



# اختبارات ثبات الدواء

د. باسمة عروس

المراقبة الدوائية | نظري



19/11/2018

مرحباً أصدقائي ..

ما رح طول عليكم المقدمات .. المحاضرة العاشرة الكربوطة بانتظاركن لا تتركوها تفوتكن .. يارب توصلولها بخير وسلامة

يلا نبليش ..

## فهرس المحاضرة :

2	• غاية اختبارات الثبات	15	• اختبارات الثبات
4	• انماط دراسة الثباتية	18	• الاختبارات المسرعة
9	• العوامل المؤثرة بالثبات	24	• مراقبة جودة العقاقير النباتية

## اختبارات ثبات الدواء

## Drug stability tests

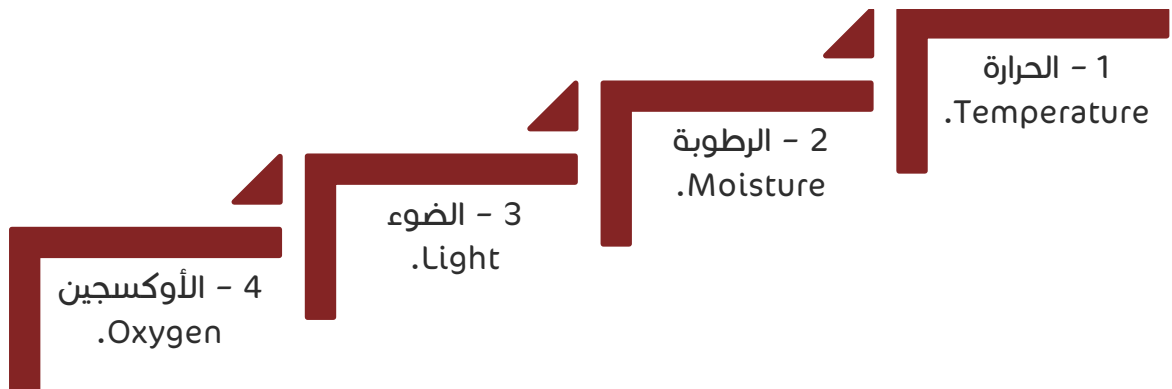
## مقدمة:

تُصمم المستحضرات الصيدلانية بشكل يؤهلها للبقاء محافظة على فاعليتها efficacy ومأمونيتها safety وتقبلها acceptability من قبل المريض خلال فترة محددة يجب عدم تجاوزها (التقبل يتعلق بالمواصفات الفيزيائية).

## غاية اختبار الثبات هي:

• تقديم الأدلة والبراهين (فهو اختبار معتمد على الأدلة evidence – based) على عدم حصول تغيير في جودة المادة الدوائية أو المستحضر الدوائي مع تقدّم الزمن، حيث تسرع العوامل البيئية Environmental factors من التفاعلات التخريبية التي تشمل جزيئة المادة الدوائية.

## وتتضمن هذه العوامل:



## تؤثر العوامل البيئية أيضاً في :



### أدوار اختبارات الثبات:

-وضع تاريخ محدد لوجوب إعادة اختبار جودة المادة الدوائية.

-تحديد عمر المستحضر الصيدلاني على الرف.

-تحديد الشروط المثلى للتخزين.

**تقوم  
اختبارات  
الثبات بـ:**

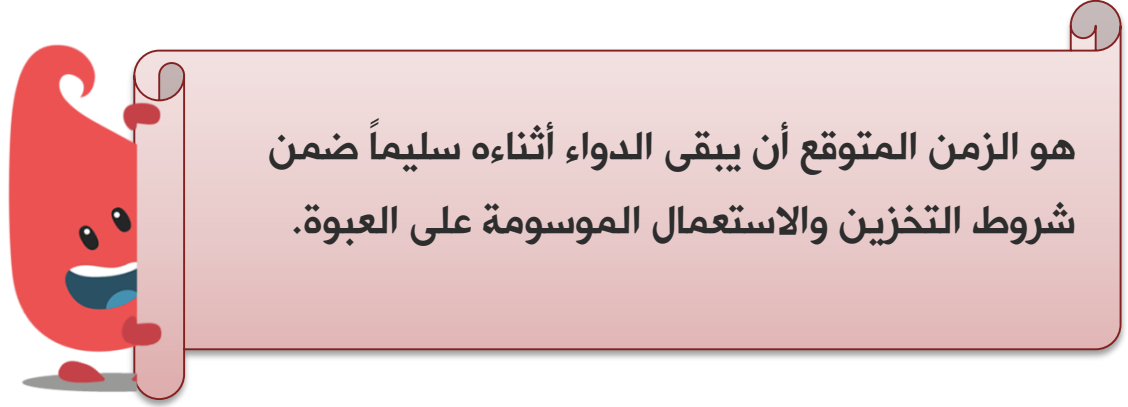
ثبات الدواء هو تعبير نسبي، المقصود منه بقاء كمية من المادة الفعالة عند انتهاء عمره على الرف لا تقل عن تركيز محدد (في الأفرودة) ابتداء من تاريخ تحضيره بشرطين:

1 - ألا تكون نواتج التخرب ذات فاعلية مغايرة أو معاكسة أو ذات تأثير سمي.

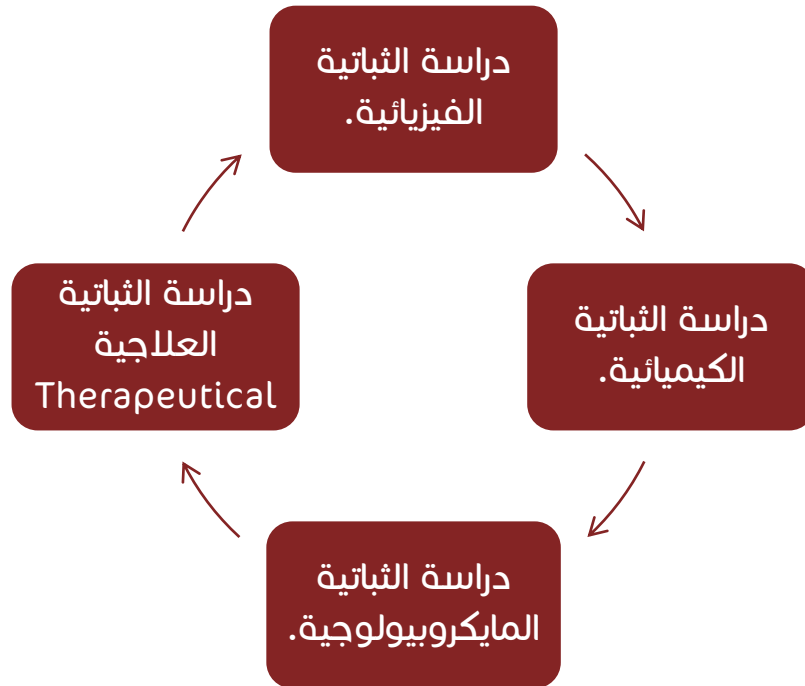
2 - أن يبقى الدواء محافظاً على أدائه.

