القسم الثاني

تعاريف و مبادئ أساسية ومقدمة لقواعد التصنيع الجيد

WHO Good Manufacturing Practices (GMP):
Main principles for pharmaceutical products

الجودة Quality:

كثيراً ما عرفت الجودة بتعاريف غير دقيقة لا تعبر عن مضمونها الحقيقي مثل : إرضاء حاجات المستهلك أو ملاءمة الغرض. أما أفضل التعاريف فيعود لـ Crosby مؤلف كتاب Quality is Free والذي عبر عن الجودة بأنها: " التوافق مع المتطبات".

ونذكر فيما يلي بعض التعاريف الخاصة بالنوعية وفق مراجع مختلفة:

- Fitness for purpose or use (Juran, 74)
- Conformance to requirements (Crosby, 79)
- Meeting the requirements (Oakland, 89)
- Totality of features and characteristics of a product or service that bear on its ability to satisfy or implied needs (ISO 8402, 86187)
- The essential nature of a thing and the totality of its attributes and properties which bear upon its fitness for its intended purpose. (Orange guide 77, sharp 83)

ولكن ما هي المتطلبات في حالة جودة الأدوية ؟ الجودة في عالم الدواء هي كل العوامل التي تسهم بشكل مباشر أو غير مباشر في نجاعة الدواء(efficacy) ومأمونيته (safety). وهي عوامل يتم تحديدها منذ بدايات تطوير الدواء مروراً بتصنيعه وتخزينه و انتهاءً باستخدامه من قبل المريض.

فالجودة لا تعني الأفضل بالمطلق و إنما بالنسبة إلى الشروط التي يرضى عنها المستهلك و التي هي في حال الدواء: معالجة المرض و مأمونية الدواء و ثباته وأيضاً السعر المعقول و تقبل الدواء و بناءً عليه فلا يمكن المبالغة بالجودة متى وصل الدواء لأداء وظيفته المطلوبة.

مراقبة الجودة QC:

هي نظام مصمم لمجموعة من الفعاليات والتي نتأكد من خلالها أن الجودة ملائمة في المنتج المصمم.وهذا التعريف يعني وجود مجموعة من الأعمال منظمة ومتسلسلة ترافق إنتاج الدواء وتعتمد على سلسلة من الاعتيان sampling procedures

د. يوسف الأحمد جامعة البعث

للمواد والمنتوجات الممثلة إحصائياً وإجراء الاختبارات المناسبة appropriate tests التي تهدف إلى التأكد من مطابقة الجودة في كل مرحلة وبالتالي منع أو إصلاح أو تلافي أي خطأ قد يؤثر في جودة المستحضر النهائي.

بمعنى آخر QC هي عمل منظم داخل المصنع يبدأ مع تطوير المستحضر مروراً بإنتاجه وتخزينه ونقله وحتى وصوله الى يد المستهلك. ويجري التأكد من خلال هذا العمل المنظم (الاعتيان و الاختبارات و مهمات محددة سنراها لاحقاً) أن الجودة محققة ومطابقة في كل مرحلة لمعايير الجودة المطلوبة required quality standard وأن المستحضر يتمتع بما يلي:

1 - حاوٍ على مقدار المادة الفعالة الموسوم على العبوة والمحدد من قبل الشركة.
2 - خالٍ من الشوائب والملوثات وبالتالي مأمون.
3 - ثابت فيزيائياً وكيميائياً خلال فترة الصلاحية الموسومة على العبوة.

أضف إلى ذلك تطوير إجراءات رقابية و طرائق و اختبارات سعياً إلى جودة أفضل.

يجب أن يكون هناك بنية تحتية للجودة و إجراءات لضمان الجودة أي يفترض أن يكون هناك بالأساس مستحضر جيد قبل أن تجري مراقبة جودته أما اذا كان هناك خلل بالأساس في جودة المستحضر فلا يستطيع قسم مراقبة الجودة مهما كان مؤهلاً أن يجعل منه مستحضراً جيداً.

بمعنى آخر إن مراقبة الجودة هي اختبارات لواقع الحال، فالمادة أو المنتج يجب أن يكون بالأساس جيداً قبل أن يختبر، والاختبار سيؤكد ذلك. و هذا يعني أنه لا يمكن الحكم على جودة المنتج بالتحليل والاختبار فقط كما يقول Bryant:

(you can not analyse quality in the product, quality should be built into it)

كما و يجب انتظار النتيجة الصحيحة من الاختبار و المنتج الجيد يبقى جيد و لو لم نتمكن من اختبار جودته.

لقد أصبحت مراقبة الجودة إدارة مستقلة خاصة في الصناعة الدوائية بحسب GMP والتي توجه عملية الإنتاج عبر إجراء الفحوص و الاختبارات.

د. يوسف الأحمد جامعة البعث

قواعد التصنيع الجيد

WHO GOOD MANUFACTURING PRACTICES (GMP):

Main principles for pharmaceutical products

World Health Organization

Quality management in the drug industry:

philosophy & essential elements

تنص قواعد إدارة الجودة على أن يتم إنتاج المستحضرات الصيدلانية تحت ترخيص حصري من قبل سلطات الرقابة الدوائية ولا يتم تصنيعها إلا من قبل مصنعين مخولين خاضعين بشكل دوري لرقابة هذه السلطات المختصة. إن المعلومات التي ستذكر هنا تمثل دليلاً مرشداً لتقييم حالة تطبيق GMP وخاصة في الحالات التالية:

- ✓ تقدير جودة المستحضرات الصيدلانية التي تخضع لحركة التجارة العالمية وذلك من خلال تخمين تطبيق السماح بالتصنيع manufacturing authorizations .
- ✓ تعتبر أساساً للتفتيش عن المنشآت الصيدلانية.
- ✓ مرجعاً لتدريب مفتشي الرقابة الحكوميين كما تفيد في تدريب العاملين ضمن أقسام الإنتاج والمراقبة وضمان الجودة ضمن المعمل.

يمكن تطبيق هذا الدليل أيضاً على عمليات إنتاج الدواء ضمن الشكل النهائي بما فيهاعمليات الإنتاج على مستوى كبير ضمن المشافي وفيما يخص المستحضرات الخاصة بالتجارب السريرية. هذا وتعتبر هذه الخطوط العريضة من الممارسات الجيدة عامة ويمكن تكييفها بما يلائم بعض الاحتياجات الخاصة. وهنا لا بد من التحقق من صلاحية أي تغيير ممكن.

وأخيراً، لا تغطي هذه الممارسات لجوانب الامان الخاصة بالعاملين ضمن المصنع حيث تخضع هذه الجوانب لتشريعات وطنية خاصة مع العلم أنه يجب الأخذ بعين الاعتبار لمدى الخطر المحدق بالعاملين لدى تعاملهم مع بعض العوامل البيولوجية والمواد الخطرة كالعناصر المشعة مثلاً.

تقسم مبادىء الـ GMP إلى ثلاثة أجزاء:

1 - إدارة النوعية Quality Management.

2 - الممارسات الجيدة في الإنتاج و مراقبة النوعية.

د. يوسف الأحمد جامعة البعث

3 - مجموعة من الإرشادات التكميلية المتممة و الخاصة بإنتاج المواد والمستحضرات العقيمة والإنتاج والتحليل المعقد.

سنبدأ أولاً بذكر بعض المصطلحات الهامة:

Glossary

المادة الفعالة Active Pharmaceutical Ingredient :

مادة أو مركب ذو تأثير دوائي معد للاستخدام في تصنيع مستحضر صيدلاني .

قفل هوائي Air Lock:

مساحة مغلقة لها بابان أو أكثر تفصل بين منطقتين أو أكثر ذات درجات نظافة مختلفة بهدف التحكم في حركة الهواء بين هذه الأماكن عند عبورها، ويخصص القفل الهوائي إما لانتقال الأفراد أو المواد . ولايجوز فتح أكثر من باب واحد في نفس الوقت.

الحجيرة العقيمة Laminar Air Flow:

مكان محدد يشبه الخيمة بداخله بيئة عقيمة تتحقق بتعقيم الهواء الداخل بواسطة مرشحات عالية الكفاءة تحتجز الجزيئات والعضوية الدقيقة الحية على حد سواء.

التحقق من الصلاحية Validation:

هو إجراء موثق يثبت أن طريقة أو عملية أو آلة أومادة أو نشاطاً أو نظاماً يؤدي إلى النتائج المتوقعة.

المواد الأولية Starting Materials:

هي مواد ذات جودة محددة تستخدم في إنتاج مستحضرات صيدلانية وهي لا تتضمن مواد التغليف .

طرق العمل المعيارية Standard Opertaing Procedures (SOP):

هي طرق معتمدة مكتوبة تعطي تعليمات للقيام بعمليات ليس من الضروري أن تكون خاصة بمستحضر أو مادة وإنما عمليات ذات طبيعة عامة (مثل تشغيل الآلة، صيانتها وتنظيفها،التحقق من الصلاحية، تنظيف المناطق الإنتاجية، رقابة البيئة ،أخذ العينات) .وتكون بعض هذه الطرق مكملة لطريقة التصنيع الأساسية وسجلات التحضيرة وغيرها.

هي طرق معتمدة مكتوبة تعطي تعليمات للقيام بعمليات ليس من الضروري أن تكون خاصة بمستحضر أو مادة وإنما عمليات ذات طبيعة عامة (مثل تشغيل الآلة، صيانتها وتنظيفها،التحقق من الصلاحية، تنظيف المناطق الإنتاجية، رقابة البيئة ،أخذ العينات) .وتكون بعض هذه الطرق مكملة لطريقة التصنيع الأساسية وسجلات التحضيرة وغيرها.

تعتبر SOP من الوثائق الهامة التي يجب الاحتفاظ بها ويتكون SOP مما يلي:

العنوان والرقم الخاص title & number

الهدف purpose

المجال scope

المسؤولية resposibility

التواتر frequency

الإجراء procedure

الموافقات approval: تواريخ dates وتواقيع signatures رئيس القسم الذي أصدر الإجراء ، والشخص الذي راجعه ، والشخص الذي اعتمد هذا الإجراء.

نورد فيما يلي SOP خاص بكيفية كتابة SOP:

المرجع:

Managingthe Analytical Laboratory

Plain and Simple

Clifford L. Nilsen

Interpharm press 2002

د. يوسف الأحمد جامعة البعث

NEWLABS, INC.		LABORATORY PROCEDURE
TITLE: **How to Write a Laboratory Standard Operating Procedure**	NUMBER: **001**	REV: **0**
WRITTEN BY:	DATE:	PAGE 1 OF 2
REVIEWED BY:	DATE:	
APPROVED BY:	DATE:	EFF. DATE:
APPROVED BY:	DATE:	

العنوان والرقم

عدد الصفحات

الكاتب والمراجع والمعتمد

تتكرر هذه

1.0 PURPOSE:

1.1 To define the procedure and format for a Laboratory Standard Operating Procedure.

1.2 To define the military numbering system for Laboratory Standard Operating Procedures.

الهدف من SOP

2.0 SCOPE:

2.1 Analytical laboratories, Quality Control, R&D, and Quality Assurance.

مجال التطبيق

3.0 RESPONSIBILITY:

3.1 Laboratory directors, managers, supervisors, and technical writers.

المسؤولية

4.0 FREQUENCY:

4.1 When generating a new laboratory SOP.

4.2 When revising an existing laboratory SOP.

التواتر

5.0 PROCEDURE:

5.1 Set up the SOP document to have the following sections:

5.1.1 Purpose

5.1.2 Scope

5.1.3 Responsibility

5.1.4 Frequency

5.1.5 Procedure

5.1.6 History

الإجراءات

5.2 Description of Parts

5.2.1 "Purpose simply states the objective of the SOP, for example, "To define a procedure for calibration of analytical balances."

NEWLABS, INC.		LABORATORY PROCEDURE
TITLE: **How to Write a Laboratory Standard Operating Procedure**	NUMBER: **001**	REV: **0**
WRITTEN BY:	DATE:	PAGE 2 OF 2

العنوان والرقم

عدد الصفحات:

(هنا 2 من 2)

الكاتب

والمراجع

المعتمد

5.2.2 "Scope" defines the applicability of the SOP. The calibration of analytical balances might have a scope of "QC labs and R&D labs in facility number one," for example.

5.2.3 "Responsibility" refers to who is responsible for implementation of the SOP. This could a department such as QA or an individual such as the QA supervisor of QC chemists.

5.2.4 "Frequency" defines the interval at which the SOP will be applied, such as daily, weekly, monthly, or yearly.

5.2.5 "Procedure" is the actual detailed "how to do it" part of the SOP. It should be detailed enough to be followed as intended, but not so detailed that it restricts reasonable scientific judgement from being exercised.

5.2.6 "History or change control" defines the age of an SOP, and if it is a revision, why the revision was issued and approved. This makes for an iron-clad audit trail when reviewing reasons for changes.

5.3 Military Numbering

5.3.1 Sections are to be numbered using the military system (e.g., 1.0, 1.1, 1.1.1). Do not use more than four levels if possible (e.g., 1.1.1.1). If additional levels are required, use bullet points, dashes, or other means of highlighting.

5.4 Approvals

5.4.1 All SOPs should have the name of the author or authors, and the signatures of reviewers and approvers on the first page of the SOP, along with title, date, number of pages, and revision number. Each subsequent page should contain the title, page number, and revision number.

6.0 HISTORY:

6.1 REVISION - 0; Supersedes - Original
Reason - N/A

قصة حياة SOP

هل تمت مراجعته ولماذا؟

هل كتب لأول مرة؟

مثال 2: SOP خاص بحفظ العينات:

NEWLABS, INC.		LABORATORY PROCEDURE
TITLE: **Reserve Samples**	NUMBER: **034**	REV: **0**
WRITTEN BY:	DATE:	PAGE 1 OF 1
REVIEWED BY:	DATE:	
APPROVED BY:	DATE:	EFF. DATE:
APPROVED BY:	DATE:	

1.0 PURPOSE:

1.1 To define the requirements for taking, storing, and discarding reserve samples.

2.0 SCOPE:

2.1 All raw materials and finished products.

3.0 RESPONSIBILITY:

3.1 Laboratory management.

4.0 FREQUENCY:

4.1 Upon completion of analytical work, after final approval.

5.0 PROCEDURE:

5.1 For each lot or batch of raw material or finished product that is tested by the laboratory, or released for commercial distribution, a reserve sample must be taken.

5.2 The quantity of reserve sample must be at least twice that needed to perform all required testing on the sample.

5.3 Reserve samples must be stored under conditions of temperature and humidity that correspond to that recommended for commercial quantities of the material.

5.4 Reserve samples must be retained for at least one year beyond the expiration date of the product lot or batch that it represents. In the case of raw materials, the retention time is at least one year beyond the expiration data of the product for which the raw material was used. If a raw material went into more than one product, then that raw material reserve sample should be retained for one year beyond the shelf life of the product that has the longest shelf life.

6.0 HISTORY:

6.1 REVISION 0: Supersedes - Original
Reason - N/A

مثال 3: SOP خاص بضبط الموازين قبل استخدامها:

NEWLABS, INC.		LABORATORY PROCEDURE
TITLE: **Calibration of Analytical Balances**	NUMBER: **008**	REV: **0**
WRITTEN BY:	DATE:	PAGE 1 OF 2
REVIEWED BY:	DATE:	
APPROVED BY:	DATE:	EFF. DATE:
APPROVED BY:	DATE:	

1.0 PURPOSE:

1.1 To assure the accuracy of analytical laboratory balances.

2.0 SCOPE:

2.1 Analytical balance, electronic or electromechanical.

3.0 RESPONSIBILITY:

3.1 Laboratory managers and supervisors.

4.0 FREQUENCY:

4.1 Daily

5.0 PROCEDURE:

5.1 Materials

5.1.1 NIST traceable weights, Class S or better, 10 mg–100 gm

5.2 Calibration Check

5.2.1 Check the accuracy of each analytical balance by weighing 10 mg, 50 mg, 100 mg, 1 gm, 2 gm, 5 gm, 10 gm, and 20 gm NIST-traceable weights. Make sure that the weights used bracket the weighings normally used for analytical work.

5.2.2 Record the actual weight values obtained for each of the standard weights.

5.2.3 The observed value should be within 0.1 percent of the individual values cited on the weight calibration certificate for each weight.

5.2.4 Record all weighings in an analytical balance calibration logbook.

5.2.5 If any weights are out of specification, take the balance out of service until it has been recalibrated and certified by a qualified balance service technician.

5.2.6 Have regularly scheduled preventative maintenance and calibration performed by a qualified balance technician every six (6) months.

NEWLABS, INC.		LABORATORY PROCEDURE
TITLE: **Calibration of Analytical Balances**	NUMBER: **008**	REV: **0**
WRITTEN BY:	DATE:	PAGE 2 OF 2

5.2.7 Record any repair or maintenance service in a balance maintenance and calibration logbook. This includes scheduled as well as emergency service.

5.2.7 At the time of each six (6) month scheduled calibration, the technician must affix a sticker to the balance, indicating date calibrated and next due calibration date. The sticker should also contain the name of the service organization and the initials of the technician who performed the calibration.

6.0 HISTORY:

6.1 REVISION 0: Supersedes - Original
Reason- N/A

المواصفات Specifications:

هي وثيقة تصف بالتفصيل المتطلبات التي يجب أن تكون المواد أو المستحضرات الناتجة عن عملية التصنيع مطابقة لها وتتخذ هذه المواصفات كأساس لتقييم الجودة.

المستحضرات المرتجعة Returned Products:

مستحضرات تامة التصنيع أعيدت للمصنع .

إعادة التصنيع Reprocessing:

إعادة تصنيع جزء من تحضيرة أو التحضيرة كلها عندما تكون جودتها غير مقبولة في مرحلة محدده من مراحل الإنتاج وذلك بإجراء عمليات تصنيع إضافية لتصبح الجودة مطابقة للمواصفات.

المطابقة Reconciliation:

هي عملية مقارنة بين كمية المستحضر المتوقعة نظرياً والكمية المنتجة فعلياً مع تحديد المجال المسموح به وكذلك المقارنة بين كميات المواد المسحوبة والمستخدمة فعلياً.للمطابقة أهمية بالغة فيما يتعلق بمواد التغليف فيجب مقارنة الكمية المسحوبة بمجموع كميات المستخدم والتالف والمرتجع ويجب دراسة أي اختلاف لمعرفة الأسباب.

التحضيرة Batch or Lot:

التحضيرة تعني كمية محددة من مستحضر صيدلاني أو من أي مادة (مادة أولية أو مادة تعبئة وتغليف). أهم مميزاتها: التجانس و الجودة في حدود معينة و مصنعة وفقاً لأمر تشغيل واحد خلال دورة تصنيعية واحدة. قد يكون من الضروري في بعض الأحيان تقسيم التحضيرة إلى عدد من الأجزاء تخلط في مرحلة لاحقة تكون تحضيرة نهائية متجانسة. في حالة التعقيم النهائي فإن حجم التحضيرة يتحدد بسعة الأوتوكلاف. في حالة التصنيع المستمر فإن الطبخة تتوافق مع جزء محدد من الإنتاج و الذي يتصف بتجانسه. و أخيراً فإن حجم التحضيرة يمكنه أن يعرّف إما بكمية ثابتة أو كمية منتجة ضمن فترة زمنية محددة.

رقم التحضيرة Batch Number:

مجموعة متميزة من الأرقام أو الحروف أو كليهما تعرف بدقة هوية تحضيرة معينة على البطاقات وفي سجلات التحضيرة وشهادات التحليل....

نظام ترقيم التحضيرة Batch Numbering System:

طريقة عملية معيارية (SOP) تصف تفاصيل طريقة ترقيم التحضيرات.

سجلات التحضيرة Batch records:

جميع الوثائق المرتبطة بتصنيع تحضيرة من مستحضر صيدلاني تام الصنع أو غير تام الصنع.

وتشمل هذه السجلات على قصة حياة كل تحضيرة وجميع الظروف المؤثرةعلى جودة التحضيرة التي لها علاقة بجودة المستحضر.

مستحضر صيدلاني Drug product:

أي دواء معد للاستعمال البشري أو البيطري في شكله النهائي مثل (الأقراص ،المحاليل...) ويخضع لرقابة التشريعات الصيدلانية.

مستحضر تام الصنع Finished product:

هو مستحضر مر بكافة مراحل الإنتاج بما في ذلك التغليف في العبوة النهائية.

مستحضر غير تام الصنع(سائب)Bulk product:

هو مستحضر استكمل كافة مراحل التصنيع ما عدا التغليف النهائي (مضغوطات معدة للتغليف).

مستحضر وسيط Intermediate product:

هو مستحضر لايزال في طور التصنيع ويحتاج إلى خطوات إضافية ليصبح مستحضراً غير تام الصنع (مضغوطات معدة للتلبيس ، حثيرات معدة للضغط) .

د. يوسف الأحمد جامعة البعث

الرقابة المرحلية أثناء التصنيع In process control:

الاختبارات والفحوص التي تجري أثناء عملية التصنيع فيما بين صرف المواد الأولية والتغليف النهائي لمراقبة وضبط عملية الإنتاج لضمان مطابقة المستحضر للمواصفات. وتعتبر الاختبارات التي تجري على الآلات والأجهزة المستخدمة في عملية التصنيع وكذلك على الظروف البيئية جزءاً من الرقابة المرحلية .

التغليف Packaging:

جميع العمليات بما في ذلك التعبئة والعنونة التي يجب أن تجري على المستحضر غير تام الصنع ليصبح مستحضر تام الصنع .

مواد التغليف Packaging Materials:

هي أي مواد – بما في ذلك المواد المطبوعة- تستخدم في تغليف المستحضرات الصيدلانية وهي لا تتضمن التغليف الخارجي الذي يستعمل في النقل والشحن وتقسم إلى:

مواد التغليف الأولية Primary Packaging Materials: وهي مواد ذات تماس مباشر مع المستحضر (عبوات الشرابات ، بليستر ، تيوب علبة المرهم).

مواد التغليف الثانوية Secondary Packaging Materials:وهي مواد لا تلامس المستحضر بشكل مباشر.

التلوث المتصالب Cross contamination:

هو تلوث مادة أولية أو مستحضر بمادة أولية أخرى أو بمستحضر آخر أثناء الإنتاج.

العملية الحرجة critical operation:

عملية أثناء إجراءات التتصنيع والتي قد تسبب تغيرا في جودة المنتج الصيدلاني.

الجزء الأول

تعرف إدارة الجودة في صناعة الدواء على أنها ذلك الجانب من وظيفة الإدارة الذي يختص بتحديد و تطبيق سياسة الجودة Quality Policy. و هذا يعني توجهات و أهداف المؤسسة أو الشركة فيما يتعلق بالجودة كما تحددها و تعتمدها الإدارة العليا.
العناصر الأساسية لإدارة الجودة هي:

- بنية أساسية مناسبة أو نظام جودة و هذا يشمل التركيب التنظيمي و الموارد البشرية و المادية.
- الإجراءات المنهجية اللازمة لضمان أن منتجاً معيناً (أو خدمة) يفي بمتطلبات الجودة و يطلق على مجموع هذه الإجراءات اسم ضمان الجودة او الـ Quality Assurance. و مفاهيم الـ QA و GMP و QC هي جوانب متداخلة ذات صلة وثيقة بعضها بالبعض لإدارة الجودة و لها اهمية فائقة في إنتاج و رقابة المستحضرات الصيدلانية.

1- ضمان الجودة Quality Assurance:

1) ضمان الجودة مفهوم واسع المدى، يغطي جميع الأمور التي تؤثر منفردة أو مجتمعة على جودة المستحضر. و هي مجموعة الإجراءات و الترتيبات التي تنجز بهدف ضمان أن المستحضرات الصيدلانية تتمتع بالجودة المطلوبة للغرض من استعمالها. و على هذا فضمان الجودة يشمل قواعد الـ GMP و عوامل أخرى يقع خارج نطاق القواعد المذكورة هنا مثل تصميم و تطوير المستحضر و هو ما يتم في قسم الأبحاث و التطوير.

2) و يجب أن يضمن نظام الجودة الذي يلائم صناعة المستحضرات الصيدلانية مايلي:

أ - تصميم و تطوير المستحضرات الصيدلانية تتم بطريقة تأخذ في الأعتبار متطلبات الـ GMP و ما يماثلها من قواعد أخرى مثل الـ GLP وGCP .

ب - تحديد جميع العمليات الخاصة بالانتاج و الرقابة بصورة واضحة و مكتوبة مع اتباع متطلبات الممارسة التصنيعية الجيدة.

ت - تحديد المسؤوليات الإدارية بوضوح في التوصيفات الوظيفية.

ث - اتخاذ الإجراءات اللازمة لضمان الحصول على المواد الأولية و مواد التغليف المطابقة للمواصفات.

ج - إجراء جميع الاختبارات و الفحوص اللازمة على المواد الأولية و المستحضرات الوسيطة و المستحضرات غير تامة الصنع و اختبارات الرقابة المرحلية أثناء التصنيع و المعايرات و التحقق من الصلاحية.

2- الممارسات التصنيعية الجيدة GMP للمستحضرات الصيدلانية:

هي ذلك الجزء من ضمان الجودة الذي يضمن ان المستحضرات الصيدلانية يتم إنتاجها و رقابتها بطريقة تكفل مطابقتها لمواصفات الجودة المطلوبة دائماً و الهدف من قواعد الـ GMP هو التقليل من المخاطر التي تكمن في إنتاج الدواء و التي لا يمكن تجنبها بالكامل عن طريق فحص المنتج النهائي إلى ادنى حد ممكن. و هذه المخاطر نوعان : التلوث المتصالب cross contamination والخلط mix-up. و تشمل الـ GMP ما يأتي:

1. التحديد الواضح لكافة طرق التصنيع و مراجعتها بصفة منتظمة في ضوء الخبرة المكتسبة بحيث تضمن إنتاج مستحضرات ذات جودة مطابقة للمواصفات.
2. التحقق من طلاحية الخطوات الحرجة critical steps في طرق التصنيع.
3. توافر جميع الامكانات و التجهيزات اللازمة و هذه تشمل:
   - أفراد مؤهلين و مدربين بصورة مناسبة.
   - مباني و مساحات مناسبة.
   - آلات و معدات و خدمات مناسبة.
   - مواد و أوعية و لصاقات مناسبة.
   - طرق و تعليمات معتمدة.
   - تخزين ونقل مناسب.
   - أفراد و مخابر و اجهزة مناسبة لإجراء اختبارات الرقابة المرحلية اثناء التصنيع.
4. أن تكون التعليمات و الطرق مكتوبة بطريقة واضحة لا غموض و لا لبس فيها.
5. أن يكون العمال مدربين للقيام بجميع عمليات التصنيع بطريقة سليمة.

د. يوسف الأحمد جامعة البعث

6. ملء سجلات أثناء التصنيع تبين أن جميع الخطوات المطلوبة قد تم إجراؤها بالفعل و أن المنتج يطابق المواصفات الموضوعة من حيث الكمية و الجودة و إن أية انحرافات قد تم تسجيلها و دراسة أسبابها.
7. حفظ سجلات التصنيع و التوزيع بحيث يكون من الممكن اقتفاء اثر اي تحضيرة و معرفة تاريخ حياتها و مكان توزيعها بالكامل.
8. إن تخزين و توزيع المستحضرات يتم بطريقة تقلل من التأثير سلباً على جودتها إلى أدنى حد ممكن.
9. إن هناك نظاماً لسحب التحضيرات أو المستحضرات إذا لزم الأمر.
10. إن هناك نظاماً لدراسة الشكاوى و أسباب العيوب الموجودة في المستحضر موضوع الشكوى و اتخاذ الإجراءات المناسبة لمنع تكرار الشكاوى.

3- النظافة و التطهيرSanitation and Hygiene :

يجب ممارسة مستوى رفيع من النظافة و التطهير في جميع جوانب صناعة الدواء. و يشمل ذلك الأفراد و المباني و الالات و الأجهزة و مواد الإنتاج و الأوعية و المواد المستخدمة في التنظيف و التطهير و كل ما يمكن ان يصبح مصدر للتلوث. يجب إزالة كافة مصادر التلوث عن طريق برنامج متكامل و شامل للنظافة و التطهير.

4- التحقق من الصلاحية Validation:

5- الشكاوى Complaints:

ونبين فيما يلي سجل تقري شكوى:

د. يوسف الأحمد جامعة البعث

COMPLAINT/DEFECT REPORT

Page 1 of 1

1. Date Complaint/Report received …….. Time ……..
2. Received by …….
3. Received from:
   Name ……..
   Address:
   Telephone number ……..
   Fax number ……...
   e-mail …….
4. Name/address/phone numbers, etc. of other contacts/persons/organizations:

5. Product(s) involved:
6. Batch/lot numbers:
7. Name of complaint/report (attach any written correspondence)

8. Have samples been returned for examination? (Give details)

9. Are samples available for collection/examination? (Give details)

10. Results of investigations/Tests (attach other sheets as necessary)

11. Conclusions, and decision on action to be taken

Signed …… Date……

12. Letter(s) sent to ……Date ……..
13. Also considered necessary to inform: Done/Date:

14. Was decision taken to **FREEZE** (beyond own on-site stocks) or **Recall**?
IF "YES," RECALL (or FREEZE) SOP MUST BE IMPLEMENTED IMMEDIATELY

Signed ……
Date ……

6- سحب المستحضرات Product recalls:

7- الإنتاج والتحليل بعقد Contract production and Analysis:

8- التفتيش الذاتي والتدقيق على الجودة :

(Self-Inspection and Quality Audits):

الغرض من التفتيش الذاتي هو تقييم تطبيق قواعد GMP في الانتاج ورقابة الجودة ويجب تصميم برنامج التفتيش الذاتي بحيث يمكن اكتشاف أي قصور في تطبيق قواعد ممارسات التصنيع واقتراح الاجراءات التصويبية اللازمة.

ويجب إجراء التفتيش الذاتي بصورة روتينية وكذلك في بعض الحالات الخاصة على سبيل المثال :

- في حالة سحب مستحضر من السوق.
- في حالة الرفض المتكرر لبعض التحضيرات .
- قبل التفتيش الحكومي من قبل الجهات المختصة .

ويجب أن يضم فريق التفتيش الذاتي أفراداً يستطيعون تقييم تطبيق قواعد GMPبموضوعية ويجب تنفيذ جميع الاجراءات التصويبية التي يقترحها فريق التفتيش ويجب تسجيل التفتيش الذاتي كما يجب أن يكون هناك برنامج متابعة فعال.

نقاط التفتيش الذاتي Items for self-inspection:

أ - الافراد.

ب - المباني.

ج - صيانة المباني و الاجهزة.

د - تخزين المواد الأولية والمستحضرات تامة الصنع.

ه - الاجهزة والآلات.

و - الانتاج والاختبارات المرحلية أثناء التصنيع.

ز - رقابة الجودة.

ح - التوثيق.

ط - النظافة.

ي - برنامج التحقق من الصلاحية وإعادة التحقق من الصلاحية.

ك - معايرة أدوات ونظم القياس.

ل - طرق السحب.

م - إدارة الشكاوي.

ن - رقابة العنونة.

س - نتائج جولات التفتيش السابقة والاجراءات التصويبية التي تم تنفيذها.

التدقيق على الجودة Quality Audit:

قد يكون من المفيد إجراء تدقيق على الجودة كإجراء مكمل للتفتيش الذاتي ويتكون التدقيق على الجودة من اختبار وتقييم لجزء من أو كل نظام الجودة بهدف تحسينه .

وفي العادة يجري التدقيق على الجودة بواسطة خبراء خارجيين متخصصين أو فريق يعين من الادارة لهذا الغرض.وقد يمتد مثل هذا التحقيق على الجودة أيضا الموردين Suppliers والمتعاقدين Contractors.

9- الأفراد Pesrsonnels:

1. **الأفراد الرئيسيون Key personnel :**

يتكون الأفراد الرئيسيون من مدير الإنتاج و مدير رقابة الجودة و مدير المبيعات-التوزيع- و الأفراد الذين لهم سلطة تحرير التحضيرات. عادة تشغل المناصب الرئيسة بواسطة أفراد يعملون طول الوقت. **يجب أن يكون مدير الإنتاج و مدير رقابة الجودة مستقلين أحدهما عن الآخر.**

7. يجب أن يكون الأفراد الرئيسيون الذين يتولون مسؤولية الإشراف على الإنتاج و رقابة الجودة من ذوي **المؤهلات العلمية و الخبرات العملية** التي تحددها التشريعات الوطنية، و يجب ان تشمل دراساتهم على محموعة مناسبة من المواد الآتية:
   - ✓ العلوم الصيدلانية و التكنولوجية الصيدلانية.
   - ✓ الكيمياء التحليلية أو العضوية أو الحيوية.

- ✓ الميكروبيولوحيا (علم الأحياء الدقيقة).
- ✓ علم تأثير الأدوية و السموم.
- ✓ الكيمياء الهندسية.
- ✓ فيزيولوجيا.
- ✓ علوم أخرى ذات علاقة بالصناعات الدوائية.

كما يجب أن يكون لديهم خبرة عملية كافية في تصنيع و ضمان جودة المستحضرات الصيدلانية و لاكتساب مثل هذه الخبرة قد يتطلب الأمر أن يجتاز الفرد فترة تحضيرية يمارس فيها واجباته تحت إشراف شخص خبير.

8. يتقاسم مدير الإنتاج مع مدير رقابة الجودة بعض المسؤوليات المتعلقة بالجودة و هذه تشمل الآتي:

- ✓ اعتماد الطرق المكتوبة و غيرها من الوثائق بما في ذلك التعديلات.
- ✓ رصد و مراقبة الظروف البيئية للإنتاج.
- ✓ نظافة المصنع.
- ✓ التحقق من الصلاحية و معايرة أجهزة التحليل.
- ✓ التدريب بما في ذلك تطبيق مبادىء ال QA.
- ✓ اعتماد و مراقبة موردي المواد.
- ✓ اعتماد و مراقبة المصنعين بعقود.
- ✓ تحديد و مراقبة ظروف تخزين المواد و المستحضرات.
- ✓ حفظ السجلات.
- ✓ مراقبة مطابقة المصنع لمتطلبات قواعد الـ GMP.
- ✓ التفتيش و الدراسة و أخذ العينات لرصد العوامل التي قد تؤثر على جودة المستحضر.

