

جامعة الاتحاد الخاصة

الصيدلة الصناعية 1

إعداد: الصيدلانية تاج رزوق

الفصل الأول

تقنيات تصغير أبعاد الأجزاء

SIZE REDUCTION

TECHNIQUES

تعريف:

تصغير الأبعاد هي عملية تصغير كتل الأجزاء الكبيرة (مواد نباتية أو كيميائية) إلى أجزاء صغيرة، ممكن أن تكون أجزاء خشنة أو أجزاء ناعمة. تكون عادة المساحيق الصيدلانية هي مبعثرات Polydisperse تحوي أجزاء مختلفة الأبعاد مما يخلق صعوبات في تحضير الأشكال الدوائية.

الأجزاء متساوية الأبعاد ممكن أن تكون مثالية للأغراض الصيدلانية. يمكن للمسحوق الذي تتوزع أبعاد أجزاءه ضمن مجال ضيق أن يتخطى العديد من العقبات التي يمكن أن تظهر أثناء التصنيع.

تصغير أبعاد الأجزاء لوحده غير كافي للحصول على أجزاء متساوية الأبعاد monosize، لذا لا بد من الجمع بين عمليتي تصغير الأجزاء وفصلها للحصول على مساحيق ذات أبعاد مرغوبة.

العوامل التي تؤثر على تصغير أبعاد الأجزاء:

- القساوة
- الخشونة
- الالتصاقية
- الانزلاقية
- محتوى الرطوبة
- درجة الانصهار والتلين
- القياس
- الشكل
- الانسيابية
- كثافة التعبئة bulk density
- النسبة بين قياس الأبعاد عند تلقيم الآلة وقياسها النهائي المطلوب.

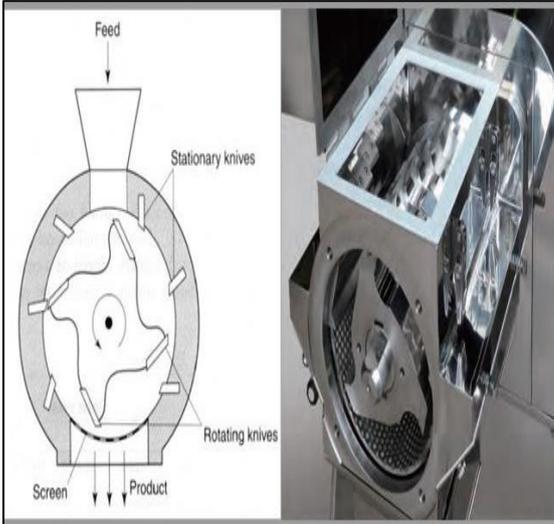
هدف تصغير أبعاد الأجزاء:

- التعامل الفعال مع الأجزاء الصلبة
- تسهيل مزج المسحوق
- إنتاج المعلفات
- فتح الخلايا في النسيج النباتي قبل استخلاص المواد الفعالة.

أنواع المطاحن:

1. طريقة التقطيع cutting method:

مطحنة التقطيع cutter mill هي آلة لتصغير أبعاد الأجزاء تتكون من مجموع من السكاكين المتماثلة والمتساوية الأبعاد فيما بينها (2-12 سكين) مرتبطة بمحور أفقي دوار (السكاكين الدوارة) وتعمل مقابل مجموعة من السكاكين المثبتة المرتبطة بالسطح الداخلي للآلة. يكون السطح السفلي للآلة مثقبا" بحيث يحتجز الأجزاء حتى تصل لدرجة معينة من الأبعاد ويتم انتخاب الأجزاء ذات الأبعاد المناسبة لتمر إلى خارج الآلة مما يجعل الآلة ذاتية الانتخاب self-classifying.



تكون الأجزاء الناتجة خشنة coarse تتراوح أبعادها بين 100-100.000 مكم.

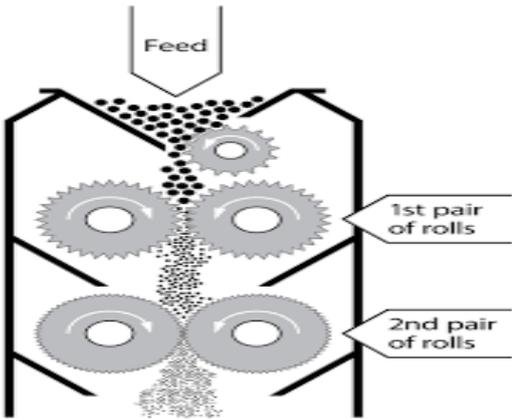
2. طريقة الضغط compression method:

1- الهاون والمطرقة mortar & pestle:

تستخدم هذه الطريقة في المخابر الصغيرة أثناء تطوير الشكل الدوائي. أبعاد الأجزاء الناتجة 50-100.000 مكم.



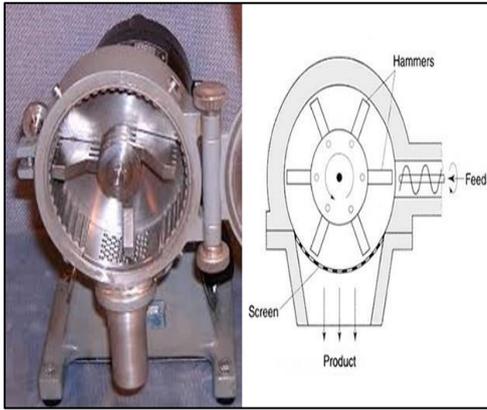
2- المطحنة الدوارة roller mill:



عبارة عن عجلات أسطوانية ثقيلة أحادية أو ثنائية أو ثلاثية مثبتة أفقياً وتدور حول محور طويل إما بشكل أزواج متقابلة متعاكسة أو بشكل أحادي مقابل سطح أملس. مما يجعلها تضغط وتطحن المواد. أبعاد الأجزاء 1000-100.000 مكم.

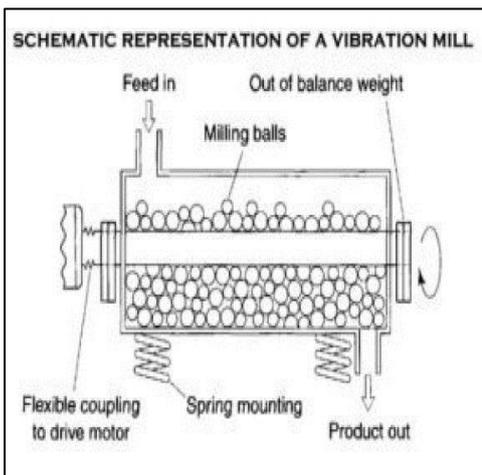
3. طريقة الصدم impact method:

1- مطحنة المطرقات hammer mill:



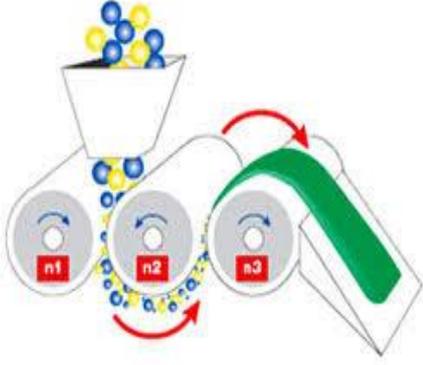
تتكون من مجموعة من أربع مطرقات أو أكثر مثبتة إلى محور مركزي ضمن حجرة معدنية متينة. تنتج مساحيق متقاربة الأبعاد. أبعاد الأجزاء الناتجة 50-100.000 مكم.

2- المطحنة الهزازة *Vibration mill*:



يتم فيها عملية صدم مستمرة للحصول على الأبعاد المطلوبة، وهي مشابهة لمطحنة الكرة في أن أجزاء المادة يتم سحقها بين كرات معدنية أو بورسلانية مع جدار المطحنة. تكون فاعلية هذه المطحنة أكبر من مطحنة الكرة التقليدية المذكورة فيما بعد. أبعاد الأجزاء الناتجة 1-1000 مكم.

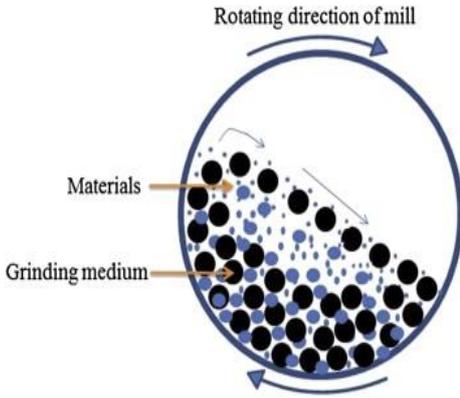
4. مطحنة السحق الدوارة Attrition roller mill



تستخدم من أجل تحضير المعالقات والمعاجين والمرام. يتم تثبيت عجلات معدنية أو بورسلانية دوارة بشكل أفقي مع فراغات مضبوطة صغيرة تصل إلى 20 مكم. تعبر المادة من العجلة الأبطأ إلى الأسرع. قياس الأجزاء 1- 100 مكم.

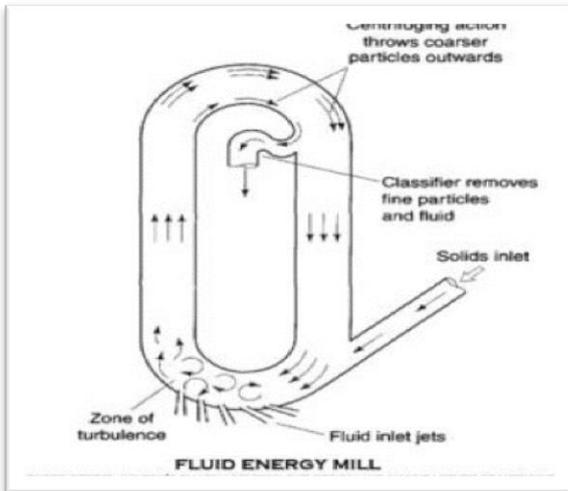
5. طريقة الصدم والسحق معاً " Combined impact+ attrition method

1- مطحنة الكرة *Ball mill* :



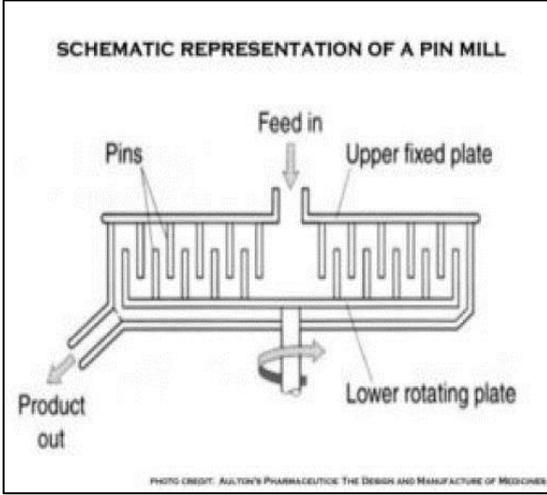
تتكون من سطح مكور أجوف يدور حول محوره مملوء جزئياً بالكرات (حوالي 40%). وسيلة الطحن هي الكرات المصنوعة من الستيل أو السيراميك أو المطاط. قياس المادة المطحونة تختلف باختلاف عدد وقياس الكرات ونوع المادة المصنوعة منها الكرات و سطح المطحنة وسرعة الدوران ونوعية المواد المراد طحنها. قياس الأجزاء 1- 100 مكم.

