) is acid *(2.2.4)*.

TESTS

Solution S

Dissolve 3.3 g in 80 ml of boiling *distilled water R*, cool and dilute to 100 ml with *carbon dioxide-free water R* prepared from *distilled water R*.

Appearance of solution

Solution S is clear *(2.2.1)* and colourless *(2.2.2, Method II)*.

pH *(2.2.3)*

3.8 to 4.8 for solution S.

Solubility in ethanol (96 per cent)

التعريفdefinition : ويتضمن حدود القبول بالنسبة للمقايسة، التعليب والتخزين، والتوسيم .

المواصفات specification و تشمل الذاتية identification test أو ما يعرف بفحص الاستعراف : وتتضمن ذاتية الجزء الفعال وذاتية الشاردة المرافقة (المعاكسة).

عموماً يفضل إجراء مفرد يحدد الذاتية بشكل قاطع وإن لم يتوافر يتم مشاركة إجرائين لتحديد الذاتية.

ونموذجياً أهم الإجراءات المتبعة لتحديد الذاتية:

مطيافية الأشعة تحت الحمراء، مطيافية الأشعة فوق البنفسجية ،الكروماتوغرافياعلى الطبقة الرقيقة و بشكل أقل NMR وأشعة X.

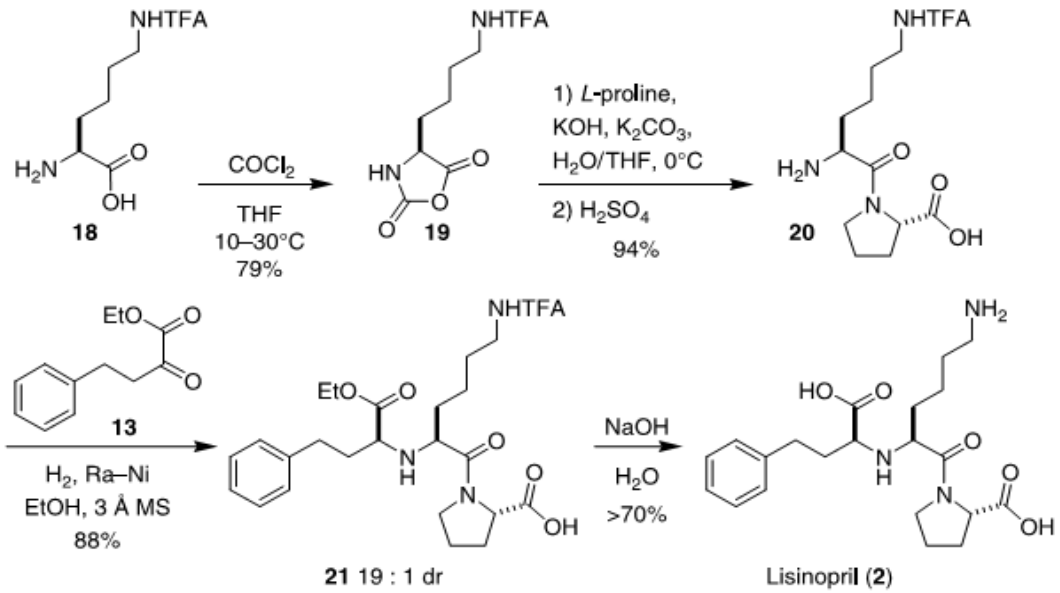
الشوائب impurities:

هي إما شوائب عضوية أو لاعضوية أو بقايا محلات residual solvent.

الشوائب العضوية organic هي مواد أولية starting materials أو مواد نصف مصنعة intermediateأو منتوجات جانبية By-product أو نواتج تخرب degradation products أو محفزات للتفاعل catalyst أو كواشفreagent أو لجائن legand.

الشوائب اللاعضوية inorganicهي شوائب محددة ومعروفة ناتجة عن الاصطناع وهي إما محفزات للتفاعل أو كواشف أو لجائن أو معادن ثقيلة أو غير ثقيلة أو أملاح لا عضوية.

مثال: يبين الشكل التالي مخطط اصطناع ليزينوبريل:



Scheme 10.4.

marketed as Zestril® by AstraZeneca. The Merck group systematically substituted the P1′ position of enalapril with a variety of amino acids (Patchett, 1993). To their surprise, lysine substitution at this position had not only good intrinsic potency, but showed good oral activity. The researchers speculated that an additional beneficial interaction was gained that compensated for the steric bulk of the amino-substituted butyl group. A crystal structure of lisinopril bound to human testis ACE reveals that the lysyl amine forms a hydrogen bond with Glu 162 of the S1′ pocket (Natesh et al., 2003). In contrast with the majority of ACE inhibitors, lisinopril is administered as the diacid. The relatively good, but variable, oral absorption is attributed to active transport involving a peptide carrier (Friedman and Amidon, 1989).

The synthetic development of lisinopril (Scheme 10.4) parallels that of enalapril. The medicinal chemistry synthesis employed a nonselective reductive alkylation for the installation of the carboxyalkyl substituent (Harris et al., 1980; Wu et al., 1985), and the Merck process group later published a more refined route that takes advantage of the stereoselective reductive alkylation developed for enalapril (Blacklock et al., 1988). The *N*-carboxyanhydride **19** was prepared, and coupled with proline under basic conditions to produce dipeptide **20**. Again using Raney nickel, reductive condensation of **13** and **20** proceeds with 19 : 1 selectivity for the desired (*S*,*S*,*S*)-diastereomer **21**. Sodium hydroxide effects the concomitant hydrolysis of the trifluoroacetamide and saponification of the ethyl ester, and after recrystallization, lisinopril (**2**) is obtained in greater than 70% yield as the dihydrate. Of interest, the trifluoroacetamide remains intact in the highly acidic NCA formation and the slightly caustic condensation with proline, but is easily cleaved in this last step.

يعتبر الايتانول وتتراهيدروفوران THF من الشوائب (بقايا المذيبات) اما كربونات البوتاسيوم ووسيط النيكل وحمض الكبريت والبوتاس والصود (صوديوم و بوتاسيوم ضمناً) من الشوائب اللاعضوية في حين أن كل المركبات الوسيطة 19 و 20 و 21 إضافة للمركب البدئي 18 من الشوائب العضوية.

بالعودة للنص السابق فإن المماكب المرغوب هو من نمط SSS وبالتالي فإن 5 % هو شوائب مرآتية وفراقية كما سنرى في المحاضرات القادمة.

المقايسة assay:

ترتبط حدود القبول بدقة الطريقة ومضبوطيتها أما الإجراءات المستخدمة فهي نموذجياً:

المعايرات الحجمية والكروماتوغرافيا و خصوصاً(HPLC).

اختبارات نوعية specific test: وهي اختبارات لمراقبة الجودة كفحص اللزوجة و الباهاء والتدوير البصري ونقطة الانصهار.

عناصر أفرودة المنتوج الدوائي في USP:

يمكن للمادة أن يكون لها عدة أفرودات لأشكال صيدلانية مختلفة وتشتمل الأفرودة عدة من الاختبارات المفترض إجراؤها على الشكل الصيدلاني.

اختبارات الاستعراف: ويفضل اعتماد طريقة واحدة تتعرف على المادة بشكل مباشر مثل IR وقد كثر استخدام الطرق الاستشرابية وذلك لأهميتها في الاستعراف (زمن الاحتباس) والمقايسة (مساحة القمة) وتحديد الشوائب (ظهور قمم أخرى).

اختبارات النقاوة: وهي اختبارات لمنتوجات التخرب المحتمل وجودها والتي يمكن أن يكون لها علاقة بصياغة المستحضر formulation.

المقايسة: يفضل أن تكون طريقة المقايسة ذات مدلولات ثبات stability-idicating وهذا ما توفره الطرائق الاستشرابية .

تأخذ معايير القبول و الرفض بعين الاعتبار تغيرات التصنيع و احتمال الأخطاء في الطريقة التحليلية و دقة الإجراء في المقايسة و خطأ العينة. و عادة ما تكون معايير القبول ضمن المجال 90-110%.

اختبارات الجودة: تماثل الوحدات الجرعية و تجانس الوزن و اختبار التفتت و ....

وهناك فحوص خاصة بالأشكال العقيمة كفحص مولدات الحرارة و الجسيمات غير الذوابة.

مثال: من USP:

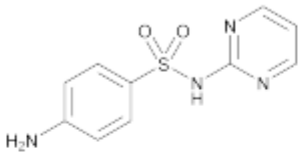
هناك لائحة خاصة بمركب Sulfadiazine وأخرى خاصة بمستحضر sulfadiazine tablet

أيضاً يوجد لائحة بمركب silver sulfadiazine وأخرى بمستحضر Silver Sulfadiazine Cream

وأخيراً لائحة بمركب Sulfadiazin Sodium ومستحضر Sulfadiazine Sodium Injection

نذكر فيما يلي تفصيل لائحتي سلفاديازين:

Sulfadiazine



الصيغة المجملة والمفصلة
مع الاسم والوزن الجزيئي

$C_{10}H_{10}N_4O_2S$ 250.28
Benzenesulfonamide, 4-amino-*N*-2-pyrimidinyl-;
N[1]-2-Pyrimidinylsulfanilamide [68-35-9].

DEFINITION

التعريف (حدود المقايسة)

Sulfadiazine contains NLT 98.0% and NMT 102.0% of $C_{10}H_{10}N_4O_2S$, calculated on the dried basis.

IDENTIFICATION

الاستعراف (مطيافية ما تحت الاحمر بشكل رئيسي)

- **A. Infrared Absorption** ⟨197K⟩
- **B.**

  Sample: 50 mg

  Analysis: Carefully melt the *Sample* in a small test tube.

  Acceptance criteria: A reddish brown color develops upon melting, and the fumes evolved during decomposition do not discolor moistened lead acetate test paper (distinction from sulfathiazole).
- **C.**

  Sample: 1 g

  Analysis 1: Gently heat the *Sample* in a small test tube until a sublimate is formed. Collect a few mg of the sublimate with a glass rod, and mix in a test tube with 1 mL of a solution (1 in 20) of resorcinol in alcohol. Add 1 mL of sulfuric acid, and mix by shaking.

  Acceptance criteria 1: A deep red color appears at once.

  Analysis 2: Cautiously dilute the mixture obtained in *Analysis 1* with 25 mL of ice-cold water, and add an excess of 6 N ammonium hydroxide.

  Acceptance criteria 2: A blue or reddish blue color is produced.

المقايسة (كروماتوغرافيا الطور العكوس)
الطور الثابت C18 (L1) مكشاف UV

ASSAY

- **PROCEDURE**

Mobile phase: Acetonitrile, water, and glacial acetic acid (12:87:1)

Standard solution: 1 mg/mL of USP Sulfadiazine RS in 0.025 N sodium hydroxide

Sample solution: 1 mg/mL of Sulfadiazine in 0.025 N sodium hydroxide

تحضير العينة يتضمن حلها بماءات الصوديوم.

Chromatographic system
(See *Chromatography* ⟨621⟩, *System Suitability*.)

Mode: LC

Detector: UV 254 nm

Column: 4-mm × 30-cm; packing L1

Flow rate: 2 mL/min

Injection volume: 10 µL

System suitability

Sample: *Standard solution*

Suitability requirements

Tailing factor: NMT 1.5

Relative standard deviation: NMT 2.0%, five injections

Analysis

Samples: *Standard solution* and *Sample solution*

Calculate the percentage of sulfadiazine ($C_{10}H_{10}N_4O_2S$) in the portion of Sulfadiazine taken:

المقايسة (حساب المساحة تحت القمة)

$$\text{Result} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

r_U = peak response of sulfadiazine from the *Sample solution*

r_S = peak response of sulfadiazine from the *Standard solution*

C_S = concentration of USP Sulfadiazine RS in the *Standard solution* (mg/mL)

C_U = concentration of Sulfadiazine in the *Sample solution* (mg/mL)

Acceptance criteria: 98.0%–102.0% on the dried basis

IMPURITIES

الشوائب:
الرماد المسلفت (BP)
المعادن الثقيلة
الشوائب الاعتيادية تفحص بـ TLC

- **RESIDUE ON IGNITION ⟨281⟩:** NMT 0.1%
- **SELENIUM ⟨291⟩**
  Sample: 200 mg
  Acceptance criteria: NMT 30 ppm
- **HEAVY METALS,** *Method II* **⟨231⟩:** NMT 20 ppm
- **ORDINARY IMPURITIES ⟨466⟩**
  Diluent: Toluene and dimethylformamide (2:1)
  Standard solutions: 0.008, 0.041, 0.08, and 0.17 mg/mL in *Diluent*
  Sample solution: 8.3 mg/mL in *Diluent*
  Eluant: Chloroform, methanol, and ammonium hydroxide (30:12:1)
  Visualization: 11

رواق ولون المحلول:
الحموضة
الفقد بالتجفيف

SPECIFIC TESTS

- **CLARITY AND COLOR OF SOLUTION**
  Sample: 1 g
  Analysis: Dissolve the *Sample* in a mixture of 20 mL of water and 5 mL of 1 N sodium hydroxide.
  Acceptance criteria: The solution is clear and not more deeply colored than pale yellow.
- **ACIDITY**
  Sample: 2 g
  Analysis: Digest the *Sample* with 100 mL of water at about 70° for 5 min. Cool at once to room temperature, and filter. To 25.0 mL of the filtrate add 2 drops of phenolphthalein TS, and titrate with 0.10 N sodium hydroxide.
  Acceptance criteria: NMT 0.20 mL is required to produce a pink color.
- **LOSS ON DRYING ⟨731⟩**
  Analysis: Dry a sample at 105° for 2 h.
  Acceptance criteria: NMT 0.5%

ADDITIONAL REQUIREMENTS

- **PACKAGING AND STORAGE:** Preserve in well-closed, light-resistant containers.
- **USP REFERENCE STANDARDS ⟨11⟩**
  USP Sulfadiazine RS

التغليف والتخزين

Sulfadiazine Tablets

DEFINITION

Sulfadiazine Tablets contain NLT 95.0% and NMT 105.0% of the labeled quantity of $C_{10}H_{10}N_4O_2S$.

IDENTIFICATION

- **A. Infrared Absorption** ⟨197K⟩
- **B. Melting Range or Temperature,** *Class Ia* ⟨741⟩

Sample solution: Equivalent to 100 mg/mL of sulfadiazine from finely powdered Tablets in chloroform

Analysis: Transfer the *Sample solution* to a small filter. Wash with 5 mL of chloroform, and discard the filtrate. Triturate the residue with 10 mL of 6 N ammonium hydroxide for 5 min, add 10 mL of water, and filter. Warm the filtrate until most of the ammonia is expelled, cool, and add 6 N acetic acid until the reaction is distinctly acid: a precipitate of sulfadiazine is formed. Collect the precipitate on a filter, wash it with cold water, and dry at 105° for 1 h.

Acceptance criteria: The sulfadiazine melts at 250°–254°.

ASSAY

- **Procedure**

Mobile phase: Acetonitrile, glacial acetic acid, and water (12:1:87)

Standard solution: 1 mg/mL of USP Sulfadiazine RS in 0.025 N sodium hydroxide

Sample solution: 1 mg/mL of sulfadiazine from powdered Tablets in 0.025 N sodium hydroxide. [NOTE—Weigh NLT 20 Tablets, shake the solution for 30 min, and centrifuge, if necessary.]

تؤخذ عينة ممثلة من 20مضغوطة متجانسة الوزن

تحضير العينة يتضمن حلها بماءات الصوديوم ثم خض المحلول جيداً والتثفيل.

Chromatographic system
(See *Chromatography* ⟨621⟩, *System Suitability*.)
Mode: LC
Detector: UV 254 nm
Column: 4-mm × 30-cm; packing L1
Flow rate: 2 mL/min
Injection size: 10 µL

System suitability
Sample: *Standard solution*
Suitability requirements
Tailing factor: NMT 1.5 for sulfadiazine
Relative standard deviation: NMT 2.0% (five replicate injections)

Analysis
Samples: *Standard solution* and *Sample solution*
Calculate the percentage of $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ in the portion of Tablets taken:

$$\text{Result} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

r_U = peak response from the *Sample solution*
r_S = peak response from the *Standard solution*
C_S = concentration of USP Sulfadiazine RS in the *Standard solution* (mg/mL)
C_U = nominal concentration of sulfadiazine in the *Sample solution* (mg/mL)

Acceptance criteria: 95.0%–105.0%

PERFORMANCE TESTS

فحوص الجودة: وتتضمن فحص الانحلالية وموحودية الوحدات الجرعية

- **DISSOLUTION** ⟨711⟩
  Medium: 0.1 N hydrochloric acid; 900 mL
  Apparatus 2: 75 rpm
  Time: 90 min
  Detector: UV, 242 nm
  Analysis: Determine the quantity of $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ dissolved by using UV absorption on filtered portions of the solution under test, in comparison with a Standard solution having a known concentration of USP Sulfadiazine RS in the same medium. Use *Medium* as the blank and cells with a path length of 0.1 cm.
  Tolerances: NLT 70% (Q) of the labeled amount of $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ is dissolved.
- **UNIFORMITY OF DOSAGE UNITS** ⟨905⟩: Meet the requirements

ADDITIONAL REQUIREMENTS

- **PACKAGING AND STORAGE:** Preserve in well-closed, light-resistant containers.
- **USP REFERENCE STANDARDS** ⟨11⟩
  USP Sulfadiazine RS

السمات الاساسية لدساتير الأدوية:

- يعطي دستور الأدوية مجالاً للمواصفة و لا يحددها بدقة و ذلك بسبب مراعاة التخرب و لتسهيل التصنيع.

مثال: يحدد BP في اختبار تجانس الوزن للمضغوطات التي يزيد وزنها عن 250 ملغ بـ ± 5% فإذا كان وزن مضغوطة الأسبرين النظري 600 ملغ و أثناء الضغط و كل 10 دقائق و بشكل رتيب نأخذ 20 مضغوطة و نزنها إفرادياّ ثم نحسب الوزن الوسطي و انحراف كل مضغوطة عن الوسطي و هذا يعني أن المضغوطات المقبولة هي التي وزنها بين 570 و 630 ملغ مما يسهل الصناعة حيث أنه من غير المعقول أن نزن كل المضغوطات و نجعل وزنها 600 ملغ.

- يتم و ضع المواصفة على أساس و اقعي علمي و ليس خيالي إلا إذا تطلب الأمر كذلك (كعدم وجود الزرنيخ مثلاًأو جرعة الديجوكسين الزهيدة التي لا يجوز تجاوزها) و يجب على المصنّع ألا يستخدم الحدود الدستورية للغش لأن معيار الجودة هو الوصول للوزن المطلوب و ليس الوقوع ضمن المجال.

مثال: في المثال السابق يجب أن تقع المضغوطات ضمن المجال 570-630 ملغ فإذا قام المصنع بتعديل آلة الضغط نتيجة جشع و توفير في الكميات فإن المضغوطات ستقع ضمن المجال 570-580 ملغ مثلاً و هذا نوع من الغش ولذلك يوجد في رقابة النوعية ما يسمى بالمطابقة أي أن مجموع ما يدخل يساوي مجموع ما يخرج كما لا بد من البحث عن سبب الخلل.

- يجب اتخاذ المواصفات بشكل كامل و ليس انتقاءً كما لا يجوز انتقاء مواصفات من دستور و مواصفات من دستور آخر.
- بعض الدساتير تتشدد في المواصفات تبعاً للتطور التقني مثلUSP الذي يعتمد في 80% من معايراته على HPLC اما الـ BP فيعتمد كثيراً على المعايرات الحجمية و هو اكثر ملائمة لنا.
- النقص و التساهل في المواصفة يؤدي لتدهور النوعية فمثلاً نلاحظ أن USP متشدد لكنه يحقق نوعية رائعة.
- تزداد أهمية الدساتير الاقليمية عن الدساتير الوطنية سعياً وراء توحيد المواصفات. حيث أن هيئات كثيرة تشارك في وضع الدستور الاقليمي مثل EP.
- بعض دساتير الأدوية المهمة:

- الأوروبي EP
- البريطاني BP
- الدولي IP
- الأمريكي USP
- الياباني JP
- الألماني DAB (**D**eutsches **A**rznei**B**uch)

مراقبة متغيرات الجودة

Control Of Quality Variables

1 - مراقبة المواد الأولية : Raw Materials Control:

يجب أولاً تصنيف هذه المواد الأولية فهي :

حسب طبيعتها الفيزيائية إما مواد صلبة ، سائلة ، غازية ، نصف صلبة ، زيتية أوحسب تأثيرها الدوائي فهي إما مواد فعالة ، مواد مساعدة (سواغات). أوحسب طبيعة المنشأفهي إما مواد حيوانية ، نباتية ، نصف صنعي ، صنعي ، وبالمحصلة فحسب طبيعتها الكيميائية إما مواد عضوية أو لا عضوية .في الواقع إن هذه التصنيفات مهمة على صعيد النقاوة الميكروبيولوجية.

وغالباً ما تكون المواد الأولية لدينا مستوردة وعملية تصنيع الدواء في بلادنا هي عملية تحويلية ، وأهم شيء لدينا فيما يخص المواد الأولية فهو مراعاة اختلاف النوعية باختلاف مصدر هذه المواد.

إن انتقاء مصدر المواد الأولية هو من أهم العوامل للمحافظة على جودة المنتج النهائي حيث نحافظ ما أمكن على تماثل الوجبات وذلك بـ :

- انتقاء شركة دوائية معروفة لشراء المواد الأولية منها.
- الشراء المباشر ويتم بين مدير المعمل ومدير الشركة ذاتها .
- في حال الشراء من مورّد ما موجود ضمن البلد يجب أن نكون على ثقة تامة أن هذا المورد يقدم لنا المادة المطلوبة وهنا يأتي دور مدير المعمل في انتقاء المورد الجيد (صدق ، أمانة ، نزاهة ، تعامل موثوق ...) حيث أنه ظهرت في العصر الحالي أساليب عالية الدقة في غش المواد الأولية وتعبئتها وأصبح لذلك شركات خاصة في كل أنحاء العالم .

هذا ويجب ممارسة التحقق من المصداقية Validation على المورّد و أخذ الوثائق النظامية التي تثبت أن هذه المادة تابعة لشركة معينة وتصديق هذه الوثائق من قبل الشركة نفسها ومن الحكومة أيضاً. بعد دخول المادة الأولية إلى المستودعات تسجل كل المظاهر الخارجية على العبوات (حك ومحي - لصاقات – تاريخ صلاحيتها – اسم الشركة ..) ومن ثم تقتطع عينة من المادة للفحص (إجراء كافة الفحوصات) ومنها فحص تحديد النقاوة (فمثلاً فحص تحديد المواد المرجعة في أسيتات الصوديوم هو أحد الفحوصات الهامة في تحديد النقاوة ويجب أن تكون هذه المواد ضمن حدود معينة ، حيث نعامل المادة بوسط حمضي ثم ببرمنغنات البوتاسيوم حيث يتم تحديد كمية المواد المرجعة) .

Dissolve 1.0 g in 100 ml of boiling *water R*, add 5 ml of *dilute sulphuric acid R* and 0.5 ml of *0.002 M potassium permanganate*, mix and boil gently for 5 min. The pink colour is not completely discharged.

إن الاتفاق على نوعية ومواصفات المادة يتم بين صاحب المعمل والمورّد وذلك حسب دستور معين (الأمريكي ،البريطاني ..). و عادة ما يتم فحص المواد الأولية بشكل دقيق حسب شهادات التحليل المرفقة ثم يتم مقارنتها مع مواد مرجعية (هي مواد مطابقةلمواصفات الدستور مطابقة تامة) وعادة فإن WHO توجد شركات خاصة لإنتاج المواد العيارية (المرجعية) وهذه المواد بأسعار غالية جداً لذا يمكن في المعمل الدوائي إجراء توليد للمادة المرجعية وذلك بأخذ المادة الأولية وتنقيتها بدقة شديدة

عدة مرات ثم نقوم بفحص خواصها فإذا كانت مطابقة تماماً للدستور والمواد المرجعية يمكن اعتبار هذه المادة المنقاة مادة مرجعية.

إن تصنيف المواد الأولية الواردة سابقاً مهم جداً على صعيد تحديد النقاوة الميكروبيولوجية فمثلا المواد طبيعة المنشأ تكون أكثر عرضة للتلوث الجرثومي كما في شحم الخنزيرالذي يستخدم في المراهم لذا فإن هذه المواد يجب التشدد في فحص نقاوتها والتشدد في شروط تخزينها (حرارة ، رطوبة) وكذلك المواد المستخدمة لتصنيع المحاليل العقيمة (شروط تخزينها ، تصنيعها ، شحنها و نقلها ...) .

إن قسم QC هو المسؤول عن مراقبة جميع المواد المستلمة من الموردين و حجرها و اعتيانها و اختبارها و فحصها. إن قسم المشتريات في الشركة يقوم باستجرار المواد الأولية بما فيها مواد التعبئة و التغليف و المواد المستخدمة في عمليات الاختبار و التحليل بعد تنظيم عقود الشراء وفقاً للمواصفات المطلوبة التي يحددها قسم مراقبة الجودة بالتعاون مع قسم QA.

بمجرد وصول المواد الأولية إلى المستودع يستلمها مدير المستودع و يرسل نسخ إلى الأقسام المهمة في المعمل و لا سيما قسم QC و الذي يشرف مباشرةً على حجرها HOLD (اللون البرتقالي من المستودع).

تتضمن الإرسالية : اسم المادة و الكود الخاص بها في المعمل و رقم التحضيرة و استعمالها _أبحاث، بشري، ..._ و الكمية فمثلاً طن موزع على 20 برميل مع الملاحظات العامة كنوع السيارة و مظهرالعبوات الخارجي.

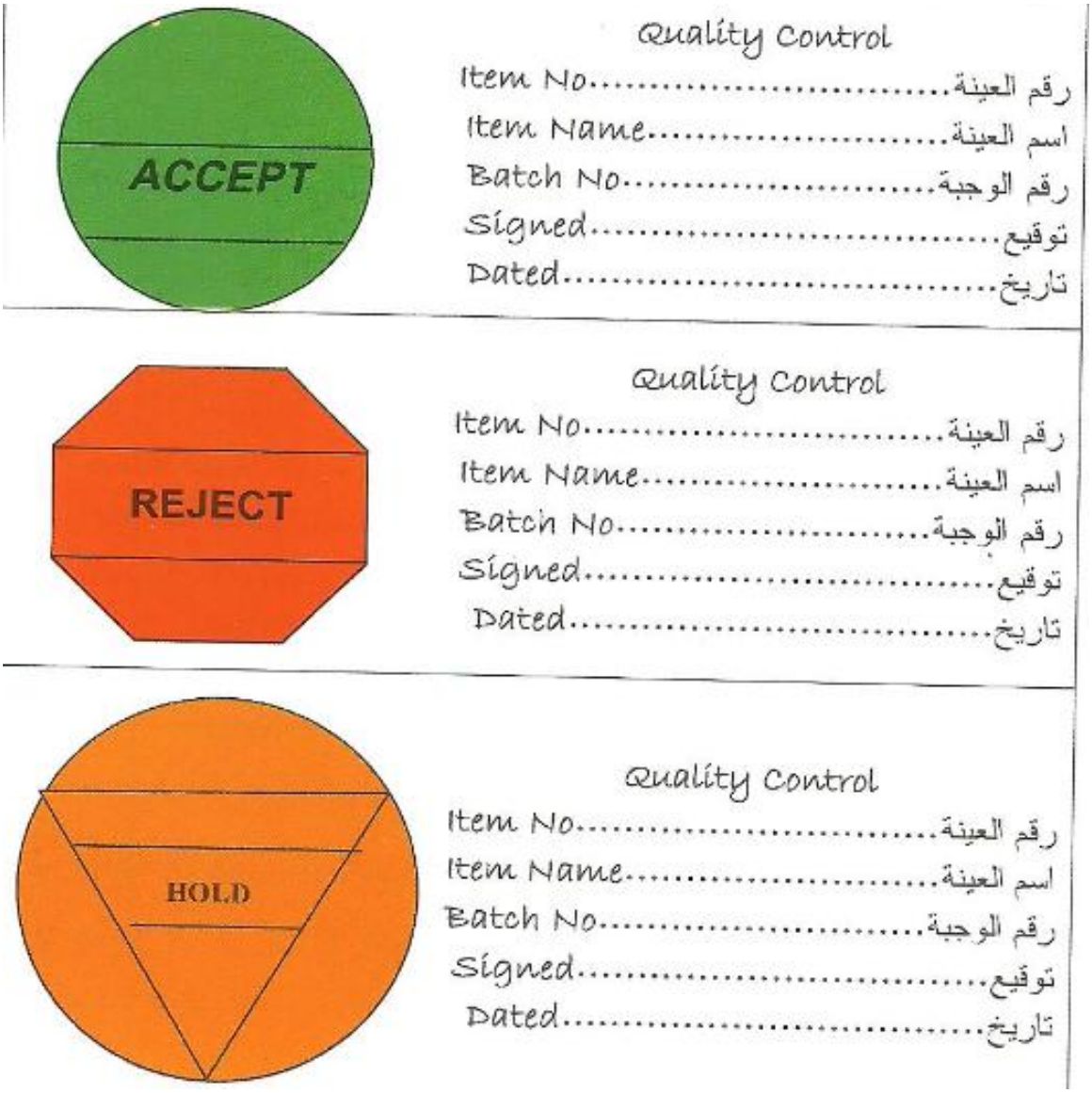
أوصت قواعد التخزين الجيد GSP بتلوين كل قسم من المستودع بلون مميز:

قسم الحجر برتقالي Hold: تتضمن اللصاقة البرتقالية التي ستوضع على العبوات مايلي:

اسم المادة و تاريخ الحجر و الكمية المقتطعة و رقم خاص بتحليل العينة. ثم يقوم شخص مخول باقتطاع العينة وفقاً لـ SOP و يضع لصاقة تتضمن لما سبق تاريخ اقتطاع العينة و توقيع الشخص الذي قام بالاعتيان. يجب الانتباه مثلاً عند فتح برميل الغليسرين إلى انطلاق الغاز الخامل (الازوت) و لا يجوز أن تكون الكمية زائدة لأن ذلك يعني اختمار و تخرب للمادة.

بعد ذلك تحليل المادة و يتم إما قبول المادة : و هنا تنقل للقسم الأخضرacceptedمن المستودع و نضع لصاقة خضراء تتضمن إضافة لما سبق تاريخ القبول و الخروج من قسم الحجر و رقم شهادة التحليل مع المحافظة على اللصاقة البرتقالية لأن هذا يدل على أن المادة قد مرت بكافة المراحل مما يسهل عملية التفتيش.

أما إذا تم رفض المادة فتنقل للقسم الأحمر rejected وتوضع عليها اللصاقة الحمراء ويتم إتلافها أو إعادتها للمورد و بالسرعة الممكنة.



إن وضع التواريخ مهم جداً بهدف معرفة المدة التي بقيت فيها المادة في الحجر لأنه لا يجب أن تقل المدة بين تاريخ الحجر والقبول عن سبعة أيام و هو الوقت اللازم لإجراء الفحوص الجرثومية و الفطرية و إذا ما اقتضى الفحص مدة أطول فيجب وضع لصاقة إضافية under test أي قيد التحليل. كما أنه لا يجب بقاء المادة لأكثر من يومين في قسم الرفض.

إن عمليات التوثيق المذكورة تفيد في تقفي الأثر traceability لمادة ما و لو بعد سنوات. و يهدف الاعتيان إلى منع انتقال المواد غير المختبرة و لذلك يجب اجراء الاعتيان و الاختبار بسرعة بهدف تحريك المواد خارج منطقة الحجر استعداداً لاستقبال مواد جديدة.

إن التوريد من شركات ذات سمعة حسنة و معروفة يخفض عدد العينات و حتى أنه يمكن الاعتماد على شهادة التحليل التي ترسلها الشركة الموردة دون إجراء اعتيان سوى القيام بالتحقق من هوية المادة باستخدام الأشعة تحت الحمراء القريبة.

يجب التقيد بقواعد التخزين الصحيحة و جرد المخزون من أجل تحضير طلبات شراء جديدة كما أنه يتم تحريك المخزون بناءً على قاعدة الداخل أولاً يخرج أولاً(fifo) first in first out و الأصح اعتماد التحريك وفقاً لقاعدة الذي تنتهي صلاحيته أولاً يخرج أولاً(fefo) first expired first out.