9. تتلخص مسؤوليات مدير الإنتاج في التالي:

- ✓ التأكد من أن إنتاج و تخزين المستحضرات يتم وفقاً للتعليمات المكتوبة للحصول على الجودة المطلوبة.
- ✓ اعتماد التعليمات الخاصة بالعمليات الإنتاجية بما في ذلك الاختبارات المرحلية أثناء التصنيع و ضمان تنفيذها بدقة.
- ✓ التأكد من أن سجلات المستحضر يتم تقييمها و التوقيع عليها من قبل المسؤول المختص قي الإنتاج قبل إرسالها لرقابة الجودة.
- ✓ مراجعة و مراقبة صيانة القسم و المباني و الأجهزة.
- ✓ التأكد من إجراء التحقق من صلاحية الطرق المستخدمة و معايرة أجهزة الرقابة و التحكم و إعداد التقارير و السجلات الخاصة بذلك.
- ✓ التاكد من إجراء التدريب الاولي و التدريب المستمر للعاملين في الإنتاج بصورة تتلائم مع احتياجات العمل.

10. تتلخص مسؤوليات مدير رقابة الجودة في التالي:

- ✓ قبول أو رفض المواد الأولية و مواد التغليف و كذلك المستحضرات الوسيطة و المستحضرات غير تامة الصنع و المستحضرات النهائية.
- ✓ تقييم سجلات التحضيرة.

- ✓ التاكد من إجراء جميع الاختبارات اللازمة.
- ✓ اعتماد تعليمات أخذ العينات و المواصفات و طرق الاختبار و غيرها من طرق رقابة الجودة.
- ✓ اعتماد و مراقبة التحاليل التي تجري بعقد.
- ✓ مراجعة و مراقبة صيانة القسم و المباني و الأجهزة.
- ✓ التاكد من إجراء التحقق من الصلاحية بما في ذلك طرق التحليل و معايرة أجهزة الرقابة.
- ✓ التاكد من إجراء التدريب الاولي و التدريب المستمر للعاملين في رقابة الجودة بصورة تتلائم مع احتياجات العمل.

10- التدريب Training:

11- صحة و نظافة الأفراد Personal Hygiene:

12- المباني Premises:

- يجب ان تكون المباني مناسبة من حيث الموقع والتصميم والحجم وطريقة البناء لكي يسهل تنظيفها وصيانتها واجراء العمليات المختلفة بها بطريقة سليمة.
- يجب ان يراعى في ترتيب الاجهزة والألات سهولة حركة الأفراد والمواد في مسارات منطقية لتجنب التلوث المتصالب و الخلط (انظر الشكل):

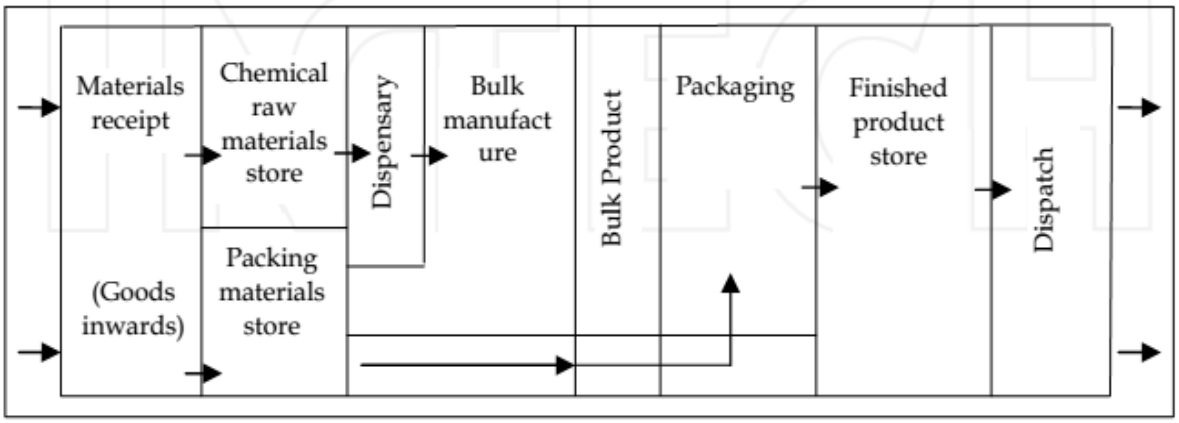
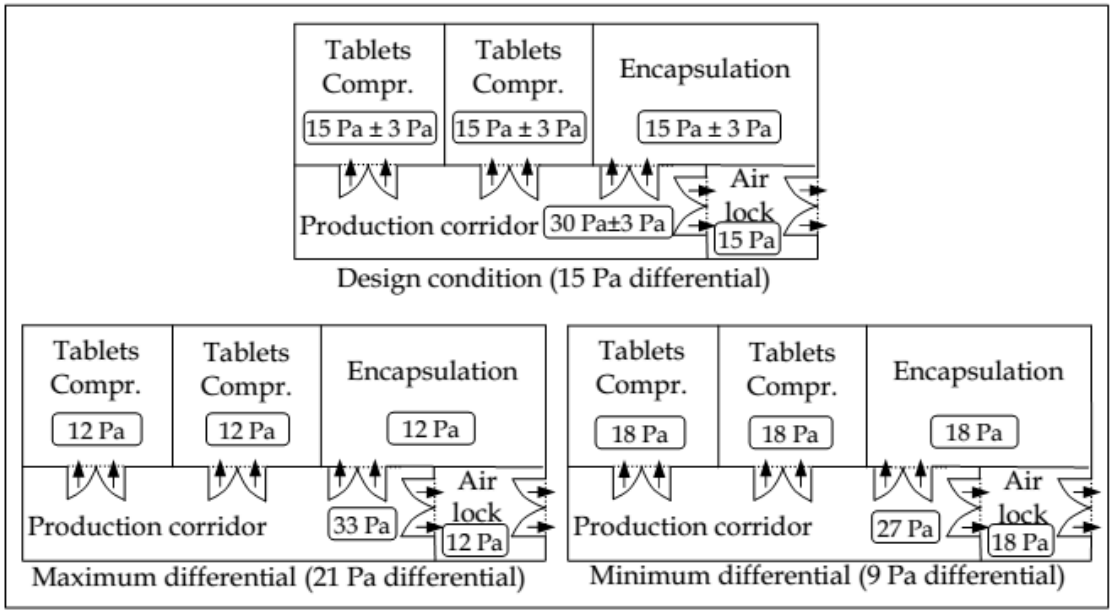


Fig. 10. Simple Single-Story Linear Flow Pattern for Pharmaceutical Manufacturing. Sampling Quarantine and Release Stages not shown. Not a scale (Source: Sharp, 2000)

والشكل التالي يوضح الفروقات في الضغوط بين مناطق الانتاج والأقفال الهوائية:



13- الآلات و المعدات Equipment:

14- المواد Materials:

أ - المواد الأولية:

ب - مواد التغليف:

ت - المستحضرات الوسيطة و المستحضرات غير تامة الصنع (Intermediate and bulk products):

ث - المستحضرات الجاهزة (Finished product):

ج - المواد المرفوضة و المعاد تصنيعها rejected and Recovered Materials:

ح - المرتجعات Returned Goods:

خ - الكواشف وأوساط زرع البكتيريا Reagent and Culture Media:

د - الشواهد العيارية المرجعية Reference standard:

ذ - الشواهد العيارية الثانوية او شواهد العمل Secondary or working standard:

ر - المواد التالفة Waste Material:

15- التوثيق Documentation:

- التوثيق الجيد جزء أساسي من نظام ضمان الجودة وله صلة وثيقة بجميع جوانب الممارسات التصنيعية الجيدة وأهداف التوثيق هي :

1 – تحديد المواصفات لكافة المواد والطرق المستعملة في التصنيع والرقابة.

2- التأكد من أن جميع الأفراد العاملين بالتصنيع على معرفة كاملة بما يعملون ومتى يعملونه.

3 – التأكد من أن الشخص المسؤول (أو الأشخاص المسؤولين) عن تحرير التحضيرات لديهم كافة المعلومات اللازمة التي تمكنهم من اتخاذ قرار قبول أو رفض التحضيرة من مستحضر ما .

4 – المقدرة على دراسة تاريخ حياة أية تحضيرة معيبة أو مشكوك في جودتها واقتفاء أثرها بالكامل من بداية التصنيع .

جامعة البعث الأهلية

- يجب تسجيل أي إجراء يتخذ بحيث يمكن اقتفاء أثر أية أنشطة هامة تخص تصنيع المستحضرات الصيدلانية . **ويجب حفظ السجلات وطرق العمل المعيارية ذات الصلة لمدة سنة على الأقل بعد تاريخ انتهاء صلاحية المستحضرات الجاهز .**

- يمكن تسجيل البيانات بنظم الكترونية أو بطرق فوتوغرافية أو غيرها من الوسائل ويجب توفر طرق التصنيع الاساسية (Master Formulae) وطرق العمل المعيارية الخاصة بالنظام المستعمل كما يجب فحص دقة السجلات إذا كان التوثيق يتم بطرق الكترونية فلا يجوز إجراء أي تغيير أو تعديل أو إدخال بيانات في الكمبيوتر إلا بواسطة الأشخاص المسؤولين المختصين بذلك ويجب أن يكون هناك سجل بأي تغيير أو حذف **.ويجب تحديد الأشخاص الذين لهم حق إدخال أو تغيير بيانات عن طريق كلمة السر أو أية وسيلة أخرى مناسبة** . ويجب عمل فحص مستقل عند إدخال أي بيانات هامة . يجب حماية سجلات التحضيرات المخزونة الكترونياً وذلك بنقلها على شريط ممغنط أو ميكروفيلم أو طبعها على ورق أو بأي وسيلة أخرى . **يجب أن تكون البيانات في متناول اليد طوال فترة حفظ المستندات .**

<u>الوثائق المطلوبة (Documents Required) :</u>

أ - **البطاقات (اللصاقات)**

ب - المواصفات وطرق الاختبار

ت - **مواصفات المواد الأولية ومواد التغليف(Specification)**

ث - مواصفات المستحضرات الجاهزة:

ج - طريقة التصنيع الرئيسية

ح - تعليمات التغليف

خ - **سجلات تصنيع التحضيرة**

د - سجلات تغليف التحضيرة

ذ - طرق العمل المعيارية والسجلات

ر - **سجلات التحليل**

د. يوسف الأحمد جامعة البعث

قواعد التصنيع الجيد

الجزء الثاني

الممارسات الجيدة في الإنتاج و رقابة الجودة

Good Practices in Production and Quality Control

16- الممارسات الجيدة في الإنتاج Good Practices in Production:

- جميع عمليات الإنتاج يجب أن تجري و فقاً لطرق محددة تحديداً واضحاً بهدف الحصول على مستحضرات تتمتع بالجودة المطلوبة.
- كل ما يتعلق بتداول المواد والمستحضرات مثل الاستقبال و الحجر و أخذ العينات و التخزين و العنونة و الوزن و التصنيع و التغليف و التوزيع يجب ان تتم وفقاً لطرق أو تعليمات مكتوبة و يجب ان تسجل كلما دعت الضرورة إلى ذلك.
- يجب تجنب أي انحرافات او اختلاف عن التعليمات او الطرق المتبعة ما امكن. و إذا حدث أي انحراف فيجب اعتماده كتابياً من قبل شخص مسؤول مختص بذلك و يجب اشراك قسم رقابة الجودة إذا كان ذلك مناسباً.
- يجب فحص الناتج ومطابقة الكميات لضمان عدم وجود أي اختلافات خارج الحدود المسموح بها.
- لا يجب إجراء أي عمليات على مستحضرات مختلفة في نفس الوقت أو في تتابع زمني إلا إذا كان هناك ضمان لعدم حدوث خلط أو تلوث متصالب.
- في جميع الأوقات خلال عملية التصنيع يجب عنونة جميع المواد وحاويات المستحضرات الوسيطة والآلات الرئيسية وأماكن الإنتاج بحيث تتضمن البطاقات اسم المستحضر – رقم التحضيرة – التركيز ومرحلة الإنتاج.
- يجب أن يقتصر الدخول إلى مناطق الإنتاج على الأشخاص المصرح لهم بذلك.
- لا يجوز إنتاج مستحضرات غير دوائية في المناطق أو بالأجهزة والآلات المخصصة لإنتاج المستحضرات الصيدلانية.
- ***تجرى معظم فحوص الرقابة المرحلية أثناء التصنيع داخل المناطق الإنتاجية ويجب ألا تشكل أي خطر على جودة المستحضر.***
- الوقاية من التلوث المتصالب والتلوث الجرثومي في الإنتاج :

عند استعمال مواد أو مستحضرات جافة في الإنتاج يجب اتخاذ احتياطات خاصة لتجنب تكون وانتشار الغبار.

يجب تجنب التلوث المتصالب لأي مادة أولية أو مستحضر بمادة أولية أخرى أو بمستحضر آخر والذي يمكن أن يحدث بسبب تحرر غبار- غازات – أبخرة أو جراثيم من المواد أو المستحضرات أثناء التصنيع كما قد ينشأ من بقايا المواد المتواجدة على الآلات أو من الحشرات التي قد تدخل في المكان أو من ثياب العمال أو أجسامهم.

ومن بين الملوثات الأشد ضررا : المواد التي تسبب حساسية شديدة –المستحضرات الحيوية مثل الكائنات الحية – بعض الهرمونات – المواد المضادة للسرطان وغيرها من المواد شديدة الفعالية ويتعاظم التلوث من المستحضرات التي تعطى عن طريق الحقن أو تستعمل على الحروق المفتوحة أو تؤخذ بجرعات عالية أو لفترة طويلة .

يجب تجنب التلوث المتصالب باتخاذ إجراءات تقنية أو تنظيمية على سبيل المثال :

أ - الإنتاج في أماكن منفصلة تماما (كما هو مطلوب في إنتاج مستحضرات البنسيلين والمستحضرات التي تحتوي على بكتيريا حية وغيرها من المستحضرات الحيوية) أو عن طريق الإنتاج في صورة حملة لمستحضر معين فقط يتبعه تنظيف مناسب.

ب - عمل أقفال هوائية مناسبة وفرق في الضغط وشفط الهواء.

ج - تخفيض التلوث إلى أدنى حد ممكن والذي قد يحدث بسبب عودة دخول الهواء غير المعالج أو غير المعالج بشكل كاف.

د - ارتداء ألبسة واقية في المناطق التي يتم فيها تصنيع مستحضرات يكون فيها خطر التلوث المتصالب كبيراً.

ه - إتباع طرق تنظيف ذات فعالية معروفة حيث أن التنظيف غير الفعال مصدر شائع للتلوث المتصالب.

و - إتباع (نظام مغلق) للإنتاج كلما أمكن ذلك.

ز - الكشف عن البقايا .

ح - استعمال بطاقات على الآلات توضح حالتها من النظافة.

ط - يجب فحص إجراءات الوقاية من التلوث المتصالب وفعاليتها بشكل دوري وفقا لطرق عمل معيارية.

ي - يجب إجراء مراقبة جرثومية دورية للمناطق الإنتاجية التي يتم فيها تصنيع مستحضرات عرضة للتلوث.

عمليات التصنيع : المستحضرات الوسيطة وغير التامة الصنع:

- قبل البدء في أي عمليات تصنيعية يجب إجراء الخطوات اللازمة للتأكد من أن منطقة العمل و الآلات نظيفة وخالية تماما من أية مواد أولية ,مستحضرات أو بقايا مستحضرات بطاقات أو وثائق من عمليات سابقة.
- يجب إجراء ما يلزم من الاختبارات المرحلية أثناء التصنيع والاختبارات البيئية وتسجيلها .
- يجب تزويد الأجهزة والآلات بوسائل لبيان أية أعطال تحدث لها.
- يجب مراعاة عدم وجود أية جزئيات معدنية أو أجزاء زجاجية في الأوعية وإذا وجدت يجب إزالتها.
- يجب دراسة أي اختلاف جوهري بين الناتج الفعلي والناتج المتوقع لمعرفة أسبابه وتسجيل ذلك .
- يجب إجراء فحوص للتأكد من أن الأنابيب و الأجهزة الأخرى المستعملة في نقل المستحضرات من منطقة إلى أخرى موصلة بطريقة سليمة.
- يجب تطهير الأنابيب المستعملة لنقل الماء المقطر والماء منزوع الشوارد وأنابيب الماء الأخرى وفقاً لطرق مكتوبة توضح بالتفصيل طريقة التطهير وكذلك الحدود المسموح بها للتلوث الجرثومي والإجراءات التي يجب اتخاذها في حالة تجاوز هذه الحدود.
- يجب صيانة ومعايرة الأجهزة والآلات المستخدمة في القياس, الوزن ,التسجيل ,والرقابة على فترات زمنية محددة وتسجيل ذلك في سجلات خاصة لضمان دقة هذه الأجهزة وحسن أدائها. يجب فحصها يوميا أو قبل الاستخدام مباشرة وجب تزويد كل جهاز ببطاقة توضح تاريخ الصيانة والمعايرة السابقتين وكذلك تاريخ الصيانة والمعايرة القادمتين. يجب ألا تشكل أعمال الصيانة والإصلاح أي ضرر على جودة المستحضرات.

عمليات التغليف : عند وضع برنامج التغليف يجب الاهتمام بصفة خاصة بالحد من خطر التلوث المتصالب والخلط فلا يجب تعبئة مستحضرات مختلفة بالقرب من بعضها البعض إلا إذا كان هناك فصل تام بينها أو في حالة استخدام رقابة الكترونية .

- قبل البدء بعمليات التغليف يجب اتخاذ الخطوات اللازمة للتأكد من أن منطقة العمل وخطوات التغليف وآلات الطباعة وغيرها من الأجهزة نظيفة وخالية تماما من أية مستحضرات أو مواد أو مستندات خاصة بعمليات سابقة وليست لازمة للعمليات الجارية.

- يجب أن يتم التأكد من خلو الخلط وفقا للائحة معدة مسبقا لهذا الغرض تحتوي على النقاط الواجب فحصها وتسجيل ذلك.
- يجب كتابة اسم المستحضر ورقم التحضيرة الجاري تغليفها بشكل بارز في منطقة أو خط التغليف.
- عادة تتم العنونة بعد التعبئة بأسرع ما يمكن ولكن إذا حدث تأخير في العنونة يجب اتخاذ الإجراءات التي تضمن عدم حدوث أي خلط أو عنونة خاطئة.
- يجب اختبار حسن أداء آلات الطباعة (لطبع أرقام التحضيرات وتواريخ انتهاء الصلاحية) وتسجيل ذلك.
- في حالة الطبع اليدوي يجب الاهتمام الشديد باختبار الأداء على فترات منتظمة .
- يجب توخي الحذر والعناية الفائقة في حالة إجراء طبع اللصاقات بعيدا عن خط التغليف وكذلك في حالة التغليف اليدوي واستخدام الوسائل الالكترونية على خط التغليف يساعد كثيرا في تجنب الخلط والخطأ ولكن يجب فحص هذه الوسائل الالكترونية التي تقرأ الأرقام وتقوم بعد البطاقات وغيرها من الأجهزة والتأكد من حسن أدائها.
- يجب أن تكون المعلومات المطبوعة أو المختومة على مواد التغليف واضحة مقاومة للشحوب والمسح.

يجب أن تشمل الرقابة على المستحضر أثناء التغليف الفحوص التالية على الأقل :

أ - المظهر العام للعبوة.

ب - ما إذا كانت العبوة كاملة.

ج - ما إذا كانت المستحضرات ومواد التغليف الصحيحة قد استخدمت.

د - ما إذا كان الطبع سليما.

ه - حسن أداء أجهزة الرقابة على الخط.

و - لا يجوز إعادة العينات المأخوذة من خط التغليف مرة أخرى.

ز - إذا حدث أي خلل فلا يجوز إعادة المستحضرات التي أقحمت في هذا الخلل إلى عملية التغليف مرة أخرى إلا بعد فحص خاص ودراسة وموافقة الأفراد المتخصصين بهذا كما يجب تسجيل ذلك بالتفصيل وحفظه في الملفات.

يجب عمل دراسة وافية لأي اختلاف جوهري يلاحظ أثناء مقارنة كميات المستحضر غير التام الصنع ومواد التغليف المطبوعة بعدد الوحدات المنتجة لإيجاد تفسير مقبول قبل تحرير المستحضر. عند الانتهاء من عملية التغليف يجب إتلاف مواد التغليف غير المستعملة التي تحمل رقم التحضيرة ويجب تسجيل عملية الإتلاف وإذا أردنا إعادة مواد التغليف التي لا تحمل رقم التحضيرة إلى المخزون فيجب إتباع الطريقة المعيارية الخاصة بذلك.

17- الممارسات الجيدة في رقابة الجودة Good Practices in Quality Control:

- إن رقابة الجودة هي ذلك الجزء من الممارسات التصنيعية الجيدة الذي يختص بالأنشطة التالية:
  - أخذ العينات.
  - تحديد المواصفات للمواد الأولية و المستحضرات النهائية.
  - إجراء التحاليل و الاختبارات المناسبة و الفحوص.
  - التنظيم و التوثيق و طرق تحرير التحضيرات التي تضمن ان جميع الاختبارات و الفحوص ذات الصلة تجري بالفعل و أن المواد لا تقبل و لا يصرح باستعمالها في الإنتاج و أن المستحضرات لا تقبل و لا يصرح ببيعها إلا إذا ثبت أن جودتها مطابقة للمواصفات .
  - المشاركة في اتخاذ القرارات المتعلقة بجودة المستحضر.

- كل مصنع يمتلك ترخيصاً بإنتاج الأدوية يجب أن يكون لديه قسم QC و يعتبر استقلال رقابة الجودة عن الإنتاج أساسياً. و يجب أن يكون قسم الـ QC مستقلاً عن الأقسام الأخرى و ان يرأسه شخص لديه المؤهلات المناسبة و الخبرة.
- *يجب أن تتوافر في القسم الموارد الكافية التي تضمن إجراء كافة أنشطة رقابة الجودة بصورة فعالة. و يمكن تلخيص المتطلبات الأساسية لرقابة الجودة فيما يلي:*

❖ يجب توافر مباني و تجهيزات كافية و أفراد مدربين و طرق عمل معتمدة لأخذ العينات و فحص المواد الولية و مواد التغليف و فحص المستحضرات الوسيطة و غير تامة الصنع و المستحضرات النهائية و رصد الظروف البيئية لأغراض GMP.

❖ أخذ العينات يجب ان يتم بواسطة أفراد معتمدين و باستخدام طرق مكتوبة معتمدة من قسم QC.

❖ يجب التحقق من صلاحية طرق الفحص.

❖ يجب إعداد سجلات يدوياً او باستخدام أجهزة تسجيل توضح أن جميع العمليات اللازمة من أخذ عيمات و تفتيش و فحص قد تم إجراؤها فعلاً و أنه قد تم تسجيل أيةاختلافات عن الطرق المكتوبة أو المواصفات المطلوبة و تمت دراستها لمعرفة أسبابها.

❖ يجب ان تحتوي المستحضرات النهائية على مكونات مطابقة كماً و نوعاً اتركيب المستحضر من واقع المستندات و يجب ان تكون نقاوة المكونات مطابقة للمواصفات و تكون معبأة في الأوعية الصحيحة و معنونة بطريقة سليمة.

❖ يجب إعداد سجلات لنتائج فحص المواد و المستحضرات الوسيطة و المستحضرات غير تامة الصنع و المستحضرات النهائية و مقارنتها بالمواصفات المطلوبة. و يجب ان يتضمن تقييم جودة المستحضر مراجعة و تقييم جميع وثائق الإنتاج ذات الصلة و كذلك دراسة أية اختلافات عن الطرق المعتمدة.

❖ لا يتم تحرير اية تحضيرة من مستحضر للبيع إلا بعد صدور شهادة موقعة من الشخص المسؤول عن تحرير التحضيرات تفيد بانها مطابقة لمواصفات السجل.

❖ يجب الاحتفاظ بعينات كافية من المواد الأولية و المستحضرات تسمح بإجراء اختبارات على المستحضر في المستقبل إذا دعا الامر كذلك. و يجب ان يحفظ المستحضر في العبوة النهائية إلا إذا كانت العبوة كبيرة بشكل غير عادي.

- هنالك و اجبات اخرى يضطلع قسم QC بالقيام بها من بينهاوضع كافة طرق رقابة الجودة و التحقق من صلاحيتها و تطبيقها و تقييم و تخزين الشواهد العيارية للمواد و ضمان العنونة السليمة للأوعية الحاوية على الموادو المستحضراتو ضمان مراقبة ثبات المواد الفعالة و المستحضرات ة المشاركة في دراسة الشكاوى المتعلقة بجودة المستحضر و المشاركة في مراقبة الظروف البيئية. و يجب إجراء هذه النشطة وفقاص لطرق مكتوبة و تسجيلها.
- يجب ان يتضمن تقييم المستحضرات النهائية كافة العوامل ذات الصلة بما في ذلك ظروف الإنتاج و نتائج الاختبارات المرحلية أثناء التصنيع و وثائق التصنيع بما في ذلك و ثائق التغليف و مطابقة المستحضر للمواصفات المطلوبة و فحص العبوة النهائية.
- يجب أن يكون لأفراد قسم رقابة الجودة حق الدخول إلى المناطق الإنتاجية لأخذ العينات و إجراء أية دراسات متعلقة بالجودة.

د. يوسف الأحمد جامعة البعث

رقابة المواد الأولية والمستحضرات الوسيطة وغير تامة الصنع والمستحضرات النهائية :

- يجب إجراء الاختبار وفقا للتعليمات المدونة في طرق الفحص المكتوبة والخاصة بكل مادة أو مستحضر ويجب مراجعة النتائج من قبل المشرف المختص قبل القبول أو الرفض.
- يجب أن تؤخذ العينات وفقا لطرق مكتوبة معتمدة وأن تكون العينات ممثلة للتحضيرات المأخوذة منها.
- يجب أن تؤخذ العينات بطريقة تكفل تجنب التلوث أو أي تأثير غير مرغوب على الجودة ويجب إغلاق الأوعية التي أخذت منها العينات جيدا ولصق بطاقات عليها توضح أن العينات أخذت منها.
- يجب أخذ العينات بعناية فائقة لمنع الخلط وتلوث المواد التي أخذت العينات منها أو تلوث المواد الأخرى المجاورة لها ويجب أن تكون جميع الآلات والأدوات التي تستخدم في أخذ العينات نظيفة وقد يحتاج الأمر إلى احتياطات خاصة عند تداول مواد شديدة الخطورة.
- يجب تنظيف أدوات أخذ العينات وإذا لزم الأمر يجب تعقيمها قبل وبعد كل استعمال .
- ويجب حفظها منفصلة عن بقية الأجهزة المخبرية الأخرى .
- كل وعاء يحتوي على عينة يجب أن يحمل بطاقة بالبيانات التالية :

أ - اسم المادة التي أخذت منها العينة.

ب -رقم التحضيرة .

ت -رقم الوعاء الذي أخذت منه العينة .

ث -توقيع الشخص الذي قام بأخذ العينة .

ج - تاريخ أخذ العينة.

متطلبات الفحص : 1-المواد الأولية ومواد التغليف :

- قبل تحرير مادة من المواد الأولية أو من مواد التغليف يجب أن يتأكد مدير رقابة الجودة من أن المادة قد تم فحصها وثبتت مطابقتها للمواصفات الخاصة بالذاتية التركيز والنقاوة وغيرها من مؤشرات الجودة .
- يجب إجراء فحص الذاتية على عينة من كل وعاء به مادة أولية .
- يجب فحص كل تحضيرة من مواد التغليف المطبوعة بعد استلامها.
- يمكن الاستعاضة عن الفحص في المصنع بشهادة التحليل التي تصل مع البضاعة من المورد على أن يتأكد المصنع من أن تحاليل المورد يمكن الاعتماد عليها وذلك بإجراء التحقق من الصلاحية على نتائج التحليل التي يرسلها بصورة دورية وكذلك خلال إجراء تفتيش للتأكد من قدرات المورد ويجب أن تكون شهادات التحليل أصلية وليست صورا وأن تحتوي على البيانات التالية :

A. اسم المورد الذي أصدر الشهادة وتوقيع المسؤول المختص وبيان مؤهلاته.

B. اسم ورقم تحضيرة المادة المفحوصة.

C. بيان بالمواصفات والطرق المستخدمة في التحليلز

D. بيان نتائج وتاريخ التحليل.

2- الاختبارات المرحلية أثناء التصنيع :

يجب حفظ سجلات للاختبارات المرحلية والتي تشكل جزءا من سجلات التحضيرة.

3- المستحضرات تامة الصنع :

- قبل تحرير كل تحضيرة من مستحضر صيدلاني يجب أن يتأكد المصنع عن طريق الفحوص المخبرية من مطابقتها للمواصفات المطلوبة.
- يجب رفض المستحضرات غير المطابقة للمواصفات المطلوبة أو أي مؤشرات أخرى خاصة بالجودة يجوز إعادة التصنيع إذا كان ذلك ممكنا ولكن يجب أن يكون المستحضر المعاد تصنيعه مطابقا لجميع المواصفات المطلوبة .

مراجعة سجلات الإنتاج والرقابة :

- يجب مراجعة سجلات الإنتاج والرقابة وإذا كان هناك اختلاف عن المواصفات المطلوبة فيجب دراسة أسباب ذلك جيدا . ويجب أن تمتد الدراسة لتشمل تحضيرات أخرى لنفس المستحضر أو مستحضرات أخرى والتي قد يكون لها صلة بهذا الاختلاف .
- يجب حفظ عينات مرجعية من كل تحضيرة من المستحضرات تامة الصنع لمدة سنة على الأقل بعد تاريخ انتهاء الصلاحية .ويجب حفظ عينات المستحضرات تامة الصنع في عبواتها النهائية وتخزينها تحت نفس الظروف الموصى بها إذا كانت العبوات المنتجة كبيرة بصورة استثنائية فيجوز حفظ عينات صغيرة في أوعية مناسبة .
- ويجب حفظ عينات المواد الأولية الفعالة لمدة سنة على الأقل بعد تاريخ انتهاء صلاحية المستحضر الصيدلي الذي تدخل في تركيبه. أما المواد الأولية الأخرى (وذلك لا يتضمن المذيبات و الغازات والماء) فيجب حفظها لمدة عامين على الأقل إذا سمحت ثباتيتها بذلك ويراعى في كمية العينات المرجعية أن تكون كافية لإجراء تحليلين كاملين.

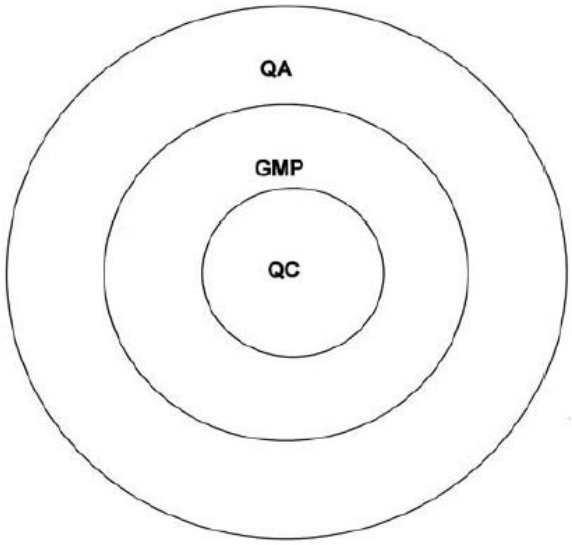
دراسات الثبات :

- يجب على قسم رقابة الجودة تقييم الجودة والثبات للمستحضرات الصيدلانية تامة الصنع – وإذا لزم الأمر للمواد الأولية والمستحضرات الوسيطة أيضا.
- يجب أن يحدد قسم رقابة الجودة تاريخ نهاية الصلاحية وفترة الصلاحية على أساس دراسات ثبات المستحضر في ظروف التخزين المعلنة .
- ويجب وضع وتطبيق برنامج مكتوب لدراسة الثبات يشمل الآتي :
  a. وصف كامل للمستحضر الذي تجري دراسته.
  b. جميع نقاط الاختبار ومؤشراته والطرق المتبعة مع وصف تفصيلي لاختبارات الفعالية.
  c. النقاوة والمواصفات الفيزيائية . كما يجب أن يكون هناك دليل موثق على أن هذه الاختبارات دالة على الثبات.
  d. الإشارة إلى إجراء دراسات الثبات على عدد كاف من التحضيرات.
  e. جدول الاختبارات لكل مستحضر .
  f. الإشارة إلى ظروف تخزين خاصة - إذا كان ضرورياً-.
  g. الإشارة إلى الاحتفاظ بعينات مرجعية كافية .
  h. ملخص لكل النتائج والتقييم والاستنتاجات المنبثقة من الدراسة.
- يجب إجراء دراسة الثبات قبل التسويق ويجب إعادة إجرائها إذا حدث تغيير جوهري في طرق التصنيع أو الآلات و الأجهزة أو في مواد التغليف..... الخ.

والمخطط التالي مع التعاريف باللغة الأجنبية توضح التداخل بين مفاهيم QA و GMP و QC:

أبو يوسف الأحمد جامعة البعث

ضمان الجودة QA و ممارسات التصنيع الجيد GMP ومراقبة الجودة QC



Quality Assurance (QA): a wide-ranging concept covering all matters that individually or collectively influence the quality of a product. It is the totality of the arrangements made with the object of ensuring that pharmaceutical products are of the quality required for their intended use. Quality assurance therefore incorporates GMP and other factors, including those outside the scope of this guide such as product design and development.

Good manufacturing practice (GMP):the part of quality assurance which ensures that products are consistently produced and controlled to the quality standards appropriate to their intended use and as required by the marketing authorization.

GMP are aimed primarily at diminishing the risks inherent in any pharmaceutical production. Such risks are essentially of two types: **cross-contamination** (in particular of unexpected contaminants) and **mix-ups** (confusion) caused by, for example, false labels being put on containers.