ومن الأمثلة على عدم حدوث ذلك تخرب المستحلبات أو تزنج الأسس المرهمية الدسمة أو زيادة زمن التفتت في الأقراص وانفصال الكريمات.

العمر على الرف shelf-life:



أنماط دراسة الثباتية:



سنبدأ بدراسة التخرب الكيميائي:

قد يسبب التخرب الكيميائي للمادة الفعالة ضعفاً في الفاعلية كحدوث تفاعل حلمهة لحلقة البيتالاكتام في مركب بنزيل البينيسلين وخسارة الفعل المضاد للحوية، وقد

تنشأ في بعض الحالات منتجات تخرّب ذات طبيعة سميّة كتشكل مركب إيبين هيدروتيتراسكلين من تخرّب التيتراسكلين مما يمنع من استخدامه.

### أهم التفاعلات الكيماوية المسببة للتخرّب:

#### 1. الحلمة Hydralysis:

تسبب الحلمة تخرّباً كيميائياً يشمل المركبات الدوائية الحاوية على روابط كيميائية.



كتحلّمه الروابط الإسترية في الأسبرين، والأميدية في الكلورامفينيكول واللاكتامية في البنيسلين والأوكسيمية في البيروكسيم، وقد تحدث حلمة أنزيمية كما في الأدوية ذات المنشأ الطبيعي كالغليكوزيدات القلبية مثل الديجوكسين.

يحدث تفاعل الحلمة غالباً في المحاليل إلا أنه يمكن أن يحصل بمساعدة الرطوبة في الأشكال الصيدلانية الصلبة.

#### 2. الأكسدة Oxidation:

♥ قد تتعرض المواد الدوائية الفعالة للأكسدة، وقد تتعرض السواغات الصيدلانية للأكسدة خاصة السواغات نصف الصلبة (كالدسم والزيوت)، من المركبات التي تتعرض لتفاعلات الأكسدة: الدوبامين، المورفين، سلفات الحديدي، حمض الأسكوربيك، الأدرينالين، والريبوفلافين.

♥ تؤدي الأكسدة الذاتية إلى تشكّل البيروكسيدات كما هو ملاحظ في الإيتر المخدّر مما قد يسبب انفجارات خطيرة، وكما هو ملاحظ في الفينولات والألدهيدات والكحولات.

الأكسدة (الذاتية) : هي تفاعل متسلسل غير عكوس تتأكسد فيه (المادة الدوائية) ببطء بوجود أوكسجين الهواء

**مثال:** تسبب الأكسدة الذاتية للبارالدهايد تشكّل حمض الخل المخرّش للأغشية المخاطية، وهذا يمنع استخدام مخزونات دسمة للبارالدهيد مع إملء حاويته تماماً لمنع التماس الهواء.

### 3. نزع الماء dehydration:

♥ مثل نزع الماء من الأتروبين ينتج عنه الأبوتروبين.

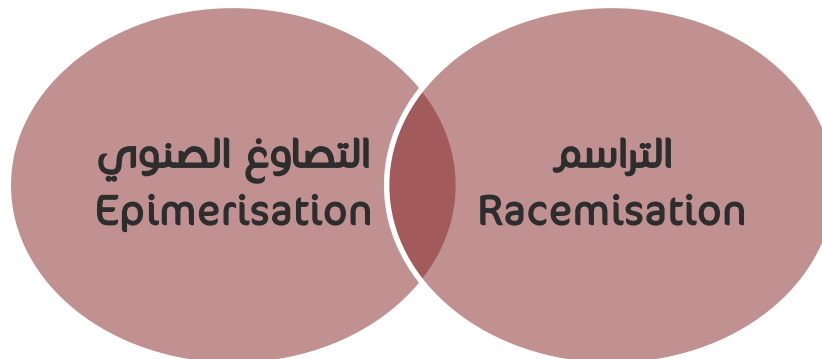
### 4. المصاوغ Isomerization:

وفيهما يتحول المركب الكيميائي إلى مصاوغاته الهندسية Geometrical isomers أو البصرية Optical isomers.

😊 ففي **التصاوغ الهندسي** يتغير الترتيب الفراغي للذرات أو المجموعات الوظيفية حول الروابط الإيتيلينية أو المركبات الحلقية.

مثل الشكل الأكثر فاعلية للفيتامين A هو الشكل *all-trans* وعند إذابة بالميتات الفيتامين A في الماء يتشكّل مصاوغان أقل فاعلية هما *6-mono-cis* و *2,6-di-cis*، لذلك غالباً نجده في سواغات زيتية.

😊 أما بالنسبة **للتصاوغ البصري** فيمكننا أن نميز نوعين:



♥ **التراسم:** هو تحول دواء فعال ضوئياً يحوي مركزاً واحداً غير متناظر إلى نظيره أو مصاوغه، وتدعى هذه الأزواج بالمصاوغات المرآتية.

يستمر تفاعل التحول إلى الشكل الراسيمي حتى تساوي كل من النظيرين وعندها يتوقف محلول المزيج الراسيمي عن تدوير النور المستقطب، مثال: الأدرينالين.

♥ **مشكلة هذه المزائج** خطورتها حيث يكون للمركب الفعال تأثير دوائي، بينما

المصاوغ إما تأثير أقل أو تأثير سمي أو مشوه كما في التاليدوميد.

♥ قد تختلف المصاوغات المرآتية بعضها عن بعض في آفتها للمستقبلات الخلوية

التي يكون لها تأثيرات معاكسة، حيث لأحد المصاوغين المرآتيين التأثير العلاجي

بينما يكون للمصاوغ الآخر التأثيرات الجانبية أو السمية.