2 - المنتجات نصف المصنعة : In Process Control:

الشائع في الصناعة الدوائية نظام الإنتاج بالوجبات وقلما يستخدم نظام الخط المستمر لأن ذلك يتعلق بالمباني و حجم المعدات و كمية المواد .

- بمجرد وزن المادة الأولية ومزجها مع مادة أخرى سمي هذا المنتج نصف صنعي (الحثيرات، مضغوطات معدة للتلبيس، فيالات مغلقة sealed vials ستخضع للتعقيم النهائي) ويستمر بذلك حتى الوصول إلى مرحلة المنتج السائب bulk product. تصنف المواد نصف المصنعة إلى سوائل و معلقات و مستحلبات و مواد صلبة.

- يجب إجراء المراقبة على كل مرحلة من مراحل الإنتاج حتى نضمن جودة المستحضر النهائي ولنأخذ على سبيل المثال (المضغوطات) :
  - عند مزج المادة الفعالة مع السواغ لفترة معينة في الخلاط يجب الحصول على تجانس معين وهناك عدة مشاكل تعترض عملية التجانس مثل أبعاد الجزيئات والكهرباء الساكنة . لذا بعد المزج لا بد من إجراء فحص التجانس homogeneity test(فحص انسيابية المسحوق ، الكثافة أي حجم 100gr من المسحوق ...) إضافة لفحوص أخرى كلها تعطينا فكرة عن التجانس .وهناك مناطق حجر أثناء الإنتاج فمثلاً لا تنتقل إلى مرحلة التحثير إلا بعد أخذ الموافقة على فحص تجانس المساحيق .
  - ثم نجري عملية التحثير وتجفف الحثيرات ثم نجري المراقبة على هذه الحثيرات (فحص انسيابية الحثيرات ، فحص التفتت ، فحص الرطوبة وهو مهم جداً ويجب أن تكون الرطوبة ضمن حدود معينة (1% مثلاً) وأقل من ذلك تؤدي إلى تفلع المضغوطة وأعلى من ذلك تؤدي إلى مشاكل كالالتصاق على المكابس وأي خطأ في نسبة الرطوبة يدل على وجود خطأ في جهاز التجفيف لذا يجب فحصه و إعادة الـValidation للجهاز.درجة حرارة التجفيف يجب أن تبقى ثابتة للمحافظة على نوعية مماثلة للوجبات اللاحقة .
  - ثم نقوم بالتعفير فالضغط ونجري على المضغوطات فحوص المراقبة المعروفة لها (تجانس وزن – هشاشية – قساوة ..)
- هناك مشكلة رئيسية تكمن في اختلاف النوعية بين الوجبات المحضرة ولذا حتى يكون المنتج النهائي بنوعية جيدة يجب أن تكون كل الوجبات بنوعية جيدة فمثلاً فحص رطوبة الحثيرات يجب ألا يستغرق وقت طويل حتى لا تتغير رطوبة الحثيرات المجففة وكذلك فإن معايرة المادة الفعالة أثناء التصنيع لا يشترط أن تتم بجهاز HPLC مثلا بل يمكن إجرائها بأي طريقة ذات دقة معينة لتعطينا فكرة عن تجانس المادة الفعالة ، إذاً : لا بد من تسريع زمن فحص المنتجات نصف المصنعة من أجل الحفاظ على تماثل الوجبات وبالتالي عدم تأثيرها على المنتج النهائي .
- إن فحص المراقبة للمنتجات نصف المصنعة يسهل الفحص للمنتج النهائي إذ أن نتيجة الفحص للمنتج النهائي إما رفض الوجبة بكاملها أو قبولها بينما في حال فحص كل مرحلة من مراحل الإنتاج فإن أي خلل في المواصفات يمكننا عندها قطع هذه المرحلة الإنتاجية وإصلاح الخطأ وتداركه.
- يجري الاعتيان و الاختبار وفقاً لـ SOP و أما عمليات تنظيف مواقع الإنتاج فتجري و توثق و فق طرق ذات مصدوقية كما أن صيانة الأجهزة و جاهزيتها للعمل تقع على مسؤولية قسم الصيانة الذي يقع تحت مراقبة قسم QA.
- يتم تخزين المنتجات نصف المصنعة في أحواض كبيرة تدعى bulk وتعنون بشكل مناسب (اسم المنتج – رقم الوجبة – المرحلة التحضيرية التي وصلت إليها ...) وذلك حتى يتم تحريرها إلى المرحلة التالية.
- يتطلب إنتاج المستحضرات العقيمة معاملة خاصة و تقانات معينة حيث يجب أن تجري عملية التحضير في شروط خالية من الميكروبات و بإجراءات رقابية محكمة.

3 - مراقبة مواد التعبئة : Packaging Material :

هي كالمراقبة للمواد الأولية ونميز بين نوعين لمواد التعبئة والتغليف :

1 - المباشرة و هي التي تمس المنتج بشكل مباشر (أولية).

2 - غير المباشرة وهي لا تمس المنتج بشكل مباشر (ثانوية) ويدخل فيها أيضاً الغطاء – القطن – ماصات الرطوبة والتي يمكن أن تمس المنتج بشكل جزئي. وهي تصنع لمصافي الزجاج ، الألمنيوم ، معدن ، بلاستيك ، ورق كرتون . إن مواصفات مواد التعبئة والتغليف مهمة جداً لأنها تؤثر على نوعية المنتج النهائي ، هذا ويتم الاتفاق بين الشركة الدوائية و الشركة المصنعة للعبوات على المواصفات الكاملة للعبوات وبشكل دقيق :

- المادة التي صنعت منها .
- الغلاف الواقي : اللون – تركيب أجزاء العبوة – الأبعاد .
- القياسات الكمية : الطول – العرض – الارتفاع – الوزن .
- القطر الداخلي و الخارجي – السماكة - ارتفاع التعبئة – اللون – التصميم .

مثال : في حال العبوات الزجاجية لتعبئة الشرابات يجب الاتفاق على مواصفات الزجاج كاملة : الأبعاد اللون – السماكة، المواصفات الكيميائية للزجاج و قلويته إذ أن القلوية العالية قد تؤدي إلى تخريب المادة الفعالة (شوارد OH) .

هناك مواصفات عالمية لخواص العبوات يجب ألا تتغير أبداً كما هي مواصفات المواد الأولية . وبعد وصول العبوات يجب فحصها والتأكد من مواصفاتها وتحليلها إن لزم الأمر .

يعامل مورد مواد التعبئة كما يعامل مورد المواد الأولية و يجب الاتفاق على مواصفات مواد التعبئة و فحص المواصفات فحص تام .هذا وتحفظ عينات مرجعية من مواد التعبئة للمقارنة من أجل مواصفات محددة .

ملاحظة : حاليا تقوم معظم الشركات العالمية بتحضير و إنتاج عبواتها بنفسها حيث يرتبط مباشرة خط العبوات بخط الإنتاج في نفس المعمل وهذا يخفف من مشاكل العبوات المستوردة وتحليلها وفحصها .

4-مراقبة المواد المعنونة واللصاقات Labels Control:

اللصاقة هي عرض لمادة مكتوبة أو مطبوعة أو مصورة على الوعاء مباشرة أو المواد المرافقة للمنتج كالنشرة الداخلية أو العبوة الكرتونية .

واللصاقة تؤثر على نوعية المنتج وذلك من حيث الأخطاء التي تحدث فيها في الأرقام والحروف والجرعات و الخلط بين المنتوجات mix-up. (الأرقام هي مثلاً رقم الوجبة وتاريخ الإنتاج وانتهاء الفعالية حيث يجب أن تكون واضحة تماماً وكذلك الجرعات من حيث الأرقام والفواصل و واحدة الجرعة و ...) . يتفق على مواصفات هذه اللصاقات مع المنتج لهذه المواد وتحدد مواصفاتها بدقة تامة ومنها : الحجم ، اللون ، الشكل ، المادة التي صنعت منها ، الأبعاد النسخ (الطباعة) ، الوضوح ، موضع الأرقام والحروف ... ويجب بعد وصول هذه المواد أن تفحص المواصفات فيها بدقة تامة . وأحياناً يلزم إجراء عملية فتح الرزم fanning وهي فحص جميع مواد اللصاقات وفحصها بعناية قطعة وإجراء المراقبة الدائمة لها.

ملاحظة : إن أي فرق أو اختلاف في اللون قد يؤدي إلى رفض اللصاقات بكاملها ، إذ توجد ألوان عالمية محددة ومعترف بها ويتم اختيار اللون حسب جداول خاصة و إذا اعتمدت الشركة لون معني فيجب المحافظة عليه وعدم تغييره نهائيا لأن هذا قد

يؤثر على اختلاف التعبئة وحدوث أخطاء في التعبئة وكذلك فإن المستهلك قد تعود على لون معين وقد يرفض التعامل مع لون أخر وكذلك الصيدلي غالبا ما يعتمد على اللون في البيع .

5-مراقبة المنتجات النهائية : Finished Product Control

المنتج النهائي هو المنتج المسلم إلى المستودع أو بالتوزيع الافرادي إلى الصيدليات ومراجعة المنتج النهائي هي محصلة للمتغيرات الأربعة السابقة فإذا ضبطت مواصفات المتغيرات السابقة فالمنتج النهائي مضبوط المواصفات حتماً. يجب قبل بدء عملية تعبئة المنتج النهائي التحقق من إخلاء خط التعبئة من أي منتوج سابق و هو ما يعرف باسم line clearance ثم يجهز الخط من أجل التعبئة و التغليف، يحدد بعدها رقم الوجبة و تاريخ انتهاء الفعالية الذي يعده قسم QC تمهيداً لأعمال الطباعة.

وعلى الرغم من كل ذلك يجب إجراء فحص كامل وشامل للشكل الصيدلاني وإصدار شهادة تحليل خاصة به مهما أجري من فحوص أثناء التصنيع ولكن المراجعة أثناء التحليل تخفف من أعباء تحليل المنتج النهائي ، بصورة أنها تشكل ضمان لانتظار النتيجة الصحيحة .

مثال : شراب يحوي فيتامينات (6 فيتامينات) يمكن أثناء التصنيع إجراء تحليل لفيتامين B1 المنحل في الماء وتحليل فيتامين A المنحل في الدسم لأخذ فكرة عن نسبة المادة الفعالة وتجانسها وفي التحليل النهائي تعاد هذه التحاليل وكذلك لباقي الفيتامينات وتحرر شهادة تحليل للمنتج النهائي .

أخيراً لا بد من اقتطاع بعض العينات المرجعية من المنتج النهائي من أجل (فحوص الثبات – الشكاوى،..)

المهمات التحليلية لمخبر الرقابة النوعية QCعلى الأدوية

تتميز مهام هذا المخبر بالطابع التطبيقي وليس البحثي حيث يتم تطبيق المعطيات في إجراءات التشغيل المعيارية وهذه الإجراءات يتم إعدادها بالتعاون بين قسمي QC و R&D.

مخابر رقابة النوعية :

1 - المخبر الكيميائي و الفيزوكيميائي حيث بتم فيه فحوص تحديد الذاتية و المعايرة و النقاوة.
2 - المخبر التكنولوجي أو الفيزيائي وهو يهتم بمواصفات الشكل الصيدلاني.
3 - مخبر التحليل الأدواتي instrumental analysis laboratory.
4 - المخبر الحيوي والميكروبيولوجي و يتعامل مع موضوع النقاوة الميكروبيولوجية و المعايرات الحيوية.

يمكن أن تتطلب طبيعة العملية الإنتاجية تواجد مخابر أخرى مثل المخابر البيولوجية (فحص التحمل) المخابر البيروجينية ولذلك يمكن الاستغناء عن بعض المخابر عند الاقتصار على نوع معين من الإنتاج فمثلا في حال إنتاج مضغوطات فقط لا نحتاج للمخبر الحيوي والميكروبيولوجي .

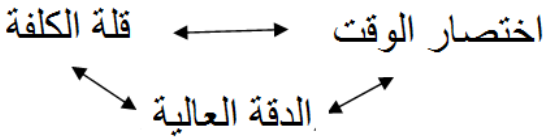
أما المخبر الحكومي لضبط الجودة فهو يتعامل مع كافة أنواع المستحضرات لذا يجب أن تتوفر فيه كافة المخابر والمجهزة بأحدث وأرقى الأجهزة التحليلية كمخبر التوافر والتكافؤ الحيوي إضافة للكفاءات العالية والأشخاص ذوي الخبرة المشرفين على العمل لذا لايطلق اسم مخبر على مخبر ضبط الجودة الحكومي إنما هو مجموعة من الوحدات التي تؤلف كامل العمل فهناك : وحدة الأرشفة – وحدة استقبال العينات – وحدة الهندسة – وحدة الصيانة ... كما ويوجد مخبر ضمن هذه الوحدات لتحليل المواد الأولية ومخابر لدراسة الثبات .

الخطة التحليلية :

يتم وضع الخطة التحليلية بناءً على ملفات الشركة صاحبة الامتياز أو بناءً على مراجع علمية خاصة ولا سيما دساتير الادوية والكتب المرجعية الخاصة بالتحليل:

- دستور الأدوية البريطانيBP
- دستور الأدوية الأوروبي EP
- دستور الأدوية الامريكي USP
- جدول التراكيب الوطنية الامريكي NF
- دستور الأدوية الياباني JP
- دستور الأدوية الألماني DAB
- جمعية المحللين الرسميين (AOAC) association of official analytical chemists
- Remington
- Clarke’s analysis of drugs & poisons

يجب وضع أسس ثابتة لأي خطة تحليلية خاصة في المخبر الكيميائي أي يجب تحديد الهدف من العملية التحليلية والطريقة التي سيتم بها إجراء التحليل وتقوم هذه الخطة على توافق بين ثلاثة أسس:



إضافة للمصدوقية الدائمة validation.

المصدوقية (Validation):

مصدوقية الطريقة التحليلية هي مجموعة من الإجراءات والدراسات المختبرية يتم من خلالها التأكد من أن أداء الطريقة التحليلية سيتوافق مع المتطلبات المفروضة تحليلياً.

تصنيف الطرائق التحليلية:

1- اختبارات تعيين الهوية Identification tests

2- الاختبارات الكمية لتعيين محتوى الشوائب Quantitative tests for impurities' content

3- الاختبارات الحدية لمراقبة الشوائب. Limit tests for the control of impurities

4- الاختبارات الكمية Quantitative tests (مقايسة Assay) للمادة الفعالة في العينات المأخوذة من المادة الدوائية drug substance أومن المنتج الدوائي drug product أو أي مادة أخرى في المنتج الدوائي بما فيها المواد الحافظة.

بالإضافة إلى الطرائق التحليلية المستخدمة لبيان خاصيات أداء الشكل الصيدلاني (performance characteristics) مثل اختبار الذوبانية ...

مثال : بالإمكان معايرة المادة الفعالة بجهاز HPLCالتي تحقق أقصر وقت وبأعلى دقة ولكنها باهظة الكلفة .أما الطريقة الطيفية فهي تعطي دقة أقل من سابقتها لكنها معقولة جداً والوقت أطول والكلفة أقل وإن أي زيادة في الكلفة سوف يتحملها المريض مما يسيء إلى النوعية بمجملها العام . وكذلك فإنه عند تحضير العينة بالطريقة الطيفية فإنه يتطلب وقت طويل وبالتالي فإن هذا الوقت الزائد أيضا يستهلك كلفة زائدة (أجور المحلل – الوقت المستغرق للتحليل) .

- المشاكل التحليلية التي تعترض المحلل لها عدة أنواع :

✓ مشكلة مطابقة ، سبق حلها بنجاح لذا يمكن استنساخ الحل لهذه المشكلة من جميع التجارب السابقة وتطبيقها ، ثم اختيار الطريقة المناسبة لإجراء التحليل بالدقة المطلوبة والوقت المطلوب فمثلاً جهاز السبيكترومتر يمكناستخدامه في تحليل المنتجات نصف المصنعة التي لا يشترط فيها توفر الدقة العالية جداً .

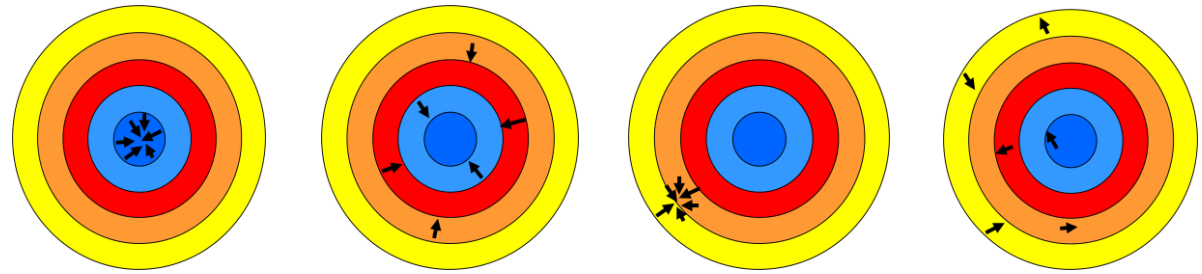
✓ مشكلة مشابهة تتطلب تعديلاً أو تحويراً وهنا المشكلة التحليلية تتطلب عملية إضافية عما سبق كالاستخلاص مثلاً من أجل فصل مادتين عن بعضهما البعض .

✓ مشكلة جديدة تماماً وهذه تتطلب لحلها إجراء عمليات البحث و التطوير.

في اعتماد أي خطة تحليلية يجب مراعاة مجموعة من الأسس :

1 -الإحكام أو المضبوطية accuracy أو trueness: هي مدى توافق القيمة المتوسطية المقاسة مع القيمة الحقيقية النظرية.

2 -الدقة precision: هو مدى توافق القياسات المتكررة للعملية نفسها وبالتالي فإن الدقة لا تعني الإحكام دوماً إذ أنني عندما أحصل على ثلاث قراءات لتحليل معين فإذا كانت القراءات متقاربة مع بعضها (انحرافها المتوسط صغير) فأنا أعمل ضمن مجال الدقة فإذا كانت القراءات الثلاثة قريبة من القيمة النظرية فأنا ضمن مجال الإحكام، أما إذا كانت القراءات الثلاثة والمتقاربة من بعضها بعيدة عن القيمة النظرية فأنا خارج مجال الإحكام علما أنني مازلت ضمن مجال الدقة. يتم التعبير في الإحكام بحساب الخطأ المطلق والنسبي . ويتم التعبير في الدقة بحساب الانحراف المعياري والانحراف المعياري النسبي .



Accurate & precise **Accurate& Imprecise** **Inaccurate & precisie** **Inaccurate&Imprecise**

$$S = \sigma = \sqrt{\frac{\sum(xi - x)^2}{N - 1}}$$

$$RSD = CV = 100 \times \frac{\sigma}{X}$$

حيث:

S الانحراف المعياري

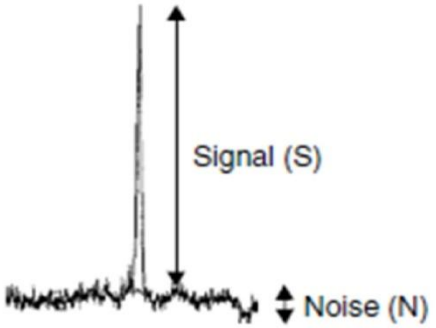
RSD الانحراف المعياري النسبي = CV معامل التباين

X المتوسط الحسابي

3 - الحساسية Sensitivity : أي أن الطريقة التحليلية يجب أن تكون حساسة للمتغيرات الصغيرة في التركيز أي تبدي استجابة لتغيرات التركيز . هناك معيارين أساسيين يجب معرفتهما وهما حد الكشف – حد المقايسة:

أ. حد الكشفLOD: هو أقل تركيز يمكن كشفه (يقدر بثلاثة أضعاف الضجيج Noise).

ب. حد المعايرة LOQ: هو أقل تركيز يمكن معايرته بدقة و إحكام وغالباًما يكون حد المعايرة هو ثلاثة أضعاف حد الكشف على الأقل .



4 - الانتقائية والنوعية Specificity&Selectivity : أي اختيار الطريقة المناسبة للتحليل بما يتناسب مع هدف التحليل وهي قابلية الطريقة التحليلية لمقايسة المادة المراد تحليلها بدقة ومضبوطية مناسبتين بالرغم من وجود مركبات محتملة (شوائب، منتجات تخرب، سواغات، مركبات ذات بنية مشابهة...). يعبر عنها بمقدار الانحراف المقاس لنتائج معايرة مجموعة من العينات أضيف إليها (شوائب، منتجات تخرب، سواغات، مركبات ذات بنية مشابهة...) عن نتائج معايرة مجموعة من العينات دون أن يضاف لها شيء.

وبالتالي فإن معنى النوعية هو أن الطريقة التحليلية تعطي استجابة خاصة بالمادة المختبرة بمفردها فقط، بينما تعني الانتقائية أن الطريقة قد تعطي استجابات مختلفة لعدد من المكونات الكيميائية التي يمكن أن تتميز من بعضها أو لا تتميز، لكن إذا كانت الاستجابة للمكون المطلوب متميزة عن جميع الاستجابات الأخرى قيل أن الطريقة انتقائية. وباعتبار أن هناك عدداً قليلاً جداً من الطرائق التي تستجيب لمادة واحدة فقط دون غيرها فإن مصطلح الانتقائية هو الأكثر ملاءمة.

5 - خطية الطريقة التحليلية Linearity : مقدرة الطريقة على إعطاء استجابة متناسبة طرداً مع التركيز.

6 - المتانة Robustness : متانة طريقة تحليلية هي مقياس لمقدرة طريقة على بقائها غير متأثرة بالمتغيرات الصغيرة الموضوعة بشكل متعمد في معايير هذه الطريقة، وبيان ما يُثبت أن الطريقة التحليلية مصدوقة النتائج خلال الاستخدام العادي الروتيني، مثل تغيير طفيف في:

- ✓ pH (± 0.1)
- ✓ في معدل التدفق flow rate
- ✓ درجة حرارة العمود ($\pm 5°$) (column temperature)
- ✓ طول موجة المكشاف (Detector)
- ✓ تركيب الطور المتحرك (mobile phase composition)
- ✓ حجم الحقن (Injection volume)

7 - الجهد .

8 - توافر وتكاليف الكواشف و الأجهزة و المعدات .

9 - زمن التحليل : / وقت القائم بالعمل – الوقت المنقضي / ويجب حساب زمن التحليل بدقة وتطابق هذا الزمن مع حالة المنتج نصف المصنع حتى لو تطلب ذلك دقة أقل بقليل فمثلاً لتقدير تجانس مستحضر أثناء التصنيع نحتاج طريقة سريعة ولو بدقة اقل وأما في حال تقدير الثبات سنحتاج طريقة ذات دقة وإحكام عاليين .

يجب التنويه لضرورة اقتناء الطبعات الاحدث من دساتير الأدوية فنتيجة للتطور التقني لاختبارات الشوائب فقد اعتبرت الكثير من الأدوية مشوبة (وجود مماكبات فراغية) في حين كانت تعتبرنقية وفقاً للطبعات السابقة.

بناء الخطة التحليلية :

عندما نريد تحليل أي مادة – منتج يجب اتباع التسلسل التالي:

اقتطاع العينة - تحضير العينة – التحليل – حساب النتائج ثم معاملتها إحصائيا – النتيجة بالرفض أو القبول أو إعادة التحليل .

أولا : اقتطاع العينات : sampling

إن أخذ العينات واقتطاعها وتحليلها ليس للبحث عن الجودة إنما لتوثيق الجودة. هذا و يختلف حجم العينة و عملية اقتطاعها باختلاف نوع المادة التي تقتطع منها العينات. و لهذا يجب تصميم عملية الاعتيان على أساس تخفيض المخاطر المحتملة ولعينات المقتطع منها يجب إدخالها أولا إلى الإنتاج بعد التأكد من مطابقتها للمواصفات خوفاً من حدوث التلوث الميكروبيولوجي. و هنا تأتي أيضاً أهمية تقييم الموردين vendor approval list إذ أن المورد الموثوق به و ذو السمعة الحسنة يساعد على التقليل من عدد العينات المقتطعة.

أنواع العينات : المواد الأولية - المنتجات نصف المصنعة - مواد التعبئة و التغليف - مواد العنونة واللصاقات - المنتجات النهائية .يجب أن نميز بين العشوائية في الاقتطاع Random والرتابية في الاقتطاع Systematic فعندما تكون المواد ثابتة نأخذ العينة عشوائياً أما عندما تكون متحركة نأخذ عينة رتيبة .في علم الاحصاء العينة تمثل نفسها و كلما ازداد عدد العينات كلما ازدادت المعلومات عن المادة.

مثال : فحص تجانس الوزن للمضغوطاتأثناء الضغط يجري كل خمس أو عشر دقائقوهنا يكون الاقتطاع رتيب (عينة متحركة). أما في الاقتطاع العشوائي فنرقم العينات ونعود إلى جداول العشوائية حيث نحدد أرقام العينات التي يجب الاقتطاع منها.

1 - المواد الأولية :

يتوجب تعيين ذاتية كل حاوية من حاويات مادة اولية مستخدمة لتصنيع مستحضر حقني. كما وتذهب إجراءات cGMP بإجراء اختبار تعيين الهوية على كل حاوية من حاويات المواد الأولية باستخدام الأشعة ما تحت الحمراء القريبة NIR.

خطط اعتيان المواد الأولية: نميز بين الخطة n و الخطة p والخطة r.

حيث N عدد الحاويات.

$$n = 1 + \sqrt{N}$$

$$p = 0.4\sqrt{N}$$

$$r = 1.5\sqrt{N}$$

***Table 1. Values of* n, p, *or* r *for the* N *sampling units*[a]**

	Values of *N*		
Value of *n*, *p*, or *r*	***n* plan**	***p* plan**	***r* plan**
2	up to 3	up to 25	up to 2
3	4–6	26–56	3–4
4	7–13	57–100	5–7
5	14–20	101–156	8–11
6	21–30	157–225	12–16
7	31–42		17–22
8	43–56		23–28
9	57–72		29–36
10	73–90		37–44

الخطة الأولى n: تطبق على المادة النظامية الموحدة في الشكل و من مصدر معروف جداً حيث تؤخذ العينات n بشكل عشوائي من وحدات الحاويات و من ثم توضع في وحدات اعتيان منفصلة. و من ثم يتم اختبار المظهر الخارجي و الهوية لكل حاوية على حدة. فإذا ما تطابقت النتائج فإنه يتم تشكيل عينتان و يؤخذ من كل واحدة ما يكفي لإجراء الاختبارات و تحفظ البقية.

الخطة p: تطبق عندما يكون المصدر معروف و الهدف تحديد الذاتية. حيث نأخذ عينة من كل حاوية و نعاينها بصرياً و نحدد ذاتيتها بشكل منفصل. إذا تطابقت النتائج يتم أخذ العينات p بتجميع مناسب للعينات الأصلية.

الخطة r: تطبق على المادة غير النظامية و من مصدر غير معروف أو من مصدر نباتي او حيواني. حيث نأخذ عينة من كل برميل ونعيانها بصرياً و نحدد ذاتيتها بشكل منفصل. في حال التطابق نختار العينات r و تخضع للفحص و إذا تطابقت تجمع في عينة واحدة.

مثال عن استخدام خطط الاعتيان n و p و r: بفرض لدينا شحنة مواد أولية مؤلفة من 40 حاوية.

الخطة n:

على افتراض أن المادة موحدة uniform وواردة من مصدر معروف بدرجة ثقة عالية.

وفقاً للخطة n، يتم وبشكل عشوائي اختيار 7 حاويات وتؤخذ عينات منها. يتم اختبار مظهر وهوية كل من هذه العينات. إذا توافقت النتائج مع المتطلبات، تدمج العينات السبع لتشكيل عينة واحدة مركبة تُحضَّر منها العينة التحليلية التي ستخضع للاختبارات بشكل كامل.

الخطة p:

على افتراض أن المادة موحدة uniform وواردة من مصدر معروف وكان الهدف من الاعتيان هو تحديد الهوية.

وفقاً للخطة p، تؤخذ العينات من كل حاوية، ثم يتم اختبار مظهر وهوية كل من هذه العينات. إذا توافقت النتائج مع المتطلبات، تدمج العينات ويُشَكَّل منها ثلاث عينات مركبة يتم الاحتفاظ بها (أو إجراء الاختبارات عليها إذاا لزم الأمر).

الخطة r:

على افتراض أن المادة غير موحدة non-uniform و/أو واردة من مصدر غير معروف جيداً.

وفقاً للخطة r، تؤخذ العينات من كل حاوية، ثم يتم اختبار مظهر وهوية كل من هذه العينات. إذا توافقت النتائج مع المتطلبات، يتم اختيار 10 عينات عشوائياً وتخضع للاختبارات الكاملة بشكل إفرادي.

تختبر عينات المواد الأولية بإجراء اختبار واحد نوعي لتحديد الهوية و آخر مجهري للمادة بالإضافة لفحوص النقاوة و الاختبارات الحدية و التلوث الميكروبيولوجي.

وفي حال وجود عدة وجبات مختلفة لنفس المادة الفعالة وفي كل وجبة نستخدم (خمس براميل مثلا) نطبق دستورالاعتيان على كل وجبة أي الخمس براميل.

يقوم باقتطاع العينات أشخاص مخولين ومدربين على ذلك ومخصصين لهذه المهمة فقط ويجب أن يراعى دوما موضوع الاستجرار الدائم للمواد الفعالة والأولية (مشاكل الاستيراد والتخزين) مما يدفع أصحاب المعامل لاستيراد كميات كبيرة دفعة واحدة مما يصعب عمليات الاقتطاع والتحليل .

عند انقطاع التحليل أو عدم الاستجرار الدائم يجب أن يعاد التحليل قبل دخول المادة إلى الإنتاج عند استمرار تخزينها لفترة طويلة نسبياً هذا على الرغم من أن العينات المقتطع منها يجب إدخالها مباشرة إلى الإنتاج .

ملاحظة : المواد السائلة تعبأ في براميل وعندما يقوم المختص بفتح البرميل لأخذ العينة يجب أن ينتبه لخروج الغاز الخامل المضغوط السائل (أسلوب غش عند زيادته) وزيادة كمية هذا الغاز يدل على فساد المادة (تخريبها) .

2 - <u>المنتجات نصف المصنعة :</u>

بما أن العينات هنا متحركة فالاقتطاع هنا بشكل رتيب . مثال 1 : المضغوطات عند وزن المواد الأولية يقوم قسم المراقبة بالتأكد من الوزن مرة ثانية في قسم خاص (بعد إجراء validation للميزان) ثم نقوم بمزج المواد في الخلاط (بعد إجراء validation) الأمر الذي يؤكد أننا سنحصل على مزيج متجانس والآن نأخذ من الخلاط عدة عينات فمن السطح نأخذ عينة (من الوسط و أخرى من المحيط) ومن وسط الخلاط كذلك ثم من العمق .

ثم عند إجراء فحص تجانس للمضغوطات وبفرض الوزن النظري 600mg وبخطأ ±2%

فإن كل المضغوطات بين 588-612mg مقبولة واقتطاع العينات يتم من آلة الضغط كل 5- 10 دقائق وتسجل الأوزان .

مثال 2 : عند تعبئة الشرابات بإجراء فحص تجانس الحجم (100 ml) فالاقتطاع الرتيب هنا يتم بترقيم السرنغات في آلة التعبئة وأثناء عملها نوقف الآلة كل 5 – 10دقائق ونأخذ عينة من السرنغ رقم 1ثم في المرحلة الثانية من السرنغ 2 ثم 3 وهكذا حيث نحدد بذلك نقص الحجم في أي سرنغ يحدث وإصلاح الخطأ .

- في الفحوص التي تتطلب وقت طويل يمكن الإقلال من عدد العينات المقتطعة وذلك حرصا على سلامة المنتج نصف صنعي . مثلا : فحص الانحلالية للمادة الفعالة يستغرق وقت طويل لذا نحدد مقاطع رئيسية للإنتاج حيث نجري الفحص السابق في أول الإنتاج ثم في نصفه ثم في آخره .

3 - <u>المنتجات النهائية :</u>

إن المراقبة أثناء التصنيع هي التي توجه إلى اقتطاع العينات من الشكل المصير لا في النهائي وطالما إننا نجري المراقبة الدقيقة على كل مرحلة من مراحل الإنتاج إذ تصبح عملية المراقبة النهائية متممة ومؤكدة للمراقبات السابقة

وهنا يتم الاقتطاع عشوائيا باعتبارها عينات ثابتة ويمكن أن يتم الاقتطاع بشكل رتيب وذلك إذا تم الاقتطاع فور خروج المنتج من آلة التعبئة والتغليف النهائي .

