المخبر الفيزيائي

دراسة الاختبارات التكنولوجية "الفيزيائية" التي تجرى على المستحضرات الصيدلانية:

كل شكل صيدلاني له اختبارات تكنولوجية خاصة به، الهدف منها التأكد من جودة المنتج من الناحية الفيزيائية. تجرى الاختبارات الفيزيائية والكيميائية والحيوية والجرثومية ثم تجمع وترسل إلى رئيس قسم المراقبة الذي يقرر قبول أورفض المستحضر.

ميزة الاختبار الفيزيائي في أهميته الكبيرة فيما يخص التكافؤ الحيوي وثباتية الدواء، فمثلاً مضغوطة مضبوطة حيويًا وكيميائيًا ولكن عامل الانحلالية "التفتت "سيىء أي لا يحدث التفتت، أي أن المضغوطة قاسية ولن تفكك كما ينبغي لها فالتوافر الحيوي في هذه الحالة يساوي الصفر، وبالتالي لا فائدة من هذا الشكل الصيدلاني.

دراسة الأشكال الصيدلانية

المساحيق

تعتبر المساحيق شكلاً صيدلانيًا أومادة وسيطة لصناعة أشكال صيدلانية أخرى.

مثال عن المساحيق التي تعد شكلا صيدلانيًا بحد ذاتها:

- مضادات الفطور الموضعية مثل بودرة كلوتريمازول

أمثلة عن المساحيق التي تعد مرحلة وسيطية لاصطناع أشكال صيدلانية أخرى:

- الشرابات الجافة "تكون بشكل مسحوق جاف يعلق بإضافة الماء إليه عند الاستعمال"، الأقراص، الفيالات الحقنية، كبسولات.
- المساحيق المعدة للضغط لإعطاء المضغوطات.

☑ ملاحظة: لماذا تحضر بعض الأشكال الصيدلانية بشكل شراب جاف وليس بشكل شراب جاهز ؟

السبب يتعلق بثباتية المادة الدوائية، فإذا كانت المادة متخربة بالرطوبة يحضر منها شراب جاف يضاف له الماء قبل الاستخدام، وعادة يجب استعمال مثل هذا النوع من الشرابات خلال أسبوع من إضافة الماء، بينما إذا كان الشراب جاهزًا فيسمح باستخدامه حتى شهر من فتح الزجاجة, وضرورة

التّقيد بهذه الحدود عائد لاحتواء هذه الشرابات على نسبة عالية من السكر الذي يعد وسطًا ملائمًا للنمو الجرثومي والفطري، كذلك فإن تبلور السكر هو أمر شائع الحدوث مما يغير من مواصفات الجودة للدواء.

☑ صلاحية الدواء قبل فتحه محسوبة لكن صلاحية الدواء بعد فتحه هو موضوع بحثي.

أهم الاختبارات الفيزيائية التي تجرى على المساحيق:

1/الفحص الفيزيائي بالعين المجردة "الفحص بالحواس"

يفحص المسحوق أولاً من حيث الرائحة والطعم واللون والشكل.

أمثلة:

اللون: إذا كنا نعلم أن اللون الأصلي للمسحوق هو الأبيض ولكن لاحظنا أنه يبدو بلون أصفر فهذا دليل على التخرب.

الرائحة: في حال تخرب الأسبرين يمكن بسهولة ملاحظة رائحة حمض الصفصاف المخرشة.

الشكل: في حال كان لدينا مسحوق يحوي بعض البلورات أوالتكتلات فهذا دليل على حدوث تخرب ضمن هذا المسحوق.

2/ الفحص المجهري

هو أكثر دقةً من فحص الحواس فالعين قد تعطي فكرة لكن المجهر أفضل.

نأخذ قليلاً من المسحوق ونضع مادة معلقة كزيت البارفين أوالغليسيرين، فيظهر لدينا عند الفحص المجهري إن كان هناك أي تبدل في البنية أوالشكل البلوري "إبرية، دائرية، .. " أو حجم البلورات أوامتصاص المسحوق للرطوبة.

3/ فحص كثافة الحجم الكبير

هي نسبة وزن السحوق إلى حجمه، حيث تؤخذ كمية من المسحوق وتوضع في اسطوانة مدرجة قابلة للإغلاق، ويقاس الحجم الذي تشغله، ثم يقسم الوزن على الحجم.

هذا يعتمد على تباعد وشكل ومدى التصاق جزيئات المسحوق مع بعضها.

$$\text{كثافة الحجم الكبير} = \frac{\text{الوزن}}{\text{الحجم}}$$

4/ فحص كثافة الرّصّ "الرّبت"

يوضع المسحوق ضمن اسطوانة مدرجة، ثم يجرى له رصّ ميكانيكي للحصول على أقل حجم ممكن للمسحوق "أي حتى ثبات الحجم"، أي أخذ الحد الأقصى للضغط ونكون قد وصلنا إلى الحجم الحقيقي بعد الرص، دستورياً نجري عملية الضغط 100 مرة حتى يأخذ الحجم الأصغري.

كثافة الحجم الكبير = $\frac{\text{الوزن}}{\text{الحجم}}$ = Bulk Density = B.D

كثافة الرص = $\frac{\text{الوزن}}{\text{الحجم بعد الرص}}$ = Tapped Density = T.D

☑ ملاحظة: يعد كل من الاختبار الثالث والرابع مهمان للمساحيق المعدة للضغط، وذلك لضمان الوزن المتجانس للأقراص أثناء عملية ضغطها على المكابس، أما إذا كان المسحوق سيستخدم كما هو "أي أن يكون المسحوق هو شكل صيدلاني بحد ذاته" فلا داعي لهذين الفحصين.

5/ علاقة كارس Carss Index

تربط هذه العلاقة بين كثافة الرّص وكثافة الحجم الكبير.

تحسب بشكل رقمي من خلال العلاقة التالية:

$$100 \times \frac{(T.D - B.D)}{T.D}$$

تفيد هذه العلاقة في الحصول على رقم يعبر عن جودة الانسيابية بالنسبة لهذا المسحوق.

إذا كانت قيمة هذا المشعر " 5- 15 ": الانسيابية ممتازة.

إذا كانت قيمة المشعر" 15- 40 ": انسيابية جيدة جدًا.

إذا كانت قيمة المشعر 20: جيدة.

إذا كانت قيمة المشعر 30: متوسطة.

إذا كانت قيمة المشعر> 40: تكون الانسيابية سيئة للغاية، أي أن المسحوق غير قابل للضغط بشكل جيد.

6/ فحص الانسيابية

نضع عينة من المسحوق ضمن القمع الدستوري وهو قمع قطره 10 سم، مغلق من نهايته، ثم تفتح هذه النهاية ويحدد الزمن اللازم لخروج كامل موجودات القمع.

كلما كان التفريغ أسرع كان المسحوق أكثر انسيابية.

كلما كان التفريغ بطيء كان المسحوق سيء الانسيابية.

تحسب الانسيابية هنا بشكل تقريبي.

7/ اختبار الحجم الجسيمي والنخل

كأن يكون المسحوق غير متجانس الأبعاد، وبالتالي يمكننا هذا الاختبار من معرفة حجم البلورات المشكلة لهذا المسحوق، يفيد هذا الاختبار في المساحيق التي ستخضع لعملية التحثير.

بالإضافة إلى الاختبارات سابقة الذكر، هناك اختبارات أخرى يمكن ان تخضع لها المساحيق، مثل اختبار معدل الذوبان، يطبق في حالة المعلقات الجافة والفيالات الحقنية والمساحيق التي ستحل في كأس من الماء وتشرب، لكن لا يعد هذا الاختبار مهما في حالة المساحيق التي ستضغط.

هناك اختبار آخر هو اختبار قابلية الاستعلاق، نلاحظ أن مثل هذه الاختبارات تختلف باختلاف طريق إيتاء المسحوق.

الأقراص

تعريفها دستوريا : أشكال صيدلانية صلبة موزعة على جرعات متعددة متساوية.

أنواع الأقراص:

1- الأقراص غير الملبسة.
2- أقراص ملبسة بالفيلم أو السكر.
3- أقراص ملبسة معويًا.
4- أقراص ذات إطلاق معدّل.

أنواع التحرّر المعدل:

- تحرّر مديد "تحرر مادة بالتدريج".
- تحرّر آجل "يتأخر تحرر المادة الدوائية حتى القسم الأخير من الأمعاء مثلاً، مثل الأدوية التي تستخدم لمعالجة بعض أمراض القولون".
- تحرّر نبضي "يتحرر جزء من المادة الدوائية كل فترة معينة من الزمن، مثل مانعات الحمل التي تزرع تحت الجلد تحرر المادة الهرمونية بشكل نبضي".

5- أقراص معدة للاستخدام ضمن الفم "أقراص المص، مضغوطات النترو غليسيرين والإيزوسوربيد دي نترات" .

6- الأقراص الفوارة "مثل أقراص الفيتامين C".
7- أقراص قابلة للمضغ "مثل مضادات الحموضة المعدية".
8- أقراص مهبلية "نادرة الاستخدام، وهي غالبا ما تكون فوارة".

الاختبارات التي تجرى على الأقراص الملبسة وغير الملبسة:

جزء من هذه الاختبارات يجرى أثناء التصنيع والجزء الآخر بعد الحصول على الشكل الصيدلاني.

I. الاختبارات التي تجرى أثناء التصنيع:

تجانس المكونات الفعالة مع المواد المساعدة أوالسواغات، وذلك قبل عملية التحثير أوالضغط.

يجرى هذا الاختبار على المساحيق المعدّة للضغط، حيث تؤخذ عينات من المسحوق من أماكن مختلفة من المازج بعد انتهاء عملية المزج، ويختبر مدى تجانس المادة بطريقة تحليل كمي مناسبة، ثم يحسب الانحراف النسبي لمجموعة العينات ويجب ألا يتجاوز حدًا معينًا وذلك بحسب المتطلّبات الدستورية المعتمدة.

1) الفقد بالتجفيف، يطبق هذا الاختبار على الحثيرات المعدّة للضغط وهو يعبر عن نسبة النّداوة "الرطوبة" التي لها أهمية في اختبارات الهشاشية والقساوة والتفتت فيما بعد.
يجرى هذا الاختبار بوزن العينة قبل التجفيف ثم وزنها بعد التجفيف، فيكون الفرق في الوزن قبل وبعد التجفيف معبّرًا عن نسبة الرطوبة في العينة.
وهذا الاختبار خاص بالحثيرات المعدّة للضغط وخاصة المحضرة بطريقة التحثير الرطب.
2) نسبة الرطوبة المسموح بها في المضغوطات العادية هي (2 – 5 %).
3) نسبة الرطوبة المسموح بها في المضغوطات الفوارة هي (0.5 – 2 %).

4) 3) توزع حجم الجسيمات، يجرى هذا الاختبار باستخدام المناخل الدستورية لمعرف نسبة أبعاد البلورات.
5) لإجراء هذا الختبار نلجأ إلى استخدام آلة النخل، وهي عبارة عن مجموعة من المناخل المتراكبة فوق بعضها ذات مسام بأقطار مختلفة، ترتّب بحيث يكون المنخل ذي المسام الأكبر قطرًا في الأعلى ثم الأصغر فالأصغر، نضع المادة في الأعلى ثم تجرى عملية رجّ ليتم بعدها تحديد كمية المادة في كل منخل، حيث يوزن كل منخل على حدة قبل عملية النخل ثم توضع كمية مناسبة " 100 غرام" في المنخل العلوي و يطبق عليها رج لمدة 10 دقائق بسرعة محددة 50 رجّة /دقيقة، وبعد انتهاء العملية يعاد وزن كل منخل على

حدة وتحسب النسبة المئوية التّراكمية المتجمعة في كل منخل مقارنةً مع الكتلة الأساسية المستخدمة.

يرسم الخط البياني للنسبة المئوية التّراكمية ثم يحسب من معادلة المنحنى: البعد الوسطي للحثيرات والذي يجب أن يتطابق عند كل وجبة.

كذلك تجرى على الأقراص أثناء التصنيع اختبارات: B.D ، T.D ، C.I

II. الاختبارات التي تجرى على الأقراص بعد عملية الضغط :

1/ اختبار المظهر الخارجي.

حيث تفحص الاختلافات في السطح الخارجي "هل السطح أملس، هل يحوي نتوءات، هل يوجد أي تغير في الألوان أو تبقعات".

تقاس السّماكات والأقطار لعدد معين من الأقراص ثم نحسب المتوسط بالعلاقات الإحصائية "10 أقراص مثلا تقاس سماكتها و أقطارها و أبعادها".

إضافة إلى ذلك هناك بعض الحالات الخاصة، كما في حالة وجود شقّ الكسر في المضغوطة، ففي هذه الحالة يجب أن يكون خط الكسر واضحًا، كذلك في بعض الحالات يكتب على سطح المضغوطة عيارها وهنا يجب أن يكون الرقم واضحاً.

2/ اختبار تجانس الوزن .

نقوم بوزن 10 أقراص مثلا، يوزن كل منها على حدة ثم يحسب المتوسط، والانحراف النسبي المتوسط، فيجب أن تكون النتائج موافقة للمواصفات الدستورية، وبشكل عام تكون نسبة السماحية بين (5 – 10 %) حيث لا تعطي دساتير الأدوية أرقامًا مطلقة وإنما تعطي أرقامًا تتعلق بوزن القرص.

- ✓ إذا كان وزن المضغوطة أقل من 0.08 غ عندها تكون السماحية ±10 %
- ✓ إذا كان وزن المضغوطة يتراوح بين (0.08 – 0.25) عندها تكون السماحية ± 7.5 %
- ✓ إذا كان وزن المضغوطة أكبر من 0.25 غ عندها تكون السماحية ± 5

ملاحظات

- ☑ كلما صغر حجم المضغوطة تكون السماحية أكبر.
- ☑ هناك شرط آخر وهو أن لا يكون وزن أحد الأقراص ضعف وزن قرص آخر.
- ☑ فحص تجانس الوزن غالباً يدل على تجانس المحتوى.

3/ اختبارات القوى الميكانيكية.

⇦ القساوة

يعبر عن مدى مقاومة المضغوطة للكسر أوالتحطيم.

ضمن هذا الاختبار يوجد حدين، فالمضغوطة يجب أن تكون قاسية بحيث تقاوم الصدمات أثناء التصنيع أوالنقل وتحافظ على شكلها، ولكن بنفس الوقت يجب ألا تزيد هذه القساوة عن حد معين فبعض المضغوطات لا تؤخذ كاملة دفعة واحدة وإنّما يكون على المريض أخذ نصف المضغوطة وبالتالي يجب أن تتحلى المضغوطة بقساوة تسمح للمريض بكسرها دون تطبيق جهد كبير.

يوجد جهاز على شكل مكبس فيه آلة ضغط، توضع المضغوطة المراد اختبارها في هذا الجهاز ثم تضغط ميكانيكيًا "قوة عضلية" مع استمرار الشدّ حتى الكسر، تتم قراءة القيمة التي يسجلها الجهاز والتي تحدد القوة المطبقة للكسر أي المعبرة عن القساوة.

⇦ الهشاشة

تعريفاً: هي النسبة المئوية للكتلة التي يخسرها القرص سواء أثناء عملية التصنيع أوالنقل أوالسقوط أوغير ذلك.

عادةً يكون الفقد من السطح الخارجي للمضغوطة، إنّ حصول مثل هذا الفقد يعني حصول فقد من كمية المادة الفعالة المحتواة ضمن القرص وهذا يؤثر على جودة المضغوطة.

يجرى اختبار الهشاشية على القرص لتحديد كتلة الأجزاء التي تتساقط منه وتتم خسارتها، حيث توزن الأقراص ونعرضّها لعملية احتكاك ميكانيكي باستخدام أجهزة خاصة ثم توزن الأقراص ثانية بعد انتهاء العملية ويتم تحديد الهشاشية بناءً على الكتلة المفقودة.

تتجلى أهمية هذا الاختبار بشكل خاص بالنسبة للمضغوطات التي ستخضع للتلبيس، حيث ستتعرض هذه المضغوطات إلى عمليات ميكانيكية لاحقة تتضّمن التحريك والدوران بقدر التلبيس، حيث تدور الأقراص وتصطدم بجدران قدر التلبيس، بالتالي يجب أن تتحمل هذه الصدمات دون أن تخسر أجزاء من كتلتها.

جهاز قياس الهشاشية: هو عبارة عن جهاز أسطواني ذو قطر وارتفاع محددين، يحوي ألسنة مقعرة، توضع الأقراص فيه، يدور الجهاز فتصطدم الأقراص أثناء دوران الجهاز بهذه الألسنة، يتوقف الجهاز عن الدوران بعد فترة زمنية محددة، ليتم بعد ذلك تعيين الكمية المفقودة من القرص.

حيث تجرى عملية وزن للأقراص قبل وضعها بالجهاز، ثم نعيد وزنها بعد تطبيق الاختبار، فيعبر الفرق في الوزن عن الكمية المفقودة، أي عن مدى هشاشية القرص.

⇦ اختبار التفتت أو التحلل

هو اختبار دستوري يحسب من خلاله الزمن اللازم حتى تتفتت المضغوطة في وسط محدد.

بالنسبة لمضغوطة أخذت عن طريق الفم، ووجب أن تحقق تأثيرها العلاجي من خلال تفتتها ضمن جزء محدّد من الأنبوب الهضمي، ولكن حصل أن تفككت المضغوطة في غير المكان المحدّد أوفي غير الوقت المحدّد، كأنّ يتأخر تفتّتها مثلا، ففي هذه الحالة لن تحقّق المضغوطة الفائدة العلاجية المرجوّة.

تختلف طريقة إجراء هذا الاختبار وحدود السّماحية بحسب نوع الأقراص .

أمثلة:

- ⇦ **الأقراص المعدة للتّفتّت في المعدة:** توضع هذه الأقراص في وسط مائي يحوي حمض كلور الماء والببسين بدرجة حرارة 37، أي أننا نقلّد الوسط الذي يفترض بالقرص أن يتفتت ضمنه ويحرّر محتواه.

ولتقليد الحركة العضليّة التي تمارسها المعدة على محتوياتها، نقوم بإخضاع هذه الأقراص لقوة ميكانيكية وذلك بوضعها في أنابيب ترتفع وتنزل ضمن الوسط السابق الذّكر.

- ✓ **الأقراص المعدة للتفتت ضمن الأمعاء:**

في هذه الحالة، يجرى الإختبار أولاً علىمحلول المعدة السابق بحيث يجب ألا تتفتت المضغوطة ضمن هذا المحلول "يترك القرص في وسط المعدة الصنعي لمدة 20 -30 دقيقة"، وهو زمن بقاء الدواء في المعدة "على اعتبار أن الدواء سيؤخذ على معدة فارغة"، ثم تغسل البقية بالماء المقطر وتوضع في وسط مائي يحوي بيكربونات الصوديوم مع البنكرياتين وبدرجة حرارة 37، يجب أن يتفكك القرص خلال 30 دقيقة.

بشكل عام يجب أن تتفكك الأقراص خلال 15 دقيقة.

أما الأقراص بطيئة التأثير فتستغرق عادةً حوالي الساعة.

الأقراص الفوارة

هي أقراص تتميز عن الأقراص العادية بأنّها تحوي زوج فوّار وهو عبارة عن حمض ضعيف مع بيكربونات الصوديوم، تطلق عند تماسها مع الماء غازCO_2الذي يؤدي إلى تفتت المضغوطة وبالتالي تحرّر محتواها من المادة الفعالة، وبالتالي تسمح بتوزع المادة الدوائية ضمن المحلول بشكل متجانس.

كيف نختبر تفتت القرص الفوّار ؟

يجرى الاختبار في وعاء زجاجي يحوي 200 مل من الماء بدرجة الحرارة 15 – 25، ونحكم على القرص بأنه فوّار أوغير فوّار من خلال ملاحظة الفقاعات الهوائية التي تظهر عند تماسه مع الماء حيث يدلنا هذا على حدوث التفاعل.

ظهور الفقاعات وتفتت القرص وانحلاله بشكل كامل دون بقاء أجزاء غير منحلة في الماء يعني أن القرص دستوري لكن شرط أن يتم هذا التفتت والانحلال خلال زمن أقصاه 5 دقائق.

يجرى مثل هذا الاختبار على 10 إلى 20 قرص ولا يكتفى بقرص واحد.

4/ اختبار الذوبان

الذوبان هو المرحلة التي تلي التفتّت حيث تذوب المادة الدوائية لتمتصها الزغابات المعوية إلى الدم ومنها إلى كل أنحاء الجسم ثم إلى موقع التاثير الرئيس.

العوامل التي تؤثر على ذوبان المضغوطة:

- ✓ خواص المادة الفعالة
- ✓ الشكل الصيدلاني نفسه " أي مدى ارتباط المادة الفعالة مع السواغات"
- ✓ طريقة التصنيع

كيف يحدث الذوبان عمليًا ؟

يتم الذوبان على مراحل، حيث تذوب بداية الطبقة الخارجية ثم الطبقة التي تليها وهكذا حتى تمام ذوبان كامل المضغوطة.

يتم اختبار الذوبان في الزجاج بإحدى طريقتين:

A. النموذج المغلق

يوضع القرص في وعاء يحوي سائل معين شبيه بالسائل الحيوي، كما يحوي مجداف يدور بشكل دائري، ونحدد الزمن اللازم لذوبان المادة الفعالة وتركيز المادة الفعالة في السائل، فكلما زاد الزمن زاد تركيز المادة في الوسط أي زاد ذوبان المادة.

B. النموذج المفتوح

توضع المضغوطة بين مرشحتين، ويمرر السائل من الأسفل إلى الأعلى، فيخرج السائل الحاوي على المادة الفعالة من الأعلى، تركيز المادة بين المرشحتين لا يعبرعن تركيز المادة في المضغوطة، نأخذ العينة من السائل الخارج والذي يعبرعن كمية المادة التي ذابت في الوسط ويتم قياس التركيز باستخدام الـ HPLC أو Spectrophotometer.

☑ نلاحظ أن تركيز المادة بين المرشحتين يكون مساوياً للصفر.

☑ هذه الطريقة أفضل من السابقة لأنها معبرة أكثر عما يحدث في العضوية.

حسب دستور الأدوية الألماني، يجب أن يتم إطلاق 75 % من الشكل الصيدلاني خلال الساعة الأولى من التناول وبالتالي تمتصها العضوية.

تجرى العملية على عدد من الأقراص وتجرى الحسابات الإحصائية المناسبة، تجرى التجربة ثلاث مرات على الأقل فكلما كان العدد أكبر كان معبرًا أكثر عن ذوبانية الأقراص.

أهمية فحص الذوبان: إذا كانت المادة لا تذوب فهذا يعني أنها لن تمتص من قبل العضوية.

5/ اختبار الامتصاص

الامتصاص هو المرحلة التالية للذوبان ويمكن أن يجرى مخبرياً حيث نأخذ غشاء مشابه للغشاء الحيوي، أكثر الأغشية استخدامًا هي:

- طبيعية "مثانة الخروف، الغشاء المخاطي لمثانة الخنزير"
- صنعية "البولي أميد، السليلوز أسيتات"
- توضع المادة الذائبة "بشكل محلول عالي التركيز" على أحد جانبي الغشاء ويوضع على الجانب الآخر الماء، نقيس تركيز المادة الفعالة التي تجتاز الغشاء خلال فترات زمنية محددة، هذه الكمية التي اجتازت الغشاء تعبر عن الكمية الممتصة، وبالتالي أمكننا معرفة الكمية الممتصة خلال العضوية الحية.

6/ اختبار موحودية الوزن و موحودية الجرعة "تجانس الوزن و تجانس الجرعة"

نأخذ عدد معين من الأقراص، يوزن كل منها على حدة ثم نجري الاحتبارات الإحصائية حسب الدستور.

7/ اختبار ختم الـ Blister

يجرى هذا الاختبار على المضغوطات بعد التعبئة.

الهدف: التأكد من أن البلستر أوالظرف الحاوي على الأقراص محكم الإغلاق وبالتالي حماية المادة الدوائية من الظروف الجوية المحيطة.