♥ أما بالنسبة للتصاوغ الصنوي فيحدث عندما يكون هناك أكثر من مركز عدم

تناظر في الجزيئة الكيميائية الواحدة، حيث يحصل تراسم نوعي على مركز واحد،

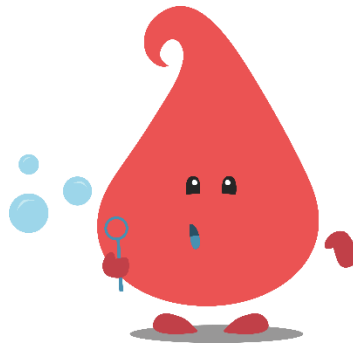
وقد لا يحصل التوازن بين المصاوغين، وبالتالي الفعالية الضوئية لمزيج

المصاوغين في حال التوازن لن تكون صفراً (أي يتشكل مصاوغ بنسبة أكبر من

غيره).

♥ هذه المصاوغ أكثر مانجدها في المركبات النباتية المنشأ حيث تخضع لحلمة

انزيمية.



امثلة: مركب التتراسكلين tetracycline في محلوله الحمضي حيث يتشكل مركب 4-epi-tetracycline ذي الفعالية المضادة للحوية (الأقل من المركب الأصلي).

مركب إرغوتامين Ergotamine الذي يخضع إلى تصاوغ صنوي في محلوله المائي عند ذرة الكربون رقم 8 متحولاً إلى أرغومتريين Ergometrine الذي يملك فعالية دوائية ضعيفة جداً.

## 5. البلمرة Polymerization:

أي ارتباط جزيئة كيميائية أو أكثر من جزيئات متشابهة لمركب وتشكيل جزيئة أكثر تعقيداً.

يعتبر **تفاعل تخرب** لأن تشكل البوليمير يمكن أن يؤدي إلى تغير بالفعالية أو سمية الخ...

كتشكل بارا الفورمالدهايد لدى تخزين محلول هيدرات الفورمالدهايد.

ومن الأمثلة أيضاً تبلور ناتج تخرب الغلوكوز 5 - هيدروكسي فورفورال إلى مركب ملون، كما يتخرب الامبيسلين بالحملة الأمينية ليشكل بوليمراً ثنائياً يمكن أن يتابع البلمرة، ويعتقد أن الطفح الجلدي الناجم عن البينيسلينات الأمينية مصاحب لمثل هذه البوليمرات.

## 6. نزع الكربوكسيل Decarboxylation:

يحصل في المركبات الحاوية على وظيفة حمضية.

- ✓ تخرب حمض الأمينوساليسيليك وأملأه في محاليله المائية وتشكيل مركب 3-Aminophenol والذي يتأكسد بدوره متحولاً لمركبات ملونة.
- ✓ تتعرض بيكربونات الصوديوم لنزع الكربوكسيل عند تعقيم محاليلها المائية.
- ✓ قد يحصل نزع كربوكسيل من مركب 4-Aminobenzoc Acid ناتج حملة مركب بروكائين مشكلاً مركب أنيلين الذي يؤدي إلى حصول عتامة في اللون.

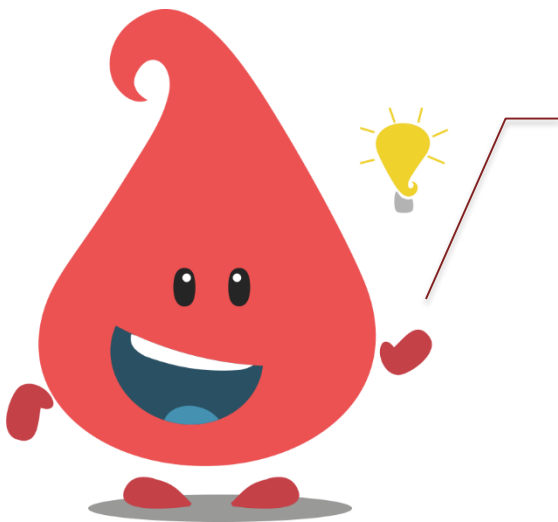
7. امتصاص  $CO_2$  (Absorption of  $CO_2$ ):

❖ تمتص بعض محاليل الأملاح الصودية لمركب هكسوباربيتان غاز  $CO_2$ ، هذا يؤدي إلى انخفاض في قيمة PH وترسب الحمض الحر.



❖ تمتص محاليل هيدروكسيد الكالسيوم غاز  $CO_3$  مشكلة كربونات الكالسيوم مما يسبب تعكر المحلول أثناء تخزينه.

## 8. تفاعلات كيميائية محفزة بالضوء :Photochemical reactions:



تتخرب العديد من المركبات الدوائية بفعل تفاعلات كيميائية ضوئية تحفزها الأشعة فوق البنفسجية عبر تفاعلات تسلسلية لعمليات أكسدة ذاتية.

مثل تخرب الكلوربرومازين، الفوروسيميد، الميتوتركسات، ومثل تخرب حقن الإنسولين عند تعرضها للتعقيم بالأشعة.

## العوامل المؤثرة بالثبات الكيميائي للأدوية:

طبيعة المذيب	البيروكسيدات	القوة الأيونية	قيمة $PH^1$
أيونات المعادن الثقيلة	وجود عوامل فعالة على السطح	الماء	تركيز المادة
	$CO_2$	الأوكسجين الذائب	

<sup>1</sup> حيث تؤثر قيمتها في العديد من تفاعلات الأكسدة والتساوغ

✓ جميعها عوامل تؤثر تأثيراً مباشراً في التفاعلات الكيميائية التخريبية ( إما بتخليها تبدأ / أو بتعمل أكثر من تخريب بنفس الوقت)، مما يتطلب انتباهاً خاصاً لدى صياغة المستحضر الصيدلاني، كما أن العمليات الميكانيكية ومايرافقها من حرارة وضغط أثر بالغ في إضعاف ثبات المادة الفعالة ضمن المستحضر الصيدلاني.

لذلك من المهم جداً دراسة الثبات في مرحلة تطوير الدواء، مما يوفر العديد من المشاكل اللاحقة.

