

اختبارات مظاهر الجودة للمواد والمنتجات الدوائية

د. باسمه عروس

المراقبة الدوائية | نظري

RB Pharmac

15/10/2018

نبدأ معكم أصدقاءنا ببحث جديد مع الدكتورة "باسمه عروس" 😊 "سيمتد على محاضرتين وسندرس فيه فصل جديد من فصول الكتاب بعنوان "اختبارات الجودة الكيميائية والفيزيائية والفيزيوكيميائية للمواد والمنتجات الدوائية" وسنبدأ في هذه المحاضرة الفحوص الحسية وطرق الاستعراف واختبارات النقاوة.

فهرس المحاضرة :

7	• الاختبارات الدستورية	28	• التصاوغ
10	• اختبارات الاستعراف	34	• الاختبارات الحدية للشوائب
19	• اختبارات النقاوة	50	• الطرائق الفيزيائية الدستورية

مقدمة

بداية سنتحدث عن كل من المختبر الكيميائي والمختبر الأدوات:



😊 **يهتم المختبر الكيميائي** في قسم مراقبة الجودة بشكل

رئيس باختبار المعالم الكيميائية والفيزيائية للجودة،

التي غالباً ما تتطلب معدات ووسائل تحليلية بسيطة .

😊 في حين تُجرى اختبارات المعالم الفيزيوكيميائية للجودة

(والتي يتطلب تحليلها استخدام أدوات معقدة

وتجهيزات مختلفة مؤتمتة غالباً)، ضمن مختبر خاص تضبط بشكل مناسب درجة

الحرارة والرطوبة، يدعى **بمختبر التحليل الأدوات Instrumental**

Analysis Laboratory



😊 يقوم كلا المختبرين بأعمال تتضمن الاختبارات التالية:

- 1- اختبار المواد الصيدلانية الأولية <الفعالة وغير الفعالة (السواغات)>.
- 2- اختبار المنتجات الوسيطة.
- 3- اختبار المنتجات النهائية.
- 4- اختبار مواد التعبئة (زجاج، بلاستيك، معادن..) مثل فحص قلوية الزجاج.
- 5- بالإضافة إلى اختبارات الثباتية الدورية Periodical stability tests.

ملاحظة:

أغلب هذه الاختبارات ذات مرجعية دستورية، لذلك فإن تصنيف أعمال هذين المخبرين سيجري وفقاً للاختبارات المدرجة في دساتير الأدوية ك:
الألماني DBA، الأوروبي Ph-Eur، البريطاني BP، الأمريكي USP...

والأن سنورد طريقة الدستور الأمريكي في شرح الأفرادات Monographs الخاصة
بالمادة الدوائية و المنتج النهائي.

أفردة المادة الدوائية في دستور الأدوية الأمريكي USP

Drug substance monograph

وتتضم:

1. الاسم Name:

ويشمل اسم المادة الدوائية المتعارف عليه (مثال: الأسيتامينوفين).

2. الوصف Description :

(بلورات، مسحوق بلّورين سائل...)، ويضم:

😊 البنية Structure، الصيغة المجملة Empirical formula، الوزن الجزيئي

Molecular weight.

😊 رقم التصنيف CAS number، الاسم الكيميائي.

😊 الشكل الفيزيائي والانحلاية.

3. التعريف Definition:

ويجري فيه استعراض:

✓ معايير قبول Acceptance criteria المقايسة (مثال: 101 – 99% للمواد

الدوائية، 110 – 90 للأشكال الصيدلانية).

✓ كفاءة التعبئة والتخزين Packaging and storage

✓ العنونة (التوسيم) Labeling

✓ والمعياري المرجعي **Reference standard** (وهو معياري مضبوط من قبل

USP ويمكن لنا شراؤه واستعماله).

4. المواصفات Specification:

وتشمل:

a- اختبارات الاستعراف Identification tests أو تعيين هوية المادة الدوائية

وأفضل الطرق IR.

b- استعراف الأملاح والأيونات في حال وجودها.

أهم الاختبارات النموذجية في الاستعراف:



وبعد التعرف على هوية المادة نلجأ للنقاوة ووجود الشوائب:

5. الشوائب Impurities:

وتقسم إلى:



✕ حيث يضع دستور الأدوية حداً لهذه الشوائب المعروفة، وحداً للشوائب الغير معروفة، وحد عام لمجمل الشوائب.

6. المقاييس Assay أو المعايرة:

ترتبط حدودها ب :
(a) دقة الطريقة .
(b) ومضبوطيتها.
وهي إما معايير كمية أو مقاييس طيفية أو استشرابية.

7. اختبارات النوعية:



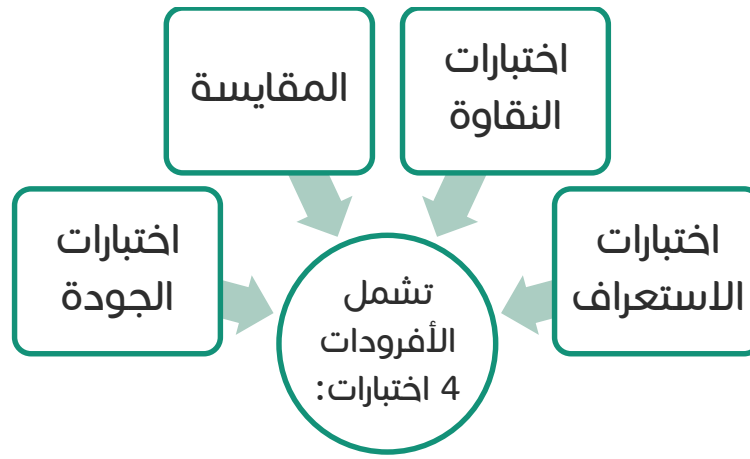
هي اختبارات لمراقبة جودة المادة الدوائية مثل :

- ⦿ تحديد PH
- ⦿ اللزوجة Viscosity.
- ⦿ التدوير البصري النوعي.
- ⦿ منسب الانكسار.
- ⦿ نقطة الانصهار.
- ⦿ وغيرها من الاختبارات.

أفردة المنتج الدوائي في دستور الأدوية الأمريكي USP

:Drug Product Monograph

⦿ كل مادة دوائية يمكن أن يكون لها عدة أفردات لمنتجات صيدلانية مختلفة، مثل الأسيتامينوفين له أفردات لكل من الأقراص، الكبسولات، الشرابات، التحاميل، إلخ...



1. اختبارات الاستعراف Identification Tests

لضمان وجود المادة الدوائية في الشكل الصيدلاني، ومن أهم الطرق المستخدمة طيف الأشعة تحت الحمراء IR كما يمكن استخدام الطرق الاستشرية.

2. اختبارات النقاوة Purity tests:

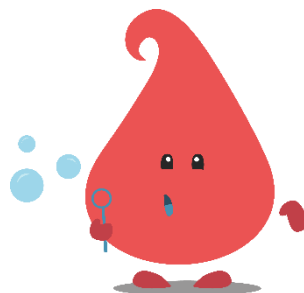
وهي اختبارات لمنتجات التخرّب Degradation products المحتمل وجودها في المستحضر وأيضاً الشوائب.

3. المقاييس Assay:

يفضل أن تكون طريقة المقاييس ذات مدلولات ثبات Stability-indicating وهذا ما توفره الطرق الاستشرية.

نقصد بمدلولات ثبات أي أن طريقة (المقاييس) (المعايرة) يجب أن تعير (المادة) (الفعالة) فقط دون تدخل (السواغات) أو (الشوائب).

✓ وعادة ما تكون معايير القبول في أفراد الأشكال الصيدلانية ضمن المجال 90 – 110 %.

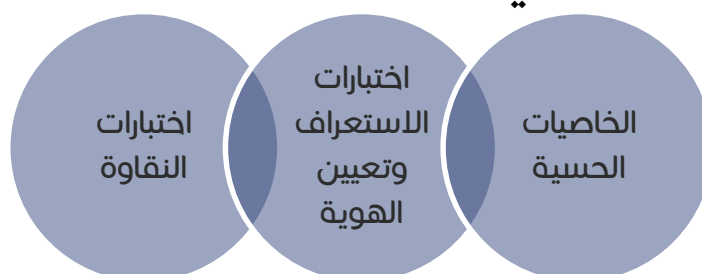


4. اختبارات الجودة :Quality tests

اختبارات لها علاقة بالصيغة الصيدلانية تدل على جودة أداء الشكل الصيدلاني مثلاً:
 😊 بالنسبة للمضغوطات: التففت، الذوبان، الاطلاق، التحرر المديد.
 😊 بالنسبة للأشكال (العقيدة): اختبارات العقامة، اختبار الحد الميكروبي.

الاختبارات الدستورية Official pharmacopial tests

هي مجموعة الاختبارات المتواجدة في الدستور ويتوجب إجراؤها على العينات الممثلة من الوجبة تمهيداً لقبولها، وهي:



أولاً : الخصائص الحسية:

أعطت دساتير الأدوية طرائق محددة لاختبار المظهر الخارجي الخاص بالمادة الدوائية والشكل الصيدلاني، مثل:
 الشكل، اللون، الطعم، الرائحة، الانحلالية، حجم الجسيم.

a- الشكل:

ويضم الأشكال البلورية Crystal Forms، هل المادة بلورات ناعمة Fine crystal أم مسحوق بلوري Crystalline powder أم هي متعددة الشكل البلوري Polymorph.

b- اللون:

المادة الصلبة نرى لونها على خلفية بيضاء في ضوء النهار.
 أما صفاء المحلول يرى على خلفية عاتمة بضوء جانبي.
 😊 بالنسبة لصفاء المحلول:



○ السائل الرائق أو الشفاف هو المعامل بصفاء الماء، أو معادل لصفاء المذيب المستخدم في الاختبار.

○ تقسم محاليل المواد الدوائية إلى 4 أو 5 مراحل من العتامة Opalescence، حيث يبدأ التصنيف بالمحلول الصافي تماماً وينتهي بالمحلول شديد العتامة وتعتمد هذه الفكرة على وجهة نظر كل شخص لذا لا تترك بدون تنظيم :
فمحاليل المقارنة هي :

1-معلقات كلور الفضة. 2-محاليل سلفات الهيدرازين مع الهكزامين.

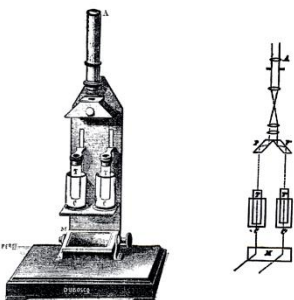
تجري الاختبارات على شكل مقارنة (بصرية بين المحلول المفحوص والمحلول المقارن أو أحد تمديداته باستخدام ضوء جانبي على خلفية عاتمة، أو بمقارنة عمودية (نظر من فوق) في ضوء النهار).

>حالياً لم تعد تستخدم هذه الطرق بفضل وجود مقياس العكر Turbidimetry ومقياس الكدر Nephelometry<.

من الأمثلة الدستورية لمركبات يقاس لها صفاء المحلول :
محلول Theophylline، محلول Boric acid، محلول حقن Cefotaxime.
😊 أما بالنسبة للون المحلول :

نقول عن محلول أو سائل عديم اللون عندما يكون مشابه للماء أو للمحلول المقارن. لكن ماهي محاليل المقارنة؟؟ محاليل تعطي 3 ألوان أساسية:

اللون الأصفر	كلوريد الحديد المتبلور مع 6 جزيئات ماء في حمض الهيدروكلوريك الممدد .
اللون الأحمر	كلوريد الكوبالت في حمض الهيدروكلوريك الممدد
اللون الأزرق	سلفات النحاس في حمض الهيدروكلوريك الممدد



وتجري المقارنة عياناً على خلفية بيضاء أو باستعمال مقياس اللون Colorimetric أو مقياس اللون Duboscq.

c- الطعم:

هل هو مرّ أم حلو أم لاذع أم حمضي أم قابض، يوجّه دستور الأدوية إلى كيفية التذوّق (يتم التذوق بأقل كمية ممكنة و يمنع بلع أي مادة مراد اختبارها).

d- الرائحة:

هل هي معروفة أم عطرية أم واخزة، إلخ..

حيث :

لتقويم رائحة مادة صلبة تؤخذ المادة بكمية 2 - 0.5 غ على زجاجة ساعة وتُجرأ للحصول على سطح كبير نسبياً، وملاحظة أية رائحة محسوسة، وينبغي عدم المبالغة في هذا الاختبار حرصاً على سلامة الفاحص.

لتقويم رائحة سائل يؤخذ 20 مل في زجاجة الساعة، وإذا كان زيتاً عطرياً فتؤخذ منه قطرتان على ورقة ترشيح، ويجري شمّ الرائحة كما سبق.

e- الانحلالية (الذوبانية):

أكبر كمية من المادة التي تنحل في مذيب معين بدرجة حرارة معطاة، تقسم الانحلايات حسب دستور الأدوية الأوروبي بدرجة الحرارة 20م:

المصطلح الوصفي
عدد أجزاء المحلّ Solvent المطلوب
لجزء من المادة Solute

أقل من جزء من المحل	شديد الانحلال <i>very soluble</i>
من 1 إلى 10 أجزاء	منحل بحرية <i>freely soluble</i>
من 10 إلى 30 جزءاً	منحل <i>soluble</i>
من 30 إلى 100 جزء	منحل باعتدال <i>sparingly soluble</i>
من 30 إلى 100 جزء	قليل الانحلال <i>slightly soluble</i>
من 1000 إلى 10000 جزء	قليل الانحلال جداً <i>very slightly soluble</i>
10000 جزء أو أكثر من المحل	غير منحل عملياً أو غير منحل <i>Practically insoluble or insoluble</i>

f- حجم الجسيم:

معيار هام جداً لأنه يؤثر على الذوبانية—يؤثر على إطلاق وامتصاص المادة الدوائية، وأهم طريقة لتحديد حجم الجسيمات وتوزع الحجم هي المناخل الدستورية.

ثانياً : اختبارات الاستعراف وتحديد الهوية

مجموعة من التفاعلات والفحوصات الكيميائية أو الفيزيائية أو الفيزيوكيميائية.

أولاً: الطرائق الدستورية لاستعراف الأنيونات اللاعضوية:

مع نترات الفضة تعطي رواسب مختلفة.	الكلوريد، البروميد، اليوديد
تكشف مع هيدروكسيد الباريوم	الكربونات CO_3^{2-} والبيكربونات HCO_3^-
مع كلوريد الباريوم	السلفات SO_4^{2-}
مع اليود	التيسلفات $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$
يتم إرجاعها إلى البروم الحر وتطبيق تفاعل كشف البروم وبالمثل إرجاع اليودات إلى يود حر وتطبيق كشف اليود	البرومات BrO_3^- ، واليودات IO_3^-

ثانياً: الطرائق الدستورية لاستعراف الأنيونات العضوية:

يستعرف كل على حمض الأسيتيك من خلال رائحته	الأسيتات CH_3COO
يستعرف على شكل سيترات الكالسيوم الراسبة.	السترات
الاستعراف عن طريق التصعد :	البنزوات
✓ تستعرف على شكل حمض الساليسيليك الحر، حيث يتحرر حمض الساليسيليك. بمفاعلة أملاحه مع الحموض القوية ويترسب معطياً راسب بلوري.	الساليسيلات:

✓ كما يمكن استعرافها مع فوق كلوريد الحديد FeCl_3 ، حيث تعطي الوظائف الفينولية مع فوق كلور الحديد لون بنفسجي.