2- مطحنة طاقة السائل *Fluid energy mill* :



وتسمى أيضاً المطحنة النفائثة *jet mill*، وهي تقوم على عملية تأثير تيار بارد حيث يتم تفكيك المواد عن طريق اصطدام جزء مع جزء أو هدف ثابت أو جدار الحجر ، يتم إنشاء طاقة الاصطدام من خلال تدفق سائل عالي السرعة. قياس الأجزاء 1- 100,000 مكم.

3- مطحنة الدبوس Pin mill :



تتكون المطحنة من قرصين دوارين مع دبائيس مضمنة على وجه واحد من كل قرص. يتم رصّ القرصين بالتوازي مع بعضها البعض بحيث تواجه دبائيس أحد الأقراص دبائيس القرص الآخر. يتم تغذية المادة المراد مجانستها في المسافة بين الأقراص ويتم تدوير قرص واحد أو كليهما بسرعات عالية. يمكن استخدام مطاحن الدبوس على كل من المواد الجافة والمعلقات السائلة.

قياس الأجزاء 10- 10 000مكم.

الجدول (1): آليات تصغير أبعاد الأجزاء

الطريقة	مثال	قياس الأجزاء التقريبي (مكم)
التقطيع Cutting	مقصات، قواطع مطحنة التقطيع	100-80,000
الضغط Compression	المطحنة الدوارة الهاون والمطرقة	50-10,000
الصدمة Impact	مطحنة المطرقات	50-8000
السحق Attrition	مطحنة السحق الدوارة	1-50
الصدمة والسحق معاً Combined impact+ attrition	مطحنة الكرة مطحنة طاقة السوائل	1-2000

فوائد تصغير أبعاد الأجزاء:

- موحودية المحتوى وموحودية التدفق.
- الاستخلاص الفعال للأدوية والتجفيف الفعال.
- تحسين معدل الامتصاص، الثباتية الفيزيائية، ومعدل الانحلال Dissolution rate.
- يزيد من مساحة السطح واللزوجة.
- يسهل التوافر الحيوي، المزج، والتجفيف.
- في المحاليل والمستحضرات الانشاقية، والمعلقات العينية والحقنية.

مساوئ تصغير أبعاد الأجزاء:

- تخرب الدواء
- سوء المزج
- التلوث
- مساوئ أخرى مثل بعض المشاكل المصاحبة للمعدّات مثل التلوث البيئي (الضجيج).

انتهى الفصل الأول

الفصل الثاني

المزج الصيدلاني، المجانسة والفصل

Pharmaceutical MIXING,

HOMOGENIZATION &

Segregation

إعداد: الصيدلانية تاج رزوق

تعريف:

المزج MIXING هو العملية التي تجمع بين عنصرين أو أكثر معاً بالرج، القص أو استخدام مازجات. ليكون المنتج النهائي للخليط يحتوي على توزيع موحد للمكونات.

فوائد/ تطبيقات المزج:

- ❖ الحصول على تركيب موحد للمكونات الممزوجة.
- ❖ لتعزيز التفاعل الفيزيائي والكيميائي للمكونات الممزوجة.
- ❖ لتحسين انحلال وانتشار المزيج.
- ❖ للحصول على محلول حقيقي بعد مزج اثنين من السوائل القابلة للامتزاج.
- ❖ المزج ضروري لإنتاج مستحلب عندما يتم خلط اثنين من السوائل الغير قابلة للامتزاج جنباً إلى جنب مع عامل استحلابي.
- ❖ لإنتاج محلول بعد مزج المادة الصلبة مع السائل.
- ❖ لإنتاج المستحضرات نصف الصلبة مثل المراهم، التحاميل وذلك بعد مزج المواد الصلبة أو السوائل مع أساس نصف صلب.
- ❖ المزج أمر ضروري في تصنيع الأقراص والكبسولات للحصول على مزيج مناسب من المساحيق الصلبة.

أنواع المزائج:

1. المزائج الإيجابية Positive Mixtures:

وهي المزائج التي تشكلت من اثنين أو أكثر من السوائل أو الغازات القابلة للامتزاج من خلال عملية الانتشار. هذه المزائج لا تتطلب أي طاقة ولا يحصل فيها أي مشكلة. على سبيل المثال: المحاليل، الشرابات، الخ.

2. المزائج السلبية Negative Mixtures:

وهي المزائج التي تشكلت من مكونات قابلة للامتزاج مثل الصلبة والسائلة لتشكيل معلقات أو مستحلبات. هذه المزائج تتطلب المزيد من الطاقة ومن الممكن انفصالها. على سبيل المثال: المعلقات، المستحلب، الخ.

3. المزائج المحايدة Neutral Mixtures :

وهي المزائج التي تشكلت من مكونات مختلفة مثل الصلبة والسائلة لتشكيل مزائج ثابتة. هذه المزائج لا تختلط بسهولة ولكن بمجرد امتزاجها يصبح من الصعب أن تنفصل. على سبيل المثال: المعاجين، المراهم، الخ.

مزج السوائل Liquid Mixing:

ينقسم مزج السوائل إلى المجموعات الفرعية التالية:

❖ مزج السائل - السائل

✓ مزج سائلين أو أكثر من السوائل القابلة للامتزاج

✓ مزج سائلين أو أكثر من السوائل غير القابلة للامتزاج

❖ مزج السائل - الصلب

✓ مزج السوائل والمواد الصلبة القابلة للذوبان

✓ مزج السوائل والمواد الصلبة غير القابلة للذوبان

آلية مزج السوائل:

❖ نقل الكتلة Bulk Transport : تحريك قسم كبير أو مادة من مكان لآخر يتم بواسطة الشفرات والمجاذيف.

❖ المزج العنيف Turbulent Mixing: عالي الفعالية، يتم المزج نتيجة تدفق عنيف يؤدي لتغير السرعة في كل نقطة من المزيج.

❖ المزج الصفائحي Laminar Mixing: مزج سائلين غير متشابهين بطريقة صفائحية. وهو مناسب للسوائل التي تحتاج إلى مزج متوسط

❖ انتشار الجزيئات Molecular Diffusion: مزج على مستوى الجزيئية وفيه تنتشر الجزيئات نتيجة الحركة بسبب الحرارة.

مازجات السوائل:

المزج المروحي Propeller Mixer



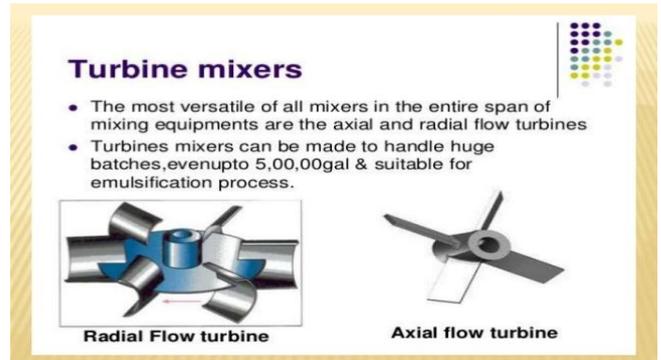
المزج الرَّجَّاج Shaker Mixer



مازج المجذاف Paddle Mixer



المزج المحرّك (العنفى) Turbine Mixer



مزج المواد الصلبة Solid Mixing:

آلية مزج المواد الصلبة:

- المزج الحراري Convective Mixing: خلط الجسيمات الضخمة ككل من حاوية إلى أخرى. والمعروف أيضا باسم نقل الكتلة bulk transport.

• المزج بالقص Shear Mixing : خلط الجسيمات باستخدام قوى القص من خلال الرج أو تيار من الهواء.

• المزج الناشر Diffusive Mixing : خلط المواد عن طريق الحركة العشوائية للجسيمات على طول طبقاتها المختلفة من خلال عملية الانتشار.

☆ عملية المزج:

1. التوسع في سرير المواد الصلبة أثناء المزج لذلك ينبغي أن تملأ معدات المزج حوالي 60% من حجمها.

2. تطبيق قوى قص ثلاثية الأبعاد.

3. يجب أن يكون وقت المزج مثالي لمنع تكس وانفصال الأجزاء.

4. تجنب الانفصال demixing بسبب تحطم الأجزاء.

العوامل المؤثرة على مزج الأجزاء الصلبة:

1. حجم الأجزاء

2. شكل الأجزاء

3- الكثافة

4- المسامية

5- خصائص التدفق والشحنة

6- آلية المزج

7- مدة المزج

8- مساحة السطح

مزج المواد نصف الصلبة:

❖ مزج السائل- نصف صلب

❖ مزج الصلب- نصف صلب

ينطوي مزج المواد نصف الصلبة على تبعثر المواد السائلة أو الصلبة في الأساس نصف الصلب. فهي مزائج محايدة لا تنفصل بسهولة.

يتم خلط السائل القابل للامتزاج والمادة الصلبة القابلة للذوبان بسهولة بقوة منخفضة ووقت قصير. ومع ذلك، يتم مزج السوائل القابلة للامتزاج والمواد الصلبة غير القابلة للذوبان بمساعدة عامل استحلابي أو عامل مرطب.

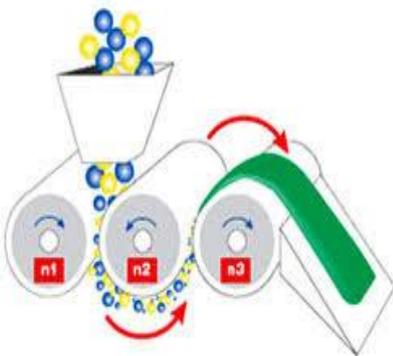
معدات مزج المواد نصف الصلبة: المطحنة الأسطوانة الثلاثية، المازج الكوكبي، المطحنة الغروانية، الخ.

معدات المزج:

1. المطحنة الأسطوانة الثلاثية (مطحنة السحق)

:TRIPLE ROLLER MILL (Attrition mill)

يتم سحق المواد بين بكرات، اعتمادا على الفجوة والقص أيضا بسبب الاختلاف بمعدل الحركة بين سطحين. يعود انخفاض أبعاد الأجزاء إلى السحق وهذه الطريقة فعالة لتبعثر المواد الصلبة في أساس نصف صلب .
يتم تغذية المواد من خلال قمع في الأسطوانة A & B حيث



يتم سحقها أو تفريقها. ثم يتم تمريرها إلى الأسطوانة B & C حيث يتم سحقها بشكل أكبر ويتم تشكيل خليط سلس. وأخيرا تتم إزالة الخليط من البكرات بواسطة كاشطات.
الاستخدامات: مزج نصف صلب، مزج صلب.