أما الاقتطاع فيما بعد من أجل الفحص الحكومي فإنه يتم بشكل عشوائي .

مثال : بفرض لدينا **10000** زجاجة شراب نريد إجراء فحص جرثومي و فطري لها فحسب القانون$0.4\sqrt{n}$ يكون عدد العينات 40 عينة والاقتطاع يجب أن يتم في أول ومنتصف ونهاية الوجبة وبفرض أن عملية التعبئة تتم خلال ثلاث ساعات لذا يكون لدينا :

عبوة كل خمس دقائق تقريبا وبالتالي نقوم كل خمس دقائق بسحب عينة ونرقمها من 1 حتى 40 ثم نفحص العينات وبما أن عددها كبير ولا يمكن إجراء الفحص لكل منها على حدى لذا انتقي عدة عينات للفحص الجرثومي وأخرى للفطري من نفس الـ40 عينة مثلا:رقم 5-15-27....ونفحص هذه العينات فإذا حدث أي تلوث نستطيع تحديد مكانه في أول الوجبة أو نصفها أو أخرها اعتمادا على رقم الفحوص وهذا قد يساعد على معرفة سبب التلوث :طارئ،خطأ في الآلة،تسرب الغاز الخامل أثناء التعبئة.

ملاحظة:عند اقتطاع العينات يجب أن تكون العينات المقتطعة كافية : للتحليل ولإعادة التحليل إن لزم الأمر وللتخزين كعينة مرجعية وهنا تبرز أهمية مكتبة اقتطاع العينات.

4-<u>مواد التعبئة والتغليف:</u>

تعامل كالمواد الثابتة حيث يتم الاقتطاع بشكل عشوائي

مثال: مائة زجاجة تصل إلى المعمل كل 20زجاجة في كرتونه تسمى وحدة وبالتالي نقتطع العينات عشوائيا ثم ندخل الجزء المقتطع منه مباشرة إلى الإنتاج بعد إجراء الفحوص عليها وقبولها ثم يمكن متابعة الفحوص من قبل رئيس قسم التعبئة والتغليف فيحدد شخص يراقب كل عبوة على الآلات.

<u>فئات العيوب في مواد التعبئة:</u>

تصنف العيوب في ثلاثة مراتب : عيوب حرجة أو خطرة-عيوب رئيسية –عيوب ثانوية صغيرة

1-**العيب الحرج** أو الخطر critical defect : هي العيوب التي تجعل المادة المفحوصة غير قابلة للاستخدام مما يشكل خطراً على صحة الإنسان أو السلامة العامة أو البيئة أو انتهاكاً للمتطلبات القانونية.

2-**العيوب الرئيسية** major defects: هي العيوب التي تضعف بشدة من قابلية استخدام المادة المفحوصة أو أن التعامل معها غير مناسب مما يضعف من أدائها performance أو فعاليتها ويتم رفضها مباشرة ، مثلا: الغطاء غير محكم الإغلاق، الفوهة صغيرة... <u>إذاً هو الذي يؤثر على مواصفات العبوة الأساسية.</u>

3-**العيوب الصغيرة** minor defects : هي العيوب التي تظهر تراجعاً عاما في جودة المادة المفحوصة دون أن يحد من أداءها. <u>لا يؤثر على عملية الإنتاج والمواصفات النهائية للمنتج</u> مثلاً بعض الزجاجات الواصلة إلى المعمل مفتوحة وبالتالي فهي غير معقمة عندها يمكن إعادة تعقيمها إذا كانت كميتها قليلة أما إذا كان العيب شامل ترفض الوجبة لذا يجب اقتطاع أكبر عدد من العينات لتحديد الصلاحية .

أثناء تعبئة الشرابات إذا كانت الأبعاد الداخلية لزجاجة الشراب غير مطابقة تماماً للمواصفات وتؤدي إلى خطأ في تجانس الحجم % 1 فالزجاجة يجب أن تحوي 100 ml فإذا حوت بعضها 99 ml فهي مقبولة ولا تسبب عيب رئيسي أما إذا كان هذا الخطأ يحدث في زجاجة الأمبولات التي تتسع لـ 5 ml مثلا فهذا يصبح عيب رئيسي وترفض هذه العبوات .

إذا حدث تكرار في العيب الثانوي ضمن العينات فبالتالي يمكن أن يصبح عيب رئيسي **مثال** : اختلاف الثخانة الداخلية (الأبعاد) لزجاجات الأمبولات أو الشرابات لعينات متكررة مما يؤدي إلى خطأ في تجانس الحجم وبالتالي هذا يؤدي إلى زيادة في كمية الشراب النهائي (أسلوب غش) .

- حاليا هناك تقنية معينة لآلات تعبئة الشرابات والأمبولات حيث تجهز الآلة بخلايا كهرضوئية حساسة وبالتالي فإن أي خطأ في أبعاد الزجاجة فإن الآلة ترفضها وبذلك نجري المراقبة والفحص آليا.

5-مواد العنونة واللصاقات :

مثال : إذا حددت أبعاد اللصاقة 3*4 وكانت اللصاقات المستخدمة 2.8*4 فهذا عيب ثانوي يجب مراقبته لأن فتل آلة اللصق بعد عدة مرات سوف تلصق لصاقتين على عبوة واحدة لقصر طول اللصاقة بمقدار0.1-0.2 cm أما إذا كانت الأبعاد 2*4 ترفض تماماً (عيب رئيسي).

وكذلك الخطأ في الأرقام والجرعات (مكان الفاصلة) أيضا عيب رئيسي أما وضوح لون الطباعة فهو (عيب ثانوي) . اللون غالبا عيب رئيسي إذ يجب أن يحدد الملون و درجته بدقة تامة (فالأحمر له عدة درجات والأخضر كذلك و....) وفحص الملون يتم حسب الجداول المعتمدة وأي خطأ حتى لو بدرجة واحدة في الملون ترفض الوجبة .

ملاحظات :

- عملية اقتطاع العينات يجب أن تتم بأدوات ومعدات نظيفة تماما . إذ أنه من الممكن أن تكون الوجبة محضرة بشكل ممتاز لكن عملية الاقتطاع تمت بأدوات ملوثة مما يؤدي لتلوث العينات المقتطعة وبالتالي ترفض الوجبة .
- يجب إعداد تقرير عن اقتطاع العينات يحفظ في إضبارة الوجبة ويتضمن التقرير :
  - المدى أو المجال من الإنتاج الذي تم تغطيته بعملية الاقتطاع .
  - حجم وكمية العينات المقتطعة والعينات المحفوظة المرجعية .
  - طريقة الاقتطاع والأدوات المستخدمة . وعدد الأوعية المفتوحة .
  - زمن الاحتفاظ بالعينة قبل إهمالها (غالبا تهمل بعد انتهاء فعاليتها) .
  - اسم الشخص المقتطع وتوقيعه .

  وبالتالي إذا حدث أي خطأ في الاقتطاع عندئذ يمكن تحديد أسبابه ومكانه .

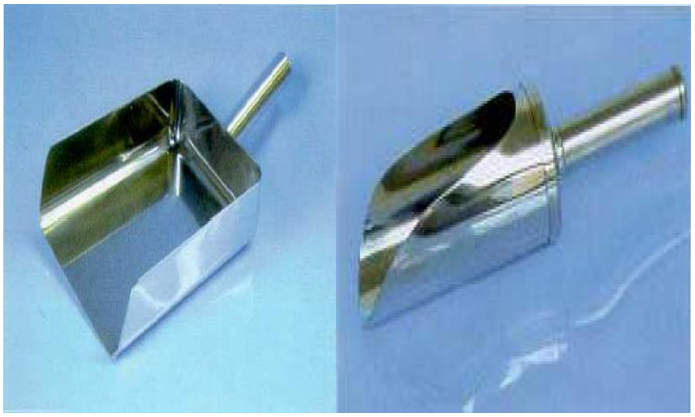
أدوات الاعتيان:

المغارف scoops:

يمكن اعتيان الحاويات الصغيرة المملوءة بمواد صلبة باستخدام ملوق spatula أو مغرفة scoop ويفضل أن تكون مستديرة الحواف. ومن ثم تمزج العينات لتشكيل العينة الممثلة لتلك الحاوية.

إذا كان قياس المغرفة صغيراً جداً بالنسبة لحجم الأجزاء المعتانة، ستسقط الأجزاء الكبيرة. أما إذا كانت المغرفة كبيرة سيتم الحصول على حجم عينة زائد لا داعي له.

عند أخذ العينات بالمغرفة يجب ملئها بشكل كامل وبحركة واحدة، ثم تنقل إلى حاوية العينة. تجنب نقر المغرفة لإزالة المنتج الدوائي، لأن ذلك قد يسبب انفصال العينة.



مغارف اعتيان المواد الصلبة

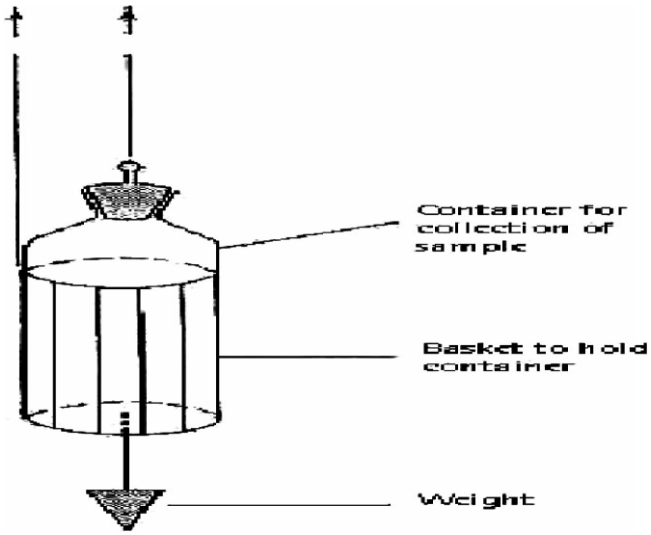
أنابيب الغطس Dip tubes:

تستخدم لاعتيان السوائل والمستحضرات الموضعية، ويجب أن تكون مصنوعة من مادة خاملة، كالبولي بروبلين أو الفولاذ المقاوم للصدأ stainless steel .

أنبوب غطس نموذجي

الحاويات المزودة بأوزان weighted containers:

يمكن استخدام حاويات ذات حامل مزود بوزن لأخذ العينات من الخزانات كبيرة وأوعية التخزين. يتم تصميم الحاوية بحيث يمكن فتحها في العمق المطلوب. توجد علامات على الحبل المستخدم لخفض الحاوية، وتحدد هذه العلامات وصول الحاوية إلى العمق المطلوب.



حاوية نموذجية مزودة بوزن

النشّالات thieves:

تدعى أحياناً بالأرماح مضاعفة الأنابيب double-tube spears وتستخدم لأخذ عينات المواد الصلبة من الحاويات العميقة .تتألف النشالة عادةً من أنبوب أجوف بداخله قضيب خامل، وتكون ذات نهاية تسمح لها بدخول السرير مسحوق بوضعية مغلقة. يؤثر الشكل الهندسي لنهاية النشالة في العينة المأخوذة. فالنشالات ذات النهايات الحادة أو المستدقة أقل تشويهاً لسرير المسحوق من النشالات ذات النهايات غير الحادة blunt، وبالتالي تقلل حدوث أخطاء الاعتيان. بعض النشالات مزودة بأجهزة قفل تسمح بتحديد الوزن المطلوب للعينة، فيقل تباين الوزن بين العينات المأخوذة.

تتألف النشالة ذات الحجرات من أنبوبين متحدين، يوجد ضمن الأنبوب الداخلي المصمت حجرات لجمع العينات. أما الأنبوب الخارجي فهو أجوف ويوجد ضمنه فتحات تتماشى مع حجرات الأنبوب الداخلي. تكون النشالات المصممة جيداً ذات نهاية حادة لمنع تخريب سرير المسحوق.

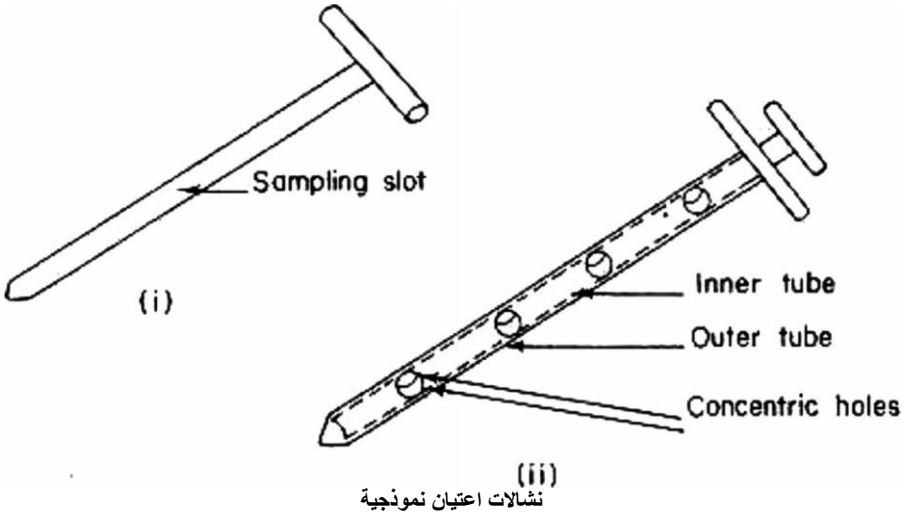
عندما تشك النشالة في مزيج المساحيق الساكن، ستشوه السرير بنقلها للمنتجات الصيدلانية من الطبقات العليا إلى الطبقات السفلى. تتعلق شدة التشوه بطريقة إدخال النشالة (إدخال سلس– متقطع– ملتوي). وبالتالي يجب تعريف طريقة أخذ العينات بشكل صحيح، وتدريب العاملين على اتباع التقنيات الملائمة.

تؤثر زاوية دخول النشالة إلى سرير المسحوق أيضاً في الخطأ المرتكب بالاعتيان. فعند إدخال النشالة إلى سرير المسحوق بشكل عمودي يتم الحصول على أجزاء ذات أبعاد مختلفة عن تلك التي سيتم الحصول عند إدخال نفس النشالة بزاوية حادة. وبالإضافة إلى ذلك يتأثر خطأ الاعتيان بتوجه الحجرة بالنسبة لسرير المسحوق (الحجرة في القسم العلوي، أم السفلي أم في منتصف النشالة).

كما تتأثر أخطاء الاعتيان بنوعية المادة التي صنعت منها النشالة (بولي بروبيلين– فولاذ مقاوم للصدأ) وذلك نتيجة تأثير القوى الساكنة.

يتأثر خطأ الاعتيان أيضاً بعمق سرير المسحوق، فالضغط الساكن static pressure هو الذي يدفع بالمادة ضمن حجرات النشالة. ويكون الضغط في قاع الحاوية أكبر مما هو عليه في منتصفها أو في أعلاها.

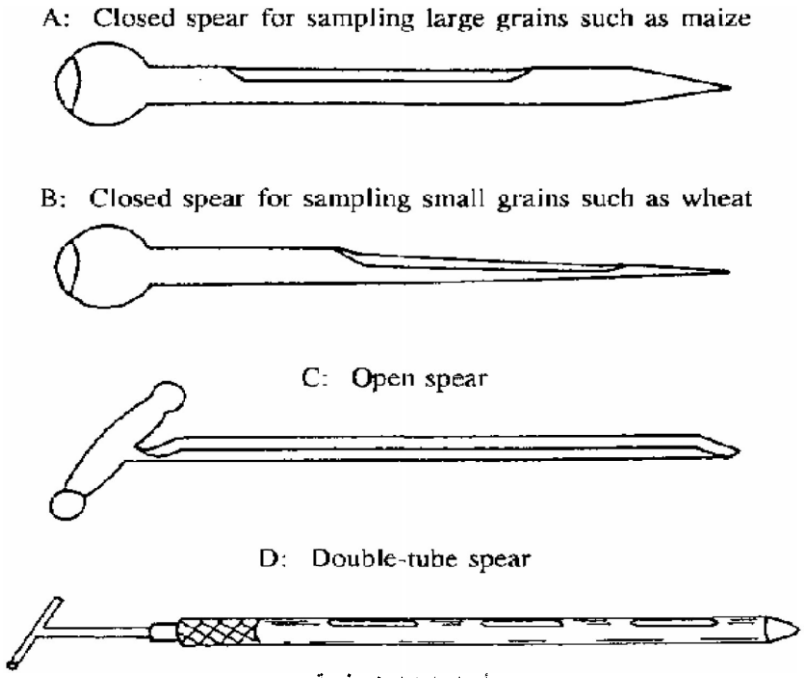
من الممكن استخدام النشالة ذاتها في استخراج عينات بأبعاد أجزاء مختلفة من قمة وقاع مزيج المساحيق الساكن.



نشالات اعتيان نموذجية

أرماح الاعتيان من الأكياس:

وهي أكثر الأدوات استخداماً في أخذ العينات من الأكياس، لأنها رخيصة نسبياً واستخدامها بسيط وسريع. كون قطرها الخارجي حوالي 12 مم عادة، ويمكن أن يصل إلى 25 مم. للحصول على عينة مقطعية جيدة، يجب أن يكون طول الرمح المستخدم 40–45 سم. تخترق الأرماح المدببة الأكياس بسهولة أكبر.



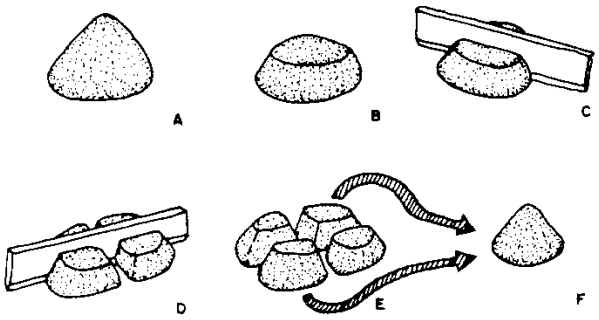
أرماح اعتيان نموذجية

ثانيا : تحضير العينات :

تختلف طريقة التحضير حسب نوع العينة المقتطعة وحسب نوع الفحص المراد إجراؤه . وأهم شيء على الإطلاق هو تحديد نسبة الرطوبة للمواد الفعالة لأن أغلب النتائج تبنى على أساس المادة الجافة. الرطوبة نوعان :حرة (مكتسبة عن الوسط الخارجي) ، ومرتبطة (الماء البللوري) الذي يدخل ضمن تركيب الجزيء مثل الأمبيسيلين تري هيدرات (متبلور مع ثلاث جزيئات ماء) .

فالرطوبة المرتبطة لا يمكن التخلص منها أما الرطوبة الحرة فيجب التخلص منها وإدخالها في حساب الوزن وغالباً ما يتم تحديد نقاوة المادة اعتمادا على مواد عياريه مرجعية Referance (مجففة تماما) وكذلك يجب أن تحدد طريقة تجفيف المادة (خلاء ، محم مدة ساعتين ، ...).

- في طرق تحضير العينات لدينا مجانسة المواد الفعالة . وفق تقنية المخروط أو المربع (حيث أن المساحيق عادة تختلف في أبعاد جزيئاتها) فبفرض لدينا مسحوق نريد أخذ عينة منه لذا نقوم بمجانسة المسحوق ثم نصنع منه مخروطا ونضغط عليه بصفيحة ملساء حتى يشكل دائرة أو مربع نقسمه لأربع أقسام ، نهمل أحد الطرفين المتقابلين ونأخذ الآخرينفنضع منهما مخروطا ونضغط عليه ونقسمه ثانية وهكذا حتى الوصول إلى الوزن المراد أخذه (مثلا 10mg) .



ثالثا : تحليل العينة :

أنواع التحاليل المستخدمة عديدة وتتبع هدف التحليل ونوع العينة المراد تحليلها وأهمها :

- الفحوص الحسية (طعم – لون – رائحة) مهمة جدا ولا يصنعها الدستور عبثا مثلا مسحوق لونه أبيض مر الطعم وعندما ذقناه كان طعمه غير مر وبالتالي ترفض المادة تماما وبالتالي ترفض المادة تماما وبالتالي نختصر كل التحاليل الكيميائية المكلفة بأحد الفحوص الحسية . وكذلك فيتامين B2 له لون برتقالي مميز .
- تحاليل يدوية ونصف آلية و آلية .

الأرقام المعنوية:

يجب الانتباه إلى ما يسمى الأرقام المعنويّة siginificant figures وعملية تدوير الأرقام.، إذ أن دقة التحليل ترتبط بالرقم المعنوي وهذا الرقم يرتبط بواحدة القياس المستخدمة. يقصد بالرقم المعنوي كل الأرقام الموثوقة certain إضافة لواحد يتضمّن بعض الشك uncertainty. إذاً هي ارقام ضرورية بتقدير دقّة القياس.

أمثلة: لنأخذ الكميتان 1.0062 غ وَ 1.2680 غ حيث يكون الصفرمعنوياً. واما في الكمية 0.0025 كغ فإن الأصفار غير معنوية لأنها تفيد في تحديد موقع الفاصلة ويمكن حذفها باستخدام واحدة الغرام فيصبح المقدار 2.5 غ.

في المثالين الاولين لدينا خمسة ارقام معنوية واما في المثال الأخير فلدينا فقط رقمان معنويان.

عند قراءة السحاحة burette:

معظم السحاحات مدرجة بواحدة 0.1 مل وإذا افترضنا بأننا أخذنا القراءة 6.3 مل وهنا لدينا شك كبير لذلك فإن تقسيم التدريجة 0.1 مل اعتباطياً إلى عشر درجات سيؤدي لتخمين الموقع الثاني بعد الفاصلة وليكن 6.32 مل حيث تتضمن هذه القراءة ثلاثة أرقام معنوية منها اثنان موثوقان والثالث فيه شك.

رابعاً :معاملة النتائج :

لا يعتمد أي نتيجة إلا بعد معاملتها إحصائيا اعتماداً على مبدئي الدقة والإحكام وذلك بعد حساب الأخطاء والانحرافات ورسم الجداول الخاصة بذلك كما أن رفض النتيجة أو قبولها لا يتم عشوائياً إنما اعتماداً على اختبارات إحصائية (الخطوط البيانية للانحرافات المعيارية) ومخطط chart .

أمثلة:

يبين الجدول التالي طريقتين لتحديد الباراسيتامول في عينات مختلفة من المضغوطات من تحضيرات مختلفة باستخدام طريقتين تحليليتين مختلفتين. والسؤال هل هناك فرق جوهري بين الطريقتين P= 0.05.

Table 3.1 Example of paired data

Batch	UV spectrometric assay	Near-infrared reflectance spectroscopy
1	84.63	83.15
2	84.38	83.72
3	84.08	83.84
4	84.41	84.20
5	83.82	83.92
6	83.55	84.16
7	83.92	84.02
8	83.69	83.60
9	84.06	84.13
10	84.03	84.24

في هذه الحالة سيتوجب حساب الفرق d بين القيم عند كل تحضيرة وبعدها نحسب الانحراف المعياري لهذه الفروقات Sd ومن ثم نحسب قيمة t بعد حساب متوسط الفروقات (d بار) وفق القانون:

$$t = \frac{\bar{d}\sqrt{n}}{s_d}$$

ومن ثم نقارن النتيجة مع الجداول الإحصائية حيث يدعى هذا الاختبار paired t test (اختبار student).

موثوقية النتائج reliability of results:

اختبارdixon أو القيمة Q:

يستخدم لتقييم إمكانية رفض أو قبول نتيجة والتي نعتبرها سيئة او شاذة حيث نرفض بناءً على اختبار احصائي او عند وجود خطأ كيميائي او جهازي صريح مما يبرر استبعاد النتيجة.

مثال: تم تحديد الزرنيخ في عينة من مادة دوائية اوّلية فكانت النتائج :

4.3 ، 4.1، 4.0، 3.2 مكغ/غ والسؤال هل سنحتفظ بالنتيجة الأخيرة 3.2 أم سنرفضها ؟

نطبق الاختبار Q كما يلي:

$$Q = \frac{|\text{Questionable value} - \text{Nearest value}|}{\text{Largest value} - \text{Smallest value}}$$

$$Q = \frac{|3.2 - 4.0|}{4.3 - 3.2} = \frac{0.8}{1.1} = 0.727$$

وبالعودة للجداول الإحصائية الخاصّة فإنّ القيمة Q المحسوبة لم تتجاوز القيمة الحرجة (من الجدول الإحصائي 0.831 لعينة حجمها أربعة) وبالتالي يجب الاحتفاظ بهذه النتيجة.

الآن إذا قمنا بإجراءثلاثة تجارب إضافية مما أعطى النتائج 4.3 ، 4.1، 4.0، 3.2 ، 4.2، 3.9، 4.0 مكغ/غ فإننا يمكن أن نكتب:

$$Q = \frac{|3.2 - 3.9|}{4.3 - 3.2} = \frac{0.7}{1.1} = 0.636$$

وبما أن القيمة الحرجة لعينة حجمها سبعة هو 0.570 فإننا سنقوم بشكل مبرر برفض النتيجة 3.2 وعدم إدخالها في الحسابات.

الفحوص و المعايرات الحيوية لبعض الأدوية

المقايسات الحيوية Biological Assay

1- المعايرة الميكروبيولوجية للمضادات الحيوية Antibiotics Microbial Assay :

إن الفعالية الكيمائية للمضادات الحيوية لا تعني بالضرورة فعاليتها الحيوية فالمضادات الحيوية بشكل عام تؤثر في أنواع محددة من الجراثيم إما موقفة لنموها أو قاتلة لها .

نقوم بتطبيق نفس هذا المبدأ في الزجاج In vitroو نعبر عن الفعالية بالنسبة بين التركيز المثبط للنمو و التركيز نفسه من المادة المرجعية.

إن ظهور الفعالية الحيوية للمضاد الحيوي تكون بأحد شكلين :

إما : ظهور بقع صد في الوسط الصلب (طريقة الانتشار).

أو : تناقص أو توقف العكر في الوسط السائل (طريقة مقياس العكر).

وأثناء إجراء الفحص تنشأ علاقة خطية بين قطر بقعة الصد (أو شدة العكر) و لوغاريتم التركيز الأصغري " أي أن القطر يعبر عن الفعالية ".

أولاً طريقة الانتشار:

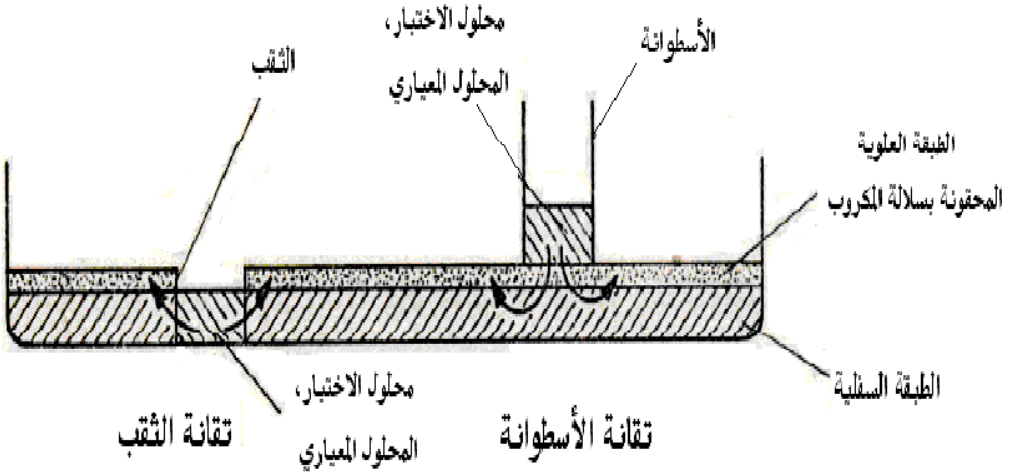
يستخدم مبدأ الانتشار الأفقي ضمن مستنبت صلب حاوٍ على مستعلق الزمرة الجرثومية أو الفطرية و هنا نميز بين تقنية الأنبوبCylinder Technique و تقنية الثقب Cavity technique و هنا يجب الانتباه لتحضير سماكة محددة من المستنبت المغذي و استخدام علب بتري مستوية أو صفائح زجاجية ذات سطح مستوٍ.

أ - تقنية الأنبوب Cylinder Technique:

علبة بتري نضع فيها طبقة من الآغار ونضيف إليها المعلق الجرثومي ونتركه حتى يتصلب (يتهلم) نضع الأنبوب الصغير(سلندر بأبعاد محددة) و نضيف من خلاله محلول المضاد الحيوي المراد فحصه فيحدث الانتشار الأفقي للمضاد الحيوي حول الأنبوب ضمن الوسط المتهلم ثم نحسب نصف قطر بقعة الصد الحاصلة ونقارنها مع التركيز. أو يمكننا أن نضع أنبوب آخر في نفس العلبة يحتوي المحلول العياري و بنفس التركيز وبالتالي نتخلص من حساب قطر البقعة وذلك بالمقارنة بين بقعة المحلول المفحوص و بقعة العياري أو يمكننا استخدام ومقارنة فعالية مضادين حيويين معاً من خلال فحصهما على نفس العلبة .

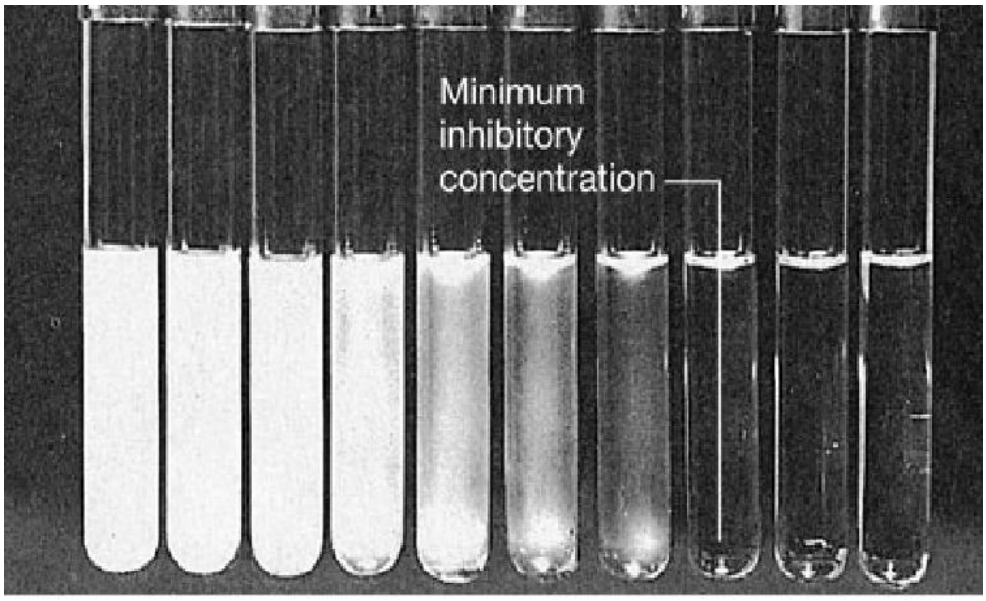
ب - تقنية الثقب Cavity technique:

علبة بتري تحوي طبقتين : طبقة آغار هلامية لا تحوي جراثيم وطبقة تحوي معلق الجراثيم ، نقوم بإحداث ثقب في الطبقة العلوية (الجرثومية) بتماس مع الطبقة الثانية ونضع محلول المضاد الحيوي المراد فحص فعاليته ضمن الثقب فيحدث انتشار أفقي للمضاد الحيوي فنحسب قطر دوائر الصد الميكروبي و الذي يتناسب مع تركيز المضاد الحيوي و من ثم نقارن مع المعياري.



ثانياً طريقة قياس العكر :

نحضر عدة أنابيب تحتوي على سوائل فيها معلقات جرثومية ونضيف المضاد الحيوي إليها بتمديدات مختلفة ثم نلاحظ التركيز الذي يحدث فيه توقف العكر أو نحسب أقل تركيز من المضاد الحيوي يزيل العكر ويمكن استخدام طرق طيفية لقياس العكر turbiditimeter.



ملاحظة 1 :جميع المعايرات السابقة يجب أن تجرى مع التجربة الشاهدة فكل المعايرات الحيوية والجرثومية تعتبر عديمة الفعالية إذا لم يجر معها تجارب شاهدة للمقارنة.

ملاحظة 2 : أهم شيء في إجراء المعايرات الميكروبيولوجية هو التقيد والالتزام التام بالشروط والمتطلبات الدستورية.

2- معايرة الفعالية الفيتامينية حيوياً :

المبدأ : يحتاج النمو الطبيعي لبعض الجراثيم إلى بعض الفيتامينات الطبيعية فإذا نزعنا هذا الفيتامين من وسط النمو سيكون نمو هذه الجراثيم غير طبيعي.