ثالثاً:الطرائق الدستورية لاستعراف الكاتيونات:	
العناصر القلوية والقلوية الترابية $\text{Li}^+, \text{K}^+, \text{Na}^+, \text{Ca}^{+2}, \text{Sr}^{+2}, \text{Br}^{+2}$	يمكن كشفها من خلال لون اللهب أوبمقياس الضوء اللهبى Flame photometer.
الألمونيوم	مع كاشف نسلر.
الألمنيوم	على شكل هيدروكسيد الألمنيوم.
الفضة	مع HCl لتشكيل راسب كلور الفضة.
الزئبق أو الزئبقي $\text{Hg}^{+2} \text{Hg}^{+3}$	من خلال تفاعل تشكيل الملغمة Amlgam (حشوة الأسنان).
الزرنيخ أو الزرنيخي $\text{As}^{+3} \text{As}^{+5}$	كاشف بوغو (هيبوفوسفيت).
المعادن الثقيلة	مع Thioacetamide.

حالياً تستخدم الطرائق السابقة في المخابر الصغيرة البدائية، أما في المخابر المتقدمة فتعتمد بشكل أساسي على جهاز ion exchange chromatography والذي يتكون:

-طور متحرك: ماء أو وقاء.

-طور ثابت: عمود كاتيونات أو عمود أنيونات.

-متحري: من خلال الناقلية الكهربائية.

حيث نقوم بحل المادة وحقنها في الجهاز فيعطي قمم تعبر عن الشوارد الموجودة، ونقرأ هذه القمم بوجود عيارات، ويكون العياري حاوياً على عدد كبير من الكاتيونات والأنيونات.

استعراف بعض المركبات الدوائية الخاصة:		
1	القلويدات	كاشف دراجندروف.
2	الأمينات العطرية الأولية	تفاعل الديأزة.
3	الباربيتورات	مع أملاح الكوبالت الثنائية.
4	الاسترات	مع الهيدروكسيلامين.
5	الكازانتينات	مع الماء الأوكسجيني بوسط حمضي.
6	البنسلينات	تسخين مع حمض الكروموتروبي.
7	الستيرويدات و الفينوتيازينات	باستخدام TLC.

طرائق الاستعراف الهيكلية على كشف المجموعات الوظيفية في المركبات الدوائية:

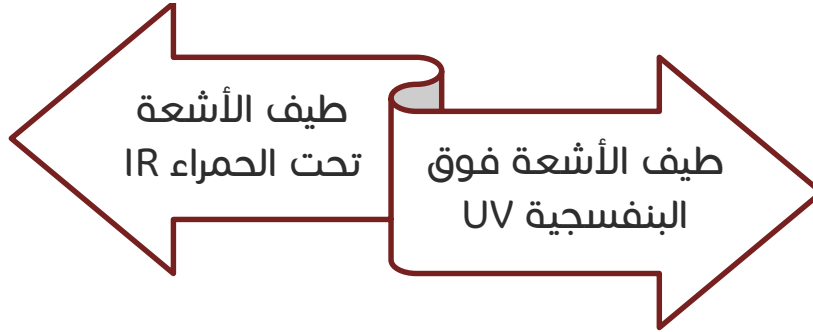
الوظيفة الغولية أو الكحولية	<ul style="list-style-type: none"> • الأغوال الأولية والثانوية تعطي عند أكسدها ألدهيدات أو كيتونات (حسب قوة المؤكسد). • كما يمكن أن تشكل إسترات ذات نقاط انصهار وصفية
-----------------------------	---

المجموعة الكاربونيلية وتشمل الألدهيدات والكيتونات	<p>- تمتلك <u>الألدهيدات خاصة إرجاعية</u>، وهو ما يميزها عن <u>الكيتونات</u>، فهي ترجع محلول فهلنغ ومحلول اليود وكاشف شيف.</p> <p>- كما تعطي الألدهيدات <u>تفاعلات لونية</u> مع الكثير من الفينولات والقلويات.</p> <p>- كما <u>تتكاثف الألدهيدات</u> مع مجموعة من الكواشف العضوية تعطي <u>مركبات بلورية</u>.</p> <p>-يمكن الكشف عن المجموعات الكيتونية بكواشف المجموعة الألدهيدية ما <u>عدا</u> التي لها خاصية مرجعة .</p>
الوظيفة الايترية	غالباً يتم تحطيمها إلى الغول أو الفينول الموافق الذي يَكشف بالطريقة المناسبة.
الزطيفة الحمضية	تشكل استرات ثم نقوم بتصبينها لنحصل على الغول أو الحمض الذين يكشف بالطريقة المناسبة.
الوظيفة الفينولية	<p>- تشكل أملاحاً مع القلويات القوية.</p> <p>- تعطي بتفاعلها مع فوق كلور الحديد $FeCl_3$ ألواناً مميزة.</p> <p>- يمكن أسترة الوظائف الفينولية</p> <p>- كما يمكن تحويلها إلى وظائف إيترية مع بعض الكواشف القوية كالحموض الهالوجينية أو بلا ماء حمض الأسيتيك.</p>
الوظيفة الأمينية	<p>- تشكل <u>الأمينات الأولية الإيزونتريـل مع الصود والكلوروفورم</u>، وهو مركّب ذو رائحة كريهة جداً.</p> <p>- تقوم <u>الأمينات الأولية والثانوية والعطرية بتفاعلات الديأزة</u>.</p> <p>تقوم <u>الأمينات الثانوية الأليفاتية والأمينات العطرية بتشكيل النتروزامين</u>.</p>
الوظيفة الاسترية	كاشفها الهيدروكسيلامين.
الوظيفة النترية	يمكن إرجاعها إلى وظيفية أمينية وكشفها.

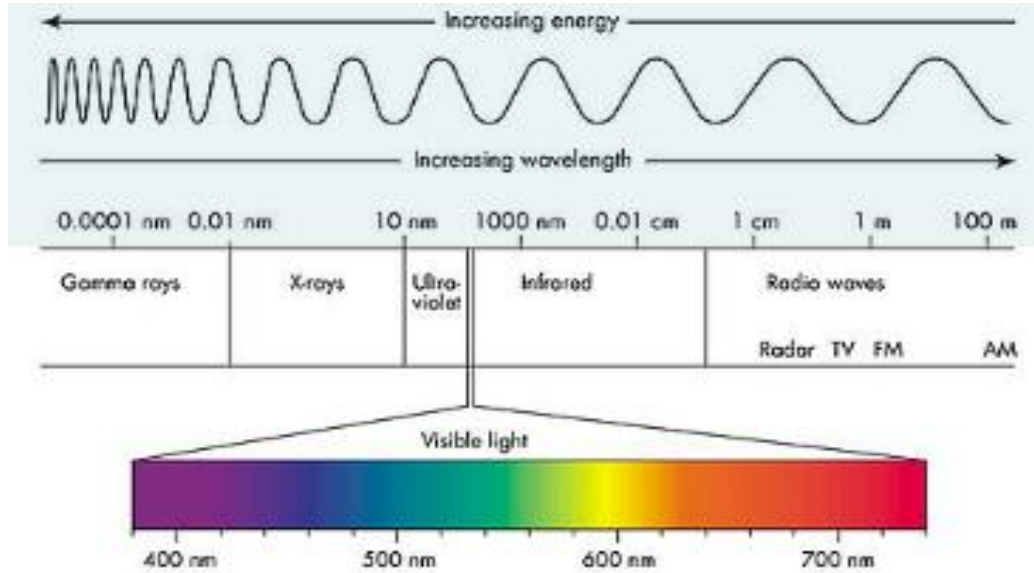
والآن سنتحدث عن الطرق الطيفية وهي الأهم في طرق الاستعراف:

Spectral methods الطرائق الطيفية

أهم هذه الطرق:



قبل البداية لتتعرف على طيف الأشعة الكهرطيسية وتقسيماته:



نلاحظ ازدياد طول الموجة من Gamma rays وإلى اليمين، مع تناقص طاقة الموجة بالاتجاه ذاته، كما أنه يمكننا رؤية جزء ضئيل من طيف الأشعة الكهرطيسية بالعين المجردة.

نعود للطرق الطيفية:

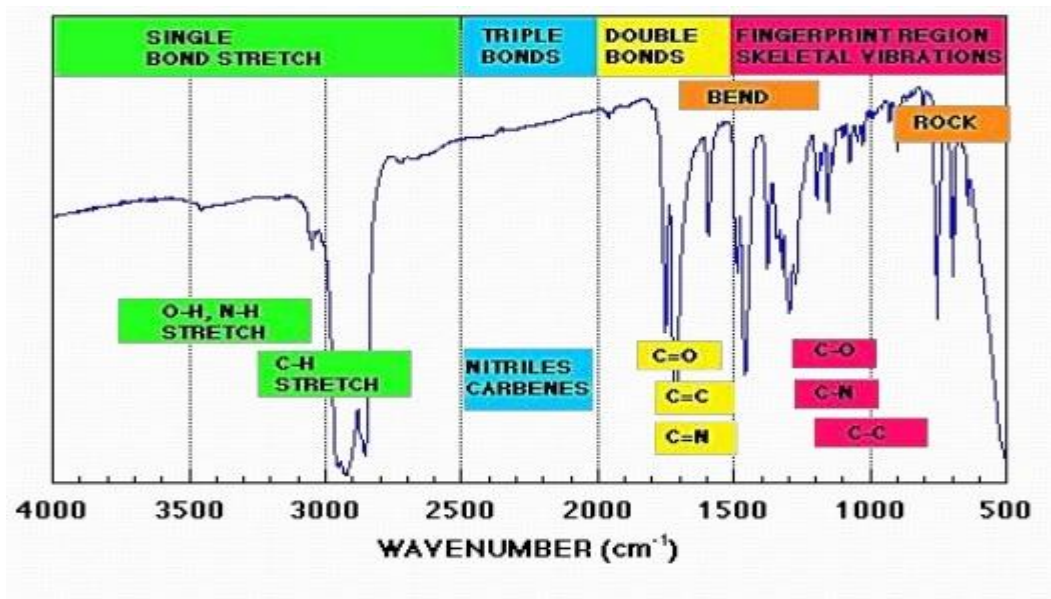
1. طيف الأشعة تحت الحمراء IR

استعراف المادة الدوائية باستعمال IR أصبح شائعاً في السنوات الأخيرة في دساتير الأدوية حيث تقع ترددات اهتزازات أهم المجموعات ضمن مجال $(400-4000\text{cm}^{-1})$ ، وهو المجال القياسي في معظم دساتير الأدوية.

حتى أن طيف IR يعتبر بصمة أصبع للمادة الدوائية ضمن مجال 500-1500. لكن كيف نحضر العينة لجهاز IR؟

✓ في حال مادة غازية أو سائلة توضع ضمن محفد محدد مصنوع من كلور الصوديوم (لعدم وجود امتصاص له بمجال IR ويتم قياسها).
✓ في حال كانت المادة صلبة:

- 1- يتم استخدام محل لايمك امتصاص ب IR مثل الكلوروفورم، رباعي كلور الفحم.
 - 2- او يمكن ان تعلق هذه المادة الصلبة بزيت معدني.
 - 3- أو أن تمزج مع 100 ضعف من بروم البوتاسيوم اللامائي، ثم تضغط على شكل قرص شفاف، وهي الطريقة الأفضل والأكثر استخداماً.
- بعد تسجيل الطيف يقارن مع جدول المجموعات الوظيفية أو يقارن الطيف مع طيف لمحلول معياري وتحدد هوية المادة.



مقياس الطيف الأحمر وتحويل فورييه

Fourier transform and infrared spectrometer (FTIR)

ظهور البرامج الحاسوبية المتطورة مكن من تطوير قراءة الأطياف فحصلنا على جهاز جديد يسمى FTIR وهو الجهاز المستخدم حالياً في كل المخابر يستخدم مواشير تداخل بدلاً من مستوح لون.

مطيافية تحت الأحمر القريبة

Near infrared spectroscopy (NIR)

يعتمد على تسجيل طيف IR للمواد بمجال Near infrared. أصبح شائع بشكل كبير ويستخدم في استعراف المواد الفعالة والمراقبة أثناء التصنيع.

2. طيف الأشعة فوق البنفسجية UV

مقياس الطيف الضوئي Spectrophotometer

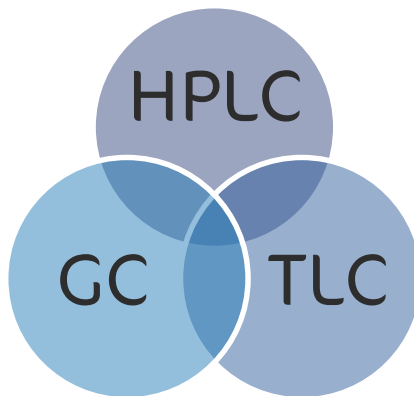
يفيد مقياس الطيف الضوئي في شرح البنية الكيميائية للمركبات التي تملك عصابة لون chromophor من خلال الشكل المنحني (عدد الذرى وشدها وشكلها وتوضعها).

(المركبات الحاوية على حلقات عطرية أو روابط مضاعفة تملك عصابة لون.

تحضر العينة المدروسة والمعياري المرجعي بنفس الطريقة والشروط ثم تقاس الكثافة الامتصاصية ويسجل الطيفان وتتم المقارنة.

والآن ننتقل لـ

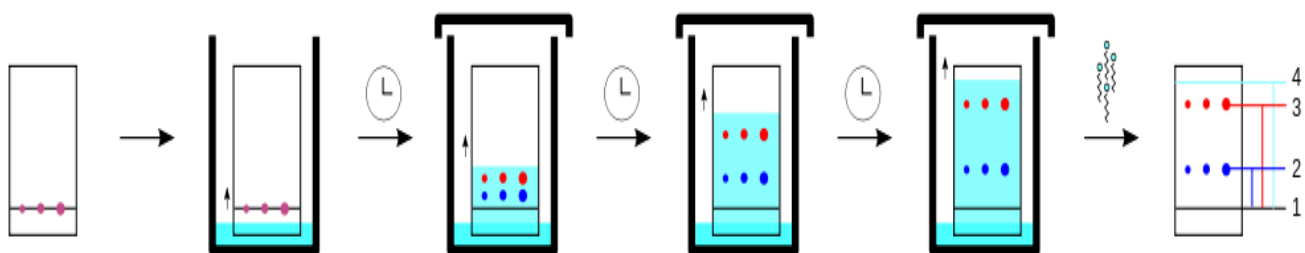
أهم الطرائق الاستشرابية التي تفيد في تحديد هوية المادة الدوائية.



1- الاستعراف بالاستشراب على طبقة رقيقة TLC:

- يتم استخدام السيليكا وتضاف إليها مواد مفلورة fluorescing (فتظهر البقع غير متفلورة) أو يمكن أن تكون المادة المكشوفة قابلة للفلورة.
- توضع الصفائح plates في نظام مذيبيات محدد.
- يتم الفحص تحت أشعة UV قصيرة طول الموجة.
- تتم مقارنة عامل احتباس R_f العينة مع المعياري.
- لا تستخدم طريقة الـ TLC عموماً للاستعراف، فيجب دائماً استخدامها مع اختبار استعراف آخر.

• تستخدم هذه الطريقة للتأكد من هوية المادة حيث تخلط المادة المجهولة مع المادة المعيارية وتوضع على الصفيحة وبالتالي ظهور نقطة واحدة يعني أن المادة نفسها.