2. المازج الكوكبي Planetary Mixer:

يتكون من ذراع دوارة وذراع مزج معلقة على جدار ثابت. يتكون ذراع المزج من شفرات مزج يتحرك حول محورها الخاص ويتحرك أيضا حول المحور المركزي. وهذا يجعل مزج المواد في كل جزء من وعاء المزج. دوران المازج يشبه دوران الكواكب في محورها الخاص وأيضا حول الشمس كمحور مركزي .
الاستخدامات: مزج نصف صلب، صلب، والتحثير، الخ.



3. المازج المخروطي المزدوج / الخلاط DOUBLE CONE MIXER/ BLENDER (tumbling mixers)



ويتألف من خزان كبير على شكل مخروط مزدوج يستخدم لخلط المساحيق الصلبة مختلفة الكثافة. يتم تغذية المساحيق الصلبة وتفريغها من نفس الفتحة، والمزج فيه فعال جدا بسبب الدوران الأمتل للمساحيق ذات الكثافات المختلفة. بعض الخلاطات مكونة من خزان أسطواني مع شفرات خلط متصلة بعمود على طول محور الخزان.

الاستخدامات: مزج المواد الصلبة، مزج المساحيق

4. المطحنة الغرويدية Colloid Mill:



تتكون من دوار مخروطي وجزء ثابت، يتم ضبط المسافة بين الدوار والثابت بين 0.005 إلى 0.075 سم. يتم توصيل الدوار إلى محرك عالي السرعة. يتم تغذية المواد الدقيقة قبل تنعيمها إلى القمع ويتم تصغير أبعاد المواد لأنها تمر من خلال الدوار المتحرك والجزء الثابت وهو يعمل على مبدأ القص.

الاستخدامات: مزج السوائل (معلقات، مستحلبات)، المزج نصف الصلب

المجانسة HOMOGENIZATION

التجانس هو عملية تحويل خليط غير موحد إلى حالة غروانية أو خليط موحد. ويتم ذلك عن طريق تقليل حجم الأجزاء في المزيج أو التوزيع الموحد للخلائط مما يجعل المنتج متجانسا. على سبيل المثال: تحويل مستحلب خشن إلى مستحلب غرواني. وتستخدم معدات المجانسة لتحضير النظم ثنائية الطور مثل المعلقات.

المجانسات homogenizers:

1. المحركات المعدلة modified turbines: دوران المحركات بسرعة عالية جدا يخلق فرقا في الضغط ويقلل من حجم الأجزاء. الأجزاء والسوائل تمر عبر المحرك مما ينتج قوى ميكانيكية للحصول على خليط موحد أو متجانس.
2. المجانس تحت الضغط pressure homogenizer: وهو يتألف من مضخة الضغط العالي ضمن خزان السوائل المصنوع من الستانلس ستيل. الضغط العالي هو المسؤول عن تجانس المواد الصلبة في السائل.
3. المجانس بالموجات فوق الصوتية ultrasonic homogenizer: هو مثال على مجانس الضغط حيث يتم إنشاء الموجات فوق الصوتية (تردد فوق 20000 هرتز) لخلط أو تشتت موحد للمزيج. الموجات فوق الصوتية تنتج قوى قص مسؤولة عن إنقاص الحجم والتجانس. يتم استخدامه في المقام الأول للاستحلاب.

فصل (انفصال) المسحوق (de-mixing) powder segregation

فصل المسحوق هو أمر شائع أثناء عمليات التخزين والتعامل مع المسحوق. يمكن تعريف فصل المسحوق بأنه التعديل غير المرغوب فيه لتوزيع أجزاء المادة أو الفصل غير الطوعي لأجزاء المادة الصلبة التي كانت موزعة بشكل متجانس. الفصل يتعلق بأبعاد وكثافة وشكل ومرونة الأجزاء. ولكن العامل الأساسي هو أبعاد الأجزاء وخاصة الفرق في الأبعاد بين أجزاء المزيج. وكقاعدة عامة، يعتبر الفصل مشكلة تتعلق بنسبة أبعاد الأجزاء.

1- تأثير أبعاد الأجزاء:

فصل التبرّع percolation segregation: الأجزاء الأصغر تميل إلى السقوط من خلال الفراغات بين الأجزاء الكبيرة وبالتالي الانتقال إلى قاع الكتلة. فصل المسار trajectory segregation: تتحرك الأجزاء الأكبر مسافات أكبر بسبب طاقتها الحركية الأكبر. وهذا قد يؤدي إلى فصل الأجزاء مختلفة الأبعاد.

2- تأثير كثافة الأجزاء:

الأجزاء الأكثر كثافة تتحرك إلى أسفل حتى لو كانت أحجامها متشابهة. يحدث فصل المسار للأجزاء متشابهة الأبعاد ولكن مختلفة الكثافات.

3- تأثير شكل الأجزاء:

يتم خلط الأجزاء الكروية بسهولة أكبر ولكنها أيضاً تفصل بسهولة أكبر عن الأجزاء غير الكروية. الأجزاء غير المنتظمة (الإبرية) تصبح متشابكة، مما يقلل من الميل إلى الفصل بمجرد حدوث خلط. الأجزاء غير الكروية لديها مساحة أكبر من المساحة إلى نسبة الوزن، والتي سوف تميل إلى تقليل الفصل عن طريق تعزيز الآثار المتماسكة.

طرق تصحيح الفصل:

- اختيار أبعاد الأجزاء
- طحن المكونات (تقليل نطاق أبعاد الأجزاء)
- التبلور المضبوط
- اختيار السواغات التي لها كثافة مماثلة للمادة الفعالة
- تحنير مزيج المسحوق (تكبير الأجزاء)
- تقليل مدى الاهتزاز بعد المزج
- استخدام آلات مصممة بحيث يتم تقليل وقت إقامة المسحوق.
- استخدام المعدات حيث يمكن تنفيذ العمليات دون نقل المزيج
- إنتاج مزيج وفق عملية منظمة.

انتهى الفصل الثاني

الفصل الثالث

النخل و المناخل

Sieving & Sieves

إعداد: الصيدلانية تاج رزوق

دراسة توزيع أبعاد الأجزاء من خلال عملية النخل:

النخل هو واحد من أقدم الطرق لتصنيف المساحيق حسب توزيع أبعاد الأجزاء. يعتبر النخل الطريقة الأكثر ملاءمة عندما تكون غالبية الأجزاء أكبر من حوالي 75 ميكرومتر ، على الرغم من أنه يمكن استخدامه لبعض المساحيق التي لها أبعاد أجزاء أصغر بعد التحقق من مصداقية الطريقة. عادة ما يكون النخل من الناحية الصيدلانية الطريقة المفضلة لتصنيف الدرجات الخشنة للمساحيق الفردية. يعتبر النخل طريقة لتصنيف المساحيق اعتماداً على أبعاد الأجزاء فقط، وفي معظم الحالات يتم النخل في الحالة الجافة.

محدوديات النخل:

1. الحاجة إلى كمية كبيرة من العينة (عادة ما لا يقل عن 25 غ)
2. صعوبة نخل المواد الزيتية
3. صعوبة نخل المساحيق المتماسكة التي تميل إلى سد فتحات المنخل

تعتمد عملية النخل بشكل رئيسي على البعد الثنائي للأجزاء لأن المرور عبر فتحة المنخل يعتمد على العرض والسماكة أكثر من الطول. الغرض من هذه الطريقة هو تقدير إجمالي توزيع أبعاد الأجزاء لمادة واحدة، وليس تحديد كمية الأجزاء المارة أو المحجوزة على منخل معين. يتم احتساب توزيع أبعاد الأجزاء كما هو موضح في الطريقة الأولى method 1، ما لم ينص الدستور على خلاف ذلك. الطريقة الأولى هي طريقة الغربلة الجافة، أما عندما تكون هناك صعوبة في الوصول إلى نقطة النهاية (أي أن المادة لا تمر بسهولة عبر المناخل) أو عندما يكون من الضروري استخدام مناخل أدق (أقل من 75 ميكرومتر) يتم استخدام الطريقة الثانية method 2، وهي تقنية غربلة رطبة، ومع ذلك ، في هذه الحالة يجب النظر بجديّة في استخدام طريقة بديلة لقياس أبعاد الأجزاء.

مبادئ النخل التحليلي:

يتم صنع مناخل الاختبار التحليلي من شبكة منسوجة من الأسلاك، وهي عبارة عن نسيج بسيط يشكل فتحات مربعة تقريباً مثبتة في إطار أسطواني مفتوح. تتضمن الطريقة التحليلية الأساسية وضع المناخل فوق بعضها البعض بدرجات متصاعدة من الخشونة، ثم وضع مسحوق الاختبار على المنخل العلوي. يخضع جهاز النخل لفترة قياسية من الرج، ومن ثم يتم تحديد وزن المواد المحتفظ بها في كل منخل بدق. إن عملية النخل هذه لتقدير توزيع أبعاد الأجزاء لمسحوق دوائي واحد مخصصة للاستخدام بشكل عام حيث تكون 80% على الأقل من الأجزاء أكبر من 75 ميك. إن معلم القياس الأساسي في توزيع أبعاد الأجزاء بطريقة النخل التحليلية هي طول ضلع أصغر فتحة مربع تمر عبرها أجزاء المسحوق.



جهاز النخل الآلي

الطريقة الأولى (طريقة النخل الجافة) method 1:

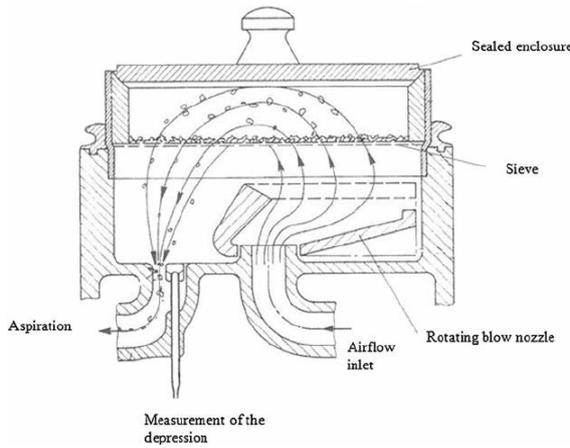
زن كل منخل بدقة. ضع كمية عينة الاختبار الموزونة مسبقاً "بدقة على المنخل الأعلى (الأخشن) ثم ضع الغطاء. رج المناخل لمدة 5 دقائق. ثم أخرج كل منها بعناية دون فقدان للمسحوق وأعد وزن كل منها، وحدد وزن المسحوق على كل منخل وعلى وعاء الجمع في

الأسفل بطريقة مماثلة. أعد تجميع المناخل ورجها لمدة 5 دقائق ثم وزن كل منخل كما هو موضح سابقاً. يجب ألا يتجاوز إجمالي الخسائر 5% من وزن عينة الاختبار الأصلية. إذا كان هناك دليل على أن الأجزاء المحتفظ بها في أي منخل متراكمة وليست مفردة تكون الطريقة الثانية تقنية مفضلة.