طريقة إجراء الاختبار: يوضع الظرف الحاوي على الأقراص في وسط يحوي أزرق الميتيلين 1% ، ثم نقوم بوصل الوعاء إلى مخلية هواء مما يخلق ضغطًا يؤدي إلى نفاذ السائل إلى داخل الظرف " في حال لم يكن محكم الإغلاق" ثم يطبق ضغط سلبي مقداره 150 ملم زئبيقي لمدة 15 دقيقة ثم يسحب الظرف ويغسل بالماء، و نراقب فيما إذا كانت الأقراص قد تلونت بالأزرق أم لا، فإذا تلونت يدل ذلك على أن الظرف غير محكم الإغلاق أما إذا لم تتلون فهذا يعني أن الختم محكم الإغلاق.

الفحوص التي تجرى على الأقراص الملبسة:

كل الفحوص التي تجرى على المضغوطات العادية تجرى على الأقراص الملبسة إضافة لفحوص أخرى خاصة.

الأقراص الملبسة تعريفاً: هي أقراص أو مضغوطات عادية تم تلبيسها بطبقة أوبعدة طبقات من مزيج من مواد مختلفة "سكرية، طبيعية، صنعية".

إذا كان التلبيس رقيقاً فيكون القرص ملبسًا بالفيلم أما التلبيس السكري فهو غالبًا ما يشكل طبقة سميكة على سطح القرص.

الهدف من التلبيس:

1) إخفاء الطعم أوالرائحة غير المرغوبين لبعض المواد الدوائية.
2) حماية المضغوطات من التّعرض للعوامل الخارجية "ضوء, رطوبة، أكسجين"
3) حماية المواد الدوائية التي تتخرب في الوسط المعدي، وحماية المعدة من المواد الدوائية المخرشة لها.
4) إطلاق مبرمج للمادة الفعالة من الشكل الصيدلاني.

الصفات المرغوبة في الأقراص الملبسة:

- ذات سطح لمّاع "مواد شمعية "
- ملوّنة بشكل متجانس
- ذات حواف ملساء "بشكل بيضاوي غالباً"
- غير متشقّقة
- ذات أبعاد متجانسة

☑ ملاحظة: من أهم الأمور الواجب مراعاتها أثناء التلبيس أن تكون طبقة التلبيس بثخانة واحدة متجانسة وأن تشمل كامل المضغوطة.

أهم هذه الاختبارات:

1/ اختبار الصفات الظاهرية

ملاحظة الشكل واللون وتجانس الأبعاد وطبيعة السطح وتجانس اللون وألا يكون مبرقعاً.

لاختبار سماكة التلبيس وتجانس الثخانة على كامل القرص، نقوم بإجراء مقطع في المضغوطة الملبسة وتقاس سماكة التلبيس باستخدام مسطرة بيكوليس حيث تقاس السماكة على كل الحواف ولعدد معين من الأقراص.

☑ يفضل أن نجري الفحوص سابقة الذكر "التفتت والهشاشية ، .. " على الأقراص بعد تلبيسها، للتأكد من أن التلبيس لم يؤثر سلبًا على مواصفات الجودة للقرص، أوفي حال

وجود عيب في مواصفات المضغوطة للتمييز فيما إذا كان هذا العيب عائد للقرص نفسه أولمادة التلبيس.

الكبسولات

الكبسولات تعريفاً: هي أشكال صيدلانية شائعة الاستخدام نظرًا لبساطة تصنيعها واستخداماتها المختلفة.

تتجلى ميزات هذا الشكل الصيدلاني في الحالات التالية :

1/ إذا كانت الجرعة من المادة الفعالة صغيرة جدًا، ففي حال أردنا تحضير مضغوطة من هذه المادة فسيلزمنا استخدام كمية كبيرة من السواغات "كمية كبيرة من العامل الممدد لأن وزن المضغوطة يجب ألا يقل عن حد معين" لكن في حالة الكبسولات يمكن وضع هذه المادة بغض النظر عن كميتها ضمن المحفظة مباشرة دون أية سواغات إضافية.

2/ في حالة المواد الدوائية غير القابلة للانضغاط، حيث يتعذر تحضيرها بشكل مضغوطة فنلجأ إلى هذا الشكل الصيدلاني.

أنواع الكبسولات:

a) الكبسولات اللينة: تكون غالبًا خاصة بالمواد الفعالة السائلة، مثالها كبسولة زيت السمك.
b) الكبسولات القاسية: خاصة بالمواد الفعالة الصلبة، مثالها كبسولات الصادات الحيوية.
☑ ملاحظة: تحتوي الكبسولة على الجيلاتين، مادة ملونة، مادة حافظة.

لماذا نلجأ إلى تلوين الكبسولات ؟

1. لحماية المواد الدوائية الحساسة على الضوء.
2. لتسهيل تمييز الكبسولات الحاوية على مواد فعالة مختلفة، أو الحاوية على نفس المادة الفعالة ولكن بعيارات مختلفة.

الفحوص الفيزيائية التي تجرى على المحافظ:

نجري هذه الفحوص على المحافظ الفارغة، أما المسحوق فتجرى عليه الفحوص سابقة الذكر ذاتها.

1) الوصف الظاهري

الكبسولة غالبًا مكونة من جزأين "الراس والجسم" وغالباً بلونيين مختلفين.

⇦ نأخذ 10 كبسولات فارغة، تفحص من حيث تجانس الوزن، ونحسب أبعادها " الطول، القطر، الثخانة ".

⇦ يجب أن تكون الكبسولات عديمة الرائحة، فكونها مصنعة من مادة جيلاتينية فهي تعد وسطًا ملائمًا لنمو الجراثيم، لذا يجب ألا تكون متزنخة، فعملية التزنخ تدل على وجود الجراثيم.

2) فحص انثقاب الكبسولة.

عند وضع المحفظة في وسط حمضي، تلاحظ أنها تنتبج وفي مرحلة معينة يمكن أن تنثقب وتخرج منها المادة الدوائية، وهذا الموضوع مهم للتأكد فيما إذا كانت الكبسولة ستحرّر المادة الدوائية ضمن العضوية.

3) الفقد بالتجفيف أو بالترميد.

توزن الكبسولة قبل التجفيف وبعده، يحسب الفرق بين الوزنين، يعبر هذا الفرق عن كمية الماء في الكبسولة.

4) اختبار إحكام الإغلاق.

التحاميل

التحاميل تعريفاً: أشكال صيدلانية نصف صلبة بأشكال مختلفة، مخصصة للانصهار أوالتليّن أوالذوبان ضمن فوهات الجسم المختلفة، حيث تعطى عن طريق الشرج أوالمهبل وقد تحوي مادة فعالة واحدة أوأكثر، موزعة على جرعات إفرادية وهي ذات شكل مخروطي أوبيضوي.

الطول: (1-3) سم غالباً.

الوزن: (1-2) غ للرضع والأطفال، (1- 3) غ للكبار، أما البيوض المهبلية فيصل وزنها حتى 5 غ.

أهم الاختبارات الفيزيائية والتكنولوجية التي تجرى على التحاميل:

1/ الاختبارات البصرية او الظاهرية.

تراقب أبعاد التحاميل، تجانس اللون، عدم وجود رائحة غير مرغوب بها، عدم وجود تزنخ لاحتوائها على مواد دسمة تعد وسطًا ملائمًا لنمو الجراثيم، عدم وجود حواف حادة.

يراقب أيضاً السطح الخارجي للتأكد من عدم احتوائه على أية نتوءات وللتأكد من عدم وجود فقاعات هوائية.

كيف يؤثر وجود الفقاعة الهوائية على جودة التحميلة ؟

- ✓ أولاً: الفقاعة الهوائية تحوي أوكسجين وبالتالي من الممكن أن تتأكسد المادة الفعالة وتتخرب.
- ✓ وجود الفقاعة يحل محل جزء من مكان مخصص للمادة الفعالة، وهذا يؤدي إلى نقص في كمية المادة الفعالة وبالتالي التأثير سلباً على فعالية التحميلة" أي خلل في الجرعة"

تراقب أيضا عملية التعبئة فيما إذا كانت جيدة أم لا، كما تراقب العبوة الكرتونية الخارجية، فأحيانا يشاهد عليها بقع زيتية دليل حدوث تسرب للمادة الدوائية، فترفض العبوة في هذه الحالة.

2/ الاختبارات المجهرية.

يتم صهر التحميلة وتمدّ على صفيحة زجاجية "تليين التحميلة، أي صهر غير تام وإنما إذابة بسيطة فقط"، هذه العملية يجب ألا تؤدي إلى عملية بلورة عكسية أي يجب ألا تتشكل بلورات لا في الحالة الصلبة ولا في الحالة السائلة.

3/ اختبار توزع المادة الدوائية ضمن المزيج.

يعد هذا الإختبار هو الإختبار الأهم؛ كون المادة الدوائية تصهر وتوضع ضمن القوالب ثم تبرد و تعبأ مما يؤدي أحيانا إلى تركز المادة الفعالة في جزء معين من التحميلة دون الأجزاء الأخرى، وذلك بفعل قانون الجاذبية الأرضية ريثما تبرد أو تتصلب التحميلة مما يؤدي بالنتيجة إلى تخريش غشاء المستقيم أوالمهبل نتيجة وجود تراكيز عالية من المادة الفعالة في جزء معين من التحميلة.

تقطع التحميلة إلى ثلاثة أجزاء وتعاير المادة الفعالة في كل ثلث منها، لذلك من الخطأ أن نأخذ كامل التحميلة ونصهرها ونعايرها لأنّ ذلك لا يعبر عن توزع المادة الفعالة بشكل متجانس.

نأخذ ثلاثة مقاطع عرضية بنفس الوزن وتجرى عملية معايرة للمادة الفعالة في هذه الأقسام الثلاثة، و نحكم بالنتيجة فيما إذا كانت المادة الفعالة موزعة بشكل متجانس في التحميلة أم لا.

4/ اختبار القساوة.

نأخذ تحميلة ونطبق عليها ثقل معين، يتم ذلك باستخدام المكبس حيث تطبق أوزان مختلفة، و بالتالي يتغير شكل التحميلة أوأنها تنكسر، حالياً هناك أجهزة حديثة وأكثر تطورًا لاختبار قساوة التحاميل، هذا الأمر يتعلق بطبيعة السواغات التي تعطي التحاميل صلابة معينة

5/ اختبار نقطة الانصهار.

يعبر هذا الاختبار عن قدرة التحميلة على الانصهار في درجة حرارة الجسم خلال فترة زمنية محددة.

نحدد الزمن اللازم لبداية انصهار التحميلة والزمن اللازم لانصهار كامل التحميلة.

تنصهر التحميلة على ثلاث مراحل:

I. التليّن: يبدأ تلين التحميلة عند درجات حرارة ما بين (33 – 36) م
II. تنصهر التحميلة عند درجات الحرارة ما بين (36 – 37) م لكن المصهور غير رائق.
III. تتحول التحميلة إلى مصهور رائق وذلك بعد مضي 20 دقيقة على وجودها في الجسم.

كيف يتم التأكد من ذلك مخبريا ؟

باستخدام زجاجة ساعة، حيث توضع عليها التحميلة، ثم نضعها في حمام مائي، ونرفع درجة الحرارة رويدًا رويداً، فنحدد بذلك الدرجة التي تتلين عندها التحميلة، ثم درجة الانصهار ثم الوقت اللازم لتتحول إلى الشكل الرائق، أويمكن إجراء الإختبار بطريقة الأنبوب الشعري، حيث يوضع في حمام مائي ونراقب الزمن.

6/ اختبار التفتت أوالانحلال التام للتحميلة.

دستورياً يجب أن تتفتت أوتذوب تمامًا خلال 30 دقيقة و تتحول إلى مصهور رائق بحرارة 37 م، أي أن تكون قد وصلت إلى موقع التأثير خلال هذا الزمن.

المستحضرات نصف الصلبة المطبقة موضعياً

تشمل المستحضرات نصف الصلبة المطبقة موضعيًا: الكريمات، المراهم، الهلامات، المعاجين.

المرهم تعريفاً: هو شكل صيدلاني معدّ للالتصاق على الجلد أوالغشاء المخاطي، قاعدته دهنية كارهة للماء تتبعثر فيها المادة الدوائية.

أساسه كاره للماء كالفازلين أواللانولين وأحياناً يحوي بعض المواد المحبة للماء.

المرهم الدستوري: مرهم البيكلوميتازون.

الكريم تعريفاً: مستحضر لزج يتكون عادة من مستحلب ز/م أو م/ز، يحوي المادة الدوائية مذابة أومبعثرة، تكون مسحوقة بشكل ناعم جدًا بحيث تخترق الجلد.

يطبق موضعيًا على الجلد والأغشية المخاطية، ويستخدم للحماية أوللمعالجة.

الكريم الدستوري: **كريم كلوتريمازول.**

المعجون تعريفاً: هو أقسى الأشكال الصيدلانية نصف الصلبة، يستخدم لصفاته الماصة أو المطهرة، حيث يشكل طبقة على سطح الجلد، يمكن أن يحوي مواد كارهة للماء أومواد محبة للماء، مثلاً في حالة الحروق النازّة يفضل استخدام المعجون بدايةً.

المعجون الدستوري: **معجون أكسيد الزنك.**

الهلامة "الجيل" تعريفاً: شكل صيدلاني شفاف ينتج عن إذابة أو بعثرة مادة في قاعدة مناسبة محبة للماء تعطي قواماً هلامياً من خلال إضافة العوامل المهلّمة.

تستخدم الهلامة خارجيًا أو داخليًا، وهي مناسبة للمواد الذوابة في الماء.

الاختبارات العامة التي تجرى على الأشكال الموضعية نصف الصلبة:

1. اختبار تسرب الأنابيب المملوءة.

توجد المادة الدوائية ضمن أنبوب يدعى Tube مغلق.

وجود خلل في إغلاق هذا الأنبوب يؤدي إلى تسرب المادة الدوائية.

توضع الأنابيب في وعاء يحوي أزرق الميتيلين ويطبق عليها خلاء عكسي ونلاحظ فيما إذا كان هناك تسرب ما، يجرى هذا الاختبار على الأنابيب الفارغة و المملوءة.

☑ ملاحظة: الخلاء المطبق هنا هو عكس الخلاء المطبق في اختبار إحكام ختم الـ Blister

كيف تتم تعبئة الأشكال نصف الصلبة الموضعية ؟

تتم تعبئة الأنبوب من الجزء السفلي "الخلفي" وليس من جهة الفوهة، ثم تثنى الأنابيب وتختم وتوسم.

2. اختبار تجانس الوزن.

يطبق على الأنابيب الفارغة والمملوءة، يؤخذ عدد معين من الأنابيب ونحسب المتوسط والانحراف المعياري.

3. مراقبة الصفات الظاهرية للشكل نصف الصلب أثناء خروجه من الأنبوب.

يراقب خروج مادة المرهم أوالكريم أوالهلامة أوالمعجون خلال عملية فتح العبوة وتسجل أي ملاحظة غريبة أثناء الاختبار "نوظف كامل الحواس لملاحظة كل الصفات الظاهرية ".

- ⇦ سماع صوت فقاعة هوائية أثناء خروج المادة الدوائية من الأنبوب يدل على وجود خطأ في التعبئة، حيث يفترض أن يكون الأنبوب مفرغاً من الهواء قبل ملئه بالمادة الدوائية، وجود هذه الفقاعة الهوائية يعني وجود أكسجين وبالتالي أكسدة المادة الفعالة، أي تخرب المادة الفعالة.
- ⇦ وجود رائحة غريبة، غالباً وجود مثل هذه الرائحة يشير إلى حدوث تخرب في المادة الدوائية سببه تزنخ المواد الدسمة التي تدخل بشكل أساسي في تركيب مثل هذه المستحضرات الدوائية.
- ⇦ انفصال الأطوار، كأن يفقد الكريم شكله فنلاحظ خروج قليل من الماء ُثم الزيت، ويحدث هذا التخرب غالبًا مع الكريمات وسببه الحرارة عادة.
- ⇦ اختفاء رائحة مميزة، كاختفاء رائحة المميزة لبسلم الآلام مثلاً.
- ⇦ تغير في اللون، كأن يكون لون المستحضر أبيض ولكن نلاحظ تلونه باللون الأصفر أوالأخضر.

☑ **ملاحظة**: ظهور اللون الأصفر يدل غالبًا على حدوث تزنّخ للمواد الدسمة.
ظهور اللون الأخضر يدل غالبًا على حدوث تعفن .

- ⇦ يطبق الشكل نصف الصلب على الجلد للتأكد من قوامه، حيث أنه قد تحدث إعادة بلورة، ويمكن ملاحظة وجود بلورات من خلال التخريش الذي تحدثه عند تطبيقها على سطح الجلد.
- ⇦ نلاحظ أيضا فيما إذا كان ملمس المستحضر دبق أوقابل للامتطاط أومتقشد .

☑ **ملاحظة**: التقشد غالبًا دليل على حدوث انفصال في الأطوار.

4. معايرة المحتوى المائي للأشكال نصف الصلبة ذات القواعد اللامائية.

يطبق هذا الاختبار على المراهم فقط ويمكن أن يطبق على المعاجين الكارهة للماء.

يعاير المحتوى المائي في المرهم بإحدى الطرق التالية:

- ✓ التقطير بالجرف ببخار الماء.
- ✓ طريقة كارل فيشر "طرقة كيميائية"
- ✓ التجفيف.

https://manara.edu.sy/

5. دراسة مجهرية لتحديد حجم وأبعاد الجسيمات الدوائية في الشكل نصف الصلب.

يتوجب علينا سحق المادة الدوائية حتى الوصول إلى حجم للجزيئات مطابق للمواصفات الدستورية، كلما كان حجم الجزيئات أصغر، كلما كانت الاختراقية أفضل وكلما كان حجم الجزيئات أكبر أدّى ذلك إلى صعوبة في الاختراق وتخريش لسطح الجلد، والحالة الأخطر هي حالة المستحضرات العينية التي يمكن أن تؤدي إلى تخريش وحتى جرح قرنية العين.

نأخذ 3 عينات من مناطق مختلفة من الشكل نصف الصلب (من بداية الأنبوب ثم نفرغ ونأخذ من المنتصف ثم نفرغ ونأخذ من آخره)

الهدف: الحصول على عينة ممثلة فعلاً للمادة الدوائية الموجودة ضمن الأنبوب.

كيف يتم الفحص؟

تمد العينة المأخوذة على صفيحة زجاجية وتفحص تحت عدسة مكبرة "قوة التكبير 100"، يحدد حجم الجزيئات من خلال مسطرة داخلية يكون المجهر مزوّدًا بها.

في الأشكال الصيدلانية نصف الصلبة يجب ألا يتجاوز حجم الجزيئات أي أبعادها 60 ميكرومتر، وذلك بسبب تأثير هذه الأبعاد على الامتصاص.

الأشكال العينية يجب أن يكون فيها حجم الجسيمات أصغر ما يمكن وهذا الاختبار يخص المادة الفعالة فقط وليس الشكل الصيدلاني.

مجهرياً يمكننا أيضا أن نفحص تجانس الشكل الصيدلاني نصف الصلب وخاصة الكريمات، حيث يمكن معرفة فيما إذا كان هنالك تجمع للقطرات فهذا يكون بداية انفصال أطوار "أي بدء تخرب ".

6. اختبار الاتسّاق أوالليونة.

هذا المفهوم هو مماثل لمفهوم اللزوجة بالنسبة للسوائل.

يجب أن تتمتع هذه المستحضرات نصف الصلبة بليونة معينة.

نأخذ وعاء ونقوم بتعبئة الشكل الصيدلاني ضمن هذا الوعاء حتى نهايته و نتأكد من خلوه من الفقاعات الهوائية، ويترك مدة كافية حتى يتوازن بدرجة حرارة 20 م، نرجّه قليلا لضمان خروج الفقاعات الهوائية، ثم نسقط فيه كرة زجاجية أومعدنية صغيرة ونحسب المسافة التي قطعتها الكرة بعد 5 ثواني، فعند سقوط هذه الكرة فإنها ستواجه ممانعة من قبل الشكل الدوائي ناتجة عن ليونة هذا الشكل.

تعاد هذه التجربة 3 مرات و يحسب المتوسط، المسافة التي قطعتها الكرة بعد 5 ثواني تعبّر عن الاتساق أواللّيونة للمستحضر.

☑ ملاحظة: يمكن استخدام قضيب زجاجي لإجراء هذا الاختبار بدلا عن الكرة.

☑ أثناء سقوط هذه الكرة فإنها ستخضع لقوتين، الأولى هي الجاذبية الأرضية الي تدفعها باتجاه الأسفل، الثانية هي ممانعة ليونة المستحضر.

7. اختبار التوزع او الامتداد.

تقاس هذه الخاصية بواسطة صفيحة زجاجية لها مجموعة دوائر ذات مركز واحد، تعبر كل من هذه الدوائر عن مدى انتشار محدد، توضع كمية من الشكل الصيدلاني نصف الصلب والموزونة بدقة في مركز الصفيحة الزجاجية ثم توضع عليها صفيحة زجاجية أخرى ذات وزن معروف، ثم نضيف أوزان محددة، تزاد هذه الأوزان على دفعات لقياس ما يسمى خاصية الدّهن.

مثلاً، إذا استخدمنا الوزن 5 كغ، فهذا يعني أن المستحضر يجب أن يمتد ليغطي الدائرة الثانية فقط، فإذا كان امتداد المستحضر أكبر من ذلك فهذا يعني أن المستحضر يتمتع بليونة أكثر من المطلوب، أما إذا لم يتمكن المستحضر من تغطية الدائرة الثانية فهذا يعني أن المستحضر يمتع بقساوة أكثر من اللازم.

☑ نعبّر عن مدى انتشار "امتداد" المستحضر نصف الصلب بواحدة غ /مم2

8. اختبار التليّن أو السيلان.

توضع كمية معينة من المستحضر نصف الصلب في وعاء زجاجي و تسخن على حمام مائي و تلاحظ درجة الحرارة التي يبدأ عندها المستحضر بالتلين ثم السيلان.

9. اختبار الأجسام الغريبة.

تأتي الأجسام الغريبة من عملية التصنيع فقد تكون جزءا من المراشح "حالة المراشح السليلوزية".

أوقد توزن مواد منزوعة من العبوة الحاوية نفسها "نثرات من الأنبوب المعدني أو البلاستيكي".

<u>خطورة وجود جسم غريب ضمن المستحضر الدوائي:</u>

- يمكن ان يؤدي إلى تخرب المادة الدوائية "وجود قطعة من الحديد".

- يمكن أن يحدث تحّسسًا لدى بعض المرضى "بقية من طلاء مثلاً".

وجود جسم غريب ضمن المستحضر نصف الصلب هو أمر مرفوض من الناحية الطبية والكيميائية والتكنولوجية.

نأخذ الشكل الصيدلاني نصف الصلب ويفرغ كاملاً في علبة بتري شفافة وفارغة، تغلق العبوة وتوضع في فرن درجة حرارته (80- 85) م، فينصهر المستحضر كاملاً ويشكل طبقة متجانسة السماكة.

تترك هذه العلبة حتى تبرد وتتصلب ثم نقوم بفحصها مجهريا بتكبير قوة 6 من الجهتين.

- ☑ ملاحظة: أهمية إجراء الفحص من الجهتين يعود إلى انه بعد إجراء عملية الصهر يمكن لبعض الأجسام الغريبة أن تكون اخف من المستحضر "سليلوز" فتطفو على سطح المستحضر ويمكن لأخرى أن تكون أثقل من المستحضر فتترسب في الأسفل "حديد".
- ☑ نرفض وجود أي جسم غريب يمكن ملاحظته بهذه القوة التكبيرية المستخدمة ولكن إذا كانت ابعاد الجسم الغريب مجهرية فيمكن القبول بها.

المستحضرات الفموية السائلة

الشرابات تعريفًا: تتميز باحتوائها على السكر وبأن قوامها صافٍ.

الأكاسير تعريفًا: تتميز باحتوائها على كمية كبيرة من السكر والكحول.

المعلقات الفموية: كالصّادات الحيوي، تحضر بشكل مسحوق جاف ويضاف لها الماء عندد الاستعمال مع الرجّ جيدًا لتحقيق توزع متجانس للمادة الدوائية.

المستحلبات الفموية: مثلا مستحلب البارافين السائل "مسهل ".

- ☑ ملاحظة: مثال على مستحضر دوائي مسوق تجاريًا بشكل مستحلب فموي هو Ben-U-Ron® تركيبه العلمي هو الباراسيتامول.

بالنسبة لأي مركب يتالف من طورين، يمكن معرفة نمط هذا المستحضر من خلال الطرق التالية:

1/ الموصولية الكهربائية.

تعد هذه الطريقة هي أسهل الطرق.