تستخدم هذه الطريقة لتعيين هوية كل من الهرمونات الستيرويدية والفينوتيازينات وتستخدم بشكل واسع لكشف الشوائب.

2- الاستعراف بالاستشراب الغازي GC:

هي تقانة يستخدم فيها:

😊 طور متحرك: غاز الهيليوم أو الهيدروجين أو النتروجين.

😊 طور ثابت: أعمدة محشوة Packed columns، أو أعمدة شعرية Capillary columns.

ويتم الكشف بمكشاف مناسب للمادة المفحوصة (FID-TCD-ECD-NP-MS).

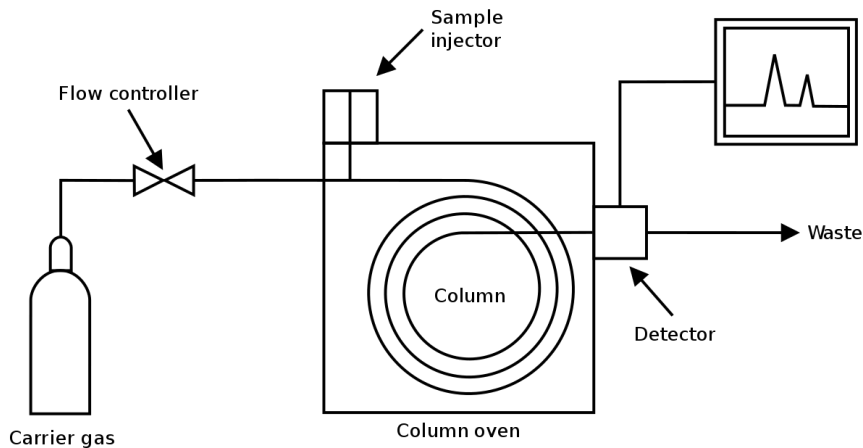


طريقة العمل:

- يجري حقن المادة المدروسة في قناة الحقن المسخنة—يحملها الغاز الخامل إلى العمود الموجود ضمن فرن حرارته مبرمجة، مما يؤمن فصل للمركبات تبعاً لاختلاف الضغط البخاري الخاص بكل مادة.
 - يعد زمن احتباس المادة Retention time معلماً مهماً لاستعراف المركبات.
- تستخدم هذه الطريقة:

- ⓧ لدراسة خصائص المادة الدوائية وخاصة كشف الشوائب .
- ⓧ كما يستخدم في الاختبارات الحدية لبقايا المذيبات والشوائب الطيارة في المواد الدوائية.
- ⓧ ويستخدم في حالات: المواد الثابتة حرارياً والمتبخرة وقابلة للتطاير وحجم العينة صغير.

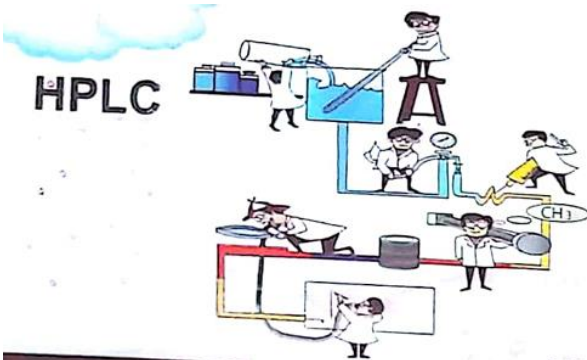
هي الطريقة المثلى لدراسة خصائص الزيوت العطرية



3-الاستعراف باستعمال الاستشراب رفيع الإنجاز HPLC:

طريقة العمل:

- 1-يضخ طور متحرك سائل بضغط ضمن عامود حاوي على جسيمات الطور الثابت ابعادها من 10-3 ميكرومتر.

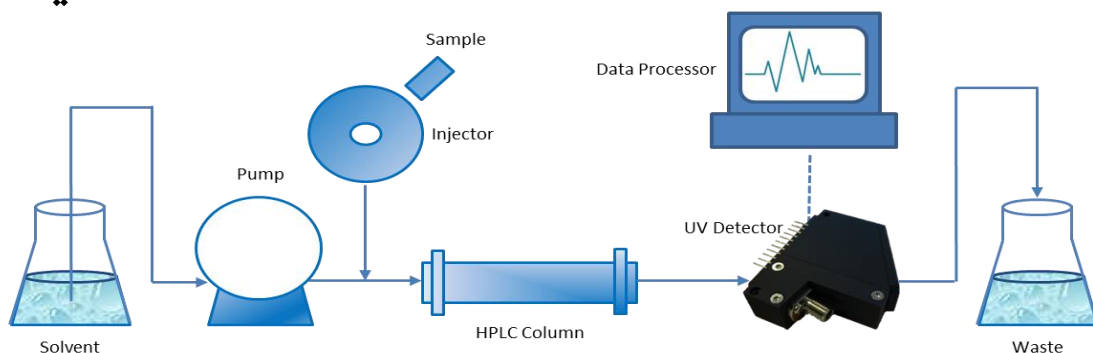


- 2-تحقن المادة المراد تحليلها عند رأس العامود من خلال عروة حقن Loop.
- 3-يحصل فصل المزيج تبعاً للأزمات النسبية المصروفة للمركبات في الطور الثابت. كما تعتمد آليات الفصل على التوزع أو الامتزاز أو التبادل الأيوني تبعاً لنوع الطور الثابت.
- 4-يتم التحري باستعمال كاشف مناسب، وتتطلب الطرائق الدستورية مكاشف ذات مبادئ مختلفة:

مكشاف UV/Vis، مكشاف قياس الانكسار (التفاضلي، مكشاف (الفلورة،
المكشاف الكهركيميائي MS، وعالمياً يستخدم MS/MS.

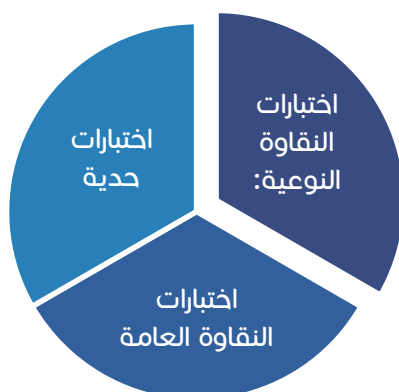
تستخدم هذه الطريقة في:

- تحليل المركبات العضوية، وتعد طريقة مناسبة لمعظم الأدوية الغير متطايرة، أو غير الثابتة حرارياً.
- وهناك كثير من التطبيقات الدستورية لتقانة HPLC في استعراف اختبار نقاوة ومقايسة المواد الدوائية سواء كانت أولية أو ضمن الشكل الصيدلاني.



ثالثاً : اختبارات النقاوة Purity tests

يوجد ثلاث أنواع
لاختبارات النقاوة:



1-اختبارات النقاوة النوعية:

هي اختبارات كمية أو كيفية، مبادئها كيميائية، فيزيائية، فيزيوكيميائية (خاصة بالاستشراب).

ميزة هذه الاختبارات أنها تمكننا من التأكد من خلو المادة الدوائية من الشوائب، أو في حال وجود شوائب فيها موجودة ضمن الحد المقبول.

2-اختبارات حدية:

هي اختبارات كمية أو نصف كمية غالباً تكون على مواد أو شوائب لاعضوية، لماذا؟ لأننا نريد مقارنة المحلول المفحوص مع محلول حاوي على الحد المقبول من الشوائب.

3-اختبارات النقاوة العامة:

اختبارات كيفية وكمية وتمكننا من التأكد من كون المادة مطابقة لمعايير الجودة الموضوعة من قبل الشركة المصنعة.

تغيرت الأفكار والمعايير حول نقاوة الأدوية لتطور العلوم المختلفة، والمواد المصنفة سابقاً على أنها نقية أصبحت اليوم مشبعة بالشوائب مع أنها لم تكن كذلك سابقاً، إما لعدم إمكانية كشفها بالتجهيزات التحليلية القديمة، أو لعدم القدرة على تحديد فعلها وأثرها الفارماكولوجي والسمي. أمثلة عن الشوائب:

شوائب عضوية ولاعضوية.

يوجد 3 مستويات في دساتير الأدوية لاختبار الشوائب والملوثات:

- 1-التحديد العام للنقاوة بالطرق الاستشرابية المرتبطة بإجراء مقايسة لانوعية¹ للشوائب.
- 2-مقايسة حساسة للشوائب بالطرائق الاستشرابية، حيث الطريقة المتبعة فقط لمعايرة الشوائب.

¹ المقايسة اللانوعية تعني الكشف عن وجود شوائب نتيجة انخفاض في نسبة المادة الفعالة.

3- اختبارات نوعية وحدية لشوائب معروفة بالمقارنة مع شوائب معيارية مرجعية.

تعريف الشائبة:

هي أي مركب في مادة دوائية عدا الماء، له بنية مغايرة للمادة الدوائية الأصلية.

✓ ويمكن للشائبة أن تكون ذات أثر سمي بعشرات الأضعاف من المادة الدوائية وبتراكيز زهيدة، لذا فإن موضوع تأهل المركبات الدوائية Qualification يعد قضية حاسمة مأمونية الجرعة العلاجية.



✓ يتضمن الوصف كشفاً للشوائب مع إظهار بعض الملامح التحليلية الكمية لها، ومراقبة مجال كل شائبة ضمن حدود

قبول لكل صنف من أصناف هذه الشوائب (كشف وجد أو معرفة مجال الوجود).

✓ في الأشكال الصيدلانية، يدخل مفهوم اختبار النقاوة أو كشف الشوائب في مفهوم اختبارات الثبات.

✓ لا بد في اختبارات النقاوة من انتقاء طرائق تحليلية حساسة (دالة على الثبات) Stability indicating analytic methods

✓ المذيبات المتبقية يمكن أن تكون سوائل عضوية أو لاعضوية مستعملة كعامل لتحضير المحاليل أو المستعلقات في اصطناع المادة الدوائية الجديدة، أو تشكلت خلال الإنتاج وبما أنها معروفة السمية فيجري انتقاء الكواشف المناسبة بسهولة.

تصنيف الشوائب:

مذيبات متبقية
Residue solvent

لاعضوية
Inorganic

عضوية
Organic

1. الشوائب العضوية:

• شوائب المواد الأولية، وتدعى الشوائب المألوفة Ordinary impurities

• المنتجات الجانبية By – products في اختبارات النقاوة الاستشرابية Chromatographic purity

- المركبات الوسيطة Intermediate، وتعطي المركبات المشابهة، وهي مركبات قريبة بنيوياً من المادة الدوائية (مواد مشابهة) Related compounds.

المنتج الجانبي يظهر أثناء التفاعل ويوقف التفاعل عنده، أما المركب الوسيط فيستمر عليه التفاعل.

- منتجات التخرّب Degradation products نتيجة الحرارة أو الرطوبة أو وجود بقايا للمذيبات.
- بقايا المحلّات Residual solvents، وهي شوائب عضوية طيارة Volatile.

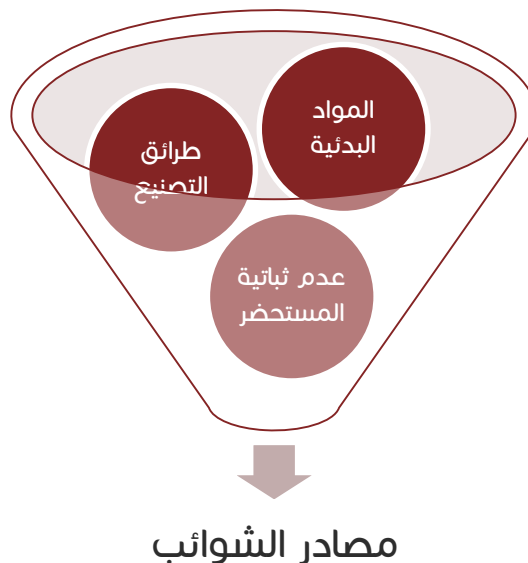
2. الشوائب اللاعضوية:

- الكواشف Reagents، اللجائن Ligands، محفّزات التفاعل Catalysts ومخمداته.
- المعادن الثقيلة Heavy metals، ويتم كشفها بالاختبارات الحديّة.
- الأملاح غير العضوية، ويتم كشفها بالثمالة بالحرق Residue on ignition.
- بالإضافة لمواد أخرى مثل عوامل الترشيح Filter aids والفحم الفعّال Charcoal.

3. المذيبات المتبقية

يمكن أن تكون سوائل عضوية أو لاعضوية مستعملة كحامل لتحضير المحاليل أو المعلقات في اصطناع المادة الدوائية الجديدة أو تشكلت خلال الإنتاج وبما أنها معروفة السمية فيجري انتقاء الشواهد بسهولة .

مصادر الشوائب



A. المواد البدئية.

B. طرائق التصنيع،

وتشمل:

1 - مواد داخلة في التفاعل.

2 - مواد مستخدمة للتخلص من شوائب أخرى.

3 - محاليل.

4 - وعاء التفاعل.

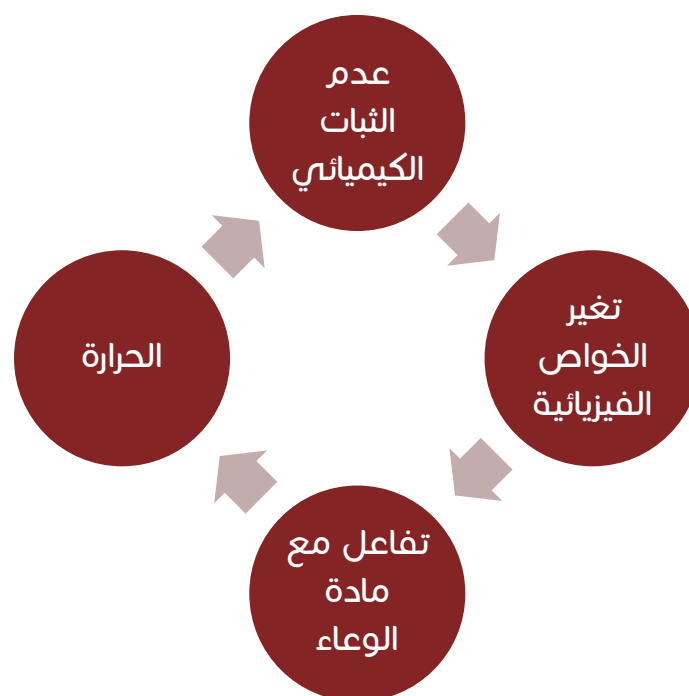
5 - المركبات الوسيطة.

6 - تلوث الجو أثناء التصنيع.

7 - مشاكل التصنيع (تلوث مع منتج آخر - تلوث جرثومي - خطأ في التصنيع أو التعبئة).

C. عدم ثباتية المستحضر،

وتتضمن:



تعاريف هامة عن أنواع الشوائب

● الشائبة المميزة:

هي شائبة تم تحديد التوصيف الهيكلي لها.

Identified Impurity: An impurity for which a structural characterization has been achieved.

• الشائبة غير الميزة:

هي شائبة لم يتم التوصل إلى التوصيف الهيكلي لها ويتم تعريفها فقط بخصائص التحليل الكيفي (كزمن الاحتباس في الاستشراب).

Unidentified Impurity: An impurity for which a structural characterization has not been achieved and that is defined solely by qualitative analytical properties (e.g. chromatographic retention time).