Quality Control (QC): The part of GMP concerned with **sampling**, **specifications** and **testing**, and with the **organization**, **documentation** and **release procedures** which ensure that the necessary and relevant tests are actually carried out and that materials are not released for use, nor products released for sale or supply, until their quality has been judged to be satisfactory. Quality control is not confined to laboratory operations **but must be involved in all decisions concerning the quality of the product.**

د. يوسف الأحمد جامعة البعث

المخبر الفيزيائي في قسم المراقبة

يهتم قسم الإنتاج بالمواصفة التكنولوجية للمستحضر عند كل مرحلة إنتاجية لما لها من أهمية في توجيه العملية الإنتاجية بالاتجاه الصحيح و لا يمكن لمخبر مراقبة الجودة إغفال أي اختبار لما لذلك من أهمية في كشف عيوب محتملة قد تظهر لاحقاً بعد انتهاء عملية الانتاج. ومن الملاحظ في هذا المخبر عدم التركيز على ماهية المادة الفعالة مع العلم ان بعض المعالم الكيميائية للأشكال الصيدلانية ترتبط مباشرة بالمواصفة التكنولوجية.

تمتلك فحوص المواصفات التكنولوجية أيضاً أهمية كبيرة في اختبار الثبات و التوافر الحيوي.

سندرس كل من الأشكال الصيدلانية التالية:

المساحيق ، المضغوطات ، المحافظ ، التحاميل ، المراهم ، المعلقات و المستحلبات و الشرابات ، الضبوبات ، القطورات العينية ، محاليل الحقن و التلقين.

المساحيق powders

وهو من أقدم الأشكال الصيدلانية المعروفة والذي ما زال قيد الاستخدام (مسحوق كوليستيرامين للاستخدام الفموي Colestyramine Oral Powder،مسحوق اللاكتولوز الفموي ومسحوق تري سيليكات المغنزيوم المضاد للحموضةCompound Magnesium Trisilicate Oral Powder) كما و أنه مرحلة إنتاجية في عملية تحضير الأقراص أو للتعبئة ضمن المحافظ أو أنه الشكل الصيدلاني المعد للإذابة أو للاستعلاق (شراب أموكسيسللين أو إيريثرومايسين) أو لاستخدامه حقناً (الفيالات الحاوية على جفادات للسيفالوسبورينات) أو للتطبيق الموضعي (Hexachlorophene Dusting Powder ومسحوق التالك) كما ويوجد مساحيق معدة للاستنشاق مثل مسحوق البيكلوميتازونBeclometasone Powder for Inhalation.

اختبارات المساحيق:

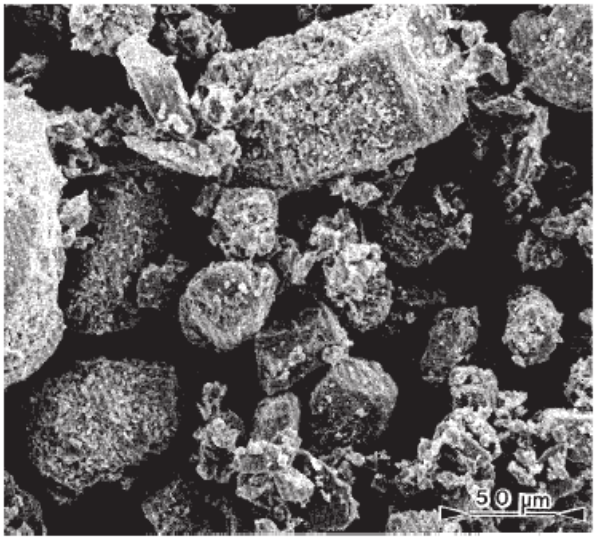
الوصف الفيزيائي و المظهر العام:

ناخذ عينة قدرها 1 غ و نوزعها على سطح زجاجة ساعة و من ثم تشاهد على خلفية بيضاء بضوء النهار أو على خلفية عاتمة بنور جانبي أبيض حيث يدرس لونها وشكلها ذلك الملمس والرائحة والطعم. هذا الفحص يحتاج إلى الخبرة كما أنه لا يمكن تذوق الطعم في كل المساحيق أما فيما يخص الرائحة فإنه يتم الشم من بعد مسافة محددة.

الفحص المجهري:

نستخدم عدسة عينية بتكبير 10 مثلاً مباشرةً أو باستخدام صفيحة وساترة مع تعليق المسحوق بزيت معدني كزيت البارافين أوسائل لزج مثل الغليسرين ومن ثم نرسم أشكال البلورات و نميز أبعادها. يستخدم المجهر الاستقطابي لتحديد التداخلات اللونية واختبار التبلور عند وجود تبدل في البنية البلورية أو امتصاص للرطوبة.

SEM 1: Excipient: dextrose anhydrous (granular); manufacturer: Mallinckrodt Specialty Chemicals Co.; lot no.: KLKZ; magnification: 180×.



مثال: مسحوق الثوم حسب BP2007

Garlic powder: Examine under a microscope using *chloral hydrate solution R*. The powder shows numerous fragments of parenchyma and groups of spiral or annular vessels accompanied by thin-walled parenchyma.

كثافة الحجم الكبير Bulk Density (BD):

و هي نسبة وزن المسحوق إلى حجمه حيث يؤخذ كمية 30 غ و توضع في اسطوانة مدرجة قابلة للاغلاق و يقاس الحجم V1 الذي تشغله الكمية مباشرةً.

$$BD= 30/V1$$

كثافة الربت Tapped density (TD):

تنقص عملية الربت من الحجم الذي يشغله الهواء بين جسيمات المسحوق. يتم الطرق مئة مرة في المثال السابق ومن ثم نحسب الحجم ونتابع الطرق والربت حتى ثبات الحجم V2.

$$TD= 30/V2$$

تعتبر الكثافتان المذكورتان أعلاه من المعالم المهمة للمساحيق والحثيرات المعدة للضغط وذلك لضمان الوزن المتجانس للأقراص أثناء عملية ضغطها على المكابس.

د. يوسف الأحمد جامعة البعث

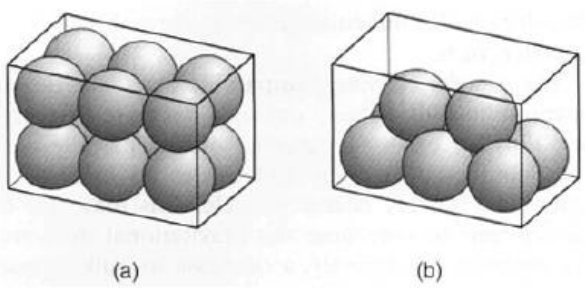


Fig. 14.7 Different geometric packings of spherical particles: (a) cubic packing; (b) rhombohedral packing.

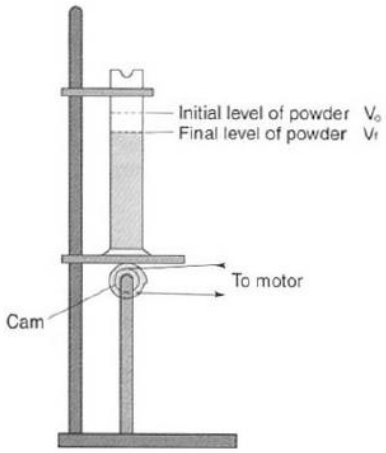


Fig. 14.16 Mechanical tapping device (Jolting Volumeter).

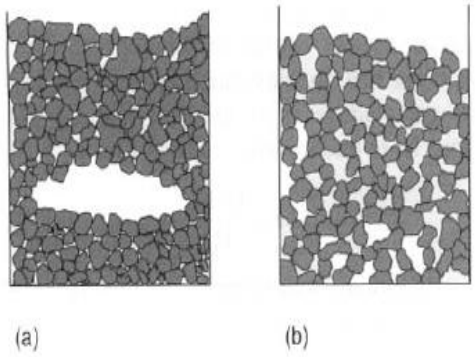


Fig. 14.8 Two equidimensional powders having the same porosity but different packing geometries.

Tapped density tester. (Courtesy of Varian Inc.)

منسب كار Carr Index:يعطى بالعلاقة التالية:

Carr Index= (TD-TB/TD)*100

تعبر النتيجة عن جودة الانسيابية Flowabilityحيث تعتبر ممتازة عندما تبلغ القيمة بين 5 و 15 وتعتبر سيئة للغاية عند تجاوز 40 وأما بين هذه الأرقام فهي جيدة أو متوسطة أو سيئة. يوضح الجدول التالي العلاقة بين انسيابية المسحوق وقابليته للضغط:

Table 14.4 Relationship between powder flowability and % compressibility

% Compressibility range	Flow description
5–15	Excellent (free-flowing granules)
12–16	Good (free flowing powdered granules)
18–21	Fair (powdered granules)
23–28	Poor (very fluid powders)
28–35	Poor (fluid cohesive powders)
35–38	Very poor (fluid cohesive powders)
>40	Extremely poor (cohesive powders)

اختبار الانسيابية Flowability test:

يعبر عنها بمقياس الانسياب حيث نأخذ 30 غ من المسحوق إلى قمع قطره 10 سم مغلق من نهايته ومن ثم نفتح النهاية و نحدد الزمن اللازم لخروج كامل موجودات القمع. أيضاً يشكل المسحوق الذي انساب مخروطاً وزاوية مع السطح حيث نحدد كل من ارتفاع القمع h ونصف قطر المخروط r ومن ثم نحسب زاوية الراحة: angle of repose بالعلاقة:

$$\tan \theta = h/r$$

في الواقع تعتمد الاسيابية على أبعاد الجزيئات وشكلها حيث تكون اسيابية الجزيئات الإبرية سيئة ويمكن القول بأن الجزيئات ذات الأبعاد الأقل من 100 مكم فهناك مشكلة حقيقية في الانسيابية

انظر المقطع التالي:

EXAMPLE 1

A powder was poured through the funnel and formed a cone 3.3 cm high and 9 cm in diameter. What is the angle of repose?

$$\tan \theta = h/r = 3.3/4.5 = 0.73$$
$$\text{arc tan } 0.73 = 36.25°$$

Powders with a low angle of repose flow freely, and powders with a high angle of repose flow poorly. A number of factors, including shape and size, determine the flow properties of powders. Spherical particles flow better than needles. Very fine particles do not flow as freely as large particles. In general, particles in the size range of 250 to 2,000 µm flow freely if the shape is amenable. Particles in the size range of 75 to 250 µm may flow freely or cause problems, depending on shape and other factors. With most particles smaller than 100 µm, flow is a problem.

الحجم بالجسيمي و النخل Particle size & Sieving:

تتالف آلة النخل من مجموعة مناخل متراكبة فوق بعضها بين 6-8 بحيث يكون المنخل ذو الفتحات الكبيرة في الأعلى ثم تتناقص الأقطار نزولاً بمقدار $\sqrt{2}$ أو $2\sqrt{2}$ بين كل منخلين متجاورين. يوزن كل منخل على حدة و من ثم توضع كمية محددة من المسحوق وليكن 100 غ مثلاً و من ثم نطبق عملية رج لمدة محددة 10 دقائق بسرعة 50 رجة مثلاً. و بعد انتهاء العملية نعيد وزن المناخل و نحدد النسبة المئوية المتجمعة على كل منخل و بعد ذلك نرسم الخط البياني للنسبة المئوية المتراكمة ونحدد مثلاً القطر الوسطي للحثيرات أو المسحوق و الذي يجب ان يتطابق بين الوجبات.

جامعة البعث

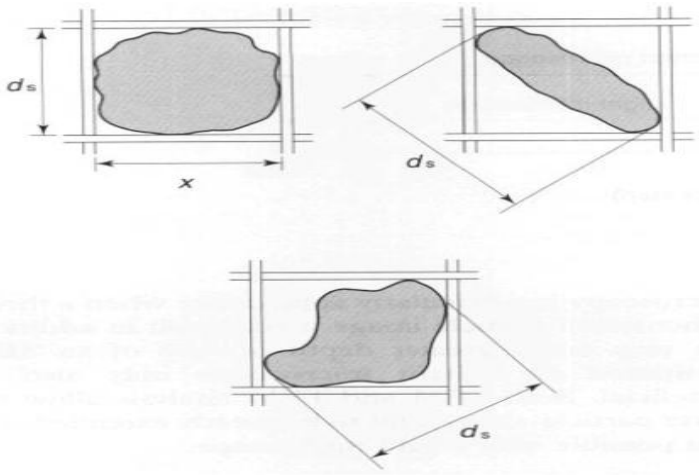


Fig. 10.7 Sieve diameter d_s for various shaped particles

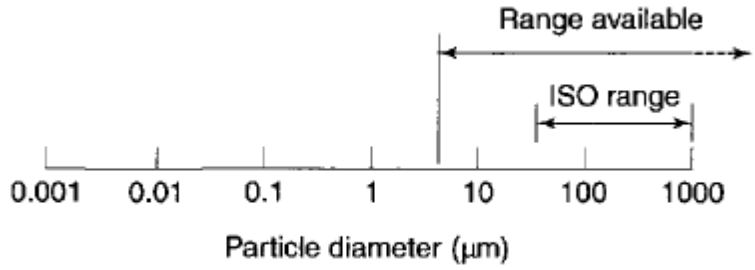


Fig. 10.8. Range of analysis for sieves

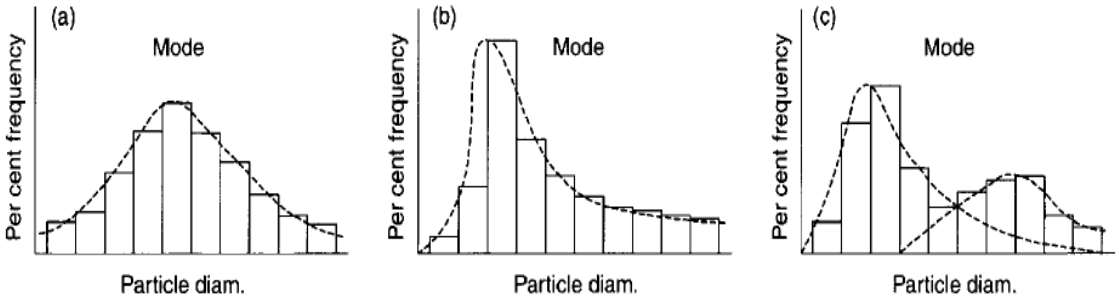


Fig. 10.4 Frequency distribution curves corresponding to (a) a normal distribution, (b) a positively skewed distribution and (c) a bimodal distribution.

درجة نعومة المساحيق وفق دستور الادوية البريطاني 2007 :

يتم التعبير من خلال أبعاد ثقوب شبكة المنخل الذي تمر منه:

المسحوق الخشن coarse powder: يجب أن يمر ما لا يقل من 95 % من كتلة المسحوق عبر منخل رقم 1400 (بعد السم aperture) ولا يجب أن يمر أكثر من 40% عبر منخل رقم 355.

المسحوق متوسط الخشونة moderately coarse powder : يجب أن يمر ما لا يقل من 95 % من كتلة المسحوق عبر منخل 710 ولا يجب أن يمر أكثر من 40% عبر منخل 250.

المسحوق متوسطة النعومة moderately fine powder: يجب أن يمر ما لا يقل من 95 % من كتلة المسحوق عبر منخل 355 ولا يجب أن يمر أكثر من 40% عبر منخل 180.

المسحوق الناعم fine powder: يجب أن يمر ما لا يقل من 95 % من كتلة المسحوق عبر منخل 180 ولا يجب أن يمر أكثر من 40% عبر منخل 125.

المسحوق الناعم جداً very fine powder: يجب أن يمر ما لا يقل من 95 % من كتلة المسحوق عبر منخل 125 ولا يجب أن يمر أكثر من 40% عبر منخل 90.

مسحوق ذي نعومة مجهرية Micro fine powder: يجب أن يمر ما لا يقل من 90 % من كتلة المسحوق عبر منخل 45 .

مسحوق فائق النعومة super fine powder: يجب أن يكون ما لا يقل من 90 % من جزيئاته ذات أبعاد 10 مكم.

هناك اختبارات اخرى مثل سرعة ومعدل الذوبان والتي لها أهمية كبيرة فيما يخص الامتصاص والتوافر الحيوي وقابلية الاستعلاق.

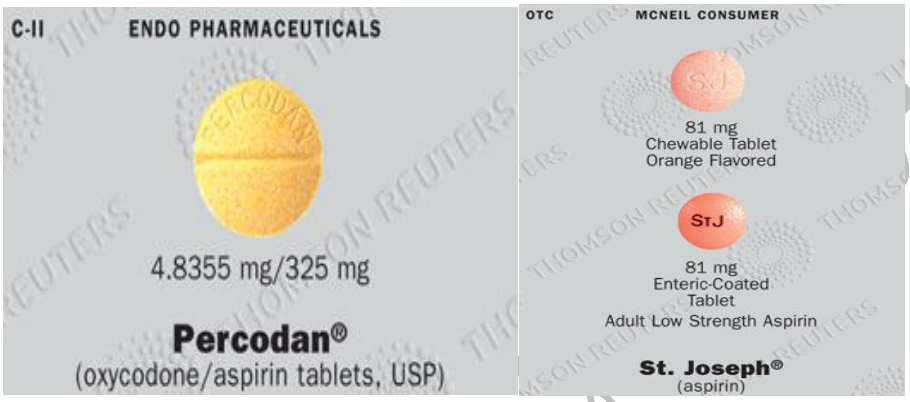
د. يوسف الأحمد جامعة البعث

الأقراص Tablets

تعريف الأقراص:

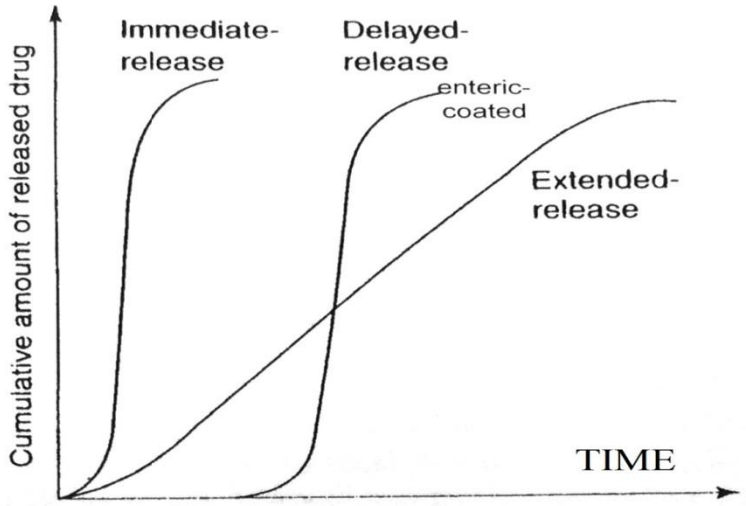
و تسمى المضغوطات واسمها يأتي من طريقة صنعها (الضغط) و لا نطلق عليها الاسم العامي الشائع (حبة) وهي أشكال صيدلانية صلبة موزعة على جرعات متساوية وتمتلك سطوح ملساء غير مخرشة و يجب أن يكون للأقراص من النوع نفسه الوزن واللون والشكل نفسه كما يجب أن تكون كل وجبة متماثلة مع سابقتها.

قد تكون الأقراص متعددة الطبقاتmultilayer أو ملبسة coated ويمكن أن يحفر على سطح القرص اسم الشركة والعيار.



أنواع الأقراص:

- ✓ غير ملبسة: و يكون وسط تفتتها الماء بالدرجة 37±2 و لا علاقة لتفتتها بدرجة الحموضة و غالباً ما يظهر التأثير بعد 15 دقيقة مثل مضغوطات الباراسيتامول و الأسبرين.
- ✓ ملبسة coated: وهنا نميز بين:
  - تلبيس سكري أو بالفلم بهدف إخفاء اللون او الطعم او الرائحة و التي تكون غير مستحبة للمريض أو بهدف حماية المادة الفعالة من التأثيرات الجوية الخارجية كالرطوبة و الحرارة و الضوء.
  - ملبسة معوياً enteric coated tablet أو مقاومة للمعدة: تقاوم سائل المعدة و لذلك تعتبر ذات إطلاق متأخر. و الهدف هو حماية المادة الفعالة من تأثير pH المعدة أو لحماية المعدة من التأثير المخرش للمادة الفعالة. إما ان يتم تلبيس الحثيرات بمواد تحميها من سائل المعدة الحمضي أو تلبيس القرص كاملاً.
  - أقراص ذات إطلاق معدل وهي إقراص ملبسة أو غير ملبسة حاوية على سواغات خاصة ومصنعة بعمليات وإجراءات خاصة. وهي مخصصة لتعديل سرعة او معدل و مكان و زمن إطلاق المادة الفعالة وذلك حسب طبيعة المتماثر و تقسم إلى:
    - إطلاق متأخر: delayed release
    - إطلاق مضبط أو نبضي:controlled or pulsatile release
    - إطلاق طويل الأمد: prolonged or extended or sustained release



- ✓ أقراص معدة للاستخدام في الفم: و هي أقراص غير ملبسة معدة للفعل الموضعي والاطلاق البطيء أو أقراص تحت اللسان مثل نتروغليسرين أو إيزوسوربيد ثنائي النترات أو أقراص فموية buccal مثل أقراص prochlorperazine على شكل Prochlorperazine Maleateالمضادة للإقياء أو لفعلها المضاد للذهان.
- ✓ فوارة effervescent: و هو شكل صيدلاني نوعي حيث يدخل في تركيبها زوج فوار من حمض عضوي كحمض الطرطير مع ملع حمض الفحم لأساس قوي. (كالسيوم فوار، فيتامين C ،...).
- ✓ ذوابةsoluble.
- ✓ قابلة للمضغ chewable : حيث تنتبج في الفم مثل مضادات الحموضة الموضعية و التي تكون فيها المضغوطة ذات حجم كبير كما أن هذا الشكل مفيد للأطفال حيث يكون من الصعب عليهم البلع.
- ✓ قابلة للبعثرة Dispersible: مثل Dispersible Aciclovir Tablets. و Dispersible Aspirin Tablets ومضغوطات الأسبرين و الكودئين القابلة للتبعثر.
- ✓ مهبلية Vaginal: مثل مضغوطات كلوتريمازول.

<u>الاختتبارات أثناء الضغط:</u>

<u>تجانس المكونات الفعالة مع السواغات الأخرى قبل التحثير أو الضغط:</u>

يتم أخذ عينات من أماكن مختلفة من المازج ويتم اختبار تجانس المواد الفعالة بطريقة تحليل كمي مناسبة ويجب أن تكون سريعة. يتم حساب الانحراف النسبي لمجموعة العينات يتم تسجيل نتائج تحليل العينات لكل وجبة على مخطط مراقبة control chart.

د. يوسف الأحمد جامعة البعث

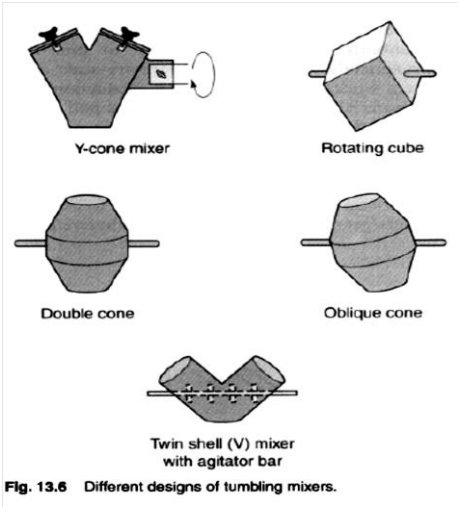
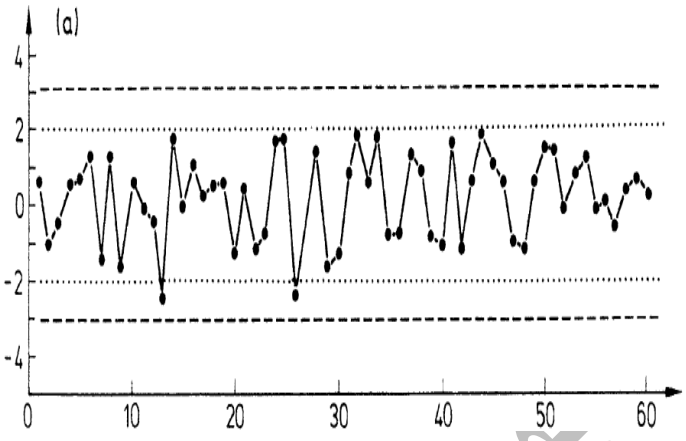


Fig. 13.6 Different designs of tumbling mixers.



الفقد بالتجفيف:

يعبر عن نسبة الرطوبة و له أهمية كبيرة في فحص الحثيرات لما له من تأثير على الاختبارات الأخرى كالهشاشية والتفتت للمضغوطات و ثباتية المواد الفعالة بالإضافة لمشاكل أخرى أثناء الضغط. يتم القياس باستخدام ميزان الأشعة تحت الحمراء لقياس الرطوبة حيث نوزن العينة و يطبق عليها التسخين و من ثم يلاحظ مدى تناقص الوزن. إن اختلاف نسبة الرطوبة بين الوجبات يستدعي إعادة إجراء اختبارات التحقق من الصلاحية revalidation.

توزع الحجم الجسيمي و كثافة الحجم الكبير و كثافة الربت و منسب كارس: راجع قسم المساحيق.

وزن الحثيرات قبل الضغط:

و تعتبر هذه القيمة مهمة لمعرفة الوزن الوسطي العملي للقرص و التي تساوي وزن الحثيرات ضمن قمع الضغط و ذلك بعد إضافة وزن السواغات الأخرى مقسوماً على عدد المضغوطات. و لذلك أهمية في المطابقة reconciliation و التي تقارن بين الكمية المتوقعة نظرياً و التي حصلنا عليها عملياً.

اختبار الأقراص بعد الضغط:

اختبار المظهر الخارجي:

يتضمن ملاحظة وجود تبقعات و علامات مميزة كذكر العيار مثلاً على المضغوطة بالإضافة لأبعاد المضغوطة كالقطر و السماكة لعدد من الأقراص بما يتناسب مع حجم الوجبة و يتم تسجيل وسطي القراءات.

اختبار تجانس الوزن:

هناك في الصناعة ما يسمى الوزن النظري والوزن العملي للمضغوطة.

مثال: إذا أردنا تحضير مضغوطات باراسيتامول 500 ملغ وبفرض أخذنا 2 كغ باراسيتامول أي حوالي2000,000 ملغ باراسيتامول ونحتاج لكل مضغوطة 500ملغ.إذاً سنحصل في النهاية على 4000 مضغوطة والآن نحسب أوزان المواد الأخرى الداخلة في تركيب المضغوطات (السواغات) ونقسمها على عدد من المضغوطات لتحصل على وزن السواغات لكل مضغوطة (بفرض 100ملغ) إذا سيصبح وزن المضغوطة النظري 600 ملغ= سواغ 100 ملغ+ 500 ملغ مادة فعالة.

يوسف الأحمد جامعة البعث

ثم أثناء التصنيع فهناك عدة عوامل تؤثر على الوزن كالرطوبة أثناء التحثير –تجفيف الحثيرات والرطوبة المتبقية وبعد ذلك نحدد الوزن العملي عند حصولنا على الحثيرات الجافة والمعدة للضغط (الوزن العملي هو وزن الكتلة الموضوعة في قمع الضغط مقسومة على عدد المضغوطات الكلي) وبفرض أصبح الوزن العملي 610 ملغ .

والآن حسب دستور الأدوية البريطاني وزن المضغوطة أعلى من 250 ملغ فالانحراف المسموح ± 5% إذاً كل 10 أو 20 دقيقة نأخذ 20 مضغوطة من المكابس ونزنها بشكل إفرادي ثم نحسب انحراف وزن كل مضغوطة عن الوزن الوسطي المقرر في إضبارة الوجبةوهذا ما يسمى فحص تجانس وزن أثناء الإنتاج في المعمل .

أما الفحص الحكومي في مخابر الرقابة الحكومية على العبوة النهائية فلا نعرف الوزن النظري ولذلك يتم الفحص اعتماداً على الوزن الوسطي وعلى كمية المادة الفعالة في هذا الوزن. بمعنى آخر إن 500 ملغ باراسيتامول يجب أن تكون موجودة ضمن الوزن الوسطي وليس في مضغوطة واحدة لذا نأخذ 20 مضغوطة ونزنها افرادياً ثم نحسب الوسطي والانحراف لكل واحدة عن الوسطي والآن :

- ✓ يجب كون انحراف المضغوطات عن الوزن الوسطي متفاوت أي أعلى وأخفض. أما الأنحراف في اتجاه واحد يؤدي إلى رفض الوجبة.
- ✓ يسمح لمضغوطتين بتجاوز النسبة المسموح بها.
- ✓ عند تجاوز مضغوطة لضعف النسبة المسموح بها يتم رفض المضغوطات.
- ✓ في حال كان الانحراف مقبول نقوم الآن بسحق 20 مضغوطة ونأخذ منها - حسب طريقة المخروط و المربع - وزناً معادلاً للوزن الوسطي المسحوب سابقاً و ليس هناك أهمية لوزن القرص العملي بل يجب التركيز على انحرافات كل قرص عن القيم الدستورية و من ثم نعاير هذه المادة الفعالة ضمن الوزن الوسطي ويجب ألا تكون خارج الانحراف.
- ✓ يجرى الفحص الأخير لأن المضغوطات التي تكون مقبولة من حيث انحراف الوزن عن الوزن الوسطي لا يشترط أن تكون متجانسة المحتوى من المادة الفعالة (وذلك لأن معايرة المادة الفعالة مرتبط بوزن المضغوطة الوسطي) .
- ✓ أما بالنسبة للمواد شديدة التأثير فتعاير المادة الفعالة في كل مضغوطة على حدة وفق اختبار تجانس الوحدات الجرعية كما سنرى لاحقاً.
- ✓ لا يجرى هذا الفحص على المضغوطات الملبسة سكرياً بسبب كبر حجم التلبيس مقارنة مع النواة.
- ✓ يحدد دستور الأدوية البريطاني النسب المسموح بها كمايلي:

Pharmaceutical Form	Average Mass	Percentage deviation
Tablets (uncoated and film-coated)	80 mg or less	10
	More than 80 mg and less than 250 mg	7.5
	250 mg or more	5

د.يوسف الأحمد جامعة البعث

ملاحظة: في حال المضغوطات الحاوية على مادة فعالة أقل من 25 ملغ او أقل من 25 % من وزن المضغوطة فلا يتم حساب تجانس الوزن بل تجانس المحتوى و ذلك بسبب ضعف الارتباط بين وزن المضغوطة و محتواها من المادة الفعالة كما في الشكل:

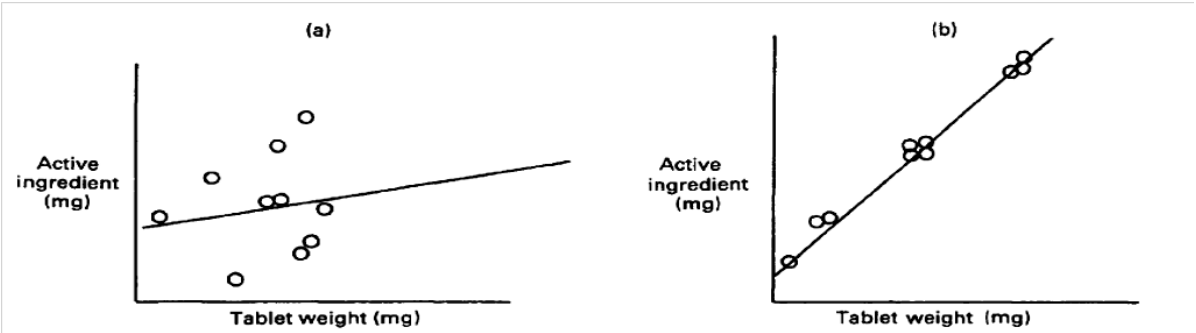


Fig. 27.18 Correlation between amount of active ingredient and tablet weight for (a) a low dose (drug content 23% of tablet weight) and (b) a high dose (drug content 90% of tablet weight) tablet. (From Airth, J.M., Bray, D.F., and Radecka, C. (1967). J. Pharm. Sci., 56, 233–235.

يطبق تجانس المحتوى على 10 مضغوطات أو 30 و هنا يجب ان تقع النسب بين 85 و 115% مع السماح لواحدة من 30 ان تتجاوز هذه النسب دون الوصول للمجال 75-125%.

اختبار القوة الميكانيكية:

تشمل فحص القساوة و فحص الهشاشية. وباعتبار أن كلا الفحصين غير مكلف ويتم بفترة زمنية قصيرة لذا يمكن إجراؤه أثناء مراحل الإنتاج على عدة عينات (10 مضغوطات) مثلاً.

تجرى الفحوص الميكانيكية على المضغوطات لمعرفة مدى تحمل المضغوضات للعوامل الميكانيكية التي ستتعرض لها مثل الاصطدام بالعبوات (أثناء الضغط ،أثناء التعبئة ،النقل و التخزين..) وكذلك مدى تحملها لعمليات التلبيس (كالدوران في قدر التلبيس وعمليات السقوط أثناء الدوران) وبالتالي فإن المضغوطات المعددة للتلبيس تختلف عن المضغوطات العادية في قيم القساوة والهشاشية لأنها ستتعرض إلى عمليات اصطدام واحتكاك أكثر. هناك شركة Erweka العالمية تهتم بتصنيع أجهزة الفحص الفيزيائية.

اختبار القساوة Hardness test:

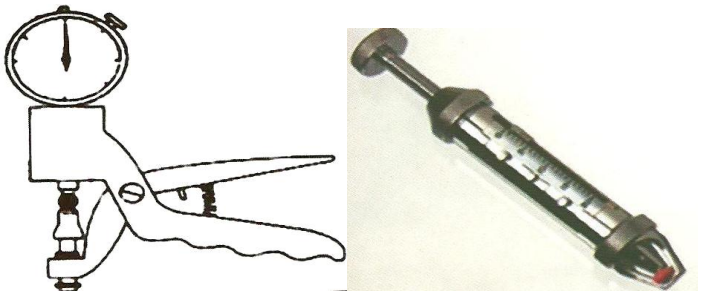
يفيد هذا الفحص أيضاً في تحديد إمكانية تقسيم القرص إلى عدة جرعات متساوية. يمكن إجراء فحص القساوة من قبل المصنع الخبير أو مدير الرقابة بشكل يدوي بسيط بأن يمسك المضغوطة بين إصبعيه ويضغط عليها بإبهامه واعتمادا على الخبرة يمكنه أن يقدر قيمة قساوتها.

أما القياس الآلي في المختبرات فهناك عدة أجهزة معروفة في المختبرات و هي :

- جهاز فايزر Pfizer له شكل كماشة و مؤشر يعطي النتيجة عند انكسار القرص.