✓ قد يحدث التفاعل الكيميائي التخريبي منفرداً أو مشتركاً مع تفاعل من نوع آخر مثل تخرب مركب بيلوكارين بفعل الحلمة مع حدوث مايعرف بالتصاوغ الصنوي.

✓ كما قد يحدث التخرب على شكل تفاعلات متتالية كما هو حال مركب فيزوستغمين، حيث يتحلله ببطء معطياً مركباً فينولياً هو Eseroline غير الفعال الذي يتأكسد إلى Rubreserie غير الفعال.

## حرائك التفاعلات الكيميائية Chemical Kinetics:

تعرف سرعة التفاعل من خلال التغير الزمني لتركيز مادة أو عدة مواد مشتركة في تفاعل ما.



### تفاعلات الدرجة الأولى:



وهي تفاعلات تتعرض لها بشكل رئيس جزيئات المواد التي تتخرب تلقائياً، وسرعتها، متناسبة طردياً عند الزمن ودرجة الحرارة (المعطين مع تركيز المواد الفعالة).

المادة المتفاعلة واحدة.



أغلب المواد التي تتعرض للتخرب والتحلل التلقائي تكون تفاعلاتها من الدرجة الأولى.

معظم المواد الأولية تخضع لها.

### شرح كيفية تعلقها بالتركيز:

لدينا 100g من مادة تتخرب بتفاعل من الدرجة الأولى بنسبة 10% كل ساعة.

بالبداية	100g مادة	المتخرب 0	المتخرب 0
بعد ساعة	90g مادة	المتخرب 10	(10% من 100)
بعد ساعتين	81g مادة	المتخرب 9	(10% من 90)
بعد 3 ساعات	72.9 g مادة	المتخرب 8.1	(10% من 81)

وهكذا.....

أي إن سرعة التفاعل تقل تدريجياً بسبب تناقص التركيز.

تفاعلات من الدرجة الأولى الكاذبة Pseudo first order Reaction:

وهي تفاعلات يكون فيها الماء شريك تفاعل للمادة المراد دراسة تخريبها، أي إن حركية التفاعل هي من المرتبة الأولى لكن هناك متفاعلاً آخر يدخل التفاعل هو الماء.



يفترض بتفاعل الحلمة أن يكون من الدرجة الثانية لأن سرعة التفاعل تعتمد على تركيز كل من المادة المتحللة والماء، وعلى اعتبار أن الماء يبقى تركيزه كبيراً فإن هذا التركيز يبقى ثابتاً خلال التفاعل، لذلك أطلق على حركية مثل هذه التفاعلات بالدرجة الأولى الكاذبة.

يشمل هذا النوع تفاعلات تخرب بعض الأدوية كالأسبرين والبروكائين هيدروكلوريد.

## تفاعلات الدرجة الثانية:



فيها تتناسب سرعة التفاعل مع تركيز كلا المتفاعلين.

☺ قلما تشاهد تفاعلات الدرجة الثانية في تخرب الأدوية،

حيث إنها تفاعلات تخريرية محرّضة بوجود مواد أخرى

كالحممة المتواسطة بالحموض والأسس، وتعتمد سرعة التفاعل فيها على كل من تركيزي أيونات المادة المتحلّمة وأيونات الشريك من أيونات الهيدروجين أو الهيدروكسيل.

التفاعلات التحريضية تقوم بها في اختبارات الإجهاد بإضافة حموض وأسس، إما بالحالة العادية لا تتخرب المادة بهذا الشكل

## الحرائك المعقدة Complex Kinetics:

تفاعلات لأكثر من متفاعلين في الوقت نفسه، وهي نادرة الحدوث في الأدوية، وتشاد في التخرّبات التي تظهر على شكل مراحل وسيطية أو أن تقدّم التفاعل يكون مشمولاً بتفاعلات موازية لها أكثر من اتجاه، كالتخرب بالأكسدة والتساوغ معاً الذي يتعرّض له



الفيتامين A.

مثل تفاعل الأكسدة المحفزة بالحرارة لمركّب البروميتازين.



## تفاعلات الرتبة صفر Zero-order Reactions:

وهي تفاعلات تكون فيها السرعة ثابتة ومستقلة عن تركيز أي من المواد المتفاعلة.

منرجع لمثال 100 g من المادة:

بعد 3 ساعات	بعد ساعتين	اول ساعة
بقي و70 مادة	بقي و80 مادة	بقي و90 مادة
تخرب 10% (من الكمية الاساسية) وهكذا...	تخرب 10% (من الكمية الاساسية)	تخرب 10%

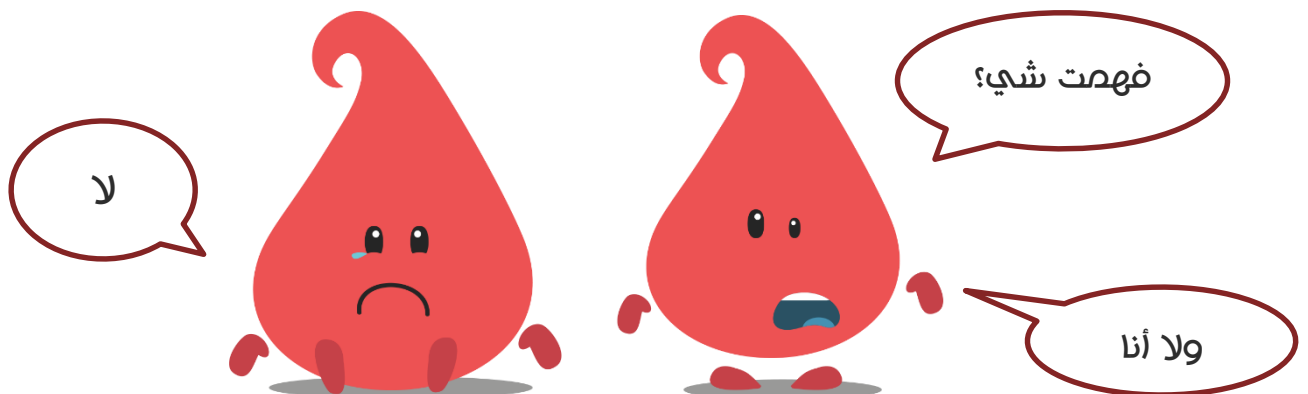
😊 تشاهد تفاعلات الدرجة صفر في التخرب الفوتوكيميائي لمركب كلوربرومازين في محلوله المائي.