• الشائبة المحددة:

هي شائبة مسجلة بشكل فردي ومحدودة بمعيار قبول نوعي في المواصفات، ويمكن أن تكون معرفة أو غير معرفة.

Specified impurity: An impurity that is individually listed and limited with a specific acceptance criterion in the specification. Can be either identified or unidentified.

• الشائبة غير المحددة:

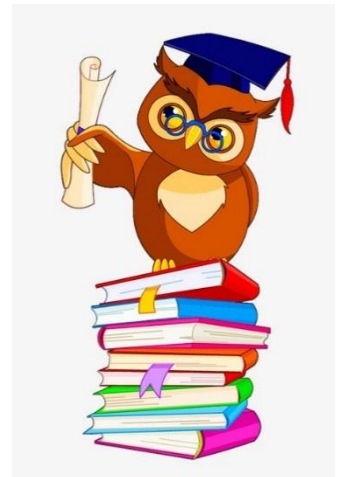
هي شائبة محدودة بمعيار قبول عام لكنها غير مسجلة بشكل فردي مع معيار قبول نوعي خاص بها في المواصفات.

Unspecified Impurity: An impurity that is limited by a general acceptance criterion, but not individually listed with its own specific acceptance criterion that specification.

مرتسم الشوائب :

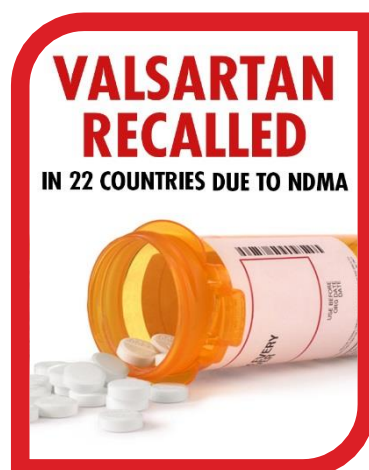
مرتسم الشوائب Impurity profile هو وصف لجميع الشوائب الظاهرة في وجبة عادية من مادة دوائية محضرة بعمليات تحضير معروفة المراحل .

يتضمن الوصف كشفاً للشوائب مع إظهار بعض الملامح التحليلية الكمية لها ، ومراقبة مجال كل شائبة ضمن حدود قبول لكل صنف من أصناف هذه الشوائب (كشف وجود أو معرفة مجال الوجود) .



مثال على أهمية تحديد مرتسم الشوائب:

منذ فترة تم سحب المنتجات الحاوية على مادة الفالزارتان Valsartan المصنعة من قبل الشركة الصينية Zhejiang huahai pharmaceutical، حيث قامت هذه الشركة بتطوير طريقة أدت لإنتاج شائبة N-nitroso dimethyl amine NDMA والتي تعد من المواد المسرطنة.



أهم الشوائب المصادفة في المواد الدوائية والمستحضرات الصيدلانية:

Concomitant Components – 3 المكونات المرافقة	Toxic Impurities – 2 الشوائب السامة	Foreign Substances 1 - المواد الدخيلة
(OVI) Organic - 6Volatile Impurities الشوائب العضوية الطيارة	Ordinary Impurities 5 - شوائب مألوفة / اعتيادية	Signal Impurities – 4 شوائب مشيرة
Related Substances – 9 مواد مشابهة	Residual Solvents– 8 مذيبات متبقية	Process Contaminations – 7 ملوثات منهجية

1 – المواد الغريبة Foreign substances:

هي مواد تنجم عن التلوث أو بقصد الغش وليس لها علاقة بعملية تخليق المادة الدوائية أو تحضيرها، كأن يُشاهد مييد حشري ما في محلول فموي مسكّن للألم (أو أن يُشاهد الإفدرين في نبات عرق الذهب).

- Foreign substances: The materials that are introduced by contamination or adulteration, not as a consequence of synthesis or preparation, are labeled foreign substances, e.g., pesticides in oral analgesics.

2 – الشوائب السمية Toxic impurities:

هي شوائب تمتلك فاعلية حيوية غير مرغوبة بشكل واضح حتى ولو كانت بمقادير طفيفة، وهي تتطلب استعرافاً خاصاً بها وتحديداً كمياً باختبارات نوعية.

- **Toxic impurities:** These impurities have significant undesirable biological activity, even as minor components; and they require individual identification and quantification by specific tests.
- تتطلب الشوائب السمية طرق مقايضة نوعية.
- كما تتطلب عادة المقارنة مع شواهد معيارية من الشوائب نفسها لمعرفة نسبة وجودها، وأحياناً يطلب أن تكون نسبة وجودها 0.0%.
- تنشأ الشوائب عادة عن عملية التخليق أو التحضير أو من تخرّب Degradation الأدوية.
- يلزم المصنع بالإعلام عن هذه الشوائب بشكل واضح باعتبارها تمتلك خواص سمية.

3 – المكونات المرافقة Concomitant components:

إن المواد الكيميائية الصيدلانية يمكن أن تحتوي مكونات مرافقة مثل الصادات الحيوية التي تتألف من مزائج راسيمية أو مصاوغات هندسية وضوئية.

- Concomitant components: Bulk pharmaceutical chemicals may contain concomitant components, e.g., antibiotics that are racemic mixtures and are geometric and optical isomers.
- المكونات المرافقة مميزة للعديد من المواد الدوائية الأولية.
- لا تعد هذه المركبات شوائب بالمعنى الدستوري.
- قد تكون موجودة بنسبة كبيرة تصل أحياناً إلى 30%.
- تأثير المكونات المرافقة أضعف غالباً من تأثير المادة الدوائية، وقد تكون عديمة التأثير، لكنها عموماً غير سامة.
- تضع دساتير الأدوية حدود تحمل Tolerance limits لوجود مثل هذه المركبات.

4 – الشوائب المألوفة Ordinary impurities:

وهي مركّبات توجد في المواد الكيميائية الأولية لكنها حميدة (غير ضارة) بحكم عدم امتلاكها فاعلية بيولوجية غير مرغوبة بشكل واضح بالكميات التي توجد فيها ضمن المادة الدوائية.

• **Ordinary impurities:** The species of impurities in bulk pharmaceutical chemicals that are innocuous by virtue of having on significant undesirable biological activity in the amounts present are called ordinary impurities.

- الشوائب المألوفة حميدة وفعاليتها الحيوية متعلقة بكميتها الموجودة.
- مصدرها أيضاً عمليات التخليق والتحضير، ويمكن أن تكون منتجات تخرب.
- يجري وضع حدودها بحسب الجرعات التي قد يتنازلها المستهلك.
- يجري اختيار نسبة 2٪ كحد عام أعلى للشوائب المألوفة %2.0 does not exceed، لكنّها تختلف فيما بينها فيما دون ذلك الحد، وتشكّل نسبة 2٪ الحد الأعلى المسموح به آخذين بعين الاعتبار الانحرافات المحتملة ومصادر خطأ الطرق التحليلية.

5 – الشوائب المشيرة Signal Impurities:

وتتميز عن الشوائب المألوفة بأنها تتطلب استعرافاً وتعييناً كمياً بشكل إفرادي من خلال القيام باختبارات خاصة (تقارن نتائجها مع مواد معيارية من هذه الشوائب إن وجدت)، وتشمل هذه الشوائب بعض المركبات التي لها علاقة بعملية التخلق أو التحضير، أو هي منتجات تخرب، ويعطي وجودها فكرة مفتاحية عن عملية التخليق.

• **Signal impurities:** These are distinguished from ordinary impurities discussed below in that they require individual identification and quantification by specific tests. These impurities include some process – related impurities or degradation products that provide key information about the process.

- مثال ذلك : وجود مواد قابلة للديأزة Diazotizable في مركّبات التيازيد.

على الشركة الصانعة للمادة الدوائية تقديم معلومات إضافية وبيانات واضحة حول تصنيف هذا النوع من الشوائب تمييزاً لها عن الشوائب المألوفة.

6 – المواد المشابهة Related substances:

هي مركبات قريبة بنيوياً من المادة الدوائية الأصلية، وقد تكون كذلك منتج تخرب معروفاً أو غير معروف أو شوائب تظهر أثناء عملية التصنيع أو التخزين.

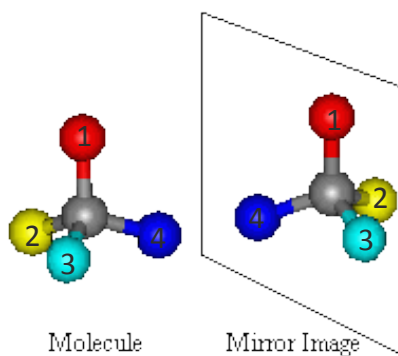
7 – الملوثات أثناء التصنيع Process contaminants:

وهي مواد معروفة أو غير معروفة (عدا المواد المشابهة والماء)، تتضمن الكواشف والمواد اللاعضوية (كالمعادن الثقيلة أو الكلوريد أو السلفات) أو المواد الأولية أو المذيبات.

يمكن لمثل هذه المواد أن تظهر أثناء عملية التحضير أو التخليق أو أثناء بعض المعالجات اللاحقة للمادة.

التصاوغ Isomerism .

يعرف التصاوغ أو التماكب بأنه نفس الذرات ترتبط مع بعضها بنفس الترتيب ولكن مع اختلاف التموضع في الفراغ.



المصاوغ الهندسية
Geometrical Isomers

المصاوغ البصرية
Optical Isomers

المصاوغ الفراقية
Diastereo Isomers

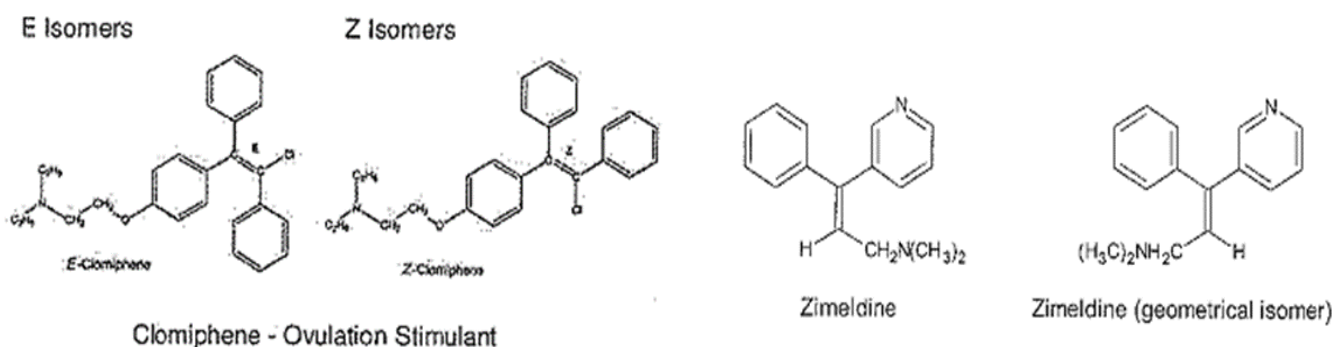
أنواع 3 للمصاوغ

A – المصاوغ الهندسية أو الفراغية

وهي مصاوغ قليلة الشيوع في المركبات الدوائية، (إلا أنها مُشاهدة كما في مركب الزيميلدين)، وهي تعني دوراناً حراً للمتبادلات حول الرباط المضاعف بشكل يختلف من مصاوغ لآخر.

هذه المصاوغ لا تؤثر على الفاعلية.

أمثلة:



• ويعبر عنها ب cis – Trans أو E – Z.

B – المصاوغ الضوئية (عدم التناظر المرآتي)

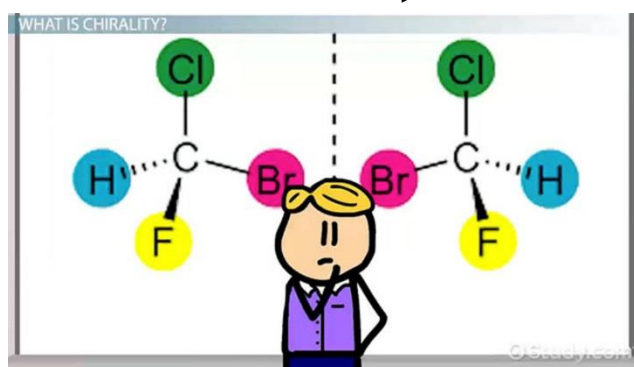
Optical Isomerism and Chirality

مصاوغ واسعة الانتشار وتشاهد في العديد من الأدوية التي تملك مركز لا متناظر أو أكثر.

«المركز اللامتناظر هو ذرة كربون تحوي 4 متبادلات مختلفة».

• ويعود التخيل إلى الدوران المقيد حول الروابط **Atropisomerism**.

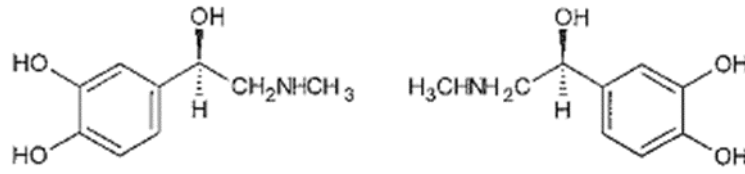
• يطلق على المصاوغات المرآتية اسم **Enantiomers**.



تحديد المصاوغات

- يتم تصنيف كل مصاوغ مرآتي على أنه له دوراناً إلى اليمين أو إلى اليسار اعتماداً على ما إذا كان يسبب دوران الضوء المستقطب ناحية اليمين أو ناحية اليسار.
- معرفة المركب القادر على تدوير الضوء المستقطب إلى اليمين أو اليسار إلا بالتجربة.
- التوضع الفراغي الذي هو باتجاه عقارب الساعة بالرمز R، بينما يشار إلى التوضع الفراغي المعاكس لاتجاه عقارب الساعة بالرمز S.
- العلاقة بين الإشارتين (+) و (-) مع الرمز R و S علاقة معقدة نسبياً، ويحتاج لإدراك مثل هذه العلاقة اختبار بلورات نقيّة من المادة وتحليلها بأشعة X.
- لمعرفة الاتجاه الذي يدور به المستوي يُستخدم مقياس الاستقطاب Polarimeter اميّز المصطلح عن المجهر الاستقطابي الذي مرّ معنا في المحاضرة (السابقة).
- الاختصارات d و l يدلان على (+) و (-)، والاختصاران D و L يدلان على R و S.
- المزيج المحتوي على (+) و (-) بشكل متساوٍ (أي بالنسبة 50/50 من المصاوغين المرآتيين) هو مزيج راسيمي Racemic mixture ولا يوجد له نشاط ضوئي ولا يستطيع تدوير الضوء المستقطب.
- الفصل الفيزيائي للمصاوغات المرآتية من مزيجها الراسيمي إلى أشكالها النقية (+) و (-) بالغ الصعوبة تقنياً.
- إذا كان المصاوغ المرآتي نقياً فإن نقاوته تعرف عادة بحرف الضوء مقارنة بقيم معيارية (وجود 12% من المصوغ الآخر سيؤثر على حرف الضوء).