إذا كان نمط المتسحلب م/ز، تكون الموصولية الكهربائية للمستحضر ضعيفة جدًا وتقدر بـ 1 ميكرو سيمنز/سم.

إذا كان نمط المستحلب ز/ م، تكون الموصولية الكهربائية للمستحضر أكبر وتقدر بـ 50 ميكروسيمنز/سم.

هذا الفرق في الموصولية الكهربائية بين النمطين هو الذي يمكننا من تحديد نمط المستحلب.

2/ الطريقة اللونية.

توجد ملونات منحلة بالماء وأخرى منحلة بالدسم.

من الملونات المنحلة بالماء: أزرق المتيلين، يمكن تحديد نمط المستحلب من خلال إضافة هذا الملون إلى المستحضر، فإذا تلون كامل المستحضر هذا يعني أن الطور الخارجي مائي أي أن نمط المستحضر هو ز/م.

من الملونات المنحلة في الدسم: أحمر السودان، يمكن تحديد نمط المستحلب من خلال إضافة هذا الملون إلى المستحضر فإذا تلون كامل المستحضر باللون الأحمر، فهذا يعني ان الطور الخارجي زيتي، وبالتالي نمط المستحلب هو م/ز.

3/ طريقة التمديد.

يضاف حجم من الماء إلى المستحضر ونحرك جيدًا، فإذا حصلنا على مستحضر متجانس فهذا يعني أن المستحلب نمط ز/م، أما إذا حصل انفصال في الأطوار فهذا يعني أن الطور الخارجي زيتي وأن نمط المستحلب م/ز.

4/ طريقة الغسل.

المستحضرات نمط ز/م تكون سهلة الغسل بالماء على عكس المستحضرات نمط م/ز.

5/ طريقة الحلقة.

ورقة ترشيح يوضع عليها قطرة من المستحضر.

إذا كان النمط ز/م، نلاحظ حلقة مائية حول موضع القطرة وتجف بسرعة.

إذا كان النمط م/ ز، تتشكل بقعة كبيرة على الورقة، ولاتجف لأنها دسمة.

هذه الاختبارات سابقة الذكر خاصة بالمستحلبات الفموية وكريمات ز/م و م/ز.

الشرابات

تحوي الشرابات سكر، عديدات الكحول والماء ،كل منها بنسبة معينة.

الهدف من إضافة عديدات الكحول إلى الشراب:

- ❖ منع تبلور السكر.
- ❖ زيادة انحلالية المادة الفعالة.
- ❖ مادة حافظة تمنع تخريب الشكل الصيدلاني.

تراقب نسبة السكر في الشراب اعتمادًا على كل من:

التدوير الضوئي النوعي، نسبة الانكسار، الكثافة، اللزوجة، الحموضة، صفاء اللون، تشكل بلورات من السكر، أو بدراسة الخواص المرجعة للسكر حيث يرجع كاشف فهلنغ.

البخاخات الفموية "الضّبوبات، الرذاذ الفموي" Aerosols

هو شكل صيدلاني يحوي مادة دوائية أو أكثر بشكل مضغوط، يصدر أثناء تشغيله تبعثرًا دقيقا لمستعلق في سائل أو صلب في غاز" حيث الغاز قابل للانضغاط"، يكون هذا التبعثر على شكل رذاذ رطب أو جاف أو على شكل رغوة Foam.

تصل الجسيمات المحمولة إلى أبعاد صغيرة حتى 1 ميكرومتر، الحوامل الغازية هي عادة غازات هيدروكربونية مفلورة قابلة للرصّ، وعند تحرير المادة الدوائية تتعادل مع الضغط الخارجي وتصبح شكلا صيدلانيًا عاديًا.

أهم الفحوص المجراة على Aerosols:

1) اختبار مضبوطية الجرعة.

ينقل محتوى الجرعة الواحدة إلى مذيب مناسب، ليكن الماء مثلا أومذيب عضوي وذلك حسب انحلالية المادة الفعالة وتعاير المادة الفعالة فيه بعد تكرار العملية ثلاث مرات.

2) اختبار الحاوية بعد التعبئة.

الهدف منه معرفة فيما إذا كان الشكل متناسق أم أنه أخذ أشكال اخرى نتيجة الضغط.

حيث يدرس شكل العبوة بعد التعبئة وتدرس مقاومتها للحرارة والبرودة والضغط" عند الحرارة تتمدد الغازات، لذا يمكن أن تنفجر العبوة".

نخضع العبوة لضغط شديد لمعرفة مدى مقاومتها للضغط، ونتأكد من عدم وجود تسرب أو انتفاخ في العبوة.

3) اختبار وظيفة الصمّام.

بشكل يدوي بسيط، بحيث نجري عليه فقط عملية ضغط بسيطة.

4) اختبار معدل التفريغ.

الهدف منه معرفة إذا ما كنا في كل بخة نفرّغ المقدار نفسه من المادة الدوائية.

توزن العبوة، ونبخّ بخّة ثم نزن العبوة ثانية، وتكرر هذه العملية عدة مرات، نلاحظ إن كانت هذه الفروقات في الوزن متجانسة أم تختلف كثيرًا بين بخّة و أخرى.

5) اختبار مدى انتشار المادة الدوائية عند خروجها من البخاخ.

نبخّ بخّة وتعرض بنفس اللحظة لأشعة تلتقط لها صورة معينة وبالتالي تمكننا من دراسة مدى الانتشار للمادة الدوائية.

النقط العينية

هي مستحضرات سائلة عقيمة، تحوي مواد حافظة، وتكون فيها المادة الفعالة إما مذابة أومستحلبة أومبعثرة وهي معدة للتطبيق داخل العين.

أهم الشروط الواجب تحقيقها ضمن هذا الشكل الصيدلاني:

- ❖ العقامة.
- ❖ معادلة التوتر.
- ❖ معادلة درجة حموضة العين الفيزيولوجية "تقريبا 7"، فإذا كانت الخواص حمضية مثلاً، هذا يعطي حس حارق للعين عند التطبيق.

حديثاً، يتم اعتماد نظام الجرعة الوحيدة في أي شكل صيدلاني عيني، أي يوزع محتوى العبوة الأصلية على عدد من العبوات الإفرادية وكل من هذه العبوات تمثل جرعة وحيدة.

- ❖ الميزات التي يحققها مثل هذا الشكل المطّور:
  - ⇦ مضبوطية الجرعة.
  - ⇦ العقامة المطلقة "تجنب الفتح والإغلاق المتكرر للقطرة العينية"
  - ⇦ تقليل كمية المواد الحافظة المستخدمة.

https://manara.edu.sy/

أهم الاختبارات المجراة على القطورات العينية:

1] **اختبار معادلة التوتر**. يجرى هذا الاختبار بالمقارنة عادة مع الماء المقطر عن طريق تحديد انخفاض درجة التجمد. وجود أملاح في الماء يعني درجة تجمد أخفض من درجة التجمد للماء.

بكل الأحوال يجب ألا تنخفض نقطة التجمد أكثر من (0. -0.6) عن الماء العادي، وإلا اعتبر المحلول عالي التوتر ولا تتحمله العين.

خطورة المحلول عالي التوتر : أنه سيسحب الماء من العين وبالتالي تدمع العين، وبالتالي هذا الدمع سيمدد المادة الدوائية وبالتالي ستخرج هذه المادة ولن يستفيد منها الجسم.

2] **اختبار درجة الحموضة**. يجب أن تكون درجة الحموضة ضمن المجال (7.3 - 9.7) أي لا تقبل الحموضة ولكن القلوية الخفيفة مقبولة.

3] **اختبار الشوائب أوالأجسام الغريبة**. يجب ألا يحوي المحضر العيني أي شوائب أو أجسام غريبة حتى لو كانت بأبعاد مجهرية دقيقة لأنها تخرش القرنية وقد تتسبب بجرح القرنية أيضا.

المنتجات الحقنية

أشكال صيدلانية واسعة الانتشار، معدّة للإعطاء حقنًا وريديًا، عضليًا، تحت الجلد أوتحت الأدمة، أوفي مواقع التأثير مباشرة " مثال: الهيالورونيك أسيد يعطى مباشرة في المفصل، الأدرينالين يعطى مباشرة في القلب أحيانا".

طريق تحت الأدمة: يطبق غالبا لاختبار فيما إذا كان المريض يتحسس على مادة دوائية ما، أي لإجراء اختبارات التحسس كما تعطى اللقاحات أيضا بهذا الطريق غالباً.

طريق تحت الجلد: يؤمن هذا الطريق امتصاص مديد للمادة الدوائية بسبب وجود النسيج الشحمي، مثال الأنسولين يعطى بهذا الطريق.

الطريق العضلي: هو الأكثر انتشارا وفي الحالات الشديدة غير الإسعافية.

الطريق الوريدي: في الحالات الإسعافية أو التسريب الوريدي لبعض الأغذية مثل السيروما ت.

قوام المستحضرات الحقنية إما أن يكون مائي أو زيتي وخاصة الهرمونات مثل البروجسترون أو التستوستيرون، علمًا أن الحقن الزيتية لا تعطى وريديا لأنها تشكل صمامة زيتية قد تشكل بداية لخثرة يمكن أن تسد أحد الشرايين القلبية.

يمكن في بعض الأحيان أن يملك المستحضر الحقني قوامًا رغويًا مثل سوربيتول الحديد.

يتبع للأشكال الحقنية ما يسمى بالجفادات "الفلاكونات" كالصادات الحيوية، وأحيانا أيضا يمكن أن يتبع لها الزرعات الحقنية تحت الجلد.

أهم الاختبارات الفيزيائية أو التكنولوجية التي تجرى على المستحضرا ت الحقنية:

1/ الخلو من الشوائب .

قد تنشأ الشوائب من الغبار خلال عملية التصنيع أو المواد الآتية من عبوات التعبئة كالمواد المطاطية في الفلاكونات أو شظايا زجاج أو شوائب من المراشح.

هذه الشوائب يمكن أن تسبب تفاعلات تحسسية أو أن تشكل نواة لتشكيل صمامة قد تسد الشرايين وبالتالي تؤدي إلى نشوء جلطات قد تكون مميتة في بعض الأحيان.

تفحص هذه المستحضرات بعد وضعها أمام ضوء أوتحت المجهر وعلى خلفية بيضاء أوبإمرارها على جهاز يكشف الشوائب اعتمادًا على ظاهرة الانكسار أوالانعكاس الضوئي.

2/ اختبار تشقق الأمبولات أو الفيالات "اختبار التسرب"

يوضع الفيال أوالأمبول في وعاء يحوي أزرق الميتيلين و يطبق ضغط "خلاء"، يسمح بدخول أزرق الميتيلين، تلون الفيال أوالأمبول من الداخل باللون الأزرق يعني وجود تسرب أوتشقق في هذه العبوات.

3/ اختبار تجانس حجم محتوى الأمبولات الزجاجية السائلة .

يسمح عادة أن يكون الحجم أكثر من الحجم المطلوب "أي وجود زيادة بسيطة"، لأنه اثناء كسر الأمبولة أوسحب المادة الدوائية من الفيال فإن جزء من هذه المادة يمكن أن يبقى ضمن هذه العبوة، أي هناك غالبا جزء يهدر من هذه المادة الدوائية.

بعض دساتير الأدوية تذكر أن يتم إفراغ محتوى 10 أمبولات سائلة في وعاء مدرج ونلاحظ الحجم الذي تشغله بشكل وسطي.

بالنتيجة هناك سماحية في حال الزيادة أما النقصان فهو مرفوض.

4/ اختبار تجانس الوزن.

يجرى هذا الاختبار على الفيالات التي تحوي المادة الدوائية بشكل بودرة.

توزن 10 فلاكونات وهي مملوءة بالمادة الفعالة، ثم يفرغ كامل المحتوى، نغسل الفلاكونات ونجففها، توزن هذه العبوات ثانية، ونلاحظ الفرق في الوزن.

الهدف معرفة فيما إذا كانت المشكلة بتجانس الوزن عائدة لمسحوق المادة الدوائية أوللفيالات بحد ذاتها.

5/ اختبار قوام المحاليل الزيتية و المستعلقات.

تعطى المحاليل الزيتية عادة ببطء شديد على مدى (3 – 5) دقائق، تقاوم هذه المستحضرات الخروج من إبرة المحقنة نظرًا للزوجتها العالية، ولتراكم المواد الصلبة مما يؤدي إلى انسداد المحقنة "مشكلة تصنيعية".

يجرى اختبار مدى مقاومة خروج السائل والزمن الذي يستغرقه لذلك عن طريق أخذ عينة من المستحضر ووضعه في محقنة والضغط عليه ضغطًا متوازنًا، حيث يحدد زمن خروج المادة الدوائية من المحقنة بـ 45 ثانية للمحاليل الزيتية وحتى 180 ثانية للمستعلقات.

" كل 1 مل يلزم لخروجه 45 ثانية "

المخبر الكيميائي

أهم الاختبارات التي تجرى في هذا المخبر :

1. اختبارات الذاتية " تحديد هوية المادة "
2. المقايسة الكمية " المعايرة الكمية "
3. فحوص النقاوة و الخلوّ من الشوائب

يهتم المخبر الكيميائي بالمواد الأولية ، المنتجات الوسيطة ، المستحضرات النهائية و مواد التعبئة و التغليف ، إضافة لاختبار الثباتية أيضًا .

غالبا ما تعتمد الفحوص المجراة في هذا المخبر على دساتير الأدوية ، أي وفق الطرق المتعارف عليها دستوريًا مثل USP أو BP أو دستور الأدوية الأوروربي أو الألماني .

يوصّف دستور الأدوية المادة الدوائية كشكل " مثلًا المادة بشكل بلورات أو مسحوق ، البلورات هل هي إبرية أو أسطوانية " كما يحدد ذوبانية المادة الدوائية " هل تنحل بالماء أم بالكحول أم بالمحلات اللاقطبية "

كما يذكر الاسم العلمي ، الصيغة التفصيلية المرسومة ، الصيغة المجملة الكلية ، الوزن الجزيئي ، مواصفات المادة ، فحوص الذاتية ، طرق المعايرة المتبعة و يمكن أن يتم وضع بعض الأسماء التجارية الأكثر شيوعاً.

بعض الاختبارات الدستورية التي تجرى في المخبر الكيميائي :

1) اختبار الخاصيات الحسية

يقصد بها اللون ، الطعم ، الرائحة و الشكل و أحياناً حجم الجسيمات و اختبار الذوبانية ، كل هذه الأمور يعود اختبارها لحواس المحلل و هي تتطلب خبرةً واسعة و تدريبًا من قبل المحلّلين .

A. اختبار الشكل الخارجي .

فرضًا لدينا مادة بلورية ، يجب أن نعرف إن كانت بلوراتها كبيرة أم صغيرة أم مجهرية ، هذا من حيث الحجم ، أما لتقويم لون ماد صلبة يجرى الاختبار علىخلفية بيضاء و بضوء النهار حتى نحصل على اللون الحقيقي ، أما لتقويم صفاء محلول ، فيمكن بالاعتماد على خلفية سوداء و بوجود ضوء أبيض جانبي .

لتقويم رائحة مادة صلبة ، فيؤخذ عادة كمية بين (0.5 -2) غ من المادة على زجاجة ساعة ثم تتم تجزئتها للحصول على سطح كبير نسبياً ، و بعد 2 دقيقة يجري شمّ رائحتها من بعد محدد (4 -6) سم ، و يجب أن يكون مكان العمل خاليًا من الروائح الغريبة حتى لا تختلط الروائح .

لتقويم رائحة سائل ، يؤخذ عادة 20 مل منه و يوضع في زجاجة ساعة .

إذا كان زيتًا عطرياً تؤخذ منه قطرتان و توضع على ورقة ترشيح و يجري شمّ الرائحة .

لاختبار الطعم دستورياً فيجب أن يتم التذوق براس اللسان و لأقل كمية ممكنة و دون بلع المادة المفحوصة لملاحظة أي إحساس طعم قابض أو مر أو حلو أو مالح ويجب غسل الفم جيداً بعد التذوق .

B. فحص الذوبانية .

https://manara.edu.sy/

تعرّف الذوبانية على أنها أكبر كمية من المادة يذيبها مذيب محدد بدرجة حرارة محددة حيث الذوبانية تختلف باختلاف درجة الحرارة و عادة ترتفع بارتفاعها .

دستور الأدوية الألماني يعطي قيم محدّدة حول الذوبانية بدرجة حرارة 20 م .

لكل جزء من المادة المنحلّة	المحلّ
ذوّابة جدًّا	جزء من المحلّ
ذوّابة بسهولة	(1-10) جزء
ذوّابة	(10 -30) جزء
قليلة الذوبان	(30 -100) جزء
غير ذوّابة عملياً	أكثر من 1000 جزء

2) تعيين الذاتية " التّعرف على هوية المادة "

هذا يتعلق بطبيعة و تركيب المادة ، قد تكون المادة موجبة أو سالبة الشحنة ، حمضية أو قلوية ، عضوية أو لا عضوية .

بعض اختبارات التعرّف :

- ⇦ مادة تحوي فضة : ترسيب الفضة بمفاعلة المادة مع حمض كلور الماء ، فيتشكل راسب أبيض
- ⇦ لتمييز المواد التي تحوي روابط مضاعفة عن المواد المشبعة أي التي لا تحويرابطة مضاعفة ، فأشهر التفاعلات هي تفاعلات الضّم .

مثال : ماء البروم لونه برتقالي ، بإضافة مادة تحوي رابطة مضاعفة ، يزول اللون البرتقالي أما المركبات التي لا تحوي رابطة مضاعفة فلا تزيل هذا اللون .

كذلك الأمر بالنسبة لبرمنغنات البوتاسيوم ، المركبات الحاوية على روابط مضاعفة تزيل لون محلول البرمنغنات .

- ⇦ التعرّف على الهالوجينات بتفاعل بليشتاين باستخدام سلك نحاسي و تعريضه للهب فبحسب اللون نميز الهالوجينات عن بعضها البعض .

مثال : الكلور يحترق بلهب اخضر و البروم بلون احمر بنفسجي .

☑ ملاحظة : إن التعرف على المركب نفسه يمكن أن يتم باكثر من طريقة، وأحيانا ليس من المهم أن نحدد ما هو المركب و لكن يكفي ان نتعرف

https://manara.edu.sy/

على وظائفه ، فمثلا مادة تحوي سيانيد فهي تشكل مع ايونات الحديد في وسط حمضي لون أزرق يدعى أزرق بروسيا ، نستخدم هذا التفاعل للتأكد من خلوّ المادة الدوائية من السيانيد .

⇦ يمكن أيضا أن يتم التعرف على بعض المواد من خلال درجة الانصهار أو درجة الغليان أو باستخدام الطرق الطيفية الحديثة ، فأشهر الطرق الطيفية الحديثة المستخدمة للتعرف على هوية المادة هي NIR ، هي طريقة سريعة و متبعة في التعرف على هوية المادة " تستغرق 5 دقائق "

⇦ هناك ايضا طرق طيفية ، لونية ، كهربائية تساهم في التعرف على هوية المادة .

3) اختبارات النقاوة و الخلوّ من الشوائب .

الشوائب إما أن تكون عضوية " تأتي من مخلفات الاصطناع العضوي أو من المواد الأولية " لأن من المستحيل في تفاعلات الاصطناع العضوي أن نحصل على المادة الدوائية نقية 100 % .

أو أن تكون الشوائب لاعضوية أي معدنية مثل نثرات الحديد التي تأتي من الآلات أو شوائب زجاجية .

أو أن تكون مواد غريبة ، هنا نميز حالتين :

المواد الغريبة: إما ان تكون موضوعة بشكل مقصود بهدف الغشّ أو غير مقصودة نتيجة حدوث تلوث متصالب أثناء التصنيع أو عند تصنيع أدوية نباتية فقد تكون قد تعرضت للرشّ بالمبيدات أو أن تكون قريبة من الطرقات.

☑ ملاحظة : يمكن لبعض النباتات أن تمتص شوارد الرصاص أو الزئبق فتظهر على شكل شوائب ضمن المنتج .

أخيراً ، يمكن أن تكون الشوائب من نواتج تخرّب الدواء مع الزمن مثل تخرب الأسبرين إلى حمض الصفصاف الذي يعتبر شائبة .

تقسم فحوص النقاوة إلى قسمين :

I. اختبار نقاوة نوعي أو كيفي .

نتأكد من أن السيانيد موجود أو غير موجود فنجري تفاعله المميز " أزرق بروسيا " و هذا يعتبر اختبار نقاوة نوعي .

II. اختبار نقاوة حدّي أو كمّي .

https://manara.edu.sy/

مثلا وجد أن الرصاص موجود بمقدار معيّن ، حيث يسمح بوجوده بتركيز محدّد ، و بالتالي يهمنا في هذه الحالة ألا يتجاوز تركيز المادة ضمن المنتج الحدّ المسموح .

☑ ملاحظة : إذا كانت المادة تتخرب بالرطوبة ، فإن وجود الماء في المنتج يعد شائبة ، كوجود الماء ضمن المضغوطات الفوّارة .

☑ يكشف عن وجود الماء كيفياً باستخدام كبريتات النحاس اللامائية ، ظهور اللون الأزرق دليل وجود الماء .

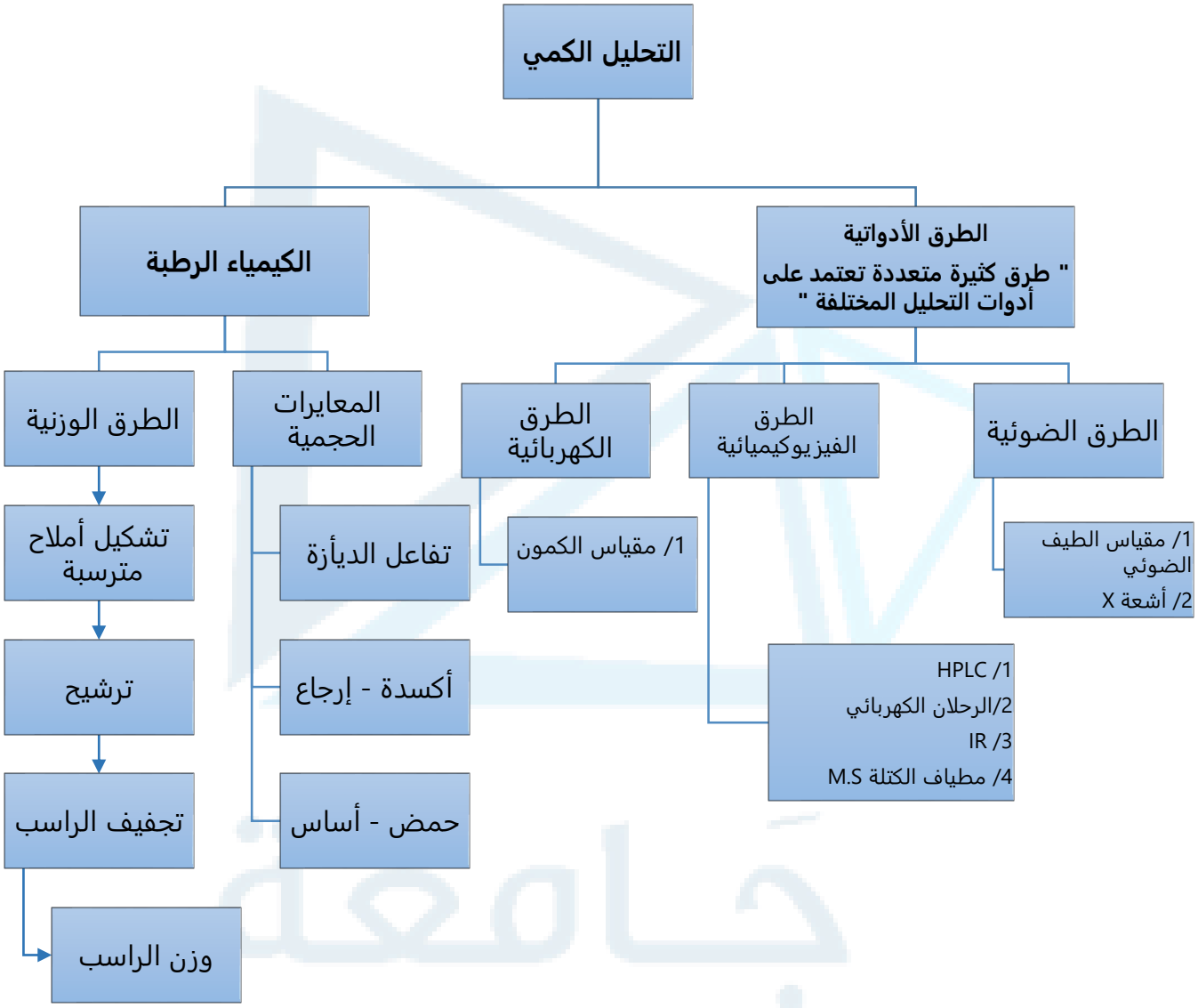
أما التحليل الكمي للماء فيتم من خلال :

- تفاعل كارل فيشر
- التجفيد

4) الفحوص الكمية أو المعايرات الكمية .

