**مقرر عملي المراقبة الدوائية د يوسف الأحمد**

## الجلسة الأولى

**مقدمة عامة و تعاريف:**

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 لـCrosby مؤلف كتاب Quality is Free والذي عبر عن الجودة بأنها: " التوافق مع المتطبات"meeting the requirements.

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 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 للمواد و المنتوجات 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 إن 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 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.

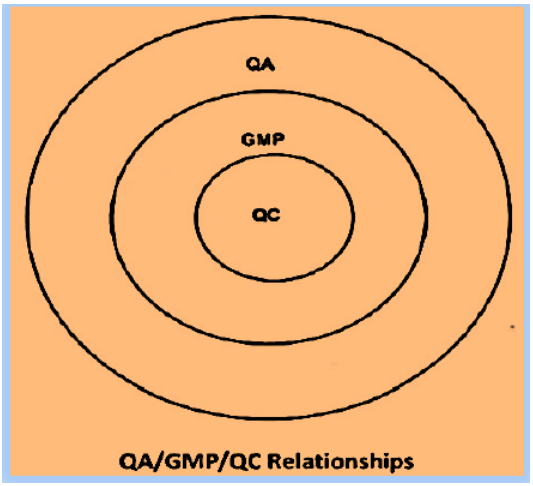
يجب أن يكون هناك بنية تحتية للجودة و إجراءات لضمان الجودة QA أي يفترض أن يكون هناك بالأساس مستحضر جيد قبل أن تجري مراقبة جودته أما اذا كان هناك خلل بالأساس في جودة المستحضر فلا يستطيع قسم مراقبة الجودة مهما كان مؤهلاً أن يجعل منه مستحضراً جيداً.

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 و الاختبار 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 بحسبGMP و التي توجه عملية الإنتاج عبر إجراء الفحوص و الاختبارات.

و الشكل التالي يوضح العلاقة بين مفاهيمQA و GMP و QC.




**ضمان الجودة:**

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.

**قواعد التصنيع الجيد:**

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 و الخلط mix-up.

**رقابة الجودة:**

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 قسمQC و يعتبر استقلال رقابة الجودة عن الإنتاج أساسياً. و يجب أن يكون قسم الـQC مستقلاً عن الأقسام الأخرى و ان يرأسه شخص لديه المؤهلات المناسبة و الخبرة.

نقاط هامة:

كيف يتم تجنب الخلط و التلوث المتصالب؟ الفرق بين المستحضرات السائب Bulk و التام finished و الوسيط intermediate و المواد الأولية!!! حجر المواد الأولية!!! مفهوم المطابقة. مفهوم التحقق من الصلاحية validation.!!!!

## الجلسة الثانية

## مكونات الأفرودة الدستورية

مكونات أفرودة المواد الأولية

مكونات أفرودة الشكل الصيدلاني

الهدف: تدريب الطالب على التعامل مع دستور الأدوية والبحث عن طرائق الاستعراف والمقايسة لمجموعة مختلفة من المواد الدوائية ضمن دساتير أدوية مختلفة:

دستور الأدوية البريطاني.

دستور الأدوية الأمريكي.

دستور الأدوية الياباني.

يتم تكليف الطلاب بوظائف مختلفة تتضمن البحث عن مواد دوائية مختلفة ثم يناقش المشرف طريقة الاستعراف والمقايسة لكل مادة وبعدها نناقش الفروق بين المقايسة للمادة الفعالة الاولية والشكل الصيدلاني.

**مثال: من USP:**

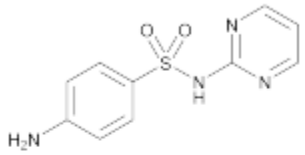
هناك لائحة خاصة بمركب **Sulfadiazine** **وأخرى خاصة بمستحضر sulfadiazine tablet**

**أيضاً يوجد لائحة بمركب silver sulfadiazine وأخرى بمستحضر Silver Sulfadiazine Cream**

**وأخيراً لائحة بمركب Sulfadiazin Sodium ومستحضر Sulfadiazine Sodium Injection**

**نذكر فيما يلي تفصيل لائحتي سلفاديازين:**

# Sulfadiazine



الصيغة المجملة والمفصلة
مع الاسم والوزن الجزيئي

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

## DEFINITION

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

التعريف (حدود المقايسة)

## IDENTIFICATION

الاستعراف (مطيافية ما تحت الاحمر بشكل رئيسي)

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

  **Sample:** 50 mg

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

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

  **Sample:** 1 g

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

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

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

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

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

## ASSAY

- **PROCEDURE**

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

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

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

تحضير العينة يتضمن حلها بماءات الصوديوم.

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

**Mode:** LC

**Detector:** UV 254 nm

**Column:** 4-mm × 30-cm; packing L1

**Flow rate:** 2 mL/min

**Injection volume:** 10 µL

**System suitability**

**Sample:** *Standard solution*

**Suitability requirements**

**Tailing factor:** NMT 1.5

**Relative standard deviation:** NMT 2.0%, five injections

**Analysis**

**Samples:** *Standard solution* and *Sample solution*

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

المقايسة (حساب المساحة تحت القمة)

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

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

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

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

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

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

## IMPURITIES

الشوائب:
الرماد المسلفت (BP)
المعادن الثقيلة
الشوائب الاعتيادية تفحص بـTLC

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

رواق ولون المحلول:
الحموضة
الفقد بالتجفيف

## SPECIFIC TESTS

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

## ADDITIONAL REQUIREMENTS

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

التغليف والتخزين

# Sulfadiazine Tablets

## DEFINITION

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

## IDENTIFICATION

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

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

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

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

## ASSAY

- **Procedure**

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

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

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

تؤخذ عينة ممثلة من 20مضغوطة متجانسة الوزن

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

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

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

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

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

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

**Acceptance criteria:** 95.0%–105.0%

## PERFORMANCE TESTS

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

فحوص الجودة: وتتضمن فحص الانحلالية وموحودية الوحدات الجرعية

- **UNIFORMITY OF DOSAGE UNITS** ⟨905⟩: Meet the requirements

## ADDITIONAL REQUIREMENTS

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

## الجلسة الثالثة

## التدريب على إجراء تشغيل معياري SOP

يتم تعريف SOP وفقاً لقواعد GMP بما يلي:

**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.

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:

Managing the Analytical Laboratory

Plain and Simple

Clifford L. Nilsen

Interpharm press 2002

| 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 المعلومات في كل صفحة

**1.0 PURPOSE:**

الهدف من SOP

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.

**2.0 SCOPE:**

مجال التطبيق

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

**3.0 RESPONSIBILITY:**

المسؤولية

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

**4.0 FREQUENCY:**

التواتر

4.1 When generating a new laboratory SOP.

4.2 When revising an existing laboratory SOP.

**5.0 PROCEDURE:**

الإجراءات

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

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."

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 حياةSOP

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

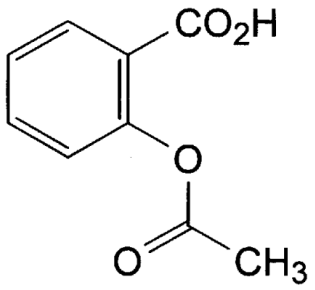
مثال 3: SOP خاص بكيفية إجراء معايرة حجمية يدوية:
يطلب من الطالب كتابة SOP خاص بالمقايسات الحجمية اليدوية وفق النماذج السابقة ثم تتم المناقشة بين المشرف والطالب.