تحديد نقطة النهاية - يكتمل اختبار النخل عندما لا يتغير الوزن على أي من المناخل الاختبار بأكثر من 5% أو 0.1 جم من الوزن السابق على كل المنخل. في حالة وجود أكثر من 50% من إجمالي وزن العينة على منخل واحد، يجب تكرار الاختبار ولكن مع إضافة منخل وسيط بين ذلك الذي يحمل الوزن الزائد والمنخل التالي.

الطريقة الثانية method 2 :

طرق نخل الهواء المندفع والنخل الصوتي هناك أنواع مختلفة من المعدات التجارية التي تستخدم تيار هواء متحرك في عملية النخل.



بالنخل الهوائي المندفع **Jet Sieving** وهو يستخدم منخلًا واحدًا في كل مرة مع نفس طريقة النخل العامة كما هو موضح في طريقة النخل الجافة، ولكن مع تيار هواء مندفع يحل محل آلية الرج العادية. آلية النخل هذه تتضمن استخدام مناخل اختبار أدق مما تستخدم في النخل الجاف العادي. هذه التقنية مناسبة عندما يكون المطلوب هو أجزاء كبيرة أو صغيرة فقط.

في طريقة **النخل الصوتي sonic sieving**، يتم استخدام مجموعة المناخل، ويتم حمل عينة الاختبار بشكل عمودي على عمود متذبذب من الهواء يرفع العينة ثم يعيدها إلى فتحات المنخل

عند عدد معين من النبضات في الدقيقة. قد يكون من الضروري خفض كمية العينة إلى 5 غم عند تطبيق هذه الطريقة.

قد تكون طرق النخل الهوائي والنخل الصوتي مفيدة للمساحيق أو الحثيرات عندما تكون ميكانيكية وتقنيات النخل غير قادرة على إعطاء تحليل هادف.

تعتمد هذه الطرق بشكل كبير على التشتت المناسب للمسحوق في تيار الهواء.

قد يكون من الصعب تحقيق المطلوب إذا تم استخدام أجزاء أصغر من 75 مكم وعندما تميل الأجزاء إلى أن تكون أكثر تماسكاً ، وخاصة إذا كان هناك أي ميل المادة لتطوير شحنة كهربائية. يكون للأسباب المذكورة أعلاه تحديد نقطة النهاية أمر حاسم بشكل خاص، ومن المهم للغاية التأكد من أن الأجزاء كبيرة الحجم على المناخل تتكون من أجزاء مفردة ولا تتكون من تكتلات للمسحوق.

انتهى الفصل الثالث

الفصل الرابع

التجفيف و المجففات

Drying & Dryers

مقدمة:

الصناعة الصيدلانية لا يمكن المساس فيها بجودة المنتج النهائي، وإن أي خلل بالمنتج (على سبيل المثال ، عن طريق العدوى الميكروبية ، والأكسدة ، والتحلل الحراري ، والتلوث بالجسيمات المعدنية أو المذيبات العضوية المتبقية) يجب تجنبه بأي ثمن. في ضوء ذلك تضع ممارسات التصنيع الجيد (GMP) للدواء العديد من المتطلبات في مرحلة التجفيف أثناء عملية تصنيع الأدوية.

يتم استخدام المواد غير ملوثة في بناء معدات التجفيف، مثل الستانلس ستيل المطلي أو الحديد المعزول. غالبًا ما تكون مجففات الدورة المغلقة مطلوبة لأن إزالة الرطوبة تكون عضوية في الغالب من المذيبات أو خليطها. يجب أن يتم التجفيف في كثير من الأحيان بوجود غاز حامل لتجنب الأكسدة أو الانفجار إذا كان المذيب قابل للاشتعال. وأيضاً " لتجنب التفكك الحراري للمادة في كثير من الأحيان لا بد من استخدام التجفيف تحت الضغط أو التجفيف بالتجميد.

كل هذه المتطلبات تضع مجففات الأدوية من بين أعلى وأكثر معدات التجفيف تعقيداً. ويعتبر التجفيف عملية مهمة في تصنيع الأدوية الأولية (المرحلة الأخيرة قبل تعبئة السواغ)، والتصنيع الثانوي بعد التحثير الرطب.

تعريف:

التجفيف هو إزالة جميع السوائل بالمنتج الرطب عن طريق توفير الحرارة التي تسبب التبخر الحراري.

يتم تصنيع الدواء الصلب (أقراص ، كبسولات ، ملابس) في ثلاث مراحل لاحقة:

1. تركيب المنتجات الوسيطة

2. التوليف النهائي للدواء

3. صنع الأشكال الجرعية

بعد كل مرحلة يتم تجفيف المنتجات بمجفف مناسب لها اعتماداً على:

خصائص المواد مثل شكلها وحساسيتها للحرارة، حمولة، حركية التجفيف، وهلم جرا.

منذ كانت معظم المستحضرات الصيدلانية هي منتجات ذات حمولة منخفضة وعالية الحساسية لا بد من الأخذ بعين الاعتبار توفير الطاقة عند اختيار طريقة التجفيف.

تصنيف المنتجات الصيدلانية فيما يتعلق باختيار المجفف:

من وجهة نظر تكنولوجيا التجفيف ، يمكن تصنيف كل المواد المجففة في صناعة الأدوية إلى ثلاث مجموعات رئيسية:

1. حثيرات: المواد الصلبة في شكل جزيئات فردية من الحجم تقريبا في نطاق 0.05 إلى 5 مم
2. معاجين: المواد الصلبة الممزوجة مع السائل إلى تشكيل معجون لين؛ حجم الجسيمات في حدود 0.1 إلى 50 مم تقريباً
3. المحاليل والمعلقات: المواد الصلبة مذابة أو معلقة في شكل سائل ناعم (10-50 مم) أو متناهية الصغر (0.1-10 مم) أو معلقات غروانية (>0.1 مم)

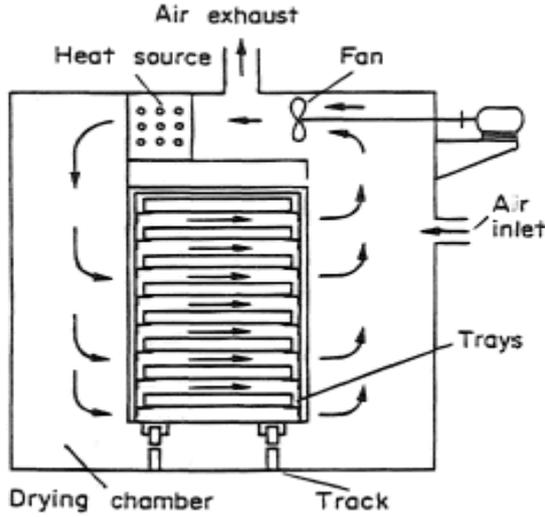
يعتمد اختيار المجفف على نوع المنتج، حركية التجفيف التي ترتبط ارتباطاً وثيقاً بالبنية المتعلقة بأبعاد المسام الوسطي ونوع الرابطة بين المادة والرطوبة.

أنواع المجففات:

تتطلب المعايير عالية الجودة والسعر المرتفع للمنتج النهائي موثوقية عالية ومجففات أكثر تعقيداً من المجففات المستخدمة في معظم الصناعات الأخرى.

يقدم هذا الفصل فقط الأنواع الأكثر استخداماً من مجففات الأدوية.

1. مجففات التسخين المباشر Directly heated dryers (مجففات الطبخة Batch dryers):



1.1 أفران ovens:

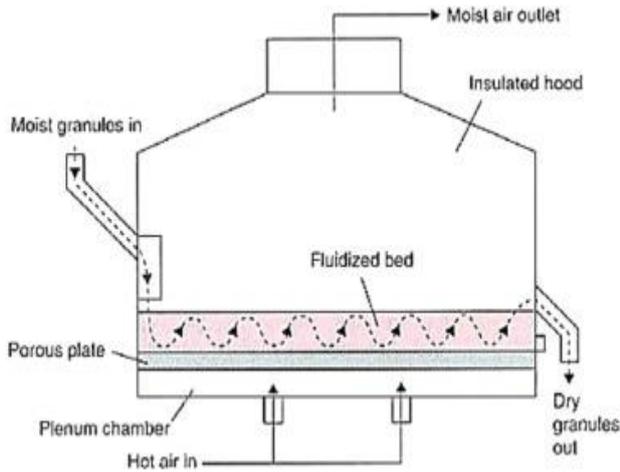
لا تزال الأفران خياراً جيداً حيث تسمح بوضع المواد على عدة رفوف ويتم أثناء التجفيف تدوير الهواء الساخن بينها للسماح بتجفيف المنتجات المختلفة في نفس الوقت. غالباً ما توجد فلاتر هواء داخلية لمنع التلوث المتبادل بين المنتجات. ويمكن استخدام أفران مماثلة للتعقيم الحراري للزجاجات والفيالات، على سبيل المثال.

2.1 مجففات السرير السائل Fluid bed dryers:

شائعة للطبخت الدوائية الصغيرة.

أسرع من الأفران التقليدية بسبب التلامس الأفضل للهواء مع السطح الصلب والمزج المتجانس للمنتج بشكل جيد.

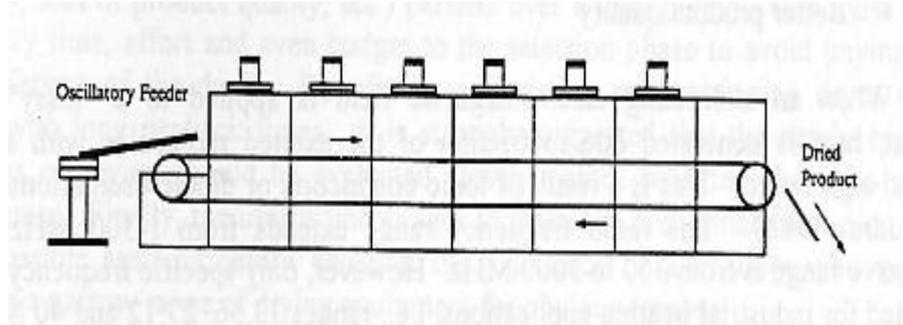
يتم تصفية الهواء المجفف بفلاتر تتطلب تنظيفاً دقيقاً للغاية إذا كان المجفف يستخدم في كثير من الأحيان لمنتجات مختلفة.