الهدف منها معرفة كمية المادة الموجودة في الشكل الصيدلاني، تعتمد طريقة معينة حسب هوية المادة وتركيبها الكيميائي .

https://manara.edu.sy/



كيف يتم اختيار الطريقة ؟

هناك طرق أكثر مصداقية من أخرى أي تعطي نتائج أدق أوطريقة أسرع من الأخرى .

مصدوقية الطريقة التحليلية Analytical Method Validation

1. يعني التأكد من أن أداء هذه الطريقة سيتوافق دائما مع المتطلبات التحليلية، فمثلاً إذا كان لدينا مادة دوائية جديدة نجري الاختبارات عليها بأكثر من طريقة للتأكد من المصدوقية.

2. الدقّة Accuracy

هي مدى تقارب نتائج الاختبار للطريقة المدروسة من القيم الحقيقية، وهذا يحدد من خلال شاهد يعتبر المرجع في تقييم النتائج.

بشكل عام يجب أن تجرى 3 تحاليل على 3 تراكيز مختلفة ونجد ما هي النتائج هل هي قريبة من التراكيز المحضرة أم لا و تكرّر العملية 3 مرات مع كل تركيز.

3. المضبوطية Precision

هي مدى توافق وتناغم نتائج الاختبارات مع بعضها عند تكرارها أوإعادتها.

حتى تكون النتائج مضبوطة بشكل جيد يجب أن تكون قيمة الانحراف المعياري النسبي أقل من 1 %.

4. الانتقائية أوالنوعية Selectivity, Specificity

هي قدرة الطريقة على معايرة المادة المراد تحليلها بدقة ومضبوطية مناسبتين بالرغم من وجود مركبات أخرى كالسواغات والشوائب ونتائج التخرب الأخرى.

5. حدّ الكشف Detection Limit

يهم هذا الاختبار أكثر في الاختبارات الحديّة وهي صفة مميزة في الاختبارات الحديّة، وهو الكمية الأقل التي يمكن الكشف عنها من المادة المراد تحليلها في العينة وهنا لا تحدد كمياً هو فقط كشف.

6. حد القياس الكمي

هو معلم مميز للقياسات الكمية للمواد ذات التراكيز القليلة في عينة تحوي سواغات، كتعيين الشوائب أونواتج التخرب في الأشكال الصيدلانية، ويمكن أن يعّبر عنها بـ ppm أو ppb .

7. الخطيّة Linearity

https://manara.edu.sy/

خطية طريقة أي قابلية هذه الطريقة لإعطاء نتائج متناسبة طردًا مع تركيز المادة المحللة.

8. المجال Range

المدى بين الحدّ الأدنى و الحدّ الأعلى لتركيز المادة المراد تحليلها الذي يمكن معايرته بشكل دقيق ومضبوط.

9. قوة الطريقة Raggedness

الطريقة القوية هي الطريقة التي تعطي نفس النتيجة باختلاف الشروط من محلّلين أوالأماكن أوزمن العمل.

طرق الفصل الكيميائي

كيفية الحصول على المادة الفعالة من الشكل الصيدلاني وهي أول خطوة تجرى من قبل المحلّل.

تعدّ عملية فصل مزائج المواد الدوائية أول خطوة يجريها المحلل وأهم هذه الخطوات نظراً لاحتواء الدواء على مكونات مختلفة غير المواد الفعالة أولاحتوائه على مواد فعالة

المبدأ: نعتمد على اختلاف الصفات بين المادة الفعالة والسواغات المكونة للمزيج.

تختلف عمليات الفصل باختلاف الشكل الصيدلاني، الأمثلة التالية توضح ذلك:

الأقراص

يتم سحق عدد محدد من الأقراص بشكل جيد، تؤخذ وزنة محددة مناسبة ويتم استخلاص المادة الفعالة منها باستخدام المذيبات المناسبة.

غالباً ما يستخدم الميتانول أوالايتانول لأنهما لا يستخلصان المواد المساعدة أو السواغات كالنشا أواللاكتوز أوالتالك، فهي تستخلص المادة الفعالة فقط.

بعد ذلك نجري عملية ترشيح، وتعاير الرشاحة الناتجة أونبخر المذيب، فتبقى المادة الدوائية بشكل راسب، يجفف ويوزن.

إذا كانت الأقراص ملبسة، لا بدّ من التخلّص من التلبيس أولاً لنحصل على نتائج دقيقة، يتم التخلص من التلبيس إما بمسح القرص بقطعة قطن مرطّبة بمذيب مناسب، أوبطريقة ميكانيكية كالتقشير.

المحاليل

غالباً ما تجري المعايرة على المحلول مباشرةً وقد نلجأ للاستخلاص في حالات خاصة.

المراهم و التحاميل ذات القوام الدسم

غالباً ما تسخن بالماء حيث تنتقل المادة الفعالة و المنحلة في الماء إلى الوسط المائي بينما تعلق المادة الدسمة على جدران البيشر ، ترشح المادة و تعاير .

المستحلبات و الكريمات الاستحلابية

فصل الطبقات عن بعضها البعض "تخريب المستحلب" بإضافة بضع قطرات من الكحول الايتيلي، فإذا كانت المادة منحلة في الماء، تعاير الطبقة المائية، وإذا كانت المادة منحلة في الدسم، تعاير الطبقة الدسمة.

قد نضطر أثناء الفصل لاستخدام بعض الطرق البسيطة مثل:

- ✓ الترشيح Filtration : الغاية منه فصل المواد الصلبة عن السائلة.
أنواع المراشح: ورقية، غشائية، قطنية، مراشح الصوف الزجاجي أوالترشيح بالخلاء.
- ✓ التثفيل Centrifuging: نلجأ إلى التثفيل عادة عندما يكون حجم الجزيئات صغير جداً تمر عبر المراشح أوأن كمية المادة الصلبة المراد فصلها زهيدة جداً أولفصل بعض المواد السوائل المختلفة القطبية عن بعضها البعض.
- ✓ البلورة وإعادة البلورة Crystallization بهدف تنقية المواد الصلبة من الشوائب.
- ✓ التصعّد Volatilization ، تطبق هذه الطريقة مع بعض المواد الخاصة مثل اليود والنفتالين.
- ✓ التقطير Distillation يستخدم لفصل المواد السائلة عن بعضها وتنقيتها.
- ✓ الاستخلاص باستخدام بوالين الاستخلاص لفصل المواد المختلفة القطبية أو غير المتشردة.

من طرائق الاستخلاص:

الاستخلاص حمض – أساس : فالمواد الحمضية كالأسبرين وكلوريدات التيامين تستخلص بماءات الصوديوم،

أما المواد القلوية فتستخلص بالحموض الممددة.

https://manara.edu.sy/

المراقبة الحيوية والميكروبيولوجية

الجراثيم منتشرة في كل مكان في الهواء الذي نستنشقه، في الماء الذي نشربه، في الطعام الذي نأكله حتى أن الدواء الذي يتم تحضيره في المعامل الدوائية يمكن أن يتلوث بالأحياء الدقيقة، بالتالي الحصول على شكل صيدلاني عقيم أمر صعب ويحتاج إلى إجراءات عملية خاصة ودقيقة.

يجب أن نميز بين نوعين من المستحضرات الصيدلانية من حيث العقامة:

A. مستحضرات تتطلب عقامة مطلقة.
تشمل: القطورات العينية، الأنفية، السيرومات والفيالات.

B. مستحضرات يجب أن تكون خالية من الجراثيم الممرضة ولكن يسمح بوجود حدّ معين من الجراثيم غير الممرضة، مثال على ذلك الشرابات.

https://manara.edu.sy/

C. إن نسبة وجود الجراثيم في الأشكال الصيدلانية تتفاوت حسب الشكل الصيدلاني نفسه، فمن المعلوم أن الجراثيم تفضل الماء كوسط ملائم للنمو لها، لذا في الأشكال التي تزداد نسبة الماء فيها تكون أكثر عرضة للنمو الجرثومي من الأشكال الصلبة ونصف الصلبة.

☑ ملاحظة : تعدّ المضغوطات أقل الأشكال الصيدلانية عرضة للتّلوث الجرثومي .

☑ وجود جرثومة واحدة ممرضة ضمن الشكل الصيدلاني سواء الصلب أو نصف الصلب أو السائل، يؤدي إلى رفض المستحضر، أما الأشكال العقيمة فترفض فيها الجراثيم الممرضة وغير الممرضة والأشلاء والذيفانات الجرثومية.

Robert Koch

روبرت كوخ

(1843 – 1910)

فيزيائي ألماني ، يعد أول من عزل مجموعة من الجراثيم الممرضة ، أهمها عصيات السلّ TB ، و عصيات الجمرة الخبيثة .

❖ كيف يؤثر وجود الجرثوم سلباً على المستحضر الصيدلاني ؟

إن وجود الجرثوم ضمن المستحضر الصيدلاني يؤثر على عدة أصعدة، فهو يؤثر على الشكل الصيدلاني، على المريض، وعلى الشركة.

https://manara.edu.sy/

1. **التأثير على الشكل الصيدلاني** :

⇦ **التأثير على اللون**: يؤدي وجود الجرثوم إلى تغير اللون بسبب أن بعض الجراثيم تفرز ذيفانات ملونة أوأنها تخرب اللون الطبيعي للمستحضر الدوائي "تخرب فيزيائي"

⇦ **التأثير على الطعم**: من المعلوم أن معظم الأشكال الصيدلانية تحوي مطعمات، إن مثل هذه المطعمات تعد وسطاً تغذويًا لغالبية الجراثيم، أي أن الجراثيم تتغذى على هذه المطعمات فتلغي دورها في المنتج الدوائي، أوفي حالات أخرى يمكن لبعض الجراثيم أن تفرز مواد مرّة أوغير مستساغة الطعم "تخرب فيزيائي".

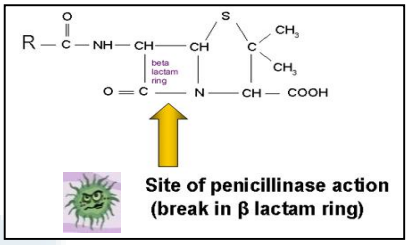
⇦ **التأثير على الرائحة**: يلاحظ هذا التغير خاصة في الأشكال نصف الصلبة التي تحوي مواد دسمة في تركيبها، حيث أن نمو الجراثيم فيها يؤدي إلى تزنخها وظهور رائحة الزّنخ "تخرب فيزيائي".

أيضًا هناك بعض الجراثيم التي تطلق كنتيجة لتفاعلاتها الاستقلابية غاز H2S أوغاز NH3، فعند فتح الشكل الصيدلاني تظهر رائحة غير مستحبة.

⇦ **التأثير على درجة الحموضة**: من المعلوم أن معظم النواتج الاستقلابية الجرثومية تؤثر على حموضة المستحضر الدوائي (نواتج حمضية أو قلوية) "تخرب كيميائي".

⇦ **التأثير على المادة الفعالة**: تخرّب المادة الفعالة، مثلاً تقوم الجراثيم بتفاعلات أكسدة، إرجاع، حلمهة يمكن أن تؤدي إلى تخرب الجوهر الفعال في المنتج الدوائي، كما يمكن لبعض الجراثيم أوالفطور أن نتتج خميرة البنسيليناز التي تخرب حلقة البيتالاكتام في صادات البيتالاكتام "البنسيلينات" ومن المعلوم أن هذه الحلقة هي المسؤولة عن الفعالية، وتخرب هذه الحلقة يعني تحول البنسيللين إلى حمض البنسيلوئيك غير الفعال "تخرب كيميائي".

https://manara.edu.sy/



⇦ **التأثير على قوام المستحضر الدوائي:** يلاحظ هذا التغير خاصة في الكريمات ثنائية الطور حيث يؤدي وجود بعض الجراثيم إلى انفصال الأطوار عن بعضها البعض.
كما يمكن أن يلاحظ تغيّر القوام في الأشكال السائلة، كظهور ترسّبات أوعكرفيها "تخرب فيزيائي".

2. التأثير على المريض :

⇦ نميز هنا بين نوعين من الجراثيم :

- الجراثيم الممرضة: إحداث المرض حسب نوع الجرثوم الممرض.
- الجراثيم غير الممرضة: قد تحدث حالات من التحسس حسب المريض.

مثال: اذا كان لدينا نوع من جراثيم Streptomyces، هي جراثيم منتجة للستربتومايسين، فإذا كان المريض يتحسس على هذا الصاد الحيوي، فيمكن لهذه الجرثومة أن تحرّض تفاعلات تأقية لدى المريض، في حين لا يبدي المرضى غير المتحسسين أي ردود فعل تجاه هذا الجرثوم.

3. التأثير على الشركة:

وجود الجراثيم في المستحضرات التي تنتجها هذه الشركة يؤدي إلى سحب هذه المستحضرات وفقد الثقة بالشركة المنتجة، مما ينعكس سلباً على سمعة الشركة ووضعها الاقتصادي.

4. التأثير على الشركة:

وجود الجراثيم في المستحضرات التي تنتجها هذه الشركة يؤدي إلى سحب هذه المستحضرات وفقد الثقة بالشركة المنتجة، مما ينعكس سلباً على سمعة الشركة ووضعها الاقتصادي.

مصادر الجراثيم

يمكن للجراثيم أن تصل إلى المنتج الدوائي من الهواء، الماء، المواد الأولية، الآلات، العمال وإجراءات التصنيع.

- الهواء

لا بد من فلترة الهواء الداخل إلى المعمل بفلاتر ذات أبعاد خاصة، ولابدّ أن يكون الهواء قليل الرطوبة قدر الإمكان ودرجة الحرارة يجب أن تكون مدروسة بحيث لا تسمح بنمو الجراثيم.

- الماء

يشكل الماء (70-80)% من المستحضرات الصيدلانية فلا بدّ من تنقية الماء قبل إدخاله في الإنتاج.

في الشرابات نستخدم الماء المنقّى من الشوائب والشوارد والمفلتر بفلاتر خاصة ذات أبعاد صغيرة لنقلّل من وجود الجراثيم ولكنه ماء غير عقيم.

أما الماء المعدّ للاستخدام الحقني فهو عقيم خال من الجراثيم ومن مولدات الحرارة Progenies .

☑ ملاحظة: الماء المستخدم لحلّ الشرابات غير عقيم أما الماء المستخدم لحلّ الجفادات عقيم.

يتم تعقيم الماء بدايًة بالفلترة، هذه الفلترة كافية للتّخلص من الجراثيم ولكنها غير كافية للتخلص من أشلاء الجراثيم، لذا نلجأ إلى تعقيم الماء بأشعة غاما.

- المواد الأولية
- نعني بالمواد الأولية المواد الفعالة وغير الفعالة، أي المادة الفعالة والسواغات ومواد التعبئة والتغليف، لذا يجب أن تحفظ المواد الأولية في شروط خاصة، فقد تكون الموادخلال إنتاجها غير مجرثمة ولكن سوء الحفظ والتخزين يؤدي إلى تكاثر الجراثيم فحفظها في مكان رطب مثلا يؤدي إلى إنتاش الأبواغ وبالتالي نمو الجراثيم.

- العمال

يمكن أن يكون العامل مصدر من مصادر التلوث بما يحمله من جراثيم في جهازه الهضمي والتنفسي وفي الجلد والأشعار، بحث يمكن أن تنتقل هذه الميكروبات إلى المستحضرات الصيدلانية خلال الحركة أوالكلام أوالعطاس أثناء العمل.

لذا يتوجب التالي:

1- على العاملين التّقيد بلباس خاص "كمّامات، قفّازات، غطاء الشعر، أحذية واقية" أي تقليل الجزء المكشوف من جسد العامل قدر الإمكان وذلك للتقليل من الاحتكاك بينه وبين المستحضر.
2- إجراء الفحوص الدورية للتأكد من خلوّ العاملين من الأمراض السارية.
3- إجراء دورات تدريبية للعمال لتدريبهم على قواعد النظافة والصحة العامة.
4- تنبيه العاملين إلى تجنب العادات السيئة أثناء العمل.

الآلات

الاعتناء بنظافة الآلات، فإهمال وجود سكر مثلاً في آلة معينة يؤدي إلى نمو الجراثيم في هذه الآلة كون السكر وسط ملائم للنمو الجرثومي.

إجراءات التصنيع

من الأمثلة على الإجراءات التصنيعية التي تؤثر سلبًا على المستحضر الصيدلاني:

a) عدم عزل الأماكن العقيمة عن الأماكن غير العقيمة بشكل جيد.
b) التّخزين السيء، أي عدم مراعاة درجة الحرارة أونسبة الرطوبة اللازمة.

☑ ملاحظة: تلجأ معظم الشركات للحفاظ على سمعتها إلى الابتعاد عن صناعة المستحضرات العقيمة، لأنها تحتاج إلى كلفة عالية وأشخاص مدرّبين، فأي خطأ يكون قاتل ويؤدي إلى رفض المستحضر والضّرب بسمعة الشركة.

<u>الاختبارات الميكروبيولوجية في المخبر الجرثومي:</u>

بشكل عام يتوجب خلوّ الأشكال الصيدلانية من الجراثيم التالية:

Escherichia Coli الإيشريكيا القولونية

Staphylococcus Auerus العنقودية الذهبية

Salmonella species أنواع السالمونيللا

Pseudomonas Aeruginosa الزائفة الزنجارية

تسبب هذه الجراثيم أكثر الإنتانات خطورة بالنسبة للإنسان، أما تعداد الجراثيم الهوائية والخمائر والعفن الذي يسمح به فهو أمر يخضع للشكل الصيدلاني ودرجة عقامته.

https://manara.edu.sy/

تعتمد الاختبارات الميكروبيولوجية بشكل عام على الزرع واستخدام مستنبتات خاصة والمراقبة بعد فترة حضن، مثلا ليكن لدينا عينة شراب، تزرع العينة على طبق بتري وتحضن مدة يوم أويومين ثم نشاهد نتيجة الاختبار، وذلك بالعين المجردة والمقارنة مع المستنبتات المعيارية.

☑ ملاحظة: أحيانًا يمكن للمحلّل الخبير أن يكتفي بالنّظر إلى المستعمرات النامية في طبق بتري ليقرّر نوع الجرثوم، من خلال لون أو شكل هذه المستعمرات.

☑ يجب ألا يقل عدد العينات عن 3 وألا يزيد عن 30 عينة.

- بالنسبة للأشكال السائلة: تتم زراعتها مباشرة.
- بالنسبة للأشكال الصلبة: يجري إذابتها أو تعليقها في سائل عقيم مناسب بنسبة 1 غ من المستحضر في 100 مل سائل عقيم، ثم تتم زراعتها.
- بالنسبة للأشكال نصف الصلبة: يجري تعليقها بشكل مناسب أو استخلاصها بمذيب مناسب ثم تجري عملية الزرع.

في حال ظهور تلوث جرثومي، نقوم بإعادة الزرع مرة أخرى للتأكد من أن مصدر الجراثيم هو المستحضر نفسه، أي نقوم بإعادة الزرع مرة واثنتين قبل الحكم على وجود الجراثيم بالمستحضر.

<u>أهم الاحتبارات التي يتم إجراؤها هي</u>:

I. اختبار الزرع الجرثومي .
II. اختبار الحدّ الميكروبي، يجرى هذا الاختبار بإحدى الطرق التالية :
   - ✓ تقانة الصّب في الأطباق.
   - ✓ تقانة الفرش على السطح.
   - ✓ تقانة التّرشيح.
   - ✓ تقانة العدد الأكثر احتمالاً.

يجرى حساب العدد الميكروبي بتطبيق القانون التالي:

$$\frac{y}{x.n}$$

Y: عدد المستعمرات ، X : نسبة التّمديد، n: عدد علب بتري

يستخدم هذا القانون عند تطبيق واحدة من الطرق أوالتقانات الثلاثة سابقة الذكر.

☑ ملاحظة: هناك أجهزة حديثة يمكن أن تقوم بعدّ الجراثيم بشكل آلي دقيق وسريع.

https://manara.edu.sy/

المخبر البيولوجي

يعنى المخبر البيولوجي بشكل رئيس بالهرمونات وبشكل ثانوي بالفيتامينات، وجود هذه المخبر غير أكيد في قسم المراقبة الدوائية وذلك تبعاً للأصناف التي ينتجها المعمل، فالمعامل التي تحوي هرمونات يجب أن تحوي مخبر المراقبة البيولوجية.

تعتمد المعايرات البيولوجية على طرائق كيميائية حيوية أومناعية كيميائية، وذلك لتعيين فعالية المواد المراد اختبارها عندما لا يمكن اختبارها كيميائياً أوفيزيائياً.

☑ ملاحظة: الاختبارات الفيزيائية الكيميائية تجرى داخل الزجاج In Vitro، أما الاختبارات البيولوجية فتجرى على الحيوان In Vivo.

بعض الأمثلة الدستورية على المعايرات البيولوجية:

1) المعايرة البيولوجية للفيتامين د Vitamin D ، الفيتامين المضاد للكساح .

يتم تحديد فعالية الفيتامين من خلال المقارنة مع فعالية مادة عيارية من Cholecalciferol ضمن نفس الشروط المطبقة، حيث يستخدم عدد معين من الجرذان ذات مواصفات خاصة "جرذان صغيرة بعد أن يجري قطعها عن الرضاعة"، وسبب هذا الاختيار هو أن النمو لديها يكون أسرع، ولأن فيتامين D يستخدم أصلاً عند الأطفال.

يتم إخضاع هذه الجرذان لنظام غذائي يسّبب الكساح أي أن تكون الأغذية خالية تمامًا من الكلس ومن الفيتامين D، ويستمر هذا النظام لحوالي أربعة أسابيع.

تحدد درجة كساح الفأر بأخذ صور شعاعية (X- Ray) للنهايات المحورية لعظم الساق الأكبر والزند والكعبرة.

يتم إخضاع هذه الجرذان بعد ذلك إلى المعالجة بالفيتامين D، ونقدّر نسبة الشفاء من خلال إجراء صور شعاعية للعظام السابقة ذاتها، أومن خلال اللجوء إلى طرق أخرى كأن يتم وسمها بطرق معينة فتفحص قبل العلاج وبعده، أما الطريقة الأخيرة فهي قتل هذه الجرذان بعد فترة وقياس نسبة المواد المعدنية فيها.

2) المعايرة البيولوجية لهرمون الأنسولين.

تعتمد هذه الطريقة على حقن الأنسولين ومراقبته في الأرانب، وملاحظة التأثير الخافض لسكر الدم الذي يحدثه الأنسولين ومقارنته مع عياري.

تطبق التجربة على 24 أرنب على الأقل، و بوزن لا يقلّ عن 1.8 كغ، مع الحفاظ على نظام غذائي معين لمدة أسبوع قبل إجراء المعايرة، ويحضر تمديدان مختلفان للأنسولين، تقاس نسبة السكر في الدم قبل إعطاء الأنسولين، ثم يعطى الأنسولين وتسحب عينات من الدم بعد ساعة إلى ساعتين من إعطائه، ثم نعاير الغلوكوز في دم الأرنب إما بالتثفيل أو بالامتصاص الضوئي أو بطرق الكروماتوغرافيا، وذلك بالمقارنة مع عياري، ثم نقدّر فعالية الأنسولين ومدى خفضه لسكر الدم.

أي نقرّر فيما إذا كانت نسبة انخفاض سكر الدم متناسبة مع التركيز المعطى، حيث قمنا بإعطاء تركيزين لمعرفة فيما إذا كان هناك تناسب بين الفعالية والتركيز.

أهم الاختبارات البيولوجية:

⌗ اختبار المأمونية أو السلامة.

يسمى أيضا باختبار الحدّ السمي، يتم حقن الدواء بتراكيز متدرجة بالارتفاع حتى ظهور الأعراض السمية، وعند ظهور هذه الأعراض يعاد الاختبار على حيوانات أخرى بعدد أكبر.