- جهاز ستوكس ذو الاسطوانة و المكبس النابضي (هو المستعمل في المخبر).

جامعة البعث الأستاذ أحمد يوسف



- جهاز آلي لقياس القساوة يدعى جهاز هبرلن. هناك أجهزة يمكن ربطها إلى آلة الضغط و التي تقيس القساوة بشكل أوتوماتيكي و التي توقف آلة الضغط عند و جود انحراف.

والقساوة النظامية للمضغوطات العادية من 4-3.5 كغ/سم^2 وحتى 4.5 كغ/سم^2 كحد أقصى.

أما المضغوطات المعدة للتلبيس فهي تحتاج لقساوة أعلى كونها ستتعرض لعوامل ميكانيكية أكثر.

اختبار الهشاشية Friability test :

هي مقدار ما تفقده المضغوطة من كتلتها مقدرة بالنسبة المئوية. وارتفاع نسبة الهشاشية يدل على زيادة فقدان المادة الفعالة.

ويمكن إجراء هذا الفحص اعتمادا على الخبرة العلمية وذلك باسقاط المضغوطة على بعد متر واحد على الأرض أو لوح خشبي فإذا لم تنكسر أو تنفلع فهي مقبولة وجيدة.

أما الفحص الآلي فهناك جهازين معروفين لقياس الهشاشية أحدهما بلسان واحد والأخر له 12 لسان و يسمى مخبار السحج Abrasion testerو يستخدم الأخير بشكل خاص لفحص هشاشية النواة المعدّة للتلبيس حيث يدرس قيم أعلى من الهشاشية والتي تتعلق بتفلع المضغوطة، (قطع صغيرة) والتي لا تكون على شكل بودرة.

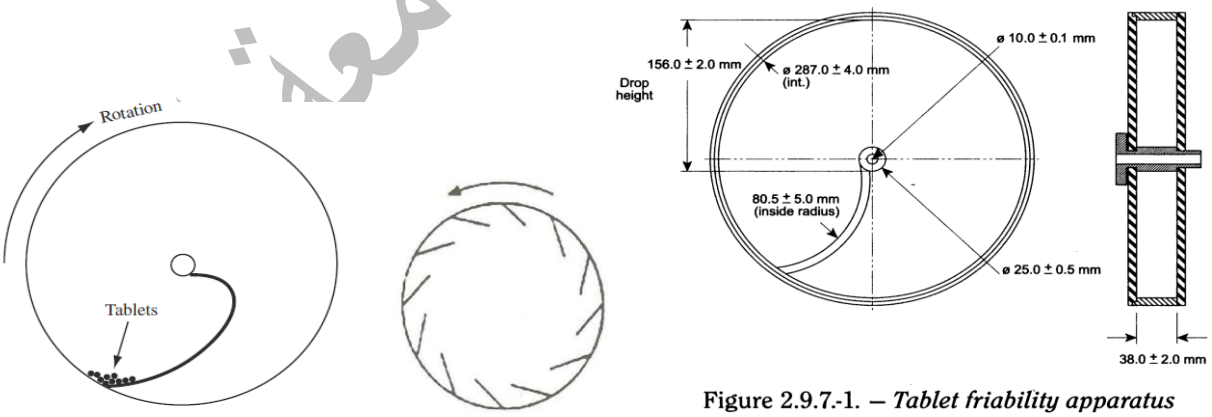


Figure 2.9.7.-1. – *Tablet friability apparatus*

نأخذ عينة من المضغوطات حسب وزنها (إما أكبر من 650 ملغ حيث نأخذ 10 مضغوطات أو أقل من 650 ملغ فنأخذ عدداً يعادل 6.5 غ) ونزنها ثم نضعها في الجهاز فترة محددة وبسرعة دوران معينة ثم نزيل الغبار عنها ونزنها ثانية ثم نحسب الكمية المفقودة كنسبة مئوية.

تحدد دساتير الأدوية مقدار الهشاشية بحوالي 0.8% كحد أعظمي (DAB).

اختبار التفتت Disintegration test:

إن تفتت المضغوطات هو أساس لحصول الانحلال ومن ثم الحصول على التأثر الدوائي و قد يستعاض عن فحص التفتت بفحص الانحلال وذلك في حال المضغوطات التي لها مشاكل في المادة الفعالة و التي لعا علاقة بأبعاد الجزيئات حيث أن التأثير لا يحصل إلا إذا انتقلت المادة إلى المحلول حيث نجري في هذه الحالة فحص الانحلال فقط و هذا يعني أن التفتت مشمول حكماً بالانحلال (لا يمكن لمضغوطة أن يكون انحلالها جيد إذا كان تفتتها غير جيد كما أن التفتت الجيد لا يعني أن الانحلال جيد).

يجري فحص التفتت باستخدام جهاز السلة الهزازة (Erweka) و هو عبارة عن سلة من 6 أنابيب اسطوانية ذات قاعدة شبكية بأبعاد أقطار محددة دستورياً حيث توضع فيها 6 مضغوطات و يوضع فوقها ثقالة و تتحرك السلة إلى الأعلى و الأسفل ضمن بيشر بمعدل 30 حركة كل دقيقة و ذلك ضمن حمام مائي.

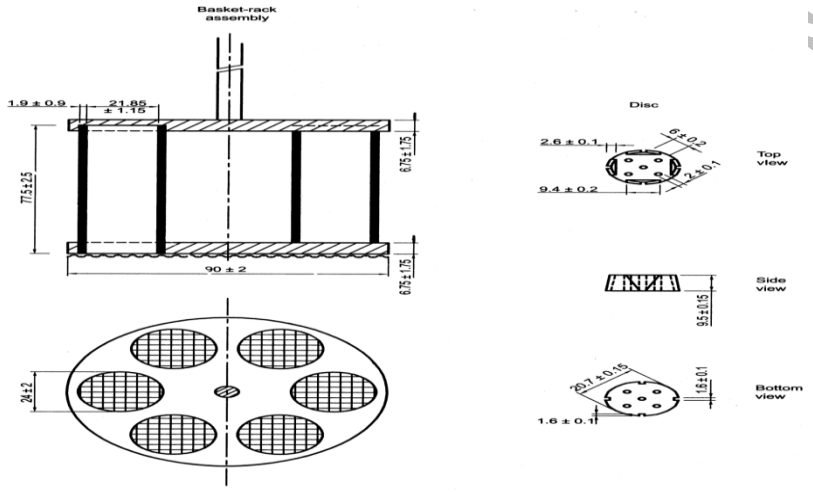


Figure 2.9.1.-1. – *Disintegration apparatus A*
Dimensions in millimetres

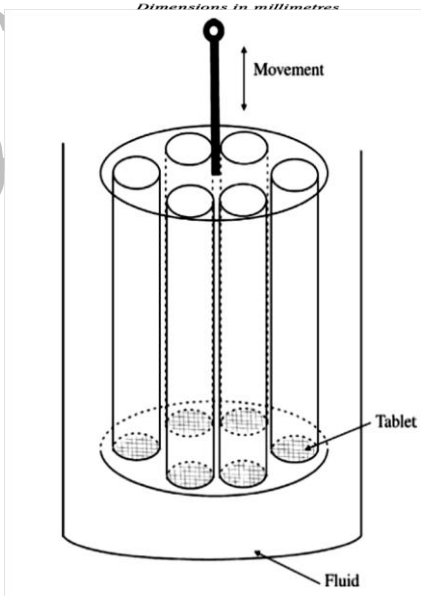


Fig. 2 Schematic of a tablet disintegration apparatus.

يحوي البيشر على محلول معين حسب وسط التفتت. لا يجب أن تلامس الثقالة القعر و لا أن تخرج للهواء الطلق و ينتهي الفحص بخروج كافة أجزاء المضغوطة من المنخل.

وفقاً للدستور البريطاني: يجب أن تتفتت المضغوطات الستة في فترة زمنية معينة وفي حال لم تتفتت مضغوطة و احدة أو اثنتين يعاد الفحص على 12 وهنا يجب أن تتفتت 16 مضغوطة من أصل 18. (هذا الفحص يسمى الفحص A والذي ينطبق على المضغوطات والمحافظ ذات البعد الأقل من 18 ملم وأما تلك الأكبر فتجرى على جهاز السلة الهزازة وفق الفحص B حيث يحوي البيشر المعد للاختبار ثلاثة أنابيب بدلاً من 6 وهنا نجري الفحص على 6 مضغوطات فقط).

Procedure (Test A) Place 1 dosage unit in each of the 6 tubes of the basket and, if prescribed, add a disc. Operate the apparatus using the specified medium, maintained at 37 ± 2 °C, as the immersion fluid. At the end of the specified time, lift the basket from the fluid and observe the dosage units: all of the dosage units have disintegrated completely. If 1 or 2 dosage units fail to disintegrate, repeat the test on 12 additional dosage units. The requirements of the test are met if not less than 16 of the 18 dosage units tested have disintegrated.

Procedure (Test B) Test 6 tablets or capsules either by using 2 basket-rack assemblies in parallel or by repeating the procedure. In each of the 3 tubes, place 1 tablet or capsule and, if prescribed, add a disc; suspend the assembly in the beaker containing the specified liquid. Operate the apparatus for the prescribed period, withdraw the assembly and examine the state of the tablets or capsules. To pass the test, all 6 of the tablets or capsules must have disintegrated.

أما الدستور الألماني فيجري الفحص على ستة مضغوطات وفي حال لم تتفتت واحدة منها فيجب إعادته على ستة اخرى وهنا يجب أن تتفتت جميعها.

يحدد زمن التفتت عادة للمضغوطات العادية من 5-15 دقيقة بالدرجة 37 وأما المضغوطات سريعة التأثير كالمسكنات فهو 5 دقائق والمضغوطات بطيئة التأثير حتى 60 دقيقة كحد أقصى. إن انخفاض زمن التفتت لا يعتبر مشكلة إلا إذا اجتمعت عوامل أخرى.

في حال المضغوطات المعدة للتفتت في الأمعاء فإن المضغوطات يجب أن تقاوم الوسط الحمضي لمدة ساعتين (BP) أو 30 دقيقة (DAB) على الأقل ومن ثم نخرجها ونغسلها ونضعها في وسط قلوي فيجب أن تتفتت خلال 60 دقيقة (BP) أو 90 (DAB) دقيقة كحد أقصى.

الأقراص الفوارة: نضع القرص ضمن وعاء زجاجي حاوي على 200 مل ماء بدرجة 15-25 ومن ثم نشاهد الفقاعات الغازية على سطح المضغوطة حيث يجب أن يتفتت القرص مع عدم تبقي بقايا غير منحلة خلال 5 دقائق. يعاد الاختبار السابق على 5 أقراص أخرى.

Place 1 tablet in a beaker containing 200 ml of *water R* at 15-25 °C; numerous bubbles of gas are evolved. When the evolution of gas around the tablet or its fragments ceases the tablet has disintegrated, being either dissolved or dispersed in the water so that no agglomerates of particles remain. Repeat the operation on 5 other tablets. The tablets comply with the test if each of the 6

tablets used disintegrates in the manner prescribed within 5 min, unless otherwise justified and authorized.

الأقراص الذوابة: يتفتت القرص خلال 3 دقائق.

الأقراص القابلة للبعثرة: نضع قرصين ضمن 100 مل ماء و نحرك حتى تمام البعثرة حيث يكون التبعثر متجانس و يمر عبر فتحة منخل 710 مكم.

Place 2 tablets in 100 ml of *water R* and stir until completely dispersed. A smooth dispersion is produced, which passes through a sieve screen with a nominal mesh aperture of 710 µm.

اختبار الذوبان dissolution test:

هناك مواصفة تدعى معدل الانحلال dissolution rate و يعبر عن معدل الدخول في المحلول أي كمية المادة المنحلة خلال فترة زمنية محددة. إذاً فعندما تتحرر المادة الفعالة من المضغوطة فيجب أن تتوافر بكمية كافية لحدوث التوافر في الدورة الدموية و ظهور التأثير. إذاً لا يكفي أن تتفتت المضغوطة و إنما يجب أن تتحرر المادة و تدخل في المحلول بنسبة معينة ليحدث الامتصاص و التفتت هو أساس التحرر و غالباً ما يجري فحص التفتت و من ثم الانحلال و الذي يجرى على أشكال خاصة و أدوية ذات مشاكل.

ملاحظة: الانحلال عامل رئيسي في حدوث الامتصاص أما التوافر الحيوي فيتعلق بالانحلال وعوامل فيزيولوجية أخرى فالنساء أكثر قدرة على الامتصاص من الرجال كما أن الأطفال لديهم قدرة كبيرة على الامتصاص إلا أن صغر أمعائهم يقلل من الامتصاص.

لا يمكن التعبير عن التوافر الحيوي في العضوية in vitro إلا من خلال معدل الدخول في المحلول.

جهاز الفحص عبارة عن دورق له خلاط وهناك ثلاثة أنواع:

1 - الجناح المتحرك
2 - السلة الدوارة
3 - الوعاء

تدخل المضغوطة ضمن وعاء فيه سائل حسب نوع المضغوطة:

المعدة: حسب BP وسط من HCl بتركيز N0.1 أما DAB فيضيف البيسين أيضاً.

الأمعاء: حسب BP وسط فوسفاتي قلوي متدرج القلوية أما DAB فيضيف البيكربونات و خلاصة البنكرياتين.

بعد التحريك لفترة من الزمن نأخذ بواسطة ممص خاص عينات كل عشر دقائق مثلاً و نعاير المادة الفعالة فيها حسب طريقة لا تتطلب دقة عالية مثل طيف UV و بشكل عام يجب أن يتحرر 75% من المادة الفعالة خلال 45دقيقةً و تعتبر النتيجة مقبولة عند تحرر 60% من المادة خلال نصف ساعة.

د. يوسف الأحمد جامعة البعث

BP2007 : Unless otherwise specified, the value of *Q* is 75 per cent. In most cases, when tested under reasonable and justified test conditions at least 75 per cent of the active substance is released within 45 min.

ملاحظة هامة جداً: بما أن فحص الانحلالية يستغرق فترة زمنية طويلة فلذلك يجب توزيعه على مراحل الإنتاج في أوله ووسطه وآخره.

نميز في المضغوطة ذات التحرر المراقب عدة مناطق في الجهاز الهضمي و ذلك حسب الـ PH:

المنطقة	درجة الحموضة
معدة	3.5-1.5
عفج	6-5
لفائفي	8
معي غليظ	8

فمثلاً إذا أردنا أن تتحرر المادة الفعالة في القسم اللفائفي فيجب أن تتجاوز المضغوطة كل أوساط الـ pH أي أقل من 8 دون أن تتحرر منها المادة الفعالة.

تحدد بعض الدساتير فحص الانحلال لمضغوطة معوية على جهاز الجناح الدوار كمايلي:

المدة (ساعة)	درجة الحموضة
1	1.2
1	2.5
1.5	4.5
1.5	7
2	7.5

أي أن المدة الإجمالية 7 ساعات.

<u>اختبار موحودية الوحدات الجرعية uniformity of dosage units :</u>

يجرى هذا الفحص للتأكد من أن كل وحدة من الوجبة حاوية على المقدار الموسوم من المادة الفعالة وضمن حدود السماحية Acceptance Limits. يجرى الفحص وفق إحدى طريقتين:

1 - موحودية المحتوى content uniformity

2 - اختلاف الكتلة او الوزن Mass « Weight » variation

والجدول التالي يوضح متى يتم تطبيق كل من الاختبارين:

د. يوسف الأحمد جامعة البعث

Table 2.9.40.-1. - *Application of Content Uniformity (CU) and Mass Variation (MV) test for dosage forms*

Dosage forms	Type	Sub-Type	Dose and ratio of active substance	
			≥ 25 mg and ≥ 25 per cent	< 25 mg or < 25 per cent
Tablets	uncoated		MV	CU
	coated	film-coated	MV	CU
		others	CU	CU

طريقة إجراء الفحص:

CONTENT UNIFORMITY:

Select not less than 30 units, and proceed as follows for the dosage form designated. Where different procedures are used for assay of the preparation and for the content uniformity test, it may be necessary to establish a correction factor to be applied to the results of the latter.

Solid dosage forms Assay 10 units individually using an appropriate analytical method. Calculate the acceptance value.

Calculation of Acceptance Value:

Calculate the Acceptance Value (*AV*) using the formula: $|M-\bar{X}|+ks$

Variable	definition	Condition	Value
	متوسط المحتويات المقدرة كنسبة مئوية من القيمة المعنونة		
$x_1, x_2, x_3, \ldots x_n$	محتوى كل وحدة جرعية مقدرة كنسبة مئوية من القيمة المعنونة		
n	حجم العينة (عدد الوحدات		

	الجرعية في العينة)		
k	ثابت التقبل	n=10	2.4
		n=30	2.0
s	الانحراف المعياري		
RSD	الانحراف المعياري النسبي		
M(case1) T≤ 101.5	القيمة المرجعية	$98 \leq \bar{X} \leq 101.5$	M= $\bar{X}$
			M=98.5
			M=101.5
M(case 2) T> 101.5	القيمة المرجعية	$98 \leq \bar{X} \leq T$	M= $\bar{X}$
			M=98.5
			M=T
AVقيمة القبول			$\lvert M-\bar{X}\rvert+ks$
L_1	قيمة القبول المسموحة العليا		$15 = L_1$
L_2	المجال المسموح الأعلى لانحراف كل قيمة جرعية مفحوصة عن القيمة M		$25 = L_2$
T	Target test sample amount at time of manufacture		100ما لم يذكر خلاف ذلك

MASS VARIATION:

Carry out an assay for the active substance(s) on a representative sample of the batch using an appropriate analytical method. This value is result A, expressed as percentage of label claim (see Calculation of Acceptance Value). Assume that the concentration (mass of active substance per mass of dosage unit) is uniform. Select not less than 30 dosage units, and proceed as follows for the dosage form designated.

Uncoated or film-coated tablets: Accurately weigh 10 tablets individually. Calculate the active substance content, expressed as percentage of label claim, of each tablet from the mass of the individual tablets and the result of the assay. Calculate the acceptance value.

Calculation of Acceptance Value:

أبو يوسف الأحمد جامعة إربد

Calculate the acceptance value (*AV*) as shown in content uniformity, except that the individual contents of the units are replaced with the individual estimated contents defined below.

x_1, x_2,..., x_n= individual estimated contents of the dosage units tested,

where :

$$x_i = w_i \times \frac{A}{\overline{W}}$$

w_1, w_2,..., w_n = individual masses of the dosage units tested,

A = content of active substance (percentage of label claim) obtained using an appropriate analytical method,

$\overline{W}$ = mean of individual masses (w_1, w_2,..., w_n).

CRITERIA :

Apply the following criteria, unless otherwise specified.

Solid and liquid dosage forms: The requirements for dosage uniformity are met if the acceptance value of the first 10 dosage units is less than or equal to *L*1. If the acceptance value is greater than *L*1, test the next 20 dosage units and calculate the acceptance value. The requirements are met if the final acceptance value of the 30 dosage units is less than or equal to *L*1 and no individual content of the dosage unit is less than $(1 - L2 \times 0.01)M$ nor more than $(1 + L2 \times 0.01)M$ in calculation of acceptance value under content uniformity or under mass variation. Unless otherwise specified, *L*1 is 15.0 and *L*2 is 25.0.

اختبار ختم البلستر أو ختم الحاوية:

يوضع البلستر في وعاء حاوي على أزرق الميتلين 1% ثم يوضع ضمن حجيرة مربوطة إلى خلاء و يطبق ضغط سلبي لمدة محددة. بعد ذلك نسحب البلستر و نشطفه بالماء الجاري و من ثم نلاحظ آثار الملون على سطح الأقراص.

د. يوسف الأحمد جامعة البعث

الأقراص الملبسة Coated tablets

تعريف:

وهي أقراص ملبسة بطبقة أو بعدة طبقات من مزيج لعدة مواد مختلفة، سواء أكان تلبيساً سكرياً ،أم مواد طبيعية(راتينات resins طبيعية)،أم صنعية،مع مواد مالئة غير فعالة وغير ذوابة وملونات و عديدات كحول ، شموع، وأحياناً مطعمات. وإذا كان التلبيس رقيقاً، قيل عنه تلبيس بالفلم film coated.

يستخدم التلبيس لإخفاء طعم أو لون أو رائحة المواد الدوائية أو لحماية المادة الفعالة من العوامل البيئية كالضوء و الرطوبة أو لمقاومة عصارة المعدة أو للتفتت في الأمعاء أو لإطلاق مبرمج للمادة الفعالة أو لحماية المعدة من تأثير مخرش لمادة دوائية ما.

الأقراص الملبسة ذات سطح لماع غالباً و ملونة بشكل متجانس و غير مبرقشة أو مخرشة و ذات حواف ملساء و غير قابلة للتفلع و أبعادها متجانسة كما أن الفلم يجب أن يكون بثخانة واحدة.

يتم في البداية إجراء الاختبارات على الحثيرات كما في الأقراص العادية كما ورد سابقاً و من ثم نميز بين اختبارات النواة ثم اختبار الملبسة بشكل كامل.

أولاً اختبارات النواة:

يختبر هنا المظهر الخارجي و الأبعاد والمقاومة الميكانيكية بشروط أقسى تحسباً لعملية التلبيس التالية. فاختبار الهشاشية يتم بمقياس السحج أو ضمن قدر التلبيس نفسه. بالمقابل فإنه على الرغم من ارتفاع قيم القساوة الميكانيكية فيجب أن يكون معامل التفتت في حدوده المعقولة.

اختبارات الأقراص الملبسة:

- اختبار الصفات الظاهرية:

المظهر الخارجي للأقراص الملبسة عامل اساس في الحكم على جودتها، حيث يجب أن تكون موحدة في الحجم والشكل واللون وأبعادها متجانسة، أما السطح فيجب أن يكون أملس لماعاً وناعماً غيرمتخرش،وغير مبرقع، ملوناً، وغير قابل للتفلع، و يجب أن يكون الفلم بسماكة واحدة. تلاحظ أيضاً العلامات المعتمدة من الشركة الصانعة عند ترخيص المستحضر ومدى وضوحها كعيار المادة الفعالة أو شعار الشركة وما شابه.

- الأبعاد: تستخدم مسطرة هندسية لها شكل F (بيكوليس) لقياس أبعاد النواة اولاً و من ثم الأقراص الملبسة كالسماكة الجانبية و الداخلية عند القطر و هذا ما يعطي فكرة عن سماكة الفلم وتجانس التلبيس من فرق الأبعاد قبل التلبيس وبعده. يجب أن تكون سماكة التلبيس واحدة و الا توجد نقاط ضعف حيث يكون فيها سماكة الفيلم أقل من المحدد و بالتالي تصبح هذه النقطة عرضة للهجوم من العصارات الهاضمة و هنا تتحرر المادة الفعالة عند pH أقل من القيمة المراد عندها تحرر المادة الفعالة.

- العيوب أو الخلل الفيزيائي في التلبيس: يذكر من عيوب الفلم:

- ✓ الالتصاق Sticking.تنشأ عن رطوبة زائدة أثناء عملية ضخ محلول التلبيس
- ✓ التنقر Picking.
- ✓ الخشونة Roughness. أي سطح الملبسة غير مصقول و قد يتطور للمظهر الشبيه بقشر البرتقال.
- ✓ المظهر الشبيه بقشر البرتقال Orange peel effects.
- ✓ بهت الفيلم hazing Dull films. قد يتطور لتغير في اللون بسبب أن عملية التماثر في الفيلم غير متجانسة أو انه اثناء عملية الرذ حصل فصل في الأطوار (طور المتماثر الصلب + طور المحل السائل).

- ✓ التكسر أو التصدع Cracking. بسبب عدم وجود الملدن أو عدم تجانسه أو عدم تجانس فحص القساوة الميكانيكية المطبق على النواة قبل التلبيس.
- ✓ تشكل الجسور والامتلاءات Bridging & filling. نتيجة ضخ غير متجانس لمحلول التلبيس لتشكل نقطة معبأة أو تتطور لتشكل جسر كامل.
- ✓ تقرح الفيلم Blistering. مثل القرحة أو البثرة على الجلد و لها علاقة بمادة التلبيس أو المحلات المستعملة (غير متجانسة) كمثل أسيتون و ايزوبروبانول (أما كلوروفورم سام).

- لون الملبسات ولمعانها: يجب أن تكون الملبسات متطابقة في اللون ولا يسمح لحصول اختلاف في اللون.ولضمان اللون الواحد لجميع الوحيات المتماثلة، يعتمد عادة على ما يعرف بألوان معيارية، حيث يقارن لون مادة التلبيس قبل استخدامها بهذه الجداول، أو تجري العودة الى النموذج الرئيسي الذي اعتمد للترخيص والمقارنة معه.

يجري عادة صقل الملبسات لتعطي لماعاً مناسباً كما يمكن أن يقاس لمعان الملبسة المصقولة أحياناً بطريقة انعكاس الضوء، حيث يسلط عليها شعاع ينعكس بزاوية معينة.

- اختبار المقاومة الميكانيكية:

وهي تتضمن اختباراً لمدى تكسر او تفلع قشرة التلبيس أثناء عملية التلميع او التعبئة والتغليف، ويستخدم لذلك جهاز الهشاشة ذو اللسان الواحد أو مخبار سحج ، كما يمكن أن تختبر القساوة كماهو الحال في الاقراص. الهشاشية هنا تنعدم للصفر او 0.5% حسب DAB و أما القساوة فتصل لـ 6 كغ.

- اختبار موحودية الوزن أو الكتلة:

ويجرى قبل التلبيس وبعده. وتجري مقارنة الاوزان الوسطية والانحرافات للأقراص الملبسة وبالتالي حساب كتلة مواد التلبيس الوسطية، وفي ذلك دلالة على تجانس التلبيس.

مثال: يلزم لتلبيس الوجبة 1.5 كغ من المادة الملبسة و من ثم نقسم على عدد المضغوطات فنحصل على عدد الملغرامات من المادة الملبسة و لتكن 13 ملغ مثلاً. و بعد حساب الوزن النظري للمضغوطات و ليكن 600 ملغ فيصبح الوزن النظري للمضغوطة الملبسة 613 ملغ و نجري فحص تجانس الوزن بعد التلبيس للتأكد من أن المضغوطة قد أخذت حصتها الكافية من عملية و مواد التلبيس.

تعتمد دساتير الادوية حدوداً لا نحراف الوزن مثلما هو الحال في اختبار الاقراص بحسب كتلة القرص الملبس. وقد يجري التمييز بين نوع تلبيس وآخر من حيث حدود الانحراف (الأقراص السكرية، الملبسات بفلم).

- اختبار زمن التفتت:

تحدد دساتير ألادوية عادة زمناً لاختبار التفتت أكبر مما هو عليه في الاقراص، ويجري الاختبار باستخدام الجهاز نفسه المستخدم للأقراص، وباستحدام الاوساط المذكورة سابقاً بحسب نوع التلبيس (معدي أو معوي).

- اختبار مو حودية المحتوى:

بدأت اغلب دساتير الادوية تعتمد هذا الاختبار على جميع الأقراص الملبسة مهما بلغ وزنها أو محتواها من المادة الفعالة ،وهناك علاقة مباشرة مع اختبار موحودية او تجانس الوزن وكذلك المقايسة.

- اختبار الذوبان:

يجرى حساب معدل أو سرعة الذوبان ضمن وسط خاص حسب الأفرودة ،وتحدد فيه متطلبات القبول أو الرفض أو إعادة الاختبار بحسب النتائج .

- اختبار الإطلاق:

وهو يجرى على جميع الأقراص أو الملبسات أو الكبسولات المعدة لإطلاق المادة الفعالة على دفعات متساوية أو متزايدة أو متناقصة بالعلاقة مع الزمن .تصف دساتير الادوية متطلبات القبول أوالرفض الخاصة بكل نوع من أنواع الأقراص (إطلاق معدل، آجل، مضبط).

تستخدم لإجراء هذا الاختبار التجهيزات نفسها المستخدمة إجراء اختبار الذوبان و إنما يختلف زمن و وسط كل مرحلة من مراحل الاختبار. و قد يستمر الاختبار لأكثر من 12 ساعة مع استخدام أوساط معتدلة و حمضية و أساسية مبرمجة بالتناسب مع الزمن و مع مواقع الامتصاص و الإطلاق. و يجري التقويم اعتماداً على نسبة محددة من المادة الفعالة المطلقة خلال وحدة زمنية محددة تشير إليها الأفرودة مثل 20% من المادة الفعالة في الساعة الأولى في الوسط المعدي و 60% في الساعة الرابعة مثلاً في وسط وقاء فوسفاتي.

تمتثل الملبسات المفحوصة إلى المواصفات المشار إليها في الأفرودة و إذا أخلت ملبسة واحدة فقط بالمواصفة يؤخذ عدد جديد و يعاد الاختبار مع نسب سماحية محددة. مثال: أفرودة Chlorpheniramin.

المحافظ capsules

تقسم لنوعين طري و قاسي (أما البرشام فهو شكل صيدلاني كان يستخدم قديماً). وهي أشكال صيدلانية شائعة الاستخدام نظراً لبساطة تصنيعها،ولاستخداماتها المختلفة في إخفاء الطعم او اللون او الرائحة،كما يمكن وضع جرعات صغيرة من المواد الفعالة أو كبسلة كميات صغيرة جداً من فئة الميكرو والنانو micro & nanocapsule، وكذلك لتوجيه الإطلاق وتقيده، ولحماية المادة الفعالة من المؤثرات الخارجية.

Fig. 1 Examples of Softgels.

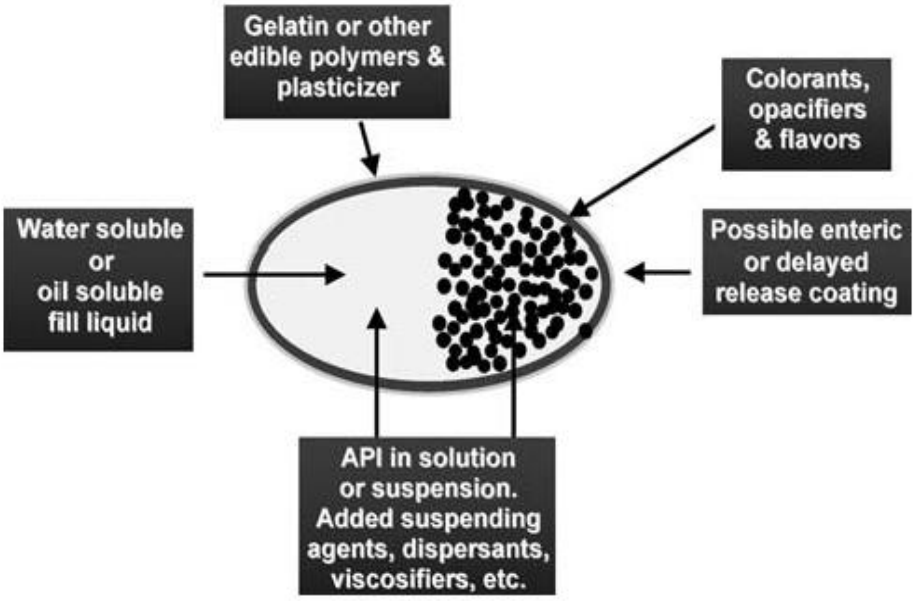


Fig. 2 Softgel components.

تصنع الكبسولات الجلاتينية عادة من الجيلاتين و الماء و الغليسرين و يمكن أن تكون طرية soft أو صلبة hard أما النوع القاسي فهو لا يحوي ملدنات plastciezers إلا بنسبة ضئيلة و اما الحاوية على غليسرين و سوربيتول و PEG بكمية كبيرة فهي من النوع الطري.

تأتي المحافظ إلى المعمل كأي مادة اولية و يجرى عليها فحوص فيزيائية و كيميائية قبل أن إدخالها في مراحل التعبئة و التصنيع.

تحوي الكبسولات مواد حافظة و ملونة (أحمر الكارمن و أوكسيد الحديد الأسود و ثنائي أوكسيد التيتانيوم) و ذلك لتمييزها أو حمايتها من الضوء و قد تكون شفافة.

مواصفات المحافظ الفارغة:

*اختبار المظهر الخارجي و المواصفات الفيزيائية:

يجب أن تكون كبسولات الوجبة الواحدة متماثلة باللون والأبعاد، لماعة، ملساءغير مخرشة، لاتحوي خدوشاً ولا التصاقات على الكبسولة، ليس لها لون متغير أوطعم غير مستحب أورائحة غريبة. يشمل ذلك الكبسولات الفارغة والمملؤة. إضافة إلى ذلك يجب أن تكون الكبسولات المملؤة غير مغبرة. كما يراقب إحكام الإغلاق أو وجودتفلع أو تكسر.

المحفظة مؤلفة من جسم و رأس و قد يكونان بلونين مختلفين. كما يمكن كتابة العيار او اسم API أو العيار.

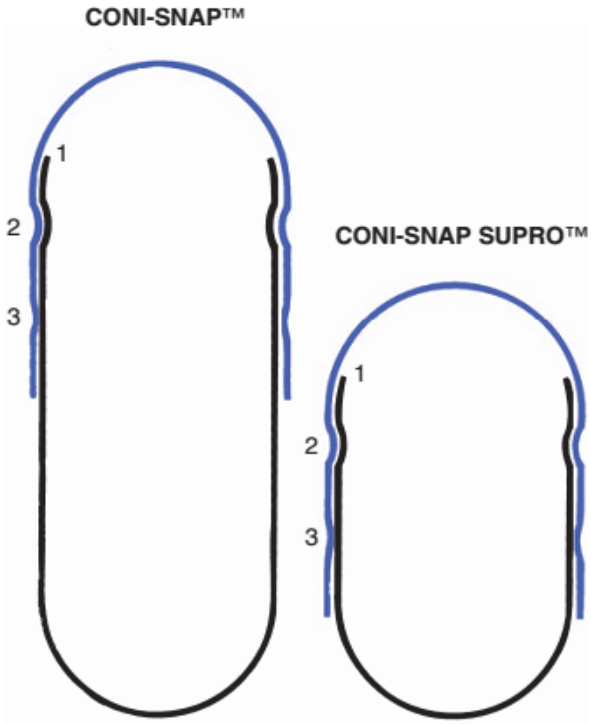


FIGURE 7.5 Line drawings of the CONI-SNAP and CONI-SNAP SUPRO (*right*) capsules. The latter is designed to be smaller and to have the lower portion of the capsule shell concealed except for the rounded end. This makes separation of the two parts more difficult and contributes to capsule integrity. (Courtesy of Capsugel Division, Warner-Lambert.)