2. مجففات التسخين المباشر (التجفيف المستمر) Directly heated dryers (dryers)

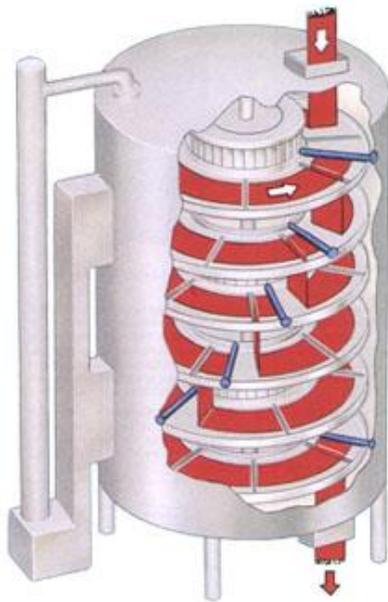
1.2. مجففات المجموعة Band dryers:

نادراً ما تستخدم في التجفيف النهائي للمنتجات الصيدلانية ، لكنها تستخدم بشكل واسع في تجفيف المواد الخام، وخاصة الأعشاب والنباتات الطبية. عادة ما يتم استخدام عدة مجففات في تكوين واحد.



2.2. مجففات طبقية توربو Turbo-Tray Dryers:

مناسبة للحثريات، وتعمل مع أرفف دوارة وحمل حراري للهواء فوق الرفوف.

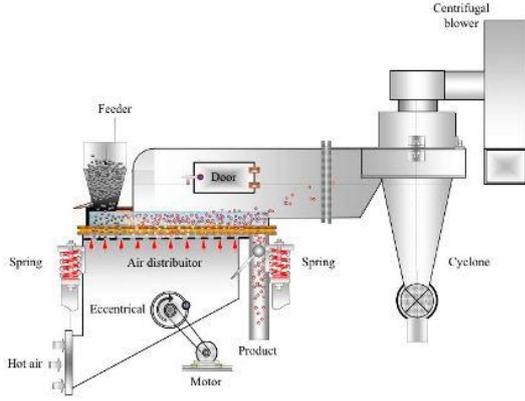


طبقة المنتج يتم تغذيتها على الرف الأول بواسطة شفرات ثابتة، والتي تشكل طبقة سطحية جديدة بكل مجموعة. بهذه الطريقة يتم خلط الطبقة جيداً وتجفيفها بشكل موحد. بعد كل دوران واحد، يتم مسح المادة بالشفرة الأخيرة وتسقط على الرف السفلي.

يمكن أن يحتوي المجفف على ما يصل إلى 30 طبقة أو أكثر وتتطلب وقت تجفيف طويل. المجفف محكم الإغلاق بحيث يكون من الممكن استرداد المذيبات.

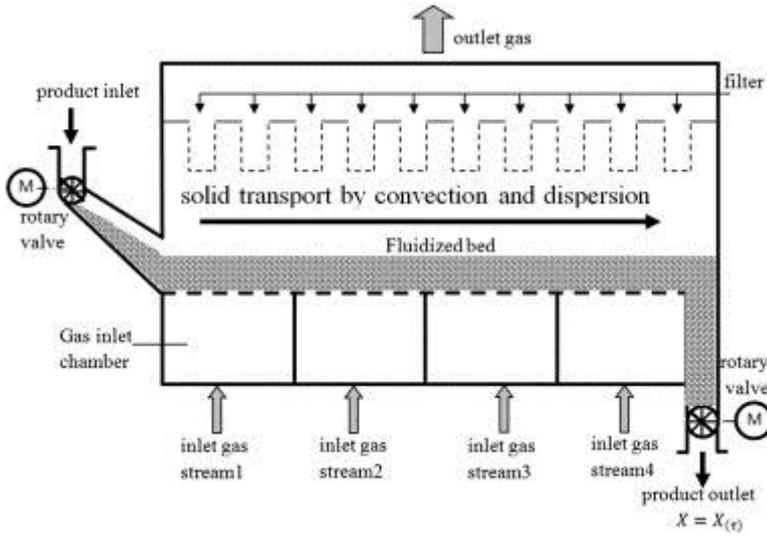
3.2. مجففات السرير الهزازة vibrated bed

:dryers



يوفر هذا المجفف استمرارية العمل بشكل جيد مع المادة وموحودية بمحتوى الرطوبة في المنتج النهائي عند استخدام هذا المجفف بالمنتجات عالية التبعثر والمنتجات الدبقة. وبسبب الاهتزاز يقل تلاحق المواد مما يجعل هذا المجفف مناسب للمنتجات الدبقة sticky والمتكتلة حيث يقوم التيار الهوائي بتجفيف المواد.

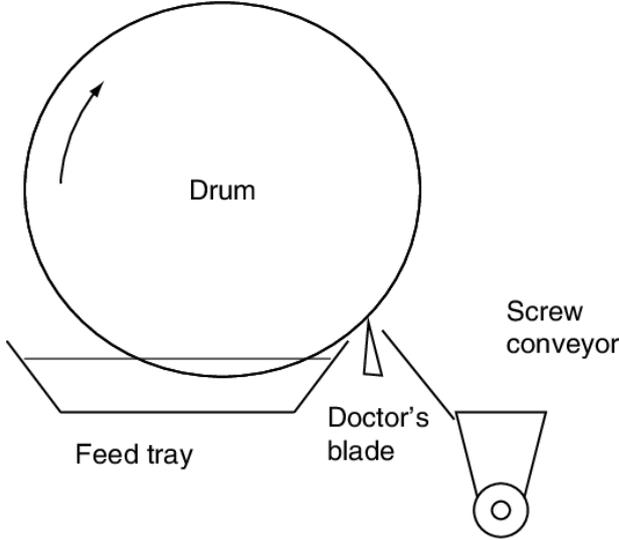
4.2. مجففات السرير السائل fluid bed dryers



تتميز مجففات السرير السائل هذه بسرعة إزالة المحتوى الرطب بسبب الحجم الكبير للهواء الجاف نسبياً. لذلك، يمكنهم التعامل مع مواد خام أولية عالية المحتوى الرطوبي حيث تنخفض رطوبة المادة الصلبة تدريجياً مع طول المجفف. يمكن لهذه المجففات إلى جانب التجفيف القيام بالتبريد والتحتير أيضاً.

3. مجففات التسخين الغير مباشر Indirectly heated dryers

1.3. مجففات الأسطوانة drum dryer:



كثيرا ما تستخدم مجففات الأسطوانة لتجفيف الأشكال نصف الصلبة والمعاجين الرقيقة ، وخاصة تلك التي تلتصق بسهولة بالسطح المعدني وبالتالي يصعب تجفيفها بالمجففات أخرى. يتم تغذية المجفف بأنواع مختلفة من الطرق. يتم إزالة المنتج الجاف بواسطة شفرات الطبيب. اعتمادا على خصائص المواد ، تتم إزالة المنتج على شكل مساحيق أو رقائق. يمكن أن تكون الآلة مغلقة بالكامل ومزود بالكمية المناسبة من غاز التجفيف ضمن جهاز شفت hood. وهكذا يمكن استرداد المذيبات العضوية في عملية دارة مغلقة.

2.3. التجفيف بالتجميد freeze drying:



هو أفضل طريقة لتجفيف المواد عالية الحساسية أو المواد سهلة التأكسد. ومع ذلك ، اختياره يجب أن يحكمه اعتبارات اقتصادية. التطبيقات المبكرة لهذه الطريقة كانت تجفيف بلازما الدم والمصل خلال الحرب العالمية الثانية. ارتفاع تكلفة التجفيف بالتجميد يحد من استخدامه على نطاق أوسع. في التجفيف بالتجميد، يتم تجميد السوائل في فيالات ووضعها في حجرة شاغرة vacuum chamber ، الأجزاء المتجمدة الرفيعة تستهلك الحرارة الكامنة من الرفوف المسخنة. يتم إزالة البخار بشكل متواصل بمضخة فراغ vacuum pump.

التحثير والتجفيف :granulation and drying

للحصول على ذوبان مناسب، يتم تشكيل الأقراص من خليط متجانس التوزع وناعم جدا" للدواء إلا أن عملية التصنيع لا تكون سلسلة إذا تمت تعبئة هذه المساحيق مباشرة في آلة الضغط، لذا لا بد من تحثير المساحيق قبل الضغط. يمكن أن يكون التحثير جاف أو رطب.

في التحثير الجاف تتشكل كتلات المسحوق نتيجة روابط فاندرفالس بين الأجزاء، أما بالنسبة للتحثير الرطب، يتم رش سائل مناسب على مزيج المساحيق يؤدي إلى التصاق الأجزاء نتيجة تشكل جسور السائل والقوى الشعرية بين الطرفين. أثناء التجفيف تتشكل جسور صلبة نتيجة تبلور المواد المنحلة.

يمكن تحقيق التحثير بالإرذاذ spray granulation في جهاز السرير السائل أو السرير السائل الهزاز كعملية منفصلة ، أو أثناء المرحلة الأخيرة من عملية التجفيف في المجففات.

تجفيف الأشكال الدوائية:

الصيغة النهائية للدواء هي مزيج من الأدوية الفعالة مع سواغات مناسبة ومواد ضرورية. عادة ما يتم تحويل المساحيق إلى حثيرات أو أقراص. تتطلب الحثيرات المحضرة بطريقة التحثير الرطب التجفيف اللاحق بعد التحثير. عادة لا تحتاج الأقراص للتجفيف على الرغم من أنها تحتوي على بعض الماء الموجود في المسحوق لتحسين الأقراص النهائية.

تحتاج الملبسات والتي هي أقراص بالأساس إلى التجفيف كمرحلة نهائية حيث يتم رش طلاء التلبس عادة في طبقات عديدة. يتم تجفيف الملبسات في مجففات الطبخة Batch dryer أو في السرير السائل المستمر continuous fluid bed.

انتهى الفصل الرابع

الفصل الخامس

ممارسات التصنيع الجيد

THE GOOD

MANUFACTURING PROCESS

GMP

إعداد الصيدلانية: تاج رزوق

مقدمة:

- تعتبر ممارسات التصنيع الجيد GMP أحد المكونات الهامة للنظام الشامل لضمان الجودة بالنسبة لكل من جهات التصنيع والسلطات المحلية
- كما أنها تمثل أيضا المعيار التقني الذي تعتمد عليه منظمة الصحة العالمية في خطة منح شهادات الجودة للمنتجات الدوائية التي تنتقل إلى مجال التجارة العالمية

ضمان الجودة Quality Assurance

المبدأ

ضمان الجودة " هو مفهوم واسع النطاق يشمل جميع الأمور التي تؤثر على جودة المنتج بشكل فردي أو جماعي. وهو مجمل الترتيبات التي وضعت بهدف ضمان أن تكون المنتجات الدوائية متمتعة بالجودة المطلوبة للاستخدام المقصود منها. ومن ثم فإن ضمان الجودة يشمل ممارسات التصنيع الجيد وعوامل أخرى متضمنة مثل تصميم المنتج وتطويره.