## الجلسة الرابعة

## مضغوطات الأسبرين

**الفحوص المطبقة:**

الذاتية ، تجانس الوزن والمقايسة.




**Content of aspirin, $C_9H_8O_4$:**

95.0 to 105.0% of the stated amount.

الذاتية حسب BP 2007:

**IDENTIFICATION**

Boil 0.5 g of the powdered tablets **for 2 to 3** minutes with **10 ml of 5M *sodium hydroxide***, cool and add an excess of **1M *sulphuric acid*;** a crystalline precipitate is produced. To a solution of the precipitate in *water* add ***iron (III) chloride solution R1*** *($FeCl_3.6H_2O$)* (A 10.5% w/v solution ); a deep violet colour is produced.

الذاتية حسب USP30:

Crush 1 Tablet, boil it with 50 mL of water for 5 minutes, cool, and add 1 or 2 drops of ferric chloride TS (9%): a violet-red color is produced.

فحص تجانس الوزن:

زن 20 مضغوطة إفرادياً ثم احسب الوزن الوسطي وانحرافات كل مضغوطة وتأكد من نجاح الفحص.

الوزن الوسطي :

والآن عد لدستور الأدوية البريطاني وفق الجدول التالي:

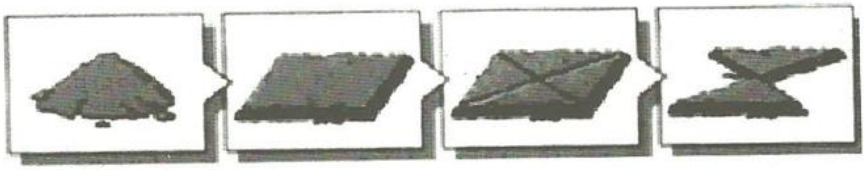
| Pharmaceutical Form | Average Mass | Percentage deviation |
|---|---|---|
| Tablets (uncoated and film-coated) | 80 mg or less | 10 |
| | More than 80 mg and less than 250 mg | 7.5 |
| | 250 mg or more | 5 |

| رقم المضغوطة | وزن المضغوطة Xn | Xn-X bar/Xbar | القبول أو الرفض |
|---|---|---|---|
| 1 | X1 | | |
| 2 | X2 | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| 20 | X20 | | |

المقايسة حسب BP2007:

زن 20 مضغوطة و اسحقهم جيداً.

أضف 30 مل من هيدروكسيد الصوديوم N 0.5 إلى أخيذة تعادل الوزن الوسطي الذي يحوي 0.5 غ من الأسبيرين (يتم أخذ الأخيذة وفق طريقة المخروط والمربع).



تقنية المخروط والمربع في تقليص العينات

قم بالغلي لمدة 10 دقائق.

عاير زيادة الصود بمحلول عياري من N 0.5 HCl باستخدام مشعر أحمر الفينول.

قم بإجراء شاهد لا يحتوي على الأسبيرين.

الفرق بين المصروفين يمثل كميّة الصود اللازمة لمعايرة الأسبيرين.

Each ml of 0.5 M *sodium hydroxide VS* is equivalent to 45.04 mg of $C_9H_8O_4$.

المواد اللازمة:

مضغوطات الأسبيرين 500 ملغ عدد 30.

محلول NaOH 0.5 N.

محلول HCl 0.5 N .

مشعر أحمر الفينول.

تحضير المحاليل:

محلول NaOH: نأخذ 21 غ ونحلها في 1000 مل ماء مقطر و من ثم نضبط التركيز باستخدام محلول عياري من HCl 0.5N أو باستخدام محلول مضبوط من بوتاسيوم الفتالات الحامضة.

محلول HCl: انطلاقاً من محلول مركز (37 %) وكثافة 1.19 نأخذ 41 مل ونكمل الحجم لـ1000 مل بالماء المقطر.

**Phenol Red Solution** ***Colour change*** pH 6.8 (yellow) to pH 8.4 (reddish violet).

**Phenol Red Solution** Dissolve 0.1 g of *phenol red* in 2.82 ml of 0.1 M *sodium hydroxide* and 20 ml of *ethanol (96%)* and add sufficient *water* to produce 100 ml.

*Complies with the following test:*

***Sensitivity*** A mixture of 0.1 ml and 100 ml of *carbon dioxide-free water* is yellow. Not more than 0.1 ml of 0.02M *sodium hydroxide VS* is required to change the colour of the solution to reddish violet.

**Phenolphthalein Solution**

Dissolve 0.1 g of *phenolphthalein R* in 80 ml of *alcohol R* and dilute to 100 ml with *water R*

الأدوات:

ميزان حساس.

أرلينماير عدد 2.

بيشر 50 مل.

سحاحة.

سيلندر 50 مل.

حمام مائي.

## الجلسة الخامسة

فحص تجانس الوزن

Uniformity of Weight (Mass)

مثال المضغوطات:

إن اختلاف محتوى المادة الفعالة ضمن القرص يتعلق باختلاف كتلة القرص عن غيره ولذلك يجب وجود تجانس في الوزن قبل إجراء المقايسة.

هناك في الصناعة ما يسمى الوزن النظري و الوزن العملي للمضغوطة.

مثال: إذا أردنا تحضير مضغوطات باراسيتامول 500 ملغ وبفرض أخذنا 2 كغ باراسيتامول أي حوالي 2000,000 ملغ باراسيتامول ونحتاج لكل مضغوطة 500 ملغ. 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 ) إذاً سيصبح وزن المضغوطة النظري 600 ملغ= سواغ100 ملغ+500 ملغ مادة فعالة.

ثم أثناء التصنيع فهناك عدة عوامل تؤثر على الوزن كالرطوبة أثناء التحثير –تجفيف الحثيرات والرطوبة المتبقية . بعد 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:

| 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 |

وزن المضغوطة أعلى من 250 ملغ فالانحراف المسموح ± 5% إذاً كل 10 أو 20 دقيقة نأخذ **20** مضغوطة من المكابس **ثم** نزنها بشكل إفرادي **ثم** نحسب انحراف وزن كل مضغوطة عن الوزن الوسطي المقرر في إضبارة الوجبة وهو وزن القرص العملي و هذا ما يسمى فحص تجانس الوزن أثناء الإنتاج في المعمل .

أما الفحص الحكومي في مخابر الرقابة الحكومية على العبوة النهائية فنحن هنا لا نعرف وزن القرص العملي ولذلك يتم الفحص اعتماداً على الوزن الوسطي وعلى كمية المادة الفعالة في هذا الوزن. بمعنى آخر إن500 ملغ باراسيتامول يجب أن تكون موجودة ضمن الوزن الوسطي وليس في مضغوطة واحدة لذلك:

نأخذ **20** مضغوطة و نزنها افرادياً **ثم** نحسب الوسطي و الانحراف لكل واحدة عن الوسطي.

$$\frac{\text{وزن الوحدة الجرعية} - \text{الوزن الوسطي للأخيذة}}{\text{الوزن الوسطي للأخيذة}} \times ١٠٠$$

و الآن :

- ✓ 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 واحدة لضعف النسبة المسموح بها سيتم رفض المضغوطات.
- ✓ لا يجرى هذا الفحص على المضغوطات الملبسة سكرياً بسبب كبر حجم التلبيس مقارنة مع النواة.