يوضح الشكل مصاوغين مرآتيين R و S للأدرينالين:

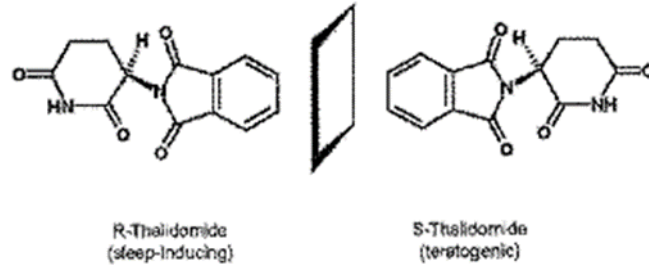


- للمصاوغات الضوئية الصفات الفيزيائية والكيميائية نفسها، والفرق الوحيد هو تدويرها للضوء المستقطب بالاتجاهين المتعاكسين.
- لكنها تمتلك صفات فيزيولوجية مختلفة، فيمكن لأحد الشكلين أن يمتلك التأثير المطلوب المفيد، ويمكن للآخر أن يكون هو المسؤول عن التأثيرات المعاكسة له أو التأثيرات الجانبية أو حتى السامة.

المزيج (الراسيمي)

- العديد من الأدوية تشكل أمزجة راسيمية.
- يظهر اختلاف في الحركية الدوائية والتأثير الدوائي - السمية - القدرة على الارتباط بالبروتينات.

- أكثر الأمثلة التي استدعت تشريعات صارمة هو التاليدومايد الذي يملك مركز تخايل وحيداً، وقد كان يعطى بشكل مزيج راسيمي لتسكين غثيان الحوامل الصباحي، وتبين بعد ذلك أن المصاوغ المرآتي الفعّال هو الذي يعطي التأثيرات العلاجية، أما المصاوغ الآخر فقد كان المسؤول حصراً عن التشوهات الجنينية (تفقم الأطراف عند الأطفال Phocomelia)، ولم يساعد إعطاء الشكل النقي منه أبداً في حل المشكلة لأن التاليدومايد يتحول في العضوية إلى الشكل الراسيمي بعد إعطائه مباشرة.
- تتطلب التشريعات الحالية من الشركات التي ترخص دواءً جديداً بشكل راسيمي التأكد من أن استعماله لا يعاكس تأثير الأشكال النقية.
- لاحظ صيغة التاليدومايد، المصاوغ R هو المسؤول عن تحريض النوم والتأثير المضاد للغثيان، أما المصاوغ S فهو المسؤول عن التأثير الماسخ للأجنة.



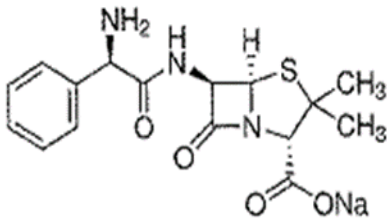
Diastereoisomerism

C – التصاوغ الفراقي

-إذا كان هنالك أكثر من كربون لا متناظر في جزيئة فإن هناك إمكانية لوجود مصاوغة من نوع جديد تدعى المصاوغة الفراقية (بينما إذا كان هنالك فحم فعال واحد فالتسمية تؤول إلى تصاوغ بصري optical).

-عدد المصاوغات الفراقية الناتجة عن عدد مراكز لا متناظرة مقداره n يساوي النسبة $2^n - 1$ ، مع العلم أن المصاوغات الفراقية يمكن فصلها استشرابياً.

• في حالة الأمبسلين فإن الحالة أعقد من الأدرينالين الوارد سابقاً!!! فالأمبسلين يمتلك أربعة مراكز تخايل (فحوم فعالة أو مراكز عدم تناظر) Chiral centers، وبالتالي فإن لجزيئة الأمبسلين توضعات عديدة مختلفة ناجمة عما يُعرف بالمصاوغة الصنوية Epimerisation، حيث يكون هناك تراسم Racemization نوعي على مركز واحد.



• وقد لا يمثل ذلك توازناً بين مصاوغين صنويين Epimers مختلفين، حيث إن وجود مراكز فعالة ضوئياً قد تفضل تشكيل مصاوغ صنوي أكثر من غيره، وبالتالي فإن نسبة الأشكال الراسيمية لا تكون 50/50.

• التدوير البصري للمصاوغين من الأمبسلين غير متساو ومتعاكس، وبالتالي فإن الفاعلية الضوئية لمزيج المصاوغين لن تكون صفراً.

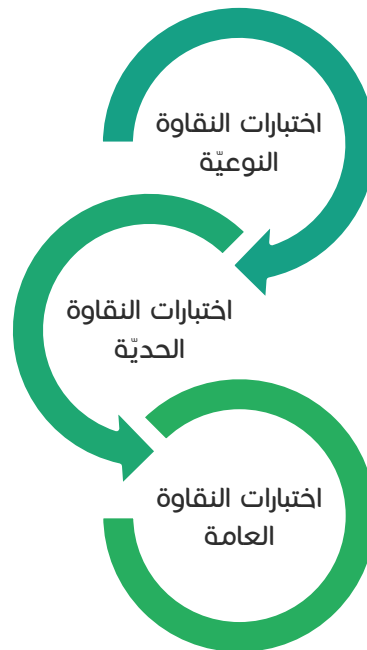
مثال توضيحي:



نأخذ مركب الـ Labetalol مثلاً، والذي يملك مركزي تخايل وبالتالي مصاوغين فراقيين، ولكل منهما مصاوغ مرآتي، وبالتالي يمكن اللابيتالول زوجين من المتصاوغات يمكن فصلهما استشرابياً إلى ذروتين كل ذروة عليها زوج مصاوغين. (أي أننا فصلنا المصاوغين الفراقيين عن بعضهما، لكن لكل منهما مصاوغ مرآتي يبقى معه على الذروة الخاصة به). لفصل الأزواج والوصول لأربع ذرى، هذا يتطلب العمل باستخدام أعمدة عديمة التناظر المرآتي Chiral columns.

اختبارات النقاوة

وتشمل:



اختبارات النقاوة النوعية: Specific purity tests

وهي اختبارات كمية أو كمية تعتمد مبادئ كيميائية أو فيزيائية أو فيزيوكيميائية (طرائق الاستشراب).

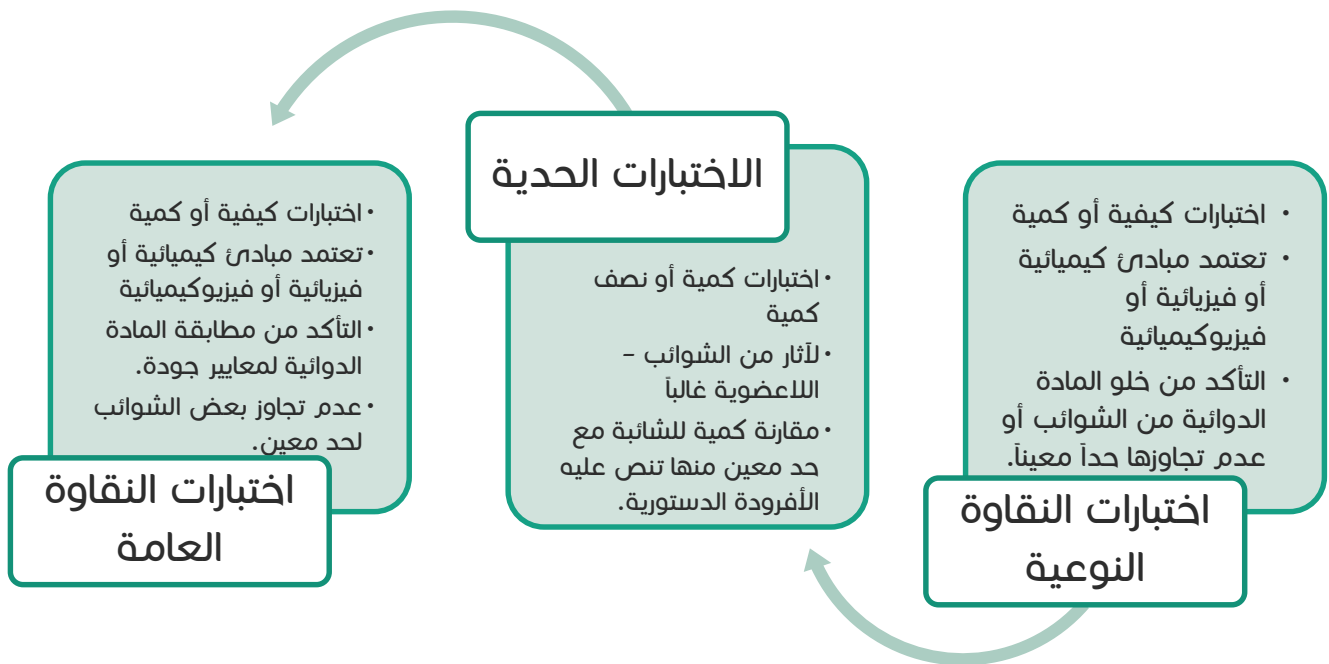
يجري فيها التأكد من خلو المادة الدوائية أو الشكل الصيدلاني من أنواع مختلفة من الشوائب impurities، أو التأكد من أنها لا تتجاوز حداً معيناً.

الاختبارات الحدية Limit tests:

وهي اختبارات كمية Quantitative tests أو نصف كمية Half - quantitative tests لآثار من الشوائب - اللاعضوية غالباً - المرجح وجودها في المادة الدوائية لسبب ما.
 تعتمد هذه الاختبارات عادة على إجراء مقارنة كمية للشائبة مع حد معين منها تنص عليه الأفراد الدستورية.

اختبارات النقاوة العامة general purity tests (اختبارات جودة):

- وهي اختبارات كمية أو كمية تعتمد مبادئ كيميائية أو فيزيائية أو فيزيوكيميائية.
- يجري فيها التأكد من مطابقة المادة الدوائية بشكل خاص لمعايير جودة محددة أو التأكد من عدم تجاوز بعض الشوائب العامة المؤكد وجودها في المادة لحد معين.



الاختبارات الحدية للشوائب Limit Tests

• تعريف:

اختبارات كمية Qualitative أو كمية Quantitative أو نصف كمية Half quantitative .

وتجري هذه الاختبارات :

1- المواد الأولية الفعالة 2- المواد غير الفعالة 3- المستحضرات الصيدلانية.

• هدف هذه الاختبارات :

هدفها كشف بعض الشوائب المحتمل وجودها في المادة أو الشكل الصيدلاني وتحديدھا، كأن تكون مادة لا عضوية استخدمت كوسيط تفاعل أثناء عملية التخليق الكيميائي للمادة الأولية، أو مادة يصعب عادة التخلص منها.

• تعتمد هذه الاختبارات:

تعتمد بشكل رئيس على إجراء تفاعل نوعي انتقائي للكاشف مع آثار الشائبة.

• الشوائب التي يتم كشفها:

أغلب الشوائب إما كاتيونات Cations أو أنيونات Anions متوافرة بتركيز ضئيلة جداً بحدود أجزاء من المليون (ppm) Part per million.

الأنيونات الشائبة	أهم الكاتيونات الشائبة
<ul style="list-style-type: none"> • الكلوريد • الفلوريد • السلفات 	<ul style="list-style-type: none"> • المعادن الثقيلة • والأمونيوم والزرنيخ • والكالسيوم والحديد • والرصاص والبوتاسيوم

• يكفي عادة معرفة أن تركيز هذه الشائبة لم يتجاوز حداً معيناً تنص عليه الأفرادة، وذلك من خلال تحضير محاليل مقارنة تحوي الحد الأقصى للشائبة.

حدود الشوائب Impurities Limits:

تضع دساتير الأدوية حدود الشوائب على النحو الآتي:

1 – حدود شوائب إجمالي Total

(بحيث لا يتجاوز مجموع الشوائب بمختلف أنواعها حداً معيناً).

2 – حد أعلى لشائبة مفردة individual:

ويوضع هذان الحدان كما قلنا بناءً على مرتسم الشوائب impurity profile الذي تضعه الشركة الصانعة للمادة الأولية، والذي استخدمته في دراسات السمية لإثبات مأمونية Safety هذه المادة وأثناء الدراسات السريرية Clinical studies التي أجريت عليها.

3 - حد المذيبات المتبقية:

ويوضع هذا الحد بناءً على السمية المعروفة للمذيبات المختلفة، وعلى الإضافات المحتملة أثناء التحضير والتصنيع واعتماداً على تواتر إعطاء الجرعة.

4 - حدود الشوائب اللاعضوية العامة:

😊 وهي تعبر عن الشوائب التي تظهر أثناء عملية تحضير المادة.
😊 وتوضع حدودها بناءً على التأثيرات السمية المعروفة لهذه المركبات المعدنية وفقاً للمقادير المسموح بالتعرض لها يومياً من المعدن الثقيل، كالرصاص مثلاً.

😊 يجري اختبارها بطرائق مناسبة عامة مثل الثمالة بالحرق Residue on ignition أو بطريقة خاصة بشائبة معينة (كالمعادن الثقيلة).

5 - نقاوة التصاوغ المرآتي Enantiomeric purity:

ويطلب اختبار وجودها ونسبتها كلما كان ذلك ممكناً.

ملاحظة :

صحيح أن الماء لا يعتبر شائبة، لكن من الضروري تحديد محتوى العينة من الماء ضمن حدود معينة لا يجب تجاوزها .

أما وضع حدود معينة setting لشائبة فيجري اعتماداً على ما يلي:

1. سمية المادة الدوائية: المحتوية على مستويات نظامية أو معروفة من الشوائب، إضافة إلى سمية الشوائب نسبة إلى المادة الدوائية نفسها، وهي معلومات تدلي بها الشركة الأم.

2. طريقة إيتاء الدواء، هل يعطى فموياً أم موضعياً أم وريدياً أم شرجياً.

3. مقدار الجرعة اليومية كمية وتكراراً.
4. عمر المريض وحالته المرضية (رضع، أطفال، كبار، شيوخ).
5. آلية تأثير الشائبة إذا كان ذلك معروفاً.
6. مصدر المادة الدوائية، هل هي صناعية أم نصف صناعية أم طبيعية أم منتجة بالتقانة الحيوية.
7. زمن العلاج، هل يستمر لفترات طويلة كما في الحالات المزمنة أم لفترات قصيرة كما في الحالات الحادة.

أهم الاختبارات الحدية

الهدف من هذه التفاعلات :



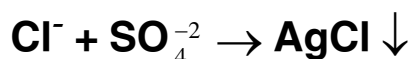
معرفة تركيز الشائبة هل تجاوز الحد المقبول (المسموح به) أم لا .

لذا من الضروري مقارنتها مع شاهد عياري²

حفظ المعادلات بالتفصيل غير مطلوب، يكفي معرفة الشائبة والكاشف)

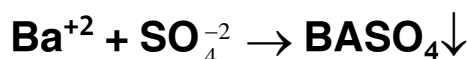
1. الكلوريد

يعتمد هذا الاختبار على ترسيب الكلوريد بمحلول نترات الفضة لتشكيل عكر أو راسب أبيض وفق المعادلة:



2. الكبريتات

يعتمد هذا لاختبار على ترسيب السلفات بمحلول كلوريد الباريوم وتشكيل عكر أو راسب:



² يكون العياري محضّر من محلول الشائبة بالتركيز الأعلى المسموح فيه ضمن العينة .

3. الكالسيوم

وذلك مع أوكزالات الأمونيوم:

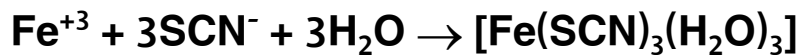


4. الزرنيخ

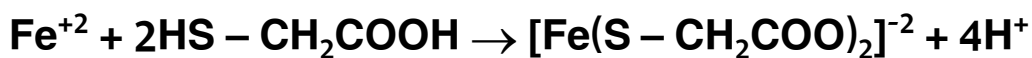
التفاعل مع الهيوفوسفيت (كشف بوغو)، الذي يرجع كافة مركبات الزرنيخ إلى زرنيخ معدني على شكل راسب يتراوح لونه بين البني والأسود.
مثال : الاختبار الحدي للزرنيخ في معلق فموي لهيدروكسيد المغنسيوم .