ضمان الجودة QA للمستحضرات الصيدلانية "الدوائية"

- ينبغي أن يؤكد نظام ضمان الجودة المناسب لتصنيع المنتجات الدوائية على الآتي:
- أ) تصميم وتطوير المنتجات الدوائية بشكل يضع في الاعتبار متطلبات ممارسات التصنيع الجيد GMP وغير ذلك من المتطلبات المتعلقة بها مثل تلك المتعلقة بممارسات المختبر الجيد GLP والممارسات الإكلينيكية الجيدة GCP
 - ب) تحديد عمليات الإنتاج والمراقبة بشكل واضح ومكتوب والتأكيد على الالتزام بمتطلبات ممارسات التصنيع الجيد
 - ج) تحديد المسؤوليات الإدارية بوضوح وذلك عن طريق توصيف الوظائف
 - د) إجراء الترتيبات اللازمة لصناعة وتوريد واستخدام المواد الأولية ومواد التعبئة والتغليف الصحية
 - هـ) القيام بالمراقبة اللازمة على المواد الأولية والمنتجات الوسيطة، والمنتجات الكتلية bulk وغير ذلك من أعمال الرقابة خلال العمليات، والمعايرة، وتوثيق المصدوقية

- و) المنتجات النهائية تجري معالجتها وفحصها وفقاً لإجراءات محددة
- ز) منع بيع أو توريد المنتجات الدوائية قبل أن يقوم الأشخاص المفوضون بالتصديق على أن إنتاج ومراقبة كل طبخة batch قد تم وفقاً لمتطلبات اعتماد التسويق وأي أنظمة أخرى ذات صلة بإنتاج، ومراقبة وطرح المنتجات الدوائية بالسوق
- ح) اتخاذ الإجراءات المناسبة لتضمن - بقدر الإمكان - أن المنتجات الدوائية يتم تخزينها بواسطة المصنع، ثم توزع، ويتم تداولها فيما بعد بطريقة تضمن المحافظة على جودتها طوال العمر التخزيني
- ط) وجود إجراءات التفتيش الذاتي و/أو مراجعة الجودة بشكل منتظم يضمن فعالية وتطبيق نظام ضمان الجودة
- ي) يتم الإبلاغ عن كافة المخالفات والتحقيق فيها وتسجيل ذلك
- ك) وجود نظام للموافقة على التغييرات التي قد يكون لها تأثير على جودة المنتج
- ل) ينبغي أن تجرى عمليات تقييم منتظمة لجودة المنتجات الدوائية بهدف التحقق من مدى اتساق هذه العملية وضمن التحسن المستمر.

ممارسات التصنيع الجيد GMP للمستحضرات الدوائية

ممارسات التصنيع الجيد هي الجزء من ضمان الجودة الذي يضمن أن المنتجات يتم على الدوام تصنيعها ومراقبتها طبقاً لمعايير الجودة المناسبة للاستخدام المستهدف وعلى النحو الذي يقتضيه اعتماد التسويق.

تهدف ممارسات التصنيع الجيد أساساً إلى تقليل المخاطر الكامنة في أي منتج صيدلاني. وهذه المخاطر هي في الأساس نوعان:

- التلوث الانتقالي (وبالتحديد في حالة الملوثات غير المتوقعة)
- الخلط (الارتباك، الفوضى) الذي يسببه، على سبيل المثال، التوسيم Labeling الخاطئ على الحاويات.

وفي إطار ممارسات التصنيع الجيد:

- أ- يتم تحديد جميع عمليات التصنيع تحديداً ووضوحاً كما يتم مراجعتها بشكل منتظم في ضوء الخبرة المكتسبة، وتأكيد قدرتها الدائمة على تصنيع المنتجات الدوائية ذات الجودة المطلوبة طبقاً لمواصفاتها

- ب- تطبيق مبادئ التأهيل وتوثيق المصدوقية
- ت- توفير كل الموارد اللازمة، وذلك يشمل :
- العاملين المدربين ذوي الكفاءات المناسبة؛
 - الأماكن والمساحات الكافية؛
 - المعدات والخدمات المناسبة؛
 - المواد والحاويات والتوسيمات labeling (بطاقات التعريف) الملائمة؛
 - الإجراءات والتعليمات المعتمدة؛
 - التخزين والنقل المناسب؛
 - العدد الكافي من العاملين، والمختبرات والمعدات اللازمة للمراقبة خلال العمليات
- ث- كتابة التعليمات والإجراءات بشكل واضح لا لبس فيه، وينطبق ذلك بشكل خاص على التسهيلات المتاحة
- ج- تدريب العاملين على تنفيذ الإجراءات بطريقة صحيحة
- ح- عمل السجلات أثناء التصنيع للتأكيد على أنه قد تم اتخاذ جميع الخطوات اللازمة وفقاً للإجراءات والتعليمات المحددة وأن كمية وجودة المنتج هي كما هو متوقع؛ ويتم تسجيل أي مخالفات ملحوظة وإجراء البحث حول أسبابها؛
- خ- الاحتفاظ بالسجلات الخاصة بالتصنيع والتوزيع، والتي من خلالها يمكن تتبع تاريخ أي طبخة batch، وذلك بشكل شامل يسهل الرجوع إليه؛
- د- التخزين والتوزيع السليم للمنتجات يقلل من الخطر على جودتها؛
- ذ- وجود نظام سحب لمنتجات أي طبخة batch من أقسام المبيعات أو التوريد؛
- ر- دراسة الشكاوى المتعلقة بالمنتجات التي تم تسويقها، والبحث في أسباب عيوب الجودة، واتخاذ التدابير اللازمة والمتعلقة بالمنتجات المعيبة لمنع تكرارها.

الصحة والنظافة Sanitation and hygiene

ينبغي تطبيق مستوى عالٍ من الشروط الصحية والنظافة في كل مرحلة من مراحل صناعة المنتج

الدوائي. ويشمل مجال الصحة والنظافة العاملين، والمباني، والمعدات والأجهزة، ومواد الإنتاج والحاويات، وأدوات التنظيف والتطهير، وأي شيء آخر يمكن أن يصبح مصدراً لتلوث المنتج. ينبغي التخلص من المصادر المحتملة للتلوث من خلال برنامج شامل ومتكامل للصحة والنظافة.

التأهيل وتوثيق المصدوقية

- وفقاً لممارسات التصنيع الجيد، ينبغي على كل شركة أدوية تحديد عمليات التأهيل وتوثيق المصدوقية اللازمة لإثبات أن الجوانب الهامة لأي عملية قد تمت مراقبتها.
- يجب تحديد وتوثيق العناصر الرئيسية لبرنامج التأهيل وتوثيق المصدوقية لأي شركة في إطار خطة رئيسية لتوثيق المصدوقية.
- ينبغي على برنامج التأهيل وتوثيق المصدوقية أن ينشئ ويقدم أدلة موثقة على أن:
 - أ . تصميم المباني، والمرافق المساعدة والمعدات والعمليات قد تم وفقاً لمتطلبات ممارسات التصنيع الجيد (تأهيل التصميم)
 - ب . البناء والتركيب بالنسبة للمباني، والمرافق المساعدة والمعدات قد تم وفقاً لمواصفات التصميم (تأهيل التركيب)
 - ج . تشغيل المباني، والمرافق المساعدة والمعدات قد تم وفقاً لمواصفات التصميم (التأهيل التشغيلي)
 - د . تنتج العملية المحددة المنتج بشكل دائم وفقاً لمواصفاته وخواص الجودة المحددة مسبقاً (توثيق مصدوقية العملية، ويطلق عليها أيضاً تأهيل الأداء.)
- يجب تأهيل وتوثيق مصدوقية أي جانب من جوانب التشغيل، بما فيها التغييرات الهامة التي تطرأ على المباني والمرافق والمعدات أو العمليات، والتي يمكن أن تؤثر على جودة المنتج بشكل مباشر أو غير مباشر.
- لا يجب اعتبار التأهيل وتوثيق المصدوقية عملية تحدث مرة واحدة فحسب بل ينبغي أن يتبع تنفيذها للمرة الأولى برنامج مستمر يستند إلى نظام مراجعة سنوية.
- ينبغي الإقرار في وثائق الشركة بالتزامها بالحفاظ المستمر على وضع توثيق المصدوقية، مثل كتيب الجودة أو الخطة الرئيسية لتوثيق المصدوقية.
- يجب أن تكون مسؤولية تنفيذ توثيق المصدوقية محددة بوضوح.
- تشكل دراسات توثيق المصدوقية جزءاً أساسياً من ممارسات التصنيع الجيد، وينبغي تنفيذها وفقاً لبروتوكولات محددة ومعتمدة سلفاً.
- ينبغي إعداد تقرير مكتوب يلخص النتائج المسجلة والنتائج التي تم التوصل إليها على أن يتم الاحتفاظ بهذا التقرير.
- ينبغي أن تبنى العمليات والإجراءات على أساس نتائج توثيق المصدوقية.

- ومن الأهمية بمكان أن تعطى عناية خاصة لتوثيق مصدوقية طرق الاختبار التحليلية، والنظم الآلية وعمليات التنظيف.

الشكاوى Complaints

1. ينبغي النظر بعناية إلى جميع الشكاوى والمعلومات الأخرى المتعلقة باحتمالات وجود عيوب في المنتجات، وذلك بإجراءات مكتوبة، مع اتخاذ إجراءات التصحيح المناسبة.
2. ينبغي تعيين الشخص المسؤول عن تلقي الشكاوى والبت في اتخاذ التدابير اللازمة، إلى جانب وجود العدد الكافي من الموظفين لمساعدته. وإذا كان هذا الشخص يختلف عن الشخص المفوض، فيجب إخطار الأخير بأي شكوى، والتحقق فيها أو سحب المنتجات.
3. ينبغي أن تكون هناك تعليمات مكتوبة تحدد الإجراءات التي يتعين اتخاذها، بما في ذلك الحاجة إلى السحب في حالة وجود شكوى متعلقة باحتمال وجود عيب في المنتج.
4. إعطاء أهمية خاصة لتحديد ما إذا كانت الشكاوى ترجع إلى التزوير.
5. تسجيل أي شكوى تتعلق بوجود عيب في منتج ما بجميع التفاصيل وإجراء التحقيقات الشاملة في هذا الشأن. وعادة ما يشارك الشخص المسؤول عن مراقبة الجودة في مثل هذه التحقيقات.
6. إذا تم اكتشاف أو الاشتباه في وجود عيب ما في طبخة batch، يجب النظر بعناية فيما إذا كان من الضروري فحص طبخات أخرى يمكن أن تكون قد تأثرت أيضاً. وعلى وجه الخصوص، يجب فحص الطبخات التي تحتوي على منتجات مدورة من طبخة معينة.
7. ينبغي عند الضرورة اتخاذ الإجراءات التنفيذية المناسبة (قد يشتمل على سحب المنتج) وذلك بعد التحقق في الشكاوى وتقييمها.
8. تسجيل جميع القرارات والتدابير التي اتخذت نتيجة للشكاوى، والإشارة إلى ذلك في السجلات الخاصة بالطبخة.
9. مراجعة سجلات الشكاوى بانتظام لاحتمال وجود أو تكرار أي نوع من المشاكل التي تتطلب اتخاذ الإجراءات اللازمة وسحب هذه المنتجات من السوق.
10. إبلاغ السلطات المختصة عما إذا كان المصنع ينوي اتخاذ إجراءات معينة نتيجة لاحتمال وجود عيب في التصنيع، أو فساد المنتج، أو التزيف أو غيرها من المشاكل الخطيرة المتعلقة بجودة المنتج.