ملاحظة: في حال المضغوطات الحاوية على مادة فعالة أقل من 2 ملغ او أقل من 2% 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:

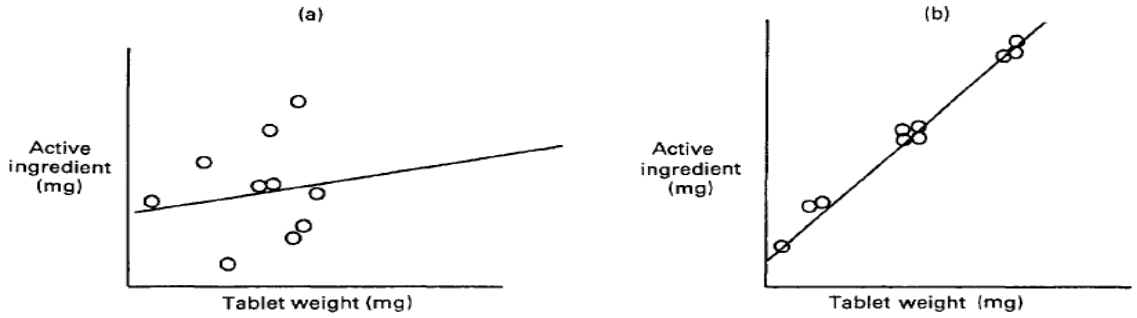



**Fig. 27.18** Correlation between amount of active ingredient and tablet weight for (a) a low dose (drug content 23% of tablet weight) and (b) a high dose (drug content 90% of tablet weight) tablet. (From Airth, J.M., Bray, D.F., and Radecka, C. (1967). J. Pharm. Sci., 56, 233–235.

**بالنسبة للأشكال الصيدلانية الأخرى:**

نأخذ 20 وحدة جرعية ونزنها إفرادياً و نعود للجدول التالي (من BP2007) لمعرفة حدود القبول:

Table 2.9.5.-1

| 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 |
| Capsules, granules (uncoated, single-dose) and powders (single-dose) | Less than 300 mg | 10 |
| | 300 mg or more | 7.5 |
| Powders for parenteral use* (single-dose) | More than 40 mg | 10 |
| Suppositories and pessaries | All masses | 5 |
| Powders for eye-drops and powders for eye lotions (single-dose) | Less than 300 mg | 10 |
| | 300 mg or more | 7.5 |

* When the average mass is equal to or below 40 mg, the preparation is not submitted to the test for uniformity of mass but to the test for uniformity of content of single-dose preparations (*2.9.6*).

| | |
|---|---|
| **الأشكال الصيدلانية المطبق عليها الفحص** | ✓ المضغوطات غير الملبسة و الملبسة بفلم .<br>✓ المحافظ ، الحثيرات ( غير الملبسة ، جرعة فردية) .<br>✓ المساحيق ( جرعة فردية ) .<br>✓ التحاميل والفرزجات .<br>✓ المساحيق لأجل القطرات العينية . |
| **الحدود المسموحة** | لا يسمح لأكثر من وحدتين بتجاوز الانحراف النسبي المحدد أدناه<br>لا يسمح لأي وحدة بتجاوز ضعف الانحراف النسبي المحدد أدناه |

| **المضغوطات غير الملبسة و الملبسة بفلم** | **الوزن الوسطى** | **الانحراف النسبي** |
|---|---|---|
| | <= 80 mg | ±10 ٪ |
| | < 250 mg ۞80 < | ±7.5 ٪ |
| | >=250 mg | ±5 ٪ |

| | | |
|---|---|---|
| المحافظ<br>الحثيرات(غير الملبسة جرعة فردية).<br>المساحيق ( جرعة فردية ). | < 300 mg | ±10 ٪ |
| | >= 300 m | ±7.5 ٪ |
| المساحيق المعدة للحقن ( جرعة وحيدة ) | أكبر من 40 ملغ | ±10 ٪ |
| التحاميل و الفرزجات | كل الأوزان | ±5 ٪ |
| المساحيق لأجل القطرات العينية | أقل من 300 ملغ | ±10 ٪ |
| المساحيق للغسولات العينية(جرعة وحيدة) | 300 ملغ أو أكثر | ±7.5 ٪ |

**ملاحظات:**

التلبيسٌ السكري : لايسمح بإجراء اختبار تجانس الوزن عليه بل نجري فحص تجانس المحتوى مباشرة.

الاعتيان : أهم شرط في الاعتيان هو إحضار أشكال صيدلانية من نفس الوجبة.

كلما زاد وزن القرص أو المحتوى ضمن الكبسول كلما قل الانحراف النسبي المسموح.

المساحيق المعدة للحقن :

عندما تكون هذه المساحيق معدة للحقن كجرعة فردية يكون اختبارها كالتالي:

- ✓ أقل أو يساوي 40 mg نجري لها فحص تجانس المحتوى.
- ✓ أكبر من 40 mg نجري لها فحص تجانس الوزن.

فيما يخص المحافظ و المساحيق المعدة للحقن يتم الإجراء التالي:

## Capsules

1. Weigh an intact capsule.
2. Open the capsule without losing any part of the shell and remove the contents as completely as possible.
3. For soft shell capsules, wash the shell with a suitable solvent and allow to stand until the odour of the solvent is no longer perceptible.
4. Weigh the shell.
5. The mass of the contents is the difference between the weighings.
6. Repeat the procedure with another 19 capsules.

**Powders for Parenteral Use** :

1. Remove any paper labels from a container and wash and dry the outside.
2. Open the container and without delay weigh the container and its contents.
3. Empty the container as completely as possible by gentle tapping, rinse it if necessary with *water R* and then with *alcohol R* and dry at 100-105 °C for 1 h, or, if the nature of the container precludes heating at this temperature, dry at a lower temperature to constant mass.
4. Allow to cool in a desiccator and weigh.
5. The mass of the contents is the difference between the weighings.
6. Repeat the procedure with another 19 containers.

نقاط هامة:

كيفية إجراء الفحص و النسب الدستورية و حد القبول و الرفض و هل يعاد الفحص أم لا!!!. الملاحظات المتعلقة بالمحافظ و المساحيق المعدة للحقن!!!. الانتباه للطبخة. أهمية فحص تجانس الوزن!!!!.

## الجلسة السادسة

فحص تجانس المحتوى

Uniformity of Content

يعتمد الفحص على مقايسة المحتوى من المادة الفعالة active substance لعدد من الوحدات الجرعية (كل على حدى) و من ثم يتم تحديد المحتوى الفردي لكل وحدة جرعية ضمن الحدود الدستورية و ذلك بالمقارنة مع المحتوى الوسطي للعينة.

لا يطبق الفحص على مستحضرات الفيتامينات و المستحضرات الحاوية على آثار زهيدة من المعادن.

المبدأ:

نحدد المحتوى من المادة الفعالة و بشكل إفرادي لـ 10 وحدات جرعية مأخوذة عشوائياً و ذلك باستخدام طريقة تحليلية مناسبة suitable analytical method .

و الآن نميز بين الفحص A و الفحص B و الفحص C:

**Test A**:

Tablets.