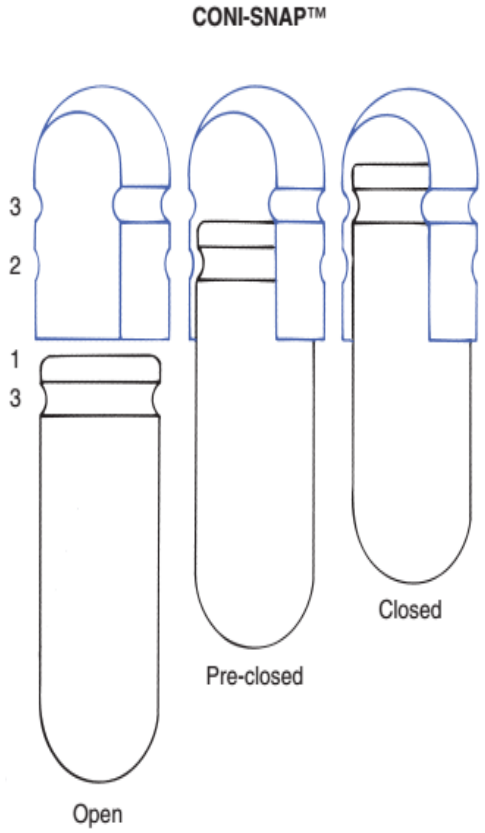


FIGURE 7.4 Line drawings of the CONI-SNAP capsule in open, preclosed, and closed positions. The tapered rims (*1*) avoid telescoping; the indentations (*2*) prevent premature opening; and the grooves (*3*) lock the two capsule parts together after the capsule is filled. (Courtesy of Capsugel Division, Warner-Lambert.)

الوزن: يحسب الوزن الوسطي و الانحراف لا يجوز ان يزيد عن 5%.

الحجم: الأبعاد و السماكة.

Table 2 Capsule fill volume data

Size	Body Volume[a] (ml)	Internal Volume[b] (ml)	Maximum Plug Length[c] (mm)	Maximum Plug Volume[d] (ml)
0E	0.78	0.87	21.9	0.68
0	0.69	0.78	19.7	0.61
1	0.50	0.56	17.7	0.44
2	0.37	0.44	16.1	0.34
3	0.30	0.32	14.3	0.26
4	0.21	0.25	13.2	0.19

[a]From Capsugel Multistate File and Shionogi Qualicaps Capsules Technical Information Manual.
[b]Calculated from optimum theoretical capsule shape, each part a cylinder with a hemispherical end.
[c]Calculated from the size of non-deforming plug, which fits inside a capsule closed to length specification of Shionogi Qualicaps Inc.
[d]Based on hole dimensions of Bosch (H&K) machine dosing disc.
(Adapted from Ref.[9].)

الرائحة: يجب كونها دون رائحة. لكن بعض انواع الكابسول الطري يحوي على معطر مثل ايتيل الفانيلين بهدف إخفاء روائح بعض المواد الداخلة في تركيب الكبسول الطري بحد ذاته.

التفتت: حسب نوعها إذا كانت معدة للتفتت في المعدة أو الأمعاء و يجرى كما في السابق و هنا ينتهي الاختبار بمجرد انثقاب المحفظة.

<u>مواصفات كيميائية:</u>

الفقد بالتجفيف LOD حيث تتراوح نسبة الماء بين 13-16% و هي قرينة مهمة لأن حدوث التكسر و الالتصاق مرتبط بنسبة الرطوبة. و يمكن اختبار اختراق الرطوبة من خلال تعبئة الكبسولة بمادة مجففة و موزونة مسبقاً يتغير لونها عندما تمتص الرطوبة حيث توضع في حجيرة ثبات ذات رطوبة نسبية محددة و يلاحظ تبدل اللون و الوزن.

الثمالة بالحرق ROI و هو نسبة المواد اللاعضوية الموجودة في الكبسولات و لا يجب أن تزيد عن 20%.

ملاحظة: مصطلح ROI في USP يكافئ مصطلح الرماد المسلفت sulphated ash في BP.

الزرنيخ: أقل من 2 ppm .

<u>مواصفات ميكروبيولوجية:</u>

يجب اختبار الجيلاتين كونه من مصدر حيواني للتأكد من خلوه من الجراثيم الممرضة و الفطريات.

التعداد العام: 1000 جرثومة/غرام ، 100 فطر/غرام.

الخلو من E. Coli ، السالمونيلا، S. Aureus، الزوائف الزنجارية.

اختبارات الكبسولات القاسية:

تتميز الكبسولات الجيلاتينية بوجود الماء (الذي يلعب دور ملدن) و الذي إن فقد سؤدي لتشق الكابسولات و تأثير ذلك على المحتويات التي قد تكون حساسة للرطوبة. يمكن إجراء اختبار شبيه باختبار الهشاشية الذي يجرى على الأقراص، لمراقبة خروج المواد الدوائية من الكبسولات او تفلعها او تكسرها باستخدام مخبار السحج.

<u>*اختبار تجانس الوزن:</u>

عادة ما يحدده الوزن الوسطي للكبسولات الفارغة، ويعد كثابتة تسجيل على إضبارة الوجبة ويحسب اختلاف وزن كل كبسولة عن الوزن الوسطي، حيث يجب أن لا يتجاوز عادة مقدار(5%). ثم يجري اختبار تجانس الوزن بعد التعبئة ، أي على الكبسولات المملؤة .تحدد دساتير الادوية مقدار الاختلاف المسموح به بحسب الكمية المعبأة من المادة الدوائية أو وزن المحتوى من الكبسولة الواحدة ،مثل المشاهد في اختبار الاقراص .وإذا كان وزن الكبسولة الفارغ غير معروف تفرغ لكبسولات من محتواها وتوزن فارغة ثم يحسب وزن المواد من خلال طرح وزن الكبسولات الفارغة من وزن الكبسولات المملؤة. ومن نتيجة المقايسة في الأفرودة يحدد المحتوى من المواد الفعالة في كل كبسولة.

مثال: الوزن الوسطي للكبسول الفارغ 10 ملغ

الوزن النظري للمواد الداخلة 500 ملغ

الوزن الكلي للكبسولة 510 ملغ

نتعامل مع الوزن الخير 510 ملغ أثناء إجراء فحص تجانس الوزن أثناء الانتاج حيث نزن 20 كبسولة و نحسب الانحراف. القيم التالي تمثل الانحرافات حسب BP2007.

Capsules, granules (uncoated, single-dose) and powders (single-dose)	Less than 300 mg	10
	300 mg or more	7.5

اما في المخبر الحكومي فلا نعرف الوزن النظري و لا وزن الكبسولة الفارغة و لذلك نزن كل محتوى على حدى و نحدد الانحرافات عن وسطي المحتوى.

مثال: كبسولة الأمبيسللين:

وزن الأمبيسللين 500 ملغ

وزن السواغ 50 ملغ

وزن الكبسول الفارغ 13 ملغ

المجموع 563 ملغ

نحدد الانحراف لمحتوى الكبسولة أي لـ 550 ملغ.

يجب ألا يتجاوز مجموع انحرافي الكبسول الفارغ و المحتوى 7.5% مثلاً.

فحص القساوة: للتأكد من عدم انثقاب الكابسول الناتج عن ضعف الكبسول او انها غير طازجة.

فحص الهشاشية: يجرى على الكبسولات قبل التعبئة و ذلك بتعبئة الكبسول بنفس المادة الفعالة أو أي مادة لها نفس الكثافة و بعد التعبئة للتأكد من عدم خروج المواد منها و ذلك باستخدام مخبار السحج ذو 12 لسان.

*اختبار التفتت:

يجرى هذا الاختبار كما في الاقراص والملبسات. تصل الكبسولات أحياناً إلى حد حرج بحيث لا يخرج محتوى الكبسولة بعد انتهاء زمن التفتت وهذا يتطلب ملامسة الكبسولة بقضيب زجاجي، فإذا خرج محتواها فوراً يعد الاختبار منتهياً و مقبولا ، وإذا لم يخرج محتواها فهذا يعني ان الكبسولة لم تتفتت.

يجب ان يجري الاختبار علىً كبسولات فارغة مسبقاً قبل الشروع في الموافقة على قبولها . يستخدم جهاز التفتت المشاهد سابقاً لفحص الاقراص.

يجرى الاختبار بوضع كبسولات المعدة للتفتت في المعدة بالجهاز نفسه المستخدم لاختبار تفتت الاقراص ضمن دورق سعة(100) مل يحوي المحلول الذي تشير إليه الأفرودة ،مثل محلول عصارة المعدة (الببسين+حمض الهيدروكلوريك) بدرجة حرارة(37±2).

اما بالنسبة الى الكبسولات المعوية (تحضر بعد معاملة الجيلاتين مع الفورم ألدهيد مثلاً فتصبح مقاومة لعصارة المعدة)، فتطبق العملية السابقة نفسها فتوضع اولاً في الوسط المعدي لمدة(120) د ثم تخرج الكبسولات و تغسل بالماء، ثم تنقل الى وعاء أخر يحوي سائلاًمعوياً مثل وقاء فوسفاتي أو محلول((بانكرين+بيكربونات الصوديوم) بدرجة حرارة (م37±2).

لا تختلف ازمنة التفتت كثيراً بين دستور أدوية وأخر،فبالنسية إلى الاختبار في المحلول المعدي (حامضي) تتراوح الازمنة عادة بـ (15-30) د.

اما عند إجراء الاختبار في المحلول المعوي (قلوياً او معتدلاً) تتراوح الازمنة بين(1 – 3) ساعات وبالطبع من دون التفتت في المحلول المعدي خلال 120 د.

<u>ا ختبار الذوبان و الإطلاق:</u> يستخدم اختبار الذوبان بالجهاز ووسط الذوبان نفسيهما المستخدمين في الاقراص غير الملبسة و الملبسة. وإذا لوحظ تداخل لقشور الكبسولات يستخدم المحتوى فقط.

<u>اختبار موحودية الجرعات الفردية:</u>

ملاحظة: ا- يجب مراعاة الاستجرار الدائم للكبسول و عدم تخزينها لأنها تتأثر بالرطوبة.

2 – عند إجراء فحص الانحلال للكابسولات الطرية فيجب الانتباه لمشاكل انحلال المواد الزيتية و عدم اجراء الفحص في وسط مائي.

د. يوسف الأحمد جامعة البعث

المستحضرات نصف الصلبة المطبقة موضعياً

(Topical Semi-Solid Preparations)

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

نميز هنا بين أربعة أشكال صيدلانية :

المرهم: وهو معد للتطبيق على الجلد أو الغشاء المخاطي ،وقواعده مختلفة تكون فيها المادة الدوائية منحلة أو مبعثرة .مثالمرهم بيكلوميتازون Beclometasone Ointment.

أهم قواعد المراهم:

- ✓ القواعد الهيدروكربونية: مثل الفازلين Vaseline والبارافين السائل و التي تتميز بتشكيل طبقة كتيمة على الجلد و التي تمنع فقدان الماء. أضف إلى التصاقها الجيد بالجلد و خمولها الكيميائي. و أما سلبياتها فهو صعوبة غسلها و تطبيقها على المناطق الرطبة و الأغشية المخاطية إضافة إلى قلة المحتوى المائي الذي يمكن إضافته.
- ✓ وقواعد الامتصاص الشرهة للماء: مثل اللانولين Lanolinو شمع النحل و التي تتميز بقدرة أفضل على التطبيق على الأماكن الرطبة.
- ✓ القواعد القابلة للنزع بالماء الشبيهة بالكريمات مثل المرهم الأليف Hydrophilic: تتميز بإمكانية التطبيق على الجروح و السحجات حيث توجد كميات أكبر من الماء كما أنها سهلة الغسل و الإزالة من على الثياب.

The BP three water-miscible/removable bases:

1. emulsifying ointment

2. cetrimide emulsifying ointment

3. cetomacrogol emulsifying ointment.

Each of these contains: liquid paraffin 20% w/w, white soft paraffin 50% w/w and anionic, cationic or non-ionic emulsifying wax 30% w/w.

- ✓ القواعد الذوابة بالماء : الأساس المرهمي ذواب في الماء. سهلة الغسل و التطبيق على الجروح حيث توجد مفرزات كما انها متوافقة مع العديد من الأدوية. مثل مراهم بولي إيثيلين غليكول (PEG). يستخدم أساس من 60% من PEG 400 السائل و 40% من PEG 4000 الصلب.

يجب أن يكون المرهم متجانساً تماماً و ألا يلاحظ وجود جزيئات صلبة عند تطبيقه و أن يكون خالياً من روائح التزنخ و التعفن.

كما و يجب التفريق في المواصفات بين المراهم العادية الجلدية و المراهم العينية و أهم فرق بينهما هو:

- ✓ فرق في معايير النقاوة الميكروبيولوجية (و ليس العقامة).
- ✓ فرق في أبعاد جزيئات المواد المعلقة.

الكريم:و هو مرهم استحلابي لزج ، يتكون عادة من مستحلب زيت في ماء O/W (كريم مائي) أو مستحلب ماء في زيت W/O (كريم زيتي)، كما يطلق اسم الكريم أيضاً على بعض القواعد المزوجة بالماء التي تتمتع ببنية مركبة تشبه بقوامها الكريمات الاستحلابية. (القواعد القابلة للنزع بالماء).

تكون المواد الدوائية في الكريمات منحلة أو معلقة. تطبق الكريمات موضعيا على الجلد وبعض الأنسجة المخاطية، ويمكن أن تستخدم للحماية (Protective) أو للمعالجة أو للوقاية (Prophylactic) .

مثال كريم كلوتريمازول Clotrimazole cream .

ملاحظة: إن وجود الماء ضمن الكريم يقلل من ثباتية بعض المواد الدوائية تجاه الحلمهة و لذلك يفضل تصنيعها بشكل مرهم.

مثال: ثباتية هيدروكورتيزون ضمن مرهم اكبر بكثير من ثباتينها ضمن كريم من نمط O/W.

المعجون:هو أقسى الأشكال الصيدلانية نصف الصلبة ، ويستخدم لصفاته الماصة أو للتطهير أو لتشكيل طبقة على سطح الجلد المصاب لمناطق صغيرة ومحددة ، ويحوي قواعد هيدروكربونية أو قواعد قابلة للامتزاج مع الماء ، ويحوي مساحيق معلقة بنسبة تتجاوز (50%) من وزنها .

مثال معجون أوكسيد التوتياء أو الزنك Zinc Oxide Paste .

الهلامة:شكل شفاف ينتج من إذابة أو بعثرة مادة في قاعدة مناسبة محبة للماء ، تعطي قواماً هلامياً من خلال إضافة العوامل المهلمة (Gelling Agents) مثل كاربوميرCarbomer ومشتقات السللوز. وتستخدم الهلامة خارجاً وداخلاً ، وملمسها غير دسم ، وهي مناسبة جدا للمواد الذوابة بالماء نظرا لاحتوائها على كمية كبيرة من الماء .

يعتبر الهلام شكل انتقالي بين الحالة السائلة و الصلبة حيث تكون هناك شبكة ثلاثية الأبعاد تحتبس ضمنها السائل أضف إلى أنه يمكن تصنيف الهلام إلى هلام فيزيائي أو كيميائي حسب نوع الروابط الموجودة بين العامل المهلم.

مثال: Ibuprofen Gel . تكون المواد الدوائية في هذه الأشكال ذائبة في القاعدة ، أو مبعثرة فيها ، أو يمكن استحلابها ، كما يمكن أن يضاف إلى الهلامة العديد من المواد المختلفة كالمواد الحافظة ومعدلات الرائحة ومضادات الأكسدة ورافعات اللزوجة .

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

❖ اختبار تجانس الوزن على الأنابيب tubes

يجري هذا الاختبار عادة على الأنابيب الفارغة أولاً ، حيث يتمأخذ عينة عشوائية من الأنابيب الفارغة و وزنها و من ثم حساب الوزن الوسطي للأنبوب الفارغ و انحرافات كل أنبوب عن الوزن الوسطي فإذا كانت الانحرافات مقبولة يتم قبول و تحرير مادة التعبئة ذات المواصفات المحددة كما جاء في شهادة المورد و تقرير الصلاحية. ثم يعد هذا الوزن الوسطي للانبوب الفارغ وزناً ثابتاً يسجل على إضبارة الوجبة ليتم اعتماده لاحقاً كما في فحص المحافظ (لكن المادة المعبأة ضمن المحافظ قليلة نسبياً أما في المراهم فالمادة تكون عبارة عن كتلة متكاملة (وحدة متكاملة) 15 غ مثلاً.

ثم يعاد الاختبار على الأنابيب المملوءة بعد إضافة كمية المادة المفترض تعبئتها ولتكن (15) غ وذلك بفواصل زمنية محددة أثناء الإنتاج . فإذا فرضنا أن وزن الأنبوب الفارغ 3.2 غ فالوزن الكلي 18.2 غ و يتم إجراء الفحص أثناء التعبئة على الرقم 18.2± 5% .تحدد قيم الانحراف بأقل ما يمكن حيث أن5 % عن الانحراف الوسطي لكلا الوزنين (مواد التعبئة و الانبوب الفارغ).

❖ **اختبار تسرب الأنابيب** (Tubes) **المملوءة :**

و يعبر عن فحص ملائمة و صلاحية التيوبات للتعبئة و الإملاء. تعبأ الأشكال نصف الصلبة غالبا في أنابيب (Tubs) من الألمنيوم أو البلاستيك ، وتلبس الأنابيب المعدنية من الداخل بطبقة من راتين الأيبوكسي Epoxy Resin أو الفينيل Vinyl أو اللكر Lacquer أو مزائج بلمرات بلاستيكية مختلفة . التيوبات عبارة عن اسطوانات مغلقة من الأعلى و مفتوحة من الأسفل. تملأ الأنابيب من نهايتها الخلفية المفتوحة من خلال ماكنات الملء (Fill Machines) ، ثم تغلق وتثنى وتختم ثم توسم . كما يمكن أن تعبأ الأشكال نصف الصلبة في مرطبانات (Jars) زجاجية أو بلاستيكية مخصصةغالباً للأشكال التجميلية . قد تتسرب أحيانا الأشكال نصف الصلبة من الأنابيب من نقطة اللف التي تشكل نقطة ضعف نتيجة عيب فيزيائي ما في الأنابيب ، أو نتيجة لعدم إحكام الإغلاق ، أو لأسباب أخرى مختلفة مثل الطبيعة المعدنية للتيوب من تشقق ولدونة أو شروط الحفظ كالحرارة العالية التي تقلل من اللزوجة و بالتالي حدوث التسرب.

يمكن اختبار قابلية التسرب بتطبيق خلاء وملاحظة التسرب. يجرى هذا الاختبار على الأنابيب الفارغة كمادة تعبئة أولية و ذلك بتعبئته بمرهم ذو لزوجية مشابهة للزوجة المرهم الأصلي و على هذا يتم رفض أو قبول التيوب. ويمكن أن يعاد الفحص أثناء الإنتاج .

FIGURE 10.10 Rectal ointment with perforated inserter/ applicator tip.

FIGURE 10.11 Vaginal cream with inserter.

❖ **فحص القدرة على امتصاص الماء:**

و يعتبر فحص ثبات اكثر من كونه فحص روتيني و يتم من قبل خطة البحث و التطوير لمعرفة مقدرة المرهم على امتصاص الرطوبة أثناء التخزين.

هنا نفرق بين نوعين من المراهم:

- المراهم الاستحلابية الحاوية على كمية كبيرة من الماء O/W.
- الاسس المرهمية الشرهة للماء مثل اللانولين و التي قد يسبب امتصاصها للماء دوراً أساسياً في تخرب المادة الفعالة فيها.

بناء على ذلك يجب التفريق بين :

- قرينة الماء: تطبق على الأسس الخالية من الماء أو الشرهة له.
- المحتوى المائي: يطبق على المراهم الاستحلابية الحاوية على كمية من الماء.

❖ **مقايسة المحتوى المائي للأشكال نصف الصلبة ذات القواعد اللامائية**

يجري عادة تعيين المحتوى المائي بطرائق فيزيائية أو كيميائية وأهمها :

أ - التجفيف حيث يجري حساب النسبة المئوية التي تخسرها المادة ، أو يخسرها الشكل الصيدلاني من وزنه ، عند التجفيف بدرجة حرارة (100 - 110م). لا تطبق هذه الطريقة على المراهم أو الكريمات أو الهلامات الحاوية على مواد منصهرة بهذه الدرجة أو زيوت عطرية أو فنولات أو تلك الحاوية على مواد طيارة حيث يؤثر ذلك على حساب المحتوى المائي.

ب - التقطير بالجرف : تطبق على المراهم الحاوية كميات كبيرة نسبياً من الماء حيث تؤخذ كمية معينة وموزونة من المرهم أو الكريم أو الهلامة وتوضع ضمن دورق، ثم تمزج مع مذيب عضوي لا يمتزج مع الماء ، ويستخدم خاصة : التولوين Toluene ، الكزيلين Xylene ، إيثان مثلث الكلور Trichloroethane ، البنزن Benzol . يربط الدورق بمبرد صاعد وينتهي بأسطوانة مدرجة لجمع الماء المتقطر. عند التسخين إلى درجة حرارة معينة يتساوى فيها ضغط البخار للمحل مع ضغط بخار الماء يقوم المذيب العضوي بجرف الماء الموجود ضمن الشكل الصيدلاني . وعندما يصل المزيج إلى المبرد ينفصل الطوران ويتساقط الماء ضمن الأسطوانة المدرجة . وعند انتهاء عملية الجرف يحسب عدد الميلليترات التي جرفها المذيب العضوي من الماء و من ثم كمية الماء بالنسبة لوزن المرهم .

هذه الطريقة غير كمية وغير دقيقة ، فهي لا تحدد محتوى الماء بدقة كبيرة ، إنما تعطي تقديراً عن محتوى الماء وتجرى على المراهم والكريمات والهلامات الحاوية على كمية كبيرة من الماء كالمراهم الاستحلابية . وأما السبب في عدم دقة هذه الطريقة هو

د. يوسف الأحمد جامعة البعث

أن الماء لا ينجرف كله أو تتجمع قطرات من الماء على الأنابيب الداخليةفيعجز المذيب عن جرفها أو أن الماء قد يتسرب عبر الأنابيب.

ج- المعايرة بحسب كارل فيشر (Karl – Fisher Titration) : وهي طريقة ذات مبدأ كيميائي تقوم على مقايسة الماء الموجود بكميات ضئيلة جداً تصل حتى 10µgبشكل كمي.

- المبدأ:

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

- MeOH solvent

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

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

❖ **الاختبار الحدي لحجم الجسيم**(Limit Of Particle Size) و تحديد أبعاد الجزيئات:

يطبق عادة على الأشكال الصيدلانية الموضعية الحاوية على مواد دوائية معلقة (ليست سائلة و لا منحلة)و هذا الفحص هام في كافة الأشكال الصيدلانية الحاوية على مواد معلقة لما له من أهمية في موضوع التخزين و شروطه و موضوع الامتصاص و التوافر الحيوي. ويجرى الاختبار باقتطاع (3) عينات من (3) مناطق مختلفة من المرهم أو الكريم أو الهلامة أو المعجون ، كتلة الواحدة منها (100) ملغ تقريبا . تفرش العينة على صفيحة زجاجية (كما نمد الصيغة الدموية) ، وتفحص تحت عدسة مكبرة مرقمة بقياس (X100) . تحرك الصفيحة حتى وقوع مركزها في منتصف الصورة المجهرية . يحدد حجم الجسيم على مسطرة داخلية تظهر على العدسة المكبرة. كما اسلفنا فإنه يجب التفريق في المواصفات بين المراهم العادية الجلدية و المراهم العينية من حيث أبعاد جزيئات المواد المعلقة. متطلبات الأشكال الجلدية بحسب DAB :

- لا تحوي الساحة المجهرية أي جسيم أكبر من (60) مكم ، لكن يسمح فقط لجسيم واحد بتجاوز هذا الرقم .
- عندما لا يحقق المرهم هذه المواصفة يمكن أن يعاد تقويمه على النحو التالي : لا يوجد أي جسيم بأبعاد (60) مكم و (80%) على الأقل من الجسيمات ليست أكبر من (40) مكم أي 20% فقط بين 40 و 60 مكم . قد تختلف دساتير الأدوية فيما بينها قليلا، لكن الأشكال الجلدية جميعها تكون تقريبا ضمن الشروط السابقة ، بحيث يجب ألا تكون الجسيمات بحجوم أكبرمن (60) مكم، نظرا لتأثير ذلك في الامتصاص و خاصة أن الجلد عامل قابل للتغيرات حسب الشروط المحيطة كالحرارة و وجود التقرنات. فالأبعاد الكبيرة تعني اختراقا ضعيفا وهذا يتطلب أن تكون المواد الدوائية منعمة إلى درجة كبيرة .
- أما الأشكال العينية فيجب أن يكون حجم الجسيم فيها نصف القيم السابقة:
  - لا تحوي الساحة المجهرية أي جسيم أكبر من (30) مكم ، لكن يسمح فقط لجسيم واحد بتجاوز هذا الرقم .
  - عندما لا يحقق المرهم هذه المواصفة يمكن أن يعاد تقويمه على النحو التالي : لا يوجد أي جسيم بأبعاد (30) مكم و (80%) على الأقل من الجسيمات ليست أكبر من (20) مكم أي 20% فقط بين 20 و 30 مكم.

❖ **مراقبة الصفات الظاهرية للشكل نصف الصلب أثناء خروجه من الأنبوب:**

د. يوسف أحمد جامعة البعث

يراقب خروج مادة المرهم أو الكريم أو الهلامة أو المعجون خلال عملية فتح العبوة، حيث تلاحظ جودة العبوة والتعبئة والمظهر الخارجي للمحتوى المعبأ . فسماع صوت فقاعة الهواء أثناء الضغطة الأولى على الأنبوب هو معيار مهم عن سوء التعبئة أو عدم التجانس أو دخول الهواء أثناء عمليتي التحضير والتعبئة أو تخرب ما قد حصل وخاصة إذا رافق ذلك الصوت خروج رائحة غريبة أو تطور رائحة جديدة أو اختفاء رائحة مميزة (منثولMenthol).

يلاحظ أيضاً نسيج (Texture) المرهم أو الكريم أو الهلامة بالعين المجردة ، ويلاحظ مظهر سيلان محتمل أو انفصال للأطوار ،كما يراقب مدى تجانس اللون أو حصول لمعان نتيجة تبلور المادة الفعالة أو تقشد ما نتيجة لتخرب حصل على المستحلب أو تجمع للطور الزيتي . كما يمكن تطبيق كمية صغيرة على سطح الجلد أو على صفيحة زجاجية باستخدام ملوق معدني وملاحظة نسيج (Texture) أو ما يعرف بالبنية التركيبية للشكل نصف الصلب أو الشعور عند التطبيق (Feel Upon Application) أو ظهور تقشد (Creaming) أو تشحم (Greasiness) أو حصول تدبق (Tackiness) أو تشكل بقع بيضاء بعد الدلك .كما يلاحظ تناسب قوام المستحضر مع مكان تطبيقه (جلدي،عيني،أنفي، أغشية مخاطية)، حيث من المعروف أن قوام الأشكال العينية غالبا أشد من المطبقة على الجلد بينما الأشكال التي تطبق على الأغشية المخاطية هي الأقل لزوجة .

❖ **الاختبار المجهري للأشكال نصف الصلبة:**

أ) بالضوء العادي : إضافة إلى اختبار حجم الجسيمات مجهريا يمكن اختبار توزع الأطوار وفحص أبعاد كريات الكريم الاستحلابي (يتراوح قطرها عادة بين5و10 مكم) وقد يلاحظ أحيانا وجود كريات كثيرة السطوح في مستحلبات (م/ز) دلالة على بدء تخرب ما . كما يفحص احتمال تشكل البلورات (إعادة التبلور) أو وجود جسيمات غريبة أو فقاعات هوائية .

ب) بالضوء المستقطب : يمكن باستخدام شعاع الصوديوم المستقطب فحص وجود تهدبات في المراهم الخالية من الماء أو الدسمة التي غالبا ما تتزايد مع طول فترة التخزين . كما يمكن ملاحظة تجانس توزع العامل الاستحلابي .

❖ **اختبار الاتساق (Consistency) و فحص القوام:**

هناك ليونة معينة (لا نقول لزوجة بل هي لزوجة كاذبة) يجب أن يحافظ عليها المرهم أو الكريم أو الهلامة خلال فترة الصلاحية دون أن يكون قاسياً أو سائلاً.

المبدأ: تحديد المسافة التي تجتازها كرة زجاجية أو قضيب بأبعاد ووزن محددين ضمن جسم الشكل الصيدلاني خلال زمن محدد . حيث يعبأ الشكل الصيدلاني في وعاء حتى الامتلاء التام و يسوى سطحه على شكل أملس تماماً خال من الفقاعات دون اللجوء إلى الحرارة أو التسخين ، ثم يحفظ مدة كافية للتوازن بدرجة حرارة (20 م) قبل نصف ساعة من الاختبار .

يترك القضيب أو الكرة الزجاجية المحمولان بحامل للسقوط من ارتفاع محدد عن سطح المرهم أو الكريم أو غيره و من ثم يحسب العمق الذي يشغله القضيب أو الكرة بعد (5) ثوان مثلا . تعاد التجربة (3) مرات و يؤخذ الوسطي. توضع المواصفة بحيث ألا يتجاوز العمق عادة (50) ملم ، و ألا يقل عن (10)ملم .

كما يمكن إجراء هذا الاختبار أيضاً باستخدام جهاز النفاذ المخروطي (penetrometer) الذي يعمل على المبدأ السابق نفسه مع استبدال القضيب الزجاجي بمخروط ذي أبعاد محددة ، حيث يسجل مدى نفاذ المخروط ضمن كتلة المرهم أو الكريم أو الهلامة أو المعجون. يترك المخروط للسقوط الحر و من ثم يوقف بعد زمن محدد (5 ثوان مثلا) و من ثم يسجل العمق أوتوماتيكياً بالميلليتر الذي شغله المخروط . تحدد القيم المطلوبة أثناء مرحلة تطوير المستحضر ، وتراقب هذه القيم أثناء التصنيع تحسبا لشروط التخزين وفترة الحفظ . يجب ملاحظة كون الوسط غير متجانس أو هناك فقاعات هوائية ' أو أن المخروط غير نظيف .

تعطى الوحدات عادة ب [(Micropentration (mp] أو [Macropentration (MP)] (كريم ، مرهم ، جل) بحسب اللزوجة المطلوبة . يمكن أيضا اختبار خاصة الدفق (Rheology) التي تعبر عن ممانعة جسم المرهم أو الكريم لدوران كتلة معلقة بمحور (Spindle) يحدد وزنه وأبعاده وسرعة دورانه أثناء مرحلة تطوير المستحضر، مع الأخذ بالاعتبار لدرجة الحرارة. أما الغسولات (Lotions) فتقاس لزوجتها من خلال قياس تدفقها عبر قمع خاص حيث يعبأ القمع بالغسول و يلاحظ سرعة خروجه من فوهة القمع مثلما شاهدنا في اختبار انسابية المساحيق .

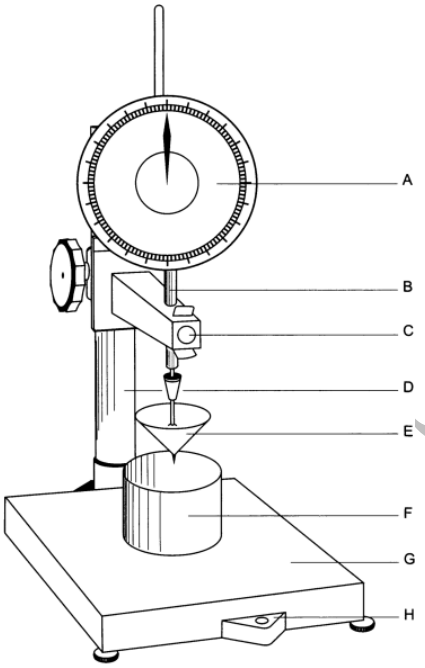


Figure 2.9.9.-1. – *Penetrometer*

❖ **اختبارالتوزع والامتداد Extrudability (الخاصةالمرهمية، خاصةالدهن و قابلية التطبيق على السطح):**

❖ هذه الخاصة تدرس أثناء البحث و التطوير حيث يجب أن يجمع المرهم أو الكريم أو الشكل الصيدلاني الموضعي بين خاصة القوام والليونة وخاصة قدرته على الامتداد على الجلد، تقاس هذه المواصفة بمقياس الامتداد (Extensometer) و هو صفيحة زجاجية لها مجموعة دوائر ذات مركز واحد بأقطارمتدرجة100ملموذاتوزنمحدد/42غ/،تعبر فيها كل دائرة عن باحة (Area) محددة .

❖ توضع كمية من الشكل الصيدلاني الموضعي موزونة بدقة (حوالي 0.5 غ) في مركز الصفيحة الزجاجية بالدرجة20م و من ثم توضع عليها صفيحة أخرى مقابلة لها نفس الوزن لمدة 3 دقائق، ويمكن زيادة الوزن من خلال أوزان تضاف على دفعات . يلاحظ البعد الذي قطعه الشكل الصيدلاني الموضعي بعد امتداده أو المساحة التي شغلها بحسب الدائرة التي وصل إليها ما يعبر عن الخاصة المرهمية . يحسب عادة الانتشار بـ (غ /ملم^2).

❖ تحددالقيمأثناء البحثوالتطوير:

- مندونثقل مثلاً: 600– 300 ملم ^{2}
- ثقل 200 غ: 700- 1400 ملم ^{2}
- ثقل 500غ: 1000-2000 ملم ^{2}

❖ للمعاجين ثقل أكثر من 1000-2000غ.

د. يوسف جامعة البعث

❖ **اختبار درجة التلين Liquification:**

و هو من فحوص الثباتالتي تجرى أثناء مرحلة تطوير المستحضر تحسباً لشروط التخزين والشحن نظراً لأن ارتفاع درجة الحرارة قد يؤدي إلى خروج المستحضر من الأنبوب وسيلانه أو انفصال مكوناته كما في حال الكريمات. كما انه نراقب هنا تاثير الحرارة على لزوجة المستحضر.