بعض دساتير الأدوية تفرض إجراء معايرة الفعالية الفيتامينية على فيتامينات محددة فمثلا الدستور الأمريكي"USP" يعاير B_{12} ميكروبيولوجيا (لأن فعالية B_{12} من فئة الميكروغرامات) و حمض الفوليك و بانتوتينات الكالسيوم و أما فيتامينD فيعاير حيوياً مع العلم بأن كل الفيتامينات تعاير كيميائياً.

يتم الفحص بإجراء زرع جرثومي على وسط يبعد عنه الفيتامين المراد فحصه والمهم لنمو بعض الجراثيم وتجرى هذه العملية بالمقارنة مع عياري .كما في فحص المضادات الحيوية تماماً نعتمد طريقة الانتشار أو طريقة العكر فعند سحب الفيتامين ينقص العكر وهكذا تجرى لمرة واحدة.

معايرة فيتامين Dحيويا "معايرة الفعالية المضادة للكساح":

المبدأ: تحديد الفعالية المضادة للكساح لفيتامين D مقارنة مع الفعالية المضادة للعياري وهوCholecalciferolبتطبيقهاعلى جرذان التجربة ذات المواصفات المحددة (من حيث الوزن والنوع).

تفطمالجرذان عن الرضاعة وتخضع لبرنامج أو نظام غذائي معين مسبب للكساح ويستمر لمدة (3أسابيع) تحدد بعدها درجة تطور الكساح خلال صورX-Ray للنهايات المحورية لعظم الساعد الأكبرأو النهايات البعيدة لعظم الزنك والكعبرة للجرذ ثم تعطى الجرعة ويراقب الشفاء بصورX-Ray وبعد 10-14يوم من إعطاء الجرعة تقتل الجرذان ثم يرمد العظم وتحسب نسبة المواد المعدنية مقارنة بالعظم الجاف.

3- معايرة الهرمونات :

المبدأ: مقارنة فعالية الهرمون المفحوص مع عياري ضمن أعضاء حيوية سواء مباشرةً على حيوانات التجربة أو على الأعضاء الحيوية المعزولة وتتم المعايرة من خلال معرفة زيادة كتلة أو حجم العضو الذي يستقر فيه الهرمون أو من خلال تأثيره في وظائف العضوية كالضغط الدموي أو سكر الدم.

المعايرة الحيوية للأنسولين Insulin Biological Assay Of:

يحضر الأنسولين من الخنازير أو الأبقار أو البشر و لذلك لا بد من معرفة فعاليته كما يلي:

- تعتمد المعايرة على حقن الأنسولين المطلوب معايرته في الأرانب وملاحظة التأثير الخافض لسكر الدم الذي يحدث بالمقارنة مع عياري من الأنسولين.

يستخدم الدستور الألماني24 أرنب بوزن لا يقل عن 1.8 kg حيث تخضع لنظام غذائي موحد لمدة لا تقل عن أسبوع قبل بدء التجربة . لا يعطى قبل 24ساعة من بداية الفحص أي نظام غذائي سكري لمعرفة مقدار انخفاض سكر الدم.

تمنع الإشارات الخارجية (الضوئية والحركية) عن هذه الأرانب و تقسم إلى مجموعات حيث تعطى جرعات بتراكيز مختلفة تحت الجلد ثم تجرى مقاطعات بين الأرانب من أجل إمرار كل أرنب على محلولي الفحص والعياري ثم تؤخذ عينات الدم بعد زمن محدد(1-2.5ساعة) من الوريد الهامشي لأذن الأرنب و تثفل ويعاير الغلوكوزفي البلاسما على طول موجة 510 nmثم تعامل النتائج إحصائيا ونحدد من خلال النتائج الفعالية الخافضة لسكر الدم للمحلول المفحوص.

- تعتمد دساتير أخرى طريقة مختلفة وهيتعتمد على مبدأ ظهور علامات تشنجية عند الفئرانmice بعد حقنها بالأنسولين وبالتالي تلاحظ نسبة حصول التشنج مقابل التراكيز المحقونة وقد ألغيت من الدساتير الحديثة.

معايرة الغلوكاكون حيوياً:

المبدأ: ينشط الغلوكاكون أنزيم Liver Phosphorylase الذي يحطم الغلوكوجين إلى غلوكوز وينطرح الفوسفات غير العضوي الذي يعاير لونياً و تتناسب كمية الفوسفات مع فعالية الأنزيم. نحقن الأرانب بالغلوكاكون و المعياري ثم نأخذ وزنة معينة من كبد الأرنب و نعاير الأنزيم.

Quantitative Analysis

التحليل الكمي

الهدف: مقايسة Assay المادةالفعالة بشكلها الصرف unmixed او ضمن المستحضر الصيدلاني.

يجري التحليل إما بطرائق الكيمياء الرطبة او بالطرق الأدواتيةinstrumental.

تعطي الأفرودة الخاصة بالمادة الدوائية أو بالمستحضر الصيدلاني الحدود المسموح بها لتركيز المادة الدوائية او الحدود المسموح بها للانحراف عن الحدود المطلوبة.

- حسب دستور الأدوية الألماني تصنف طرق التحليل إلى:
  - ✓ spectrophotometric Assay 40%
  - ✓ Non-aqueous Titratrions 20%
  - ✓ aqueous Titrations 10%
  - ✓ HPLC- Assays 10%
  - ✓ GC-Assays 5%
  - ✓ TLC, biological Assays, gravimetric assays 5%

أولاً التحليل الوزني Gravimetric analysis:

- المبدأ: المادة المراد تحليلها ذوابة في الماء، ثم يضاف كاشف معروف البنية الكيميائية و التركيز (تركيزه قريب من تركيز المادة المراد مقايستها) و بالتالي يحدث ترسيب precipitate كمي لناتج التفاعل (الراسب) الذي يفترض ألا يكون ذواباً في المذيب المستعمل نهائياً.
- غسل الراسب من بقايا المذيب.
- التجفيف (dessicator or oven).
- Ignition in a furnace ؟!!

هناك بعض الحالات التي لا يوزن فيها الراسب مباشرةً ، لعدم تجانسه أو ثباته ، مما يستدعي تطبيق تفاعل إضافي كالحرق أو التشعيل (Ignition) في فرن تشعيل (Furnace) يؤدي لتغير بنية الراسب الكيميائية مما يجعله أسهل وزناً .

مثال هيدروكسيد الحديد : هو مادة غرويدية صعبة الوزن . يمكن من خلال حرقها أن تتحول إلى أوكسيد الحديد أسهل وزناً .

$$Fe(OH)_3 \xrightarrow{\Delta} Fe_2O_3$$

مثال معايرة شوارد الكلوريد عن طريق الترسيب على شكل كلوريد الفضة:

$$Na\,Cl + Ag\,NO_3 \longrightarrow AgCl\downarrow + NaNO_3$$

58.44 169.88 143.32 84.99

$$Cl^- + Ag^+ \longrightarrow Ag\,Cl$$

35.46 107.88 143.34

الكاشف (المادة المرسّبة) : محلول نترات الفضة ($Ag\,NO_3$) ، و نموذج الوزن هو كلوريد الفضة .

الطريقة :توضع كمية من المادة الموزونة بدقة في وعاء ، و تذاب بحجم معين من الماء . يضاف إلى المحلول حجم معين من حمض النتريك 3 N . ينقط من سحاحة (Burette) تحوي محلول نترات الفضة 0.1 N مع التحريك بقضيب زجاجي حتى يتجمع الراسب و يتكتل ، ثم يسخن حتى الغليان . يبرد بعد ذلك بعيداً عن الضوء . يرشح الراسب على مرشحة زجاجية (D4)

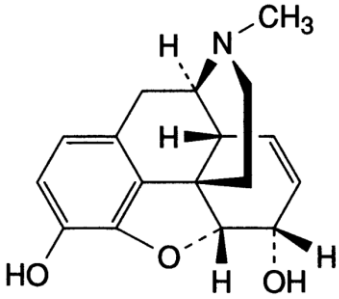
، ويغسل بالماء المحمض ببضع قطرات من حمض النتريك 3 N . توضع المرشحة بعدها في فرن بدرجة حرارة 130 و تترك حتى ثبات الوزن .

يحدد دستور الأدوية حدود المقايسة بهذه الطريقة بين %(100.2 – 99.8).

مصادر الخطأ في مقايسة كلوريد الصوديوم بواسطة التحليل الوزني:

- ✓ يتعلق عدم ذوبان الراسب بشكل الراسب، فعندما يكون هناك زيادة من شوارد الفضة يترسب اولاً جسم هلامي يتكتل عند التسخين و التحريك.
- ✓ يجب معرفة المعادلة.
- ✓ يمكن ان يترسب بهذه الطريقة كل من اليوديد و البروميد و السيانيد و المعادن الثقيلة.
- ✓ يجب عزل الراسب عن الضوء حيث يؤدي الضوء إلى تشكل الفضة من راسب كلوريد الفضة الذي يذوب في هلام AgCl و يحوله إلى اللون العاتم.
- ✓ يجب ان يجري التفاعل بعيداً عن -SH حتى لا يتشكل سلفيد الفضة S^{2-}.
- ✓ يجب ان يبقى pH الوسط منخفضاً لأن ذوبانية الراسب تزداد كلما ارتفع باهاء الوسط.

مثال معايرة المورفين مع 1 كلورو2، 4 دي نترو بنزيل مشكلاً ايتر دي نترو فينيل (راسب).



, HCl, 3 H_2O

مثال: معايرةBromisovalerianylcarbamid ضمن مضغوطات برومو إيزو فال عن طريق الاستخلاص بالايتر و من ثم التجفيف و الوزن.

ثانياً طرائق المعايرة الحجمية Titrimetric Volumetric Methods:

المبدأ:

تتفاعل المادة المراد معايرتها (analyte) مع محلول معياري standard solution لكاشفreagent معروف التركيز. ومن خلال مصروف المحلول المعياري الذي تتفاعل مادته بشكل كامل مع المادة الموجودة في العينة يمكن تعيين التركيز.

تتميز طرائق المعايرة الحجمية بالدقة Precision و المضبوطية Accuracy كما أنها طرائق متينة Robust و يمكن أتمتتها. كما أنها قليلة الكلفة و لا تحتاج إلا إلى تجهيزات بسيطة.أما مساوئها فتنحصر بضعف انتقائيتها Selectivity كما أنها تحتاج إلى مهارة خاصة من المحلل و كذلك كمية عينة كبيرة نسبياً. كما أن المحاليل المعايرة يجب أن تتفاعل بسرعة مع المادة المراد تحليلها بشكل تام و سريع.

المعياريات الأولية Primary Standards:

مركبات ثابتة كيميائياً ذات نقاوة عالية و تستخدم لتقييس المحاليل المعيارية المستخدمة في المعايرات المختلفة.لايعتبر محلول هيدروكسيد الصوديوم و حمض الهيدروكلوريك من المعياريات الأولية، لأن نقاوتهما متغيرة.

يعير محلول هيدروكسيد الصوديوم باستخدام مادة Potassium Hydrogen Phtalate التي تتوافر بنقاوة عالية و يطلق على محلول هيدروكسيد الصوديوم الآن معياري ثانوي Secondary Standard.

- يعير محلول حمض الهيدروكلوريك بمحلول هيدروكسيد الصوديوم (المعياري الثانوي)الذي تمت معايرته سابقاً.

Acid/Base titration

معايرات حمض – أساس المباشرة في الوسط المائي

- بحسب برونشتد فإن الحمض هو مادة تعطي أو تستغني عن البروتونات لتتحول إلى ما يعرف بالأساس المرافق أو المتمم ، أما الأساس فهو مادة تتلقف أو تستقبل البروتونات لتتحول إلى ما يعرف بالحمض المرافق أو المتمم .
- فيما يلي جدولاً بتصنيف قوة الحمض أو الأساس تبعاً لثابتة التشرد :

حمض قوي جدّاً \ أساس قوي جدّاً	$PK_{a\backslash b} < 0$
حمض قوي \ أساس قوي	$PK_{a\backslash b} = 0 – 4.5$
حمض ضعيف \ أساس ضعيف	$PK_{a\backslash b} = 4.5 – 9.4$
حمض ضعيف جدّاً \ أساس ضعيف جدّاً	$PK_{a\backslash b} = 9.5 – 14$
حموض و أسس أقل من ضعيفة	$PK_{a\backslash b} > 14$

و فيما يلي ثوابت تشرد بعض الحموض المعروفة (PK_a) :

$HClO_4$	-9
HCl	-3
H_2SO_4	-3
HNO_3	-1.32
Acetic Acid (AA)	4.75
HNO_2	3.37
H_2O	**15.74**

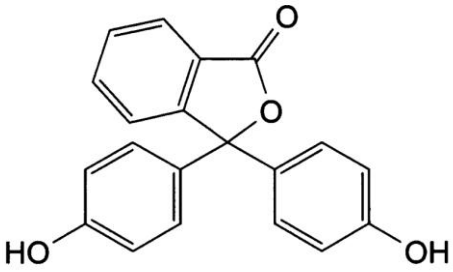
- أما بالنسبة للأسس فنورد ثوابت تشرد بعضها :

Amide lons	-9
Pyridin	8.77

المؤشرات الملونة Coloured Indicaors:

المؤشر هو حمض ضعيف أو أساس ضعيف يتغير لونه بين الشكل المتأين و اللامتأين. يمكن معرفة المجال المستخدم من درجات الباهاء لمؤشر ما من خلال فرق مقداره درجة واحدةعن قيمة التشرد pKa.

مشعر Ph-Ph(الصيغة في الأسفل) يملك pKa = 9.4 و بالتالي يتبدل اللون بين درجتي الـ pH8.4 و 10.4 (من عديم اللون في الوسط الحمضي إلى الزهري في الوسط القلوي) أما برتقالية الميتيل methyl orange فلها pKa = 3.7 و بالتالي يتبدل اللون بين درجتي الـ pH 2.7 و 4.7(من الأحمر في الوسط الحمضي إلى الأصفر في الوسط ضعيف الحموضة و القلوي).



معايرات (حمض ضعيف \ أساس قوي)

يستخدم عادةً المذيبات العضوية المزوجة بالماء ، مثل الإيتانول ، و ذلك لإذابة المادة المراد تحليلها و ذلك قبل إضافة المحلول المعاير المائي .

في حال معايرة الأسبرين فإن اختيار المؤشر مرهون بموقع انعطاف منحني المعايرة ، و في هذا الحال يصلح استخدام مؤشر فنول فتالئين ، و لا تصلح برتقالية الميتيل ، و على العكس تماماً في حال معايرة الكينين بحمض الهيدرو كلوريك .

هناك بعض الحموض أو الأسس التي بمقدورها استقبال أو الاستغناء عن بروتون واحد أو أكثر ، و بالتالي فإن مول واحد من المادة المراد تحليلها سيعادل أكثر من مول واحد من المادة المعايرة . و إذا كانت قيم الـ (PK_a) لأي مجموعة حمضية أو أساسية تختلف بمقدار أكبر من 4 درجات تقريباً فهذا يعني أن المركب له أكثر من انعطاف في منحني المعايرة . و مثال على ذلك ملح كربونات الصوديوم و هو ملح لحمض الكربون و يمكنه استقبال بروتونين ، حيث يلاحظ أن قيم الـ (PK_a) للكربونات و البيكربونات تختلف بشكل كافٍ (10.32 & 6.38) لتعطي انعطافين في منحني المعايرة:

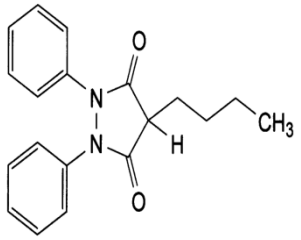
$$CO_3^{-2} + H^+ \longrightarrow HCO_3 \quad (PKa = 10.32) \quad (1$$

$$(2HCO_3 + H^+ \longrightarrow H_2CO_3 \quad (PKa = 6.38)$$

في معايرة كربونات الصوديوم فإن الانعطاف الأول يكشف بالفنول فتالئين ، بينما المعايرة كاملةً تكشف ببرتقالية الميتيل .

تستخدم معايرات حمض ضعيف \ أساس قوي في العديد من المقايسات الدستورية ، مثل الفينيل بوتازون ، حمض الأسكوربيك .

Phenylbutazone:



ASSAY

Dissolve 0.250 g in 25 ml of **acetone** R and add 0.5 ml of **bromothymol blue** solution R1.

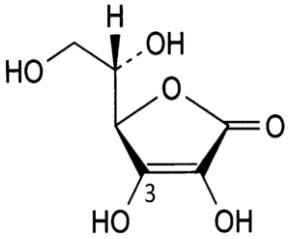
Titrate with 0.1 M sodium hydroxide until a blue colour is obtained which persists for 15 s.

Carry out a blank titration.

1 ml of 0.1 M sodium hydroxide is equivalent to 30.84 mg of $C_{19}H_{20}N_2O_2$.

Ascorbic acid:

حمض الأسكوربيك فيعاير بالصود (على الكربون رقم 3):



أما الحموضة الثانية لحمض الأسكوربيك فلا يمكن معايرتها بالوسط المائي نظراً لأن ثابتة تشردها مرتفعة (11.57).

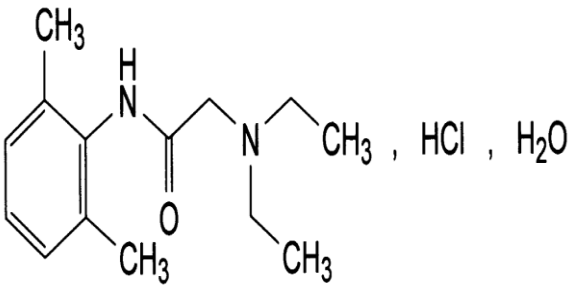
أملاح الأسس الضعيفة (معايرة مائية / لامائية)

يتصرف الأساس المبرتن كأنه حمض ضعيف عند معايرته بهيدروكسيد الصوديوم على النحو التالي:

$RNH3^+ + OH^- \longrightarrow RNH_2 + H_2O$

الأفضلية التي يقدمها المذيب الممزوج بالماء فهي تقليل قيمة الـ pKa للأساس لأن الشكل المتشرد أقل ثباتاً في أنظمة المذيبات المختلطة التي لها ثابتة عزل كهربائية قليلة، بالإضافة إلى بقاء الأساس في المحلول كما لو أنه متحول لشكله الحرأثناء المعايرة.

Lidocaine HCl



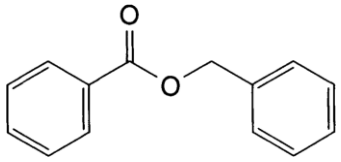
ASSAY:

Dissolve 0.220 g in 50 ml of **alcohol R** and add 5.0 ml of 0.01 M hydrochloric acid. Carry out a**potentiometric titration** (2.2.20), using 0.1 M sodium hydroxide. Read the volume added between the 2 inflexion points.

1 ml of 0.1 M sodium hydroxide is equivalent to 27.08 mg of $C_{14}H_{23}ClN_2O$.

تقدير الايسترات بالمعايرة بالرجوع

Benzyl benzoate



ASSAY:

To 2.000 g add 50.0 ml of **0.5 M alcoholic potassium hydroxide** and boil gently under a reflux condenser for 1 h. Titrate the hot solution with 0.5 M hydrochloric acid using 1 ml of phenolphthalein solution R as indicator. Carry out a blank determination.

1 ml of 0.5 M alcoholic potassium hydroxide is equivalent to 106.1 mg of $C_{14}H_{12}O_2$.

المعايرات في وسط لا مائي

يتصرف الماء كحمض أو كأساس ضعيف في البيئة المائية حيث ينافس الحموض الضعيفة جداً و الأسس الضعيفة جداً التي لا يمكن معايرتها في وسط مائي، و بالتالي فإن انعطاف منحني المعايرة صغير و هذا يجعل كشف انتهاء المعايرة صعباً جداً.
من الصعب معايرة أسس لها pKa أقل من 7 أو حموض لها pKa أكبر من 7 في وسط مائي و بالتالي يمكن استخدام مذيبات عضويةمختلفة بدلاً من الماء نظراً لأنهينافس المادة المراد تحليلهاعلى إعطاء أو استقبال البروتون أضف لذلك أنه يزيد من انحلالية هذه المركبات التي تكون في غالبيتها مركبات عضوية عديمة الانحلال في الماء. تفيد هذه المعايرات أيضاً في التمييز بين حموضة الحموض متعددة الوظائف الحمضية كالوظيفة الحمضية الثالثة في حمض الفوسفور وحمض البور.

اختيار المذيبات:

المذيبات اللابروتونية: مثلCCl_4, Toluene و تفيد في التمديد.

المذيبات المحبة للبروتون: الأمينات و بعض الكيتونات و DMF (هنا يتصرف الحمض الضعيف كحمض قوي).

مذيبات مولدة للبروتون:HF.

مذيبات من نمط Amphiprotic:كالكحولات و حمض الخل AA و الديوكسان Dioxan كبديل عن AA.

المعايرات اللامائية للأسس الضعيفة

يُعد حمض الخل (الأسيتيك) مستقبلاً ضعيفاً جدّاً للبروتونات ، و بالتالي فهو لا ينافس بشكل كبير الأسس الضعيفة على البروتونات .يمكن تصنيف الحموض و الأسس بحسب زيادة الألفة للبروتونات كما يلي:

تناقص الإلفة للبروتون ↑	$HClO_4$	
	HCl	
	AA	
	H_2S	
	H_2O	
	Primary & tertiary amines	
	Secondary amines	
	NaOH	تزايد الإلفة للبروتون ↓

يمكن زيادة قلوية أساس ما بتبديل المذيب المائي إلى مذيب آخر ذي إلفة للبروتونات أقل من الماء مثل حمض الخل.
إن عملية انحلال مادة ضمن مذيب (التأين واستقبال البروتونات أو انفصالها) تتأثر بثابتة العزل الكهربائي (Dielectric Constant "DC") أي مقدرته على إظهار تشرد المادة المحلولة كما ووتتأثر بإلفة المذيب للبروتون prototropic effect سواء في تثبيته أو تحريره أي خواص المذيب الحمضية أو القلوية.

{ ثابتة العزل الكهربائي للماء كبيرة (80.4) حيث تظهر بوضوح شوارد المواد المحلولة فيه بينما لحمض الخلتكون صغيرة (6.2) وبالتالي ستكون مقدرته على إظهار تشرد المواد المحلولة فيه ضعيفة وهذا يعني أن القوة التي تمنع تجاذب أيونين

مختلفي الشحنة في وسط حمض الخل اللامائي هي أصغر بـ (3) مرّات مما لو كان الوسط ماءً } .و بناءً على ما سبق فإنه لا يوجد سوىالحموض القوية مثل حمض البيروكلوريك ذي الألفة الضعيفة جدّاً للبروتونات ، الذي يستطيع أن يتشرد بشكل كبير فيحمض الأسيتيك ، بينما حمض الأسيتيك يمتلك ألفة للبروتونات كبيرة و أكبر من حمض البيروكلوريك ما يمكنه أن يتفاعل معه كأساس .

في حالة المركبات المذبذبة amphoter أو الأملاح ستضعف الخاصة الأقل قوة لدى استخدام مذيب عضوي مما يزيد الاختلاف في القطبية ضمن الجزيء ويسمح بإجراء بعض المعايرات التي لا يمكن إجراؤها عادة في وسط مائي.

يضاف إلى حمض الأسيتيك بلا ماء حمض الأسيتيك الذي يتحلمه متحولاً إلى حمض الأسيتيك بوجود الماء ، وذلك لإبعاد آثار الماء عن حمض فوق كلوريك كمحلول معاير . أما المادة المراد معايرتها فتذاب بحمض الأسيتيك.

المعايرات اللامائية للأسس الضعيفة

في المحلول المعاير:

$$Me\text{-}COOH + HClO4 \longrightarrow \underset{\text{acetacidium}}{Me\text{-}COOH_2^+} + ClO_4^-$$

في المحلول المراد معايرته:

$$Me\text{-}COOH + B \longrightarrow Me\text{-}COO^- + BH^+$$

أثناء المعايرة:

$$Me\text{-}COOH_2^+ + Me\text{-}COO^- \longrightarrow 2Me\text{-}COOH$$

المشعر:

$$Me\text{-}COOH_2^+ + Indicator \longrightarrow Indicator\text{-}H^+ + Me\text{-}COOH$$

Indicator:

- gentian violet: 0.5%/AA: violet-blue green yellow/green (titration of weak bases).
- methyl Red : 0.2%/dioxan (yellow-Red).
- thymol blue: 0.2%/MeOH (Yellow-Blue), titration of acids/ DMF.
- Quinaldine red: 0.1% EtOH (Purpur-green**)/ stupefiant dosage**/DMF.
- potentiometrically (coloured material).

عندما يكون الأساس المراد معايرته بشكل ملح لحمض قوي مثل كلوريد أو بروميد فيتوجب إزاحة الأيون المعاكس الأنيوني قبل إجراء المعايرة وذلك لأن هذه الأنيونات تتصرف كأساس مع شاردة الأسيت أسيديوم ولا يكون التفاعل في هذه الحالة كمياً (من اليسار إلى اليمين).

$$Cl^- + Me\text{-}COOH^+{}_2 \longleftrightarrow HCl + Me\text{-}COOH$$

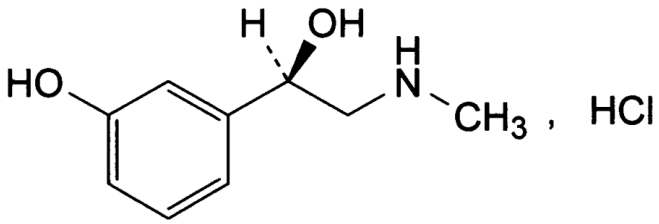
و هنايتم إضافة أسيتات الزئبق ، ثم تعاير بعد ذلك الأسيتات المتحررة بحمض البيركلوريك كما في المعادلات التالية :

$$2Cl^- + Hg(Me\text{-}COO)_2 \longrightarrow HgCl_2 + 2\ Me\text{-}COO^-$$

$$Me\text{-}COO^- + Me\text{-}COOH^+{}_2 \longrightarrow 2Me\text{-}COOH$$

أما عندما يكون الأساس المراد معايرته بشكل ملح لحمض ضعيف ، فإنه لا حاجة لإزالة الأيون المعاكس الأنيوني قبل إجراء المعايرة ، كأملاح الأسس مع الحموض الضعيفة مثل ترترات ، أسيتات ، سوكسينات.

phenylephrine.HCl



Chloride behave as a base

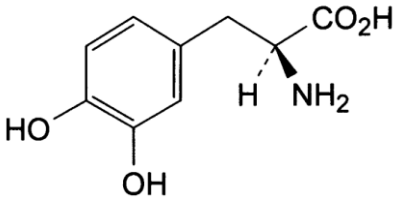
$Me\text{-}COOH_2^+ + Cl^- \longrightarrow$ Me-COOH + HCl (**not quantitative**)

$2Cl^- + Hg(Me\text{-}COO)_2 \longrightarrow HgCl_2 + 2Me\text{-}COO^-$

$Me\text{-}COOH_2^+ + Me\text{-}COO^- \longrightarrow 2Me\text{-}COOH$

Examples**:**

Levo Dopa



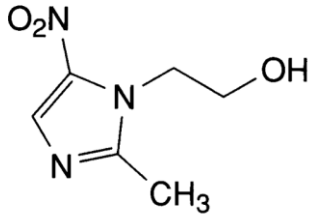
$C_9H_{11}NO_4$ 197.2

ASSAY

Dissolve 0.180 g, heating if necessary in 5 ml of **anhydrous formic acid** R and add 25 ml of **anhydrous acetic acid R** and 25 ml of **dioxan** R. Titrate with **0.1 M perchloric acid**, using 0.1 ml of **crystal violet** solution R as indicator, until a green colour is obtained.

1 ml of 0.1 M perchloric acid is equivalent to 19.72 mg of $C_9H_{11}NO_4$.

Metronidazol



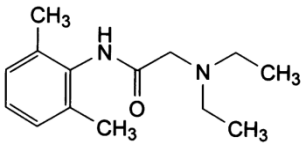
$C_6H_9N_3O_3$ 171.2

ASSAY

Dissolve 0.150 g in 50 ml of **anhydrous acetic acid** R. Titrate with **0.1 M perchloric acid**, determining the **end-point potentiometrically**.

1 ml of 0.1 M perchloric acid is equivalent to 17.12 mg of $C_6H_9N_3O_3$.

Lidocaine



$C_{14}H_{22}N_2O$ 234.3

ASSAY

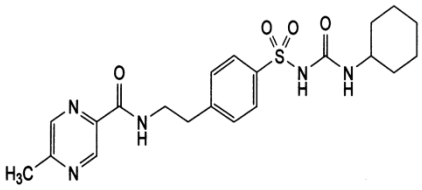
To 0.200 g add 50 ml of **anhydrous acetic acid** R and stir until dissolution is complete. Titrate with 0.1 M **perchloric acid**, determining the end-point p**otentiometrically** .

1 ml of 0.1 M perchloric acid is equivalent to 23.43 mg of $C_{14}H_{22}N_2O$.

المعايرات اللامائية للحموض الضعيفة

- الكاشف: Lithium methoxide /MeOH أو Tetrabutyl ammonium hydroxide/DMF
- المشعر:Thymol blue أو أحمر الكينالدين او تحديد نقطة نهاية المعايرة كمونياً.

Glipizide



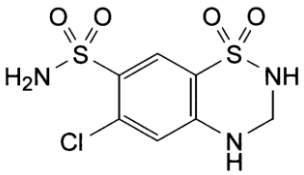
$C_{21}H_{27}N_5O_4S$ 445.5

ASSAY

Dissolve 0.400 g in 50 ml of **dimethylformamide** R. Add 0.2 ml of **quinaldine red solution** R. Titrate with 0.1 M **lithium methoxide** until the colour changes from **red to colourless**.

1 ml of 0.1 M lithium methoxide is equivalent to 44.55 mg of $C_{21}H_{27}N_5O_4S$.

Hydrochlorthiazide



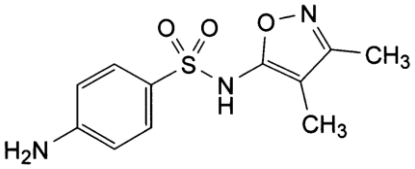
$C_7H_8ClN_3O_4S_2$ 297.7

ASSAY

Dissolve 0.120 g in 50 ml of **dimethyl sulphoxide** R. Titrate with 0.1 M **tetrabutylammonium hydroxide in** 2-propanol , determining the end-point **potentiometrically** at the second point of inflexion. Carry out a blank titration.

1 ml of 0.1 M tetrabutylammonium hydroxide in 2-propanol is equivalent to 14.88 mg of $C_7H_8ClN_3O_4S_2$.

Sulfafurazol



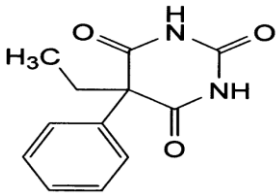
$C_{11}H_{13}N_3O_3S$ 267.3

ASSAY

Dissolve 0.200 g in 50 ml of **acetone** R. Titrate with 0.1 M **tetrabutylammonium hydroxide** using a 4 g/l solution **of thymol blue** R in methanol R as indicator.

1 ml of 0.1 M tetrabutylammonium hydroxide is equivalent to 26.73 mg of $C_{11}H_{13}N_3O_3S$.

Phenobarbital



$C_{12}H_{12}N_2O_3$ 232.2

ASSAY

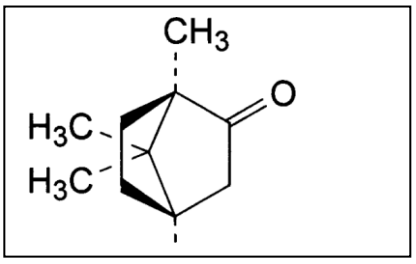
Dissolve 0.100 g in 5 ml of **pyridine R**. Add 0.5 ml of **thymolphthalein solution** R and 10 ml of silver nitrate solution in pyridine R. Titrate with **0.1 M ethanolic sodium hydroxide** until a **pure blue colour** is obtained. Carry out a blank titration.

1 ml of 0.1 M ethanolic sodium hydroxide is equivalent to 11.61 mg of $C_{12}H_{12}N_2O_3$.