Powders for parenteral use.

Ophthalmic inserts.

Suspensions for injection.

القبول :

عندما يقع محتوى كل من الوحدات الجرعية بين 85 % و 115 % من المحتوى الوسطي the average content.

الرفض:

أكثر من واحدة (اثنين فما فوق) تقع خارج المجال السابق و لكن ضمن المجال 75 % إلى 125 %.

أو واحدة على الأقل خارج المجال 75 % إلى 125 %.

الإعادة:

وجود واحدة ضمن (المجال 75% إلى 85 % أو ضمن المجال 115 % إلى 125 %.).

و هنا نأخذ 20 وحدة إضافية و نقايس المادة الفعالة إفرادياً كما سبق و نعيد تحديد الوسطي للثلاثين جرعة إفرادياً و نحدد من جديد النسبة مقارنة مع الوسطي و الآن:

يسمح لواحدة فقط من الثلاثين أن تكون خارج المجال ( 85 % و 115 % ) و لكن ضمن المجال 75 % إلى 85 % أو ضمن المجال 115 % إلى 125 %.

يرفض الفحص عند وجود أكثر من واحدة خارج المجال ( 85 % و 115 % ) و لكن ضمن المجال 75 % إلى 85 % أو ضمن المجال 115 % إلى 125 % وهنا لا نعيد.

يرفض الفحص عند وجدود واحدة على الأقل خارج المجال75 % إلى125 % وهنا لا نعيد.

**Test B:**

Capsules

Powders other than for parenteral use.

Granules.

Suppositories.

Pessaries.

القبول :

عندما يقع محتوى كل من الوحدات الجرعية بين 85 % و 115 % من المحتوى الوسطي the average content. **أو**:

واحدة فقط تقع خارج المجال السابق ولكن ضمن المجال75 % إلى125 %.

**الرفض**:

أكثر من ثلاثة (أربعة فما فوق) تقع خارج المجال85 % و 115 % و لكن ضمن المجال75 % إلى125 %.

**أو** عندما تقع واحدة على الأقل خارج المجال75 % إلى125 %.

**الإعادة:**

وجود اثنتين أو ثلاثة ضمن (المجال75% إلى 85 % أو ضمن المجال 115 % إلى 125 %.) و هنا نأخذ 20 وحدة إضافية و نقايس المادة الفعالة إفرادياً كما سبق و نعيد تحديد الوسطي للثلاثين جرعة إفرادية و نحدد من جديد النسبة مقارنة مع الوسطي و الآن:

يسمح **لثلاثة فقط** من الثلاثين أن تكون خارج المجال بين85 % و 115 % و لكن ضمن المجال 75 % إلى 85 % أو ضمن المجال 115 % إلى 125 %. (أما أربعة فنرفض و لا نعيد) كما يرفض الفحص عند وجود واحدة على الأقل خارج المجال75 % إلى125 % و الطبخة مرفوضة و لا نعيد.

**Test C**:

Transdermal patches

يتم القبول عندما يقع المحتوى الوسطي لعشر وحدات ضمن المجال90 % و 110 % من المحتوى المدوّن على اللصاقة وأن تكون القيم الإفرادية لكل وحدة بين75 % و 125 % من المحتوى الوسطي.

ملاحظات هامة:

الفرق بين الفحصA و B!! الفحص الأكثر تشدداً!! مسائل نظرية!!!

# الجلسة السابعة

## فحص الهشاشية

## Friability test

الهشاشية: يعتبر من فحوص المقاومة الميكانيكية (فحص القساوة و الهشاشية) وهي مقدار ما تفقده المضغوطة من كتلتها مقدرة بالنسبة المئوية. يدل ارتفاع نسبة الهشاشية على زيادة فقدان المادة الفعالة.

يمكن إجراء هذا الفحص اعتماداً على الخبرة العلمية وذلك باسقاط المضغوطة على بعد متر واحد على الأرض أو لوح خشبي فإذا لم تنكسر أو تتفلع فهي مقبولة وجيدة.

أما الفحص الآلي فهناك جهازين معروفين لقياس الهشاشية أحدهما بلسان واحد و الأخر له 12 لسان و يسمى مخبار السحج Abrasion tester و 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.

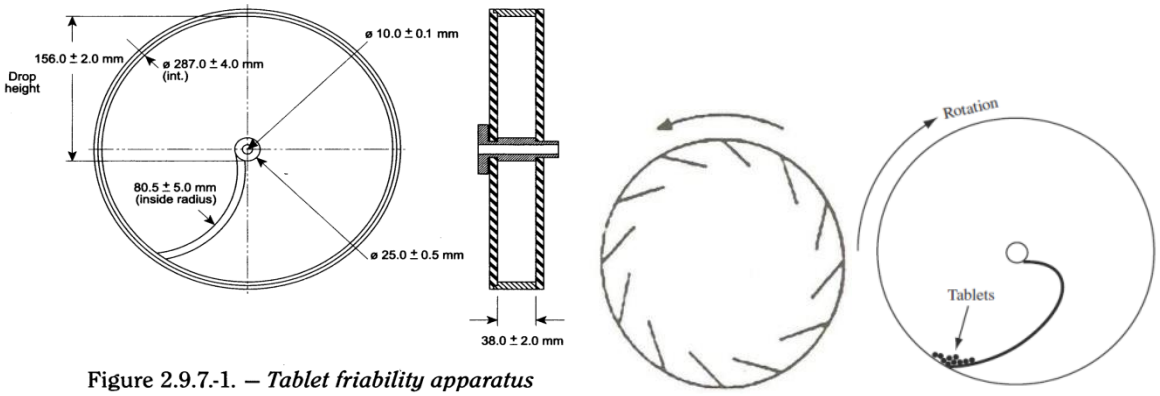



Figure 2.9.7.-1. – *Tablet friability apparatus*

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.

العمل:

يتم تنظيف المضغوطات جيداً من الغبار و من ثم نقوم بوزن عينة المضغوطات و وضعها ضمن الجهاز و الذي ( **سيدور100 دورة بمعدل25 دورة بالدقيقة**) و من ثم نقوم بإزالة الغبار و وزن المضغوطات من جديد.

$$\text{الهشاشية (\%)} = \frac{\text{الوزن قبل الفحص} - \text{الوزن بعد الفحص}}{\text{الوزن قبل الفحص}} \times 100$$

تحدد دساتير الأدوية مقدار الهشاشية المسموحة بحوالي 0.8 % كحد أعظمي حسب الدستور الألماني (DAB) أو 1 % بالنسبة لـBP2007.

ملاحظات:

- عادة ما يجرى الاختبار لمرة واحدة.
- يفشل الاختبار في حال تحطم أو تكسر أو تفلع المضغوطات.
- إذا كان المقدار في نقص الوزن أكبر من القيمة المسموحة يتم إعادة الاختبار مرتين إضافيتين ويتم تحديد متوسط نتائج الاختبارات الثلاثة.

Generally, the test is run once. If obviously cracked, cleaved, or broken tablets are present in the tablet sample after tumbling, the sample fails the test. If the results are difficult to interpret or if the weight loss is greater than the targeted value, the test is repeated twice and the mean of the 3 tests determined. A maximum loss of mass (obtained from a single test or from the mean of 3 tests) not greater than 1.0 per cent is considered acceptable for most products .