حيث نحسب LD50% أي الرجعة القاتلة لنصف حيوانات التجربة، وأحياناً نحسب أيضا LD100%.

☑ ملاحظة: تجرى هذه الاختبارات في مرحلة تطوير الدواء.

⌗ اختبار مولدات الحرارة Pyrogens

نفحص الأشلاء الجرثومية أوالبيروجينات بيولوجيًا وليس ميكروبيولوجياً، لأنها ذيفانات داخلية المنشأ، تنشأ غالبا من جراثيم سلبية الغرام، أو قد تكون أشلاء جرثومية وليست جراثيم حية تأتي غالبًا بعد عملية التعقيم فليس كل محلول عقيم خال من البيروجينات.

وجود البيروجينات في الشكل الصيدلاني يؤدي أحياناً إلى أعراض مرضية كارتفاع درجة حرارة المريض، ضيق التنفس، تحسّس وفي الحالات الشديدة يؤدي إلى الموت ويختلف تأثيرها باختلاف نوع الجرثوم المولّد لها.

كيفية إجراء اختبار مولدات الحرارة:

https://manara.edu.sy/

يتم الاختبار على الأرانب الذكور البالغة والتي يتراوح وزنها بين (1.5 -3.5) كغ، بعد أن تغذّى بنظام غذائي معين خالٍ من المضادات الحيوية ويشترط ألا تكون قد استخدمت سابقًا في تجارب أخرى.

يؤخذ عدد معين من الأرانب وتوضع في صندوق خاص لتثبيت حركتها ونقيس حرارة الأرنب شرجياً.

تقاس الحرارة قبل التجربة عدة قياسات للتأكد من حرارة الأرنب خلال 90 دقيقة قبل الحقن.

يحقن بعد ذلك المحلول المراد فحصه في الوريد الهامشي للأذن "يعدّ أكثر أوردة الأرنب ظهوراً"، تكون الكمية (0.5 – 10) مل /كغ من وزن الأرنب، ثم تقاس درجة الحرارة بعد 60 ، 90 ، 120، 180 دقيقة، تسجل النتائج و تقارن مع قيم دستورية لمعرفة مدى خلو المستحضر من مولدات الحرارة.

صنع الدواء حتى يعيش زمن معين وهو كأي مادة له زمن صلاحية معين. الدواء عرضة للتخرب بشكل بطيء، فالدواء الذي يؤخذ في بداية التصنيع لا يعادل في الفعالية الدواء الذي يؤخذ في نهاية فترة الصلاحية والسبب أن المادة الدوائية تتدرك مع الزمن.

هنالك أشكالاً لا تعمر طويلاً مثل اللقاحات وغالباً فترة صلاحيتها لا تتجاوز السنة وهي تحتاج لشروط حفظ دقيقة بدرجة حرارة (4 - 5) م، بينما الأشكال السائلة (القطرات، المحاليل، والشرابات) والأشكال نصف الصلبة (التحاميل، الكريمات، المراهم) ففترة صلاحيتها أطول من اللقاحات حيث تصل 3 سنوات بحسب المادة الدوائية، كما أن هناك أشكالاً صيدلانية يمكن أن تصل مدة صلاحيتها إلى 5 سنوات مثل المضغوطات لأنها خالية من الماء (النمو والتكاثر الجرثومي يحتاج إلى ماء ليحدث).

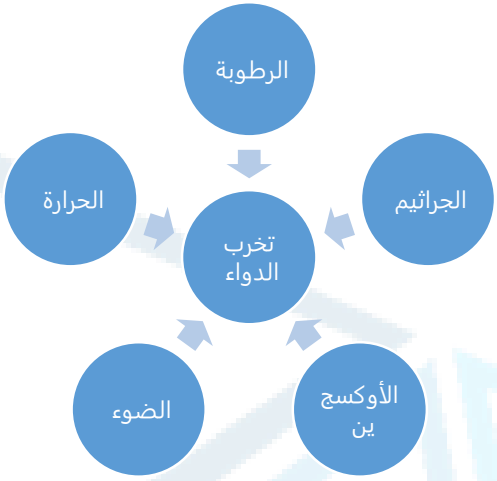
عمر الدواء على الرف SHELF LIFE :

هو الزمن اللازم لبقاء الحد الأدنى من محتوى المادة الفعالة، أي الحد القادر على إعطاء التأثير العلاجي وذلك ابتداء من تاريخ تحضير الدواء ولكن هنالك شرط عدم تدرك الدواء إلى مواد سامة. أي لا تكون هنالك نواتج تخرب لها فعالية مغايرة للتأثير الدوائي أوذات تاثير سمي.

- ☑ ملاحظة: إذا كان أحد نواتج تخرب المادة الدوائية هو مركب سام فإن الدواء يعد منتهي الصلاحية حتى لو كان ضمن فترة الصلاحية المحددة مسبقاً على العلبة، مثال:
- ☑ التتراسيكلينات عندما يقارب زمن الصلاحية على الانتهاء فهي تتفكك وتعطي منتجات سامة لذلك يجب مراقبة صلاحيتها بحذر ودراسة الثباتية بشكل جيد.
- ☑ هذه الدراسات التي تهدف للحصول على عمر الدواء "صلاحية الدواء على الرف" تجرى أثناء تطوير الدواء.
- ☑ ملاحظة: يضاف إلى تاريخ الصلاحية المذكورة على العبوة هامش من الصلاحية يصل على 6 أشهر وذلك كضمان لبقاء الدواء فعال حتى لو تعرض إلى شروط تخزين سيئة.

https://manara.edu.sy/

العوامل التي تؤدي إلى تخرّب الدواء:

☑ 

أهم التفاعلات الكيميائية التي تسبب تخرب الدواء

1- الحلمهة أو الإماهة (دخول ماء إلى المستحضر الدوائي وتفاعله مع المادة الدوائية)

أشهر مثال: الأسبرين مع الماء يعطي حمض الخل وحمض الصفصاف.

كما أن وجود الماء يؤدي إلى تنشيط بعض الأنزيمات وهي التي تحدث الحلمهة الأنزيمية، يشاهد هذا التخرب في الادوية الطبية النباتية خاصة، حيث تجفف العقاقير النباتية بهدف تحقيق شلل مؤقت في عمل الأنزيمات والتي تعاود عملها بوجود الماء، ومثال عنها الغليكوزيدات القلبية في نبات الديجيتال.

☑ ملاحظة: تثبيت النبات يعني التخلص من الأنزيمات وتخريبها وهي عملية غير قابلة للرجوع، أما التجفيف فهو التخلص من الماء اللازم لعمل افنزيمات وهي عملية قابلة للرجوع.

☑ الحلمهة الأنزيمية تشاهد في النباتات الطبية كثيراً، أما الحلمهة العادية تشاهد كيميائياً أكثر.

2- الأكسدة: هنالك بعض الأدوية تتأكسد بوجود O2 مثل الفيتامينات، الدوبامين، المورفين.

نلاحظ أنه في تعبئة الأمبولات ← يفرغ O2 ويضخ الأزوت (غاز خامل)، ومن المعلوم كذلك أن وجود فقاعات هوائية ضمن التحميلة ← رفض التحاميل.

فوجود الأوكسجين:

⇦ قد يخرب المادة الفعالة بتفاعل الأكسدة.

⇦ قد يخرب السواغات وخاصة الدسمة منها التي تدخل في تركيب التحاميل والكريمات.

3- البلمهة: أي نزع الماء

بعض المواد الدوائية ← نزع الماء ← قصر عمرها و تخربها .

مثال عن ذلك الأتروبين يستخلص من نبات ست الحسن Atropa beladona، وقد سمي بذلك لأن سيدات إيطاليا استخدمنه كموسع للحدقة، هو من مقلدات العصب الودي حيث يوسع الحدقة ويرفع الضغط كما يستخدم لمعاكسة التسمم بالمبيدات الحشرية وبعض السموم.

يتحول الأتروبين بنزع الماء إلى مركب عديم الفعالية هو Apo Atropin.

4- المصاوغة "التماكب الضوئي –الفراغي"

تحول المركب الكيميائي إلى مماكباته أو مصاوغاته الهندسية أو البصرية (الضوئية).

التماكب الهندسي: تغير في ترتيب الذرات أو **المجموعات**، كالمركبات الإيزوميرية.

التماكب البصري: تحول المركب إلى شكله المناظر في المرآة، أي أن المتماكبان الضوئيان يكون أحدهما خيال للآخر في المرآة.

تظهر المماكبات البصرية فقط في المركبات الحاوية على ذرات كربون غير متناظرة ← يعطي احتمالية لتشكل مماكبات عدد 2^n ، حيث أن n هي عدد ذرات C غير المتناظرة.

☑ ملاحظة: ذرة كربون غير متناظرة أي أن هذه الذرة ترتبط بأربعة متبادلات مختلفة.

✓ أمثلة:

Thalidomide

استعمل هذا الدواء بداية للسيطرة على الإقياءات الصباحية عند المرأة الحامل، حيث أنه سوق على شكل مزيج راسمي، لوحظ بعد فترة من تطبيقه أن له تأثير مشوه للأجنة، حيث لوحظ ولادة أطفال مصابين بداء الفقامة "أي يكون شكل الطفل مشابه لشكل الفقمة، حيث يملك يدين وساقين قصيرتين".

بعد ذلك سحب هذا الدواء من الأسواق التجارية، ليعاد النظر في آلية تأثيره حيث وجد أنه لم يحدث مثل هذا التأثير المشوه لدى حيوانات التجربة، اقترح أحد العلماء أن يتم فصل المماكبين ضمن المزيج وأن يسوق المماكب الآمن والفعال، ولكن وجد بالتجربة أن المماكب الفعال يتحول ضمن الجسم بتأثير بعض الإنزيمات إلى مماكبه الآخر ذي التأثير المشوه.

فيتامين A

يتحول إلى مماكبات عديمة الفعالية نتيجة سوء التخزين.

5- البلمرة: تشكل بوليميرات حيث تتحد الجزيئة الواحدة مع جزيئات أخرى ← بوليمرات(سلاسل طويلة جداً من الدواء)

Ampicillne: في بعض الحالات بشكل Dimer وإليه تعزى حالات الطفح الجلدي أوالتحسس لهذا الدواء.

6- التفاعلات الضوئية: تعرض بعض المواد الفعالة إلى الضوء ← تشكل جذور حرة وهو نمط من تفاعلات الأكسدة بتدخل الضوء وليس O2.

أشهر الأدوية التي تتعرض للتخرب الضوئي:

- ⇦ الستاتينات Statins.
- ⇦ Augmentin " Amoxicillin + Clavulinic acid " يغلف بورق ألمنيوم.
- ⇦ الميتوتريكسات Methotrexate مضاد انقسام خلايا Antineoplastic Agent.

7- نزع الكربوكسيل: يؤدي إلى تخرب بعض الأدوية مثل بيكربونات Na تتعرض لنزع كربوكسيل عند تعقيم محاليلها المائية.

8- تفاعل امتصاص غاز ثاني أكسيد الكربون

مثال ذلك هيدروكسيد Ca مضاد للحموضة عند تعرض محلوله لغاز CO2 ← يتحول من الشكل الرائق ← العكر نتيجة تشكل كربونات Ca

إذا كان غير محكم الإغلاق ← يدخل CO2.

في كل التفاعلات السابقة تتدخل الحرارة بشكل مسرع لها.

- أنواع تفاعلات التخرب ديناميكياً (أي حركية التفاعل):

1. الدرجة الأولى
2. الأولى الكاذبة
3. الدرجة الثانية

⇦ **الدرجة الأولى**: أكثر التفاعلات شهرة وموجودية من حيث التخرب وهي تفاعلات تتعرض لها جزيئات المواد التي تتخرب تلقائياً وتكون سرعة التفاعل متناسبة طرداً مع تركيز المادة الدوائية كلما كان التركيز أكبر ← سرعة التفاعل أكبر.

https://manara.edu.sy/

- ⇦ **الدرجة الأولى الكاذبة**: يكون الماء فيها شريكاً في تفاعل التخرب كتخرب الأسبرين بوجود الرطوبة.
- ⇦ **الدرجة الثانية**: تشترك أكثر من مادة دوائية من أنواع مختلفة في التخرب فواحدة يمكن أن تخرب الأخرى أو تتخرب الاثنان معاً وهذا التفاعل لا نجده كثيراً في الأدوية.

فعند تطوير دواء ← تدرس إمكانية وضع دوائين مع بعضهما ويدرس قبل طرح الدواء، ولكن في بعض الأحيان التنافر لا يحدث إلا في شروط تخزينية سيئة.

مثال: حلمهة كلوربوتول في محاليل الحاوية على هيدروكسيد الصوديوم NaOH.

متى تتم دراسة ثبات الدواء ؟

1/ اختبارات الثبات التي تجري في مرحلة تطوير الدواء.

2/ اختبارات الثبات اللازمة عند تسجيل الدواء للحصول على ملف الترخيص.

3/ اختبارات ما بعد التسجيل حيث هنالك دراسات تجرى بعد ترخيص الدواء وتكون على أرض الواقع.

فالاختبارين (1) و(2) هما اختباران نظريان يجريان في شروط مسرعة أي يتم إخضاع الدواء لشروط قاسية من حرارة عالية، رطوبة عالية، ضغط عال ثم تطبق العلاقات الرياضية.

أما الاختبار(3) فهو اختبار حقيقي يجرى على أرض الواقع ويتم عادة بشكلين:

1 ـ في الشروط المثالية: في شروط حفظ نظامية درجة حرارة 20، غير متعرض للضوء.

حيث يدرس الدواء (2 ـ 3) أشهر ← تؤخذ عينات ← تقييم تخرب الدواء مع الزمن.

2 ـ اختبار ثبات حقيقي: حيث تؤخذ عينات من الصيدليات بشروط حفظ مختلفة ومن مناطق مختلفة وتدرس بفترات متلاحقة.

أثناء اختبارات الثبات تدرس تأثير العوامل المختلفة التي تخرب الدواء من حرارة وضوء وأكسدة ورطوبة.

الاختبارات المسرعة تجري تحت شروط قاسية بحسب برنامج زمني لا يتجاوز 6 أشهر.

حيث نضع الدواء ضمن حاضنات مخصصة لهذا الشأن ومبرمجة من حيث الحرارة والرطوبة (الحرارة 40 م والرطوبة 75%).

ويجرى الاختبار بشكل دوري (كل 15 يوم مثلا) ثم يحسب زمن الصلاحية الحقيقي من خلال علاقات رياضية متعلقة بهذا الشأن.

https://manara.edu.sy/

ما هي شروط الحفظ المثلى للدواء (لمعظم الأدوية)

1) درجة الحرارة المثلى (15 - 16)
2) الرطوبة 50% وما دون.
3) ولكن هنالك أدوية خاصة لها شروط حفظ خاصة فاللقاحات يجب حفظها بدرجة حرارة (4 - 5) م ضمن البراد وهنالك أدوية أخرى مثل مشتقات الدم وعوامل التخثر تحفظ بدرجة حرارة -18. ملاحظة: إذا كان للدواء شروط حفظ خاصة يجب أن يذكر ذلك على العبوة.

التوافر الحيوي أو التكافؤ الحيوي

تنتج عدة شركات نفس المادة الدوائية وفق عدة أشكال تجارية، مثلا الباراسيتامول 500 mg وعندما نعاير المادة الدوائية في كل منها نلاحظ أنها تقريبا متساوية وتساوي 500 mg ولكن عند التطبيق نلاحظ أن لبعض هذه الأشكال فعالية أكثر من الأخرى، فما السبب في ذلك؟

التوافر الحيوي له علاقة مباشرة بموضوع الفعالية الدوائية وهذا مرتبط بشروط التصنيع "سواغ مرتبط بشد، درجة حموضة تؤثر على امتصاص الدواء أي لا تصل كمية كبيرة منه إلى الدم، تفتت المضغوطة غير جيد".

التوافر الحيوي: كمية المادة الفعالة الواصلة للدم بعد تطبيق جرعة علاجية محددة مع مراعاة الزمن الذي تصل فيه هذه الكمية.

https://manara.edu.sy/

أكثر الأشكال الصيدلانية من حيث التوافر الحيوي هو IV الحقن الوريدي حيث يصل الدواء مباشرة إلى الدم يليه الحقن العضلي IM فالحقن تحت الجلد SC ← الاستنشاق ← المضغوطات تحت اللسان ← التحاميل ← الأشكال الهضمية (شرابات، مضغوطات ...).

العوامل المؤثرة على التوافر الحيوي نختصرها في الكلمة التالية LADME

حيث :

L : Liberation A : Absorption D : Distribution M: Metabolism E : Elimination

وهي تمثل الحواجز التي يجب على الدواء أن يجتازها حتى يصل إلى موضع تأثيره ويعطي التأثير العلاجي.

أنواع التوافر الحيوي:

I. التوافر الحيوي المطلق.
II. التوافر الحيوي النسبي.

التوافر الحيوي المطلق: وهو مقارنة بين شكل صيدلاني معطى بالطريق المخصص له وما بين شكل صيدلاني يحوي نفس المادة الدوائية معطى وريدياً.

مثلا ديكلوفيناك الصوديوم يصنع بشكل تحاميل، كريمات، مضغوطات كما يصنع بشكل حقن.

يعطى التوافر الحيوي المطلق بالعلاقة:

$$\frac{Mx}{Mi}\times 100$$

Mx : تركيز المادة الفعالة التي تحررت من الشكل الصيدلاني المعطى بالطريق x والواصل إلى الدوران العام بعد زمن معين.

Mi : تركيز المادة الفعالة المعطاة بالطريق الوريدي بعد نفس الزمن.

التوافر الحيوي النسبي: مقارنة بين شكل صيدلاني ما مع شكل صيدلاني آخر مرجعي أو معياري معروف عالمياً.

للحصول على ترخيص لدواء وطني جديد فإنه يطلب تصنيعه من وزارة الصحة تطلب دراسة التوافر الحيوي النسبي لهذا الدواء مقارنةً مع الشكل المعروف عالمياً.

☑ ملاحظة: حتى يحصل الدواء على الترخيص يجب أن يكون التوافر الحيوي لا يقل عن 95% مقارنة مع الشكل العالمي.

يعطى التوافر الحيوي النسبي بالعلاقة التالية:

$$\frac{Mx}{Ms} \times 100$$

Mx : الشكل التجاري المقلد

Ms : الشكل التجاري الموافق له عالمياً (مرجعي)

حيث يؤخذ التركيز الواصل بعد زمن معين في الاثنين وتجرى المقارنة.

العوامل المؤثرة في التوافر الحيوي:

i. عوامل متعلقة بالمريض"العوامل الفيزيولوجية"
ii. عوامل متعلقة بالشكل الصيدلاني

1 ـ العوامل الفيزيولوجية: العمر ـ الجنس ـ العرق ـ الحالة الصحية ـ الإفراغ المعدي الذي يتعلق بالطعام الموجود أصلاً في المعدة ـ درجة الحموضة في الجهاز الهضمي والبولي ـ التغذية الدموية لأعضاء الامتصاص ـ مكان الإعطاء ـ التأثيرات المتبادلة مع الأدوية الأخرى.

2 ـ العوامل المتعلقة بالشكل الصيدلاني أوالمادة الفعالة: من حيث صفات المادة الدوائية كالذوبان، حجم الجسيمات، مدى مسامية هذه المادة، نوع السواغات المضافة، تقنيات الصناعة.

https://manara.edu.sy/

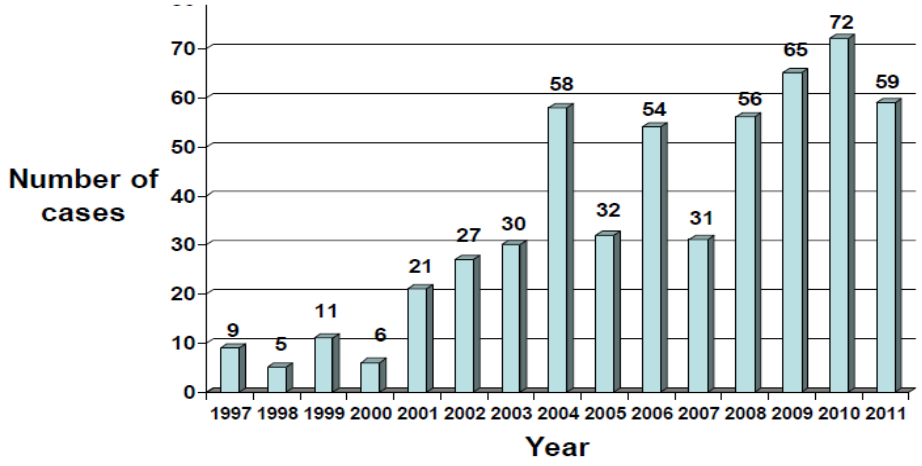
الأدوية المزورة والطرائق التحليلية المستخدمة للكشف عنها

1- تاريخ الأدوية المزوّرة Date of counterfeit drugs:

إنّ عمليات تزوير المنتجات الصيدلية تعود إلى القرن الرابع قبل الميلاد (4th BC). فكان أول من اكتشف تزوير الأدوية هو العالم اليوناني Dioscorides. ومن ذلك الوقت إلى يومنا هذا، أصبح تزوير الأدوية يشكل تهديداً مباشراً للصحة الفردية وتحدياً أساسياً لسلامة نظم الصحة العامة في جميع أنحاء العالم. يوضّح الشكل التالي معدل ارتفاع حالات الأدوية المزوّرة سنوياً.

وعلى الرغم من قيادة منظمة الصحة العالمية حملة مكافحة الأدوية المزوّرة منذ مطلع عام 1958م وبمشاركة العديد من الدول, إلّا أنّ هذه الظاهرة تتزايد نسبتها عاماً تلوَ الآخر، وكان أول اجتماع دولي عُقد من أجل الأدوية المزوّرة الذي نُظم من قبل WHO (World Health organization) وIFPMA (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations) في عام 1992م. ثم عُقدت العديد من الاجتماعات والمؤتمرات الدولية لإيجاد تعريف موّحد للأدوية المزوّرة في جميع أنحاء العالم .

https://manara.edu.sy/



مُعدل الأدوية المزوّرة وفقاً لمنظمة الغذاء والدواء (FDA)

وحسب منظمة الصحة العالمية (WHO) 10% من الأدوية التي تُباع في جميع أنحاء العالم هي أدوية مزوّرة، والحالات التي تم اكتشافها ليست فقط في العالم النامي وإنّما على نحو متزايد في البلدان المتقدمة. تشير الدراسات الحديثة إلى زيادة هائلة في مبيعات الأدوية المزوّرة حيث وصلت إلى 70 مليار دولار أمريكي على مستوى العالم في عام 2010 م وهذا ما يمثل زيادة قدرها أكثر من 90% عن عام 2005 م، وفي عام 2013 م وصلت إلى 75 مليار دولار أمريكي. والأرباح العائدة من عمليات تزوير الأدوية تفوق الأرباح التي تحققت من بيع الهيروئين والكوكائين، ذلك نتيجة لتطور وسائل وأدوات التزوير.

2- مفهوم الأدوية المزوّرة:

إنّ عدم وجود تعريف عالمي ومتفق عليه للأدوية المزوّرة، يجعل تبادل المعلومات بين الدول صعب للغاية، كما أنّه يحد من القدرة على تحديد المدى الحقيقي للمشكلة على المستوى العالمي. لذلك ومن أجل معالجة مشكلة الأدوية المزوّرة تم وضع التعريف التالي للأدوية المزوّرة من قبل منظمة الصحة العالمية WHO :

الدواء المزوّر هو كل دواء تنطبق عليه إحدى الحالات التالية :

- الدواء الذي تتم صناعته في موقع غير معتمد أو في غير شركته حتى لو كان يحتوي المادة الفعّالة أو التركيب المقرر له.
- الدواء الذي يحتوي على مادة مغايرة للمادة المنصوص عليها في اللصاقة أو يحتوي عليها بعيارات غير علاجية.
- الدواء الذي يحمل اسم تجاري أو علامة تجارية أو بطاقة بيان مزوّرة أو مقلدة أو يكون اسم البلد المصنع على عبوة الدواء الداخلية أو الخارجية مخالفاً لبلد التصنيع الحقيقي.

- الدواء الذي يتم استيراده دون ترخيص من قبل وزارة الصحة.