معايرات الأوكسيم

Oxim titration

example: **camphor** (USP30), carvon



- RCH=O or R1R2C=O + $H2N^+$-OH ⟶ **Oxime**

  hydroxilamine hydrochloride

Assay— Transfer 2.0 mL of Camphor Spirit to a suitable pressure bottle containing 50 mL of freshly prepared **dinitrophenylhydrazine TS**. Close the pressure bottle, immerse it in a water bath, and maintain at about 75 for 16 hours. Cool to room temperature, and transfer the contents to a beaker with the aid of 100 mL of 3 N sulfuric acid. Allow to stand at room temperature for not less than 12 hours, transfer the precipitate to a tared filter crucible, and wash with 100 mL of 3 N sulfuric acid followed by 75 mL of cold water in divided portions.

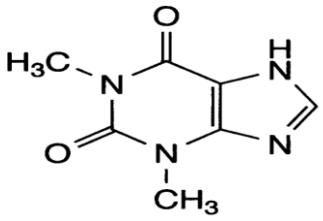
Continue the suction until the excess water is removed, dry the crucible and precipitate at 80 for 2 hours, cool, and weigh. **The weight of the precipitate** so obtained, multiplied by 0.4581, represents the weight of $C_{10}H_{16}O$ in the specimen taken.

المعايرة بمقياس الفضة الحمضي (Argentoacidimetric Titration)

- لا تكفيحموضة العديد من المجموعات الوظيفية مثل (OH^- , SH^- , NH^- , CH^-) لمعايرتها مباشرةً بقلوي . لكن يمكن من حيث المبدأ ترسيب الأيون المتشكل أثناء المعايرة على شكل راسب صعب الذوبان من ملح الفضة ما يبعده عن التفاعل ، و هذا يسهل معايرة الحموض الناشئة عن تحرر البروتونات بقلوي مناسب .

$$X\text{-}H + Ag^+ \longrightarrow X\text{-}Ag\downarrow + H^+$$

- مثال معايرة الثيوفيللين و الباربيتال:



ASSAY :

Dissolve 0.150 gin 100 ml of *water R, add 20 ml of 0.1 M **silver nitrate** and shake. Add 1 ml of **bromothymol blue solution** R1. Titrate with 0.1 M sodium hydroxide.*

$C_7H_8N_4O_2$180.2

1 ml of *0.1 M sodium hydroxide is equivalent to 18.02 mg of $C_7H_8N_4O_2$.*

المعايرة بمقياس الفضة

Argentimetric titration

$$Cl^- + Ag^+ \longrightarrow AgCl$$

$$2\ Ag^+ + CrO_4^{2-} \longrightarrow Ag_2CrO_4 \quad \text{(yellow- brown/red)}$$

الطريقة الأكثر شيوعاً هي المعايرة بالرجوع back titration حيث تضاف زيادة من نترات الفضة AgNO3 إلى العينة الحاوية على أيونات الكلوريد او البروميد ثم تعاير زيادة نترات الفضة بثيوسيانات الأمونيوم Ammonium Thiocyanateو يستخدم مؤشر أمونيوم سلفات الحديدوز لكشف زيادة SCN^-حيث يعطي لوناً احمرحسب المعادلتين:

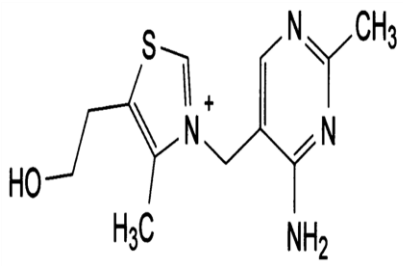
$$Ag^+ + NH_4SCN \longrightarrow AgSCN + NH_4NO_3$$

$$Fe^{3+} + 3SCN^- \longrightarrow Fe(SCN)_3 + 3SCN^- \longrightarrow [Fe(SCN)_6]^{3-}$$

قبل إجراء المعايرة بالرجوع يجب ترشيح راسب AgCl أو تلبيسه Coating يواسطة مركب ثنائي ايتيل فتالات و ذلك لإبعاد أيونات ثيوسيانات التي تشرد dissociation كلوريد الفضة.

Example:

Thiamine chloride:



$C_{12}H_{17}ClN_4OS,HCl$ 337.3

Example :

KCl:

ASSAY

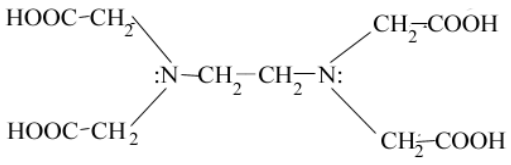
Dissolve 1.300 g in *water R and dilute to 100.0 ml with the same solvent. To 10.0 ml of the solution add 50 ml of water R, 5 ml of dilute nitric acid R, 25.0 ml of 0.1 M silver nitrate and 2 ml of* ***dibutyl phthalate*** *R. Shake.* ***Titrate with 0.1 M ammonium thiocyanate****, using 2 ml* ***of ferric ammonium sulphate solution*** *R2 as* ***indicato****r and* ***shaking vigorously*** *towards the end-point.*

1 ml of *0.1 M silver nitrate is equivalent to 7.46 mg of* ***KCl****.*

معايرات مقياس المعقدات

Complexiметric titration

- تستخدم هذه المعايرات لتقدير أملاح المعادن بمحلول معاير من مركب EDTAأو ملحه الصودي Edtate disodium:



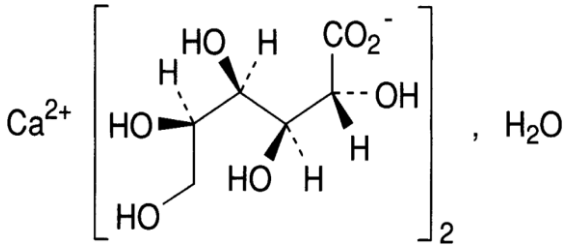
structure of EDTA

- EDTA + $Me^{(2+,3+,4+)}$ 1/1, stable complex
- Ca, Mg , instable complex at low pH
- General equation for titrations:

$M^{n+} + Na_2EDTA \longrightarrow (MEDTA)^{n-4} + 2H^+$

يتم كشف نهاية المعايرة باستخدام مؤشر قادر على تشكيل معقد ملون مع كمية قليلة من المعدن و تسبب القطرة الأولى من زيادة الـ EDTA انشطار المعقد ما يؤدي إلى تغير اللون.

- Exemple: Bacitracine Zinc,
- **Ca gluconate:**



$C_{12}H_{22}CaO_{14},H_2O$ 448.4

ASSAY

Dissolve 0.8000 g in 20 ml of hot *water R*, allow to cool and dilute to 300 ml with *water R*. Carry out the **complexometric titration of calcium** .

1 ml of *0.1 M* ***sodium edetate*** is equivalent to 44.84 mg of $C_{12}H_{22}CaO_{14},H_2O$.

Calcium

Introduce the prescribed solution into a 500 ml conical flask, and dilute to 300 ml with *water R*. Add 6.0 ml of *strong sodium hydroxide solution R* and about 15 mg of *calconecarboxylic acid triturate R*. Titrate with *0.1 M sodium edetate* until the colour changes from violet to full blue.

1 ml of *0.1 M sodium edetate* is equivalent to 4.008 mg of Ca.

يجري تقدير أملاح المعادن غير الذوابة بطريقة المعايرة بالرجوع حيث تسخن العينة مع زيادة من محلول EDTA لتشكيل معقد ذواب من المعدن و من ثم تعاير الزيادة بمحلول ملح من الـ Zn^{+2} او Mg^{2+} ذي تركيز معلوم.

Example :

Dried Aluminium Hydroxide:

Dissolve 0.800 g in 10 ml of *hydrochloric acid R1*, heating on a water-bath. Cool and dilute to 50.0 ml with *water R*. To 10.0 ml of the solution, add *dilute ammonia R1* until a precipitate begins to appear. Add the smallest quantity of *dilute hydrochloric acid R* needed to dissolve the precipitate and dilute to 20 ml with *water R*. Carry out the **complexometric titration of aluminium .**

1 ml of *0.1 M sodium edetate* is equivalent to 5.098 mg of Al_2O_3.

Aluminium

Introduce 20.0 ml of the prescribed solution into a 500 ml conical flask, add 25.0 ml of *0.1 M sodium edetate* and 10 ml of a mixture of equal volumes of a 155 g/l solution of *ammonium acetate R* and *dilute acetic acid R*. Boil for 2 min, then cool. Add 50 ml of *ethanol R* and 3 ml of a

freshly prepared 0.25 g/l solution of *dithizone R* in *ethanol R*. Titrate the excess of sodium edetate with *0.1* ***M zinc sulphate*** until the colour changes from greenish-blue to reddish-violet.

1 ml of *0.1 M sodium edetate* is equivalent to 2.698 mg of Al.

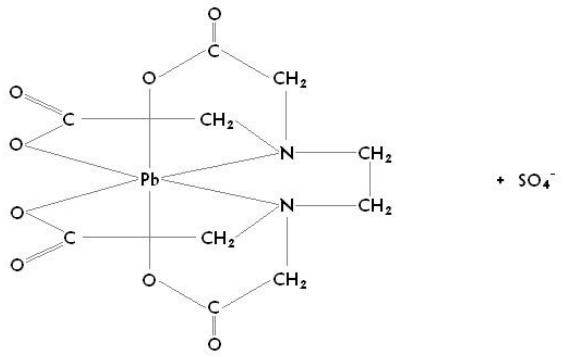
Notes: in the same way, the complexometric titrations of Mg, Pb, Zn are carried out as follow:

Magnesium**:**

Introduce the prescribed solution into a 500 ml conical flask and dilute to 300 ml with *water R*. Add 10 ml of ***ammonium chloride buffer*** *solution pH 10.0 R* and about 50 mg of *mordant* ***black 11 triturate*** *R*. Heat to about 40 °C then titrate at this temperature with *0.1 M sodium edetate* until the colour changes from violet to full blue.

1 ml of *0.1 M sodium edetate* is equivalent to 2.431 mg of Mg.

Lead:



Introduce the prescribed solution into a 500 ml conical flask and dilute to 200 ml with *water R*. Add about 50 mg of *xylenol orange triturate R* and *hexamethylenetetramine R* until the solution becomes violet-pink. Titrate with *0.1 M sodium edetate* until the violet-pink colour changes to yellow.

1 ml of *0.1 M sodium edetate* is equivalent to 20.72 mg of Pb.

المعايرة بمقياس الأكسدة والإرجاع

Redox titration

- معايرات الأكسدة إرجاع تقوم على انتقال الإلكترونات بين المادة المعايرة و المراد معايرتها.
- جهد الإرجاع Rduction potentiel هو مقياس لمدى سعي المركب لاكتساب الإلكترونات. حيث تشير القيم الإيجابية المرتفعة لجهد الإرجاع إلى أن المركب سريع الإرجاع و بالتالي فهو عامل مؤكسد قوي، ما يعني أنه يزيل الإلكترونات من مواد ذات جهود إرجاع منخفضة.
- يعرف الشكل المؤكسد و المرجع لمادة ما بزوج أكسدة إرجاع (Redox Pair). عندما يكون لمادة جهد إرجاع مرتفع تستطيع هذه المادة أكسدة مادة أخرى لها جهد إرجاع منخفض. يوضح الجدول التالي جهود الإرجاع المعيارية E_0 لبعض أزواج الـ REDOX نسبة إلى إلكترود الهيدروجين المعياري ذي الجهد 0.

$(V)E_0$	
Ce^{4+}/Ce^{3+}	1.61
MnO_4^-/Mn^{2+}	1.51
Cl_2/Cl^-	1.36
Br_2/Br^-	1.065
Fe^{3+}/Fe^{2+}	0.771
I_2/I^-	0.536
$H_+/H2$	0
Fe2+/Fe	-0.44
Ca2+/Ca	-0.288

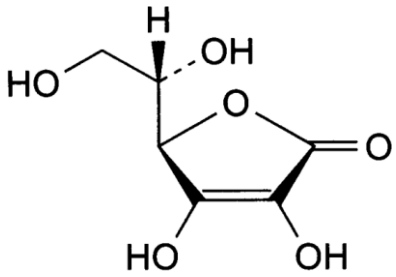
يسمى الفرق في الجهد بين مادتين جهد التفاعل و هو تقريباً فرق الجهد الذي يمكن قياسه إذا كانت المادتان تتقاسمان قسمي خلية كهربائية. فمثلاً يستطيع الكلور الحر أكسدة البروميد و يكون جهد التفاعل مساوياً لـ 1.36-1.065= 0.295 V .

تعتبر المعايرات اليودية Iodometry من أكثر مقايسات الأكسدة-إرجاع شيوعاً, و هناك مقايسات أقل شيوعاً كمقياس السيريوم cerimetryو مقياس البرمنغنات permanganometryو مقياس البرومات Bromatometry و البيريودات و النتريت Periodatometry, nitritometry.

المعايرات اليودية المباشرة:

مثال معايرة حمض الأسكوربيك:

$$I_2 + 2e^- \rightleftharpoons 2I^-$$



ASSAY:

Dissolve 0.150 g in a mixture of 10 ml of *dilute sulphuric acid R and 80 ml of carbon dioxide-free water R.* ***Add 1 ml of starch solution*** *R. Titrate with 0.05 M* ***iodine until*** *a persistent violet-blue colour is obtained.*

1 ml of *0.05 M iodine is equivalent to 8.81 mg of* $C_6H_8O_6$.

يتم تعيير محلول اليود بثيوسلفات الصوديوم و يتم كشف نهاية المعايرة بمؤشر النشاء حيث يعطي لوناً أزرق بزيادة اليود.

مثال أخر: معايرة حقن dimercaprol

ASSAY

To 1 g add 20 ml of 0.1M *hydrochloric acid* and titrate **with 0.05M *iodine*** *VS*. Each ml of 0.05M *iodine VS* is equivalent to 6.21 mg of $C_3H_8OS_2$. Use the *weight per ml* of the injection to calculate the percentage w/v of $C_3H_8OS_2$.

معايرات تحرير اليود:

يتم معايرة الفينولات بمعايرات تحرير اليود Iodine displacement titrations من اليوديد باستخدام عامل مؤكسد قوي ثم يعاير اليود المتحرر بثيوسلفات الصوديوم.

مثال معايرة الفينولات، ميتيل هيدروكسي بنزوات MHB و بروبيل هيدروكسي بنزوات PHB :

مقايسة الفينول السائل:

يتولد البروم الحر من تفاعل بروميد البوتاسيوم مع حجم محدد من محلول عياري من برومات البوتاسيوم.

$$BrO_3^- + 5Br^- + 6H^+ \longrightarrow 3Br_2$$

يتحرر البروم و يتفاعل مع الفينول بنسبة ا مول فينول إلى 3 مول بروم.

$$3Br2 + Ph \longrightarrow 3HBr$$

يتفاعل البروم الحر المتبقي عن التفاعل مع اليوديد مما يولد اليود الحر الذي يعاير بثيو سلفات الصوديوم و الذي يعبر عن زيادة البروم الحر.

$$Br_2 + 2I^- \longrightarrow 2Br^- + I_2$$

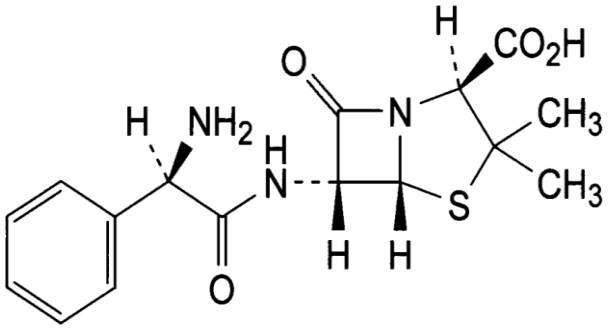
ASSAY:

Dissolve 2.000 g in *water R and dilute to 1000.0 ml with the same solvent. Transfer 25.0 ml of the solution to a ground-glass-stoppered flask and add 50.0 ml of 0.0167 M* ***bromide-bromate*** *and 5 ml of hydrochloric acid R, close the flask, allow to stand with occasional swirling for 30 min and then allow to stand for a further 15 min. Add 5 ml of a 200 g/l solution of* ***potassium iodide*** *R, shake and titrate with 0.1 M* ***sodium thiosulphate*** *until a faint yellow colour remains. Add 0.5 ml of starch solution R and 10 ml of chloroform R and continue the titration with vigorous shaking.* ***Carry out a blank titration****.*

C_6H_6 O 94.1

1 ml of *0.0167 M bromide-bromate is equivalent to 1.569 mg of C_6H_6O*

المواد الممتصة لليود في البنسلين:



أهم مشكلة في البنسلينات هو ثباتها تجاه عوامل الحلمهة التي تتناول حلقة البيتالاكتام. هذه الحلقة تتفاعل مع اليود الحر عندما تكون مفتوحة. يتفاعل مول واحد من الشكل المفتوح الحلقة مع كل المكافئات من اليود الحر اما الحلقة غير المتغيرة فلا تتفاعل.يجب ألا تزيد القيمة الناتجة من محتوى البنسلين المتحلمه على 5%.

معايرات الزوج الأيوني Ion pair titrations :

يستخدم هذا النوع من المعايرات في لوائح المستحضرات التجميلية و المطهرات باعتبارها مناسبة لتقدير خافضات التوتر السطحي التي لا يمكن تحليلها عادة بالطرائق الطيفية لعدم وجود عصابات اللون.

مثال معايرة البنزألكونيوم كلوريد :

تضاف زيادة من يوديد البوتاسيوم إلى محلول مائي للحليلةAnalyte و التي هي كاتيون محب للشحم lipophilic cation.
يتشكل زوج أيوني أليف الشحم بين الكاتيون و أيون اليوديد و الذي يزال بالاستخلاص بطور عضوي.
تعاير زيادة اليوديد المتبقية في الطور المائي المحمض بحمض الهيدروكلوريك المركز بيودات البوتاسيوم حيث تؤكسد اليودات اليوديد إلى I^+و الذي يتفاعل مباشرة مع الكلوريد لإعطاء ICl حسب المعادلة:

$$KIO3 + 2KI + 6HCl \longrightarrow 3KCl + \mathbf{3ICl} + 3H2O$$

يصبح لون الكلوروفورم أقحوانياً بآثار اليود وعند اختفاء اللون تنقلب كل اليوديد و اليود إلى ICl مما يعني نهاية المعايرة.

ASSAY:

Dissolve 2.00 g in *water R and dilute to 100.0 ml with the same solvent. Transfer 25.0 ml of the solution to a separating funnel, add 25 ml* ***of chloroform*** *R, 10 ml of 0.1M sodium hydroxide and 10.0 ml of a freshly prepared 50 g/l solution of* ***potassiumiodide R****. Shake well, allow to separate and discard the chloroform layer. Shake the aqueous layer with three quantities, each of 10 ml, of chloroform R and discard the chloroform layers. To the aqueous layer add 40 ml of hydrochloric acid R, allow to cool and titrate* ***with 0.05M potassium iodate*** *until the deep-brown colour is almost discharged. Add 2 ml of chloroform R and continue the titration, shaking vigorously, until the chloroform layer no longer changes colour. Carry out a blank titration on a mixture of 10.0 ml of the freshly prepared 50 g/l solution of potassium iodide R, 20 ml of water R and 40 ml of hydrochloric acid R.*

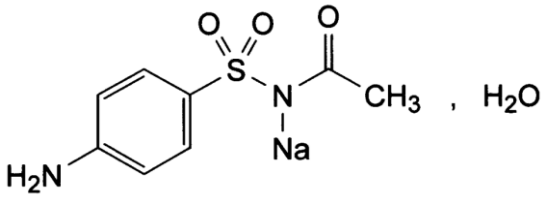
1 ml of *0.05M potassium iodate is equivalent to 35.4 mg of $C_{22}H_{40}ClN$*

معايرات الديأزة Diazotisation titrations

تستخدم لمعايرة السلفونااميدات و المخدرات الموضعية المشتقة من حمض الأمينوبنزوئيك.

المبدأ: تحويل الأمين العطري الأولي إلى ملح ديازونيوم باستخدام نتريت الصوديوم المحمض $NaNO_2$، يضاف قليل من اليوديد إلى مزيج المعايرة و عند انتهاء التفاعل فإن اول قطرة من زيادة حمض النتروز تقلب اليوديد إلى يود حر(هلامة النشا).

سلفاسيتاميد:



ASSAY

Dissolve 0.500 g in a mixture of 50 ml of *water R and 20 ml of dilute hydrochloric acid R. Cool the solution in iced water and carry out the determination of* ***primary aromatic amino-nitrogen*** *(2.5.8), determining the* ***end-point electrometrically****.*

1 ml of *0.1 M sodium nitrite is equivalent to 23.62 mg of $C_8H_9N_2NaO_3S$.*

معايرة الماء بطريقة كارل فيشر

Karl Fisher titrations

- يمكن تعيين كميات زهيدة من الماء تصل حتى 10µg .
- المبدأ:

$$I2 + SO2 + 2H2O \rightleftharpoons 2HI + H2SO4$$

- MeOH solvent
- يقوم الـ Pyridine بقبط البروتونات الناجمة عن التفاعل مما يؤدي لسير التفاعل باتجاه واحد.

$$I_2 + SO_2 + H_2O + 3C_5H_5N + CH_3OH \longrightarrow 2C_5H_5NHI + C_5H_5NH.SO_4CH_3$$

- Tartarat disodium2H2O: مادة معيارية اولية تستخدم لضبط محلول كارل فيشر كما يلي:
- 100 ملغ من المادة المعيارية الولية تعادل نظرياً 15.66 ملغ من الماء و التي تستهلك عملياً 5 مل من محلول كارل فيشر. و هذا يعني ان مل واحد من محلول كارل فيشر يستهلك 3.132 من المادة اي ان قوة محلول كارل فيشر هي 3.132.

القرائن الكيميائية

Chemical Values

هي قيم يتم من خلالها اختبار جودة بعض المواد الأولية، وخاصةً الأسس المرهمية والاستحلابية، وتستخدم أيضاً في تعيين هوية هذه المواد ومقايستها. لكل قرينة كيميائية طريقة دستورية خاصة بحسابها، وتقارن القرائن المحسوبة مع قيم مرجعية لكل مادة، وذلك بهدف التأكد من مطابقتها لمعايير الجودة المطلوبة.

1. قرينة الحمض (I_A) Acid Value:

هي عدد ملغرامات هيدروكسيد البوتاسيوم KOH اللازمة لتعديل الحموض الحرة الموجودة في 1 غرام من المادة.

*** أهمية قرينة الحمض:**

تعبر عن:

- نقاوة المواد الدسمة والشموع، وهل هي طازجة أم لا.
- تستخدم بشكل خاص لاختبار سواغات المراهم والتحاميل.

حيث يمكن أن يتعرض الدسم للحلمهة بمرور الوقت وخاصة بوجود الرطوبة معطياً الحموض الحرة.

فيما يلي قرائن الحمض لبعض المواد الدسمة:

اللانولين	1	زيت الفول السوداني	0.5
زيت الخروع	2	شمع النحل الأبيض	24-17

2. قرينة اليود (I_I) Iodine Value:

قيمة تعبر عن عدد غرامات اليود التي يمكن أن تتفاعل مع 100 غرام من المادة، وتستخدم عادة لتحديد درجة عدم الإشباع، إذ تزداد قيمتها كلما زاد عدد الروابط غير المشبعة.

تستخدم للتعبير عن محتوى الحمض الدسم غير المشبع في الدسم.

*** أهمية قرينة اليود:**

- مقياس لنقاوة الدسم وتعبير عن هويتها.
- قياس اجمالي لمحتوى المركبات غير المشبعة كالحموض الدسمة غير المشبعة في الدسم والزيوت.

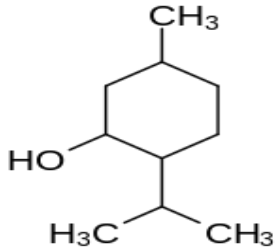
فيما يلي قرائن الحمض لبعض المواد الدسمة:

زيت الخروع	90-82	زبدة الكاكاو	40-35

3. قرينة الهيدروكسيل (I_{OH}) Hydroxyl Value:

هي عدد ملغرامات KOH اللازمة لتعديل حمض الأستيك المستخدم لأستلة 1 غرام من الدسم. وتعبر عن عدد زمر الهيدروكسيل الحرة.

تشمل هذه القيمة سائر الوظائف الهيدروكسيلية التي يمكن أستلتها. وتستخدم كاختبار كمي في حالة مركب المنتول.



إذا كانت قيمتها أقل من حدها الطبيعي فهذا يعني وجود شوائب أي هنا فحص كيفي.

فيما يلي قرائن الهيدروكسيل لبعض المواد:

زيت الخروع المهدرج	165-145	الكحول السيتيلي	238-218

4. قرينة البيروكسيد (I_p) Peroxide Value:

هي عدد الميلي مكافئات من الأوكسيجين الفعال التي يحويها 1000 غرام من المادة.

*** طريقة تعيينها:**

يعتمد المبدأ العام على قيام البيروكسيدات والهيدروبيروكسيدات بأكسدة اليوديد في وسط محمض بحمض الخل بشكل سريع وكمي محولة اليوديد إلى يود حر والذي يُعاير بتيوسلفات الصوديوم بوجود هلامة النشاء:

$$R_1\text{-O-O-}R_2 + 2I^- + 2H^+ \rightarrow R_1\text{-OH} + R_2\text{-OH} + I_2$$

$$R\text{-O-O-H} + 2I^- + 2H^+ \rightarrow R\text{-OH} + H_2O + I_2$$

- حيث نضع 5 غرام من المادة في 30 مل من محلول مكون من مزيج بنسبة 2: كلوروفورم 3: حمض خل ثلجي.
- نضيف 0.5 مل من يوديد البوتاسيوم المشبع ونحرك ونضيف 30 مل ماء.
- نعاير بـ M 0.01 تيوسلفات الصوديوم حتى اختفاء اللون الأصفر ثم نضيف 5 مل هلامة نشاء ونستمر بالمعايرة حتى يزول اللون الأزرق.
- قيمة قرينة البيروكسيد:

$$I_p = \frac{(n1-n2)\times 10}{m}$$

حيث: n2 حجم تيوسلفات الصوديوم المستهلك للشاهد (يجب ألا يزيد عن 0.1 مل).

n1 حجم تيوسلفات الصوديوم المستهلك للعينة.

m وزن العينة بالغرام.

∗ أهمية قرينة البيروكسيد:

- تعطي فكرة عن مدى فساد (تزنخ) دسم معين إذ تنتج البيروكسيدات عادة من تفاعلات أكسدة تطرأ على الدسم خاصة المخزنة لفترة طويلة أو تخزينها غير صحيح، فالدسم المتزنخ له قيمة بيروكسيد عالية.
- يسبب تزنخ السواغات الدسمة في الأشكال الصيدلانية تشكل البيروكسيدات مما يؤثر على ثبات الكثير من الأدوية التي تكون حساسة للعوامل المؤكسدة.
- تختبر في بعض المركبات الدوائية كفيتامين (A).

فيما يلي قرائن البيروكسيد لبعض المواد:

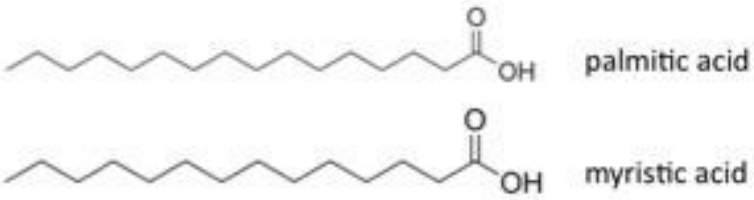
زيت الخروع	5 كحد أعلى	شحم الصوف	20 كحد أعلى

5. قرينة التصبن (I_S) Saponification Value:

هي عدد ميلي غرامات KOH اللازمة لتعديل الحموضة الحرة ولتصبن الإستر في 1 غرام من المادة. حيث تشمل هذه القرينة الحمضة الحرة والمؤسترة، فعند التسخين مع القلوي يحدث تصبن للإستر الموجود.

∗ أهمية قرينة التصبن:

- تعيين هوية ونقاوة المواد الدسمة والزيوت والشموع والاسترات الصنعية.
- تعبر عن الوزن الجزيئي الوسطي للحموض الدسمة المؤسترة الموجودة في المادة، فعندما يحوي الدسم على حمض شمعي غير متبادل رقم القيمة يكون نحو 190.
  وعندما يحوي الدسم على حمض البالميتيك (C:16) يكون الرقم بين 200-210.
  وعندما تحوي المادة كميات كبيرة من حموض دسمة صغيرة الجزيء مثل حمض الميرستيك (C:14) تكون القيمة 240-250.



تتراوح قرينة التصبن في شمع الخرنوب بين 78-95 وفي بلسم البيرو بين 230-255.

6. قرينة الإستر (I_E) Ester Value:

هي عدد ميليغرامات KOH الكافية لتصبن الإستر الموجود في 1 غرام من المادة. أو حاصل طرح ناتج قرينة الحمض من قرينة التصبن:

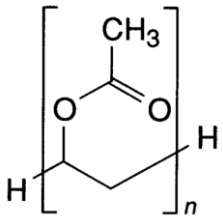
$$I_E = I_s - I_A$$

وتعطي فكرة عن درجة الحلمهة.

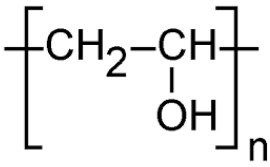
∗ أهمية قرينة الإستر:

- تظهر احتمال وجود بلاماءات أو لاكتونات في المادة.
- تطبق بشكل واسع في اختبارات نقاوة الشموع والبلمرات.

تتراوح قيمتها في البولي فينيل أسيتات بين 615-675.



وللبولي فينيل الكحول يجب ألا تتجاوز 280.



ولشمع النحل الأبيض بين 70-80.

7. القرينة النسبية $\left(\frac{I_E}{I_A}\right)$ Relative Value:

وهي مهمة لكشف المواد الدسمة والشمعية حيث أن نسبة الحموض الشمعية المؤسترة إلى الحرة ثابتة في الشموع النقية.

8. قرينة بوخنر Buchner Value:

هي عدد ملغرامات KOH الكافية لتعديل الحموض الحرة الموجودة في 1 غرام من المادة المستخلصة بالكحول وهي قيمة خاصة بالشموع.

حيث أن بعض الحموض الشحمية لا يمكن أن تذوب بالكحول كالشمع الأصفر مثلاً وهي تعبر بالتالي عن مدى نقاوة الشموع من الشوائب التي من الممكن أن تكون حموض دسمة أو مواد راتنجية.

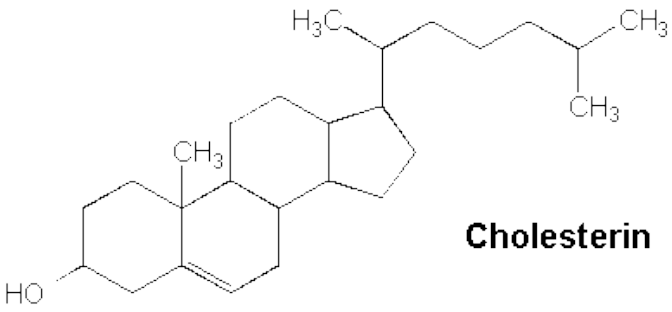
يجب ألا تزيد قيمتها في الشمع الأصفر عن (6).

9. المواد غير المتصبنة Unsaponification Matters:

هي الأجزاء التي تستخلص بمذيب عضوي من المحلول المائي للمادة بعد أن يجري عليها تفاعل تصبن، والتي لا تتطاير بالدرجة 105 °C وهي قيمة وزنية يعبر عنها (غ/غ).

هناك بعض المواد التي تتواجد في الدسم والشموع إلى جانب الحموض الدسمة الحرة والإسترات التي لا تتصبن بوجود القلوي.

فعند تصبن الشموع مثلاً يلاحظ وجود كحولات ذات وزن جزيئي مرتفع لا تذوب في الماء كالكولسترين في الشحوم الحيوانية:



Cholesterin

كما يمكن كشف غش زيت الزيتون بهذه الطريقة. فتدل الكمية الكبيرة للمواد اللامتصبنة على عدم نقاوة المادة المفحوصة، وتكون قيمتها عالية في الشموع، بينما تكون منخفضة في الزيوت الدسمة.