- لا يجرى الفحص على المضغوطات الملبسة سكرياً بل على النواة قبل التلبيس.
- تنعدم هشاشية المضغوطات الملبسة للصفر أو 0.5 % حسب DAB.
- بالنسبة للمحافظ:
- 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.
- بالنسبة للمضغوطات الفوارة يجب العمل ضمن شروط خاصة لتجنب اكتساب رطوبة و الذي يؤدي لأخطاء في الوزن.

## الجلسة الثامنة

### اختبار التفتتDisintegration test

إن تفتت المضغوطات هو أساس لحصول الانحلال ومن ثم الحصول على التأثر الدوائي و قد يستعاض عن فحص التفتت بفحص الانحلال dissolution rate و ذلك في حال المضغوطات التي لها مشاكل في المادة الفعالة و التي لها 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 هنا نميز بين المضغوطات ذات الطول الأقل من 18 مم ونجري الفحص A و تلك ذات القطر أو الطول الأكبر و نجري الفحصB.

الفحص A: نستخدم الجهاز الموصوف في الأسفل و هو عبارة عن سلة من6 أنابيب اسطوانية ذات قاعدة شبكية بأبعاد أقطار محددة دستورياً حيث توضع فيها 6 مضغوطات و يوضع فوقها ثقالة و تتحرك السلة إلى الأعلى والأسفل ضمن بيشر بمعدل 30 حركة كل دقيقة و ذلك ضمن حمام مائي.

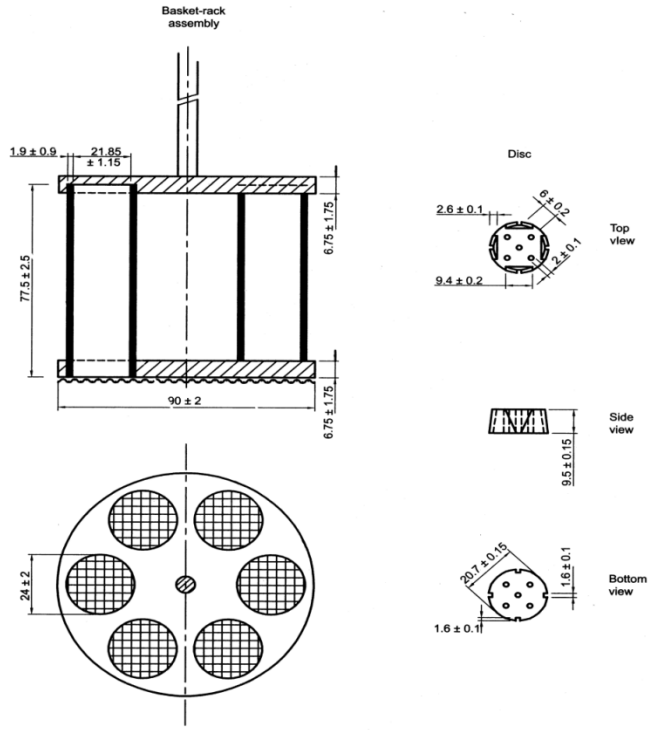



Figure 2.9.1.-1. – *Disintegration apparatus A*
*Dimensions in millimetres*

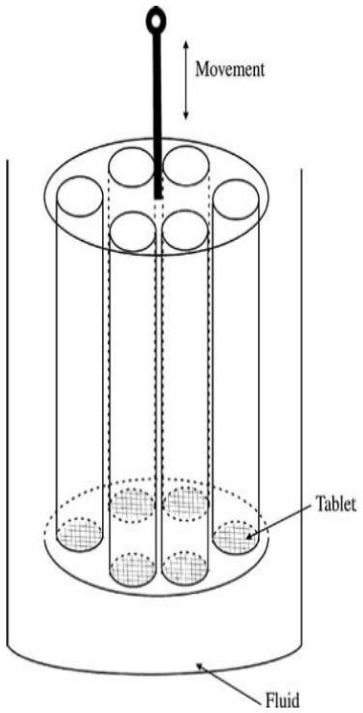



Fig. 2 Schematic of a tablet disintegration apparatus.

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.

يجب أن تتفتت المضغوطات الستة في فترة زمنية معينة وفي حال لم تتفتت مضغوطة واحدة يعاد الفحص و هنا يجب أن تتفتت المضغوطات الستة (أي يسمح لمضغوطة واحدة من أصل12 ألا تتفتت).

يحدد زمن التفتت عادة للمضغوطات العادية من 5-15 دقيقة بالدرجة 37° و أما المضغوطات سريعة التأثير كالمسكنات فهو 5 دقائق و المضغوطات 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 و من ثم نخرجها و نغسلها و نضعها في وسط قلوي فيجب أن تتفتت خلال 60 دقيقة (BP) أو 90 (DAB) دقيقة كحد أقصى.

الفحص B: نستخدم الجهاز التالي (هنا لديتا ثلاثة أنابيب اسطوانية): إما أن نضع3 مضغوطات و نكرر التجربة مرتين أو أن نستخدم جهازين و هنا يجب أن تتفتت المضغوطات الستة في الوقت المحدد.

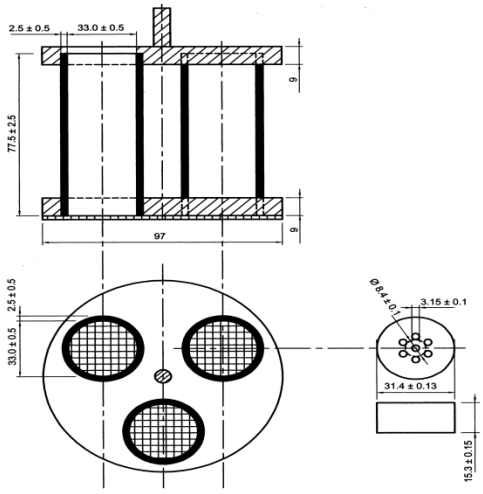


Figure 2.9.1.-2. – *Disintegration apparatus B*
*Dimensions in millimetres*

الأقراص الفوّارة: نضع القرص ضمن وعاء زجاجي حاوي على 200 مل ماء بدرجة 15-25 و من ثم نشاهد الفقاعات الغازية على سطح المضغوطة حيث يجب أن يتفتت القرص مع عدم تبقي بقايا غير منحلة خلال 5 دقائق. يعاد الاختبار السابق على5 أقراص أخرى.

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 خلال3 دقائق.

الأقراص القابلة للبعثرة: نضع قرصين ضمن 100 مل ماء و نحرك حتى تمام البعثرة حيث يكون التبعثر متجانس و يمر عبر فتحة منخل710 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 التفتت للكبسولات:

يجرى هذا الاختبار كما في الأقراص 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 مقبولاً ، وإذا لم يخرج محتواها فهذا يعني أن الكبسولة لم تتفتت.

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

يجرى الاختبار بوضع الكبسولات المعدّة 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).

أما بالنسبة إلى الكبسولات المعوية (نعامل الجيلاتين مع الفورم ألدهيد مثلاً فتصبح مقاومة لعصارة المعدة)، فتطبق العملية السابقة نفسها فتوضع أولاً في الوسط المعدي لمدة (120°) د . تخرج الكبسولات ثم تغسل بالماء، ثم تنقل إلى وعاء آخر يحوي سائلاً معوياً مثل وقاء فوسفاتي أو محلول (بانكرياتين+بيكربونات الصوديوم) بدرجة حرارة (م37±2).