سحب المنتج product recall

- ينبغي أن يكون هناك نظام لتسحب من السوق المنتجات التي وجد بها عيوب أو المشتبه فيها بسرعة وفعالية.
- الشخص المفوض هو المسؤول عن تنفيذ وتنسيق عملية السحب. ويجب أن يوفر له العدد الكافي من الموظفين لمعالجة كل جوانب عملية السحب، وذلك وفقاً لمدى أهميتها.
- توفير إجراءات محددة ومكتوبة، يتم مراجعتها وتطويرها بانتظام، وذلك لتنظيم عملية سحب المنتجات. يجب أن يكون من الممكن البدء في عمليات السحب بشكل فوري وصولاً إلى المستوى الأدنى المطلوب من سلسلة التوزيع.
- يجب أن تتضمن التعليمات المكتوبة الإجراءات المتعلقة بتخزين المنتجات المسحوبة في منطقة آمنة ومنعزلة إلى حين البت في مصيرها.
- الإبلاغ الفوري لجميع السلطات المختصة في كافة البلدان التي تم توزيع المنتج فيها عن أي اتجاه لسحب المنتج بسبب أن به عيوب، أو الاشتباه في ذلك.
- ينبغي أن تكون سجلات التوزيع متاحة للشخص المفوض بسهولة، كما ينبغي أن تتضمن المعلومات الكافية عن بائعي الجملة والعملاء وذلك للعمل على السحب بشكل فعال.
- يجب رصد وتسجيل التقدم في عملية السحب. ويجب أن تتضمن السجلات إجراءات التصرف في المنتجات المسحوبة. كما ينبغي إصدار تقرير نهائي يشتمل على مطابقة بين الكميات التي تم توزيعها والكميات المسترجعة.
- اختبار وتقييم فعالية ترتيبات السحب من وقت لآخر.

العاملون

يعتمد إقامة نظام جيد لضمان الجودة والحفاظ عليه والتصنيع السليم ومراقبة المنتجات الدوائية والمكونات الفعالة على العاملين. ولهذا يجب أن يتواجد العدد الكافي من العاملين المؤهلين لأداء جميع المهام التي هي مسؤولية المصنع. ويجب تحديد مسؤوليات كل فرد وأن تكون تلك المسؤوليات مفهومة للشخص المعني وأن يتم تسجيل توصيفها كتابة.

- يجب على المصنع أن يكون لديه العدد الكافي من العاملين ذوي المؤهلات المناسبة والخبرة العملية. كما لا يجب إعطاء فرد واحد مسؤوليات زائدة حتى لا يؤثر ذلك سلباً على الجودة.
- يجب التوصيف كتابة للواجبات المحددة لكل من العاملين المسؤولين وتحديد السلطات المناسبة التي تمنح لهم بحيث تمكنهم من القيام بمهامهم. ويمكن تفويض واجباتهم إلى نواب معينين ذوي مستوى جيد من التأهيل. ويجب ألا توجد أي ثغرات أو تداخلات غير مفسرة في مسؤوليات العاملين المعنيين بتطبيق ممارسات التصنيع الجيد. ويجب أن يكون لدى المصنع هيكل تنظيمي للعاملين.
- يجب أن يكون جميع العاملين على دراية بمبادئ GMP التي قد تؤثر على أدائهم، وأن يتلقوا تدريباً أولياً ومستمرًا، ويشمل تعليمات النظافة المناسبة لاحتياجاتهم. كما يجب تحفيز جميع العاملين لإنشاء معايير جودة عالية والحفاظ عليها
- يجب اتخاذ الخطوات اللازمة لمنع الأشخاص غير المرخص لهم من الدخول إلى مناطق الإنتاج والتخزين ومراقبة الجودة. كما لا يجب على العاملين الذين لا يعملون في هذه المناطق استخدامها كمرر.

النظافة الشخصية personal hygiene

1. يجب أن يخضع جميع العاملين، قبل وأثناء العمل، - وأيضاً كلما اقتضت الضرورة - لفحوص صحية. وكذلك يجب على العاملين الذين يقومون بإجراء عمليات تفتيش بصرية أن يخضعوا لاختبارات دورية للعين.
2. يجب تدريب جميع العاملين على ممارسات النظافة الشخصية. ويجب أن يراعى جميع القائمين على عمليات التصنيع توفر مستوى عالٍ من النظافة الشخصية. ويجب على وجه الخصوص، توجيه العاملين بغسل أيديهم قبل الدخول إلى مناطق الإنتاج. كما يجب تعليق لافتات بهذا الشأن وبضرورة اتباع التعليمات.
3. لا يجب السماح لأي شخص بدا عليه في أي وقت علامات المرض أو لديه جروح مفتوحة قد تؤثر سلباً على جودة المنتجات بالتعامل مع المواد الأولية، و مواد التعبئة والتغليف، و مواد التصنيع الداخلية أو المنتجات الدوائية حتى زوال هذا الخطر.

4. يجب إصدار تعليمات لجميع العاملين وتشجيعهم على إبلاغ رؤسائهم المباشرين عن أي حالات تتعلق (بالمصنع، والمعدات أو العاملين) التي يمكن أن يكون لها تأثير سلبي على المنتجات.
5. يجب تجنب الاتصال المباشر بين يد العامل والمواد الأولية و مواد التعبئة والتغليف الأولية والمنتجات الوسيطة أو الكتلية.
6. ولضمان حماية المنتج من التلوث، يجب على العاملين ارتداء ملابس نظيفة ومناسبة للوظائف التي يقومون بها، بما فيها أغطية الرأس المناسبة. وفي حالة الملابس التي يعاد استخدامها، فيجب أن تحفظ في حاويات مغلقة حتى يتم غسلها على الوجه الصحيح، وإذا لزم الأمر، تطهيرها أو تعقيمها.
7. لا يجب السماح بالتدخين، أو الأكل، والشرب، والمضغ، أو الاحتفاظ بالنباتات، وبالأطعمة، وبالمشروبات و مواد التدخين والأدوية الشخصية في مناطق الإنتاج، أو المختبرات والتخزين، أو في أي مناطق أخرى قد تؤثر سلباً على جودة المنتج.
8. يجب تطبيق إجراءات النظافة الشخصية بما في ذلك استخدام الملابس الواقية على جميع الأشخاص الذين يدخلون مناطق الإنتاج، سواء كانوا عاملين مؤقتين أو موظفين دائمين أو من غير العاملين، مثل الموظفين التابعين للمقاولين، والزوار، وكبار المديرين، والمفتشين.

المباني

1. يجب أن تكون المباني من حيث الموقع والتصميم والتشييد مهيأة لتتناسب مع العمليات التي ستنفذ فيها، وأن تجري صيانتها وفقاً لذلك.
2. يجب أن يهدف مخطط وتصميم المباني إلى التقليل من احتمال حدوث الأخطاء، وأن يسمح بالتنظيف والصيانة الفعالة لتجنب حدوث التلوث الانتقالي، وتراكم الغبار أو الأوساخ، وبصفة عامة، أي تأثير سلبي على جودة المنتجات.
3. يجب اتخاذ التدابير اللازمة، في أماكن تكون الغبار (مثلاً، أثناء أخذ العينات، والوزن، وعمليات الخلط والتجهيز وتعبئة تغليف المساحيق) لتجنب التلوث الانتقالي ولتسهيل عملية التنظيف.
4. يجب أن تكون المباني منشأة في بيئة لا تسمح - بالإضافة إلى تدابير حماية عملية التصنيع - إلا بأقل الاحتمالات لحدوث تلوث المواد أو المنتجات.

5. يجب تصميم وتشبيد المباني المستخدمة لتصنيع المنتجات النهائية بشكل مناسب لتسهيل الإصحاح الجيد.
6. يجب صيانة المباني بعناية، كما يجب التأكد من أن عمليات الإصلاح والصيانة لا تمثل أي خطر على جودة المنتجات.
7. يجب تنظيف المباني وتطهيرها حسبما تقتضى الحاجة وفقاً لإجراءات مفصلة ومكتوبة. كما يجب الاحتفاظ بالسجلات المتعلقة بهذا الأمر.
8. يجب أن تكون التوصيلات الكهربائية، والإضاءة، ودرجات الحرارة، والرطوبة والتهوية مناسبة وألا تؤثر سلباً، بشكل مباشر أو غير مباشر، على المنتجات الدوائية أثناء تصنيعها وتخزينها، أو على دقة عمل الأجهزة.
9. يجب تصميم وتجهيز المباني بطريقة توفر أقصى قدر من الحماية ضد دخول الحشرات والطيور أو الحيوانات. كما يجب أن تتوفر إجراءات لمكافحة القوارض والآفات.
10. يجب تصميم المباني بشكل يضمن الانسياب المنطقي لحركة المواد والعاملين.

المرافق:

11. يجب أن تكون حجرات الراحة والترفيه منفصلة عن مناطق التصنيع والمراقبة.
12. يجب أن يكون الوصول إلى مرافق تغيير وتخزين الملابس والحمامات سهلاً وأن تكون مناسبة لعدد المستخدمين. ويجب ألا تكون الحمامات متصلة بشكل مباشر مع مناطق الإنتاج أو التخزين.
13. يجب أن تكون ورش الصيانة منفصلة عن مناطق الإنتاج بقدر الإمكان. وعندما يتم تخزين قطع الغيار وأدوات الصيانة في مناطق الإنتاج، فيجب أن توضع في غرف أو خزائن مخصصة لهذا الغرض.
14. يجب العزل التام لبيوت الحيوانات عن المناطق الأخرى، ويجب أن تكون لها أبواب منفصلة للدخول (معبّر الحيوانات) ومرافق منفصلة لمعالجة الهواء.