يقابل هذا الفحص أيضاً فحص درجة الانصهار للتحاميل حيث توضع كمية معينة من الشكل الصيدلاني الموضعي في بيشر و من ثم نرفع درجة الحرارة على حمام مائي ، وتلاحظ درجة الحرارة التي يبدأ معها المستحضر بالتلين ثم السيلان.

❖ **اختبار الأرجحة:**

وهو أحد اختبارات ثبات الأشكال نصف الصلبة المطبقة موضعيا ، ويطبق هذا الاختبار لمعرفة مقاومة الشكل الصيدلاني للشروط المناخية و درجات الحرارة خلال فصول السنة المختلفة و أثناء تخزينه . يجري إخضاع الشكل الصيدلاني لشروط تخزين مختلفة ومتباينة (اختبار أرجحة) ، حيث توضع عينة منه في وعاء مغلق ، ثم تطبق عليها تغيرات حرارية متكررة ومختلفة ، مثلا (20) ساعة بدرجة حرارة (37م) ، ثم تنقل مباشرة إلى الدرجة (80م) مدة (4) ساعات ، ويحسب الزمن الذي لم تتغير فيه المواصفات الفيزيائية للشكل الصيدلاني ، وتحدد من خلال النتائج شروط التخزين المثلى والاحتياطات اللازمة أثناء التخزين.

❖ **اختبار الأجسام الغريبة:**

هناك فحص خاص بالانبوب حيث يتم قصه و ملاحظة سماكة الطلاء عياناً و مدى تجانسه و يجب عدم وجود نقاط ضعف و التي تؤدي لتخربات في المرهم نتيجة انتقال شوائب معدنية او اجزاء غريبة (وظيفة الطلاء -الذي قد يكون متماثر راتنجي طبيعي أو نصف صنعي- منع تماس المستحضر مع معدن الأنبوب).

يمكن أيضاً أن يتم تحديد مدى ثباتية الطلاء للمحلات و المواد الدوائية و شروط أخرى لمراقبة صلاحية الراتنج و مقاومته كما يمكن تجريب شروط الـ pH التي يمكن أن تستخلص الطلاء.

أما من أجل فحص الأجسام الغريبة ضمن المرهمفيجرى الاختبار على (3) أنابيب (Tubes) من كل وجبة، وذلك بتفريغ محتواها ضمن علبة بتري (Petri Dish) زجاجية شفافة (محتوى كل أنبوب في علبة بتري) . تغلق العلب ثم توضع في فرن بدرجة حرارة نحو (80 – 85 م) حتى انصهار المستحضر كاملاً وتشكيل طبقة متجانسة الثخانة أو السماكة . يجب أن تكون الثخانة بحدود (1) ملم (أي تؤخذ الكمية التي تحقق هذه الثخانة) . تترك العلبة لتبرد على سطح مستوي حتى التصلب (أي حتى تتجمد القاعدة المنصهرة)، ثم ترى العلبة من الجهتين من خلال عدسة مكبرة (تكبير6) يجب خلو المستحضر من أي أثر لمعدن أو مادة لاصقة أو طلاء أو أية شائبة أخرى . تأخذ هذه المواصفة أهمية خاصة في المراهم والكريمات العينية ، نظرا لإمكانية حصول تأثير مخرش أو محسس ناتج من مثل هذه الشوائب الغريبة . كما أن تماس المواد الدوائية مع المعادن يعد عاملا من أهم عوامل التخرب .

❖ **اختبار فعالية المواد الحافظة** (Test Of Efficacy Of Preservatives)

تضاف المواد الحافظة إلى الأشكال الصيدلانية المطبقة موضعيا التي تحوي بشكل خاص على الماء أو مواد يحتمل تلوثها بعضويات دقيقة مختلفة. قد تستهلك منه المادة الحافظة الموجودة بسبب ارتفاع احتمال التلوث لأن أنبوب المرهم أو الكريم أو الهلامة أو المعجون متعدد الإغلاق والفتح لدى المستهلك.

لذلك لا بد من حساب تركيز المادة الحافظة المطلوبة للمستحضر أثناء عملية تطوير المستحضر ، وكذلك حساب الاستهلاك المحتمل لهذه المادة لدى عمليات الفتح والإغلاق ، وبشكل خاص في الأشكال العينية [اختبار التحدي (challenge test)] والتي بالرغم من تحضيرها عقيمة إلا أنه يضاف إليها المواد الحافظة تحسبا لتلوثها أثناء الاستخدام من خلال الفتح والإغلاق لدى المريض.

يجري الاختبار بشروط الاستخدام لدى المريض ، ويتم تعيين انخفاض المحتوى من المادة الحافظة بطريقة كمية مناسبة . لذا فإن ما ينصح به هو رمي المستحضر الموضعي لدى الانتهاء من استخدامه . كما أن الصناعة الدوائية العالمية تتجه حاليا إلى صناعة المراهم العينية بعبوات ذات جرعة وحيدة (Single-Dose) تجنبا لإضافة المواد الحافظة.

الأشكال العينية نصف الصلبة

(Eye Semi – Solid Preparations)

أشكال صيدلانية معدة للتطبيق على سطح العين ، تكون فيها المادة الدوائية مبعثرة أو مذابة في القاعدة أو مستحلبة بطريقة مناسبة .وتستخدم لتحضيرها الصناعي شروط العقامة .

تكون مواصفات الأشكال العينية نصف الصلبة هي مواصفات الأشكال المطبقة موضعيا نفسها ، مع اختلافين رئيسين هما العقامة (Sterility) وحجم الجسيم (Particle Size) إذا كانت المواد الدوائية مبعثرة .

- **اختبار العقامة (Sterility Test):**

ستبحث بالتفاصيل في المختبر المكروبيولوجي .

- **اختبار حد حجم الجسيم** (Limit of particle Size):

وهنا تكون الجسيمات حتما أصغر مما هي عليه في الأشكال المطبقة موضوعيا . نورد مثالا لمتطلبات DAB :

- ✓ لا يسمح بوجود أكثر من جسيمين اثنين بأبعاد أكبر من (30) مكم في كل ساحة مجهرية ، على ألا توجد جسيمات بحجم أكبر من (50) مكم .
- ✓ أو لا توجد في الساحة المجهرية جسيمات أكبر من (30) مكم ، (80%) من الجسيمات على الأقل بأبعاد ليست أكبر من (20) مكم .

أما بحسب دستور الأدوية البريطاني ، فيجري الاختبار بمد كمية صغيرة من المستحضر العيني على شكل طبقةرقيقة على صفيحة مجهرية ، ثم تختبر تحت المجهر . في الساحة المجهرية الواحدة ، أو المنطقة الموافقة لـ (10) مكغ من الطور الصلب يجب ملاحظة ما يلي :

- ✓ عدم وجود أكثر من (20) جسيما لها بعد أعظمي أكبر من (25) مكم .
- ✓ عدم وجود أكثر من جسيمين لها بعد أعظمي أكبر من (50) مكم .
- ✓ عدم وجود أي جسيم ببعد أعظمي أكبر من (90) مكم .

د.يوسف الأحمد جامعة الباث

- هناك اختبارات إضافية مثل اختبار الحد الأدنى للملء (Fill Minimum) أو الكتلة أو الحجم القابلة للتحرر من العبوة (Deliverable Mass Or Volum) التي تشمل جميع المستحضرات نصف الصلبة والسائلة أيضا المعبأة في حاويات لإعطاء وحدة جرعية مفردة (Test For Deliverable Mass Or Volum Of liquid and semi-solid preparations) ويجري تحديد الوزن أو الحجم بإفراغ الحاوية من محتواها ووزن أو قياس حجم المحتوى ، حيث يجب ألا يقل هذا القياس عن المقدار الموسوم على الحاوية .

المستحضرات الفموية السائلة (Liquid Oral preparations)

تقسم المستحضرات الفموية السائلة إلى المستحضرات التالية :

- **الأكسيرات** (Elixirs)

هي سوائل فموية صافية (Clear) ومنكهة (Flavored) ، تحوي مادة فعالة أو أكثر ، مذابة في حامل مناسب (Suitable vehicle) حاو كمية كبيرة من السكاروز Sucrose أو كحول عديد الوظائف الكحولية (Polyhydric Alcohol) أو كحول (إيثانول 96%Ethanol) أو كحول ممدد . ومثال على الأكسيرات أكسير سيترات البيبرازين Piperazine Citrate Elixirs .

- **اللعوقات** (Linctuses)

هي سوائل فموية لزجة تحوي مادة فعالة أو أكثر . يحوي الحامل فيها كمية كبيرة من السكاروز أو سكاكر أخرى أو عديد الكحول أو الكحول . اللعوقات معدة عادة لمعالجة السعال (cough) حيث ترتشف أو تبتلع دون الماء . ومثال على اللعوفات لعوق الكودئين Codeine linctuses .

- **المزائج** (mixtures)

هي سوائل فموية تحوي مادة فعالة أو أكثر مذابة أو مستعلقة أو مبعثرة في حامل مناسب . يمكن للمواد الصلبة المستعلقة أن تنفصل ببطء أثناء تركها للراحة ، لكنها يمكن أن تتبعثر من جديد بالرج (Redispersed On Shaking) .ومثال على المزائج مزيج كلوريد الأمونيوم Ammonaum Chloride Mixture .

- **القطورات (النقط)الفموية** (Oral Drops)

هي سوائل فموية معدة للإعطاء بحجوم صغيرة من خلال مقياس مناسب .ومثال على القطورات الفموية نقط فموية لفلوريد الصوديوم Sodium Fluoride Oral Drops .

- **المستحلبات الفموية** (Oral Emulsions)

هي سوائل فموية تحوي مادة فعالة أو أكثر . وهي عبارة عن مبعثرات زيت في ماء توجد المادة الفعالة في أحد الطورين أو كليهما ، أو أن تكون المواد الفعالة مبعثرة في المستحلب . ومثال على المستحلبات الفموية مستحلب بارفين سائل paraffin Emulsion Liquid

- **المحاليل الفموية** (Oral Solutions)

هي سوائل فموية تحوي مادة فعالة أو أكثر مذابة في حامل مناسب مائي غالبا ،ومثال عليها محلول ديآزيبام فموي Diazepam Oral Solution

- **المستعلقات الفموية** (Oral suspensions)

سوائل تحوي مادة فعالة أو أكثر مبعثرة في حامل مناسب .يمكن للمبعثرات الصلبة أن تنفصل ببطء أثناء الراحة ،لكن يمكن بعثرتها من جديد ببساطة .يكون حجم الجسيم (Particle Size) محددا بشكل مناسب .يجب أن يكون المستعلق متجانسا مدة (5)د إذا جرى رجه مدة دقيقة بشكل ضلعي زاوية قائمة منعا لدخول الهواء أو استجلابه مما يؤثر في دقة الجرعة . و مثال عليها مستعلق أموكسيسلين فموي Amoxicillin Oral Suspension .

- **الأشربة (Syrups)**

لاتحوي الأشربة عادة أي مادة فعالة ولا تعطي مباشرة ، بل تعد حوامل مناسبة نظرا لنكهتها و حلاوتها ، وكمثال عليها شراب الليمون و التولو والشراب البسيط .

المستحلبات الفموية (Oral Emulsions)

هي مستحضرات لزجة ، تتألف عادة من طورين متجاوزين غير ممتزجين موجودين بحالة حرجة ، أحدهما الماء و الأخر زيتي ،إضافة إلى طور ثالث هو العامل الاستحلابي (Emulsions Agent). أما المواد الدوائية فتكون فيها إما مبعثرة أو مذابة في أحد الطورين أو هي مستحلبة .

جزءا من اختبارات الجودة للمستحلبات الفموية ينطبق على المستحلبات الأخرى غير المأخوذة من طريق الفم (الموضوعية ،الحقنية ...).

- **فحص ثبات المستحلب :**

يجرى هذا الاختبار لمعرفة مدى الثبات الذي يتمتع به المستحلب خاصة أثناء التخزين.

إن أي جملة في الطبيعة تسعى إلى التوازن و بما أن المستحلبات أشكال حرجة فإنها تسعى إلى التوازن أي انفصال الطورين المائي و الزيتي حيث يتم التغلب على الانفصال بإضافة عوامل استحلابية مناسبة.

تعتبر هذه الأشكال الصيدلانية من أسهل الأشكال تخرباً(يبدأالتخرب بلحظة و ينتهي خلال يوم مثلاً) حيث ينشأ عن التخرب تغير في مواصفات المستحلب الفيزيائية كانفصال الطور المبعثر و تغير في لزوجة الطور الخارجي وحدوث التقشد ، وكذلك حدوث ما يعرف بانكسار المستحلب أو تصدعه.

يتظاهر تخرب المستحلب بأحد المظاهر الآتية :

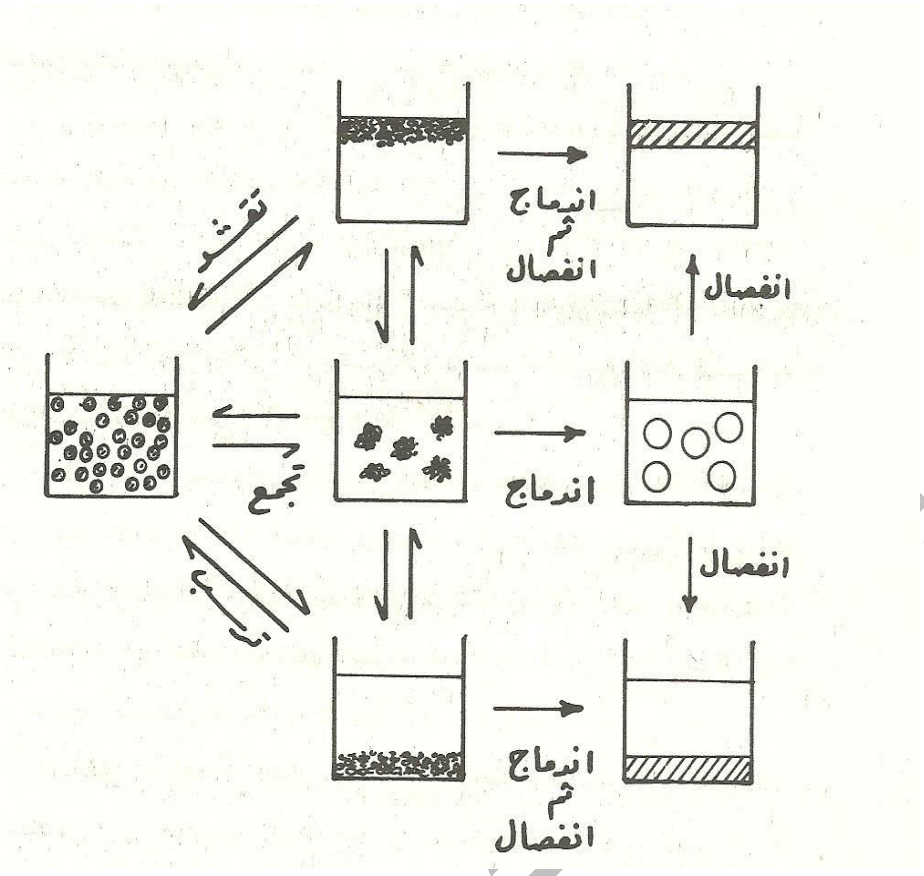
أ– تكدس (Aggregation) الطور الداخلي أو التحام كرياته (Coalescence) ، وتعرف الظاهرة بالتندف (Flocculation) إذا لم يتحطم الفلم الفاصل ،بينما تعرف الظاهرة بالتحطم أو الانكسار (Breaking) أو التصدع (Cracking) إذا تحطم الفلم الفاصل .

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.

د– تلوث مكروبيولوجي .

د. يوسف الأحمد جامعة البعث



تعتبر الحرارة من أهم العوامل التي تؤثر على ثبات المستحلبو لذلك يتم فحص ثبات المستحلب تجاه الحرارة.

- ✓ يطبق الاختبار بوضع عينة من المستحلب في اسطوانة مدرجة موضوعة ضمن حمام مائي ترتفع درجة حرارته تدريجياً . يسجل الزمن و درجة الحرارة الذي ينفصل فيه أول ميلليتر من أحد الطورين ، ويراقب بعد ذلك حجم الماء المنفصل خلال أوقات محددة . و دائماًنسعى إلى مستحلبات ثابتة بأطول زمن ممكن و أعلى حرارة ممكنة.
- ✓ كذلك يمكن اتباع طريقة التثفيل (Centrifugition) بدلاً من الحرارة، حيث يحسب الزمن اللازم (باستخدام ميقاتية) لانفصال أول ميللتر من الماء خلال سرعة تثفيل ثابتة (مثلا 1500 دورة / د) .
- ✓ يمكن أيضا إجراء اختبار ثبات المستحلب بوضعه في درجات حرارة متباينة مثل الدرجة (4 م) والدرجة (40 م) ولفترة طويلة نسبيا (3 أشهر مثلا) ومراقبة تغير مواصفاته .

- **اختبار الناقلية الكهربائية** (Conductivity test) **واختبار قيمة الباهاء**:

وهي من المعايير المعبرة جداً عن الثبات ، حيث تسجل القيمة البدئية للناقلية الكهربائية ولقيمة الباهاء (PH) ثم تسجل بعد فترة أخرى هذه القيم من جديد .إن تغيير هذه القيم عن القيم البدئية ، سواء بالارتفاع أو الانخفاض يعبر عن بدء التخرب ، على اعتبار أن المستحلبات هي من الأشكال الصيدلانية التي يبدأ تخربها فجأة وينتهي بسرعة . يطبق قياس الموصولية على مستحلبات O/W ، حيث يغطس قطبان من البلاتين مربوطان بجهاز قياس الناقلية (Conductivity) في وعاء يحوي المستحلب ، ثم تسجل قيمة الناقلية مع مراعاة درجة الحرارة.

نلاحظ من خلال هذه الطريقة تغيرات في بنية المستحلب قبل ملاحظتها عيانيا .

تبلغ ناقلية مستحلبات (W/O) قيما أقل من (1) مكروسيمينس /سم ،بينما تكون ناقلية مستحلبات (O/W) أكبر من (50) مكروسيمينس / سم . وقد تطبق طريقة تخريب مسرعة و تسجل معها تغيرات قيم الناقلية التي تعطي فكرة سريعة عن بدء التخرب . أما قياس قيمة الباهاء (PH) فيجري باستخدام إلكترود الزجاج.

تعين قيمة باهاء (PH) المستحلبات نمط O/W مباشرة ، بينما يمكن خلط مستحلبات W/O مع محلول نترات البوتاسيوم (1%) بنسبة (1إلى 9) تمهيداً لاختباره .

- **حساب قطر الكرية المستحلبة (المذيلة):**

و هو مشعر يدل على بداية تخرب المستحلب و هو معيار هام في ثبات المستحلب أثناء التصنيع (كما ان أي مادة غريبة قد يخل بالحدود الحرجة) أو في نهايته فهناك سعي دائم لكريات أو قطيرات (Globules) الطور الداخلي المستحلبة للارتباط أو الالتحام و ما يقلل من ذلك هو وجود العامل الاستحلابي (Emulsifier) الذي يسهل عملية تجزئة الكريات الكبيرة إلى كريات أصغر، ويكون ميلها أقل من المعتاد لإعادة الالتحام (Coalescence) .

يجرى اختبار مجهري لتحديد حجم الكرية من خلال مجهر ذي مسطرة مدرجة ، أو يمكن اللجوء إلى عد الكريات الاستحلابية ضمن الساحة المجهرية ومراقبتها بين فترة وأخرى، فتغير العدد أو تغير أبعاد الكريات يعد بدءاً للتخرب.

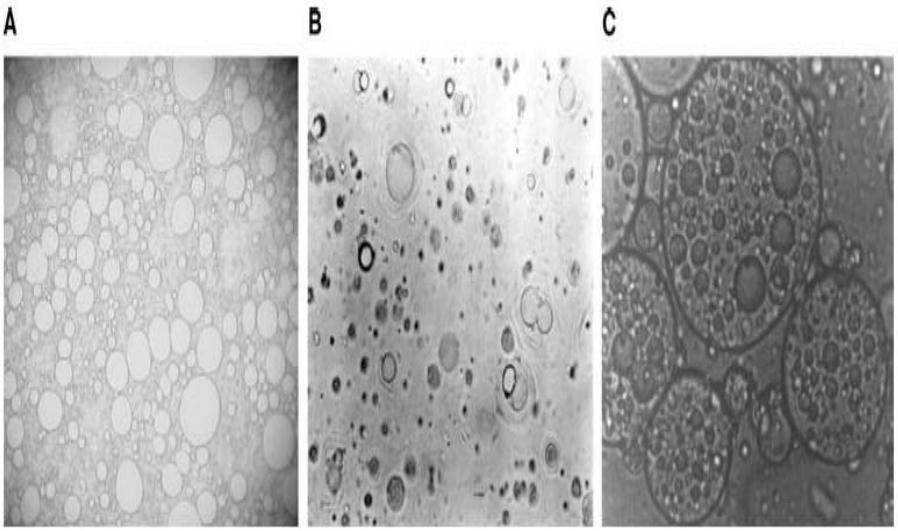
- **تحديد نوع المستحلب:**

يعد الحجم النسبي للطورين الداخلي والخارجي لمستحلب ما معلماً مهماً . فعند زيادة التركيز الداخلي للمستحلب تزداد لزوجته حتى تصل إلى حد معين ، تتناقص بعدها بشكل كبير ، وهذا يعني حدوث انقلاب نوع المستحلب (Inversion) ، أي تبدل من مستحلب (O/W) إلى (W/O) والعكس بالعكس . يمكن انقلاب المستحلب بسبب وجود الشوائب و الشوارد و الملح.

وبالرغم من أن طريقة تحضير المستحلبات وتركيز ونوع المواد الداخلة في تركيبها تحدد مسبقاً نوع المستحلب المنتظر ، إلا أن ذلك لا يعني عدم اختبار نوعه بعد عملية التحضير ضماناً لنجاح عملية التحضير وعدم حصول الانقلاب . أضف لذلك أن تحديد نوع المستحضر عملية مهمة أثناء اختبار الثبات نظراً لإمكانية حدوث انقلاب لنوع المستحلب قبل تخربه وخاصة في مستحلبات(O/W).

أما الطرائق التقليدية المستخدمة لمعرفة نوع أو نموذج المستحلب فهي :

أ - طريقة التلوين : تخلط بضع قطرات من أزرق المثيلين Methylene Blue مع العينة ، فعندما يتلون المستحلب كله فهذا يعني أن النموذج O/W ، لأن الماء يشكل الطور الخارجي . أما الطريقة المعاكسة فهي بملون ذواب بالدسم كمحلول أحمر السودان Soudan Red الزيتي ، فالتلون المتجانس يدل على مستحلب W/O . يفضل مراقبة المستحلب تحت المجهر .



ب - طريقة التمديد : يضاف حجم من الماء إلى العينة ويحرك جيدا ، فعند الحصول على مستحلب متجانس فهذا يعني أن النموذج هو O/W ، وعندما يخلط المستحلب نفسه مع الزيت سيؤدي ذلك إلى انفصاله .

ت - طريقة الغسل : يمكن شطف مستحلبات O/W بالماء بشكل سهل أما مستحلبات W/O فيصعب فصلها.

ث - طريقة الحلقة : توضع قطرة من المستحلب على ورقة ترشيح فيلاحظ وجود حلقة مائية حول موضع القطرة في مستحلبات O/W تجف بسرعة تاركة وراءها بقعة صغيرة ، حيث تبقى الطبقة الدسمة في المركز ، وينتشر الطور المائي خارجها .أما إذا لم تظهر أي حلقة بل انتشار لبقعة الدسم فهذا يعني أن المستحلب W/O.

ج - قياس الموصولية : هو أدق طرائق القياس:

O/W: تمرر التيار الكهربائي.

W/O: ناقليتها معدومة.

المستعلقات الفموية (Oral suspensions)

إن جزءاً مناختباراتها ينطبق على المعلقات الأخرى غير المأخوذة من طريق الفم (الموضعية ،الحقنية ...).

- **اختبار حد حجم الجسيم** (Limit Of Particle Size)

يحدد حجم الجسيمات عادة في المواد الدوائية (المعدة للاستعلاق) الجافة عن طريق النخل (Sieving) ، حيث توضع كمية مناسبة من المسحوق المعد للاستعلاق ، ويمرر عبر مناخل ذات أبعاد فتحات مختلفة تحددها دساتير الأدوية. هذه المناخلمرتبطة بآلة رج. كما يمكن إجراء فحص مجهري. يتم تحديد الأبعاد وفقاً لخطة البحث و التطوير. مثلاً 20% أقل 200 مكم، 50% أقل من 500 مكم... فإذا تجاوزت الأبعاد حداً معيناً فيجب إجراء عمليات طحن.

تتساهل دساتير الأدوية في حجوم جسيمات المستعلق المعطى من طريق الفم لأن مساحات الامتصاص كبيرة جداً ، بينما تحددها بدقة أكثر في المستعلقات الأخرى .

إن لحجم الجسيمات الكبيرة هدف في إبطاء التأثير و لكن يفضل في المستعلقات التقليدية تماثل الأبعاد ، وأن تكون هذه الأبعاد صغيرة قدر الإمكان (50 مكم كحد أقصى) كما يمكن التدرج بحجم الجسيمات سعياً لإطالة التأثير . وللعلم فإن حجم الجسيم يمكن أن يتغير أثناء التخزين (Particle Size Change) وهذا ما يستدعي إدراجه ضمن اختبارات الثبات. أما في المستعلقات

د. يوسف الأحمد جامعة البعث

الجاهزة فيمكن وضع قطرة من المستعلق الجاهز على صفيحة زجاجية ومراقبة حجم الجسيمات وعددها في الساحة المجهرية بعدسة عينية مناسبة (تكبير 100) .

- **اختبار المواصفات الحسية :**

وهي تشمل الطعم ، اللون ، الرائحة التي يجب أن تكون مقبولة ولا تظهر أي مظاهر للتخرب أو سوء التحضير . يجري الاختبار على ضوء أبيض جانبي وخلفية سوداء ، أو بضوء النهار على خلفية بيضاء ، وأحيانا باستخدام عدسة مكبرة .

- **فحص الراسب و يتضمن: حجم الرا سب و نسبة المعلق و رج الراسب :**

المعلق الذي يترسب بسرعة عند رجه لا يفي بمتطلبات الجرعة الدقيقة ، كما أن المعلق الذي يصعب استعلاقه بعد الرج لا يمكن بعثرة المادة الدوائية فيه بشكل متجانس، وهذه مشكلات تتعلق بجودة الصيغة (Formula) أو أن اللزوجة غير مناسبة.

نقول عن المعلق انه متجانس إذا جرى رجه مدة دقيقة بشكل ضلعي زاوية قائمة (و هو ما يعرف بالرج الدستوري منعاً لدخول الهواء أو استحلابه مما يؤثر في دقة الجرعة) و بقي بعدها متجانس عياناً لمدة (5)دقائق.

يحسب زمن أو حجم الترسب بطرائق مختلفة:

يمكن وضع المستعلق بعد تمديده بالماء ورجه بشكل مناسب دون إدخال فقاعات الهواء ضمن اسطوانة مدرجة ذات حجم مناسب وقابلة للإغلاق المحكم ، ثم تترك للهدوء . وهنا نحسب زمن خلو نصف الطبقة العلوية من المستعلق المبعثر أو الزمن الذي تترسب فيه كمية محددة من المستعلق ، أو حجم الراسب خلال زمن محدد.

هذه الأزمان لا قيم دستورية لها بل قيم تطويرية. إن الترسب السريع يدل على أن اللزوجة غير كافية بينما الترسب البطيء يدل على لزوجة عالية مما يؤدي لصعوبة في تعليق المادة الدوائية و الحاجة لجهد عضلي.

في الحقيقة أن كلا الظاهرتين غير مقبول لأن ذلك مهم في تحديد الجرعة الفردية. مثال : شراب كلوكساسلين: يجب أن يحتوي كل 5 مل عل 125 ملغ من الكلوكساسلين و هذا لا يتحقق إلا إذا حدث تجانس و توزع كامل للمادة الدوائية في سائل التعليق مع المحافظة على بقاء المادة في المحلول لمدة دقيقة على الأقل.

نسبة المعلق او درجة التعلق: هي النسبة بين حجم الراسب و الحجم الكلي و هي معيار يدل على جودة المعلق. المعلق المثالي هو الذي يسعى إلى تناسب مقداره (1) بين حجم الراسب والحجم الكلي مع مراعاة الزمن. أي توزع المادة الدوائية على كامل حجم السائل المعلق. يمكن أيضاً حساب عدد مرات الرج المؤدية لتبعثر الرسابة.

- **معايرة رطوبة المسعلق الجاف:**

تختبر أيضا عودة التبعثر (Redispersibility) خاصة أثناء التخزين ، وقد يحصل أحيانا في بعض المستعلقات (التي تكون بشكل مسحوق خاص معدا للاستعلاق) تشكل ما يعرف بالتراص (Caking) أو التلبد (Coagulation) نتيجة لامتصاص الرطوبة ، إما أثناء التصنيع أو أثناء التخزين ، وهو ما يؤثر على الاستعلاق الجيد ، حيث يجري تعيين نسبة الرطوبة الممتصة من خلال معايرة كارل فيشر. كما أن الرطوبة تؤثر على ثبات المادة الفعالة.

- **اختبار دقة الجرعة و معايرة المادة الفعالة:**

المعلق الجيد هو الذي تتوزع فيه المادة الدوائية بشكل متجانس ،فإذا كان التبعثر غير جيد فإن توزع المادة الدوائية سيكون سيئاً مما يعني اختلافا في دقة الجرعة ، أي أن المادة الدوائية تكون قليلة في بعض الجرعات، وكبيرة في جرعات أخرى. لذا تجري

مقايسة المادة الفعالة بطريقة مناسبة محددة في الأفرودة ضمن حدود الجرعة المعنونة، حيث يرج المستعلق حتى تجانسه، ثم تؤخذ جرعة واحدة (5 أو 10) مل مثلاً، ومن ثم يحسب مقدار المادة الفعالة ضمن هذه الجرعة .

في الحقيقة إن الجرعة الفردية غير دقيقة في المعلقات لأن المريض نفسه يلعب دوراً في تحديد الجرعة.

ملاحظة: عند استعلاق المادة الدوائية يتم إضافة الماء للمستعلق ما قبل خط العيار ثم يرج ويعاد ترميم الحجم بالماء إلى خط العيار ثم يعاد الرج أو كما هو موضح في التوسيم.

- **اختبار التسرب** (leakage)

يوضع عدد معين من الحاويات بشكل مقلوب ضمن حجيرة تعمل بالخلاء ، و ذلك إما ضمن وعاء يحوي ملون أزرق المثيلين اذا كانت معبأة مسحوقاً ، ويلاحظ حصول التسرب عبر دخول الملون إلى داخل الحاوية ، أو يمكن تطبيق الخلاء على المعلق إذا كان ممداً و ملاحظة حصول التسرب عبر الغالقة.

- **اختبار موحودية كتلة الجرعات المعطاة من حاوية متعددة الاستعمال**

(Uniformity Of Mass Of Delivered Doses From Multidose Container)

يجري هذا الاختبار على جميع الحثيرات و المساحيق و السوائل التي تعطى عن طريق الفم والتي تقدم في حاويات متعددة الجرعات و التي يرفق مع الحاوية جهيزة قياس (Measuring Device) ، حيث يوزن (20) جرعة مأخوذة عشوائيا من حاوية أو عدة حاويات بمقياس مناسب. لا تختلف جرعتان على الأكثر عن الوسطي بأكثر من (10%) على ألا يتجاوز الانحراف (20%).

المستحضرات الفموية المحلاة (Sweetened Sugared Oral Preparations)

و تشمل الأكسيرات (Elixirs) واللعوقات (Linctuses) و الأشربة (Syrups).

هي مستحضرات سائلة لزجة معدة للإعطاء من طريق الفم تحوي غالبا كمية كبيرة من السكاروز sucrose كما تحوي أيضا عديدات الكحول المائية Polyhydric Alcohols و أحيانا الكحولات Alcohols بكميات محدودة. المواد الدوائية فيها مذابة و أحيانا مستحلبة كما يمكن أن تحوي خلاصات نباتية.

نميز بين الشراب الدستوري الجاوي على خلاصات عديدة و بين الشراب كشكل صيدلاني و الذي أساسه الشراب البسيط المضاف إليه مواد دوائيةمثل الكلورفينيرامين.

إن محتوى السكاروز في المستحضر النهائي مهم جداً، نظراً لتأثيره على ثبات هذا المستحضر فمن المعروف أن محلولاً مشبعا من السكاروز (الشراب البسيط لا تنمو فيه الأحياء الدقيقة أو الخمائر مع العلم أن بعض الفطريات تتبوغ و تنتش و خاصة بوجود وسط مغذي كالفيتامينات و المعادن). إلا أن المحتوى الكبير من السكاروز قد يخفف من ظاهرة ذوبان العديد من المواد الدوائية ، لذلك تضاف عادة عديدات الكحول التي تقلل من عملية بلورة السكر و تساعد في الوقت نفسه على إذابة المواد الدوائية كما أنها تؤدي دورا حافظاً.

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

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

تختبر أيضا مجموعة أخرى من القيم مثل قرينة الانكسار ، والكثافة ، واللزوجة ، والباهاء (PH) ، والمظهر الخارجي ،لون المحلول السكري والصفاء أو الرواق (Clarity) و ذلك بالمقارنة مع الماء مثلاً مما يعطي فكرة عن العكر.

تمكن نتائج اختبار القرائن السابقة من الاستدلال على ترسب أو تغير في تركيز السكاروز نتيجة انقلابه.أو تخمر مكوناته حيث أن الخمائر قادرة على تمثل الغلوكوز بسرعة أكبر من السكروز و لذلك تزداد نسبة التلوث في الشراب المنقلب.

يستدل على الغلوكوز من اللون و الرائحة الواضحين و قرينة الاستقطاب و الدوران النوعي.

تستخدم دساتير الأدوية كواشف المواد المرجعة مثل كاشف فهلنغ (Fehling Reagent) لمعرفة احتمال حدوث انقلاب في السكاروز ، أو ما يعرف بتحلمه (Hydrolysis) الرابط الغليكوزيدي ، وظهور الخواص المرجعة للسكاكر البسيطة التي يمكن بدورها أن تؤثر في ثبات المركبات الدوائية أو تساعد على تخمره .