وحسب تقارير لمنظمة الصحة العالمية (WHO) إنّ تزوير الأدوية يأخذ أحد الأشكال التالية:

- أدوية لا تحتوي على العناصر الفعّالة 32.1 %
- أدوية تحتوي على كميات غير صحيحة من المكونات الفعّالة 20.2 %
- أدوية مع مكونات خاطئة 21.4 %
- أدوية بكميات صحيحة من العناصر الفعّالة ولكن عمليات التعبئة والتغليف مزوّرة وغير قانونية 15.6 %
- أدوية نسخ من المنتج الأصلي 1 %
- أدوية ذات مستويات عالية من الشوائب والملوثات 8.5 %

- إنّ تعدد التعاريف من قبل الدول الأعضاء لمنظمة الصحة العالمية يثبت أنَّ طبيعة هذه المشكلة تختلف من بلد إلى أخر وفي بعض البلدان هذه القضية أكثر تعقيداً.

3- الأدوية المستهدفة من قبل المزوّرين:

يستهدف التزوير عادة الأدوية باهظة الثمن كأدوية الأمراض المزمنة والأدوية النفسية التي يصعب الحصول عليها بشكل رسمي أو الأدوية كثيرة الطلب كالفيتامينات المطلوبة من قبل الشباب في النوادي الرياضية أو المنشطات الجنسيّة، بالإضافة إلى مستحضرات الأعشاب الطبية التي يّضاف لها مواد كيمائية و تباع على أساس أنها طبيعية بعشرة أمثال سعرها الحقيقي كالمنحفات الطبيعية. كما استهدفت عمليات التزوير كل من العدسات اللاصقة والواقي الذكري وشبكة الجراحة وشرائط الاختبار التشخيصية المستخدمة في رصد تراكيز السكر في الدم لدى مرضى السكري. يبيّن الجدول التالي الأدوية الأكثر تعرضاً للتزوير.

الأدوية الأكثر تعرضاً للتزوير

Category of drugs	Percentage of total counterfeits
Antibiotics	28
Hormones and steroids	18
Anti-asthma and anti-allergy	8
Anti-malarial	7
Analgesics and anti-pyretics	6
Others (14 therapeutic classes)	33

4- العوامل التي تساهم في انتشار عمليات تزوير الأدوية:

أشارت دراسة حديثة لمنظمة الصحة العالمية (WHO) الى أنّ أقل من 20 % من الدول الأعضاء للمنظمة لديها قوانين متطورة وفاعلة ناظمة للأدوية.

نذكر من العوامل التي تساهم في دعم وازدهار جريمة تزوير الأدوية حول العالم:

- التشريعات, القوانين والعقوبات المخففة والغير رادعة لعمليات التزوير، حيث أنّ عدد قليل من الدول الأعضاء لمنظمة الصحة العالمية تملك تشريعات وطنية فاعلة في مكافحة الأدوية المزوّرة.
- الرقابة التنظيمية غير كافية وغير فعّالة وخصوصاً على قنوات توزيع الدواء، مما يعزز الاستيراد, التصنيع والتوزيع الغير القانوني للأدوية، مما يؤدي إلى انتشار الأدوية المزيفة في السوق المحلية.
- التكلفة المنخفضة والأرباح المالية الباهظة: حيث تُقدر الأرباح من قبل منظمة الصحة العالمية ومنظمة الأغذية والأدوية في جميع أنحاء العالم بين 32 و35 مليار دولار أمريكي سنوياً.
- التوجه عالمياً نحو التجارة الحرة، الأمر الذي جعل من حركة الأدوية المزوّرة أسهل وضبطها عن طريق الجمارك أكثر صعوبة، حيث يُزوّر الدواء ليُباع على أنّه مُهرب (غير مُجمرك) وذلك ليُبرر بيعه بسعر أقل من سعر الدواء المُجمرك.
- ارتفاع أسعار بعض المنتجات الدوائية، بالإضافة إلى عدم وجود تأمين صحي في كثير من دول العالم، الأمر الذي دفع المرضى للبحث عن الأدوية الأرخص ثمناً.
- عدم توفر الإمكانيات المادية والبشرية الكافية لدى الجهات الرقابية الدوائية لضبط الأدوية المزوّرة والمهربة.
- تورط جهات توزيع واستيراد رسمية للدواء في تسريب بعض من الأدوية المزوّرة والمهربة إلى السوق.
- عدم وجود حضور فعّال للجهات الرسمية الدوائية على أرض الواقع. حيث تُباع الأدوية المهربة والمزوّرة في معظم الصيدليات مع إمكانية الحصول عليها بكل سهولة.
- عدم إدراك معظم المواطنين وكثير من العاملين بالقطاع الصحي لخطورة الأدوية المزوّرة و المهربة.
- إنكار وجود المشكلة يفاقم من خطورتها، فالحكومات التي لا تعترف بوجود الدواء المزوّر والشركات التي تتردد في إعلان وجود أدوية مزيفة من منتجاتها يضاعف المشكلة حيث إنّ بعض الشركات تعتقد أنّ إعلان وجود دواء مزوّر لمنتجاتها سيُلحق الضرر بمبيعاتها حيث سيؤدي إلى امتناع المرضى عن تناول أدويتها الحقيقة.
- عدم معرفة بعض العاملين بالجهات الرسمية والقطاع الصحي كالأطباء والصيادلة وكثير من المواطنين للفرق بين الدواء المزوّر والدواء غير الدستوري والدواء المُهرب. فمن وجهة

نظرهم لا يوجد فرق بين الدواء المُهرب والدواء الأصلي من حيث وجود المادة الفعّالة والمواصفات, وأنّ الفرق الوحيد هو في السعر فقط، كون الدواء المُهرب لا يخضع للضرائب والرسوم الجمركية ولا تضاف عليه أرباح الوكيل.

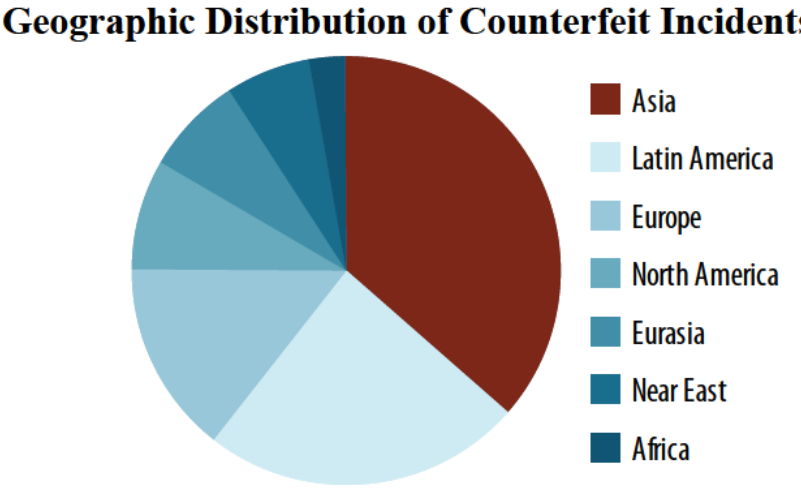
- وجود عدد كبير من صيدليات الانترنت غير القانونية، مما يجعل من السهل بيع منتجات مزوّرة ووهمية في أي مكان على الكرة الأرضية.
- عدم وجود تعاون مُنسق وفعّال بين الهيئات والمؤسسات مثل السلطات الصحية, الشرطة, الجمارك والسلطة القضائية، التي تتحمل مسؤولية التنظيم, الضبط, التحري والمتابعة القضائية.
- عدم وجود التعاون والتنسيق وتبادل للمعلومات بين القطاعين العام والخاص وعلى المستوى الدولي .

5- أحداث مُتعلّقة باستخدام الأدوية المزوّرة:

- في كانون الثاني من عام 2008 م، قام راندي هابلي من Toledo، أوهايو بإجراء أول غسيل للكلى له في مركز اختصاصي، ولكنه عانى بعد هذه المعالجة من ألم بطني شديد و ضيق في النفس وبعد يومين انهار راندي ولم يستعيد وعيه. لقد عزت الاستقصاءات والتحقيقات وفاته إلى الهيبارين؛ وهو دواء مضاد للتخثر يستخدم أثناء عملية الغسيل الكلوي. استنادا إلى التقارير فانّ الهيبارين المستخدم في علاجه كان مزيفاً، حيث كان هذا الدواء ملوثاً ب Chrondroitin Sulfate, وهو مركب مماثل من حيث التركيب للهيبارين، مما يجعل اكتشاف الهيبارين المزيف متعذراً للغاية. حيث يُحدث الهيبارين المزيف تفاعلات حساسية (اليرجية) شديدة. في عام 2008 م، وثقت منظمة الصحة والغذاء (FDA) 81 حالة وفاة وحوالي 600 تفاعل حساسية ناتجة عن استخدام الهيبارين المزوّر. فقد جرت عمليات تعقب واستقصاء للمنشآت المسؤولة عن هذا التزوير، حيث تم اكتشاف معمل لصناعة الأدوية في تشانغزو (الصين)، يقوم بتصدير الأدوية المزوّرة إلى كل من ألمانيا وكندا وايطاليا وبلدان أخرى.
- في 21 أيار2003 وجه مكتب المحامي العام للمنطقة الجنوبية في فلوريدا الاتهام ضد ثلاثة أشخاص يقومون بالبيع غير القانوني والتوزيع بالجملة لمنتجات مزيفة عائدة إلى شركة المتحدة الدوائية (Amgen) التي طرحت دواء (Procrit) الذي يساعد في معالجة السرطان وفقر الدم ومرضى نقص المناعة البشرية HIV عن طريق زيادة تعداد الكريات الحمراء لديهم. حيث كانت ال Vials التي يتم توزيعها من قبل هؤلاء الرجال الثلاثة غير حاوية على المادة الفعالة Procrit، كما أنّها كانت تحتوي على الماء الملوث بالبكتريا.
- في عام 2006، وقبل بدء حملة مكافحة الأنفلونزا في البرازيل والتي تهدف لتطعيم نحو 18 مليون برازيلي، اكتشفت السلطات البرازيلية أنّ لقاح الأنفلونزا(Fluarix) كان مزوّراً وبجرعات غير علاجية.

- في نوفمبر 2009، أقدمت شركة في مومباي على استيراد vials للغلوبولين المناعي البشري بشكل غير شرعي من الصين وبتكلفة أقل وطرحها تحت اسم العلامة التجارية الرائدة ، حيث إنّ هذه الأدوية المزوّرة تكلفتها أقل ب 25% من تكلفة العلامة التجارية الرائدة.
- في عام 2009 تم الكشف عن 1.3 مليون من ابر الأنسولين المزوّرة في السوق البولندية, 500ألف في المملكة المتحدة و 200 ألف في هولندا (WHO).
- في عام 1995 أدى تحضير شراب الباراسيتامول بواسطة دي ايتلين غليكول (ethylene di glycol) (مادة كيميائية سامة) بدلاً من البروبلين غليكول (propylene glycol) إلى وفاة 109 أطفال في نيجيريا و59 طفل في هايتي و30 طفل في الهند (WHO).
- في النيجر، عام 1995 تم تلقيح أكثر من 50 ألف شخص بلقاحات التهاب السحايا الوهمية (اللقاحات تحتوي على الماء فقط)، أسفر ذلك عن وفاة 2500 شخص على الأقل(WHO).

يوضح الشكل التوزع الجغرافي العالمي لحوادث الأدوية المزوّرة



الانتشار الجغرافي لحوادث الأدوية المزوّر

6- نتائج ومخاطر انتشار الأدوية المزوّرة:

1.6. الآثار الصحية:

تشكّل الأدوية المزوّرة تهديداً حقيقياً لصحة المرضى وخصوصاً المرضى المصابين بأمراض مزمنة (كالسكري، الضغط،.....) أو بأمراض تحتاج إلى عناية خاصة (كالذبحة القلبية، السرطان، .....). حيث إنّ التداوي بأدوية لا تحتوي على الكميات الصحيحة من المواد الفعّالة سيؤدي إلى فشل المعالجة وتفاقم الحالة المرضية التي تؤدي في النهاية إلى الوفاة.

إنّ استخدام المضادات الحيوية المزوّرة التي تحتوي على تراكيز أقل من التراكيز العلاجية المفروضة سيؤدي إلى اكتساب مُسببات المرض (كالجراثيم) المقاومة تجاه هذه المضادات الحيوية

https://manara.edu.sy/

وانتشار بعض الأمراض عالمياً. كما تؤدي الأدوية المزوّرة التي تحتوي على تراكيز سمية أو على الشوائب أو المواد السامة (كالمعادن الثقيلة) إلى مشاكل ومضاعفات صحية خطيرة أهمها: الفشل الكلوي، أمراض الجهاز المناعي، أمراض الجهاز الهضمي، السرطان، كما تؤدي أيضاً إلى الوفاة.

2.6. الآثار الاقتصادية:

يتكبد الاقتصاد الوطني خسائر اقتصادية كبيرة تبلغ ملايين الدولارات سنوياً نتيجة تهريب وتزوير الأدوية. تقع الخسائر المالية على كل من المواطن والقطاع الصحي بالدولة بسبب الحاجة إلى التداوي على أمراض كان من الممكن اجتنابها باستخدام الأدوية الأصلية بالاضافة الى أن الخسائر الحاصلة في الأموال والتي كان من الممكن الاستفادة منها في مشاريع وخدمات صحية للمواطنين وتطوير المنشآت الصحية القائمة، وضمان المعالجة الصحية للمرضى واستفادتهم من الأدوية. يمكن أيضاً أن تهز ثقة المستثمرين والشركات الدوائية بسوق الدواء المحلي وبقدرة الدولة على مراقبة وضبط كل ما يرد إلى السوق المحلية من أدوية.

ينتج عن تزوير الأدوية التأثير على مبيعات الشركات والمصانع الدوائية المحلية والأجنبية والتسبب لها بخسائر مالية بسبب اكتشاف منتجات مزوّرة ومقلدة لمنتجاتها الدوائية الأصلية.

3.6. الآثار الاجتماعية:

إنّ وجود الدواء المزوّر لا يشكل خطراً على المريض والصحة العامة فحسب وإنّما سيفقد الثقة العامة في النظام الصحي ككل من الصيدلاني ومعامل الأدوية وصولاً إلى المؤسسات الصحية العامة والخاصة والقائمين عليها. حيث جعل التقصير الرسمي في محاربة الأدوية المزوّرة ومنع تهريبها، المواطن يتعامل معها كأمر واقع ويحجم عن الإبلاغ عنها.

تسبب الشعور بالظلم وخصوصاً لدى الشريحة الفقيرة من المجتمع كونها الأكثر تعرضاً للأدوية المزوّرة لضعف قدراتها الشرائية.

تهدد السلامة الملكية الفردية والعلامة التجارية، كما تهدد الابتكار, التنمية وحقوق شركات الأدوية المشروعة.

7- مكافحة الأدوية المزوّرة:

من الصعب إيجاد طريقة أو وسيلة محددة يمكن من خلالها تقدير خطورة التهديدات التي تسببها المستحضرات الدوائية المزوّرة على الصحة العامة، وذلك نتيجة لتعقيد نظام إنتاج وتوزيع الدواء عالمياً. لذلك من الضروري وجود استراتيجية فعّالة على كافة المستويات، تشمل مجموعة أوسع من الجهات الفاعلة بين مؤسسات حكومة الدولة الواحدة، ووجود تعاون فعّال بين حكومات الدول عالمياً، بالإضافة إلى تحسين الشراكات مع الجهات الفاعلة الخاصة في صناعة المستحضرات الدوائية الشرعية.

يجب أن يكون إغلاق سوق المنتجات المزيفة والمنتجات المقلدة في أي بلد حول الكرة الأرضية أولوية وطنية عُليا للحفاظ على الصحة العامة وذلك عن طريق تطبيق القوانين بالإضافة إلى تحمل القطاع الخاص مسؤوليته في الوقاية ومنع انتشار مثل هذه الأسواق غير الشرعية.

8- طرائق الكشف عن الأدوية المزوّرة:

1.8. الفحص البصري Visual inspection:

إنّ الخطوة الأولى في كشف الأدوية المزيفة هو الفحص البصري الدقيق للمنتج من حيث التعبئة, التغليف وضع العلامات والحجم والشكل واللون. حيث من الممكن ملاحظة وجود تلون غير موحد في الدواء. ولكن بسبب تطور طرائق التزوير أصبحت هذه الطريقة غير كافية للكشف عن الأدوية المزوّرة أصبحنا بحاجة إلى طرائق تحليلية متطورة للكشف عنها.

يوضح الشكل الفروقات الأساسية بين مستحضر بانادول يونيفارما ومستحضر بانادول المزوّر الذي اكتشفت في السوق السورية. توجد معايير عديدة تُمكن من التمييز بين الصنف الأصلي والصنف المزوّر نذكر منها:

* **المعيار الأول:** شعار شركة يونيفارما الموجود في الزاوية اليُسرى العليا من واجهة العبوة الكرتونية لمستحضر Panadol®.
* **المعيار الثاني**: جودة ودقة الطباعة (Resolution) بين المستحضرين واضحة. يظهر ذلك خصوصاً في صورة المضغوطتين الموجودة على واجهة العبوة الكرتونية للمستحضر، حيث تكون هذه التفاصيل أقل جودة بشكل ظاهر للعيان في المستحضر المزوّر.
* **المعيار الثالث:** التباين وفروقات شدة اللونين (الأحمر والأزرق) بين المستحضرين واضحة على واجهة العبوة الكرتونية.
* **المعيار الرابع:** غالباً ما تكون المستحضرات المزوّرة غير حاوية على نشرة داخلية.

الأصلي المزوّر

الفروقات الأساسية بين مستحضر بانادول يونيفارما ومستحضر بانادول المزوّر الذي اكتشفت في السوق السورية

2.8. اختبارات الانحلالية والقساوة Hardness and Dissolution Tests:

اختبار القساوة Hardness Test: من ميزات هذه الطريقة أنّها فعالة ورخيصة نسبياً. حيث من الممكن قياس القساوة بواسطة اليد، حيث إنّ الأقراص المزيفة ذات النوعية الرديئة في أغلب الأحيان متفتتة أو هشة.

اختبار الانحلالية Dissolution Test: انحلالية الدواء لها تأثير مباشر على تأثير الأدوية في الجسم مع مرور الوقت (Pharma cokinetics) وبالتالي على فعالية الدواء. اختبار الانحلالية يقوم على إذابة الدواء المزيف المشتبه به في الماء أو بأحد المذيبات و مقارنة معدل الذوبان مع العينة المرجعية الحقيقية المعروفة .

مثال : دواء Imuran tablets المزوّر في الصين

كانت المضغوطات المزوّرة منه تحتوي على الكمية الصحيحة من العنصر الفعّال Azathioprine، ولكن عند اختبار هذه المضغوطات فشلت في تحقيق مواصفات الجودة، حيث بقيت هذه المضغوطات في الماء لمدة 4 ساعات دون انحلال، بينما المضغوطات الأصلية تنحل بالماء خلال 45 دقيقة .

3.8. الطرائق اللونية Colorimetry:

طريقة مفيدة, بسيطة وغير مكلفة. توفر الكثير من الوقت والجهد، حيث تقوم على استخدام كاشف يتفاعل مع العنصر الفعال API(Active Pharmaceutical Ingredient) مسبباً تغيراً في اللون يمكن ملاحظته. هذه الكواشف متوفرة لعدد كبير و متنوع من APIs .

على سبيل المثال الاختبار اللوني TR (The Fast Red) يستخدم للكشف عن الأدوية المضادة للملاريا (Artesunate)، إنّ هذا الاختبار سريع وبسيط وغير مكلف ولكنه غير مضمون، فالمزوّرون قاموا بإضافة كميات صغيرة من الارتيسونات إلى الأدوية المضادة للملاريا، وهذا ما يجعل الكشف عن الأدوية المزوّرة أكثر صعوبة بسبب الحاجة للتحليل الكمي أيضاً، والخطر الأكبر أنّ لها تأثير مدمر للصحة العامة حيث من الممكن أن تزيد من مقاومة طفيليات الملاريا للأدوية. ولكن على الرغم من سيئات هذه الطريقة لا تزال تلعب دور هام في كشف الأدوية المزوّرة.

4.8. كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) Thin Layer Chromatography:

تستخدم هذه الطريقة لتحديد ذاتية المواد الدوائية بمقارنتها مع مادة عيارية، وتقدير محتوى المادة الدوائية بالإضافة إلى الكشف عن وجود الشوائب.

ميزات هذه الطريقة: بسيطة، سريعة، اقتصادية.

تتألف TLC من طورين:

- الطور الثابت Stationary Phase: هو عبارة عن صفيحة من البلاستيك أو المعدن أو الزجاج مغطاة بطبقة رقيقة من حبيبات ناعمة مثل السيليكا جيل أو أوكسيد الألمنيوم وقد يكون هذا الطور قطبي Normal أو غير قطبي Reverse (سطح السيليس يضاف له مجموعات لا قطبية مثل سلاسل الكربون).
- الطور المتحرك Mobile Phase: قد يكون قطبي مثل الماء – ميتانول أو غير قطبي مثل الهكسان وقد يكون متوسط القطبية مثل البنزن.

غالباً يتم استخدام مزيج من المحلات للحصول على كفاءة أعلى بالفصل.

مبدأ الطريقة:

يحدث الفصل نتيجة عملية الامتزاز أو الادمصاص على الطور الثابت ووضع الطور المتحرك سيقوم بجرف هذه المركبات بمعدلات مختلفة تعتمد على قوة ادمصاصها أو امتزازها على الطور الثابت.

✓ مثال توضيحي :

تم تحضير أربعة عينات من مركب Para amino salicylic acid (PAS)

العينة الأولى : محلول عياري تركيزه 0,5 مغ / مل من (PAS)

العينة الثانية : منتج دوائي يحوي كمية جيدة و مقبولة من (PAS)

العينة الثالثة : منتج دوائي يحوي محتوى منخفض وغير مقبول من (PAS)

العينة الرابعة : محلول عياري تركيزه 0,4 مغ / مل من (PAS)

طُبقت العينات الأربعة بواسطة أنبوب شعري على طبقة TLC. استخدم الطور الثابت Stationary phase هو عبارة عن:

(Merck TLC aluminium plates pre _coated with silica gel 60 F254, Size 5X10 cm)

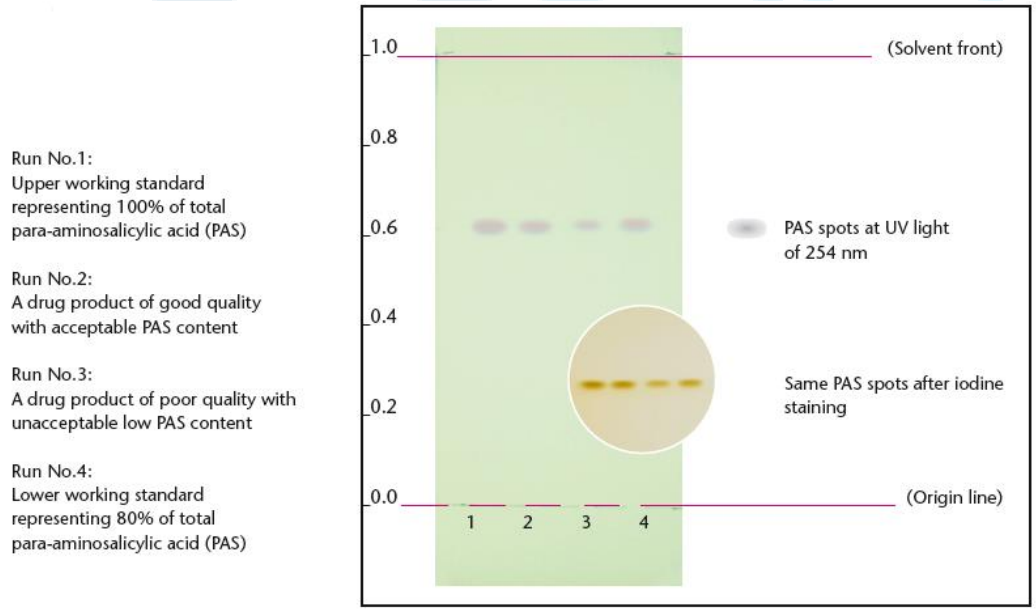
تم وضع طبقة TLC في بيشر يحوي طور متحرك (10مل تولوين و 10 مل أسيتون و2 مل Glacial acetic acide) وتغطية البيشر بالسلفان لإشباع بيشر الرحلان بأبخرة الطور المتحرك ذلك حتى قطع الطور المتحرك 3l4 طبقة TLC. ثم أخذت طبقة TLC وتم تحديد المسافة التي قطعها الطور المتحرك ثم جففت واستخدم مصباح UV (254 nm) لإظهار البقع، حصلنا على

https://manara.edu.sy/

أربع بقع زرقاء بنفسجية وبمقارنتها مع العياري المستخدم من حيث شدة اللون، الحجم، الكثافة والمسافة المقطوعة على طبقة TLC كانت النتائج كالتالي:

- البقع الأربعة قطعت نفس المسافة على طبقة TLC.
- بقعة المنتج الدوائي الحاوي على محتوى منخفض من (PAS) لها حجم وشدة تلون أقل من بقعة المنتج الدوائي الحاوي على محتوى جيد من (PAS) وهذا ما يؤكد أنّ تركيز PAS في البقعة الثالثة أقل من الثانية.
- باستخدام بخار اليود: أصبح تلون البقع بني برتقالي، وكانت البقعة العائدة الى المنتج الفقير بالمادة الفعّالة أول من فقدت لونها .