تبلغ في زيت الزيتون 1.5%

مدخل إلى اختبارات ثبات الدواء

يجري تصميم وتطوير المستحضرات الصيدلانية بشكل يؤهلها البقاء محافظة على فعاليتها ومأمونيتها وتقبلها من قبل المريض خلال فترة محددة يجب عدم تجاوزها تعتبر ثباتية الأدوية من معالم الجودة لما لها من تأثير في إطالة عمر الشكل الصيدلاني على الرف و/أو الحفاظ على أمانه وفعاليته وتهدف اختبارات الثبات إلى تقديم الأدلة على عدم حصول تغير في جودة المادة الدوائية أو المستحضر الدوائي مع تقدم الزمن نتيجة تأثير العوامل البيئية المختلفة كدرجة الحرارة والرطوبة والضوء وهي عوامل يمكنها أن تسرع من التفاعلات التخريبية التي تشمل جزيئة المادة الدوائية او تؤثر في اداء الشكل الصيدلاني او تسرّع النمو الميكروبيولوجي.

تضع اختبارات الثبات تاريخاً محدداً لوجوب إعادة اختبار جودة المادة الدوائية أو لتحديد عمر المستحضر الصيدلاني على الرف (shelf-life)، وهو المدّة الزمنية (period) المتوقع خلالها أن يبقى الدواء سليماً ضمن شروط التخزين والاستعمال الموسومة على العبوة. تحدد اختبارات الثبات بنهايتها الشروط المثلى للتخزين (The Best Conditions for storage). في حين أن تاريخ انتهاء الصلاحية expiry date يعبّر عن تاريخ موسوم على العبوة يعيّن من خلالها المدة التي يتوقع أن يبقى فيها المستحضر محافظاً على مواصفاته المعتمدة طالما انه موجود على الرف ضمن شروط الحفظ وبعدهلا لا يجوز استخدامه.

إن بقاء الدواء سليماً هو تعبير نسبي المقصود منه أن العمر على الرف هو الزمن اللازم لبقاء الحد الأدنى من محتوى المادة الفعالة المنصوص عنه في الأفرودة، وذلك ابتداءً من تاريخ تحضير الدواء، شريطة أن لا تكون هناك منتوجات تخرب (Degradation products) لها فعالية مغايرة أو معاكسة للمادة الدوائية أو ذات تأثير سمي، وكذلك يبقى الدواء محافظاً على أدائه، حيث إنه وفي حالات عديدة تبقى المادة الفعالة ضمن حدود المقايسة(Assay)، إلا أنّ الشكل الصيدلاني الحاوي على هذه المادة الفعالة يبقى عاجزاً عن أداء وظيفته، نظراً لحدوث تخرب فيزيائي، وهذا يمنع استعمال هذا الدواء، كحدوث تخرب المستحلبات، أو تزنخ الأسس المرهمية الدسمة، أو زيادة في زمن تفتت الأقراص.

للعمليات الميكانيكية وما يرافقها من حرارة وضغط - و التي تتعرض لها المادة الدوائية أثناء صياغتها وتحضيرها في شكل صيدلاني- أثر بالغ في إضعاف ثبات المادة الفعالة ضمن المستحضر الصيدلاني.

قد يسبب التخرب الكيميائي للمادة الفعالة ضعفاً في الفعالية مثل حدوث تفاعل حلمهة لحلقة B-lactam في مركب بنزيل بنسلين وخسارة الفعل المضاد للحيوية وقد تنشأ في بعض الحالات منتوجات تخرب ذات طبيعة سمية مثل تشكل مركب Epianhydrotetracycline من تخرب تتراسكلين Tetracycline مما يمنع استخدامه.

التخرب الفيزيائي:

تتناول التغيرات الفيزيائي كلّاً من الخواص الحسية للمستحضر كاللون والطعم والرائحة إضافة إلى تأثّرالمظهر وزيادة القساوة وتغير أبعاد الجزيئات. يؤثر التخرب الفيزيائي على اناقة الشكل الصيدلاني ويسبب عدم تجانس في موحودية الجرعات إضافة لتأثر التوافر الحيوي وخاصة في المضغوطات عند عدم تفككها.

نذكر من التخربات على سبيل المثال:

<u>المحاليل الفموية</u>: تغير الطعم او اللون ، فقدان النكهة، وجود نكهة غير مقبولة من مكونات العبوة البلاستيكية، ترسّبات.

<u>المحاليل الحقنية</u>: تغير لون المحلول،وجود ترسبات نتيجة تفاعلات مع الحاوية أو السدادة، وجود أشعار whisker أوتغيمات clouds ناتجة عن تغيرات كيميائية او إشباع المحلول البدئي.

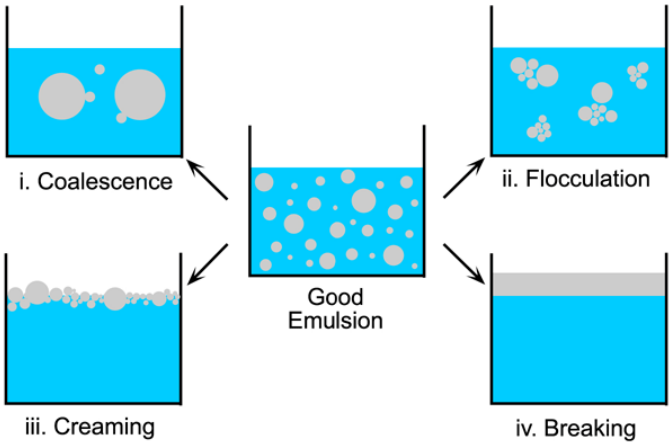
<u>المستعلقات</u>: وجود تكتلات caking أو رسابات settling أو نمو بلّورات crystal growth.

<u>المستحلبات</u>:

أ– تكدس (Aggregation) الطور الداخلي أو التحام كرياته (Coalescence) ، وتعرف الظاهرة بالتندف (Flocculation) إذا لم يتحطم الفلم الفاصل ،بينما تعرف الظاهرة بالتحطم أو الانكسار (Breaking) أو التصدع (Cracking) إذا تحطم الفلم الفاصل .

ب– تشكل كريات كبيرة ترتفع إلى أعلى المستحلب(تصبح كثافة الطور الداخلي أقل من الطور الخارجي) أو ما يعرف بالتقشد (Creaming) أو تسقط إلى أسفله لتشكل طبقة مركزة أو ما يعرف بالترسب (Sedimentation).

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



المراهم والتحاميل: ظهور روائح تزنّخ، اختلاف في أبعاد الجزيئات، عدم اتّساق المرهم، تكتلات وسيلان bleeding مما يغير في معدل التحرّر.

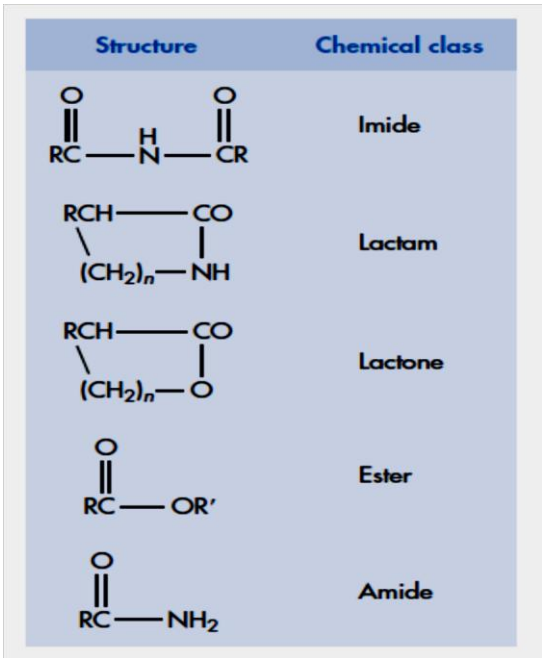
المضغوطات: زيادة قساوة، تغير زمن التفتت ومعدل الإطلاق والذوبان، مظهر المضغوطة الخارجي.

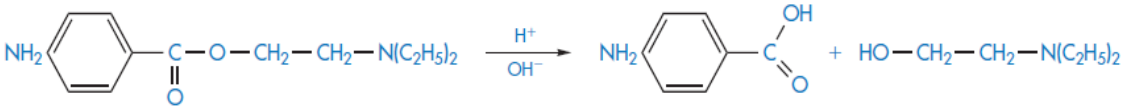
المحافظ: تشققات في جسم المحفظة، تغير زمن التفتت ومعدل الإطلاق والذوبان، مظهر المحفظة الخارجي.

التخرب الكيميائي:

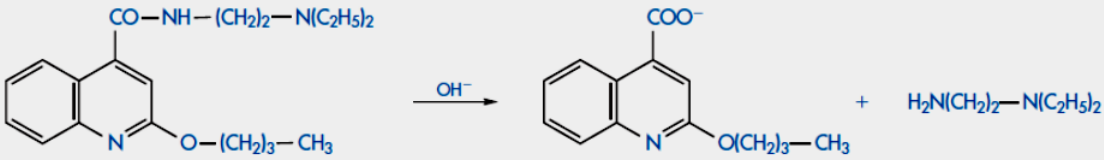
<u>الإماهة Hydrolysis:</u>

- الايسترات كالأسبرين و الأميدات كالكلورأمفينيكول و اللاكتامات كالبنسلينات و الإيميدات والكاربامات.
- تتم الإماهة في وسط حمضي أو قلوي.
- قد يحصل تفاعل الحلمهة بمساعدة الرطوبة الجوية في الأشكال الصيدلانية الصلبة.
- يتم تثبيت الوسط بإضافة محاليل موقية أو بإضافة مذيب لا مائي بهدف تغيير ثابتة العزل الكهربائي.
- قد تحدث في بعض الحالات حلمهة أنزيمية (Enzymatic Hydrolysis) كما هو الحال في بعض الأدوية ذات المنشأ الطبيعي كحلمهة الغليكوزيدات المقوية للقلب في نبات الديجيتال.





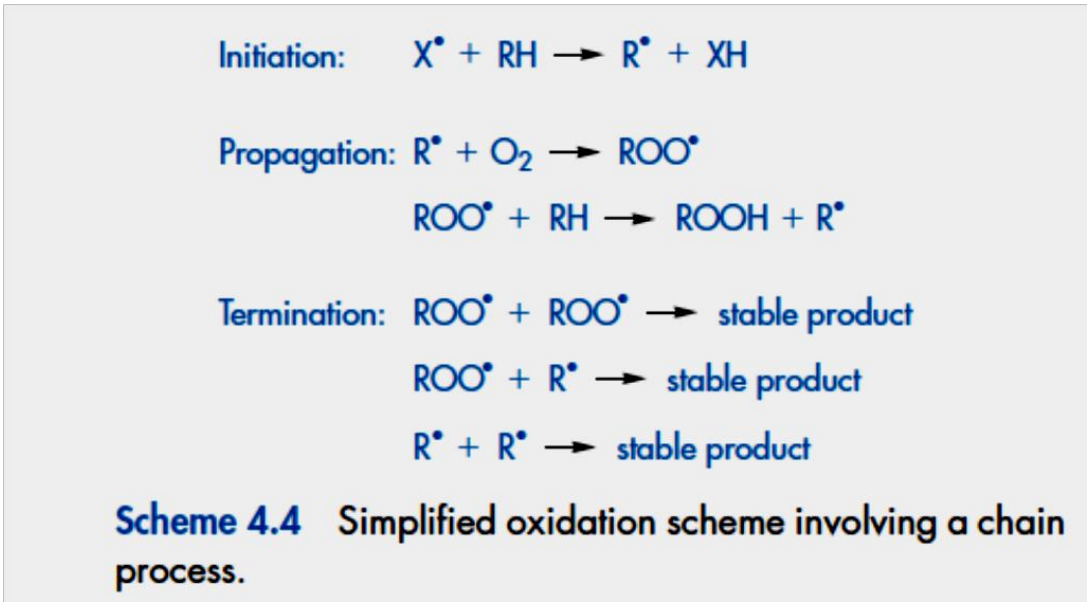
Scheme 4.2 Hydrolysis of the ester group of procaine.



Scheme 4.3 Hydrolysis of the amide linkage of cinchocaine.

الأكسدة Oxidation:

- إزالة إلكترونات أو الذرات الموجبة كهربائياً أو بإضافة ذرات سالبة كهربائياً.
- يمكن أن يحدث تفاعل أكسدة ذاتي دون وساطة و ببطئ (وهي تفاعل تسلسلي غير عكوس، تتأكسد فيه المادة الدوائية ببطء بوجود أكسجين الهواء مؤدية إلى تشكل البيروكسيدات كما هو ملاحظ في الإيثر المخدر).



Initiation: $X^{\bullet} + RH \rightarrow R^{\bullet} + XH$

Propagation: $R^{\bullet} + O_2 \rightarrow ROO^{\bullet}$

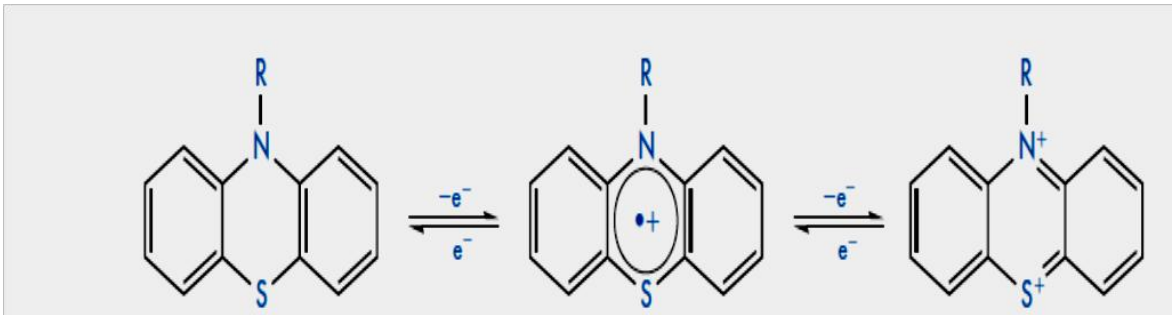
$ROO^{\bullet} + RH \rightarrow ROOH + R^{\bullet}$

Termination: $ROO^{\bullet} + ROO^{\bullet} \rightarrow$ stable product

$ROO^{\bullet} + R^{\bullet} \rightarrow$ stable product

$R^{\bullet} + R^{\bullet} \rightarrow$ stable product

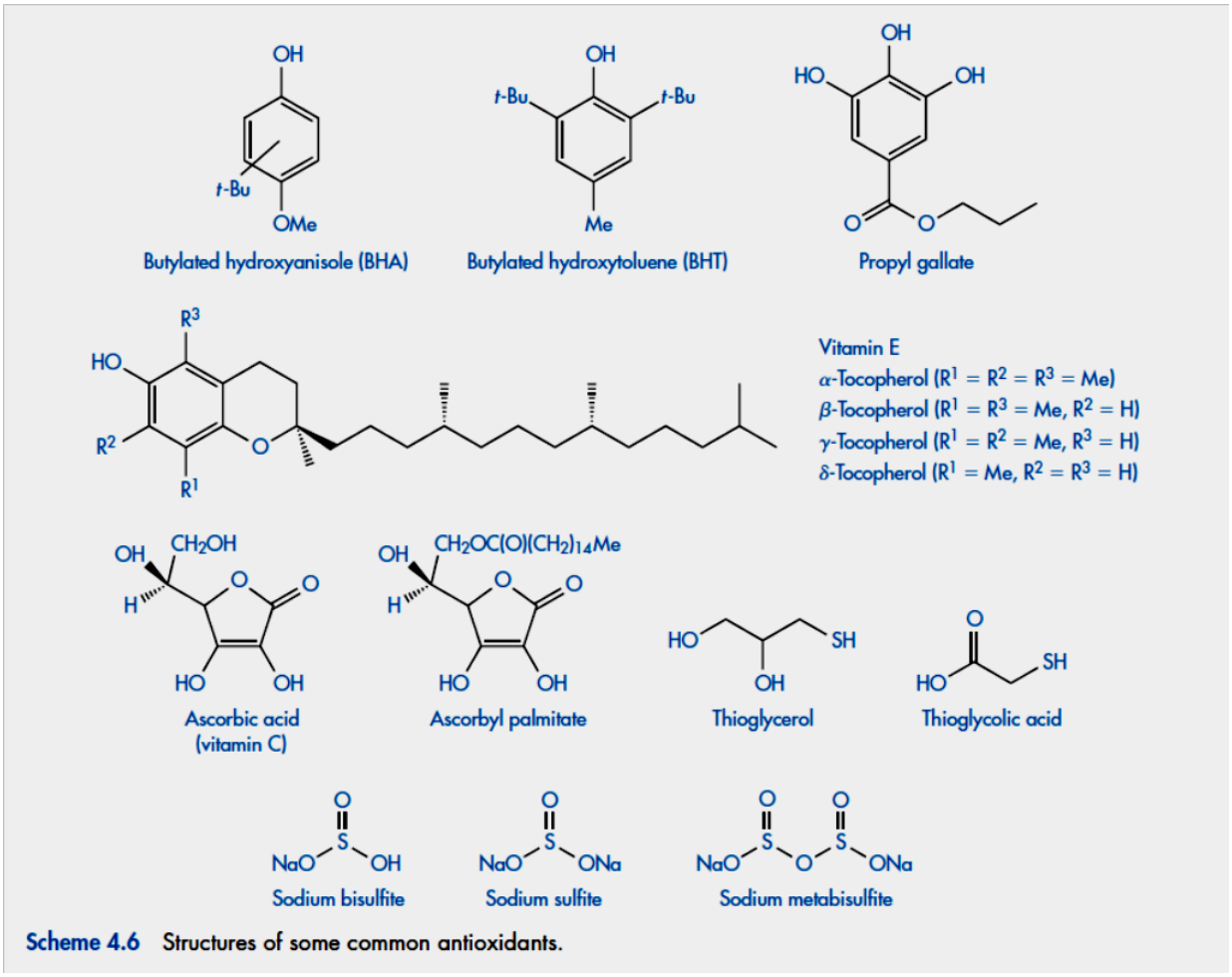
Scheme 4.4 Simplified oxidation scheme involving a chain process.



- تعتبر الستيرولات و الستيروئيدات و الحموض الدسمة عديدة عدم الإشباع و الفينوثيازين و سيمفاستاتين و المضادات الحيوية من زمرة بولي إين (امفوتيريسين B و نيستاتسن وناتامايسين) وحمض الأسكوربيك والمورفين والريبوفلافين وسلفات الحديدوز حساسة للأكسدة و هي تفاعلات تخريبية في الغالب.

Scheme 4.5 Oxidation of phenothiazines.

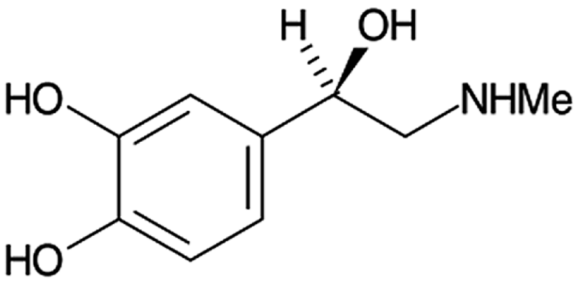
- ترتبط تفاعلات الأكسدة هذه ارتباطاً مباشراً بقيمة باهاء (PH) الوسط.
- يتم الوقاية من الأكسدة باستخدام النتروجين ضمن الحاويات الصيدلانية و تجنب التماس مع المعادن الثقيلة و التخزين ضمن درجات حرارة منخفضة و إضافة مضادات أكسدة للشكل الصيدلاني. يوضح الشكل التالي بعض مضادات الأكسدة شائعة الاستخدام:



Scheme 4.6 Structures of some common antioxidants.

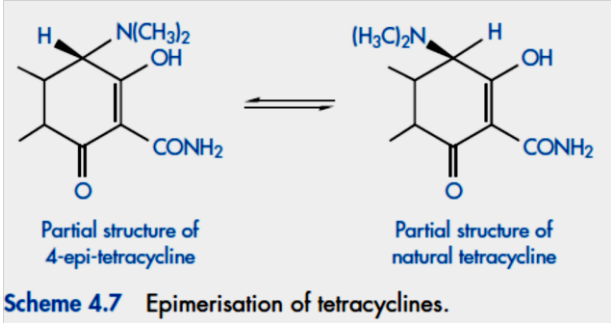
التصاوغ(isomerisation):

- تحول الدواء لمصاوغه البصري و الذي يكون أقل فعالية من المصاوغ الأصلي.
- الأدرينالين (تفاعل تراسم racemisation في وسط حمضي حيث أن فعالية الشكل levo هي أكثر بخمسة عشر ضعفا من الشكل Dextro).



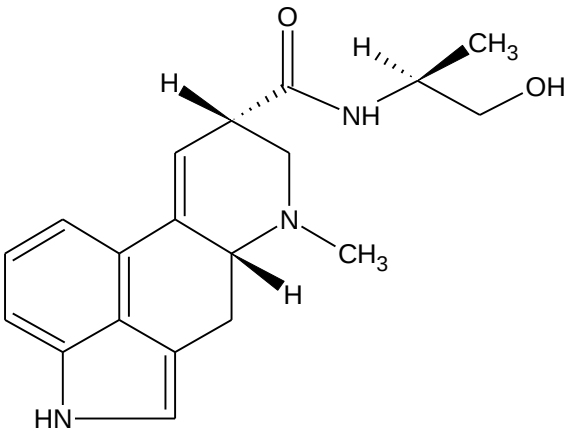
- التتراسيكلينات في محلولها الحمضيحيث يتشكل مركب 4-epi- Tetracycline ذي الفعالية المضادة للحيوية الأقل من المركب الأصلي (يسمى ذلك تصاوغ صنوي Epimerisation و هنا يكون هناك أكثر من مركز عدم تناظر في الجزيئة الكيميائية الواحدة، حيث يحصل تراسم نوعي على مركز واحد. وقد لا يحصل التوازن بين المصاوغين، حيث إن وجود عدد من المراكز

الفعالة ضوئيا قد يؤدي إلى تفضيل مصاوغ عن غيره. تكون الدورانات البصرية للمصاوغين غير متساوية أو متعاكسة، وهذا يعني أن الفعالية الضوئية لمزيج المصاوغين في حال التوازن لن تكون صفراً.

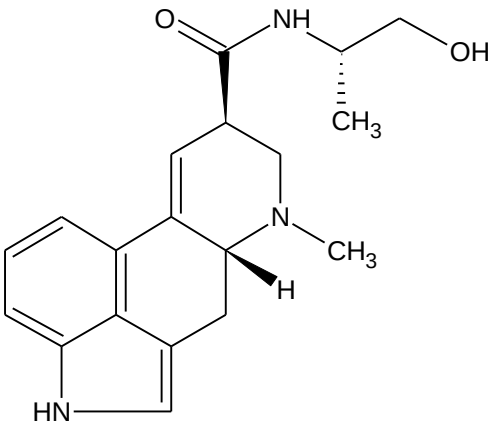


Scheme 4.7 Epimerisation of tetracyclines.

- وبشكل مماثل يخضع مركب أرغوميترين Ergometrine إلى تصاوغ صنوي في محلوله المائي عند ذرو الكربون رقم (8) متحولا إلى مركب أرغومترين Ergometrinine الذي يملك فعالية فارماكولوجية ضعيفة جدا.

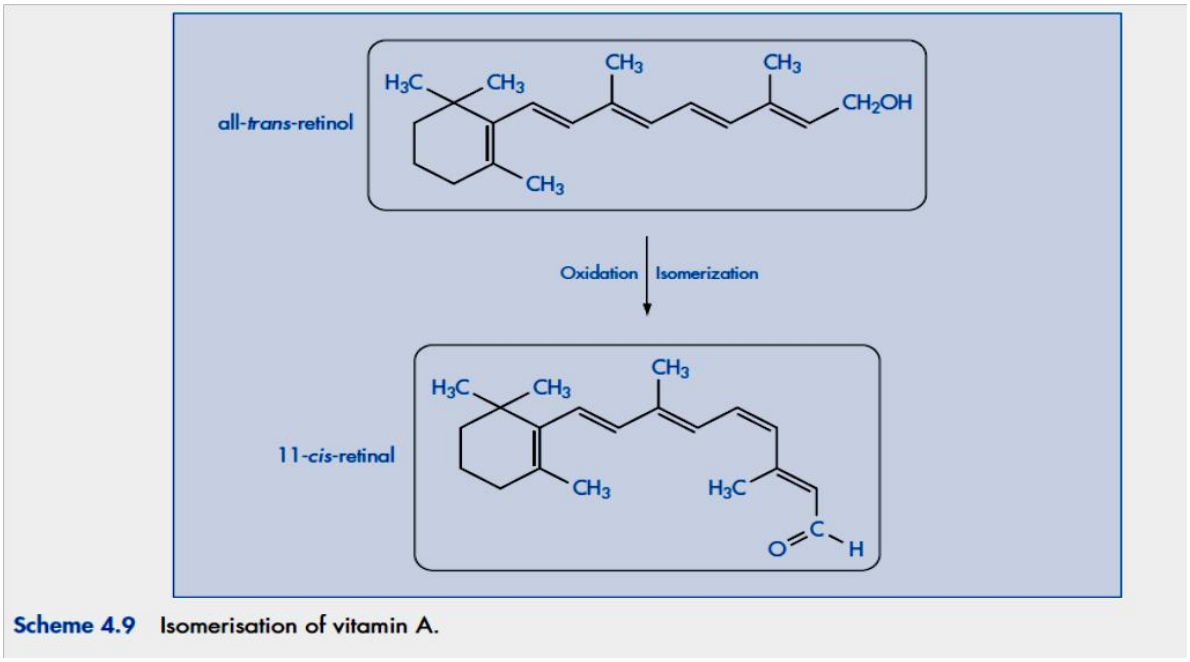


ergometrine



Ergometrinine

- فيتامين A (تصاوغ من نمط Cis-trans) إن الشكل الأكثر فعالية للفيتامين (A) هو الشكل (All-Trans)، وعند إذابة بالميتات الفيتامين (A) في الماء فإنها لا تتأكسد فقط، بل يتشكل أيضا متصاوغان أقل فعالية هما: (6-mono-cis و2.6-di-cis).

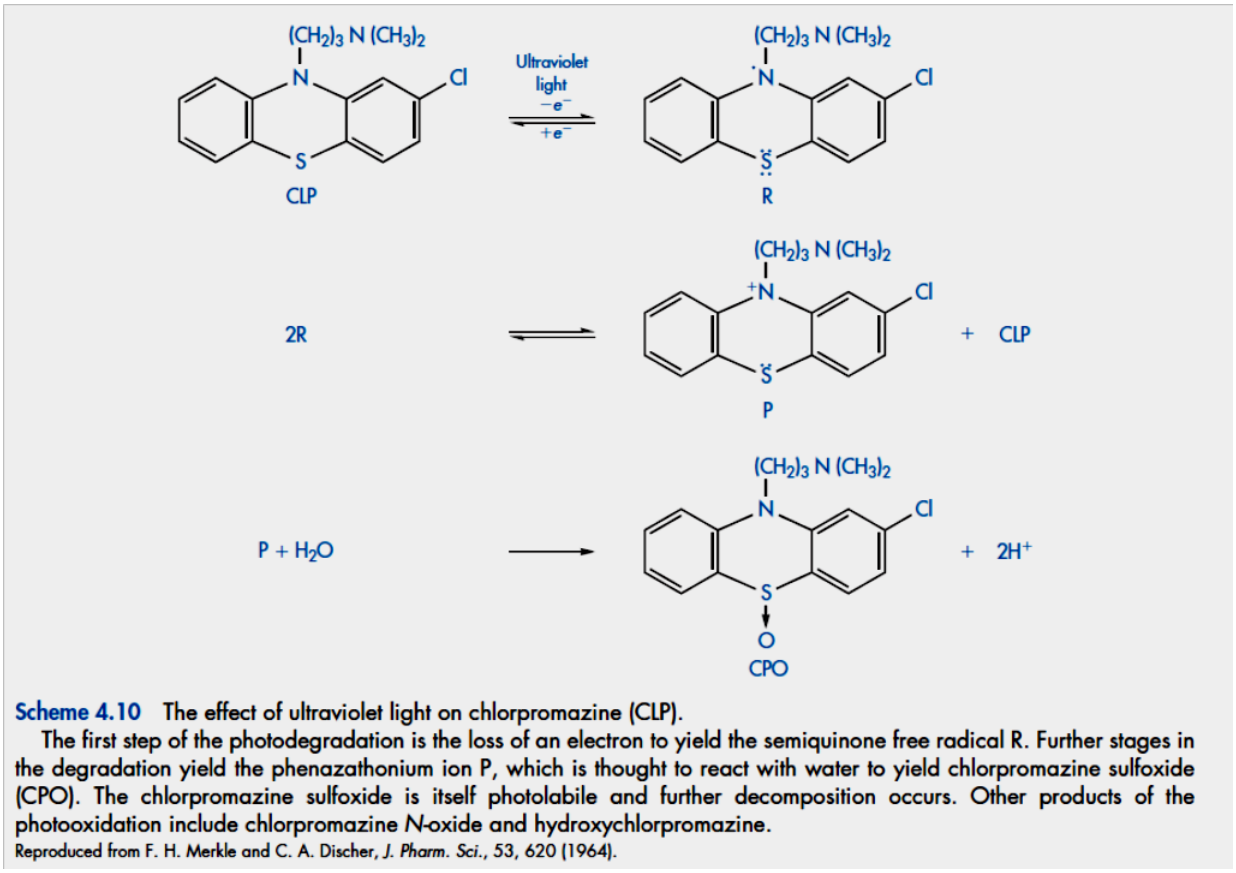


Scheme 4.9 Isomerisation of vitamin A.

- قد يؤدي تفاعل التراسم في بعض الحالات إلى حدوث تأثيرات فارماكولوجية معاكسة أو مركبة أو حتى تأثيرات سمية. وقد تختلف المصاوغات المرآتية بعضها عن بعض في إلفتها للمستقبلات الخلوية التي قد يكون لها تأثيرات معاكسة حيث يكون لأحد المصاوغين المرآتين التأثير العلاجي بينما يكون للمصاوغ الآخر التأثيرات الجانبيّة أو السّمّيّة.

التخرب الضوئي:

- التفاعلات الكيميائية المحفزة بالضوء (photochemical Reactions).
- الفينو ثيازين و الهيدروكورتيزون و البريدنيزولون و الريبوفلافين و حمض الأسكوربيك و حمض فوليك.
- يمكن أن يحدث أثناء التخزين و أثناء الاستخدام.
- من الأمثلة كلوربرومازين، فروسيميد furosmide، ميثوتريكسات. كما أن هناك بعض التفاعلات الكيميائية التي يحرضها الإشعاع (Radiation) مثلما يحصل في تخرب حقن أنسولين insulin عند تعرضها للتعقيم بالأشعة.



Scheme 4.10 The effect of ultraviolet light on chlorpromazine (CLP).
The first step of the photodegradation is the loss of an electron to yield the semiquinone free radical R. Further stages in the degradation yield the phenazathonium ion P, which is thought to react with water to yield chlorpromazine sulfoxide (CPO). The chlorpromazine sulfoxide is itself photolabile and further decomposition occurs. Other products of the photooxidation include chlorpromazine *N*-oxide and hydroxychlorpromazine.
Reproduced from F. H. Merkle and C. A. Discher, *J. Pharm. Sci.*, 53, 620 (1964).

- ضوء الشمس يمكنه اختراق الجلد لعمق كافٍ مسبباً تخرباً ضوئياً للأدوية التي تدور ضمن الشعيرات و ضمن العين.
- يتم الوقاية من هذا التخرب باستخدام حاويات عاتمة من الزجاج الملون والتخزين بعيداً عن الضوء و باستخدام تلبيس المضغوطات بالبوليمير الذي يمتص UV.