😊 كذلك في بعض التفاعلات المحرصة أنزيمياً.

😊 في بعض المستعلقات المائية للأدوية ذات الذوبانية الضعيفة مثل الأسبرين، والذي يتعرض للحلمة بتفاعل من الدرجة الأولى، وبتقدم عملية الحلمة تذوب بعض الجزيئات الموجودة بشكل صلب حيث يبقى المحلول مشبعاً.

وإن تركيز الدواء يبقى ثابتاً ولذلك حين يحدث ذوبان فوري للمادة الدوائية فإن سرعة التخرب لا تعتمد على تركيز المادة وبالتالي حلمة مثل هذه المستعلقات تتبع حركية الدرجة صفر.

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



## تأثير درجة الحرارة على ثابتة سرعة التفاعل:

في معظم التفاعلات الكيميائية عدا الفوتوكيميائية والإشعاعية يسبب ارتفاع درجة الحرارة زيادة في سرعة التفاعل.

ففي تفاعلات الحلمهة تزداد سرعة التفاعل بمعدل ضعفين إلى ثلاثة أضعاف كلما ازدادت درجة الحرارة 10 درجات،

وتعطي علاقة أرينيوس وصفاً لتأثير درجة الحرارة على ثابتة سرعة التفاعل:

$$k = Ae^{-E_a/RT}$$

حيث:

- k ثابتة سرعة التفاعل في درجة حرارة ترموديناميكية.
- T درجة الحرارة (المطلقة، بالكلفن).
- $E_a$  طاقة التنشيط، بالجول/مول.
- R ثابتة الغازات (العامة، بالجول/مول، كلفن).

😊 تفيد علاقة أرينيوس في التنبؤ بثبات مركب ما في درجة حرارة الغرفة عبر تطبيق درجات حرارة عالية وملاحظة سرعة التخرّب (الختبارات الثبات (المسرعة).

😊 كما تسمح هذه العلاقة بالتنبؤ عن عمر الدواء على الرف فيما لو عُرِفَت ثابتة سرعة التفاعل بدرجة حرارة معينة.



## اختبارات الثبات:

### أهداف اختبار الثبات:

الهدف هو اختيار صيغة صيدلانية Formula مناسبة للتصنيع من بين مجموعة صيغ مقترحة، إضافة لاقتراح العبوة.



الهدف هو تعيين العمر على الرف Shelf-Life للدواء وشروط تخزينه المناسبة.

الهدف هو تأكيد العمر على الرف المقترح.

الهدف هو التحقق من عدم حصول تغيرات في الصيغة الصيدلانية المسوّقة أو دراسة إمكانية تأثر الثبات بعمليات التصنيع.

## الاختبارات بعد مرحلة التطوير:

تجري خلالها اختبارات إجهاد Stress tests (شروط صعبة كثيراً لتخرب المادة) على مجموعة من الصيغ الصيدلانية لاقتراح الصيغة الأكثر ملائمة للتصنيع من منطلق الثبات.



عند الوصول للصيغة المناسبة يقوم قسم البحث والتطوير بمتابعة اختبارات الثبات المسرعة Accelerated tests (غالباً تحتاج 6 أشهر بشروط أخف من اختبارات الإجهاد) التي تؤدي إلى التنبؤ بالعمر على الرف والشروط التخزينية المناسبة.

مع هذه المرحلة تبدأ دراسات الثبات الواقعية أو الزمن الحقيقي Real-time (على طول فترة الصلاحية ومابعدھا) أو طويلة الأمد Long term لتأكيد نتائج الاختبارات المسرعة.

### الاختبارات اللازمة لملف التسجيل:

- تطلب سلطات تنظيم الدواء عادة من الشركات الدوائية توفير معلومات كافية حول ثبات المستحضرات المطلوب تسويقها
- مدعومة بنتائج الاختبارات التي تجريها هذه الشركات

- وتشمل هذه النتائج نتائج الاختبارات المسرعة وطويلة الأمد أو الزمن الواقعي

- وعندما توافق سلطات تنظيم شؤون الدواء على العمل على الرف المقترح من قبل الشركة لمستحضر ما فإن الشركة تتعهد أن تجري جميع اختبارات الثبات المتبقية وأن تعلم بها سلطات تنظيم شؤون الدواء الوطنية.

### الاختبارات في مرحلة ما بعد التسجيل:

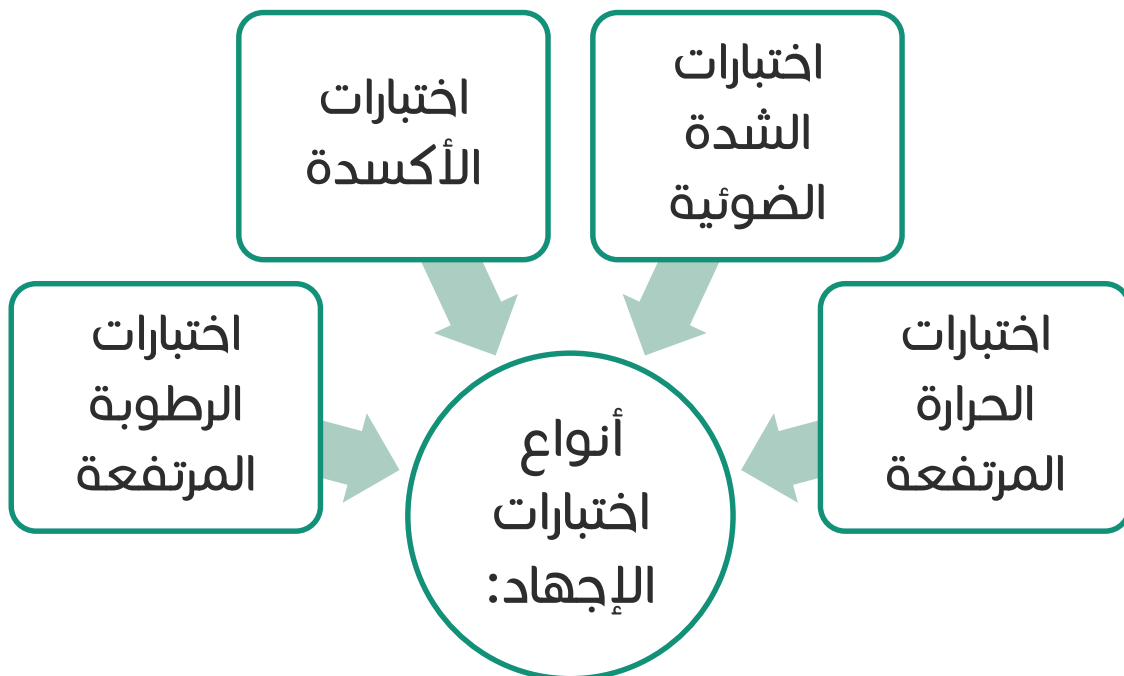
يجب على الشركة الصانعة أن تقوم بدراسة ثبات حقيقية متابعة أو دراسات ثبات ما بعد التسويق لتوفير جميع الدلائل على تاريخ انتهاء الصلاحية والشروط التخزينية الموسومين على عبوة المستحضر.