نتائج الدراسة موضحة بالشكل:



استخدام TLC لمراقبة جودة مجموعة من المستحضرات الحاوية على PAS

5.8. مطيافية رامان Raman Spectroscopy:

https://manara.edu.sy/

تعتبر مطيافية رامان[1] من أسرع الطرق المستخدمة للكشف عن الأدوية المزوّرة. حيث إنّ استخدام هذه الطريقة لا يتطلب تحضير للعينات، كما أنّه في غضون ثواني قليلة يمكن معرفة ما إذا كانت الأدوية مزوّرة من خلال القدرة على التحليل الكمي والنوعي للعناصر الفعّالة لكنها تتطلب إلى أشخاص مدربين بشكل جيد.

مبدأ الطريقة: يتم في هذه الطريقة استخدام نوعين من التقنيات هي التشتت (Dispersive) و تحويل فوريية (Fourier Transform).

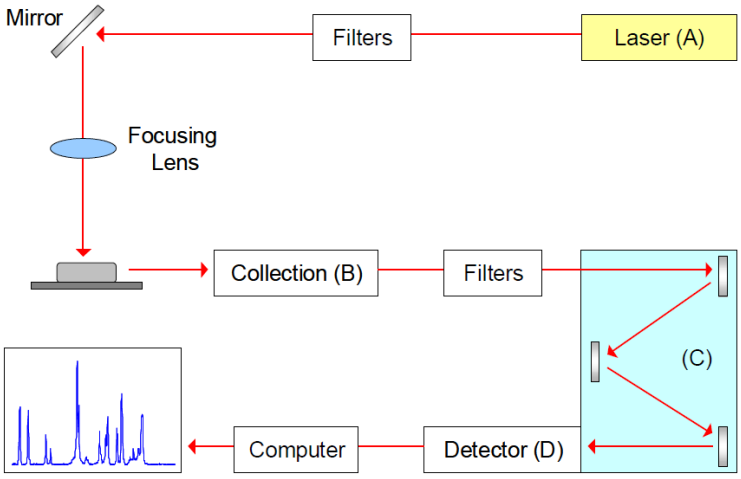
Viagra

مثال: دواء

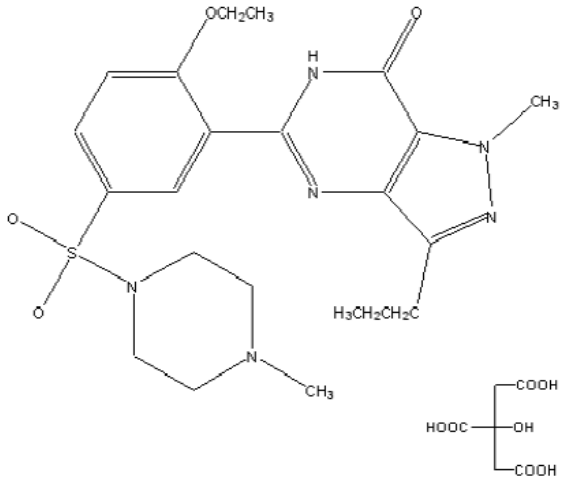
المادة الفعّالة في هذا الدواء هي Sildenafil citrate.

[1] يتألف الجهاز من :

A- مصدر للضوء B - مجموعة البصريات
C- عنصر تشتيت الضوء D- نظام الكشف



أقسام جهاز رامان.



صيغة Sildenafil citrate

Viagra

الشكل التالي لمضغوطة أصلية (A) و مضغوطتين (B و C) التي من المحتمل أن تكون مزوّرة.

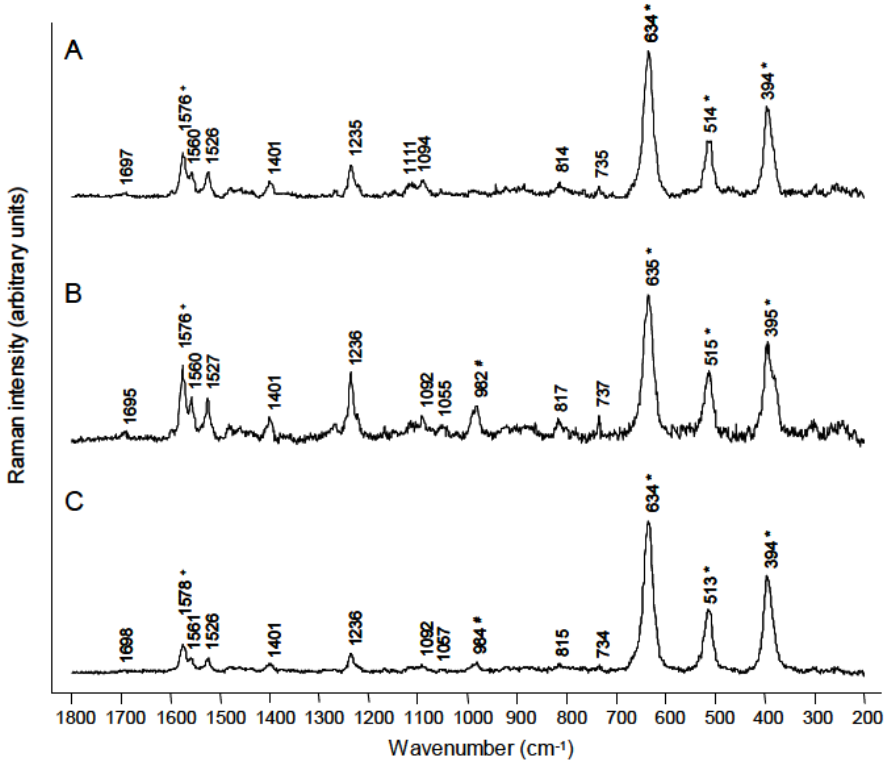
Figure 5.6 Genuine Viagra® (A) and two possible counterfeit Viagra® tablets (B and C).

من الفحص البصري للمضغوطات نجد أنّ المضغوطة B لا تختلف كثيراً عن المضغوطة الأصلية A، بينما نجد أنّ المضغوطة C تبدي اختلافات واضحة عن المضغوطة الأصلية A وهذه الاختلافات هي :

- الشعار Pfizer غير موجود.
- كمية المادة الفعالة 50 مغ بدلاً من العلامة VGR 50.

وباستخدام طريقة Raman spectroscopy لمقارنة المضغوطتين (B,C) مع المضغوطة (A) حصلنا على المخططات التالية:

https://manara.edu.sy/



Raman spectroscopy لمقارنة مضغوطتين الفياجرا المزورتين (B,C) مع مضغوطة الدواء الأصلي (A)
Viagra

من الشكل السابق نلاحظ أنّ طيف للمضغوطة الأصلية A يختلف عن المضغوطتين B و C بكل مما يلي:

- نجد في المضغوطة الأصلية A أنّ نسبة عصابة TiO2 (Ca. 634 cm-1) بالنسبة إلى عصابة المادة الفعالة Sildenafil citrate (ca. 1576 cm-1) هي تقريباً بنسبة (3:1)، بينما هذه النسبة في المضغوطة B هي حوالي (2:1) وبالمضغوطة C هي حوالي (5:1).
- إنّ كل من المضغوطتين (B and C) تبدي قمة أضافية (around 982 cm-1) و التي من الممكن أنّ تكون عائدة إلى سلفات الباريوم (BaSO4) .
- كانت نتيجة الاختبار: بوجود هذه الاختلافات يمكن اعتبار أنّ كل من المضغوطتين (B and C) مزوّرة.

6.8. التحليل الطيفي باستخدام الأشعة تحت الحمراء Infrared Spectroscopy:

إنّ هذه الطريقة2 من الطرق الحديثة المستخدمة لفحص المستحضرات الصيدلية، ذلك عن طريق تحديد ذاتية وهوية المركبات الداخلة في تركيبها. وعلى الرغم من أنّ هذه الأجهزة غالية الثمن إلّا أنّها أصبحت متوفرة لدى الهيئات الرقابية في معظم البلدان النامية.

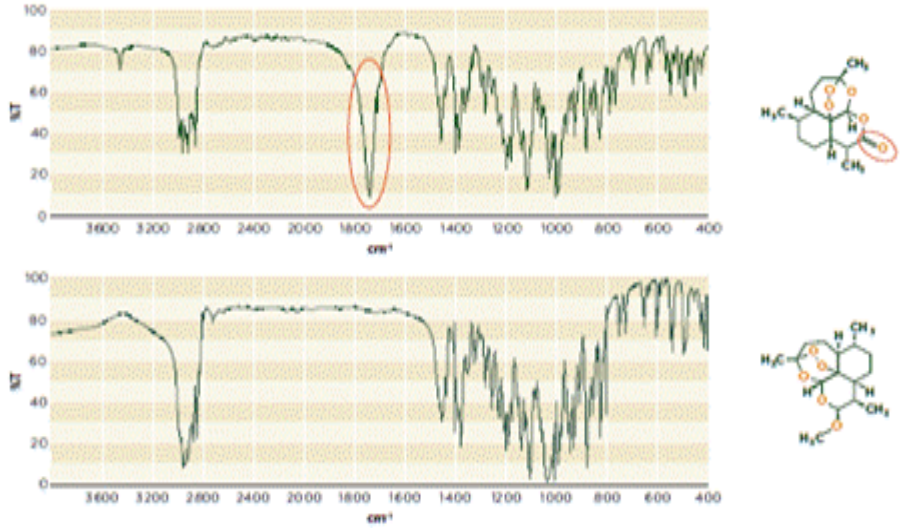
توضح أطياف IR التالية الفرق بين مركب Artemisinin (المضاد للملاريا) والمركب المشتق منه (Artemether) وبالتالي تمكن هذه الطريقة من كشف المادة الفعّالة الموجودة في الأدوية المضادة للملاريا هل هي artemisinin أم مركباته المشتقة والتي دائماً تم التزوير بها على اعتبار أنّها تختلف عن بعضها من حيث الفعالية والثمن.

تستخدم مطيافية الأشعة تحت الحمراء في الطيف المتوسط من كل مركب من المركبات المختلفة عن بعضها البعض لتحديد:

- ✓ الأشعة تحت الحمراء القريبة : 3000-4000 cm-1
- ✓ الأشعة تحت الحمراء المتوسطة: 200-3000 cm-1
- ✓ الأشعة تحت الحمراء البعيدة : أقل من 200 cm-1

تتكون أجهزة تحليل الأشعة تحت الحمراء عادة من ليزر الأشعة تحت الحمراء ونظام الكشف. تملك الأشعة IR طاقة كافية لإحداث انتقالات اهتزازية ودورانية.

- أنواع الاهتزازات Vibration :
  - المتطاطية Streching : تحرك الذرات على نفس المحور الرابط.
  - الانثنائية Bending: حدوث انحراف عن المحور الرابط للذرتين نحو الأعلى أو الأسفل (تشوه في الزاوية الرابطة).
- تعيين أطياف IR : بالنسبة للعينات الصلبة ، يتم سحق العينة جيداً و مزجها بشكل جيد مع KBr و يكون لدينا قالب نضع فيه العينة التي تدخل ضمن الجهاز الذي يعطي طيف المركب أما العينات السائلة يكون لديها خلايا خاصة.
- تمثيل أطياف IR : علاقة عدد الموجة wave number (cm-1) و الامتصاصية A (Absorbance) أو النفاذية T (Transmittance).



طيف الأشعة تحت الحمراء artemisinin (في الأعلى) artemether (في الأسفل)

نستنتج من خلال الطيفين السابقين أنّ الاختلاف في التركيب الكيميائي بين المركبين عائد إلى وجود مجموعة كربونيل (C=O) والتي تظهر كقمة مميزة بين (1700 - 1800 cm-1) في المركب Artemisinin، وغياب هذه القمة في مركب artemether.

7.12. الكروماتوغرافيا السائلة ذات الأداء العالي High Pressure Liquid Chromatography(HPLC)3:

3يتألف الجهاز من:

مضخة Pump حاقن- Injector - عمود Column مكاشف- Detectorجهاز جمع المعطيات- Data collection device.

المبدأ :

يتم فصل المواد بالاعتماد على اختلاف توزعها بين الطورين الثابت و المتحرك.

- ✓ الطور المتحرك mobile phase: سائل أو غاز تذوب فيه المركبات بدرجات متفاوتة.
- ✓ الطور الثابت stationary phase: يمارس عملاً معيقاً لتحرك مواد المزيج بشكل يختلف من مادة إلى أخرى و بآلية أو أكثر مما يلي:

A- الامتزاز Adsorption

B- التوزع Partition

نقدم هنا مثال توضيحي لاستخدام الـ HPLC في كشف تزوير الأدوية

لدينا ثلاثة امبولات لـ 4% aqueous solution of dexamethasone 21-phosphate:

G1, G2: Genuine object

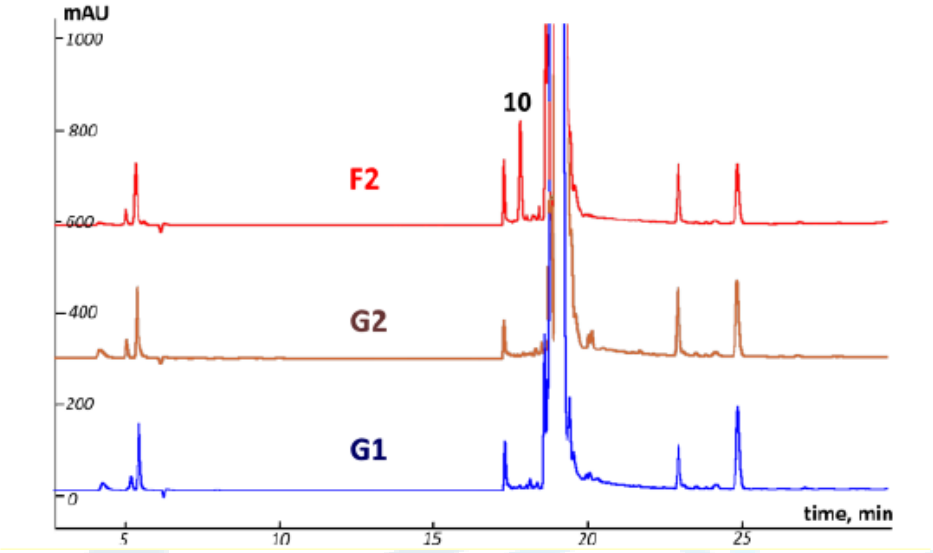
F2: Counterfeit object

تم تحليل العينات باستخدام الـHPLC والكروماتوغرام في الشكل.

HPLC Chromatograms of Fake(F2) and Genuine(G1,G2) Sample

C- التبادل الأيوني Ion exchange

https://manara.edu.sy/



كروماتوغرامات العينات: F2, G1, G2

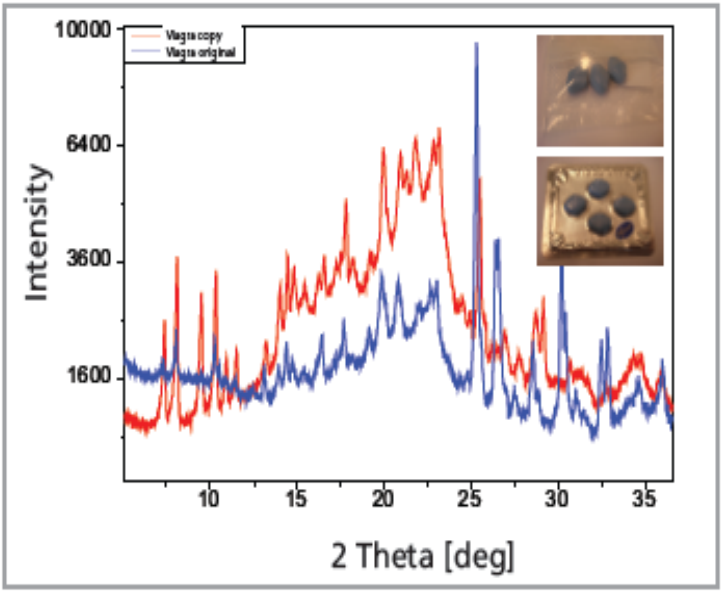
نستنتج من الكروماتوغرامات :

- نلاحظ تطابق مواقع القمم للعينتين G1,G2.
- وجود قمة كبيرة في الموقع (10) في العينة F2 عائدة إلى وجود شائبة .

8.8. الأشعة السينية (X-Ray):

أصبحت هذه الطريقة تقنية تحليلية أساسية في صناعة المستحضرات الصيدلية عن طريق تحديد التركيب الذري للعينة، حيث يتم استخدامها في اكتشاف وتطوير وصناعة الأدوية. وهي طريقة سريعة وموثوق بها في تحليل الأدوية وهي مغلفة وداخل عبواتها.

يُظهر الشكل أنماط انكسار الأشعة لمضغوطات Viagra الأصلية (لشركة Pfizer) ودواء Viagra مُزوّر.



أنماط انكسار الأشعة لمضغوطات Viagra الأصلية (Pfizer) ودواء Viagra مُزوّر

على الرغم من احتواء كلتا المضغوطتين على 100 مغ من المادة الفعّالة Sildenafil citrate، تُظهر أنماط الانكسار وجود الاختلاف في تبلور المادة الفعالة الأمر الذي سيؤثر على التوافر الحيوي للدواء (Bioavailability)، بالإضافة إلى الاختلاف في تركيب السواغات أيضاً.

8.9. مقياس الطيف الكتلوي Mass Spectrometry:

يتكون مقياس الطيف الكتلوي من:

- مصدر للأيونات ion source : يقوم بإنتاج الأيونات وذلك عبر التأين الالكتروني Electron Ionization أو التأين الكيميائي Chemical Ionization.
- محلل الكتلة mass analyzer : يعمل على فصل الأيونات.
- المتحري detector : له دور في كشف الأيونات.

تم استخدام هذه التقنية لتحليل عينات أصلية وموثوق بها من دواء (dihydro artemisinin المضاد للملاريا) ومقارنتها مع الدواء المزوّر الغير الحاوي على العناصر الفعّالة.

نتائج الاختبار مقدمة في الشكل التالي حيث يُظهر طيف الدواء المزوّر احتوائه على Stearic acid وعدم احتوائه على المادة الفعّالة Dihydro artemisinin.

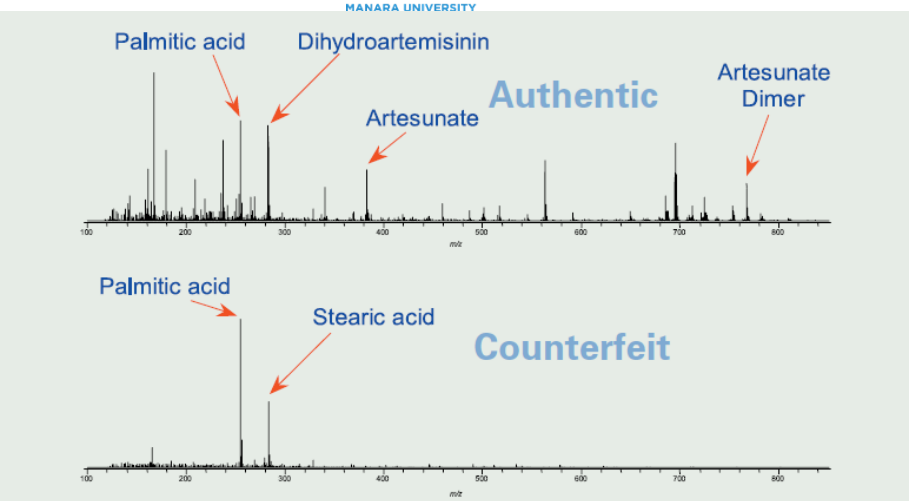


Fig. 3 Rapid detection of counterfeit drug. The top mass spectrum shows the authentic drug and the bottom mass spectrum shows the counterfeit drug.

طيف الكتلة للدواء الأصلي لمادة dihydro artemisinin (المضاد للملاريا) ومقارنتها مع الدواء المزوّر الغير الحاوي على العناصر الفعّالة

8.10. الطرائق الأخرى المستخدمة للكشف عن الأدوية المزوّرة:

نذكر من الطرائق الأخرى:

- Ultraviolet and Visible Spectroscopy
- Atomic Absorption Spectrophotometry (AAS)
- Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spectroscopy
- Gas Chromatography (GC)
- Capillary Electrophoresis (CE)
- Forensic Palynology
- Terahertz Imaging

الشوائب في المواد الدوائية

تعريف الشائبة

تعرف حسب توجيهات المؤتمر الدولي للمواءمة ICHQ3A بأنها: أي مكون من المادة الدوائية الجديدة ليس من التكوين الكيميائي المعروف كمادة دوائية جديدة.

تصنيف الشوائب وفقاً لتوجيهات المؤتمر الدولي للمواءمة ICHQ3A :

❖ **الشوائب العضوية (متعلقة بالدواء أو بعملية تصنيعه):**

يمكن أن ترتفع الشوائب العضوية خلال عمليات التصنيع وتخزين المواد الدوائية الجديدة، وقد تكون معروفة البنية identified أوغير معروفة البنية unidentified، طيارة أو غير طيارة،و تتضمن:

- المواد (البدئية) Starting materials:

المادة المستعملة في اصطناع مادة دوائية جديدة، والتي تكون متضمنة كعنصر داخل بنية المواد المتوسطة و/أو المادة الدوائية الجديدة؛ وتكون عادة متوفرة تجارياً ومعروفة الصفات الفيزيائية والكيميائية والبنيوية.

المنتجات الثانوية By-products والمواد المتوسطة Intermediates:

هي المواد المنتجة خلال خطوات اصطناع المادة الدوائية الجديدة التي تخضع لتحولات كيميائية أكثر قبل أن تصبح مادة دوائية جديدة.

- منتجات التخرب Degradation products.
- الكواشف والربيطات والمحفزات Reagents, ligands and catalysts.

❖ **الشوائب غير العضوية:**

يمكن أن تنتج من عمليات التصنيع، وهي معروفة ومحددة البنية، وتتضمن:

- الكواشف Reagents : مواد غير المادة البدئية وغير المواد الوسيطية وغير المذيبات تستعمل في تصنيع المادة الدوائية الجديدة.
- الربيطات Ligands.
- المحفزات Catalysts.
- الكاتيونات أو الشارجبات (Cations)، وأهمها: المعادن الثقيلة Heavy metals، الأمونيوم والزرنيخ والكالسيوم والحديد والرصاص والبوتاسيوم.

- الأنيونات أو الشارسبات (Anions): ومنها الكلوريد والفلوريد والسلفات.
- الأملاح غير العضوية Inorganic salts.
- مواد مختلفة مثل عوامل الترشيح Filter aids والفحم الفعال Charcoal.

❖ **المذيبات المتبقية:**

يمكن أن تكون المذيبات سوائل عضوية أو غير عضوية مستعملة كحامل لتحضير المحاليل أو المستعلقات في اصطناع المادة الدوائية الجديدة أو تشكلت خلال الإنتاج، وبما أنها معروفة السمية فيجري انتقاء الشواهد المناسبة بسهولة.

يستثنى من هذا المستند ما يلي:

- الملوثات الخارجية التي يجب ألا تحصل في المواد الدوائية الجديدة عن طريق تطبيق GMP والتي تعرف بأنها : الشائبة التي ترتفع من أي مصدر خارجي عن عملية التصنيع.
- تعدد الأشكال Polymorphic.
- شوائب المتصاوغات المرآتية Enantiomeric.