5. الحديد

a. مع تيوسيانات البوتاسيوم يعطي تيوسيانات الحديد بلون أحمر دموي:



b. مع حمض التيوغليكول يعطي راسباً أحمر أرجوانياً، وهو يتفاعل مع كلا نوعي الحديد، ويعطي مع الحديد الثلاثي حمض دي تيو غليكول³.



6. البوتاسيوم

مع محلول رباعي فينيل بورات الصوديوم Sodium tetraphenyl borate، فيتشكل عكر من رباعي فنيل بورات البوتاسيوم .

³ الحديد الثلاثي (الحديديك) يدعى ferric بينما الحديد الثاني (الحديدوز) ferrous.

7. الرصاص

يعتمد على تحويل أيون الرصاص إلى سلفيد ، والذي له شكل غروي في محلوله، ثم يقارن مع محلول عياري .

من الأمثلة الدستورية : الاختبار الحديّ لأجل الرصاص في حقن حديد السوربيتول Iron Sorbitol injection.

8. الاختبار الحدي لأجل المعادن الثقيلة :Limit test for heavy metals

في حال عدم وجود الرصاص : يجرى الاختبار بإضافة **سلفيد الصوديوم** إلى محلول العينة المقلون ، حيث يظهر لون بني يقارن مع المعياري.

في حال وجود الرصاص : يضاف محلول **سيانيد البوتاسيوم** ، ثم يقارن اللون البني الناتج مع العياري .

وهناك دساتير دوائية لا تميّز بين الحالتين السابقتين وتحسب مجموع المعادن الثقيلة على أساس الرصاص .

اختبارات النقاوة العامة General Purity Test

اختبار المواد القابلة للتأكسد	اختبار الشوائب والمواد المرجعة	اختبار الشوائب ذات التفاعل الحمضي او القلوي	التفاعل مع حمض السلفوريك
اختبار الشوائب غير الذوابة في القلوي او الحمض	اختبار المواد الذوابة	اختبار المواد غير الطيّارة	اختبار الفقد بالحرق
اختبار الثمالة بالحرق	اختبار الرماد المسلفت	اختبار الفقد بالتجفيف	اختبار الثمالة بالتجفيف

اختبار المواد القابلة للتأكسد :Oxidizable substances

يجب أن تخلو المادة الدوائية من المواد القابلة للتأكسد أو أن تكون ضمن حدود معينة لا يتم تجاوزها.

تزيل المواد أو الشوائب القابلة للتأكسد، أو أنها تغير لون محلول برمنغنات البوتاسيوم بوسط حمضي أو وسط قلوي بحسب معطيات دستور الأدوية:

- ففي وسط قلوي، يكون التفاعل كما يلي "لون بني" :



- أما في وسط حمضي، فيكون التفاعل "عديم اللون" :



أمثلة دستورية:

☺ اختبار الشوائب القابلة للتأكسد في حمض البنزويك بإزالة لون البرمنغنات في وسط قلوي، فإذا بقي لون المحلول لمدة (5) دقائق، فهو دليل على عدم وجود شوائب قابلة للتأكسد.

☺ اختبار هذه الشوائب في الماء لأجل الحقن (Water for injection).

اختبار المواد المرجعة :Reducing substances

حسب قوة هذه الشوائب فقد نحتاج إلى مؤكسدات قوية أو ضعيفة لكشفها.

الكشف مع نترات الفضة:	اختبار الشوائب المرجعة في الغليسرين.
الكشف مع برمنغنات البوتاسيوم :KMnO ₄	اختبار الشوائب المرجعة في أسيتات الصوديوم (خلات الصوديوم).
كشف بمحلول فهلنغ A و B :	حيث يتشكل راسب أصفر محمر هو أكسيد النحاسي ، مثال : اختبار الشوائب المرجعة في حمض اللاكتيك.

<p>يُرجع الكروم السداسي إلى الكروم الثلاثي أخضر اللون مثال: اختبار الشوائب المرجعة في حمض الأسيتيك (حمض الخل).</p>	<p>الكشف مع ثاني كرومات البوتاسيوم $K_2Cr_2O_2$:</p>
<p>عن طريق تغير اللون مثال : اختبار الشوائب المرجعة في غلوكونات الكالسيوم .</p>	<p>الكشف بمحلول اليود :</p>

ملاحظة :

الفرق بين المواد المرجعة والمواد القابلة للتأكسد : هي نفسها لكن بعض الدساتير تطلق عليها مصطلح المواد المرجعة وبعضها يطلق عليها مصطلح المواد القابلة للتأكسد .

اختبار الشوائب ذات التفاعل الحمضي أو القلوي:

يجرى هذا الاختبار بشكل مختلف، ولكل مادة بطريقة مناسبة:

A. بمساعدة مؤشر (مشعر) Indicator واحد:

وكمثال على ذلك محلول مركّب الفينول مع مشعر برتقالية الميثيل،

حيث تتحول برتقالية الميثيل في مجال قيمة الـ pH الأقل من 4.4 إلى الأحمر، لذلك فالمحلول يجب أن يكون أصفر ولا يسمح له بالتحول إلى الأحمر(تحوله يدل على انقلاب الـ pH للحمضية).

B. بمساعدة مؤشرين (مشعرين) لحصر مجال مسموح به من قيم الـ pH:

وكمثال على ذلك محلول كينين الهيدروكلوريد:

حيث نستعمل مؤشرين هما أحمر الكريزول cresol red حيث يجب أن يتلون المحلول المفحوص بالأصفر عند إضافته، وأحمر الميتيل Methyl red حيث يجب أن يتلون بالبرتقالي عند إضافته.

وبذلك ينحصر مجال الـ pH بين 6 [مجال أحمر الميتيل] و 7.2 [مجال أحمر الكريزول].
(إذا طلع اللون خارج هالألوان فهذا يدل على وجود شوائب حمضية أو قلوية).



C. الطريقة بالمعايرة الحدية للمؤشرات limit titration of indicators: وتكون بتطبيق الطريقتين معاً: الأولى والثانية:

نعلم أن المشعرات لها مجال pH محدد تعمل ضمنه ، لكن أغلب المواد الدوائية من الممكن أن يكون مجال pH لها بعيد عن هذا المجال ، عندها :

- تجري بإضافة كمية معينة من حمض أو قلوي أو كليهما، وحصر الألوان الحدية للمؤشرات التي ستظهر بمساعدة هذه الطريقة. عبر تستيل القلوي أو الحمض المعاكس لمعرفة المقدار المستهلك.
- يعني إذا كانت pH المادة بعيدة عن pH المشعر نضيف لها حمض أو قلوي لنصل لـ pH المناسبة .

مثال 1 :

كلوريد الأمونيوم

😊 حيث يحضر المحلول بحسب المعطيات الدستورية ، ثم تضاف قطرة من أحمر الميتيل ، فيجب ألا يستهلك أكثر من 0.5ml من 0.01 HCl نظامي لتبدل اللون .

😊 ارتفاع القيمة بالاتجاه الحمضي أو القلوي دليل وجود شوائب تسبب حموضة أو قلوية في الوسط .

مثال 2 :

الكافئين Caffeine:

حيث يضاف لمحلوله مؤشر أزرق بروم التيمول Brom thymol blue مما يسمح للمحلول بالتلون من الأخضر إلى الأصفر .

وحتى ينقلب لونه إلى الأزرق يجب ألا يستهلك أكثر من 0.1 مل من هيدروكسيد الصوديوم 0.02 نظامي ، حيث أن لون أزرق بروم التيمول ينقلب عند $pH=7.4$ إلى الأزرق .

انقلاب اللون مباشرة إلى الأزرق هو دليل على وجود شوائب ذات تفاعل قلوي ، أما عندما يحتاج اللون إلى أكثر من 0.1 مل من هيدروكسيد الصوديوم 0.02 نظامي، فهذا دليل على وجود شوائب ذات تفاعل حمضي .

(التفاعل مع حمض السلفوريك:

• تتفحم العديد من المواد العضوية عند مزجها بحمض السلفوريك المركز H_2SO_4 أو تسخينها معه.

• نواتج التفاعل يمكن أن تغير لون محلول المادة المراد اختبارها.

• تقاس درجة التلون مقارنة مع محلول شاهد، حيث إن وجود مواد أخرى شائبة ستؤدي إلى تغير اللون عن لون المعياري.

يستخدم هذا التفاعل عندما يكون محلول المادة مشوب بمواد عضوية ممكن أن تتفحم بحمض الكبريت .

وكمثال دستوري : نذكر مركب سترات الصوديوم .

(اختبار الشوائب غير الذوّابة في القلوي أو الحمض:

قد تحوي المواد الدوائية شوائب ناتجة من التخليق الكيميائية لا تذوب في الحمض أو القلوي.

مثال توضيحي:

- كمثال بسيط، على ذلك في دساتير الأدوية اختبار هذه الشوائب في مادة السلفاغوانيديين Sulphaguanidine التي يجب أن تذوب بشكل رائق في مزيج مؤلف من 1.2 مل من حمض السلفوريك الممدد و 1.6 مل من الماء، وأية شائبة غير ذوابة ستعكر المحلول أو أنها ستترسب.

اختبار المواد الذوابة Soluble matters:

ينطبق هذا الاختبار على المواد الدوائية غير الذوابة أساساً بمذيب محدد بهدف كشف شوائب قابلة للذوبان فيه.

مثال توضيحي:

- من الأمثلة اختبار أملاح الباريوم الذوابة Soluble barium salts في الماء عالية السمية في مادة سلفات الباريوم⁴ (المستخدمة في التصوير بالأشعة السينية) التي يفترض ألا تذوب في الماء لكيلا يمتصها الجسم ويحدث تسمم للمريض بالباريوم.

• يمكن أن يطبق هذا الاختبار أيضاً على مواد مختلفة باستعمال مذيبات أخرى كحمض الهيدروكلوريك الممدد أو الحموض النقية أو المذيبات العضوية، وكمثال على ذلك اختبار ذوبان الكاولين Light kaolin الخفيف في حمض الهيدروكلوريك 0.2 نظامي، حيث يجب ألا تتجاوز البقية نسبة 0.2٪.

- وكمثال آخرن كشف السيكلوباربيتون الحر Free cyclobarbitone في مركب سيكلوباربيتون الكالسيوم الذوابة في التولوين.

اختبار المواد غير الطيارة Non – volatile matters:

هدف هذا الاختبار كشف تلوث المذيبات بشكل رئيس بالمواد اللاعضوية المختلفة والأملاح غير القابلة للتطاير التي تبقى بعد تبخير المادة أو المذيب المراد فحصه.

⁴ (سلفات الباريوم غير سامة لكن من الممكن أن تكون مشوبة بأحد أملاح الباريوم السامة ويحدث سمية في حال كانت منحلة)

مثال دستوري :

بهذه الطريقة تختبر مثلاً نقاوة الماء الأكسجيني والماء لأجل الحقن والكحول والكلوروفورم والإيتر والهالوتان.

- يجري هذا الاختبار غالباً باستخدام حمام مائي بسيط وبدرجة الحرارة الموصوفة ثم وزن البقية الناتجة عن التبخير.
- مثلاً: إذا جرى تبخير مركّب الكريزول على حمام مائي ثم جُفّف بالدرجة 105° فإنه يجب ألا تبقى عنه أكثر من نسبة 0.1٪.

(الفقد بالحرق) Loss on ignition (LOI):

ورأينا أنه يجري على المواد اللاعضوية الثابتة بالحرارة، حيث يتم التوهيج أو الترميد حتى ثبات الوزن، ويفترض ألا تخسر شيئاً من وزنها، فإذا ما احتوت على شوائب عضوية فإنها ستحترق وستخسر المادة جزءاً من وزنها.

• مثال:

- كشف الكربونات بأوكسيد المغنزيوم الخفيف :** إذا احتوى أوكسيد المغنزيوم الخفيف على كربونات فإنها تنطرح على شكل CO₂ بالتسخين فتحصل خسارة في الوزن.
- مثال: **كشف الماء المرتبط بشدة كما في اختبارات ثلاثي سيليكات المغنزيوم .**

(الثمالة بالحرق) Residue on ignition:

يطبق هذا الاختبار على المواد التي تخضع إلى عملية تفكك باستخدام الحرارة العالية ، مخلفة بقية ذات تركيب محدد ، مثل :

تفكك الكالامين عند حرقه إلى ثنائي أوكسيد الكربون والماء مخلفاً عنه أوكسيد الزنك. يمكن اعتبار هذه الطريقة في بعض الحالات طريقة مقايسة غير نوعية ، مثل مقايسة أوكسيد الزنك في كريم الزنك ، حيث هناك بعض المواد التي تتطاير كلياً عند حرقها أو تشغيلها ، و تشمل هذه الطريقة عادةً مواد لاعضوية محددة .

ومن الأمثلة على ذلك أن الأسيتامينوفين يجب ألا يبقى منه أكثر من 0.1% من وزنه عند ترميده.

الرماد (المسلفات Sulphated Ash :

- يكافئ الثمالة بالحرق ..
- ولكن لاحظنا أن هنالك شوائب تتفكك بالحرارة العالية ، لذا نقوم بإضافة حمض الكبريت فتتشكل مشتقات المسلفات الأكثر ثباتاً .
- لكن وبحسب درجة الحرارة والزمن المطبقين فإنه يمكن أن يتشكل فوق المسلفات persulfate ، الامر الذي يتطلب إجراء آخر تفرضه دساتير الأدوية وهو الحرق بوجود كربونات الأمونيوم ، التي يمكنها أن تفكك فوق المسلفات المتشكلة معطيةً المسلفات الثابتة .

من الأمثلة الدستورية:

اختبار نسبة الرماد المسلف في الأسيكلوفير، التي يجب ألا تتجاوز 0.1%.



الفقد بالتجفيف (Loss on drying (LOD :

يعني الفقد بالتجفيف النسبة (وزناً إلى وزن) لنقصان وزن المادة نتيجة لتجفيفها بالشروط الدستورية المعطاة، هذه المواد يمكن أن تكون الرطوبة أو أية مادة قابلة للتبخر كالمذيبات أو المواد الطيارة.

قد تشمل هذه القيمة الماء البلوري إضافة إلى امتصاص الرطوبة ، وذلك إذا كان هشاً كما في : سلفات الصوديوم المائية ، فوسفات الصوديوم الحامضة ، ولكن في معظم الحالات الباقية لا تشمل الماء البلوري .

ويعطي الدستور طرقاً عديدة للتجفيف:

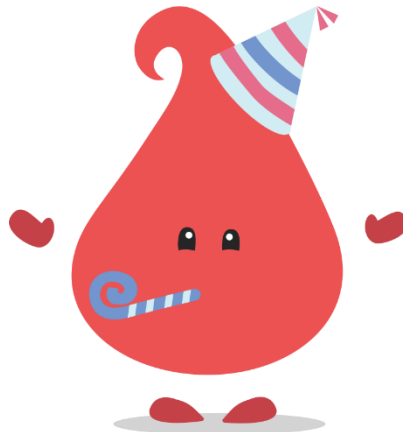
	يمكن أن يكون بالحرارة العادية بالمجففة Desiccator
	باستخدام بالضغط السلبي عبر خلاء vacuum للمواد الحساسة للحرارة
	استخدام مواد مجففة للمواد الحساسة كثيراً للحرارة
	تفاعل كارل فيشر

الثمالة بالتجفيف:

- وتدعى أيضاً الثمالة بالتبخير Residue on evaporation، وهي قيمة خاصة بالمواد السائلة أو المحاليل، وهي النسبة المئوية وزناً إلى الوزن الذي تبقى بعد تبخير المذيب والتجفيف اللاحق.
- تطبق هذه القيمة في دساتير الأدوية على أغلب الصبغات tinctures، بحيث يجب ألا تتجاوز حداً معيناً (غالباً 3٪) مثل صبغة الفاليريان.