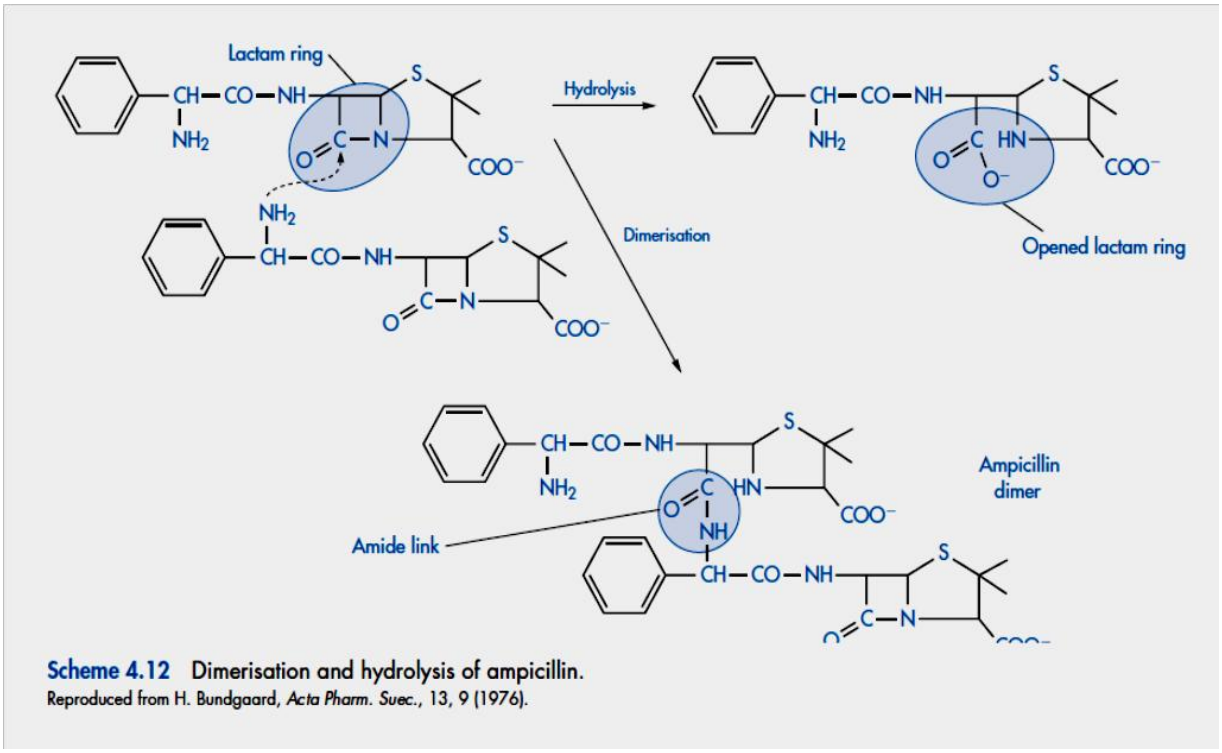
البلمرة polymerisation:

- تعني ارتباط جزيئة كيميائية أو أكثر من جزيئات متشابهة لمركب ما وتشكيل جزيئة أكثر تعقيداً.
- من الأمثلة:

✓ تكون بارافورمالدهيد paraformaldehyde لدى تخزين محلول هيدرات الفورمالدهيد Formaldehyde Hydrate.

✓ تبلمر ناتج عن تخرب الغلوكوز وهو 5-Hydroxy Furfural إلى مركب ملون.

✓ يتخرب أمبسلين الصوديوم ضمن وسط مائيبالحلمهة الأمينية الذاتية ليشكل ثنائي البلمر، الذي يمكن أن يتابع البلمرة إلى بلمر أكبر . ويعتقد أن الطفح الجلدي الناجم عن بنسلينات أمينية هو تفاعل فرط حساسية مصاحب لوجود مثل هذه البلمرات.



Scheme 4.12 Dimerisation and hydrolysis of ampicillin.
Reproduced from H. Bundgaard, *Acta Pharm. Suec.*, 13, 9 (1976).

نزع الماءdehydration:

- مثال عن تفاعل تخريبي بسبب نزع الماء فهو مركب أتروبين Atropin، الذي ينتج عنه مركب Apoatropine.

نزع الكاربوكسيلDecarboxylation:

- يحصل في العديد من المركبات الدوائية التي تمتلك مجموعة حمضية مثل تخرب حمض الأمينوساليسيليكوأملاحه في محاليله المائية وتشكيل مركب Aminophenol -3، الذي يمكن أن يتأكسد بدوره متحولا لمركبات ملونة.

سرعة تفاعل التخرب ضمن المحاليل:

يمكن تصنيف التفاعلات حسب درجة التفاعل و هو عدد الأنواع المتفاعلة التي يحدد تركيزها السرعة التي يحدث عندها التفاعل.

تعرف سرعة تفاعل التخرب لدواء Aمن خلال تغير التركيز خلال فترة زمنية t أي **d[A]/dt** –حيث تشير إشارة السالب إلى تناقص التركيز. وغالباً ما يعبر عن النسبة بـ dx/dt حيث x هو كمية الدواء الذي تفاعل خلال الفترة t.

تفاعلات الدرجة صفر (Zero-Order Reactions):

هي تفاعلاتتخرب تكون فيها السرعة ثابتة ومستقلة عن تركيز أي من المواد المتفاعلة وتعطى سرعة التفاعل بالعلاقة :

$$dx/dt=k_0$$

وبإجراء التكاملات المطلوبة تصبح العلاقة :

$$\mathbf{x=k_0t}$$

وهي معادلة مستقيم **ميله** $\mathbf{k_0}$:

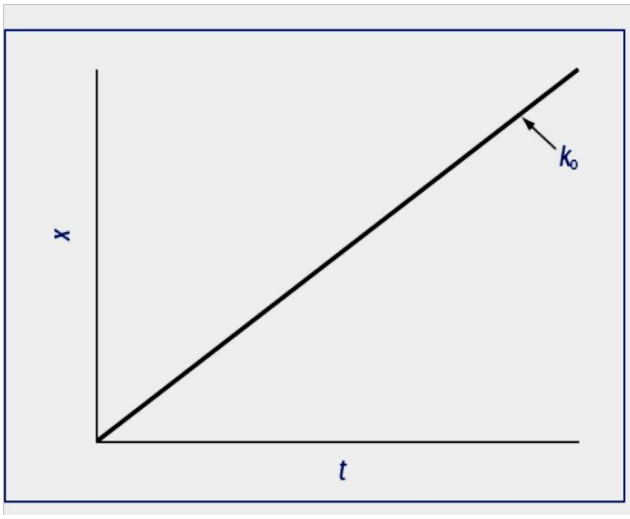


Figure 3.1 Plot of the amount decomposed against time for a zero-order reaction.

حيث تكون واحدة k_0هي **تركيز.زمن$^{-1}$**

مثال:

إذا كانت ثابتة السرعة k_0 لتفاعل من الدرجة صفر تبلغ 0.01 مول/الساعة فإنه بعد 10 ساعات سيتخرب 0.1 مول من المادة.

تخضع الكثير من تفاعلات التخرب ضمن الطور الصلب و المستعلقات إلى تفاعلات الدرجة صفر.

تشاهد تفاعلات الدرجة صفر في التخرب الفوتوكيميائي لمركب كلوربرومازين chlorpromazine في محلوله المائي، وكذلك في بعض التفاعلات التخريبية المحرضة أنزيمياً، وفي بعض المستعلقات المائية للأدوية ذات الذوبانية الضعيفة مثل الأسبرين Aspirin، حيث يوجد جزء منه في المحلول بشكل مشبع، والذي يتعرض للحلمهة بتفاعل من الدرجة الأولى. وبتقدم عملية الحلمهة تذوب بعض الجزيئات الموجودة بشكل صلب بحيث يبقى المحلول مشبعاً.وإن تركيز الدواء يبقى في المحلول ثابتاً ولذلك حين يحدث ذوبان فوري للمادة الدوائية فإن سرعة التخرب لا تعتمد على تركيز الدواء، وبالتالي فإن حلمهة مثل هذه المستعلقات تتبع حركية الدرجة صفر حتى ذوبان كامل الكمية ضمن الكحلول وعندها ستتبع للحرطية من الدرجة الأولى.

مثال:

يحوي مستحضر مائي سائل للأسبيرين ما مقداره 6.5غ/ 100 مل وليكن 325 ملغ / 5 مل. تكون ذوبانية الأسبيرين في الدرجة 25 0.33 غ/ 100 مل وهذا يعني ان المستحضر النهائي سيكون مستعلق. يحوي المستحضر مكونات اخرى مما يجعل درجة حموضة المستحضر 6. يكون ثابت سرعة تخرب الأسبيرين من الدرجة الاولى 4.5x 10^{-6}ثانية $^{-1}$. احسبثابت سرعة التخرب من الدرجة صفر وحدد عمره على الرف t_{90}معتبراً ان المستحضر فعال طالما ان تركيز الأسبرين انخفض إلى 90 % من التركيز البدئي وذلك في درجة الحرارة 25 مئويّة.

الجواب:

K0 = تركيز الأسبيرين ضمن المحلولx ثابت السرعةمن الدرجة الأولى

K0 = 4.5 x^{-6}10 x مل 100 /غ 0.33

K0= 1.5 x10^{-6} g/100 ml sec $^{-1}$

$t_{90}^{=}$ 0.1 x(التركيز المبدئي)/ K0

$t_{90}^{=}$ 0.1 (6.5 g/100 ml)/ 1.5 x10^{-6} g/100 ml sec $^{-1}$=4.3 x 10^{5} sec = 5 day

كما يشاهد مثل هذا النموذج من حرائك التفاعل في الأقراص التي تكون فيها المادة الفعالة بشكل صلب وتذوب تدريجياً بشكل بطيء أو سريع بالرطوبة أو آثار الماء الموجود بشكل يماثل معدل تخرب هذه المادة في محلولها.

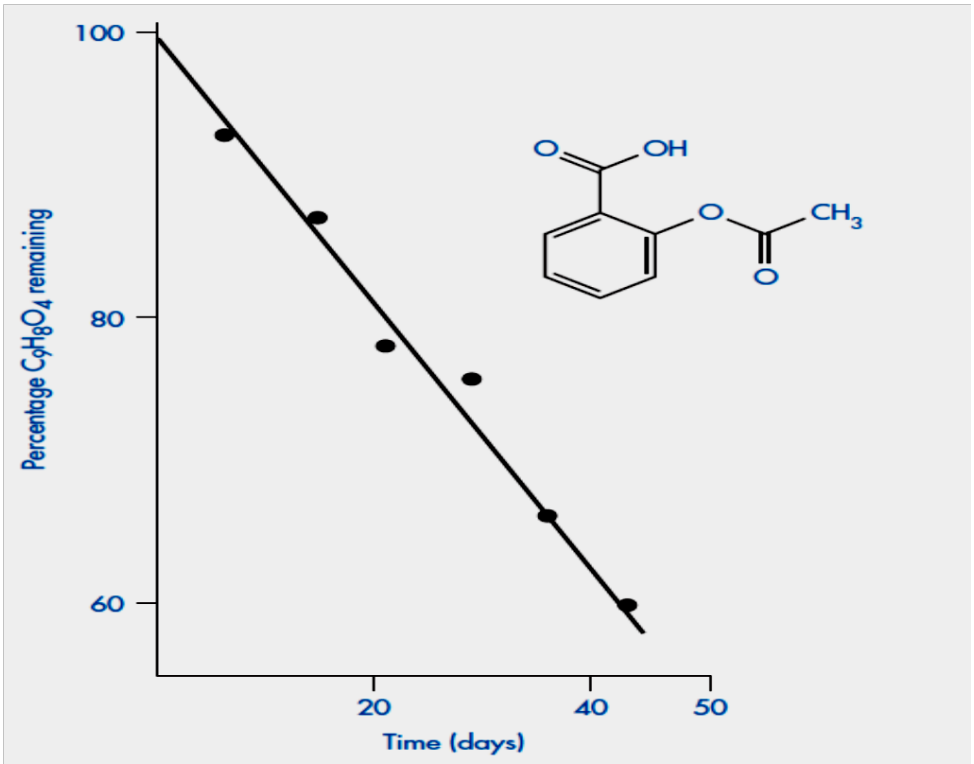


Figure 4.1 Hydrolysis of a suspension of acetylsalicylic acid at 34°C.
Reproduced from K. C. James, *J. Pharm. Pharmacol.*, 10, 363 (1958) with permission.

تفاعلات الدرجة الأولى First-order Reactions():

وهي تفاعلات تتعرض لها بشكل رئيس جزيئات المواد التي تتحلل أو تتخرب تلقائياً.

سرعة تفاعلات الرتبة الأولى متناسبة طرداً عند كل زمن وبدرجة الحرارة المعطاة مع تركيز مادة واحدة متفاعلة.

تعطى معادلة سرعة التفاعل بالعلاقة:

$$dx/dt = k_1(a-x)$$

بإجراء التكامل:

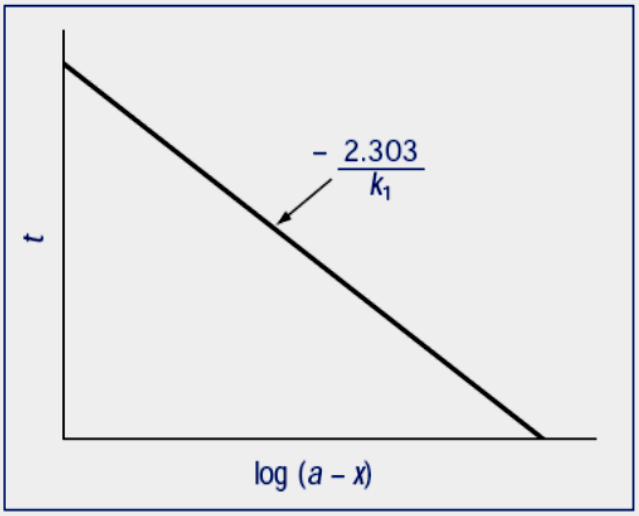
$$K_1 = (2.303/t) \log (a/a-x)$$

و بإعادة ترتيب المعادلة:

$$\mathbf{t = (2.303/ K_1) \log a - (2.303/ K_1) \log (a-x)}$$

هي معادلة خط مستقيم **ميله$(2.303/ K_1)$- و تكون واحدة K_1 زمن$^{-1}$**.

Figure 3.2 Plot of log amount of reactant remaining against time for a first-order reaction



فإذا أردنا حساب الزمن اللازم لتناقص تركيز مادة بنسبة (50%) لتفاعل رتبته من الدرجة الأولى يمكننا تطبيق العلاقة السابقة بعد تبديل t بـ $t_{0.5}$ و x بـ a/2:

$$t_{0.5}= (2.303/ K_1) \log a -(2.303/ K_1) \log (a-a/2)$$

$$t_{0.5}= (2.303/ K_1) \log 2= 0.693/K_1$$

يعتمد $t_{0.5}$ على ثابتة سرعة التفاعل (K_1)، وهو مستقل تماماً عن التركيز البدئي للمادة المتفاعلة.

فإذا كانت ثابتة سرعة تفاعل حلمهة الأسبيرين Aspirin($0.013\ h^{-1}$) فإن :

$$= 0.693/0.0133= 52.1 t_{0.5}$$

أي الزمن المستغرق لتخرب نصف الكمية الأسبيرينهو **(52.1) ساعة**.

مثال: يمثل الجدول التالي نتائج حلمهة هوماتروبين ضمن محلول M 0.226 HCl عند الدرجة 90°.

Percentage homatropine remaining	93.4	85.2	75.9	63.1	52.5	41.8
Time (h)	1.38	3.0	6.0	8.6	12	17

احسب كل من K و $t_{0.5}$.

الحل:

التفاعل من الدرجة الأولى و ذلك لأن العلاقة خطية بين لوغاريتم التركيز المتبقي و الزمن.

Log percentage remaining	1.97	1.93	1.88	1.80	1.72	1.62
Time(h)	1.38	3.0	6.0	8.6	12	17

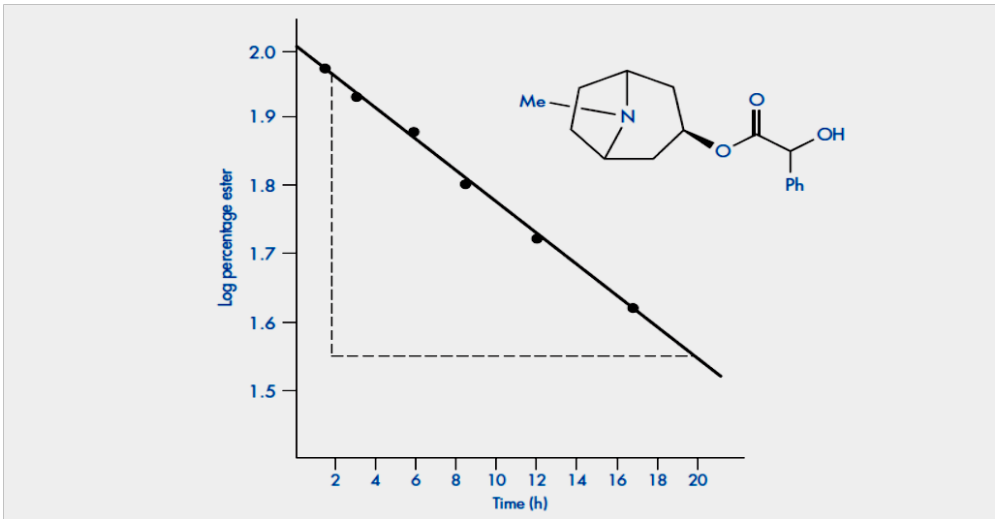


Figure 4.2 First-order plot for hydrolysis of homatropine in hydrochloric acid (0.226 mol dm^{-3}) at 90°C.
Data from M. H. Krasowska, S. Schytt Larsen and K. Ilver, *Dansk. Tidsskr. Farm.*, 42, 170 (1968) with permission.

$$-(K_1/2.303) = -(1.96 - 1.55)/(20 - 2) = -2.278 \times 10^{-2}\ h^{-1}$$

$$K_1 = 5.25 \times 10^{-2}\ h^{-1}$$

The half-life of the reaction is 13.2 h.

$$t_{0.5} = 0.693/k_1$$

$$t_{0.5} = 13.2€\ h$$

ملاحظة: في المثال السابق تم رسم **log (a-x)** بدلالة **t** و بالتالي فإن الميل سيساوي:

$-(K_1/2.303)$ بدلاً من $-(2.303/K_1)$

التفاعلات من الدرجة الأولى الكاذبة(pseudo-First order Reactions):

وهي تفاعلات يكون فيها الماء شريك تفاعل للمادة المراد دراسة تخربها، أي أن حركية التفاعل هي من المرتبة الأولى للمادة المدروسة، لكن هناك متفاعل أخر يدخل التفاعل هو الماء. فمثلا تفاعل الحلمهة (Hydrolysis) يفترض أن يكون من الدرجة الثانية،لأن سرعة التفاعل تعتمد على تركيز كل من المادة المتحلمهة والماء. وعلى اعتبار أن الماء يبقى تركيزه كبيراً فإن هذا التركيز يبقى ثابتاً خلال التفاعل. لذلك أطلق على حركية مثل هذه التفاعلات بالدرجة الأولى الكاذبة.

If there are two reactants and one is in large excess, thereaction may still follow first-order kinetics because the change in concentration of the excess reactant is negligible. This typeof reaction is a pseudo first-order reaction.

يشمل هذه النوع من التفاعلات العديد من تفاعلات تخرب بعض الأدوية الحساسة للماء في المحاليل مثل الأسبرين وبروكائين هيدروكلوريد، في حين تتعرض الأشكال الصيدلانية الصلبة ونصف الصلبة إلى تفاعلات تخريبية بشكل أعقد مما هو عليه الحال في تفاعلات الدرجة الأولى والأولى الكاذبة، مع ذلك يمكن تصنيفها على هذا الأساس.

التفاعلات من الدرجة الثانية (Second Order Reactions):

وفيها تتناسب سرعة التفاعل مع تركيز مادتين متفاعلين، وتعطى سرعة التفاعل بالعلاقة:

$$dx/dt = k_2(a-x)(b-x)$$

حيث a و b تمثل التراكيز البدئية للمواد المتفاعلة A وB . و بالتكامل:

$$k_2 = \frac{2.303}{t\,(a-b)} \log \frac{b\,(a-x)}{a\,(b-x)}$$

و بإعادة الترتيب :

$$t = \frac{2.303}{k_2\,(a-b)} = \log \frac{b}{a} + \frac{2.303}{k_2\,(a-b)} \log \frac{(a-x)}{(b-x)}$$

و برسم الزمن مقابل $\log [(a - x)/(b - x)]$ نحصل على خط مستقيم ميله **$2.303/k_2(a - b)$**.

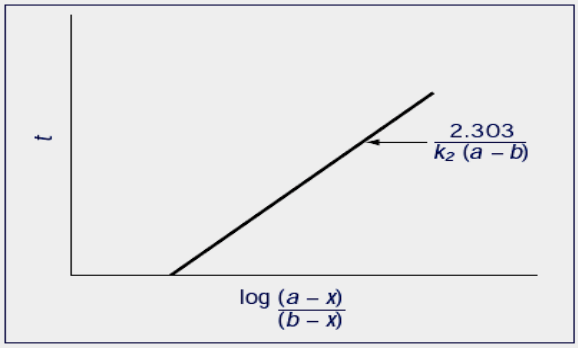


Figure 3.3 Plot of log (amount of reactant A remaining/amount of reactant B remaining) against time for a second-order reaction.

و تكون واحدة k_2هنا زمن$^{-1}$xتركيز$^{-1}$.

يعتمد هنا نصف العمر على التركيز البدئيللمواد المتفاعلة.

قليل ما تشاهد تفاعلات الدرجة الثانية في تخرب الأدوية، حيث إنها تفاعلات تخريبية محرضة بوجود مواد أخرى كالحلمهة الموسطة بالحموض أو الأسس. وتعتمد سرعة التفاعل فيها على كل من تركيزي أيونات المادة المتحلمهة وأيونات الشريك من أيونات الهيدروجين أو أيونات الهيدروكسيل كما هو الحال في حلمهة مركب كلوربوتول chlorbutol في محاليله الحاوية هيدروكسيد الصوديوم، حيث تعتمد سرعة التفاعل على تركيز أيونات chlorbutol وأيونات (-OH).

الحرائك المعقدة (complex kinetics):

وهي تفاعلات لأكثر من متفاعلين في الوقت نفسه بأكثر من طريق تخرب أو وفق خطوات تفاعل تسلسلية.

من الأمثلة على ذلك:

- التفاعلات العكوسة من نمط $A \rightleftharpoons B$ حيث A يعطي B وفق ثابت K_f (بالاتجاه المباشر) و B يعطي A وفق ثابت K_r (بالاتجاه العكوس).مثال : بعض التفاعلات العكوسة التي تشاهد مثلاً في تخرب مركب كلورثيازيد. و برسم العلاقة بين الزمن و $\log[(A_0-A_{eq})/A-A_{eq})]$ (حيث A_0 و A و A_{eq} تمثل التركيز البدئي و التركيز في اللحظة t و التركيز لحظة التوازن للمتفاعل A) نجد أن العلاقة خطية و الميل $2.303/(k_f+k_r)$. يمكن حساب كل من k_fو k_rبعد حساب K ثابت التوازن حيث $K= k_f/k_r$.

- تقدم التفاعل يكون مشمولاً بتفاعلات موازية لها أكثر من اتجاه، مثل التخرب بالأكسدة والتصاوغ معاً، الذي يتعرض له الفيتامين A. و هنا يمكن تقييم قيمK_A و K_B لكل طريق بتحديد ثابت سرعة التفاعل التجريبي K_{exp} و نسبة تراكيز النواتج وفق كل طريق /K_A =[A]/[B]= K_BR. و بعد ذلك يمكن كتابة:

$K_A= K_{exp}$ [R/R+1)] كما أن $K_B= K_A/R$.

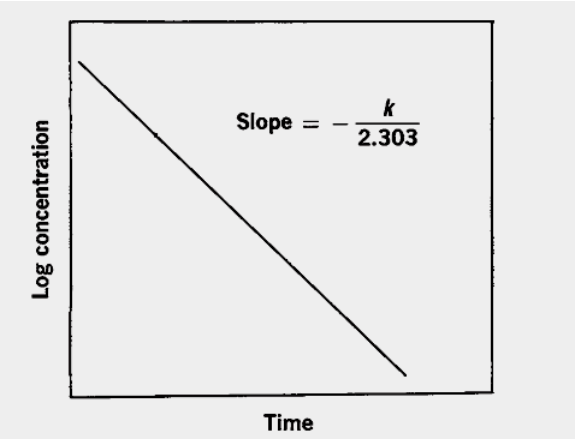
- التخربات التي تظهر على شكل مراحل وسيطية. تتحول المادة A إلى مركب وسيط B و الذي يتحول بدوره إلى مركب C و هنا يوجد ثابت تفاعل لكل خطوة و لا يوجد معادلة بسيطة للتعبير عن ذلك.

طريقة تحديد درجة التفاعل:Determination of Order

هناك عدة طرق لتحديد درجة التفاعل:

1-طريقة الاستبدالsubstitution method: في هذه الطريقة، يتم تعويض معطيات التخرّب أثناء الدراسة الحركيّة ضمن مختلف المعادلات. ويتم حساب K فإذا كانت قيمته ثابتة (بحدود مقبولة تجريبياً) لمعادلة تفاعل من درجة مافهو يتبع هذه الدرجة.

2- طريقة الرسم Graphic Method: هنا يتم رسم معطيات التركيز بدلالة الزّمن كما في الشكل التالي:



ومن ثم نلجأ للقواعد التالية:

في حال الحصول على خط مستقيم عندما نرسم التركيز بدلالة الزّمن يكون التفاعل من الدرجة صفر.

في حال الحصول على خط مستقيم عندما نرسم لوغاريتم (a-x) بدلالة t يكون التفاعل من الدرجة الأولى.

حال الحصول على خط مستقيم عندما نرسم لوغاريتم 1/(a-x) بدلالة t يكون التفاعل من الدرجة الثانية (عندما تكون التراكيز البدئية متساوية).

3- طريقة عمر النّصف Half-Life Method :

يتناسب عمر النصف طرداً مع التركيز البدئي في معادلات التفاعل من الدرجة صفر ويكون مستقلاً عن التركيز في معادلات التفاعل من الدرجة الأولى. وأمّا في معادلة التفاعل من الدرجة الثانية فيتناسب عمر النصف طرداً مع مقلوب التركيز البدئي في حال a=b.

وبشكل عام يتناسب عمر النصف $\mathbf{t_{0.5}}$لتفاعل ما عندما يكون تركيز كل المواد الداخلة في التفاعل متساوياً مع النسبة $\mathbf{1/a^{n-1}}$ حيث **n** هي مرتبة التفاعل.

4-هناك نموذج آخر يعتمد على المعادلة:

$$\log t_{0.5} = \log\left[\frac{2^{n-1}-1}{k(n-1)}\right] + (1-n)\log C_0$$

حيث يتم تحديد نصف العمر لسلسلة من التراكيز المختلفة للدواء C_0و يعبر n عن درجة التفاعل حيث يتم حسابه من الميل بعد رسم $\log t_{0.5}$ بدلالة $\log C_0$.

مثال:

تم تحديد حركية تخرب دواء ضمن محلول مائي باستخدام سلسلة من التراكيز المختلفة وفق الجدول التالي حيث تم حساب نصف عمر الدواء:

C_0 (mol dm^{-3})	4.625	1.698	0.724	0.288
$t_{0.5}$ (min)	87.17	240.1	563.0	1414.4

و المطلوب حساب درجة التفاعل و ثابت سرعة التفاعل.

الحل:

بعد رسم $\log t_{0.5}$ بدلالة $\log C_0$من القيم التالية:

$\log C_0$	0.665	0.230	–0.140	–0.540
$\log t_{0.5}$	1.94	2.38	2.75	3.15

نحصل على الرسم البياني التالي الذي يمكننا من حساب الميل:

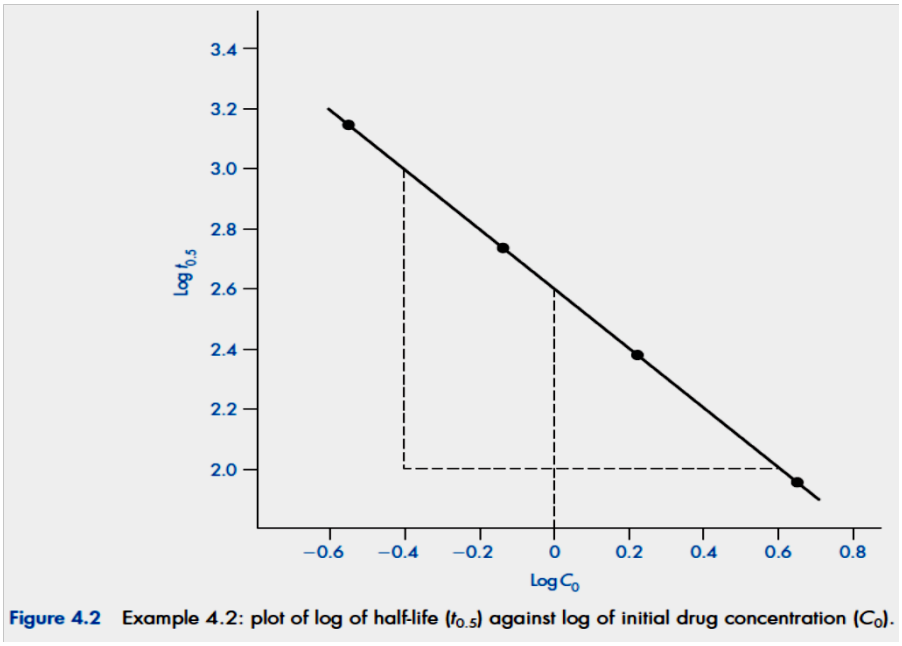


Figure 4.2 Example 4.2: plot of log of half-life ($t_{0.5}$) against log of initial drug concentration (C_0).

حيث 1.01- =1-n و بالتالي فإن 2.01 =n أي أن التفاعل من الدرجة الثانية.

من الشكل البياني فإنه عندما تكون $\log C_0$=0 فإن $\log t_{0.5}$ = 2.6 أي أن $\log[(2-1)/k]$ = 2.60 و بالتالي فإن :

$k = 2.51 \times 10^{-3} € (\text{mol dm}^{-3})^{-1} * \text{min}^{-1}$

العوامل المؤثرة على ثباتية الدواء ضمن الأشكال السائلة

درجة الحموضة:

تمتلك درجة الـ pH تأثيراً على تخرب المركبات التي تتحلمه بوسط مائي و يمكن تخفيف هذا الأثر باستخدام وقاءات. يجب الانتباه إلى أن سرعة التفاعل تتأثر بمكونات الوقاء بحد ذاته، فعلى سبيل المثال تزداد نسبة حلمهة الكودئين ضمن محلول موقي فوسفاتي بتركيز 0.05M و بدرجة حموضة 7 بمقدار 20 مرة فيما لو كان الوسط غير موقى وبنفس درجة الحموضة.

يعتبر تفاعل الأكسدة لبعض الأدوية مثل بريدنيزولون و مورفين ضمن المحلول المائي متعلقاً بدرجة الحموضة أيضاً بسبب تأثير pH على كمون الأكسدة/إرجاع لهذا الدواء . كما وتؤثّر درجة الحموضة على التخرب الضوئي للميدازولام وسيبروفلوكساسين حيث يكون الأخير أكثر حساسية للتخرّب الضوئي عند pH قلويّة خفيفة في حين تزداد ثباتيته ويكون بشكل ثنائي الشحنة عند pH بين 3 و 4.