قائمة الشوائب الواجب أن تضمن ضمن مواصفات المادة الدوائية الجديدة وفقاً لتوجيهات ICH Q3A

- الشوائب العضوية: تشمل كل شائبة محددة specified معروفة الهوية identified وكل شائبة محددة غير معروفة الهوية unidentified وأي شائبة غير محددة unspecified بمعيار قبول ليس أكثر (أصغر أو يساوي) من عتبة الاستعراف (عتبة محددة) والشوائب الكلية total impurities.
- الشائبة المحددة specified: الشائبة التي تدرج في قائمة بشكل إفرادي مع معيار قبول نوعي لها ضمن مواصفات المادة الدوائية الجديدة، يمكن أن تكون الشائبة المحددة معروفة البنية identified أو غير معروفة unidentified.
- الشائبة غير معروفة unidentified: هي الشائبة التي لم يُحصل على ميزاتها البنيوية وقد تمّ التّعرّف عليها باستعمال خواص تحليلية كيفية (زمن احتباس الكروماتوغرافية(.

https://manara.edu.sy/

- الشائبة غير المحددة unspecified: الشائبة المحددة بمعيار قبول عام، ولكن غير مدرجة في قائمة بشكل فردي مع معيار قبول نوعي لها، ضمن مواصفات المادة الدوائية الجديدة.

تعريف مرتسم الشوائب

يعرف وفقاً لتوجيهات المؤتمر الدولي للمواءمةICHQ3A:

بأنه وصف للشوائب معروفة البنية identified أو غير معروفة البنية unidentified الموجودة في المادة الدوائية الجديدة.

وهو الاسم الشائع للنشاطات التحليلية التي تهدف إلى:

كشف detection وتحديد ذاتية identification واستنباط بنية structureelucidation وتعيين كمي quantitative determination للشوائب العضوية وغير العضوية والمذيبات المتبقية في المواد الدوائية.

أهمية مرتسم الشوائب:

يعد مرتسم الشوائب واحداً من أكثر الفعاليات أهمية في مجال التحليل الصيدلاني الحديث حيث تظهر أهمية مرتسم الشوائب في كل مراحل تطوير الدواء بدءاً من الاصطناع وحتى عملية الإنتاج النهائي، وقد تزايدت أهمية مرتسم الشوائب لأجل تمييز جودة المواد الدوائية ذات الحجم الكبير بشكل معتبر في السنوات العشرين الماضية. ونتيجة دراسة مرتسم شوائب مادة ما نمتلك القدرة على التفريق بين الشوائب ذات العلاقة بالاصطناع ومنتجات التخرب، وتأتي أهمية مرتسم شوائب الأدوية من كونه يعطي بيانات هامة يمكن أن تساهم بشكل مباشر بمأمونية المعالجة الدوائية، وذلك بتقليل الآثار الضارة المتعلقة بالشائبة للمادة الدوائية أو لمستحضراتها، وبالتالي لا بد من تحديد ذاتية وتعيين الشوائب بطرائق انتقائية بهدف زيادة مأمونية المعالجة بالدواء. ومن المهم عزل الشوائب ومنتجات التخرب وتحديد ذاتيتها، لضمان أن وجودها لن يطلق أي استجابات غير مرغوبة سواء أكانت دوائية pharmacologic أم سمية toxicologic لدى المريض المتناول للدواء، ولن يملك أي تأثير على الاستجابة الدوائية pharmacologic المقصودة من الدواء.

العوامل المؤثرة في مرتسم الشوائب :

https://manara.edu.sy/

تختلف مرتسمات الشوائب كيفياً وكمياً للمادة نفسها الموردة من مصادر مختلفة باختلاف عوامل عدة، مثل: مصدر المواد الأولية وطريقة التصنيع وعمليات التنقية وشروط الحفظ وعمليات التعبئة.

حدود ومراقبة الشوائب

تعد مراقبة الشوائب أمراً مهماً للغاية لإنتاج مواد دوائية ذات جودة عالية. نظرياً فإنه: يجب أن تزال جميع الشوائب، إلا أن ذلك ليس سهلاً من الناحية العملية وكذلك من الناحية الاقتصادية حيث من الصعب للغاية التخلص من الشوائب بشكل كلي. لذا يجب أن تراقب مستويات الشوائب لتزويدنا بمنتج جيد وآمن. ففي بعض الحالات يسمح فقط بمستويات قليلة من الشوائب، لكن في حالات نادرة فإنه حتى المستويات الأعلى من الشوائب قد تكون مسموحة؛ لذلك تطالب منظمة الدواء والغذاء الأمريكية FDA، وكذلك مكاتب الرقابة الدوائية الأوربية _ وفقاً لتوجيهات ICH Q7A _ بأن تكون المادة الفعالة خالية من الشوائب إلى أقصى حد ممكن، وذلك للحصول على أعلى درجات الجودة والأمان لاستعمال الدواء سريرياً.

مقدمة عامة عن حدود الشوائب

يجري وضع حدود للشوائب في المواد الدوائية أثناء عملية تطوير المركب الدوائي، وتقدر فيها اعتماداً على المعلومات السمية والدوائية المتوفرة عن الشوائب إضافة إلى نتائج الاختبارات والدراسات السريرية التي تجرى على المركب الجديد.

أما وضع حدود معينة للشائبة فيجري اعتماداً على الآتي:

- سمية المادة الدوائية الحاوية على مستويات معروفة من الشوائب، إضافة إلى سمية تلك الشوائب منسوبة إلى المادة الدوائية نفسها.
- طريقة إيتاء الدواء (فموي أو موضعي أو وريدي أو شرجي).
- مقدار الجرعة اليومية.
- عمر المريض وحالته المرضية .
- آلية تأثير الشائبة إن كان ذلك معروفاً.
- مصدر المادة الدوائية : صنعي أو طبيعي أو منتج بتقانة حيوية.
- زمن العلاج: فترات طويلة (حالات مزمنة) وفترات قصيرة (حالات حادة).

تضع دساتير الأدوية حدود الشوائب على النحو التالي:

https://manara.edu.sy/

- حد شوائب إجمالية (Total).
- حد أعلى لشائبة مفردة (Individual).

حيث يوضع هذان الحدان بناء على ما يعرف بمرتسم الشوائب، الذي تضعه الشركة المنتجة للمادة الدوائية، والذي استعملته في دراسات السمية لإثبات أمان هذه المادة، وأثناء الدراسات السريرية التي أجريت عليها.

- حد المذيبات المتبقية: ويوضع هذا الحد بناء على السمية المعروفة للمذيبات المختلفة، وعلى الإضافات المحتملة أثناء التحضير والتصنيع، واعتماداً على تواتر إعطاء الجرعة.
- حدود الشوائب اللاعضوية العامة: وهي تعبر عن الشوائب التي تظهر أثناء تحضير المادة. وتوضع حدودها بناء على التأثيرات السمية المعروفة لهذه المركبات المعدنية، ويجري اختبارها بطرائق مناسبة عامة مثل: الثمالة بالحرق Residue on Ignition أو بطريقة خاصة بشائبة معينة (المعادن الثقيلة).
- نقاوة التصاوغ المرآتي Enantiometric Purity: يطلب اختبار وجودها ونسبتها كل ما كان ذلك ممكناً.
- رغم من أن الماء لم يصنف كشائبة إنما لا بد من تحديد حدود لمحتواه في المادة للتأكد من عدم تأثير وجوده في ثبات الدواء أو المستحضر الصيدلاني، ولتأثير ارتفاع تركيزه أيضاً في طريقة التعامل مع المادة الدوائية الأولية أثناء تصنيعها.
- تحدد المستويات العظمى المقبولة من الشوائب المختلفة لكل مادة دوائية في أفرودة Monograph المادة الدوائية أو ضمن المواصفات الموجودة في ملف التسجيل.

حدود ومراقبة الشوائب العضوية

❖ **حدود الشوائب العضوية:**

تطالب مكاتب المراقبة والتفتيش الوطنية عادة بألا يتجاوز المحتوى من شائبة مفردة في المادة الفعالة حد 0.1%، ويجب عزل وتمييز الشوائب التي توجد في المادة الفعالة بنسبة تتجاوز هذا الحد. وقد جرت التوصية في المؤتمر الدولي للمواءمة ICH بضرورة تعيين هوية الشائبة عندما تتجاوز قيماً محدودة مثل 0.1% أو 0.3% أو 0.5% بحسب نوع الشائبة. ويوصى بعزل وتمييز

منتجات التخرب التي تنشأ خلال التخزين أو فترة استعمال المادة الفعالة. وجرت التوصية في المؤتمر الدولي للمواءمة ICH بالنسبة للكثير من الأدوية بأن تسجل الشوائب الأعلى من 0.05% كشوائب غير معروفة البنية Unidentified والمحسوبة ضمن كمية الشوائب المجملة، وأن تسجل الشوائب الأعلى من 0.1% كشوائب معروفة البنية Identified، وتضمينها ضمن المواصفات Specification، وأما الشوائب الأعلى من 0.15% فيجب أن تؤهل سمياً.

وأما الشوائب التي تتجاوز عتبة التبليغ Reporting Threshold (RTH هي العتبة التي إذا تجاوزتها شائبة ما يجب أن يجري الإبلاغ عنها) فيجري جمعها وتسجيلها كشوائب إجمالية Total Impurities.

يجب تحديد بنية الشوائب عندما تتجاوز عتبة الاستعراف Identification Threshold، كما يجب تحديد بنية الشوائب المحتمل أن يكون لها تأثيرات سامة أو دوائية حتى لو لم تتجاوز عتبة الاستعراف Identification Threshold (وهي العتبة التي يجب إذا تجاوزتها شائبة ما أن يجري تحديد ذاتيتها)، ويجب تقييم الأمان البيولوجي عند تجاوز عتبة التأهيل Qualification Threshold (وهي العتبة التي يجب إذا تجاوزتها شائبة ما أن يجري تأهيلها). ويعرف تأهيل الشوائب Impurities Qualification بأنه: عملية الحصول على تقييم البيانات التي تؤسس الأمان البيولوجي لشائبة مفردة أو لمرتسم شوائب معطى بمستوى أو مستويات محددة؛ وعادة ما تؤهل الشوائب سمياً عندما تجرى الموافقة على الدواء لأول مرة من أجل التسويق.

إن معظم الإجراءات التحليلية المستعملة حالياً في مراقبة الشوائب العضوية للمادة الدوائية بشكل حصري تقريباً هي إجراءات استشرابية (كروماتوغرافية).

وجهت كل من FDA وICH لتحديد ذاتية الشوائب في المواد الدوائية، ويبين الجدول التالي علاقة الجرعة اليومية العظمى للدواء بعتبة التبليغ والاستعراف والتأهيل لشوائبه بحسب توصيات المؤتمر الدولي للمواءمة ICH.

علاقة الجرعة اليومية العظمى للدواء بعتبة التبليغ والاستعراف والتأهيل لشوائبه

الجرعة اليومية العظمى	عتبة التبليغ	عتبة الاستعراف	عتبة التأهيل
≤ 2 غ باليوم	0.05%	0.10%	0.15%

		أو 1.0mg باليوم أيهما أقل	أو 1.0mg باليوم أيهما أقل
≤ 2 غ باليوم	0.03%	0.05%	0.05%

❖ **مراقبة الشوائب العضوية:**

معظم الإجراءات التحليلية المستعملة حالياً في مراقبة الشوائب العضوية للمادة الدوائية بشكل حصري تقريباً هي إجراءات استشرابية. ويجب أن تتميز الإجراءات التحليلية المتبعة لتحديد نسبة الشوائب العضوية بأنها:

- اجراءات متحقق من مصدوقيتها Validated.
- اجراءات مناسبة للكشف الكيفي والكمي للشوائب.
- اجراءات تتضمن نموذج فصل يسمح بتمييز الشوائب عن المادة الدوائية ونموذج كشف يسمح بقياس مضبوط للشوائب.
- أن يكون حد الكم في هذه الإجراءات أصغر أو يساوي عتبة التبليغ.

يجري قياس مستويات الشوائب العضوية بواسطة تقانات مختلفة، وتتضمن مقارنة الاستجابة التحليلية لأي شائبة بالنسبة إلى معياري مرجعي مناسب، أو إلى استجابة المادة الدوائية الجديدة بحد ذاتها. و لا بد من تقييم ووصف المعياريات المرجعية المستعملة في الإجراءات التحليلية من أجل مراقبة الشوائب وفقاً لاستعمالاتها.

حدود ومراقبة الشوائب غير العضوية

الشوائب غير العضوية هي غالباً مركبات معدنية مختلفة المصدر، فقد تكون وسائط في عمليات الاصطناع الكيميائي، أو ناتجة من التلوث البيئي، أو أنها تتواجد في بعض المذيبات بشكل إجباري، أو أنها تأتي من أواني التفاعل.

❖ **حدود الشوائب غير العضوية:**

توضع حدود هذه الشوائب بناء على التأثيرات السمية المعروفة لهذه المركبات المعدنية، ويجب أن تعتمد معايير قبولها على المعياريات الدستورية أو من بيانات الأمان المعروفة.

❖ **مراقبة الشوائب غير العضوية:**

يجري الكشف الكيفي والكمي عادة عن الشوائب غير العضوية باستعمال الإجراءات الدستورية العامة مثل الثمالة بالحرق Residue on ignition ومن أهم الاختبارات الحدية المذكورة في دساتير الأدوية:

- الاختبار الحدي لأجل الأنيونات:

-الاختبار الحدي لأجل الكلوريد Limit Test for Chloride.

-الاختبار الحدي لأجل السلفات Limit Test for Sulphate.

- الاختبار الحدي لأجل الكاتيونات:

-الاختبار الحدي لأجل الرصاص Limit Test for Lead.

-الاختبار الحدي لأجل الحديد Limit Test for Iron.

-الاختبار الحدي لأجل المعادن الثقيلة Limit Test for Heavy Metals.

حدود ومراقبة المذيبات المتبقية

يجب مراقبة بقايا المذيبات المستعملة في عمليات اصطناع المادة الدوائية الجديدة وفقاً لتوجيهات ICHQ3C لأجل المذيبات المتبقية، حيث أنه من الصعب جداً إزالة هذه المذيبات بشكل كامل.

تصنف المذيبات المتبقية بحسب تقييم الخطورة المحتملة على الصحة البشرية إلى ثلاثة أصناف:

- مذيبات الصنف الأول:

هي مذيبات واجب تجنبها، ومعروف بأنها مواد مسرطنة عند البشر، ومضرة بالبيئة. يجب أن تحدد مستوياتها وفقاً للمتطلبات الدستورية، ويجب كذلك تحديد ذاتية هذه المذيبات وتعيينها كمياً، عندما تستعمل أو تنتج خلال عملية اصطناع المادة الدوائية أو السواغات أو تحضير المنتج الدوائي وهي لم تزل بعمليات التنقية التالية.

مذيبات الصنف الثاني:

هي مسرطنة عند حيوانات التجربة لكنها غير سامة جينياً، وتعد عوامل مسببة لسمية غير عكوسة مثل السمية العصبية أو الماسخة، وسمية أخرى عكوسة؛ ويجب أن تحدد مستوياتها وفقاً للمتطلبات الدستورية. ولا بد من تحديد ذاتية هذه المذيبات وتعيينها كمياً عندما توجد بمستوى أعلى من الحدود المطلوبة.

- مذيبات الصنف الثالث:

مذيبات ذات سمية محتملة منخفضة، مفضل استعمالها، ولا تحتاج لتعيين حد تعرض معتمد على الصحة. الكمية المقبولة من هذه المذيبات هي نحو 50mg باليوم أو أقل، وتقبل دون أي تبرير. يمكن قبول كميات أكبر من ذلك لكنها تحتاج إلى تبرير؛ ويجب تحديد ذاتية هذه المذيبات وتعيينها كمياً عندما توجد بحدود أعلى من 50mg باليوم.

استعملت تقانات مختلفة لتقليل كمية المذيبات المتبقية في المادة الدوائية مثل: عمليات الغسل بالماء لإزالة المذيبات الذوابة بالماء، والتقطير أو التجفيف تحت ضغط منخفض. تراقب المذيبات المتبقية باستعمال التقانات الاستشرابية مثل الاستشراب الغازي.

الطرائق التحليلية المطبقة لدراسة مرتسمات الشوائب

فصل وتعيين شوائب معروفة البنية

تقتصر المهمات التحليلية في الحالات التي تكون فيها بنية الشوائب معروفة، ومعياريات الشوائب متوافرة، على تطوير طرائق استشرابية من أجل فصل وتعيين كمي للشوائب في الأدوية الجديدة، أو لتحسين الانتقائية والمضبوطية والدقة ولخفض الوقت التحليلي للطرائق للأدوية القديمة، وذلك بالمقارنة مع ما ذكر في تعميمات نشرات سابقة أو في الدساتير. أما الطرائق المستعملة فهي:

- الاستشراب السائل العالي الأداء HPLC.

- استشراب الطبقة الرقيقة TLC.

- الرحلان الكهربائي الشعري.

كما تفيد تقانة الرنين النووي المغناطيسي NMR في تحديد بنى المركبات الدوائية المفصولة، ولكن يبقى استعماله محدوداً.

https://manara.edu.sy/

فصل وتعيين الشوائب غير معروفة البنية

غالباً ما يجري تطوير طرائق استشرابية باستعمال الاستشراب السائل رفيع الإنجاز HPLC وكاشف الأشعة فوق البنفسجية UV لفصل الشوائب عن المادة الدوائية، وعن بعضها بعضاً، ثم يستعان بتقانة الاستشراب السائل رفيع الإنجاز نصف التحضيري HPLC Semi-preperative لعزل هذه الشوائب، ومن ثم تحديد بنية هذه الشوائب بالاعتماد بشكل أساسي على الرنين النووي المغناطيسي NMR C13, H1، مطيافية الكتلة MS، وفي العديد من الحالات تستعمل مطيافية الأشعة تحت الحمراء FT-IR، وكذلك جرى تطبيق مطيافية الأشعة فوق البنفسجية والأشعة السينية الانعراجية X-ray diffractometry في عدد محدود من الحالات.

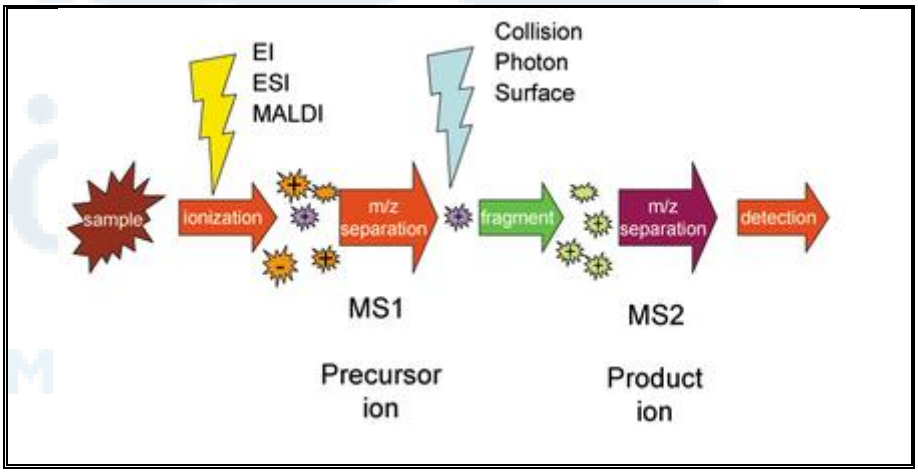
لدراسة مرتسم الشوائب فإن الطريقة المفضلة هي تطبيق الاستشراب السائل المرتبط بمطياف الكتلة LC-MS؛ حيث يعد الخطوة الأولى عند دراسة مرتسم الشوائب، وتكون المعلومات المستحصلة من مطياف الكتلة كيفية بشكل أساسي (تحديد الكتلة الجزيئية، معلومات حول البنية من الشدف الملاحظة) أو كمية (باستعمال معياريات داخلية أو خارجية)، مع حدود كشف تتراوح من بيكومول إلى فيمتومول. الميزة المهمة لهذه التقانة أنها تزودنا بمعلومات عن الوزن الجزيئي والشدف البنيوية والصيغة المجملة بشكل مباشر On-line على بعض الأجهزة دون الحاجة إلى عملية العزل المستهلك للوقت في كثير من الحالات، وباستعمال كميات زهيدة جداً من المادة، بالإضافة إلى أنها تفيد في تحليل المواد التي لا يمكن تحليلها بواسطة GC-MS بسبب عدم ثباتها الحراري وقطبيتها العالية أو وزنها الجزيئي العالي؛ ولكن ما يحد من استعمال الطرائق المبنية على مطيافية الكتلة هو أنها لا تسمح بالتحديد البنيوي للمتصاوغات.

وهناك العديد من المحاولات الناجحة لربط الاستشراب على طبقة رقيقة TLC مع مكشاف MS بشكل مباشر، وهذا ما يفيد في التحديد الكيفي للشوائب. بينما يعد استعمال مثل هذه الطرائق للقياس الكمي للشوائب غير شائع.

وقد حاولت بعض الدراسات استعمال الرحلان الكهربائي الشعري الموصول بشكل مباشر مع مطياف الكتلة، ولكن تطبيقات هذه التقانة المهجنة في تحديد بنية الشوائب ونواتج تدرك الأدوية بقيت محدودة جداً.

أما الاستشراب الغازي مع مكشاف مطيافية الكتلة GC-MS فقد سبق تقانة LC-MS في تحديد الشوائب للعديد من الأدوية، وهي تقانة تؤمن فصلاً عالي الميز، مع انتقائية عالية، ومكشاف حساس، ولكن محدودية استعمال هذه التقانة (محدودية التطاير، الثبات الحراري لمعظم الأدوية) أدت إلى تناقص أهمية GC-MS وازدياد استعمال LC-MS في دراسات مرتسمات الشوائب. ولكن تقانة (GC-MS) بقيت تلعب الدور الأساسي في تحديد الذاتية والتحديد الكمي لبقايا الشوائب السامة جينياً والطيارة في الأدوية، ويستعمل بشكل واسع لتحديد المذيبات المتبقية الطيارة.

أما التقانة الأكثر جودة ودقة وانتقائية وحساسية، والأسهل، والتي تختصر الزمن وتتجاوز الحاجة إلى طرائق أخرى للفصل والعزل، والتي بدأت باستعمالها أكثر دول العالم لتحديد مرتسم الشوائب فهي LC-MS/MS والتي تعرف بتقانة Tandem Mass Spectrometry، فهي تعتمد على تشظية المركب بطاقة عالية إلى شظايا أيونية Precursor Ion، ومن ثم إعادة تشظيتها مرة أخرى إلى أيونات أصغر Product Ion في Multiple Reaction Monitoring Mode مما يسمح بتحري كل من Precursor Ion وProduct Ion، وهذا يزيد من انتقائية وخصوصية وحساسية الطريقة، ويسمح بالحصول على معلومات أكثر عن بنية المركب المدروس. فمثلاً بوجود مركبين لهما الوزن الجزيئي نفسه يتم الحصول على نفس Precursor Ion ويمكن التمييز بينهما وتحديدهما كيفياً وكمياً من خلال اختلاف Product Ions المتشكلة بعد التشظية. وهذا لا يمكن الحصول عليه إلا بوجود مكشافين MS مرتبطين معاً ولهذا يعتبر LC-MS/MS من Tandem Mass Spectrometry. ويوضح الشكل التالي مبدأ هذه التقانة.



مبدأ تقانة Tandem Mass Spectrometry

طرائق التعيين الكمي للشوائب

يتحقق التعيين الكمي للشوائب العضوية:

- إما باستعمال معياري مرجعي عند توفره.
- أو بواسطة نسبة المساحة أو نسبة الارتفاع وذلك نسبة إلى المركب الأصلي.

في الحالات التي تكون فيها عوامل الاستجابة للمادة الدوائية والشائبة المتعلقة بها بعيدة عن بعضها (ليست قريبة)، يبقى هذا التطبيق مناسباً، مع تطبيق عامل تصحيح معطى، أو أن الشوائب في الواقع يكون تقييمها فوق الحد. ومن الممكن تطوير طرائق عدة للتعيين الكمي للشوائب مثل: الطرائق الحجمية والرحلان الكهربائي والطرائق الطيفية بالضوء والتألق وUV. وتعدّ طرائق الاستشراب السائل العالي الأداء HPLC التقانة الأكثر شيوعاً لمراقبة الشوائب.

https://manara.edu.sy/