لا تختلف أزمنة التفتت كثيراً بين دستور أدوية و آخر، فبالنسبة 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 خلال120 د.

## الجلسة التاسعة

المستحضرات نصف الصلبة المطبقة موضعياً

(Topical Semi-Solid Preparations)

**تعريف** : وهي أشكال صيدلانية نصف صلبة طرية القوام مصممة للتطبيق على الجلد أو الأغشية المخاطية (الأنف, المهبل, المستقيم) و تستخدم لتأثيرها المطري , أو لحماية الجلد ,أو لإعطاء تأثير علاجي موضعي .

نميز هنا بين أربعة أشكال صيدلانية :

**المرهم:** و هو معد للتطبيق على الجلد أو الغشاء المخاطي , وقواعده مختلفة تكون فيها المادة الدوائية منحلة أو مبعثرة . مثال: مرهم بيكلوميتازون Beclometasone Ointment.

أهم قواعد المراهم:

- ✓ القواعد الهيدروكربونية: مثل الفازلين Vaseline و البارافين السائل.
- ✓ قواعد الامتصاص الشرهة للماء: مثل اللانولين Lanolin و 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.
- ✓ القواعد الذوابة بالماء : سهلة الغسل و التطبيق على الجروح حيث توجد مفرزات كما أنها 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 ماءO/W (كريم مائي) أو مستحلب ماء في زيت W/O (كريم زيتي).

**المعجون:** هو أقسى الأشكال الصيدلانية نصف الصلبة و يستخدم لصفاته الماصة أو للتطهير أو لتشكيل طبقة على سطح الجلد المصاب لمناطق صغيرة و محددة , و يحوي مساحيق معلقة بنسبة تتجاوز (50%) من وزنها . مثال معجون أوكسيد التوتياء أو الزنكZinc 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.

مثال: Ibuprofen Gel . تكون المواد الدوائية في هذه الأشكال ذائبة في القاعدة , أو مبعثرة فيها , أو يمكن استحلابها.

**اختبار تجانس الوزن على الأنابيب tubes :**

يجري هذا الاختبار عادة على الأنابيب الفارغة أولاً ، حيث يتم أخذ 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 و لتكن (15 ) غ و ذلك 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 أن 5 % 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 . 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 أكثر من كونه فحص روتيني

هنا نفرق بين نوعين من المراهم:

- المراهم الاستحلابية الحاوية على كمية كبيرة من الماءO/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 :

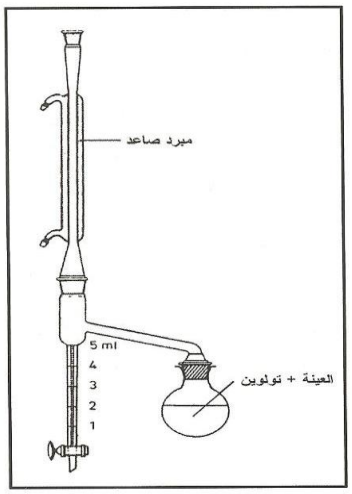
- قرينة الماء: تطبق على الأسس الخالية من الماء أو الشرهة له.
- المحتوى المائي: يطبق على المراهم الاستحلابية الحاوية على كمية من الماء.

**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 - 110°).

ب -التقطير بالجرف: تطبق على المراهم الحاوية كميات كبيرة نسبياً من الماء حيث تؤخذ كمية معينة وموزونة من المرهم أو الكريم أو الهلامة و توضع ضمن دورق , ثم تمزج مع مذيب عضوي لا يمتزج مع الماء, و يستخدم 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. و أما

السبب في عدم دقة هذه الطريقة هو أن الماء لا ينجرف كله أو تتجمع قطرات من الماء على الأنابيب الداخلية فيعجز 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 حتى10µg بشكل كمي.

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

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 بحسبDAB :

- 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:**

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 (منثول Menthol).

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 مجهرياً يمكن اختبار توزع الأطوار وفحص أبعاد كريات الكريم الاستحلابي (يتراوح قطرها عادة بين 5 و10 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 [( mp) Micropentration] أو [(MP) Macropentration] ( 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 .

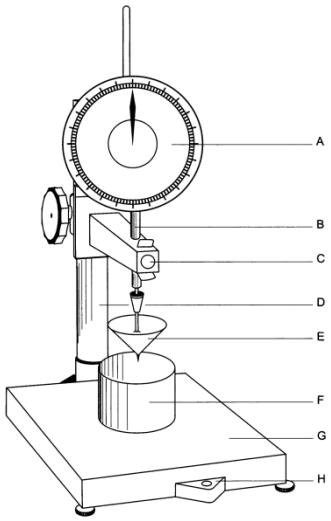
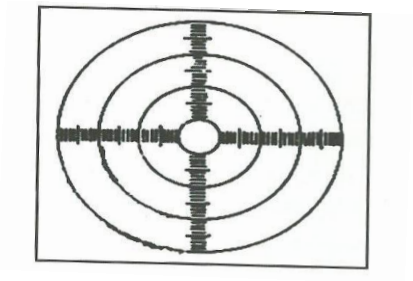


Figure 2.9.9.-1. – *Penetrometer*

❖ **اختبارالتوزع والامتداد (الخاصة المرهمية, خاصةالدهن و قابلية التطبيق على السطح ):**

يجب أن يجمع المرهم أو الكريم أو الشكل الصيدلاني الموضعي بين خاصة القوام والليونة و خاصة قدرته على الامتداد على الجلد, تقاس هذه المواصفة بمقياس الامتداد ( Extensometer) و هو صفيحة زجاجية لها مجموعة دوائر ذات مركز واحد تعبر فيها كل دائرة عن باحة (Area) محددة .

توضع كمية من الشكل الصيدلاني الموضعي موزونة بدقة في مراكز الصفيحة الزجاجية و من ثم توضع عليها صفيحة أخرى مقابلة ذات وزن معين , 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$^2$).



❖ **اختبار درجة التلين Liquification:**

و هو من فحوص الثبات التي تجرى أثناء مرحلة تطوير المستحضر تحسباً لشروط التخزين والشحن . 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 الـpH التي يمكن أن تستخلص الطلاء.

أما من أجل فحص الأجسام الغربية ضمن المرهم فيجرى 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 .

## 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 لمتطلباتDAB :

- ✓ 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 طبقة رقيقة 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 .

هناك اختبارات إضافية مثل اختبار الحد الأدنى للمل ىء ( 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 .

# الجلسة العاشرة

## التحاميل ( Suppositories)

هي مستحضرات صلبة تحتوي على واحد أو أكثر من 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) و تسمى pessaries أو الإحليل (Urethral) و تسمى أقلام bougies و تستعمل عادة للتأثير الموضعي 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 و زيوت 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.)

ومن الهام ضمان إمكان إخراج التحميلات من مادة العبوة بسهولة وبدون تلف.