- كما أن السلطات تقوم بإجراء اختبارات لتأكيد جودة المستحضر ومأمونيته من خلال ما يعرف بالتفتيش المتابع follow – up inspection.
- ولا بد من إجراء دراسات ثبات إضافية لو قامت الشركة الصانعة بتغيير ما في الصيغة الصيدلانية أو في عملية التصنيع أو في العبوة أو طريقة التحضير، على أن ترسل النتائج إلى سلطات تنظيم شؤون الدواء.

## اختبارات الإجهاد Stress testing

وفيها يتم تطبيق شروط مشددة على الشكل الصيدلاني.



### 1. اختبارات الحرارة المرتفعة وهي نوعان:

(المتسايرة حرارياً Isothermal: ونختار فيها 4 درجات حرارة على الأقل (40، 50، 60، 70) الفروقات بينها ثابتة 10 درجات ثم نفحص الثباتية.

• غير (المتسايرة حرارياً non – Isothermal: وتصمم فيها التجارب بدرجات حرارة مختلفة مع تجربة وحيدة غالباً ترفع فيها درجة الحرارة وفقاً لبرنامج مصمم مسبقاً.

### 2. اختبارات الشدة الضوئية:

ويستخدم فيها ضوء مشابه لضوء الشمس وتعتمد فيها العلاقة بين الشدة الضوئية وسرعة التفاعل التخريبي على صيغة المستحضر ومواد تعبئته وتغليفه ومدى وصول الضوء إليه أثناء التخزين.

### 3. اختبارات الأكسدة:

تجري بتطبيق ضغط مرتفع من الأوكسجين، وتخفف بعض أنواع العبوات وبعض مواد التغليف وإضافة مضادات الأكسدة كثيراً من تأثير هذا العامل.

### 4. اختبارات الرطوبة المرتفعة:

هدفها اختيار مواد التعبئة والتغليف المناسبة للمستحضرات الصلبة بشكل خاص، والحساسية للرطوبة لها أهمية خاصة في التنبؤ عن العمر على الرف.

### الاختبارات المسرّعة Accelerated tests:

تجري الاختبارات المسرعة بدرجة حرارة مرتفعة نسبياً، مع إضافة عامل الرطوبة النسبية وأحياناً الضوء في حال كانت تتخرب بالضوء.

تجرى هذه الاختبارات بحسب برنامج زمني لا يتجاوز عادة ست أشهر.



توضع عينات الاختبار ضمن حاضنات Incubators مخصصة لهذا الشأن، ومبرمجة لعاملي الحرارة والرطوبة النسبية بشكل خاص ثم يجري اختبار ثباتها دورياً حيث نأخذ عينات على فترات متقطعة ونقارنها مع عينات الزمن صفر.

يتم اختيار درجة حرارة 40 درجة سيليزيوس ورطوبة نسبية 75% لمعظم الأدوية المعروف ثباتها.

## الاختبارات المسرعة ذات الأهداف الخاصة:

تشمل المستحضر الصيدلاني نفسه دون الدخول في ماهية المادة الدوائية،

أمثلة:



### • المستحلبات:

يمكن تقويم ثبات المستحلب الفيزيائي من خلال مجموعة من الاختبارات التي تشمل حجم الكرية المستحلبة، اللزوجة، خاصية العزل الكهربائي، حجم التبعثر (اختبار الأرجحة Swing test).

### • المستعلقات:

يمكن تقويم ثبات المستعلق الفيزيائي من خلال مجموعة من الطرائق وتشمل نسبة الترسيب والنسبة بين حجم الراسب النهائي والحجم الكلي للمعلق وإعادة التبعثر التدفق وتوزع الجزيئات الصغيرة المبعثرة.

### • الأقراص :

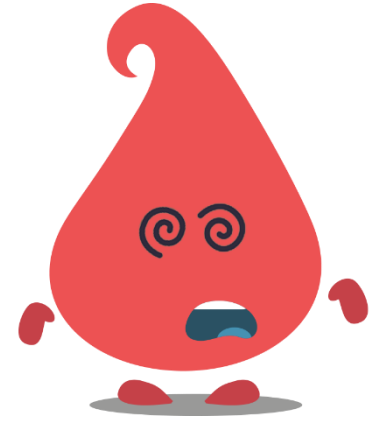
يقاس فيها انعكاس الضوء (الملبسات) ، اللون ، امتصاص الرطوبة ، التفتت ، القساوة ، قوة السحق ...

## الاختبارات الميكروبيولوجية المسرعة:

يجري فيها ما يعرف **باختبار التحدي Challenge test** (أي فحص الشكل الصيدلاني ضمن شروط استعمال المريض).