يجب كون تركيز السكروز بين 60-65% (زيادة التركيز تؤدي للتبلور و اما نقصانه يؤدي للتلوث الجرثومي).

خط تصنيع الشرابات:

الخزان الأول: تحضير الشراب البسيط من الماء و السكروز. الماء ذو مواصفات محددة من حيث نزع الشوارد و الـ pH و النقاوة الميكروبيولوجية. اما السكروز فيكون صيدلاني. يتم المزج و التحريك مع الحرارة حتى الانحلال الكامل. و هنا يجب إجراء كافة الفحوص للتاكد من عدم انقلاب السكروز (حرارة و معادن آتية من خزانات التسخين أو ممارسات تصنيع جيدة).

الخزان الثاني: يتم فيه تحضير مزيج المواد الفعالة مع الغليسرين (رافع لزوجة و مادة حافظة كما و يقلل من ظاهرة بلورة السكر) و البروبيلين غليكول مثلاً و المواد الحافظة وفق نسب الصيغة الصيدلانية.

يبرد الخزان الأول ويضخ إلى الثاني و نتابع التحريك حتى تمام الانحلال ثم نترك الشراب 24 ساعة للهدوء ثم ينقل للتعبئة. يوجد ضمن هذا الخط مرشحتان، الأولى قبل الخزان الثاني و هي مرشحة عادية للشراب البسيط و الثانية بعد الخزان الثاني و هي مرشحة جرثومية فطرية و هي مرشحة للشكل الصيدلاني.

هناك فحوص أثناء عملية التعبئة تتعلق بمعايرة سيرنكات التعبئة للتأكد من نزول الكمية المعنونة للشراب.

فحص الشراب النهائي: تعاد غالباً الاختبارات السابقة و خاصة انقلاب السكروز (حموضة أو معادن ضمن المواد الدوائية) وتثبت قيمها عادة أثناء مرحلة تطوير المنتوج و تعتمد كنتائج مرجعية كما يمكن أيضا تعيين محتوى الإيثانول (Determination Of Ethanol) بطريقة التقطير (Distillation) ، حيث يؤخذ نحو (25) مل من المستحضر ويمدد بالماء حتى (100 إلى 150) مل ثم يقطر . يؤخذ جزء من القطارة وتقاس كثافته النسبية بمقياس الكثافة (Pycnometer). تقارن الكثافة بجدول خاص يعطي كثافة المحاليل الكحولية ويحسب منه محتوى الإيثاتول .

تفضل العديد من المراجع تحضير نموذج استشرابي على طبقة رقيقة (TLC) لكامل مكونات الشراب يبقى مخطط معياريا لإجراء المقارنة بشكل دائم ، للتأكد من عدم احتمال حصول تخرب للمواد الدوائية ضمن الشراب.

ملاحظة: أثناء التخزين قد تؤثر الظروف المحيطة على تخرب الشراب فمثلاً لا توضع كل الشرابات في البراد لأن البرودة قد تؤدي لاختلاف الانحلالية وتبلور السكر كما أن حدوث تبخر خفيف للماء يؤدي إلى اختلاف تركيز السكروز و تبلوره.

د. يوسف الأحمد جامعة البعث

التحاميل (Suppositories)

هي مستحضرات صلبة تحتوي على واحد أوأكثرمن المكونات الصيدلانية الفعالة موزعة ضمن جرعات إفرادية بقوالب مختلفة مخصصة للانصهار (Melt)أو التلين (Soften) أو الذوبان (Dissolve) ضمن فوهات الجسم ، تعطي من طريق الشرج (Rectal) أو المهبل (Vaginal) أو الإحليل (Urethral) و تستعمل عادة للتأثيرالموضعي أو الامتصاص الجهازي للمكونات الفعالة، لها مواصفات دستورية فيما يتعلق بالشكل أو الحجم أو الأبعاد ، فهي مستحضرات ذات شكل مخروطي أو بيضوي ،وهي غالبا بطول (1-3) سم ،ووزن (1-3) غ للكبار ، و(1- 2) للأطفال او الرضع . أما البيوض المهبلية فهي بوزن (5)غ تقريبا . يجب أن تكون للتحاميل ذات النوع الواحد الشكل و اللون نفسه . و يجب ألا يكون للتحاميل حواف حادة، ولا تبدي ظواهر بلورة ، كذلك يجب عدم وجود فقاعات هوائية ضمنها ، و أن تكون مقاومة للكسر و الضغط ، متحملة للعمليات الميكانيكية ، خاصة أثناء التعبئة والتغليف والنقل والشحن .

أما أهم القواعد (Bases) المستخدمة في صناعة التحاميل فهي قواعد دسمة مثل : زبدة الكاكاو و إسترات لحموض دسمة مع بولي إيثيلين غليكول Poly Ethylene glycol PEG وزيوت نباتية مهدرجة مختلفة ، إضافة إلى قواعد ذوابة بالماء (PEG) وجيلاتين غلسريني وهناك قواعد مؤلفة من مزيج مواد تمتزج بالزيوت وبالماء (قواعد استحلابية).

Table 1 Suppository bases

Vehicle	Melting range (°C)	Solidification point (°C)
Fatty bases		
Witepsol	32–44	27–38
Cocoa butter	30–35	24
Hard butters	36–45	32–40
Estarinum	29–50	26–40
Suppocire	35–45	30–37
Agrasup A;H	35–40	—
Water soluble		
Myrj 51	39–42	39
PEG[a]	38–49	38–42
Tween 61	35–49	—

[a]Polyethylene glycol.
(From *Modern Pharmaceutics*; Banker, G. S., Rhodes, C.T., Eds.; Marcel Dekker, Inc.: New York, Basel 1979.)

وقد تحتوي أيضاً على إضافات مثلا لممتزات، أو عوامل النشاط السطحي، أو العوامل التي تؤثر في اللزوجة، أومضادات التأكسد أومضادات الميكروبات وعوامل تلوين مسموح بها. ويجب أن يثبت من خلال إعداد المنتج، أن أي سواغات مستعملة في التحضير لا تؤثر تأثيراً ضائراًسواءعلى ثبات المنتج النهائي أو إتاحة المكونات الفعالة في موضع التأثير، ويجب تجنب أي عدم توافق بين أي من مكونات شكل الجرعة.

تصنع التحاميل بتقانات مختلفة أهمها الصهر ثم القولبة (Moulding) أو الضغط على البارد (Cold Compression). والتحميلات المصبوبة في قوالب هي أكثرها شيوعاً ويتم الحصول عليها عادة بصب الكتلة الدوائية المنصهرة بالتسخين بدرجة كافية في قوالب ملائمة حيث تصبح التحميلات صلبة بالتبريد .يمكن في بعض الحالات أيضاً استعمال إجراء الضغط في قوالب

على البارد في مكبس ملائم. ويجب أن تكون التعبئة ملائمة لحماية التحميلات من الضوء والحرارة المرتفعة والرطوبة والتلف نتيجة التداول والنقل .ومن الهام ضمان إمكان إخراج التحميلات من مادة العبوة بسهولة وبدون تلف.

اختبارات التحاميل :

❖ **<u>الاختبارات البصرية والمجهرية:</u>**

المظهر الخارجي أو العام (overall Appearance): التحميلات مطولة وناعمة ولها قوام ومظهر منتظم . قد تتكون أيضاً من عدة طبقات.ويتبين الدليل على عدم الثبات الفيزيائي أو الكيميائي بتغيرات ملحوظة في نسيج أوشكل السطح و اللون والرائحة.

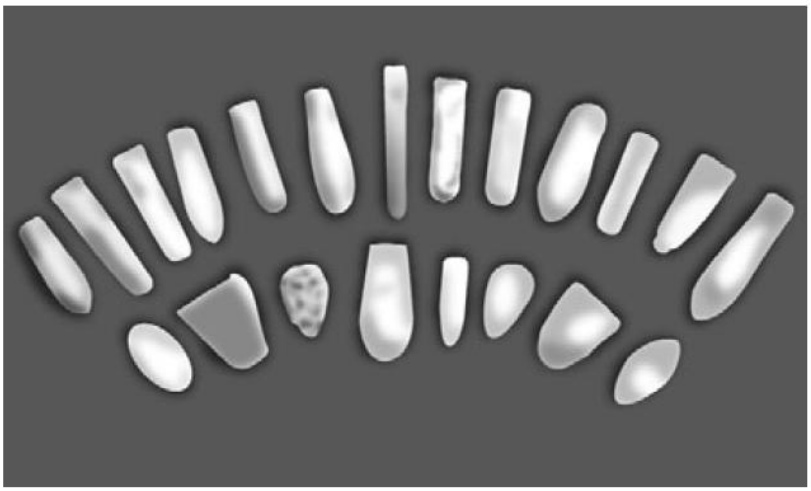


Figure 7.3 Examples of the different shapes and sizes of suppositories. Taken from Allen L V Jr (2008) *Suppositories*. London: Pharmaceutical Press.

أ - ويراقب في التحميلة أبعادها و تجانس اللون و الرائحة (عدم تزنخ أو رائحة غريبة)و الملمس السطحي (Surface Texture) .تراقب الهشاشة والتشقق و الحواف الحادة و مظاهر تندبات أو تكسر أو فقاعات هوائية . كما يجري اختبار ختم العبوة البلاستيكية أو رقائق الألمنيوم بالطريقة نفسها التي يختبر فيها ختم البلستر في الأقراص . كما يراقب وجود أي بقع زيتية على العبوة إذا كانت القواعد دسمة .

ب - حجم الجسيم : يفضل أن يكون حجم جسيم المادة الفعالة أصغر ما يمكن تسهيلا لامتصاصها (أقل من 50مكم)، وتحدد الأبعاد مجهريا بعد الصهر والمد على صفيحة زجاجية . وفي حال كون المادة الدوائية ذوابة في قاعدة التحاميل فمن الواجب ألا تبدي أي ظواهر بلورة (اختبار البلورة المعاكسة Recrystallization).

❖ **<u>اختبار تجانس الوزن:</u>** يجب ألا ينحرف أكثر من اثنتين من الكتل عن الكتلة المتوسطة بأكثرمن 5%ولايسمح بأي انحراف يزيد على 10%.

عادة ما تجهز جميع آلات التعبئة بميزان حساس يزن التحميلة بعد انتقالها إلى التغليف اللاحق . أما لإجراء هذا الاختبار دستوريا ، فغالبا ما يؤخذ عدد من التحاميل (20) تحميلة مثلا ،ويحدد الوزن الإفرادي لكل منها ، ثم يحدد الوزن الوسطي لها ، و يحسب انحراف الأوزان الفردية عن الوزن الوسطي. يفترض عدم اختلاف الوزن الإفرادي عن الوزن الوسطي بأكثر من نسبة محددة مثلا (5±%) مهما كان وزن التحاميل.

تسمح أغلب الدساتير لتحملتين من أصل (20) بتجاوز الاختلاف بمقدار الضعف فمثلا يعطي دستور الأدوية الأوروبي اختلافا بحدود (5±%) لـ (90%) من التحاميل ، وبحدود (10 %±)لـ (10%) من التحاميل . من جهة أخرى يسمح دستور الأدوية البريطاني ل (90 %) من التحاميل باختلاف (5%) ، ولـ (10%) من التحاميل بانحراف (7.5%) .

❖ **الحاويات:** يجب أن تورد التحميلات في حاوية محكمة الإغلاق .ويجب ألا تؤثرمادة الحاوية تأثيرًا ضائرًا على جودة المستحضر،كما يجب ألا تسمح بالتسريب عبر مادة الحاوية أو تدخل مواد غريبة في المستحضر.

❖ **اختبار توزع المادة الدوائية ضمن المزيج** (Test Of Homogeneity Of Mix):

يؤخذ عدد معين من التحاميل الموزونة بدقة ، ثم تصهر ويؤخذ وزن يعادل الوزن الوسطي ، وتقايس فيه المادة الدوائية كما هو موضح في بند المقايسة في اللائحة الدستورية. أما بالنسبة إلى توزع المادة الدوائية في التحميلة ، فيفترض أن تكون موزعة على كامل التحميلة. وعادة ما تكون المادة الدوائية في التحاميل مستعلقة أو هي ذوابة أو مستحلبة مع القاعدة . وإذا كانت المواد الدوائية مستعلقة ضمن السواغ فإن احتمال ترسبها وارد أثناء التبريد ، فعندما تصهر وتمزج يكون التجانس جيدا ، لكن أثناء صبها بالقوالب وتركها لتبرد يحصل ترسب للمادة الفعالة بفعل قانون الجاذبية نحو الأسفل بحسب وضع القالب ، وإعطاؤها في الفوهة المخصصة بهذا الشكل سيسبب غالبا تخريشا لغشاء المستقيم أو المهبل وفي المكان الذي تلامس فيه المادة الفعالة هذا الغشاء . لذلك يجب أن يكون توزع المواد في التحميلة جيدا وعلى كامل التحميلة. من أجل إجراء مثل هذا الاختبار ، تصنع مقاطع عرضية في التحميلة (تقسم التحميلة إلى ثلاث مقاطع) ، وتقايس المادة الفعالة في كل مقطع بالطريقة المحددة بالأفرودة ، فيجب أن تكون المادة الفعالة موزعة بشكل متناسب مع وزن كل قطعة .

❖ **اختبار البلورة المعاكسة** Recrystallization Test:

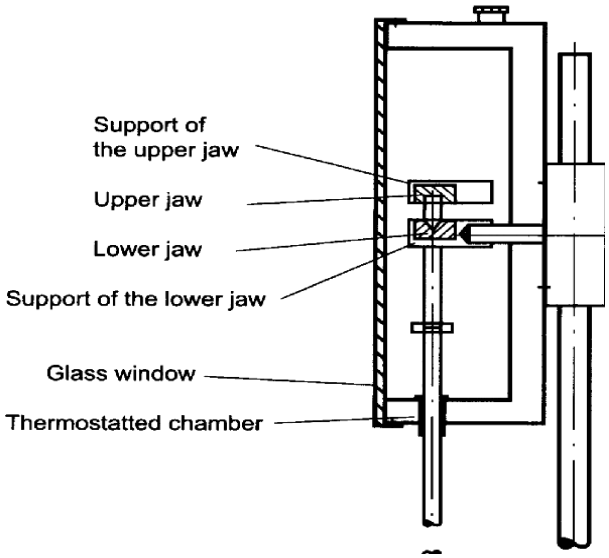
تنتج البلورة المعاكسة من إحدى الحالين الآتيتين :

- تكون المواد الدوائية ذات درجة ذوبانية (Solubility) عالية في مصهور السواغ . أثناء التبريد تنقص درجة ذوبانيتها فتتبلور المواد الفعالة ، وهذا ما يخرش المستقيم . يلاحظ هذا التبلور أحيانا بشكل مباشر ، حيث نجد التحاميل ذات لمعان ، أو يمكن ملاحظة بلورات المادة الفعالة عند إجراء مقطع في التحميلة ، والمراقبة بالعين المجردة أو بالمكبرة .
- سوء شروط التخزين ، فالتعرض لشروط مختلفة من حرارة ورطوبة يؤدي إلى حوادث بلورة وخاصة إذا كانت نسبة ذوبانية المادة الفعالة حرجة (Critical) بين السواغ المصهور والسواغ البارد. ولاختبار هذه الظاهرة ، تقطع التحميلة (إما مقاطع عرضية أو طولية) ويقاس حجم الجسيمات الظاهرة على عدسة مكبرة ومدرجة ومبردة منعا لانصهار مقاطع التحميلة ،فإذا لوحظت بلورات غريبة فهذا دليل على حصول بلورة معاكسة .يعد هذا المعيار مهما لدراسة ثبات التحاميل . يجرى هذا الاختبار عادة بشكل دوري وأثناء التخزين .

❖ **اختبار مقاومة الضغط والانكسار : (اختبار القساوة)**

❖ يجب أن تتمتع التحاميل بقساوة عالية نسبيا ، وألا تكون هشة فتتشوه تحت ضغط الأصابع ، وأن لا تكون قاسية جدا تؤدي إلى ألم ضاغط على المستقيم ، بل يجب أن تكون قساوتها كافية فقط لكي تقاوم عمليات التغليف والتعبئة وتسهل عملية الإعطاء يجري هذا الاختبار إما يدوياً ، حيث توضع التحميلة بعد قطع قمتها المدببة في أنبوب زجاجي صغير بشكل شاقولي ، وتسند إليها مدقة خشبية (أو أنبوب زجاجي) ، ثم توضع أوزان معينة على هذه المدقة من فئة (100) غ حتى تنكسر التحميلة أو تتراخى.

❖ أو يمكن إجراء الاختبار باستخدام جهاز Erweka حيث يتألف هنا الجهاز من صندوق أو حجيرة صغيرة محمولة على حامل ذات جدار مضاعف يمر خلاله الماء بحرارة معينة للتعادل الحراري حتى تستطيع التحميلة المحافظة على قساوتها . وتوضع التحميلة ضمن هذه الحجيرة و تسند إلى قاعدة حاملة . يوضع عليها من الأعلى صفيحة بكتلة (600) غ ، بحيث يكون رأس التحميلة من الأعلى .



توضع أثقال بأوزان معينة (من فئة 200 غ) كضغط على الغالقة وذلك كل دقيقة حتى انكسار التحميلة.

The mass required to crush the suppository or pessary is calculated by the sum of the masses weighing on the suppository or pessary when it collapses (including the initial mass of the device) assessed as follows:

—if the suppository or pessary collapses within 20 s of placing the last disc, do not take this mass into account.

—if the suppository or pessary collapses between 20 s and 40 s of placing the last disc, use only half of this mass in the calculation, i.e. 100 g.

—if the suppository or pessary remains uncrushed for more than 40 s after the last disc is placed, use all the mass in the calculation.

إن مقاومة التحميلة و الضغط الذي تتحمله ليس ثابتا بقيم دستورية ، إنما يتعلق ذلك بالسواغ المستخدم . يحدد قسم البحث والتطوير مقدار القساوة في الصيغة النهائية للتحميلة ، مثلا (1) كغ بدرجة حرارة(30م) ،أو (3) كغ بدرجة حرارة (25م).

❖ **اختبار نقطة الانصهار (Melting point test)**

يعبر هذا الاختبار عن قدرة التحميلة على الانصهار في درجة حرارة الجسم (37م) خلال زمن محدد . تلاحظ المظاهر الآتية أثناء اختبار الانصهار على التحاميل ذات القواعد الدسمة والمنصهرة بفعل حرارة الجسم بعدة أطوار:

أ - تلين (Softening) : الذي يجب أن يبدأ بدرجات حرارة (33-36م)

ب -انصهار (Melting) : الذي يجب أن يبدأ بدرجات حرارة (36-37م)

ج- تحول إلى مصهور رائق : والحد الأعلى لذلك (20) د بدرجة حرارة (36-37م)

يعد هذا الاختبار إحدى أهم القرائن الفيزيائية للتحاميل ، حيث من المفروض أن تحافظ التحميلة على درجة حرارة فضلى وهي (36-37م) ، فلا تكون منخفضة عن ذلك فتنصهر ، أو تبدأ فور عملية إخراجها من عبوتها وبدء إعطائها ، ولا مرتفعة عن ذلك

د. يوسف الأحمد جامعة دمشق

فلا تنصهر بحرارة الجسم . يطبق هذا الاختبار عادة على التحاميل ذات القواعد الدسمة ، لذلك من المهم اختبار ثلاثة معاملات أساسية وهي :

- نقطة التلين .
- مجال الانصهار .
- زمن الانصهار.

يجري اختبار نقطة الانصهار بعدة طرائق :

- طريقة زجاجة الساعة (الطريقة اليدوية : توضع التحميلة على زجاجة ساعة ، وتوضع في حمام مائي (Steam Bath) بدرجة حرارة معينة (37م) ، وتحرك زجاجة الساعة بشكل دائري ، ويحدد الزمن الذي تنصهر فيه التحميلة (مجال الانصهار) . تعد هذه الطريقة طريقة بسيطة إلا أنها غير دقيقة ، لكنها تعطي انطباعا معينا عن إمكانية انصهارها بشكل صحيح .
- طريقة الأنبوب الشعري : تصهر التحميلة ويؤخذ من المصهور بأنبوب شعري كمية محددة ثم يترك للتجمد أو يدخل قسم منها مباشرة ضمن أنبوب شعري .يربط الأنبوب بعد تبريده بميزان ، ويدخل إلى حمام مائي أو زيتي معادل حراريا (تكون درجة الحرارة أعلى من درجة انصهار التحميلة بدرجة إلى درجتين)، وينتبه إلى ارتفاع منسوب المادة في الأنبوب ، حيث يلاحظ بدء الانصهار و مجاله وزمن الانصهار.
- طريقة جهاز ايرويكا: وهو عبارة عن وعاء زجاجي بداخله لولب من الزجاج أيضا ، توضع التحميلة ضمنه ، وتسند من الأسفل باسطوانة زجاجية . فائدة هذه الاسطوانة منع التحميلة من الخروج من اللولب . يوضع المجموع في حمام مائي معادل حراريا (36-37م) يشابه هذا التصميم الوضع ضمن المستقيم ، حيث تخضع التحميلة إلى درجة حرارة واحدة من جميع أطرافها . عند انصهار التحميلة ، تخرج أجزاؤها وتنفصل شيئا فشيئا عن التحميلة لتتجمع في أعلى الأسطوانة . وعند خروج أول قطرة يجري البدء بتعيين زمن الانصهار . أما عند خروج آخر قطرة من التحميلة فيعلن عن انتهاء زمن الانصهار .

يجب أن تنصهر التحاميل ذات القاعدة الدسمة خلال (30)د بدرجة الحرارة المحددة (36.5 – 38م) ، على أن تبقى المواد الدوائية غير منصهرة أو غير ذوابة.

أما القواعد المائية فلا يطبق عليها اختبار الانصهار نظرا لكونها لا تنصهر بل تذوب ببطء في سائل التجويف ، ولذلك فليس هناك من مشكلة أيضا في عملية تصنيعها و تعبئتها وتخزينها ، كما يطبق عليها اختبار التفتت أو إطلاق المادة الفعالة .

❖ **اختبار التفتت**

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

وصف الجهاز

علبة اسطوانية زجاجية أو من البلاستيك طولها 60 ملم مثقبة من الطرفين بأبعاد ثقوب محددة دستوريا ومزودة من الداخل بشكل أفقي بصفيحتين من الفولاذ متوازيتين بينهما مسافة 30 ملم وبكل من هذين القرصين 39 ثقباً قطر كل منها 4 ميليمتر موضوعة بانتظام في نمط متحد المركز. وتنخفض حافة قطر القرصين عن حافة داخل الاسطوانة .وبمجرد وضعها في الاسطوانة، تثبت

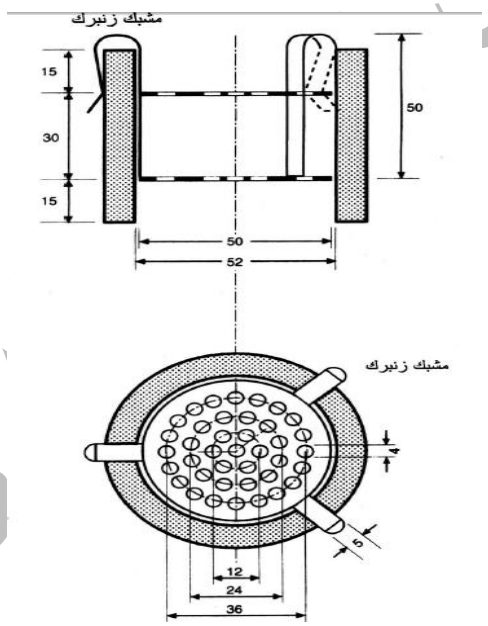
الجهيزة المعدنية بحافة الاسطوانة بثلاثة مشابك زنبركية فولاذية وتبعد عن بعضها بمسافات متساوية عند محيط الصفائح ، ونهاياتها العلوية ممددة و مصنوعة بشكل متشابك لتتثبت على الجانب الأعلى للأسطوانة .

ويوضع الجهازفي كأس تتسع لأربعة لترات على الأقل مملوءة بالماءبحرارة (36 و38 م) ما لم يوصف غيرذلك ويثبت في الكأس محرك بطيء ودعامة تحفظ الجهاز في الوضع الرأسي 90 ميليمتر تحت سطح الماء كما يسمح لها بالدوران خلال فترات محددة دون أن تخرج من الماء.

طريقة العمل

توضع التحميلة بين الصفيحتين المثقبتين ، ثم تغمر الأسطوانة الحمام مائي ويشغل الجهاز لفترة (30) د ، أو أي زمن آخر محدد بالأفرودة .تتفتت التحميلة عندما تذوب بكاملها ، باستثناء المساحيق غير الذوابة ، أو عند خروج المادة المفتتة عبر الصفيحة المثقبة السفلية ، أو أنها تطفو فوق سطح الماء . أي مادة صلبة تبقى بين الصفائح يجب أن تكون مصهورة بشكل تام أو أنها لم تعد بشكل صلب . يطلب الدستور البريطاني أعادة العمل على تحميلتين إضافيتين .

زمن التفتت لكل تحميلة هو(30) د كحد أقصى للتحاميل ذات القاعدة الدسمة ، و بعد 60 د بالنسبة إلى التحاميل ذات القاعدة الذوابة في الماء ، ما لم يجر تحديد غير ذلك في الأفرودة.



الضبوب (Aerosol)

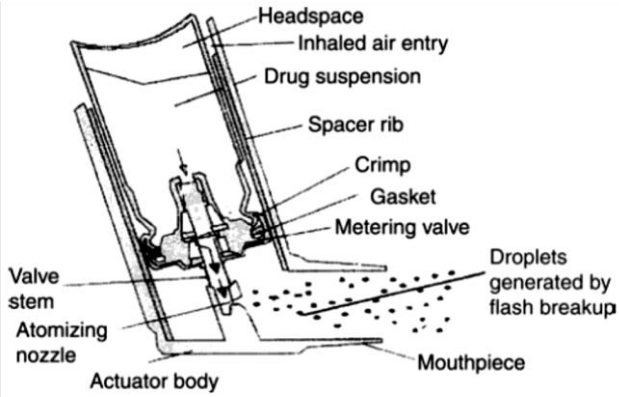


Fig. 1 Sectional view of a metered dose inhaler.

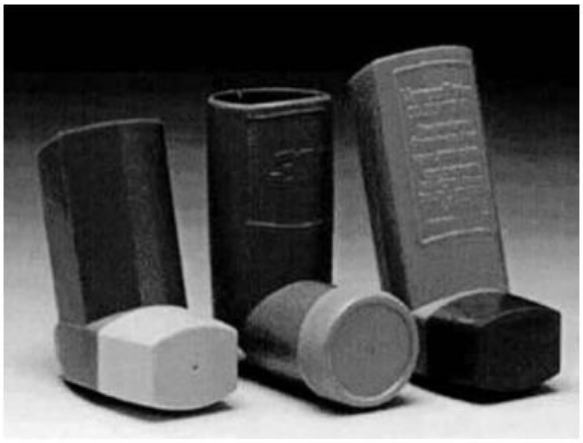


Fig. 6 Typical MDI actuators.

تعريف

الضبوب هو شكل صيدلاني جرعي يحوي مادة دوائية أو أكثر بشكل مضغوط يصدر أثناء تشغيله تبعثرا دقيقا لمستعلقسائل / غاز ، أو صلب / غاز (suspension of the micronized drug substance in the liquid propellant) على شكل رذاذ رطب أو جاف أو على شكل رغوة بحيث تكون جسيمات المادة الفعالة محمولة على حامل سائل يجري ضغطها بشكل مناسب بوجود غاز دافع propellant (الجدول في الأسفل)، وعند خروجها من الحاوية (Container) تتعادل والضغط الجوي لتصبح شكلا صيدلانيا عادياً. تصل الجسيمات المحمولة لأبعاد صغيرة (حتى 1مكم) يجري دفع المواد الأولية باستخدام غازات خاملة مميعة (غازات هيدروكربونية مفلورة chlorofluorocarbon) تضغط بشكل مناسب.

يجب أن يتسم الغاز الدافع بمايلي:

- غير سام.
- خامل.
- ثابت كيميائياً.
- عالي النقاوة.
- مقبول الطعم و الرائحة.

- متوافق مع مكونات العبوة كالصمام مثلاً.
- ذو ضغط بخار مناسب.
- ذو كثافة مناسبة من اجل ثباتية المعلق.
- Suitable solvency properties.
- Preferably non-flammable.
- Acceptable cost.

اختبارات مراقبة الجودة

- **اختبار الحاوية بعد التعبئة**

يجرى بتطبيق شروط مناخية وبيئات متباينة (درجات حرارة مختلفة : حرارة مرتفعة أو في البراد) ويشاهد مدى مقاومة الحاوية لمثل هذه الشروط من حيث خروج المادة الفعالة أو أي تسرب ما ، كما يجري الاختبار أيضا في أفران خلاء، حيث يطبق ضغوط مختلفة أشد وأخف من الضغط الجوي العادي ، ويلاحظ أيضا حصول أي انتفاخ أو تسرب . يجب أن تتحمل الحاوية ضغط داخلي يصل لـ 1500 باسكال.

- **اختبار وظيفة الصمام**

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

- **اختبار معدل التفريغ:**

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

- **اختبار مضبوطية الجرعة:**

ينقل محتوى الجرعة الواحدة إلى مذيب مناسب (ماء مثلاً) وتجري مقايسة المادة الفعالة فيه حسب الأفرودة . تكرر العملية على عدة جرعات ويحسب وسطي الجرعة الواحدة وانحراف كل جرعة عن الوسطي الذي يجب ألا يزيد على (± 5 %) .

القطورات العينية Eye drops

من الشكال الصيدلانية الهامة و هي مستحضرات سائلة عقيمة تحوي مواد حافظة (ضمن عبوات ذات جرعات متعددة)، تكون فيها المواد الدوائية إما مذابة أو مستحلبة أو مبعثرة وهي معدة للتطبيق داخل جوف العين . يجب أن تتمتع القطورات العينية بخاصتين أساسيتين:

معادلة للتوتر وذات درجة حموضة محددة. و قد شاع حاليا استخدام قطورات عقيمة ضمن عبوات ذات جرعة واحدة (Single Dose) لا تحوي أي مادة حافظة.

اختبارات مراقبة الجودة:

- **اختبار تساوي التوتر** (Isotonicity) Test

من المعلوم ان جميع خلايا الجسم موجود ضمن سائل فيزيولوجي ضغطه الحلولي معادل للضغط الحلولي لمحلول كلوريد الصوديوم 0.9%. تتحمل العين عموما قطورات عينية بتوتر منخفض (Hypotonic) أكثر من القطورات العينية ذات التوتر العالي التي تبدي ميلاً لسحب الماء من أنسجة العين ، خاصة في حال كانت العين مصابة أو مخرشة أو خاضعة للجراحة ، حيث من المفروض في هذه الحال تقارب توتر القطرة مع توتر السائل الدمعي ما أمكن.

ينتج ضغط دمع العين التناضحي من وجود الكهرليتات أو من جسيمات المواد غير الكهرليتية وتبلغ قيمته (0.65 – 0.80) ميللي باسكال كما أنه يعادلانخفاضاً في نقطة الانجماد مقابل الماء يساوي 0.52 k ، أو تركيزاً يعادل0.9 % من محلول كلوريد الصوديوم.

تتحمل العين ضغطاً تناضحياً أعلى من ذلك ، قد يصل إلى نحو (1.45) ميللي باسكال بتوتر مرتفع (Hypertonic) دون أن تشعر بأي ألم ، كما أن ذلك لا يؤدي حتما إلى سيلان الدمع (والذي إن حصل سيؤدي إلى خروج الدواء معه ومن ثم عدم الحصول على الفائدة من القطرة العينية) ويمكن التغاضي عن محاليل عالية التوتر إذا كان من الضروري أن يكون تركيز المادة الفعالة مرتفعاأو أن القطرة تستخدم مرة واحدة.

تستخدم عادة محاليل معادلة للتوتر تتراوح بين (0.7 – 0.9 %) من كلوريد الصوديوم، أو بين (1.5- 1.9%) من حمض البور، أو بين (1.2 – 1.6%) من محاليل نترات البوتاسيوم (قطورات الحاوية مركبات الزئبق).

تفحص معادلة التوتر من طريق اختبار انخفاض نقطة الانجماد وفق قانون راؤول أو باستخدام جهاز Osmometer.

مبدأ الفحص:

عندما تضاف مادة إلى مذيب ما ، يؤدي ذلك إلى ارتفاع في الضغط البخاري وهذا يؤدي إلى انخفاض نقطة الانجماد .

يتناسب الانخفاض طردا مع عدد الجسيمات الذائبة ، فإضافة مول واحد من مادة إلى مذيب يؤدي إلى انخفاض نقطة الانجماد بقيمة ثابتة،تبلغ في الماء (1.86) كلفن ، وفي حمض الأستيك (3.9) كلفن ، وفي البنزن (5.12) كلفن . تدعى هذه الثابتة بثابتة راؤول .

يعرف انخفاض نقطة الانجماد بأنه الفرق بين درجة نقطة الماء المقطر ونقطة انجماد محلول ما .

يستخدم عادة ميزان حرارة بيكمان تدريجاته (0.01) كلفن . يجري اختبار نقطة انجماد القطرة العينية ثم الماء واحدا تلو الآخر ، والفرق بينهما هو انخفاض نقطة الانجماد المفترض تسجيله .

يجرى هذا الاختبار عادة مقارنة بالماء المقطر حيث تظهر القطورات التي تكون معادلة للتوتر انخفاضا في نقطة الانجماد يبلغ (0.5 – 0.6) وهناك بعض المراجع التي تعطي حدودا بين (0.4 – 0.8).

الجدول التالي يوضح انخفاض نقطة الانجمادو المكافئ من كلوريد الصوديوم بهدف ضبط محلول إلى معادلة للتوتر.

MW : الوزن الجزيئي للدواء .

$T_f^{1\%}$: انخفاض نقطة الانجمادلمحلول 1 % من الدواء.

L_{iso} : انخفاض نقطة الانجماد الجزئي لدواء بتركيز معادل تقريباً لتوتر السائل الدمعي أو الدم.

E : مكافئ الدواء من كلوريد الصوديوم.