**اختبارات التحاميل :**

- **الاختبارات البصرية و المجهرية:**

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

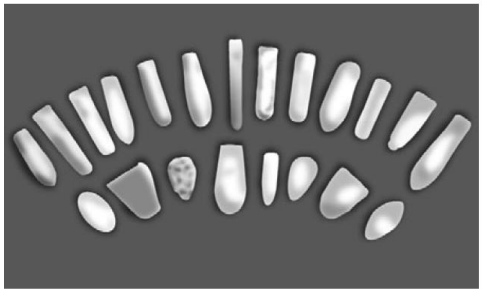


**Figure 7.3** Examples of the different shapes and sizes of suppositories. Taken from Allen L V Jr (2008) *Suppositories*. London: Pharmaceutical Press.

أ - يراقب 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 من50 مكم) , 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).

❖ **اختبار تجانس الوزن :**

يؤخذ 20 تحميلة مثلاً , 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 لـ (90 %) من التحاميل باختلاف ( 5%) , ولـ (10%) من التحاميل بانحراف (7.5%) .

❖ **الحاويات:** يجب أن تورد التحميلات في حاوية محكمة الإغلاق .ويجب ألا تؤثر مادة الحاوية تأثيراً ضارًا 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):

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 :

ولاختبار هذه الظاهرة , تقطع التحميلة ( إما مقاطع عرضية أو طولية) ويقاس حجم الجسيمات الظاهرة على عدسة مكبرة ومدرجة ومبردة منعاً لانصهار مقاطع التحميلة ,فإذا لوحظت بلورات غريبة فهذا دليل على حصول بلورة معاكسة . يعد هذا المعيار مهماً لدراسة ثبات التحاميل . يجرى هذا الاختبار عادة بشكل دوري وأثناء التخزين .

❖ **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 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 .

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 يمكن استخدامه في التحاميل ذات القواعد الدسمة لغرض اختبار يماثل اختبار الانصهار أيضاً.

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.

نقاط هامة:

فحص التفتت!!! زمن الانصهار الأقصى و زمن التفتت الأقصى للتحاميل ذات القواعد المائية و الدسمة.

ظاهرة البلورة المعاكسة. تجانس الوزن. توزع المادة الدوائية ضمن التحاميل (إجراء مقاطع....)!!!

أهم سواغات التحاميل!!!. المظهر العياني و شكل التحميلة و أهمية ذلك!!! أهمية فحص أبعاد المواد الدوائية ضمن التحميلة!!!.

نقاط هامة :

القيم الدستورية للفحوص التكنولوجية. كيفية إجراء فحوص تجانس الوزن و المحتوى. أنواع الشوائب حسب دستور الأدوية الأمريكي. تعاريف كل من الخلط و التلوث المتصالب. قواعد الاعتيان. درجات النقاوة الميكروبيولوجية للأشكال الصيدلانية (راجع النظري).

المضغوطات الملبسة ؟ تجانس وزن أو محتوى!!!!.

الفرق بين التحاميل و الفرزجات.

**Definition**

Suppositories are solid unit dosage forms suitably shaped for insertion into the rectum. The bases used either melt when warmed to body temperature or dissolve or disperse when in contact with mucous secretions. Suppositories may contain medicaments, dissolved or dispersed in the base, which are intended to exert a systemic effect. Alternatively the medicaments or the base itself may be intended to exert a local action. Suppositories are prepared extemporaneously by incorporating the medicaments into the base and the molten mass is then poured at a suitable temperature into moulds and allowed to cool until set.

**Definition**

Pessaries are a type of suppository intended for vaginal use. The larger-size moulds are usually used in the preparation of pessaries such as 4 g and 8 g moulds. Pessaries are used almost exclusively for local medication, the exception being prostaglandin pessaries that do exert a systemic effect.

The derivation of the word *suppository* is from the Latin *supponere*, meaning "to place under," as derived from *sub* (under) and *ponere* (to place). Thus, suppositories are meant both linguistically and therapeutically to be placed under the body, as into **the rectum**.

Suppositories are commonly used **rectally** and **vaginally** and occasionally **urethrally**. The shape and size of a suppository must be such that it can be easily inserted into the intended orifice without causing undue distension, and once inserted, it must be retained for the appropriate period.

Rectal suppositories are inserted with the fingers, but certain vaginal suppositories, particularly the inserts, or tablets prepared by compression, may be inserted high in the tract with the aid of an appliance.

Rectal suppositories are usually about **32 mm** (1.5 in.) long, are cylindrical, and have one or both ends tapered. Some rectal suppositories are shaped like a bullet, a torpedo, or the little finger.

Depending on the density of the base and the medicaments in the suppository, the weight may vary. Adult rectal suppositories weigh about 2 g when cocoa butter

(theobroma oil) is employed as the base. Rectal suppositories for use by infants and children are about half the weight and size of the adult suppositories and assume a more pencillike shape.

Vaginal suppositories, also called *pessaries*, are usually globular, oviform, or cone-shaped and weigh **about 5 g** when cocoa butter is the base. However, depending on the base and the manufacturer's product, the weights of vaginal suppositories may vary widely.

Urethral suppositories, also called *bougies*, are slender, pencil-shaped suppositories intended for insertion into the male or female urethra.

- ✓ Male urethral suppositories may be 3 to 6 mm in diameter and approximately 140 mm long, although this may vary. When cocoa butter is employed as the base, these suppositories weigh about 4 g.
- ✓ Female urethral suppositories are about half the length and weight of the male urethral suppository, being about 70 mm long and weighing about 2 g when made of cocoa butter.

**مسائل**

1- لدى تصنيع مضغوطات aspirin 81 mg حدث خطأ ما و تم التغليف على انه مضغوطات 500 mg.
ماذا نسمي هذا الخطأ و ما النتيجة المتوقعة في حال تم وصف هذا الدواء كمسكن لمريض قام بقلع ضرسه؟

2- عند إجراء فحص تجانس الوزن كان الوزن الوسطي لمضغوطات غير ملبسة يساوي (80 mg) وتراوحت الأوزان الافرادية لـ (19) مضغوطة بين (74 mg- 88 mg) ووُجدت مضغوطة واحدة بوزن ( 90 mg) هل نتيجة الاختبار مقبولة أم لا؟

3 - أردنا إجراء فحص تجانس المحتوى لكبسولات وارفارين 0.5 ملغ. ما هو الفحص المطبق حتى تتجاوز الطبخة هذا الفحص.

4- عند اجراء فحص تجانس الوزن كان الوزن الوسطي لمضغوطات غير ملبسة يساوي (250mg) وتراوحت الأوزان الفردية لـ 19 مضغوطة بين (240- 252)mg ووجدت مضغوطة واحدة بوزن 236mg فهل هذا الاختبار مقبول ام لا.

5 - عند اجراء فحص تجانس المحتوى لمضغوطات الديجوكسين (0.25mg) تبين أن اثنين من المضغوطات أعطت نتيجة 84.5% وكانت الثمانية الأخرى (85%< X <115%) فهل هذا الاختبار مقبول أم لا.