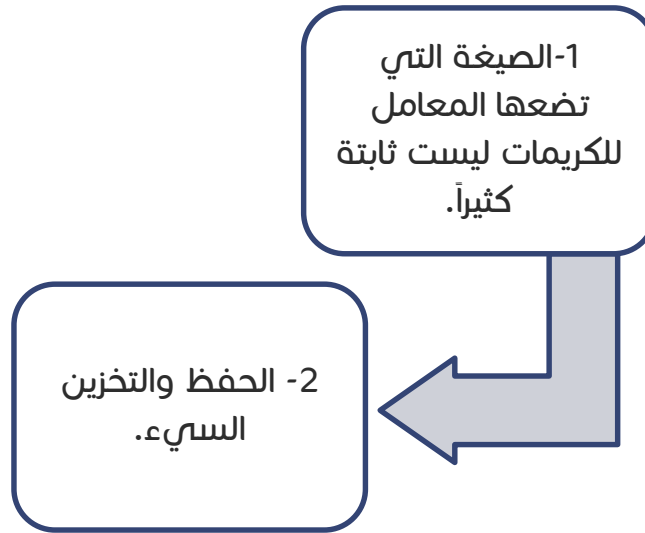
كمثال لذلك دراسة قامت بها الدكتور على ثباتية الكريمات:

عند اخذ الكريمات من الشركة أو  
المعمل تكون ثابتة وفعالة، لكن عند  
أخذها من الصيدليات كان نصفها  
متخرب، بوركوا؟؟



لأنهم يتعرضون لفحص أرجحة، يعني الصيدلاني يشغل المكيف عالـ 16 بـعدين بيروح  
يتغدا بتصير الحرارة 40 ونفس الشي المسا، هذا يؤدي لانفصال الكريمات وعدم ثباتها.

### المشكلة هي:



اختبارات طويلة الأمد أو اختبارات الثبات الواقعية (الزمن الحقيقي):

Long term or Real-Time tests:

- تجري تحت تأثير شروط مشابهة لتلك المتوقع أن يواجهها المستحضر خلال فترة  
تسويقه وتخزينه.

هدفها تأكيد نتائج الاختبارات (المسرعة بشروط طبيعية).

-تجرى باستخدام حاضنات خاصة مضبوطة درجة الحرارة والرطوبة النسبية، والضوء في بعض الحالات.

-تستخدم عادة مجموعة من الشروط المناخية المتوقع ان يسوق ويخزن فيها المستحضر ولفترات مختلفة تطول حتى تاريخ انتهاء الصلاحية Expiry Date.

قسم العالم مناخياً إلى أربع مناطق ودرجات الحرارة والرطوبة النسبية (الموافقة لهذه المناطق هي:

المنطقة	اسمها	الرطوبة	درجة الحرارة
I	معتدل	45%	21
II	مداري	60%	25
III	حار/جاف	35%	30
IV	حار/رطب	70%	30

توضع العينات في الحاضنة التي تضبط فيها درجة الحرارة والرطوبة النسبية بحسب المنطقة التي سيسوق ويبيع فيها الدواء، ثم يختبر ثباتها دورياً.

### دراسات ثبات ميدانية

ترسل المستحضرات كاملة التعبئة والصندقة بسوائل نقل مختلفة (شاحنة، باخرة، طائرة) إلى الموقع الذي يفترض أن تسوّق فيها، كما تخزن في المستودعات وترسل إلى الصيدليات، وتعاد بعدها إلى الشركة المصنعة لاختبارها من جديد وتقييم ثباتها.

تعدّ هذه الاختبارات جزءاً من الاختبارات طويلة الأمد، كما يمكن إضافة عامل استخدام المستحضر من قبل المريض وملاحظة تأثير المستحضر بعمليات التخزين المنزلية والاستخدام المتكرر له.

في كل مرحلة من المراحل السابقة لابد من إجراء اختبارات السمية خوفاً من تشكل منتجات تخرب لها تأثيرات سمية.

في نهاية الاختبارات لابد من أن يحافظ المستحضر على الحدود المقبولة من المادة الفعالة عند آخر يوم من عمره على الرف وتحدد غالباً بنسبة 90٪.

## تواتر الاختبارات :Frequency of testing

فيكون على النحو الآتي:

• المسرعة كل شهر، مع اختبار الزمن 0.

• الواقعية كل 6 شهر في العام الأول، مع اختبار الزمن 0 ثم اختبار كل سنة.

• المتابعة ( مابعد التسويق ) كل سنة.

**المؤتمر الدولي للمواءمة ICH** أعطانا تعليمات تعتمد على كل المعامل تسمى Barcketing and Matrixing وهي تعطي برامج خاصة لدراسة المادة الفعالة وحدها والمستحضر ككل لوحده.

**يحدد البرنامج:**

نوع الاختبارات المفروض القيام بها، ومن إعادة الاختبار، شروط تخزين الدواء لإعادة الاختبار.

وهذه البرامج أكثر دقة من دستور الأدوية لضمان ثبات الدواء بشكل أكبر.

## تعليمات التخزين العامة:

خارج هذه التعليمات لا تُعد الشركة مسؤولة عن أي إشكال يصيب ثبات الدواء:

• «Store under normal storage تخزينية عادية والمقصود درجة الحرارة العادية.

• «Store between 2 and 8 oC و 2o و 8o درجتي الحرارة ويقصد بها التخزين ضمن البراد لا التلاجة Refrigeration not freezing.

• «Store below 8oC, تخزن بدرجة حرارة أقل من 8o في البراد, refrigeration.

• «Store below -5 و -20o في التلاجة and -20 oC, in freezing.

• «Store below -18o بالتجميد العميق 18oC in deep freezer.

تؤخذ الاعتبارات الآتية وخاصة في مستودعات التخزين:

• التخزين في أبنية جافة مهواة جيداً Storage in dry, well - ventilated premises.

• يتم التخزين في درجة حرارة بين 15° و 20° مئوية.

• يجب ألا تتجاوز درجة حرارة التخزين 30° مئوية.

• احرم من الضوء Protect from light.

• خزن في مكان جاف Store in dry place.

## مراقبة جودة العقاقير النباتية

قلما تعطي المراجع الاختبارات اللازم إجراؤها للعقاقير النباتية

### الاختبارات

#### 1. نسبة المواد العضوية الغريبة Foreign organic matters:

حيث تمد العينة على طبقة رقيقة وتُفصل المواد العضوية الغريبة يدوياً ثم توزن وتحدد نسبتها المئوية.

#### 2. الرماد Ash:

##### - الرماد الكلي total ash:

وهي قيمة أوكزالات الكالسيوم في العقار وبعض المواد اللاعضوية التي يمكن أن تلوث العقار، وفي بعض الحالات تستخلص الكتلة المتفحمة بالماء الساخن أو الكحول ويتابع الحرق كما سبق، ثم تحدد النسبة المئوية للرماد في الوزن الإجمالي.