وكمثال دستوري:

الثمالة بالتبخير للماء المعد لأجل الحقن، وهي تبلغ 4 ملغ كحد أعظمي في 10 مل من هذا الماء.



القرائن الكيميائية أو القيم الكيميائية

(القوانين غير مهمة)

1. قيمة الحمض Acid value:

وهي عدد المليليغرامات من البوتاس KOH اللازمة لتعديل الحموضة الحرة الموجودة في 1 غ من المادة، وتعبّر هذه القيمة عن نقاوة المواد الدسمة (الحموض الدسمة الحرة free fatty acid) والشموع، وتستخدم عادة لاختبار السواغات الخاصة بالمراهم والتحاميل.

$$\text{acid value} = \frac{n \times 5.61}{e}$$

حيث:

* n هو مصروف البوتاس 0.1 نظامي.

* e هو الوزن بالغرام.

2. قيمة بوخنر Buchner value :

وهي عدد مليليغرامات البوتاس التي تعدل الحموضة الحرة الموجودة في 1 غ من المادة المستخلصة بالكحول،

▪ وهي قيمة خاصة بالشموع، حيث إن بعض الحموض الشحمية لا يمكن أن تذوب في الكحول كالشمع الأصفر، فهي تعبّر بالتالي عن مدى نقاوة الشموع من الشوائب التي يمكن أن تكون حموضاً دسمة أو مواد راتنجية Resins.

يجب ألا تزيد قيمة بوخنر في الشمع الأصفر عن 6.3.

3. قيمة التصبن Saponification value:

وهي عدد المليليغرامات من البوتاس اللازمة لتعديل الحموضة الحرة ولتصبين الإستر في 1 غ من المادة (عملنا بهذا المبدأ في معايرة الأسبرين بطريقة أستروك).

$$\text{saponification value} = \frac{(n_1 - n_2) \times 28.05}{e}$$

حيث:

* n_1 هو مصروف الحمض 0.5 نظامي في المعايرة.

* n_2 هو مصروف الحمض 0.5 نظامي في الشاهد.

* e هو الوزن بالغرام.

4. قيمة الإستر Ester value:

هي عدد ملليغرامات البوتاس اللازمة لتصبين الإسترات الموجودة في 1 غ من المادة، وبالتالي فإن

قيمة الإستر = قيمة التصبن - قيمة الحمض.

5. قيمة اليود Iodine value:

هي عدد الغرامات من اليود التي يضمها (يربطها) 100 غ من المادة، وتعبّر هذه القيمة عن محتوى الحموض الدسمة غير المشبعة في الدسم (القابلة للأكسدة والتزنخ):

$$\text{iodine value} = \frac{(n_1 - n_2) \times 1.27}{e}$$

حيث:

* n_1 هو مصروف تحت الكبريتيت 0.05 نظامي في المعايرة.

* n_2 هو مصروف تحت الكبريتيت 0.05 نظامي في الشاهد.

* e هو الوزن بالغرام.

6. قيمة البيروكسيد Peroxide value:

هي كمية البيروكسيد محسوبة بالميلي مكافئ (الميلي معادل) من الأوكسجين الفعّال التي يحويها 1000 غ من المادة.

$$\text{peroxide value} = \frac{(n_1 - n_2) \times 10}{e}$$

* n_1 هو مصروف تحت الكبريتيت 0.005 نظامي في المعايرة.

* n_2 هو مصروف تحت الكبريتيت 0.005 نظامي في الشاهد.

* e هو الوزن بالغرام.

(لاحظ أنها 0.005، بينما في اليود 0.05).

7. قيمة الهيدروكسيل Hydroxyl value:

وهي عدد المليغرامات من البوتاس التي تلزم لتعديل حمض الخل المستهلك عند أستلة 1 acetylation غ من المادة:

$$\text{hydroxyl value} = \frac{(n_1 - n_2) \times 28.05}{e} + \text{acid value}$$

حيث:

* n_1 هو مصروف البوتاس 0.5 نظامي في المعايرة.

* n_2 هو مصروف البوتاس 0.5 نظامي في الشاهد

* e هو الوزن بالغرام.

8. المواد اللامتصبة Unsaponification matters :

وهي الأجزاء التي تستخلص بمذيب عضوي من المحلول المائي للمادة بعد أن يجري عليها تفاعل التصبن ، والتي لا تتطاير بالدرجة 105 سيليزيوس .

وهي قيمة وزنية يعبر عنها (غ/غ) .

وصلنا لآخر جزء من هالمحاضرة يعني قربنا نخلص ...

الطرائق الفيزيائية الدستورية Official physical methods

أولاً : تعيين الكثافة Determination of density

- يعد تعيين الكثافة من الإجراءات الهامة لاختبار جودة المواد السائلة والصلبة والمساحيق، وتساعد في كثير من الأحيان في استعراف المواد المختلفة وأحياناً التعيين الكمي وكذلك في الحكم على نقاوتها.

تعيين كثافة المواد السائلة:

تعطي دساتير الأدوية مجموعة من تعابير ومصطلحات الكثافة فيما يلي أهمها:

1 - وزن الميلي لتر الواحد Weight per milliliter:

- يعتمد على حساب كتلة السائل المفحوص من خلال حجم محدد يشغله هذا السائل.
- وزن الميليلتر الواحد خاص بالسوائل والمحاليل.
- يجري اختبار وزن الميليلتر الواحد لسائل بوحدة الغرام وبدرجة حرارة المختبر 20° مئوية وذلك من خلال مقياس الغلظ (مقياس الكثافة) البكنومتر Pycnometer بعد أن يجري التأكد من سعته بوزن كمية الماء المقطر اللازمة لملئه بوحدة الغرام وبدرجة الحرارة نفسها.



- تعطي دساتير الأدوية معامل تصحيح بحسب درجة الحرارة في المختبر، ويوزن المقياس فارغاً ثم يعبأ بالسائل المفحوص ثم يُعاد وزنه، ويقسم الحجم الاسمي للمقياس على الوزن المقيس فنحصل على كمية الكثافة.
- يظهر الشكل التالي مقياساً للغلظ بشكله الأكثر شيوعاً

2 - الكثافة الكتلية Mass density:

- الكثافة الكتلية لمادة ما هي نسبة كتلتها إلى حجمها في الدرجة 20°، ويعبر عنها بوحدة كغ/م³ أو غ/سم³.
- يتم تحيدها بقسمة وزن كمية من السائل المفحوص في الهواء الذي يملأ مقياس الغلظ بدرجة الحرارة 20° إلى وزن الماء الذي يملأ مقياس الغلظ بدرجة الحرارة 20°.
- ويقال لها الكتلة الحجمية أيضاً.

3 - الكثافة النسبية Rotation density:

- الكثافة النسبية لمادة هي نسبة كتلة حجم معطى من المادة إلى كتلة حجم مساو من الماء كلاهما موزون في الدرجة 20° ، ويرمز لها بالرمز d_{20}^{20} .
- ليس للكثافة النسبية واحدة.
- تحدد الكثافة النسبية بعدة أجهزة (أو طرائق):

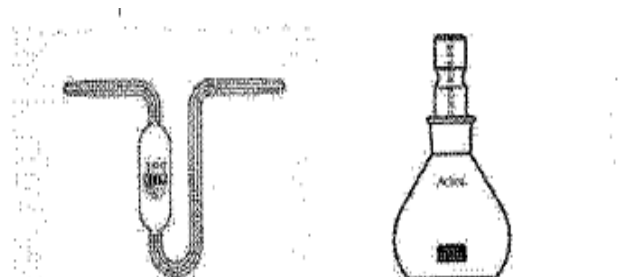
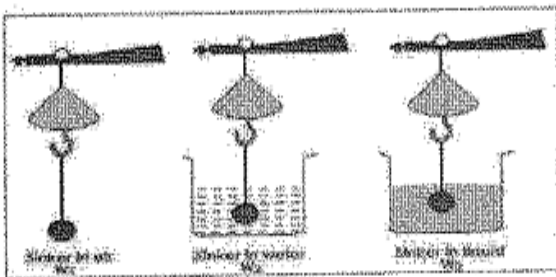


ميزان السائل :

الذي يستعمل لبعض الأغراض التقنية الخاصة دون إجراء عمليات حسابية كحساب كثافة الكحول في مزائجه مع الماء أو كثافة حمض السلفوريك وغيره.

- هناك مصطلح كثافة نسبية آخر يعبر عن نسبة كتلة حجم معطى من المادة عند الدرجة 20° إلى كتلة حجم مساو من الماء المقطر عند الدرجة 4° مئوية، هذا المصطلح هو d_4^{20} ، وتساوي كثافة الماء عند هذا الحرارة القيمة 1.

- ميزان السائل hydrometer يستخدم لقياس كثافة السوائل كالكحول والبنزن عبر غطس كتلة داخل هذا السائل ويبين الشكل هذه العملية:



4 – الكثافة الظاهرية Appearance density:

- يستخدم هذا المصطلح في بعض الأفراد الخاصة كما في اختبارات الإيتانول الممدد، ويعرّف بأنه وزن وحدة حجم في الهواء، ويعبر عنه بوحدة كغ/م³.

تعيين كثافة المواد الصلبة:

- الكثافة قيمة مهمة لاختبار المواد الصلبة والمسايق.
- تعرف الكثافة بأنها الحجم الذي يشغله وزن محدد.
- تعبر هذه الكثافة عن بنية الحالة الصلبة Solid – state structure.
- تختلف كثافة المواد الصلبة باختلاف البنية البلورية ودرجة التبلور في المسايق، أما إذا كانت المادة الصلبة عديمة الشكل البلوري (لا بلورية) Amorphous بشكل كامل أو جزئي فإن حساب الكثافة يرتبط بكيفية تحضيرها والتعامل معها.

مستويات التعبير عن الكثافة:

- **كثافة البلورة Crystal density:** وتشمل القسم الصلب من المادة. وهي تحدد بالأشعة السينية والكتلة الجزيئية للمادة، ويمكن أن تحسب نسبة الكتلة على الحجم بعد قياس كتلة البلورة الواحدة وحجمها.
- **كثافة الجسيم Particle density** وتشمل حجم المسام داخل الجزيء.
- **كثافة الحجم الكبير Bulk density والكثافة بالربت Tapped density:** وتشمل الفراغ بين الجزيئات الموجودة في كتلة المسحوق.

طرق حساب كثافة الجزيئة: (نحفظ التعداد فقط):

ويقاس فيه الحجم الذي تحتله كتلة محددة من المسحوق
معادلة لحجم غاز يزيحه هذا المسحوق

مقياس الكثافة
إزاحة الغاز
displacement
Pycnometer

مقياس المساحيق الزئبقي	يستبعد الحجم المحدد بهذه الطريقة حجم المسام المغلقة اعتماداً على ضغط الزئبق المطبق أثناء القياس
مقياس كثافة حجم المساحيق	ويُقاس فيه حجم المسحوق تبعاً للترتيب الفراغي للجزيئات إما مباشرة ضمن أسطوانة مرجة لكتلة محددة من هذا المسحوق، أو بطريقة الربت

ولحساب كثافة الأجسام الصلبة (عدا المساحيق والحثيرات) نتبع ما يلي:

- الأجسام الصلبة لا تتمتع بسطوح نظامية ويمكن معرفة كثافتها بمعرفة حجم السائل الذي تزيحه كتلة معينة من المادة الصلبة ثم وزن الحجم المزاح.
- ويمكن أن نقوم بذلك بـ:

طريقة السائل (الطافي):

- حيث يُحضر سائل ممزوج من مادتين أو محلول مادتين وتوضع الكتلة المحددة بحيث يصبح السائل على مستوى الوعاء دون أن يفيض عنه.
- تُحسب كثافة السائل بعد ذلك بالطرائق المذكورة سابقاً، وتكون كثافته مساوية لكثافة المادة المفحوصة.
- فمثلاً لاختيار الكثافة النسبية للشمع تحضر مكعبات من الشمع أو قطع صغيرة منه، وتوضع نحو 10 قطع منه في الإيتانول 40٪، وتثبت الحرارة على 20° ثم تضاف تدريجياً حجوم محددة من الماء أو الكحول حتى تطفو قطع الشمع، تحسب بعد ذلك كثافة المزيج فتكون مساوية لكثافة المادة.
- أكثر طرق التعبير عن الكثافة المستخدمة في السوائل والمحالييل هي وزن المليلتر الواحد، وأكثرها في المساحيق هي كثافة الحجم الكبير وكثافة الربت.
- وهيك خلصنا من الكثافة بس للأسف مو من المحاضرة ☹️



طرائق حساب حجم جسيم المسحوق :

النخل

الاختبار المجهرى لحجم الجسيم : تمزج كمية معينة من المسحوق مه حجم مساو من الغليسرين ، للحصول على معلّق قابل للمد على الصفيحة الزجاجية .
يجري العد باستعمال مجهر ذي عدسة عينية مرقمة بأجزاء الميكرومتر .

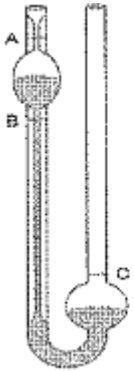
ثانياً: اللزوجة viscosity:

- يُفهم من مصطلح اللزوجة معامل الاحتكاك الداخلي لسائل أو محلول ما.
 - اللزوجة أو معامل اللزوجة η هو ممانعة الأنبوب لمرور السائل اللزج.
 - أو هو حاصل قسمة توتر الاحتكاك أو الدفع على واحدة المساحة.
 - أو هو الإعاقة التي تحصل نتيجة مرور سائل لزج في أنبوب زجاجي.
- ويتم هذا الحساب بطريقتين:

(a) مقياس أوستفالد Ostwald (ويسمى مقياس

اللزوجة الشعري):

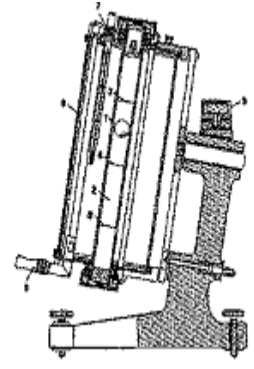
وفيه يتم ملء المقياس إلى مستوى محدد (شطفة محددة) وليكن A، ويترك السائل للمرور ضمن المقياس إلى مستوى آخر محدد، وتحسب سرعة المرور بين المستويين من خلال مقياس مناسبة.



مقياس أوستفالد للزوجة

(b) مقياس هوبلر Hppler:

وهو مقياس اللزوجة بالكرة المتدحرجة، حيث تحسب فيه اللزوجة من خلال حساب زمن تدحرج كرة معيارية من الزجاج أو المعدن بين علامتين محددتين على أنبوب زجاجي يحوي السائل المراد اختبار لزجته.