**المسألة:**

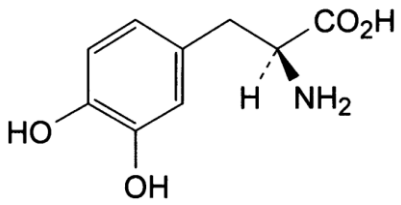
تم حل 0.468 gr من الـ Ibuprofen (دواء حمضي وحيد الوظيفة) ذي الوزن الجزيئي 206.3 في 50ml ميتانول ثم أخذ 5ml من المحلول وتم تمديدها الى 50 ml وتمت المعايرة بالصود 0.01 N واجريت تجربة شاهد فكانت النتائج كما يلي :

- الحجم المصروف للشاهد 0.5 ml
- الحجم المصروف للعينة 22.65ml

- ما هو دور الميتانول في المعايرة.
- ماهو المشعر الذي تتوقع استخدامه لهذه المعايرة.
- لماذا كان هناك مصروف من الشاهد مع العلم ان الشاهد لا يحوي Ibuprofen.
- احسب نقاوة الايبوبروفين كنسبة مئوية.

**المسألة:**

تتم معايرة levo Dopa وفق BP 2007 كما يلي:




$C_9H_{11}NO_4$ 197.2 Gr/Mol

**ASSAY**

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

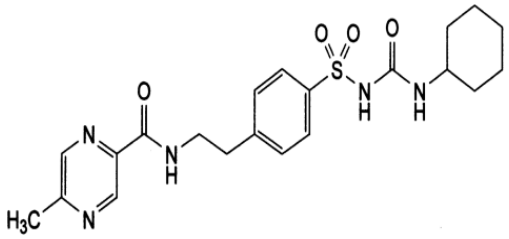
فإذا علمت أن الليفو دوبا يحوي وظيفة قلوية واحدة:

1. ضمن أي زمرة يمكنك أن تصنف هذه المعايرة؟
2. بفرض كان الحجم المستهلك من perchloric acid 8 مل فما هي نسبة الليفو دوبا في الأخيذة؟
3. ما هو دور anhydrous formic acid و anhydrous acetic acid و dioxan. و crystal violet و من ثم اكتب صيغة dioxan.
4. أذكر مذيباً عضوياً يستخدم في معايرة الحموض الضعيفة .

**مسألة :**

**تتم معايرة غليبيزيد وفق BP 2007 كما يلي:**

**Glipizide**



$C_{21}H_{27}N_5O_4S$ 445.5 Gr/Mol

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

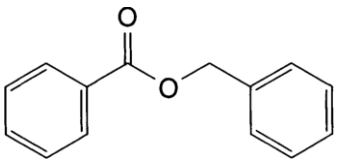
فإذا علمت أن الغليبيزيد يحوي وظيفة حمضية واحدة:

5. ضمن أي زمرة يمكنك أن تصنف هذه المعايرة؟
6. بفرض كان الحجم المستهلك من lithium methoxide 8 مل فما هي نسبة الغليبيزيد في الأخيذة؟
7. ما هو دور dimethylformamide و quinaldine red solution و lithium methoxide. و اكتب صيغة lithium methoxide.
8. أذكر مذيباً عضوياً يستخدم في معايرة الأسس الضعيفة.

**مسألة:**

تتم معايرة بنزوات البنزيل كمايلي:

**B**enzyl benzoate



**$C_{14}H_{12}O_2$ *212.2* gr/mol**

**ASSAY:**

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

1- ضمن اي معايرة تصنف هذه المقايسة.

2- ما هو دور الكحول في هذه المعايرة.

3- بفرض الحجم المستهلك من الكاشف 6 مل و 24 مل في حال المجهول والشاهد على التوالي فما هو نسبة البنزوات بنزيل في الأخيذة.

يتم معايرة Kcl وفق مايلي:

**74.6 gr/mol KCl**

**ASSAY**

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

1- ضمن أي صنف تقع هذه المقايسة.
2- ماهو دور كل من ثنائي بوتيل الفتالات و سلفات الحديد النشادرية وحمض الأزوت الممدد.
3- احسب النسبة المئوية لكلوريد الكاليوم ضمن الأخيذة مع العلم أن حجم المصروف من الكاشف2.5 مل و 17.5 مل على التوالي.
4- ما الغاية من معايرة الكلوريد ضمن 10 مل مضافاً لها 50 مل ماء مقطر ولم تعاير الـ100 مل كلها (هناك سببان).

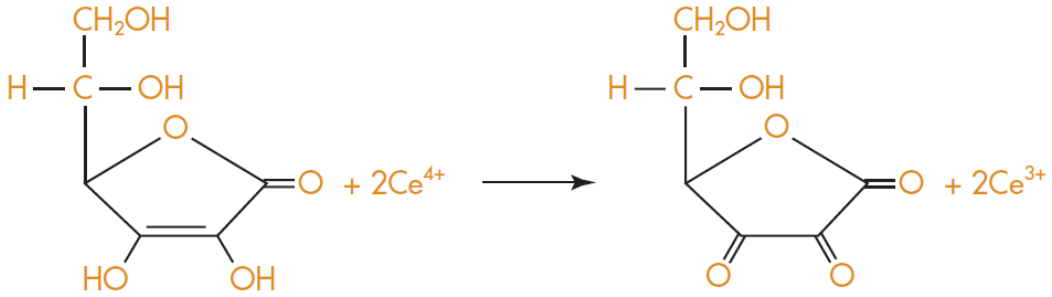
يتم معايرة مضغوطات فيتامين C وفق مايلي:

**ASSAY**

Weigh and powder 20 tablets. Dissolve a quantity of the powder containing 0.15 g of Ascorbic Acid as completely as possible in a mixture of 30 ml of *water* and 20 ml of 1M *sulphuric acid* and titrate with 0.1M *ammonium cerium(IV) sulphate VS* using *ferroin solution* as indicator.

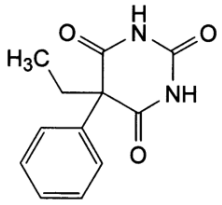
الوزن الجزيئي لفيتامين C 176 غ/مول

1- ضمن أي صنف تقع هذه المقايسة و ماهو دور حمض الكبريتM1 .
2- لماذا لا نأخذ مضغوطة واحدة من فيتامين C ونعايرها مباشرة؟
3- اشرح طريقة أخذ العينة الحاوية على150 ملغ أسكوربيك وماذا تتوقع أن يكون وزن الأخيذة؟
4- احسب النسبة المئوية لحمض الأسكوربيك ضمن الأخيذة مع العلم أن حجم المصروف من الكاشف15 مل.




**مسألة:**

**تتم مقايسة فينوباربيتال (مادة أولية) وفق دستور الادوية البريطاني BP 2007 كما يلي:**




$C_{12}H_{12}N_2O_3$ 232.2 g/mol

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

الحجم المصروف للشاهد **0.5 ml** و الحجم المصروف للعينة **8 ml**

1. ما هو نمط هذه المقايسة؟
2. ما دور البيريدين في المقايسة؟
3. ما هو المشعر لهذه المقايسة؟
4. ما دور نترات الفضة في المقايسة؟
5. ما عدد الوظائف التي سيتم مقايستها ولماذا وهل هي حمضية أم قلوية ؟
6. احسب نقاوة الفينوباربيتال كنسبة مئوية.
7. في حال تمت مقايسة المادة الفعالة ضمن مضغوطات الفينوباربيتال فكم مضغوطة يلزم ولماذا وكيف يتم أخذ العينة اللازمة للمقايسة؟
8. ما هو فحص تجانس المحتوى الذي يجرى على محلول فينوباربيتال حقني يحوي 20 W/V% من المادة الفعالة ضمن الأمبولة.