##### - الرماد غير الذائب بالحمض Acid – insoluble ash:

وهي قرينة تشير بشكل مباشر إلى الرمال والأوساخ العالقة بالعقار على اعتبار ان أوكزالات الكالسيوم تذوب في حمض الهيدروكلوريك HCl.

- الرماد الذائب بالماء Water – soluble ash: ترميد ثم حل ثم القسم الذائب بالماء ليس رمل أو أوساخ.

#### 3. الخلاصات الذوابة بالكحول Alcohol – soluble extracts:

استخلاص العقار



تبخير الكحول



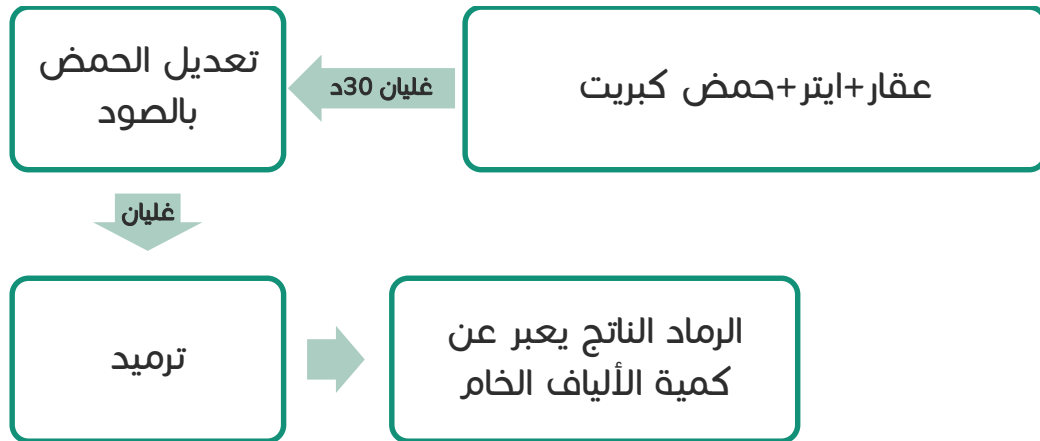
فحص الرسابة



#### 4. الخلاصات الذوابة بالماء :water – soluble extracts

نفس الطريقة السابقة مع استخدام الماء كمحل.

#### 5. الألياف الخام crude fiber

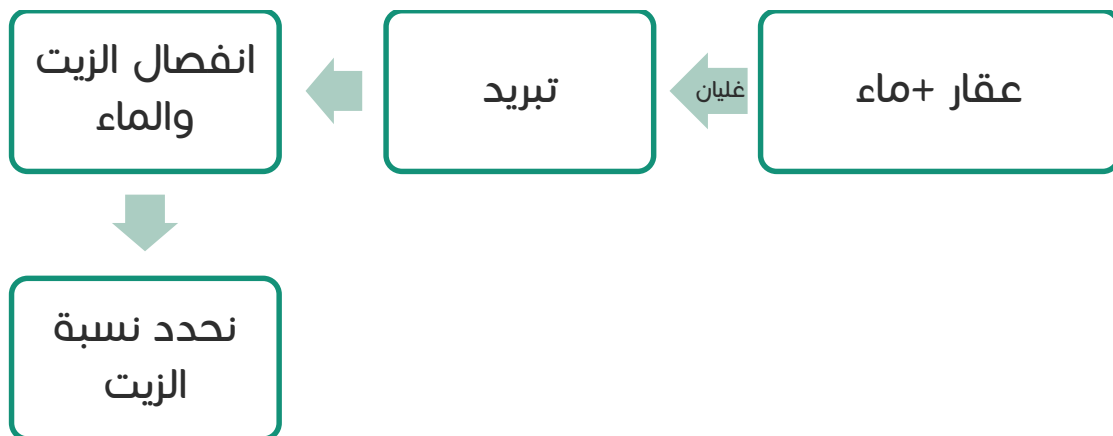


#### 6. محتوى النشاء Starch content

قد نغش العقار بكميات من النشاء، او تضاف إليه أجزاء غير فعالة من النبات أو نباتات أخرى.

نكشف النشاء بتفاعل مع محلول فهلنغ.

#### 7. تعيين الزيوت الطيارة :volatile oil determination



#### 8. تعيين الماء (تعيين الرطوبة) :Determination of water

نحدد الماء بطريقة كارل فيشر.

## 9. اختبار الأفلاتوكسينات (موجود بالمكسرات) :Tests of aflatoxins

هي مواد تنتجها فطور خطورتها عالية جداً لأن الجسم لا يستطيع إخراجها وتتراكم بالكبد ومع الوقت تسبب تشمع كبد (وتعال اشمعك حبك بيدك دلال).

يكشف عنها بطرائق TLC ويهدف للكشف عن الأفلاتوكسينات G1 و G2 و B1 و B2.



الآن أعزائي متابعينا أينما كنتم  
نهنئكم بالوصول لهذه المرحلة  
ونقدم لكم آخر اختبار معنا لمحاضرة  
اليوم...

## 10. اختبار بقية أو ثعالة المبيدات :Test for pesticides residue

أيضاً المبيدات تتجمع بالكبد ويصعب طرحها.

تختبر بقايا المبيدات مثل: DDT, Parathion, malathion باستخدام الاستشراب الغازي العادي أو المرتبط بكاشف مطياف الكتلة GC-MS، وتشير الأفرادات الدستورية إلى مجموعة محددة من المبيدات الحشرية المقترح كشفها والحدود المقبولة منها

**أُصِفْ ملاحظَاتَكَ**

This image shows a full page of white paper with horizontal red dotted lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page, providing a guide for handwriting practice. There are no margins, text, or other markings on the page.

## لتحميل محاضراتنا:



[www.Rbcsteam.org/lectures](http://www.Rbcsteam.org/lectures)

للإرسال ملاحظتكم:



[goo.gl/forms/Hl8slZEmLSZ](https://goo.gl/forms/Hl8slZEmLSZ)

vySq92

للاستفسار عن هذه المحاضرة على غروب الفريق على الفيس بوك:



RBCs Pharmacy 2019 [www.facebook.com/groups/rbc2019](http://www.facebook.com/groups/rbc2019)

## RBCs' Quote



" You can do it "