V : الحجم بـ مل من المحلول المعادل للتوتر الذي يحضر بإضافة الماء إلى 0.3 غ من الدواء (وزن الدواء في أونصة من محلول 1%).

- **فحص الباهاء** (pH):

يجب ضبط حموضة القطورات العينية أثناء تحضير الوجبة و على الوجبة النهائية للأسباب الآتية :

- المحلول المدروء يريح العين بشكل كبير.
- يساعد المحلول المدروء في تحضير تركيبات ثابتة لمختف الأدوية .
- يساعد في إذابة المواد الدوائية .
- يعزز من التوافر الحيوي للمادة الدوائية .
- يزيد من فعل المادة الحافظة .

وكالدم تماماً يتحمل دمع العين باهاء (PH) محدد حيث تعطى درجة باهاء (PH) جوف العين بشكل يتراوح بين (7.3 – 9.7) . إلا أن العين يمكن أن تتحمل قيما تتراوح بين (5.5) إلى (11.4) وذلك في حالات اضطرارية لتركيز محدد من المادة الدوائية أو لطبيعة المادة الدوائية الأيونية . لكن من المفضل دوماً تحضير قطورات عينية لها باهاء تعادل (7.4) ، مع أن ذلك عملياً غير منطقي لعدة عوامل أهمها إضافة إلى ما سبق ذكره استخدام السواغات والمواد الحافظة المختلفة . تستخدم عادة دارئات مختلفة :

محلول حمض البور 1.9% و الذي يستعمله USP19.

محاليل palitzsch وهو مزيج من حمض البور و البورات و تعطي درجة حموضة بين 6.77 و 9.11.

محاليل هند و غويان و هو مزيج من حمض البور مع كربونات الصوديوم اللامائية و يعطي درجة حموضة بين 4.65 و 8.47.

محاليل سورنسون الفوسفاتية و هي مزائج من فوسفات أحادية و ثنائية الصوديوم و تعطي درجة حموضة بين 5.9 و 8،

- **اختبار اللزوجة و منسب الانكسار أو التدوير البصري:** وذلك بحسب طبيعة المواد الدوائية أو الداخلة في تركيب القطرة.
- **قياس الكثافة :**

وزن الميللتر الواحد (Weight Per Millilitre) ويجرى باستخدام البيكنومتر أثناء التصنيع و على المنتج النهائي و أثناء التخزين للتأكد من الثبات.

نجفف الدورق الذي يتسع 20 مل (pyknometer) ثم يوزن و يسجل الوزن. بعد ذلك يضاف 20 مل من القطرة و يجفف الدورق من الخارج ثم يوزن و منه نحسب وزن واحد مل من المحلول.

- **اختبار صفاء ولون المحلول** (Clarity and Color Of Solution Test) :

يجري هذا الاختبار عادة على المحاليل بشكل عام ، حيث تؤخذ المحاليل من عدد من العبوات بحجم نحو (5) مل ، و توضع في أنابيب اختبار زجاجية بقطر (16)ملم وطول (160) ملم ،وتراقب من الأعلى بضوء النهار على خلفية بيضاء ، أو على ضوء أبيض و خلفية سوداء مقارنة مع محلول معياري . يعد المحلول رائقا إذا لم يلاحظ أي عكر مقابل شاهد (غالبا من الماء المقطر) ، أما المحاليل الملونة فتقارن عادة بالمحاليل الشاهدة أو كما يصف دستور الأدوية .

صنفت دساتير الأدوية الرواق إلى خمسة درجات:

محلول شفاف و رائق و رائق جداً (يمرر الضوء كاملاً) و متلألئ و متلألئ جداً (يعكس الضوء). و ليس بالضرورة أن يكون المحلول المتلألئ خطأ و إنما يجب المقارنة مع المحلول الدستوري.

- **اختبار التلوث بالمواد الجسمانية** (Test of particulate Matters contamination):

تكون العين المريضة التي هي قيد المعالجة حساسة لأي جسم غريب ، وهذا يتوجب توخي الحذر و اتخاذ الاحتياطات بمراقبة وجود مثل هذه الأجسام الغريبة ، التي قد يكون مصدرها من المواد الأولية أو الحاويات أو فلاتر الترشيح ....

يؤخذ عدد محدد من الحاويات ، ثم تراقب عبوة القطرة العينية إبصاريا إذا كانت شفيفة بعد تدويرها (180) مقابل ضوء آت من مصباح أترمان وعلى خلفية سوداء عدة مرات ، ويلاحظ وجود المواد الجسمانية ، ثم يجري عدها .

يفترض ألا يكون هناك شوائب ظاهرة (أما في محاليل الحقن و التلقين فالفحص أكثر دقة) ،إنما يسمح أحيانا بوجود بعض الأوبار الآتية من المراشح (حد معين منها). يمكن أيضا استخدام الطريقة المجهرية و خاصة في حال العبوات أو الحاويات غير الشفيفة ، أو إذا كانت القطرة العينية ملونة ،أو المادة الدوائية فيها مبعثرة بحيث لا تمكن رؤية الشوائب بالعين المجردة ، وذلك عبر ترشيح محتوى العبوة ،ومن ثم ملاحظة الغربية تحت عدسة عينية مكبرة ، مع العلم أن العين نادراً ما ترى أجساما بأبعاد أقل من (50) مكم .

تجهز عادة آلات التعبئة بخلية كهروضوئية أو كهربائية تمرر عليها القطرة العينية حيث تلفظ كل عبوة تحوي مثل هذه الشوائب .

- **اختبار فحص أبعاد الجزيئات:**

ينطبق على القطرات ذات المادة الدوائية المعلقة و هنا يجب ان تكون أبعاد الجزيئات أقل من تلك المدروسة على المراهم العينية لأن المراهم تطبق على حواف العين اما القطرة على جوف العين.

- **اختبار العقامة:** سيدرس لاحقاً.

د. يوسف الأحمد جامعة البعث

المنتوجات الحقنية (injectable products parenterals)

تقسم إلى قسمين:

1 - Small volume تحت 100 مل او 50 مل حسب الدساتير.

2 - Large volume فوق 100 مل و تسمى محاليل التلقين (السيرومات، المحاليل المغذية ، غسيل الكلية،...).

لا يوجد فرق كبير بينهما إلا بطريقة التصنيع فأثناء التصنيع لدينا قسمين:

a) قسم التعقيم بعد التصنيع: و يشمل محاليل السيرومات.

b) قسم التصنيع العقيم: و يشمل الأمبولات الصغيرة و التي يتطلب تحضيرها خط إنتاج عقيم.

هي أشكال صيدلانية واسعة الانتشار، ميزاتها عديدة لكن اختباراتها معقدة بعض الشيء، لذلك تشدد جميع دساتير الأدوية على اختباراتها و مواصفاتها، ولا سيما المراقبة داخل خط الإنتاجIPC . المنتوجات الحقنية هي غالبا محاليل مائية، تكون فيها المواد الدوائية إما مبعثرة أو مذابة وأحيانا مستحلبة، وهي معدة للإعطاء حقنا عضلياً أو وريدياً أو تحت الجلد أو في مواقع أخرى، و تستخدم كبديل عن الأدوية الفموية من أجل التأثير السريع أو الموضعي أو طويل الأمد أو التشخيصي (تصوير شعاعي).

قد تكون المحاليل الحقنية زيتية أو مستحلبات بشكل كامل. يجب أن تكون المستحضرات الحقنية عقيمة وخالية من مولدات الحمى (pyrogens). كما يمكن أن تكون العبوات متعددة الاستخدام حاوية مواد حافظة.

تتبع لهذه المستحضرات أيضا ما يعرف بالجفادات (Freezed Dried) و التي تحضر بنزع الماء بالبرودة وتحت ضغط منخفض أو المساحيق المعبأة بالتجفيف (Dry Filled) (المساحيق لأجل للحقن) والتي يضاف إليها السائل الممدد لتظهر كمحلول.

أنواع المستحضرات الحقنية:

- محاليل المائية (Aqueous Solutions)
- مستعلقات (Suspensions) مائية أو زيتية. علماً أن الهدف من المستعلقات هو إطالة التأثير ومنها : (Insulin Zinc Suspension) & (Procaine Suspension Penicillin) .
- حقن زيتية (Oily Injections) مثل حقن الإستراديول
- مستحلبات (Emulsions) مثل الفيتامينات الذوابة بالدسم D ، A ، E .
- محاليل غرويدية (colloidal Solutions)مثل حقن سوربيتول حديد (Sorbitol Injection Iron) .
- نظام المذيبات الخليطة لتحسين ذوبان بعض المواد الدوائية مثل إيرغوتامين Ergotanmine.
- مركزات تضاف لمحاليل التلقين مثل محلول كلوريد البوتاسيوم.
- المساحيق لأجل الحقن (Powders For Injection) : تذاب مباشرة قبل الاستخدام غالبا بالماء لأجل الحقن (Water For Injection) ، وتستخدم في حال المواد الدوائية التي تتخرب بالرطوبة وتقسم إلى :

أ - مجفدة (Freeze Dried).

ب - معبأة بالتجفيف (Dry Filled).

- غرسات (Implants) تطبق تحت الجلد مثل توستسترون Testosterone.

د. يوسف الأحمد جامعة البعث

يصنف دستور الأدوية الأمريكي الحقن إلى ما يلي :

- ✓ حقن (injection) وهي مستحضرات تحقن مباشرة .
- ✓ لأجل الحقن (injectionfor) وهي أشكال جافة يضاف إليها سواغ مناسب فتصبح دواء للحقن .
- ✓ مستحلب قابل للحقن (injectable Emulsion) وهي مستحلبات تحقن مباشرة .
- ✓ مستعلق قابل للحقن (injectable Suspension) وهي مستعلقات في وسط ملائم تحقن مباشرة .
- ✓ مستعلق لأجل الحقن (injectable Suspensionfor) وهي مواد تصبح مستعلقة بإضافة سواغ مناسب .

علما أن السواغات المستخدمة بما فيها الماء لأجل الحقن يجب أن تتوافق و متطلبات النقاوة الخاصة بمحاليل الحقن .

اختبارات المنتوجات الحقنية:

أهم الاختبارات الفيزيائية :

- **اختبار التلوث بالمواد الجسمانية (Test of particulate Matters contamination)**

إن صفاء المحاليل المعدة للحقن هو ركن أساس في مواصفاتها حيث يجب أن تكون خالية من جميع المواد الجسيمانية ثابتة كانت أم متحركة أم غير قابلة للذوبان. يقصد بالمواد الجسيمانية كل مادة غير المادة الدوائية، التي تكون عالقة إما على جدران حاوية المادة الحقنية ، كالناشئة عن الغبار، أو نسيج الملابس (أوبار)، أو مواد آتية من الحاويات، كالمواد المطاطية أو البلاستكية، أو ناتجة من شظايا زجاج الأمبولة عند الفتح و الإغلاق، أو هي شوائب ظاهرة بشكل غريب عن باقي محتوى الحاوية.

هناك آراء مختلفة حول أهمية إجراء هذا الاختبار و تقويم نتائجه ووضع معايير القبول أو الرفض.

منشأ الشوائب: لا يمكن في الواقع ، مهما بلغت دقة العمل أثناء الإنتاج ، من تحضير منتوجات حقنية خالية من المواد الجسمانية بشكل تام ، حتى لو كانت المواد الأولية خالية من هذه الأجسام الغريبة فإن هذه الشوائب قد تنشأ من المراشح أو الهواء أو من السدادات المطاطية أو من البلاستيك المستخدم أو من الهواء أو من الأمبولة الزجاجية نفسها أثناء عملية تشكيلها أو قولبتها أو أثناء قطع رأس الأمبولة . تقاوم هذه الشوائب في كثير من الأحيان عملية الغسيل ، وقد تعلق بجسم الحاوية من الداخل (على سطحها الداخلي) و تتحرر أثناء التعقيم .

الأخطار التي تحصل عند حقن مثل هذه المواد:

قومت من قبل العلماء أيضا بشكل مختلف فقد أظهرت التجارب على الحيوانات عدم وجود آثار خطيرة من جراء وصول الشوائب غير الذوابة إلى مجرى الدم ، كما شوهدت في رئات بعض المرضى المعالجين بشكل مستمر بمحاليل التلقين كميات كبيرة من هذه الشوائب استطاعات أن تمر عبر الأسناخ الرئوية ، بعد أن دخلت مجرى الدم ووصلت إلى الرئتين .لكن بالمقابل قد تسبب شائبة واحدة من هذا النوع صمامة تؤدي إلى الموت مباشرة .(تحريض الخثرات و الإحصار الوعائي Vessel Blockage) .

للاختبار عدة مشكلات و ذلك لعدم وجود معيار متفق عليه حتى الآن ، و ترتبط المشكلات بشكل مباشر بالمراقب وأحيانا بالمراقب و بالحاوية المفحوصة نفسها بآن واحد .

افترضت دساتير الأدوية خلو المنتوجات الحقنية من هذه الشوائب . و بالرغم من أن هذه المتطلبات قد تكون خيالية نوع ما ، حيث أثبت استخدام المجهر العادي أن كل أمبولة مهما بلغت دقة اختبارها تحوي العديد من المواد الجسمانية تتراوح أبعادها بين

(1و 100) مكم ، إلا أن التقانات الحديثة واستخدام مبادىء فيزيائية و كهرضوئية توضع على خط التعبئة ساعدت كثيرا في تقديم مستحضرات حقنية خالية من المواد الجسمانية.

لا تبصر العين مهما بلغت شدة البصر عادة أبعاد أقل من (50) مكم ، لذلك أن الاعتماد على المراقب البشري يبقى ضمن حدود المخاطرة . بالرغم من ذلك فإن هذا الاختبار معتمدا في بعض دساتير الأدوية على الحاويات الكبيرة كمحاليل التسريب الوريدي ، وفي بعض حالات الحاويات الصغيرة حيث تؤخذ العبوة و تقلب بدرجة (180) مقابل ضوء جانبي وخلفية سوداء باستخدام مصباح أترمان Atherman، أو بضوء أبيض عادي عدة مرات ، ويفضل استخدام عدسة مكبرة تمرر من خلفها عينة الاختبار أثناء عملية المراقبة .

أما تقويم النتائج فيجري عادة بتطبيق علاقات رياضية تدخل فيها نتائج فاحصين اثنين وعدد الشوائب الملاحظة من قبلهما. فإذا تجاوزت القيمة حدا ما ترفض الوجبة (إذا أجري الاختبار على عينة من كامل الوجبة) ، وترفض الحاوية (إذا أجري الاختبار على كامل وحدات الوجبة) . أما المستعلقات المعدة للحقن فتفحص بالشروط نفسها لكن بعد أن تترك للراحة قبل بدء الاختبار ب(30) د ، ثم تراقب أولا من الأسفل ، ثم يجري رجها مدة (30) ثا وتقلب (180) عدة مرات وتسجل الشوائب ذات الشكل واللون الغريبين.

يمكن أن تجري المعاينة بصرياً (Visual Inspection) خاصة المحاليل الكبيرة عبر فاحصين متخصصين، أو أن يكون آليا (Automatic) عبر إمرار العبوات آليا على خلية الاختبار التي تراقب من عدة فاحصين . وما يجدر ذكره أن المتطلبات الحالية تفرض الكتابة على لصاقة الحاوية تنبيهاً للحاقن إلى ضرورة إجراء هذا الاختبار البصري قبيل عملية الحقن للتأكد من سلامة العبوة ، مع العلم أن كثير من الشوائب تأتي أثناء عملية إعداد الحقنة مثل شظايا الزجاج الآتية من الأمبولة الزجاجية أو آثار المطاط من الفيال (Vial) أو الفلاكون (Flacon) . كما يمكن استخدام الاختبار المجهري لرشاحة المحلول الحقني للتأكد من خلوه من المواد الجسمانية.

تشير التقانات الحديثة إلى استخدام مبادئ مختلفة كمبدأ الاعتراض الضوئي (Light Blockage) ، حث يسلط حزمة ضوئية يفترض أن يكون نفاذها (100%) من الأمبولات الزجاجية الخالية من الشوائب بينما حصول أي انكسار أو انعكاس يعني وجود شوائب ما . كما يستخدم أيضا طريقة ما يعرف بمنطقة التحسس الكهربائي التي تعتمد على تحريض حقل كهرطيسي ثم تحريره وملاحظة اختلال الإشارة الناجمة من وجود مثل هذه الشوائب . تجهز مثل هذه الخلايا على خط التعبئة وتلفظ كل حاوية مخالفة . ويجري العد إلكترونياً (عدادة كاولتر Coulter Counter).

من مساوئ عدادة كاولتر :

- وجود شوائب راسبة في القاع لا يمكن ملاحظتها.
- وجود شوائب عالقة على جدران الأمبولة.
- بعض الشوائب لا تغير مسار الضوء.

و لذلك يجب تحضير محلول دستوري حاوٍ على أبعاد جزيئات محددة و غمراره على العدادة حيث يتم ضبط العدادة و تعييرها عليه ثم نمرر الوجبة و هنا تكون العدادة حساسة لأبعاد جزيئات محددة و ترفض الأبعاد الأكبر.

- **اختبار تشقق الأمبولات الزجاجية والفيالات** [**اختبار التسرب** (Leakage Test)]

توضع الأمبولات الزجاجية أو الفيالات في حوض يحوي محلولا ملونا من أزرق الميثيلين بتركيز(0.5 – 1%) لمدة ربع ساعة (اختبار الحمام الصباغي Dye Bath Test) . ثم تعرض الحاويات لخلاء يؤدي إلى دفع السائل المصبوغ الملون للدخول عبر الثقوب أو الكسر في الأمبولة أو عدم إحكام الإغلاق . تكون الحالة نموذجية في حال كانت الحاويات ساخنة والمحلول الملون بارداً ، حيث تجري العملية بسرعة وتتلون الحاويات المخالفة باللون الأزرق التي تهمل مباشرة .

أما الاختبار الثاني فيجري بتطبيق ضغط سلبي (خلاء)يؤدي إلى خروج السائل من الحاوية دون الحاجة إلى استخدام المادة الملونة (كما في حال أمبولات المحاليل الملونة مثل فيتامين B12). وفي حال كان الزجاج عاتماً يستخدم له محلول قابل للتألق تحت الضوء .

هناك اختبار الكشف بالقوة المحركة الكهربائية (Voltage) ، حيث يربط المقياس بآلة التعبئة ثم يطبق قوة محركة كهربائية مرتفعة على الحاوية غير المطابقة . ويمكن تطبيق هذه الطريقة على جميع أنواع المحاليل سواء كانت ملونة أم غير ملونة.

- **اختبار تجانس حجم محتوى الأمبولات الزجاجية السائلة:**

نظراً لعدم إمكانية نقل كامل حجم الحاوية إلى المحقنة فإنه يسمح عادة بزيادة محدودة من الماء وزنا أو حجماً ، إلا أن الوزن أو الحجم يجب ألا يزيد بعد ذلك إلا في حدود الاختلاف الذي تسمح فيه دساتير الأدوية.تستخدم لذلك محاقن (Syringes) بحجوم مختلفة ، بحيث تملأ الحاوية (40%) على الأقل من حجم المحقنة المدرج ، وتجرى القياسات كلها بحرارة (20±2). أما المستعلقات فترج جيدا قبل سحبها حتى تجانسها الظاهري .

ويتعلق عدد الحاويات الواجب اختبارها بحجم الحاوية المسجل .

مثلا يشترط دستور الأدوية الألماني :

حجم الحاوية	عدد الحاويات
0.5 – 2 مل	10
3 – 20 مل	5
20 مل فما فوق	3

تقارن الاختلافات عادة بجداول دستورية .

- **اختبار تجانس الوزن**

يخص تجانس الوزن ما يعرف بالفيالات (vials) ، أو المساحيق أو المستعلقات المعدة للحقن (فلاكونات Flacons) ، ويجري الاختبار على الشكل الآتي :

تنزع اللصاقة عن الحاوية و تغسل جيدا بالماء و تشطف بالكحول من الخارج ، وتجف ، ثم توزن (كاملة). بعد ذلك تفتح ويرمي المسحوق الذي بداخلها ، وتغسل جيدا بالماء ، وتشطف بالكحول ،ثم تجفف بالدرجة (105 م) وتوزن بعد تبريدها.

يحسب الفرق بين الوزنين الذي يعبر عن وزن المحتوى . تكرر العملية على (9) حاويات أخرى .

حدد دستور الأدوية الألماني الاختلافات بحسب الآتي :

- ✓ إذا كان الوزن (10 – 100) ملغ يسمح باختلاف (10%) ويسمح لحاوية واحدة بالتجاوز حتى (15%)
- ✓ إذا كان الوزن (100 – 300) ملغ يسمح باختلاف (7.5%) ويسمح لحاوية واحدة بالتجاوز حتى (12.5%)

- ✓ إذا كان الوزن (300) ملغ يسمح باختلاف (5%) ويسمح لحاوية واحدة بالتجاوز حتى (10%)

- **اختبار قوام المحاليل الزيتية و المستعلقات**

تقاوم الحقن الزيتية مقاومة كبيرة عملية حقنها عبر إبرة المحقنة نظرا للزوجتها العالية ، لذا وضعت دساتير الأدوية حدودا لهذه المقاومة . و الأمر نفسه بالنسبة إلى المستعلقات التي تقاوم الشطفة الداخلية لإبرة المحقنة ، ويكون خروجها صعبا بظاهرة التراكم (انسداد المحقنة).

يجري اختبار مدى مقاومة خروج السائل ، و الزمن الذي يستغرقه لذلك . من طريق أخذ جزء من المحلول ووضعه في محقنة وتوضع المحقنة عموديا ويضغط عليها من الأسفل ضغطا متوازناً ، ويحددزمن خروج (1) مل من المحقنة بـ (45)ثاللمحاليل الزيتية حتى (180) ثا للمستعلقات .أما المحقنة المعيارية فطولها (2) سم ، وأما الإبرة فطولها (1) سم وقطرها (1.5) ملم .

- **اختبار تجانس المستعلقات:**وهو اختبار خاص بالنسبة إلى المستعلقات المعدة للحقن ، حيث يجب أن تبقى متجانسة ظاهريا لمدة 5 دقائق ، وذلك بعد رجها لدقيقة.

- **مواصفات الماء المعد للحقن**:
  - ✓ ماء مقطر أو ثنائي التقطير.
  - ✓ عقيم.
  - ✓ خالي من البيروجين.
  - ✓ حموضته بين 7.3-7.4.
  - ✓ خالي من المواد القابلة للتأكسد و المواد الطيارة.
  - ✓ لا تتجاوز البقية الجافة 0.003%.
  - ✓ عدم وجود شوائب غير منحلة.

- **اختباراتالعقامة و مولدات الحمى أو الذيفانات الجرثومية**: ستدرس في المختبر المكروبيولوجي.

د. يوسف الأحمد جامعة البعث

المخبر الحيوي و الميكروبيولوجي

هو أحد أهم مخابر الرقابة النوعية، ويجب أن يرأسه شخص أخصائي في مجال فحوص العقامة والنقاوة الميكروبيولوجية والأحياء الدقيقة.

وتنحصر مهام هذا المخبر في ثلاثة أمور رئيسية:

1- فحوص نقاوة ميكروبيولوجية: Microbiological Tests وتتضمن:

أ. فحص العقامة : Sterility Test

ب. فحص العدد الميكروبيولوجي : Microbial Limit Test

ت. كشف الأنواع الممرضة. في بعض الأشكال الصيدلانية يسمح بتواجد حد أعلى من الجراثيم ولكن غير الممرضة، ومن الأمثلة على الأنواع الممرضة:

- ✓ السالمونيلا Salmonella
- ✓ الايشيريشيا المعوية Escherichia Coli
- ✓ الزوائف الزنجارية (عصيات القيح الأزرق) Pseudomonas Aeruginosa
- ✓ المكورات الذهبية Staphylococous Aureus
- ✓ المبيضات البيض Candida Albicans
- ✓ المفطورات mycoplasma واصة في اللقاحات من مصدر حيواني.

2- الفحوص والمعايرات الحيوية لبعض الأدوية Biological Tests and Assays:

3-الفحوص البيولوجية: Biological Tests:

وتتضمن:

- فحوص الأمان Safety Testsأو السمية الشاذة Abnormal toxicity أو السمية المفرطة Undue Toxicityأو الاختبار لأجل السمية الشاذة.
- المواد المسببة للإعياء والهمود Depressor Substances.
- البيروجين: Pyrogen Test وتتم بطريقة فحص الأرانب.
- فحص الذيفانات الداخلية الجرثومية و فحص LAL.

الفحوص البيولوجيةBiological Tests:

1- فحص الأمان Safety Test :

ظهرت فكرة فحص الأمان أثناء تصنيع المضادات الحيوية فقد نحصل على مركبات جانبية ذات آثار غير مرغوبة سمية وقد توسع هذا المصطلح ليشمل العديد من المواد الدوائية وازدادت أهمية إجراء فحص الأمان بعد ظاهرة التلوث المتصالب أثناء

التصنيع Cross Contamination الذي يحدث بين المواد الدوائية ويؤدي لظهور أعراض جانبية غريبة وخطيرة أحيانا ومن المواد التي يمكن أن يكون لها تأثير سمي من خلال الجرعات المعطاة والتي يمكن أن تؤدي إلى تفاعلات غريبة وفي العضوية نذكر :

الجنتامايسين – النيومايسين – الستربتومايسين

يجري الفحص على فئران ذات مواصفات محددة حيث تخضع لنظام حمية خاص ،يحقن وريديا جرعة محددة من المحلول المفحوص ونراقب الفئران فترة 48ساعة فإذا نجت جميع الفئران ولم تظهر على أكثر من فأر أعراض جانبية أكثر من مستوى السمية العائد للمادة نفسها فالمادة مقبولة أما عند موت حيوان أو أكثر يعاد الفحص باستخدام ضعف عدد الفئران .

[مشعرات السمية عديدة مثال : الحقن السريع للأشكال الصيدلانية وملاحظة رد الفعل الذي قد يتولد مباشرة في حال وجود مواد سمية فيها (كما في فحص التحسس)].

2- فحص المواد المشابهة للهيستامين Depressor Substancesأو اختبار المواد المسببة للإعياء والهمود:

يجرى الفحص على القطط ذات المواصفات مواصفات دستورية محددة يتم تخديرها ثم نكشف عن الشريان السباتي ويربط بجهاز قياس ضغط الدم ثم نكشف عن الوريد الفخذي ونحقن تراكيز محددة من الهيستامين العياري (0.1مكغ/كغ) ويلاحظ انخفاض ضغط الدم الحاصل (نحدد أدنى حد من الهيستامين والذي يسبب خفض الضغط) ثم يحقن محلول الفحص بالتناوب مع العياري ويلاحظ الانخفاض من جديد يقبل محلول الفحص إذا كان نقص ضغط الدم الحاصل من حقن محلول الفحص أقل من العياري.

3- فحص البيروجين Pyrogen Test:

البيروجينات (مولدت الحرارة):إما ذيفانات ناتجة عن الجراثيم أو هي أشلاء جراثيم تولد ذيفانات وتنتج غالباً عن عمليات التعقيم وتسبب أعراضا مختلفة أهمها :ارتفاع حرارة ، ضيق تنفس ، نقص تروية ، وهن عضلي ، برودة أطراف ،آلام بالرأس و قشعريرة وقد تودي بحياة المريض في أغلب الأحوال.

بنيتها : غير محددة بدقة وإنما هي عبارة عن معقدات كبيرة ذات وزن جزئي كبير ومكونة من : دسم – بروتين – عديدات سكاكر ... تختلف شدة التأثير البيروجين باختلاف نوع الجرثوم المولد (G- ، G+فطور).

جميع دساتير الأدوية أقرت بفحص البيروجين على الأشكال الحقنية : وخاصة محاليل الحقن أكبر من 10مل أما الأمبولات ذات الحجم أقل من 10 مل فلا يجرى لها فحص البيروجين إلا في حالات الشك فيتم اختيار عينات عشوائية منها كما أن بعض الأمبولات التي تستخدم في الحالات الإسعافية يجب أن يجرى لها فحص بيروجين ويجرى فحص البيروجين بشكل عشوائي أيضا للماء المستخدم في الصناعة.

الدستور الأمريكي USP أدخل فحصا جديدا وهو فحص LAL وقال بأنالحجوم الكبيرة يجرى لها فحص البيروجين أما الحجوم الصغيرة : فقسم منها يجرى عليها فحص البيروجين و القسم الآخر فحص LAL.

- **طريقة الفحص :**

يطبق الفحص على أرانب ذات مواصفات دستورية محددة (1.5 – 3.5KG) وتتبع لنظام غذائي محدد و متوازن (خال من المضادات الحيوية و يجب ألا يطرأ على وزنها أي نقص خلال أسبوع قبل الفحص).

- لا يجوز استخدام الأرانب المستخدمة سابقا في أداء هذا الفحص خلال الأيام الثلاثة السابقة و كانت النتيجة سلبية.

د. يوسف الأحمد جامعة البعث

- لا يجوز استخدام أرانب استخدمت في الأسابيع الثلاث السابقة و كانت النتيجة إيجابية لأنها قد تكون حساسة لغير البيروجين (ربما تكون حساسة لمجرد حقن السائل الوريدي).
- كما لا يجوز استخدام أرانب كانت قد استخدمت في فحص مولدات الحرارة وأظهرت ارتفاعا وسطيا أعلى من 1.2درجة (الارتفاع الحرج).

الأدوات المستخدمة : يجب استخدام أدوات معينةخالية من آثار البيروجين :ميزان حرارة خاص،جهاز تثبيت،أدوات خارجية،ومحاقن وإبر معقمة وخالية من البيروجين.

توضع الأرانب في غرفة الفحص مدة معينة قبل إجراء الفحص حتى يتعود عليها ويتم إبعاده عن كل المشوشات الخارجية ويجب استخدام الأرانب الذكور في هذا الفحص وذلك لأن الأرانب الإناث تتعرض لتغيرات داخلية في درجة الحرارة الجسمية مما يعرقل ويشوش نتائج الفحص كما يجب وضع الأرانب على جهاز تثبيت يريحها.

- تجرى فحوص تمهيدية من أجل فحص استجابة الأرانب وصلاحيتها للاختبار وذلك بحقن الأرانب محاليل Nacl(0.9%) معادلة للتوتر كما يلي :

نحقن في الوريد الهامشي 10مل محلول معادل للتوتر لكل kg من وزن الأرنب ويستبعد الحيوان الذي يبدي تغيرا أكثر من 0.6 درجة.

- يمنع الغذاء عن الأرانب خلال الليلة السابقة وحتى نهاية الفحص ثم تقاس درجة الحرارة لكل أرنب خلال 90دقيقة قبل الفحص وخلال الساعات الثلاث الأولى التي تلي الحقن (ضمن فقرات زمنية محددة : 60- 90-120- 180.دقيقة) تسجل النتائج وتقارن مع المعطيات والقيم الدستورية.

ملاحظة :

- يتم الفحص بحقن المحلول المفحوص في الوريد الأذني الهامشي وتستخدم عينة من3 أرانب ويجب ألا تتجاوز فترة الحقن 4 دقائق وأن لا تنقص الكمية عن 0.5 مل ولا تزيد عن مل 10لكلkg من وزن الأرنب.
- تحدد درجات الحرارة البدئية العظمى و الصغرى خلال فترة الفحص ويستبعد الأرنب الذي يظهر تغيراً في درجة الحرارة يتجاوز 0.2 درجة بين قرائتين متعاقبتين كما يستبعد كل أرنب درجة حرارتها البدئية العظمى 39.8 والصغرى 38. (ملاحظة: الحرارة البدئية هي القيمة الوسطى لقيمتين جرى قياسهما في الفترة بين 30 و 40 دقيقة السابقة لحقن المحلول المعد للاختبار).

4- فحص الذيفانات Bacterial Endotoxins Tests أو LAL test:

ويتم الفحص بإجراء تراص بين بروتينات و أنزيمات من خلايا لحيوان مائي هو سرطان نعل الفرس the horseshoe crabمع مولدات الحرارة (فحص LALLimulus Amebocyte Lysate) حيث نقوم باستخلاص هذه الخلايا وإجراء فعل التراص ثم نقرأ النتيجة فإذا كان إيجابيا => يوجد Endotoxines.

فحص "LAL" Limulus Amebocyte Lysate :

Ability to exhibit a protein coagulation reaction with limulus amebocyte lysate prepared from the circulating blood cells of the horseshoe carb, Limulus polyphemus.

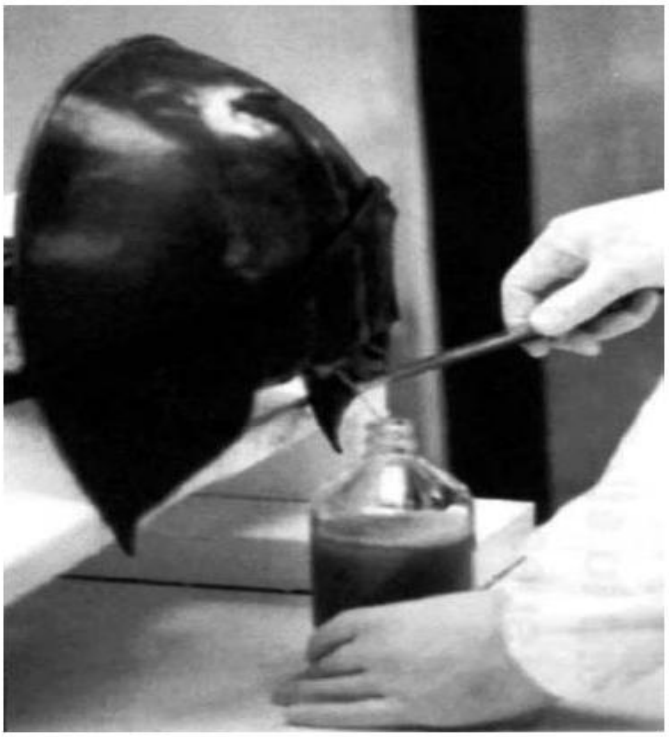


Fig. 4 Horseshoe crabs are placed in a restraining rack and passively bled for a few minutes. They are promptly returned to the sea unharmed. Amebocyte blood cells are concentrated, washed, and lysed to produce LAL reagent. (Photo provided by J. Cooper, Endosafe, Charleston, SC.)

انتهى المقرر

جامعة البعث