مقياس هوبلر للزوجة

(c) مقياس اللزوجة الدوار :

يعتمد على دوران أذرع معينة ، وبحسب الإعاقة المواجهة وعدد الدورات في الثانية يتم حساب اللزوجة .

واحدات اللزوجة :

ميللي باسكال. ثانية mPa.S

بواز P

سنتي بواز P

ثالثاً: منسب الانكسار Refractive index

منسب الانكسار هو نسبة سرعة الضوء في الفراغ إلى سرعته ضمن المادة، وهو بالنسبة إلى الهواء نسبة جيب زاوية الورود إلى جيب زاوية الانكسار لحزمة أشعة ضوئية مارة من وسط الهواء إلى وسط المادة:

$$n = \frac{\text{جيب زاوية الورود}}{\text{جيب زاوية الانكسار}}$$

يرمز لمنسب الانكسار أيضاً بالرمز $[n]_D^{20}$ ، حيث D هو شعاع الصوديوم، و20 هي درجة الحرارة، ويتم قياسه بجهاز آبي Abbe refractometer أو مقياس الانكسار الغاطس،

يوضح الشكل جهاز آبي:

يتعلق الانكسار بدرجة الحرارة ولذا يجري الفحص بالدرجة 20°.

• قرينة انكسار الكلوفيربات بين 1.500 و 1.505.

• قرينة انكسار الغليسرين بين 1.470 و 1.474.

تغير قرينة انكسار مركب معين يدل على وجود شوائب، مما يجعل لها استخداماً واسعاً في تأكيد الذاتية والنقاوة.



رابعاً: تعيين التدوير البصري :Determination of optical rotation

تعريف:

- التدوير البصري هو الخاصية المتأصلة في المركّب لتدوير مستوى الضوء المستقطب الوارد، وهو زاوية دوران شعاع ضوئي مسلط على محلول المادة أو المادة السائلة المراد اختبارها بدرجة الحرارة (20م) مقسوماً على الكثافة النسبية للمادة السائلة أو محلول المادة وطول الأنبوب بالديسيمتر.

ولكن ما هي المواد التي يمكن استخدامها؟

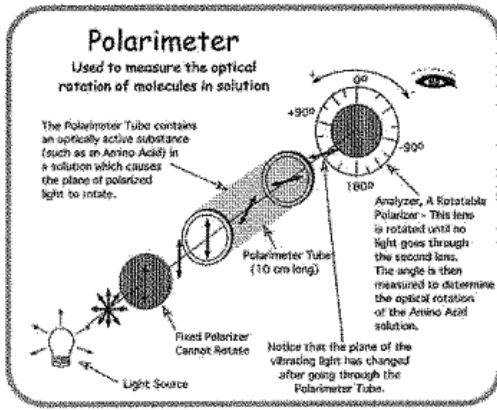
- لبعض المواد الدوائية قدرة على حرف الضوء المستقطب نتيجة وجود عدة ذرات كربون أو مراكز لا متناظرة في بنية المادة أو قدرتها على تدوير مستويات اهتزاز الضوء المستقطب بزاوية معينة، وتُعرف هذه المركبات بالمركّبات الفعّالة أو النشيطة بصرياً **Optical active**.

- تساعد القدرة التدويرية على معرفة هوية المادة ونقاوتها ومقايستها (كما في محاليل السكروز).

التدوير البصري النوعي لمادة سائلة $[\alpha]_D^{20}$ هو زاوية التدوير المقيسة للضوء المستقطب المارّ خلال طبقة بثخانة 1 دسم مقسومة على الكثافة النسبية المقيسة بدرجة الحرارة التي قيس فيها التدوير.

مقياس الاستقطاب :Polarimeter

يدعى المقياس الذي يقيس قيمة التدوير البصري بمقياس الاستقطاب **Polarimeter**، والذي يكون مبدؤه على النحو الآتي:

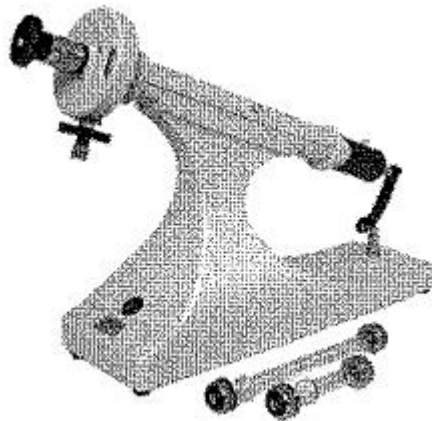


1 - تتم فلتره الضوء الصادر عن المنبع الضوئي للحصول على شعاعه وحيدة اللون ثابتة شاقولية تدخل المحفد الذي توجد فيه المادة (الذي يكون بطول 10 سم أو 1 دسم).

2 - فإذا كانت المادة الموجودة فيه فعالة ضوئياً فإنها ستحرف هذه الشعاعه يمناً أو يسرة.

3 - ليتم بعد ذلك تدوير زاوية الجهاز حتى إعادة الشعاعه إلى وضعها العمودي.

4 - والزاوية التي يتم بها التدوير هي زاوية تدوير الضوء المستقطب. ويوضح الشكل مقياس الاستقطاب:



حساب التدوير البصري النوعي:

يعطى التدوير البصري النوعي للسوائل بالعلاقة:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha}{d.l}$$

أما للمحاليل فبالعلاقة:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l.C}$$

تنبيه: للسوائل (كثافة) للمحاليل (تركيز).

حيث:

* α : هي زاوية الدوران المقيسة.

* d هو الكثافة.

* l هو طول الأنبوب بالدسم.

* C هو تركيز المادة المفحوصة، ونستخدم الرقم 100 إذا كان الحجم 100 مل والرقم 1000 بدلاً منه إذا كان الحجم لتراً.

- تعد قيمة التدوير البصري ثابتة مهمة في دساتير الأدوية لتعيين هوية بعض المواد كـنترات البيلوكاربين، كلوريدات المورفين، الديجوكسين، الريبوفلافين، حمض الأسكوربيك.

- كما تستخدم لاختبارات نقاوة البروجسترون والكلورامفينيكول وكلوريدات النورأدرينالين.

خامساً درجة الانجماد Freezing point وحرارة التصلب Coagulation temperature:

درجة الانجماد:

- هي درجة الحرارة التي تنتقل فيها المادة من الحالة السائلة إلى الحالة الصلبة، وفي بعض الأحيان لا يكون للمادة درجة انجماد وصفية بل مجال انجماد.

التصلب Congealing:

- هو تحول الجسم الصلب المصهور إلى حالة الصلابة من جديد، حيث إنه ليس للدسم أو الأسس المرهمية أو المواد الشبيهة بالدسم أو مزائج الفحوم الهيدروجينية درجة انجماد وصفية واضحة، إنما هنالك ما يعرف بمجال التصلب Congealing range الذي يتراوح بين درجتى حرارة، ويمكن أن يكون واسعاً أو ضيقاً.

نستخدم لتعيين درجة الانجماد مزائج تبريد مختلفة كالجليد - ملح الطعام - كلور النشادر - نترات البوتاسيوم - فحمات الصوديوم).

- ومن الأمثلة الدستورية:

مجال تصلب الفازلين الأبيض (38 – 56°م).

سادساً: نقطة الانصهار Melting point:

تعريف: نقطة الانصهار هي النقطة التي تتحول عندها المادة من حالة الصلابة إلى حالة السيولة بتأثير الحرارة.

طرق تعيين نقطة الانصهار:

1 - الطريقة الشعرية باستخدام الأنابيب الشعرية Capillary method:

- حيث تكون نقطة الانصهار هي درجة الحرارة التي ينصهر عندها آخر جزء صلب موجود من المادة المرصودة tamped ضمن أنبوب شعري متحول إلى طور سائل.

2 - طريقة حساب نقطة الانصهار الفورية Instantaneous melting point:

* باستخدام صفيحة كوفلر Kofler:

- وهي صفيحة يتم تسخينها بالغاز أو الكهرباء بشكل متوازن، ويربط بها ميزان حرارة زئبقي بحيث تكون درجة حرارة الميزان معبرة عن درجة حرارة كامل الصفيحة التي تسخن حتى 10 درجات أقل من درجة الانصهار المتوقعة.

- ثم يخفض التسخين بمعدل درجة كل دقيقة، وينثر على مستوى الميزان الزئبقي قليل من المادة المسحوقة ثم ينظف بعد كل عملية نثر بفرشاة مناسبة.

3 - تعيين نقطة انصهار المزائج الأصهرية Eutectic mixtures:

- عندما يسخن خليط مادتين مختلفتين فإن نقطة الانصهار تنخفض إلى الحد الأدنى الذي يمكن الوصول إليه (الحد الأصهري eutectic، أي الحد ذي نقطة الانصهار التي تبلغ الحد الأدنى من حيث الانخفاض).

- وهي ظاهرة تحليلية مفيدة لتعيين هوية المواد ولا سيما نقاوتها، حيث تضاف إلى المادة المفحوصة مادة أخرى معيارية معروفة درجة الانصهار، ثم يجري تعيين نقطة انصهار المزيج الذي يعد بدوره معلماً إضافياً حول تحديد هوية المادة ونقاوتها، حيث تنخفض درجة الانصهار بمجال محدد.

في الدستور الأمريكي يعتبر فحص نقطة الانصهار اختبار ذاتية: 4 - تعيين نقطة التقطّر Drop point:

- هي طريقة من طرائق تعيين نقطة الانصهار، تُجرى على المواد الدسمة والمشباهة لها، وتعرّف على أنها درجة الحرارة التي تنفصل معها أول قطرة من المادة المنصهرة عن أداة الاختبار المستعملة ضمن شروط محددة.
- يستعمل لإجراء الاختبار ميزان حرارة خاص يعدى مقياس أبيلودي Ubbelohde، تتراوح تدريجاته بين 0 و 110°م مربوط بوعاء لاستقبال العينة من المادة الدسمة.
- يوضع المجموع في أنبوب زجاجي خاص ثم يغطس في وعاء زجاجي يحوي سائلاً (ماء غالباً)، ويسخن السائل في الوعاء حتى 10 درجات أقل من نقطة انفصال القطرة المتوقعة، ثم ترفع درجة الحرارة تدريجياً حتى حدوث انفصال للقطرة الأولى من المادة الدسمة.

سابعاً: نقطة الغليان Distilling point/ Boiling point:

- وهي درجة الحرارة التي يبلغ فيها ضغط بخار السائل 760 ملم زئبقياً، أي ما يعادل الضغط الجوي الطبيعي.



- مجال التقطير Distilling range: هو المجال بين درجتَي الحرارة المضبوطتين على ضغط 760 ملم زئبقياً، اللتين يتم خلالهما تقطير حجم محدد من السائل حسب المعطى دستورياً.

- يعدّ الضغط البخاري لسائل ما في حرارة معينة ثابتة نوعية خاصة به (فهي ثابتة تدل على الذاتية وتحدد نقاوة السائل)، وترفع عملية التسخين من الضغط البخاري شيئاً فشيئاً، وعند تساوي الضغط البخاري مع ضغط الهواء يبدأ السائل بالغليان.

ثامناً: تعيين الإيثانول أو تعيين المحتوى الكحولي:

- تفيد هذه القيمة في معرفة المحتوى الكحولي ضمن المواد والخلصات السائلة والمحاليل وغيرها من المستحضرات الصيدلانية السائلة، ويتم ذلك بتقطير السائل الحاوي على الكحول بعد إضافة الماء وهذا يؤدي إلى جرف الكحول بالماء وتقطيرهما معاً كمزيج.

- ويجب التأكد من عدم احتواء السائل المفحوص على أجزاء طيارة كالزيوت العطرية والحموض الطيارة، وذلك بتمليح الوسط ثم استخلاص الزيوت العطرية بإيتر البترول، أما الحموض الطيارة فيمكن جعلها غير فعالة بتعديل الوسط.

تاسعاً: تعيين قيمة pH:

😊 يعد تعيين قيمة الـ pH معلماً مهماً لجودة المواد الدوائية والأشكال الصيدلانية ، وكذلك هو أحد مؤشرات الثبات للمحاليل الحقنية والقطورات العينية والأشربة وغيرها من الأشكال الصيدلانية الحاوية على الماء .

😊 كما أن تعيينه مهم للحكم على إمكانية تطبيق الشكل الصيدلاني وتقبل الجسم له كما في القطورات العينية ومحاليل الحقن .

😊 يفيد تعيين قيمة الـ pH في تحديد ذاتية المواد ومحاليلها ونقاوتها، وتعطى قيمة الـ pH بالقانون الدولي:

$$pH = - \text{Log}[H^+]$$

😊 وقيمة الـ pH مشعر مهم في المعايير الحجمية المختلفة، ويساوي كما نجد من القانون مقلوب اللوغاريتم العشري لتركيز أيون الهيدروجين أو فاعليته أو نشاطه في المحلول.

😊 دستورياً، يتم تعيين قيمة الـ pH بطريقتين:

- الأولى: باستخدام المشعرات وتدعى الطريقة اللونية.

- الثانية: باستخدام مقياس فرق الكمون (أو فرق الجهد).

وتتميز الطريقة اللونية ببساطتها لكنها أقل دقة من الطريقة الجهدية.

أولاً – الطريقة اللونية:

- تستخدم في هذه الطريقة مشعرات لأجل التعيين الإبصاري لقيمة الـ pH.
- ويمكن مقارنة التلون مع جدول ألوان أو محاليل مقارنة وذلك كما يلي:
- (a) تعيين قيمة الـ pH باستخدام أوراق المشعرات (كورق عباد الشمس)، وحسب قيمة الـ pH يتغير لون الورقة ويقارن ذلك مع ألوان شاهدة.
- (b) تعيين قيمة الـ pH من خلال المحاليل المقارنة، وذلك لمعرفة حدود الـ pH للمادة المفحوصة.

مثال دستوري (تعيين pH محلول كبريتات الزنك):

- إن محلول كبريتات الزنك ذي التركيز 5٪ له قيمة pH تتراوح بين 4.4 و 5.6.

ثانياً: بالطريقة الجهدية Potentiometric determination of pH:

- يقوم مبدأ قياس الـ pH بالطريقة الجهدية على قياس فرق الجهد أو فرق الكمون بين مجموعة قياس مغطسة في محلول مقارن ومحلول الاختبار.
- تتألف مجموعة القياس من:

- 1 – إلكترود مؤشر (مشير) indicator حساس تجاه أيونات الهيدروجين.
- 2 – إلكترود مقارن أو مرجعي Reference electrode وأشهر أنواعه إلكترود الكالوميل المشبع Saturated calomel electrode.
- 3 – أداة قياس، وهي مقياس فولط ذو مقاومة أكبر بـ 100 مرة على الأقل من مقاومة الإلكترودات المستخدمة.

(يُجمع الإلكترودان في إلكترود واحد زجاجي ينخمس أسفله على شكل حبيرة تحوي محلولاً معروف التركيز من أيونات الهيدروجين (ضمن HCl)، ويوجد في أسفل إلكترود الزجاج غشاء زجاجي رقيق يحوي شوارد Na^+ يتصرف كمبادل كاتيوني cation exchanger بين الحبيرة الزجاجية داخل الإلكترود التي تحوي محلولاً له pH معلوم

(يأخذ جهداً كهربائياً ثابتاً) وبين محلول الفحص اذي يحوي تركيزاً من أيونات الهيدروجين المطلوب حسابها).

مثال دستوري:

درجة pH محلول حمض الأسكوربيك يجب أن يكون بين 2.2 – 2.5.