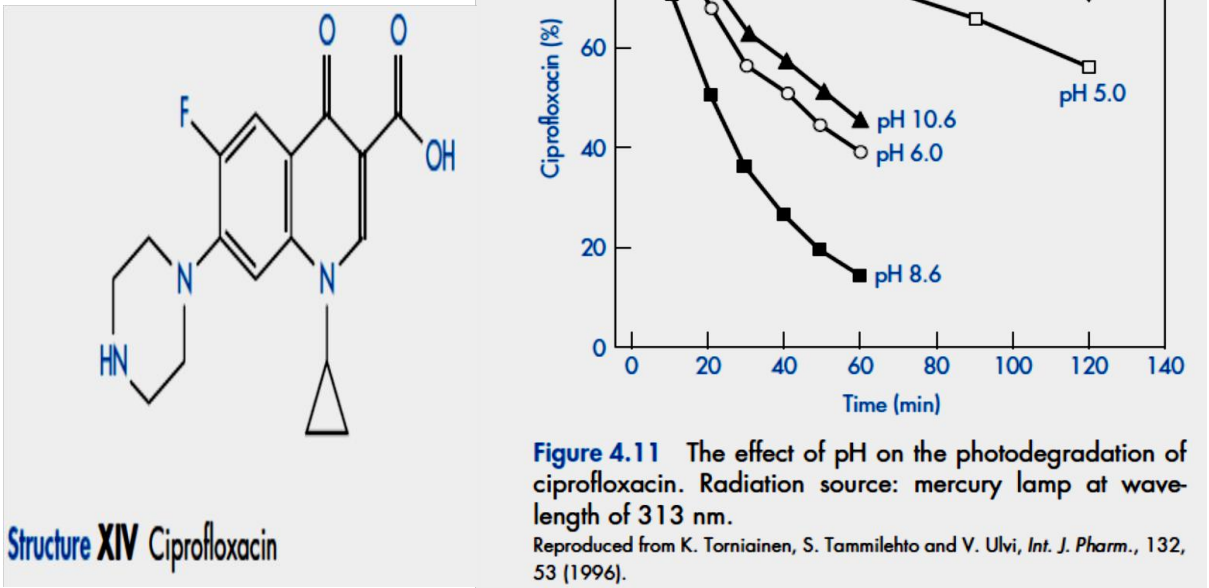
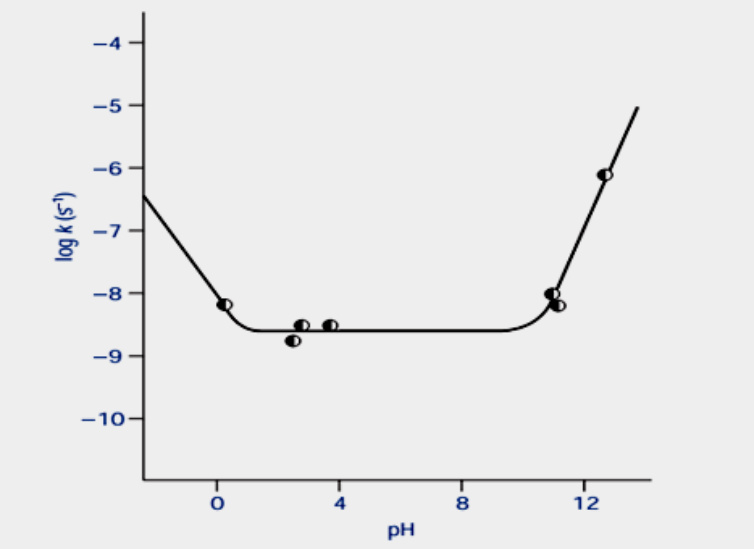


Figure 4.11 The effect of pH on the photodegradation of ciprofloxacin. Radiation source: mercury lamp at wavelength of 313 nm.
Reproduced from K. Torniainen, S. Tammilehto and V. Ulvi, *Int. J. Pharm.*, 132, 53 (1996).

يمكن أن نحدد درجة الحموضة الموافقة للثبات الأعظم بغض النظر عن مكونات الوقاء عن طريق حساب K لسلاسل من تراكيز مختلفة من الوقاء عند قيم pH مختلفة ومن ثم يتم حساب قيمة K الموافقة لتركيز 0 من الوقاء باستخدام تقنية extrapolation (تمديد الخط المستقيم وتقاطعه مع محور التراتيب).بعد ذلك نرسم قيم K الناتجة بدلالةpH فنحصل على مرتسم profile يمثل علاقة K بدرجة الحموضة عند عدم وجود وقاء.



درجة الحرارة :

في معظم التفاعلات الكيميائية عدا الفوتوكيميائية والإشعاعية يسبب ارتفاع درجة الحرارة زيادة في سرعة التفاعل.ففي تفاعلات الحلمهة تزداد سرعة التفاعل بمعدل ضعفين إلى ثلاثة أضعاف كلما ازدادت درجة الحرارة (10) درجات.

تعطي علاقة Arrhenius وصفاً لتاثير درجة الحرارة على ثابتة سرعة التفاعل :

$$\log k = \log A - \frac{E_a}{2.303RT}$$

K: ثابتة سرعة التفاعل في درجة حرارة ترموديناميكية.

T:درجة الحرارة المطلقة لدرجة معينة من التفاعل (محددة تجريبياً) و تقدر بالكالفن.

Ea:طاقة التنشيط التي يمتلكها جزيء تكفيه للبدء بالتفاعل مع شريك و تقدر بـ (جول/مول).

R:ثابتة الغازات العامة(8.314 جول/مول. كالفن).

تفيد علاقة Arrhenius كثيراً في التنبؤ بثبات مركب ما في درجة حرارة الغرفة عبر تطبيق درجات حرارة عالية وملاحظة سرعة التخرب (اختبارات الثبات المسرعة). حيث يمكن برسم لوغاريتم ثابت السرعة كتابع لمقلوب الحرارة الحصول على علاقة خطية بميل Ea/2.303R – . و إذا فرضنا أن درجة التفاعل لن تتغير بتغير درجة الحرارة فيمكن هنا قياس ثابت سرعة التفاعل بدرجة حرارة عالية حيث يحدث التفاعل بسرعة نسبياً و من تمديد الخط البياني و تقدير ثابت السرعة بدرجة حرارة الغرفة حيث يحدث التفاعل ببطء. و هذه من الطرق المستخدمة لتسريع قياسات الثباتية أثناء مرحلة تطوير الصيغة.

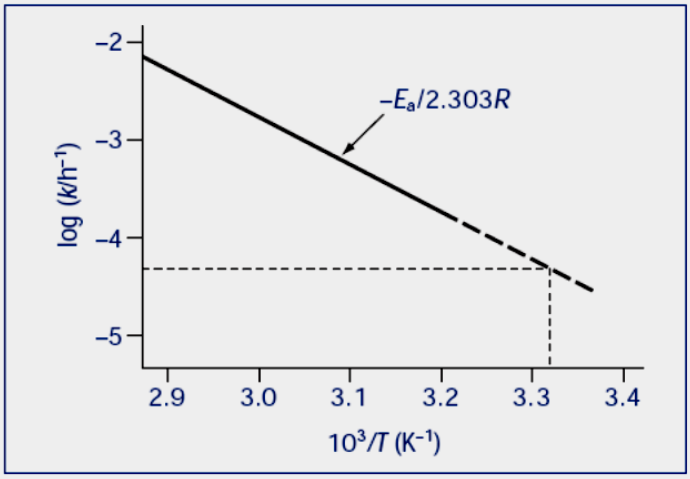


Figure 3.5 A typical Arrhenius plot showing the determination of a rate constant at room temperature by extrapolation of data at high temperatures.

أما طاقة التنشيط فتحسب من خلال الميل.

مثال:

تم تحديد القيم التالية لثوابت وساطة حمضية acid-catalytic constants K_{H+} لدواء مضاد للالتهاب:

Temp (°C)	95	90	85	75	65
$10^3 k_{H^+}$ (mol dm^{-3})$^{-1}$ s^{-1})	8.15	4.85	2.76	1.02	0.29

المطلوب حساب ثابت السرعة في الدرجة 25 و طاقة التنشيط.

عند الدرجة 25 تكون قيمة T 298 K و بالتالي 1/T مساوية لـ 0.003356K^{-1}.

وبالتالي فإن log$k$ يساوي 5.85- أي أن K=1.41*$10^{-6}$$M^{-1}$*$S^{-1}$.

الميل يساوي 5944- و بالتالي Ea= 113Kjoul/mol.

كما و تتأثر الثباتية بكل من القوة الشاردية للمحلول و تأثير المذيب و الأوكسجين (الحفظ بوجود النتروجين) و الضوء (استخدام الزجاج العاتم).

التنبؤ بالعمر على الرف من معطيات حركية التفاعل:

تسمح علاقة Arrhenius بالتنبؤ عن عمر دواء ما على الرف فيما لو عرفت ثابتة سرعة التفاعل (K_t) بدرجة حرارة معينة وأمكن معرفة طاقة التنشيط (Ea).

يعتمد المبدأ على تسريع التخرب برفع درجة الحرارة وفق الخطوات التالية:

1 - تحديد درجة التفاعل برسم معطيات الثباتية عند عدة درجات حرارة حسب المعادلات التي تربط التخرب بالزمن عند كل درجة تفاعل حتى الحصول على علاقة خطية.

2 - يتم حساب ثابت سرعة التفاعل k عند كل درجة حرارة من خلال الميل و من ثم يتم رسم لوغاريتم K مقابل مقلوب الحرارة حسب علاقة أرينوس.

$$\log k = \log A - Ea/2.303RT$$

3 - يتم حساب قيمة k عند درجة الحرارة المطلوبة من الرسم البياني.

4 - إذا كان المطلوب فقط تقريب لقيمة k عند درجة الحرارة T1 فهنا يمكن التقدير من القياسات عند درجة أعلى T2 باستخدام:

$$\log\left[\frac{k_2}{k_1}\right] = \frac{E_a\,(T_2 - T_1)}{2.303 R\,T_2\,T_1}$$

حيث K_1 و K_2 يقابل ثابت السرعة عند درجة الحرارة T_1 و T_2. و هنا يمكن اعتبار أن:

$Ea = 75\ kJ\ mol^{-1}$.

5 - يمكن الآن حساب العمر على الرف بعد معرفة قيمة K بالاعتماد على درجة مقبولة من التخرب.

فعلى سبيل المثال من أجل التخرب الذي يتبع لحركية من الدرجة الأولى فإن الوقت اللازم لتخرب 10% من الفعالية يعطى بالعلاقة $t_{90} = 0.105/k_1$.

مثال:

إن ثابت سرعة حلمهة السلفاسيتاميد في الدرجة 120 هو $9 \times 10^{-6}\ s^{-1}$ و تبلغى طاقة التنشيط $94\ kJ\ mol^{-1}$فإذا علمت أن التفاعل من الدرجة الاولى فاحسب ثابت السرعة في الدرجة 25.

الحل:

نطبق المعادلة :

$$\log\left[\frac{k_2}{k_1}\right] = \frac{E_a\,(T_2 - T_1)}{2.303 R\,T_2\,T_1}$$

ينتج ما يلي:

$$\log\left[\frac{k_{120}}{k_{25}}\right] = \frac{94 \times 10^3 \times (393 - 298)}{2.303 \times 8.314 \times (393 \times 298)} = 3.98$$

و بإزالة اللوغاريتم ينتج:

$$k120/k25 = 9.55 \times 10^3$$

و بالتالي:

$$k25 = 9 \times 10^{-6}/9.55 \times 10^{3} = 9.4 \times 10^{-10}\ s^{-1}.$$

هناك طريقة أخرى تعتمد على رسم لوغاريتم عمر النصف كتابع لمقلوب درجة الحرارة المطلقة:

من المعادلة:

$$t_{0.5} = 0.693/k.$$

وبالتالي:

$$\log k = \log 0.693 - \log t_{0.5}$$

وبالاستبدال ضمن علاقة أرينوس:

$$\log k = \log A - Ea/2.303RT$$

ينتج:

$$\log t_{0.5} = \log 0.693 - \log A + (E_a/2.303RT)$$

تعطى المعادلة التي تدل على فقدان 10 % من الفعالية (أي بقاء 90 % من التركيز) لتخرّب من الدرجة الأولى وفق ما يلي:

$$\boldsymbol{x = 0.1a}$$

$$\boldsymbol{K_1 = (2.303/t) \log (a/a-x)}$$

$$t_{0.9} = \frac{0.105}{k_1}$$

تعبر $t_{0.9}$عن عمر الرف بشكل عام إلا أنه يوجد نسب اخرى من التخرب موافقة لتغير في اللون او ظهور تأثيرات جانبية.

مثال : حساب العمر على الرف

يبلغ التركيز البدئي لمادة فعالة ضمن محلول مائي قيمة قدرها 5.0×10^{-3} g cm^{-3} . و قد أصبح التركيز بعد 20 شهراً 4.2×10^{-3} g cm^{-3} . إن الدواء السابق يفقد فعاليته بعد أن يصل لتركيز 70 % من تركيزه الأصلي. فإذا علمت أن التخرب يتبع تفاعل من الدرجة الاولى فاحسب تاريخ انتهاء الصلاحية.

الجواب:

Substituting into the first-order equation:

$$k_1 = \frac{2.303}{t} \log \frac{a}{a-x}$$

$$k = (2.303/20)\log[(5 \times 10^{-3})/(4.2 \times 10^{-3})]$$
$$k = 8.719 \times 10^{-3}\ \text{month}^{-1}$$

70% of the initial concentration = 3.5×10^{-3} g cm^{-3}

$$t = (2.303/8.719 \times 10^{-3}) \times \log[(5 \times 10^{-3})/(3.5 \times 10^{-3})]$$
$$t = 40.9 \text{ months}$$

أي ان تاريخ الصلاحية حوالي 41 شهر بعد بدء التحضير.

اختبارات ثبات الدواء

Drug stability Tests

هناك أهداف مختلفة لاختبارات الثبات يجب تحديدها قبل البدء في هذه التجارب وذلك لأن نموذج الدراسة سيختلف تبعاً للهدف:

أ) اختيار صيغة صيدلانية Formula مناسبة للتصنيع من بين مجموعة صيغ مقترحة، أثناء تطوير المستحضر إضافة إلى اقتراح العبوة أو جملة الحاوية مع الغالقة container/closure system وهنا تفيد اختبارات الإجهاد Stress tests.

ب) تعيين العمر على الرف shelf-life من خلال الاختبارات المسرعة Accelerated Tests مع تحديد الشروط التخزينية المناسبة.

ت) تأكيد العمر على الرف المقترح من خلال الاختبارات طويلة الأمد long-term أو مايعرف باختبارات الثبات الواقعية أو الزمن الحقيقي real – time التي يجب أن تضمن في ملف تسجيل المستحضر Registration Dossier لدى سلطات تنظيم شؤون الدواءكما أنها مفيدة في مراقبة وضمان جودة المستحضر ما بعد التسويق.

ث) التحقق من عدم حصول تغيرات في الصيغة الصيدلانية المسوقة أو دراسة إمكانية تأثر الثبات بعمليات التصنيع .

الاختبارات في مرحلة التطوير stability Testing in the development phase

تجري خلالها اختبارات اجهاد (Stress tests) على مجموعة من الصيغ الصيدلانية لاقتراح الصيغة الأكثر ملائمة للتصنيع من منطلق الثبات. تلاحظ تأثيرات الشروط الأجهادية stress conditions على الخصائص الكيميائية والفيزيائية والميكروبيولوجية للصيغة الصيدلانية. من الشروط الأجهادية المطبقة: الحرارة المرتفعة، الضوء، الأكسجين بشكل مجتمع أو منفرد.

عند الوصول إلى الصيغة المناسبة ،وطريقة تصنيعها المقترحة، يقوم قسم البحث والتطوير بمتابعة اختبارات الثبات المسرعة (Accelerated tests) التي تؤدي بنهايتها إلى الوصول لتنبؤ العمر على الرف shelf-life. تبدأ مع هذه المرحلة أيضا دراسات الثبات الواقعية أو الزمن الحقيقي real – time أو طويلة الأمد long-term لتأكيد نتائج الاختبارات المسرعة.

الاختبارات اللازمة لملف التسجيل tests for the Registration Dossier

تطلب سلطات تنظيم شؤون الدواء عادة من الشركات الدوائية توفير معلومات كافية حول ثبات المستحضرات المطلوب تسويقها، مدعومة بنتائج الاختبارات التي تجريها هذه الشركات. تشمل هذه النتائج نتائج الاختبارات المسرعة وطويلة الأمد أو الزمن الواقعي. وعندما توافق سلطات تنظيم شؤون الدواء على العمر على الرف المقترح من قبل الشركة

لمستحضر ما، فإن الشركة تتعهد على أن تجري جميع اختبارات الثبات المتبقية وأن تعلم بها سلطات تنظيم شؤون الدواء الوطنية .

الاختبارات في مرحلة ما بعد التسجيل tests in the post-Registration period

يجب على الشركة الصانعة أن تقوم بدراسة ثبات حقيقية متابعة on-going Real Time Stability Studies، أو دراسات ثبات ما بعد التسويق post-Marketing Stability Studies

لتوفير جميع الدلائل على تاريخ انتهاء الفعالية أو الصلاحية Expiry Date والشروط التخزينية الموسومين على عبوة المستحضر.كما أن سلطات تنظيم شؤون الدواء تقوم بإجراء اختبارات لتأكيد جودة ومأمونية المستحضر المطروح في السوق، من خلال ما يعرف بالتفتيش المتابع Follow-up inspection.

وأخيرا فلا بد من إجراء دراسات ثبات إضافية فيما لو قامت الشركة الصانعة بتغيير ما في الصيغة الصيدلانية أو في عملية التصنيع أو في العبوة أو طريقة التحضير ،على أن ترسل النتائج إلى سلطات تنظيم شؤون الدواء تباعا .

اختبارت الإجهاد stress Testing

أ - **اختبارات الحرارة المرتفعة :** وهي نوعين

- المتسايرة حراريا Isothermal وتختار فيها 4 درجات حرارة على الأقل (40، 50، 60، 70م) ، ثم تطبق علاقة Arrhenius .
- غير المتسايرة حراريا Non-Isothermal وتصمم فيها التجارب بدرجات حرارة مختلفة متدرجة ، مع تجربة وحيدة غالبا ترفع فيها درجة الحرارة وفقا لبرنامج مصمم مسبقا .

تفيد اختبارات الحرارة المرتفعة في حالات اختبار محاليل المواد الدوائية، وفي اختبارات ما قبل صياغة المستحضرات.

ب - **اختبارات الشدة الضوئية**

ويستخدم فيها ضوء مشابه لضوء الشمس، وتعتمد فيها العلاقة بين الشدة الضوئية وسرعة التفاعل التخريبي على صيغة Formula المستحضر وعلى مواد تعبئته وتغليفه ومدى وصول الضوء إليه خلال فترة التخزين ، لذلك فإن التنبؤ بثبات مستحضر تجاه الضوء هو صعب نسبياً من طريق تطبيق الاختبارات المسرعة، وفي الواقع ليس هناك من أهمية كبيرة لاختبارات الشدة الضوئية على المستحضر النهائي طالما أجريت تعبئته بعبوات تحميه من الضوء، لكن أهميتها تأتي ضمن سياق الدراسات ما قبل الصياغة وفي المراحل الباكرة من تطوير المستحضرات.

ج- اختبارات الأكسدة

وتجرى بتطبيق ضغط مرتفع من الأكسجين، حيث تتناسب نسبة الشدة المطبقة مع ضغط الأكسجين المباشر. اختبارات الأكسدة مهمة وخاصة في المراحل الباكرة لتطوير الأدوية وأثناء الصياغة. تخفف بعض أنواع العبوات وبعض مواد التغليف وإضافة مضادات الأكسدة Antioxdants كثيراً من تأثير هذا العامل.

د- اختبارات الرطوبة المرتفعة

هدفها أيضا اختيار مواد التعبئة والتغليف المناسب للمستحضرات الصلبة بشكل خاص والحساسة أيضاً للرطوبة. كما أن لها أهمية خاصة في التنبؤ عن العمر على الرف في حال وجدت علاقة واضحة بين درجة التخرب والرطوبة.

اختبارات مسرعة Accelerated Tests

بعد اقتراح الصيغة المناسبة أو الأكثر ملائمة من خلال اختبارات الإجهاد تبدأ الاختبارات المسرعة بدرجة حرارة مرتفعة نسبياً، مع إضافة عامل الرطوبة النسبية Relative Humidity وأحيانا الضوء.

تجرى هذه الاختبارات بحسب برنامج زمني لا يتجاوز عادة ستة أشهر، حيث توضع عينات الاختبار ضمن حاضنات Incubators مخصصة لهذا الشأن ومبرمجة لعاملي الحرارة والرطوبة النسبية بشكل خاص، ثم يجرى اختبار ثباتها دورياً عن طريق سحب عينة وتعيين كمية المادة الدوائية المتبقية ونواتج التخرب.

تختار درجة الحرارة 40 م ورطوبة نسبية 75% لمعظم الأدوية المعروف ثباتها، ويمكن اختيار شروط إضافية أشد أو أضعف قليلا تبعا للمعلومات المتوافرة عن ثبات المادة الدوائية أو المستحضر. تعد نتائج هذه الاختبارات أساساً للبدء بإجراءات تسجيل المستحضر لدى سلطات تنظيم شؤون الدواء. إضافة إلى ماسبق يمكن القيام بالعديد من الاختبارات المسرعة ذات الأهداف الخاصة نذكر منها:

أ - الاختبارات الفيزيائية المسرعة (The Accelerated Physical Tests)

وتشمل المستحضر الصيدلاني نفسه دون الدخول في ماهية المواد الدوائية. لا يمكن وضع قواعد عامة لإجراء مثل هذه الاختبارات نظرا للاختلافات الفيزيائية بين مستحضر وأخر، إلا أنه هناك بعض الاختبارات المصممة من قبل باحثين مختلفين، وتتناول تطبيق شدات مختلفة على المستحضر لتخيل عمليات النقل والتوزيع والتخزين والاستخدام المحتمل أن يواجهها المستحضر أثناء كل ذلك. مع ذلك فلو حدث تغير فيزيائي ما بتأثير عامل شدة محدد فلا يمكن التنبؤ بعدم ثبات الشكل الصيدلاني أثناء التخزين الاعتيادي، مع العلم أن إنشاء علاقات ارتباط بين ذلك هو أمر صعب للغاية.

يجري تقويم التأثيرات من خلال تغير في بعض الخصائص مثل اللون أو الطعم أو الرائحة أو الصفاء Clarity أو درجة التندف Flocculation أو قابلية النمو المكروبيولوجي [اختبار التحدي (challenge Test)] ، لكن المعتمد في تغير هذه الخصائص هو التغير الكمي الملموس وليس الكيفي، مثل حجم الراسب في المستعلق أو درجة الذوبان أو التفتت في الأقراص أو حجم الكرية المستحلبة في المستحلبات....إلخ.

فيما يلي بعض الاختبارات التي يمكن إجراؤها على بعض الأشكال الصيدلانية:

- **المستحلبات (Emulsions)**

يمكن تقويم ثبات المستحلب الفيزيائي من خلال مجموعة من الاختبارات التي تشمل حجم الكرية المستحلبة، اللزوجة، خاصية العزل الكهربائي، حجم التبعثر، استمرارية الطور. يمكن مثلا استخدام درجة حرارة مرتفعة (بين 45 و 75م) لتسريع فصل المستحلب وإنقاص لزوجته. إلا أن انفصال المستحلب بدرجة حرارة عالية لا يعني عدم بقائه ثابتا بدرجة

حرارة الغرفة إنما يجري الاختبار لفترة صغيرة خوفا من أن يتعرض هذا المستحضر لمثل هذه الشدة فجأة (أثناء النقل أو التخزين أو الاستعمال).

يمكن أيضا استخدام اختبار الأرجحة Swing Test، وهو تغيير أو تدوير لدرجة الحرارة بين المرتفعة والمنخفضة [دورة تجميد- تذويب (cycle Freeze-thaw)]. كما يمكن استخدام التثفيل لتسريع التقشد creaming في المستحلب، إلا أن تفسير النتائج عند كل حالة يتطلب حذرا شديدا.

- **المستعلقات** (suspensions)

يمكن تقويم ثبات المستعلق الفيزيائي من خلال مجموعة من الطرائق وتشمل: نسبة الترسب، النسبة بين حجم الراسب النهائي والحجم الكلي للمستعلق، إعادة التبعثر، التدفق، توزع الجزيئات المبعثرة... يمكن استخدام التثقيل لتسريع الترسب .

- **الأقراص** Tablets

يقاس فيها انعكاس الضوء (الملبسات) ، اللون ، امتصاص الرطوبة ، الهشاشة ، التفتت ، الذوبان ، القساوة ، قوة السحق ...

ب - الاختبارات الميكروبيولوجية المسرعة Accelerated Microbiological Tests

يجري فيها ما يعرف باختبار التحدي challenge Test بأحوال مشابهة لتلك التي يتوقع أن يواجهها المستحضر خلال تخزينها أو استخدامه . لتحديد فعالية المواد الحافظة تطبق درجات حرارة مرتفعة وبسرعة تؤدي مثلا لتشكل فلم Film مائي في الكريمات ، ويتوقع عدم احتوائه على مادة حافظة ، وبالتالي احتمال نمو ميكروبي سريع. كما تطبق تخيلات مختلفة لاستخدام المستحضر من قبل المريض وتحديد كفاية المادة الحافظة لمثل هذه الأحوال .

اختبارات طويلة الأمد أو اختبارات الثبات الواقعية (الزمن الحقيقي) (Long-Term or Real-Time Tests)

وتجرى تحت تأثير شروط مشابهة لتلك المتوقع أن يواجهها المستحضر خلال تسويقه وتخزينه . هدف هذه الاختبارات تأكيد نتائج الاختبارات المسرعة بشروط طبيعية . تجرى أيضا باستخدام حاضنات خاصة مضبوطة درجة الحرارة والرطوبة النسبية (والضوء في بعض الحالات) . تستخدم عادة مجموعة من الشروط المناخية المتوقع أن يسوق ويخزن فيها المستحضر ولفترات مختلفة تطول حتى تاريخ انتهاء الصلاحية (Expiry Date) المقترح .

قسم العالم مناخيا إلى أربع مناطق وفقاً للحرارة والرطوبة النسبية والجدول التالي يوضح ذلك :

الرقم	المنطقة	الرطوبة النسبية	درجة الحرارة
I	معتدل Temperate	%45	21
II	مداري أو شبه استوائي Subtropical (مع احتمال رطوبة مرتفعة)	%60	25
III	حار / جاف (Hot /Dry)	%35	30

IV	حار / رطب (Hot /Humid)	%70	30

توضع العينات في الحاضنات التي تضبط فيها درجة الحرارة والرطوبة النسبية بحسب المنطقة التي سيسوق ويباع فيها الدواء. ثم يختبر ثباتها دورياً . يتطلب تسجيل مستحضر صيدلاني إجراء هذه التجارب وتقديم نتائج ما بعد سنة على الأقل من هذه الاختبارات .

دراسات ثبات ميدانية (Stability Field Studies)

ترسل المستحضرات كاملة التعبئة والصندقة بوسائل نقل مختلفة (شاحنة ، طائرة ، باخرة) إلى المواقع التي يفترض أن يسوق فيها المستحضر، كما تخزن في المستودعات وترسل إلى الصيدليات . تعاد بعدها إلى الشركة المصنعة ليعاد اختبارها من جديد ويقوم ثباتها . على الشركة الصانعة إضافة المعلومات الواردة من هذه الاختبارات إلى ملف التسجيل . تعد هذه الاختبارات جزء من الاختبارات طويلة الأمد ،كما يمكن أيضا إضافة عامل استخدام المستحضر من قبل المريض وملاحظة تأثر المستحضر بعمليات التخزين المنزلية والاستخدام المتكرر للمستحضر . يمكن أن تعاد العديد من الاختبارات في حال قيام الشركة بتغييرات مهمة في طريقة التصنيع أو العبوات أو بيع الدواء لمناطق ذات مناخات لم تختبر مسبقا ، أو في حال تغيرت طريقة التحليل أو المقايسة .

كما أنه وفي كل مرحلة من المراحل السابقة لا بد من إجراء اختبارات السمية خوفا من تشكل منتوجات تخرب لها تأثيرات سمية .

وفي نهاية الاختبارات لابد أن يحافظ المستحضر على الحدود المقبولة من المادة الفعالة عند آخر يوم من عمره على الرف (تاريخ انتهاء صلاحية المستحضر) وتحدد غالبا بنسبة (10%) .تختار طرائق قياس التغيرات الفيزيائية والكيمائية و المكروبيولوجية بعناية فائقة حيث يجب أن تتمتع بمضبوطية وحساسية مناسبتين . وفي حال اختبار الثبات الكيميائي فلا بد أن تكون طرائق التحليل ذات مدلولات ثبات (stability-Indicating Analytical Methods) القادرة على مقايسة المادة الفعالة ، وتحديد آثار زهيدة من منتوجات التخريب ، أو قياس تناقص قليل جدا في محتوى المادة الفعالة . يقدم الاستشراب السائل رفيع الإنجاز (HPLC) الطريقة المثلى في اختبارات الثبات الكيميائي .

أما تواتر الاختبارات (Frequency Of Testing) فيكون على النحو التالي :

المسرعة : اختبار كل شهر مع اختبار الزمن (0) [بدء الاختبارات] .

الواقعية (طويلة الأمد) : اختبار كل ستة أشهر في العام الأول مع اختبار الزمن (0) ثم اختبار كل سنة

المتابعة (ما بعد التسويق) : كل سنة.

يفضل في بعض الحالات إضافة كميات صغيرة من بعض المواد الفعالة إلى المستحضر والمتوقع أن تتلاشى نسبة أكبر من (10%) مثل مستحضرات الفيتامينات السائلة والمضادات الحيوية. تختلف الكمية المضافة من المادة الدوائية باختلاف مدة استخدام المستحضر، علما أن الصناعة الدوائية تسعى دوما للوصول إلى مدة ثبات تزيد على (3) سنوات، ويتعلق مقدار الكمية

الإضافية بنوع الشكل الصيدلاني (سائل، صلب ...) وبحجم الجرعة الدوائية (صغيرة أو كبيرة) ، وبحالة وصفات المادة الدوائية (صرفة أو مشاركة مع مواد دوائية أخرى).

أما العلاقة بين دراسات الثبات وواقع التسويق (Marketing) فهي مبنية على التكامل ، حيث أن المستحضرات الدوائية تتعرض لتخزين مختلف بين مكان وآخر (مستودع ، صيدلية ،....) ولفترات متباينة وبشروط مختلفة من درجات الحرارة والرطوبة. من الضروري الأخذ بالاعتبار أحوال التخزين في كل منطقة يباع لها الدواء والخلفية العلمية لجمهور الصيادلة والمتعاملين مع الدواء بجميع شرائحهم وكذلك ثقافة الجمهور مستهلك الدواء . يجب أن توضح شروط التخزين الملائمة بشكل بارز على عبوة الدواء وكذلك تعريف جميع العاملين بالشروط المثلى للتسويق والبيع . وقد اتجه الباحثون لإجبار مستودعات المشافي والصيدليات والمستودعات على توفير تخزين ذي تكييف هوائي ، مع عناية بمراقبة درجة الحرارة والرطوبة ، ومع مراعاة أن بعض الأدوية تتطلب أحيانا درجات حرارة ورطوبة خاصة.

حددت بعض المراجع درجة الحرارة المثلى للتخزين بين (15 و 16 م) والرطوبة النسبية ب (50 %) فما دون ، مع العلم أن المكان الجاف ذا الرطوبة النسبية (50 %) فما دون يكون تحقيقه ممكنا من طريق السيطرة على درجة الحرارة . أما ضبط درجة الحرارة بعملية التسخين (Heating) فإنها قد تؤدي إلى رطوبة نسبية أعلى تبعا للشروط المحيطة .

تعد محاكاة شروط التسويق و التخزين والاستعمال هدفا دائما لمصنعي الأدوية ، وقد قدم التكييف الهوائي إمكانيات واسعة للوصول إلى تسويق وتخزين ملائمين .

وبعد تقويم ثبات الدواء وانتهاء الاختبارات تسجل بوضوح إحدى التعليمات التالية على عبوته :

- خزن بشروط تخزينية عادية Store Under Normal Storage Conditions والمقصود فيها درجة حرارة الغرفة .
- خزن بين درجتي الحرارة (2 و 8 م) أي في البراد وليس في الثلاجة .

(Between 2 and 8C Refrigeration , no Freezing Store)

- (8 م ، في البراد) (Store Below 8 C , Refrigeration)
- خزن بين درجتي حرارة (5- و 20- م ، في الثلاجة) (Store Below -5 and -20 C , in Freezing) .
- خزن بدرجة حرارة أقل من (18- م ، تجميد عميق) (Store Below -18 C, in Deep Freezer) .

كما يؤخذ بالاعتبار العبارات التالية وخاصة في مستودعات التخزين :

- التخزين في أماكن جافة ، مهواة جيدا (Storage in Dry , well Ventilated Premises)
  - بدرجة حرارة بين (15 و 20) مئوية .
  - لا تتجاوز 30) درجة مئوية .
  - أحم من الضوء Protect from light .
  - خزن في مكان جاف (Store in Dry place) .

أيضاً: يعطي دستور الادوية البريطاني 2009 المصطلحات التالية للتعبير عن درجات الحرارة بهدف حفظ الأدوية وذلك عند عدم ذكر أرقام:

في المجمدة in a deep-freeze: تحت -15سْ.

في البراد in a refrigerator: من 2 سْ إلى 8 سْ .

بارد cold or cool: من 8 سْ إلى 15 سْ.

درجة حرارة الغرفة room temperature: من 15 سْ إلى 25 سْ.

انتهى القسم الأول

المرجع: دستور الأدوية الأمريكي

دستور الأدوية البريطاني

كتاب المراقبة الدوائية أ.د. محمد عامر ماردیني ، منشورات جامعة دمشق

Encyclopedia of Pharmaceutical technology

Ansel's.Pharmaceutical.Dosage.Forms.and.Drug.Delivery.Systems.9th.Ed

Physicochemical Principles of Pharmacy, 4th Edition