مناطق التخزين:

15. يجب أن تكون مناطق التخزين ذات سعة كافية للسماح بالتخزين المنظم لأنواع المختلفة من المواد والمنتجات، مع إمكانية الفصل والعزل السليم بينها: المواد الأولية ومواد التعبئة

- والتغليف والمنتجات الوسيطة والكتلية والنهائية، والمنتجات الموضوعة في الحجر، والمنتجات المفرج عنها، أو المرفوضة، أو المرتجعة أو المسحوبة.
16. يجب أن تصمم مناطق التخزين أو تهيأ بطريقة تضمن التخزين الجيد. ويجب، بصفة خاصة، أن تكون نظيفة، وجافة، ويتم إضاءتها وصيانتها بشكل كافٍ وفي حدود درجات الحرارة المقبولة. ويجب أن تتوفر عند الحاجة، ظروف تخزين خاصة (مثل ظروف الحرارة والرطوبة) كما يتم التحكم فيها ومراقبتها وتسجيلها كلما دعت الحاجة.
17. يجب أن تكون أماكن الاستلام والإرسال منفصلة، وأن تحمي المواد والمنتجات من العوامل الجوية. كما يجب أن تكون مناطق الاستلام مصممة ومجهزة بشكل يسمح بتنظيف حاويات المواد الواردة- إذا لزم الأمر -قبل التخزين.
18. عندما يتم ضمان حالة الحجر بالتخزين في مناطق منفصلة، يجب أن تكون تلك المناطق مميزة بعلامات واضحة ويقتصر الدخول فيها على العاملين المسموح لهم فقط. وأي نظام لنقل هذا الحجر إلى مكان آخر فيجب أن يتوفر فيه نفس المستوى من الأمن.
19. يجب أن تتوفر وسائل العزل عند تخزين المواد أو المنتجات المرفوضة والمسحوبة أو المرتجعة.
20. يجب توافر التخزين في أماكن آمنة ومؤمنة للمواد شديدة الفعالية والمواد المشعة والمخدرات وغيرها من الأودية الخطرة، والمواد التي قد تسبب خطراً في حالة الاستعمال الخاطئ أو في حالة الحرائق أو الانفجارات.
21. تعتبر مواد التعبئة والتغليف المطبوعة أحد العوامل الهامة لمطابقة المنتجات الدوائية لتوسيماتها labels، كما يجب توفير اهتمام خاص لأخذ العينات والتخزين الآمن والمؤمن لتلك المواد.
22. يجب أن توجد مناطق منفصلة لأخذ عينات المواد الأولية (في حالة أخذ العينات في منطقة التخزين، يجب أن يتم ذلك بشكل يمنع التلوث أو التلوث الانتقالي).

مناطق الوزن:

23. يجب وزن المواد الأولية وحساب كمية الناتج عن طريق الوزن في مناطق وزن منفصلة مصممة لهذا الغرض، وأن تتوفر بها- على سبيل المثال - إجراءات إحكام السيطرة على الغبار. وقد تكون هذه المناطق جزءاً من مناطق الإنتاج أو التخزين.

مناطق الإنتاج:

24. يجب توفير مناطق إنتاج مخصصة، ومكتفية ذاتياً لمنتجات صيدلانية معينة وذلك لتقليل الأخطار الطبية الناجمة عن التلوث الانتقالي، مثل المواد التي قد تسبب الحساسية الشديدة (مثل البنسلين) أو المستحضرات البيولوجية (مثل الميكروبات الحية). ولا يجب إنتاج مستحضرات بعض المواد الأخرى شديدة الفعالية في نفس تلك المناطق للإنتاج، مثل المضادات الحيوية، والهرمونات، والمواد السامة للخلايا ومنتجات أخرى غير صيدلانية. وفي بعض الحالات الإستثنائية، يمكن قبول مبدأ العمل المنظم في نفس مناطق الإنتاج، وذلك شريطة أن تتخذ الإحتياطات وإجراءات توثيق المصدوقية اللازمة (ويشمل ذلك توثيق مصدوقية إجراءات النظافة). لا يجب مطلقاً السماح بتصنيع المنتجات الصناعية السامة مثل مبيدات الحشرات والحشائش داخل المباني المخصصة لتصنيع المنتجات الدوائية.
25. يفضل أن تكون المباني مخططة بشكل يسمح بأن يكون الإنتاج في مناطق متصلة بترتيب منطقي يتوافق مع تتالي عمليات الإنتاج ومستويات النظافة المطلوبة.
26. يجب أن تسمح الأماكن الكافية للعمل والتخزين خلال العمليات بوضع المعدات والمواد بشكل منظم ومنطقي، للتقليل من احتمالات الخلط بين المنتجات الدوائية المختلفة ومكوناتها، ولتجنب حدوث التلوث الانتقالي، وللتقليل من مخاطر الإغفال أو التطبيق الخاطيء لأى من خطوات التصنيع أو المراقبة.
27. في حالة احتمال تعرض المواد الأولية و مواد التعبئة والتغليف والمنتجات الوسيطة والكتلية bulk لمحيط البيئة، والأسطح الداخلية (الجران والأرضيات والسقوف) فيجب أن تكون تلك الجدران ملساء وخالية من الشقوق والوصلات المفتوحة، ولا يجب أن ينتج عنها جسيمات، وأن تسمح بالتنظيف السهل والفعال، وإذا لزم الأمر بالتنظيف.
28. يجب تصميم وتحديد أماكن إجراء أعمال السباكة، وتركيبات الإضاءة، ونقاط التهوية وغيرها من الخدمات بطريقة تتفادى حدوث فجوات من الصعب تنظيفها. ويجب بقدر الإمكان أن يكون الدخول إليها لأعمال الصيانة من خارج مناطق التصنيع.
29. يجب أن تكون مواسير الصرف ذات حجم كافٍ ومصممة ومجهزة لمنع التدفق العكسى. ويجب تجنب القنوات المفتوحة كلما أمكن ذلك، ولكن إذا ما كانت ضرورية، فيجب أن تكون غير عميقة لتسهيل عمليات التنظيف والتنظيف.
30. يجب أن تكون مناطق الإنتاج جيدة التهوية، وبها مرافق للتحكم في الهواء (وتتضمن ترشيح الهواء لمستوى يكفي لمنع التلوث والتلوث الانتقالي، وكذلك التحكم في درجة الحرارة، وإذا لزم الامر، الرطوبة) بما يلائم المنتجات الجاري إنتاجها، والعمليات الجارية وكذلك البيئة

- الخارجية. ويجب مراقبة تلك المناطق بانتظام سواء في فترات الإنتاج أو في فترات عدم الإنتاج للتأكد من مطابقتها لمواصفات التصميم.
31. يجب أن تكون أماكن تعبئة وتغليف المنتجات الدوائية مصممة خصيصاً لهذا الغرض، ومخططة بشكل يتفادى الخلط أو التلوث الانتقالي.
32. يجب أن تكون مناطق الإنتاج جيدة الإضاءة، ولا سيما عندما تكون المراقبة المباشرة بصرية.

مناطق مراقبة الجودة:

33. يجب أن يتم الفصل بين مختبرات مراقبة الجودة و مناطق الإنتاج. كما يجب الفصل بينها وبين المناطق التي تتم فيها الاختبارات البيولوجية، أو الميكروبيولوجية أو الاختبارات بالنظائر المشعة.
34. يجب أن يتم تصميم مختبرات مراقبة الجودة بشكل يتناسب مع العمليات التي ستنفذ فيها. ويجب توفير المساحة الكافية لتجنب الخلط والتلوث الانتقالي. كما يجب أن تتوفر مساحة كافية لتخزين العينات، والمواد القياسية المرجعية (وإذا لزم الأمر، أن تكون مزودة بوسائل التبريد)، والمذيبات والكواشف والسجلات.
35. يجب أن يأخذ تصميم المختبرات في الاعتبار مدى ملاءمة مواد البناء ووسائل التهوية ومنع الأدخنة. كما يجب أن تكون هناك مصادر منفصلة لتزويد المختبرات ومناطق الإنتاج بالهواء. كما أن من الضروري وجود وحدات منفصلة لمعالجة الهواء وغير ذلك من الإحتياجات اللازمة للمختبرات البيولوجية، والميكروبيولوجية والنظائر المشعة.
36. قد تكون هناك حاجة إلى وجود غرفة منفصلة للأجهزة وذلك لحمايتها من التداخل الكهربائي، والاهتزاز، والتعرض المفرط للرطوبة وغيرها من العوامل الخارجية، أو عندما يكون هناك حاجة لعزل الأجهزة

الممارسات الجيدة في الإنتاج

1. يجب أن تتبع عمليات الإنتاج إجراءات محددة بوضوح وفقاً لتراخيص التصنيع والتسويق، وذلك بهدف الحصول على منتجات تتمتع بالجودة المطلوبة.
2. يجب أن تتم جميع العمليات على المواد والمنتجات، مثل الاستلام والتنظيف، والحجر، وأخذ العينات، والتخزين، والتوسيم، والصرف، والتعبئة والتغليف والتوزيع، وفقاً لإجراءات أو تعليمات مكتوبة، وإذا لزم الأمر، يتم تسجيلها.
3. يجب تجنب أي انحراف عن التعليمات أو الإجراءات قدر الإمكان. وفي حالة الانحراف، يجب أن يتم ذلك وفقاً لإجراءات معتمدة. إن اعتماد الانحراف يجب أن يكون من خلال الموافقة الخطية عليه من قبل الشخص المكلف بذلك أو تعليمات، مع مشاركة إدارة مراقبة الجودة، كلما كان ذلك مناسباً.
4. يجب مراجعة كمية المنتج التي تم الحصول عليها وإجراء عملية تسوية الكميات، لضرورة ضمان عدم وجود أي تعارض مع الحدود المقبولة.
5. لا يجب القيام بعمليات على منتجات مختلفة في وقت واحد أو على التوالي في غرفة أو منطقة واحدة، إلا إذا لم يكن هناك أي خطر من احتمالات الخلط أو حدوث التلوث الانتقالي.
6. يجب في جميع الأوقات وأثناء عمليات التجهيز، وضع توسيمات (بطاقات تعريف) على جميع المواد، وحاويات المواد الكتلية bulk، والمعدات الرئيسية، وكذلك على الغرف وخطوط التعبئة والتغليف المستخدمة كلما كان ذلك مناسباً، وإلا يجب تعريفها عن طريق وضع إشارة إلى المنتج أو المواد التي يجري تجهيزها، أو تركيزها ورقم الطبخة. ويجب أن تذكر هذه الإشارة ومرحلة الإنتاج. وقد يكون أيضاً من المفيد في بعض الحالات، تسجيل اسم المنتج الذي سبق تجهيزه.
7. يجب أن يكون الدخول إلى مناطق الإنتاج مقتصرًا فقط على العاملين المصرح لهم.
8. لا يجب إنتاج أي منتجات غير طبية في مناطق أو بمعدات مخصصة لإنتاج المنتجات الدوائية.
9. عادة ما تتم الرقابة خلال العمليات داخل منطقة الإنتاج. لا يجب أن يكون لأداء الرقابة خلال العمليات أي تأثير سلبي على جودة المنتج أو أي منتج آخر (مثل التلوث الانتقالي أو الخلط).

منع التلوث الجرثومي والانتقالي أثناء الإنتاج

10. عند استخدام المواد والمنتجات الجافة في الإنتاج، يجب اتخاذ احتياطات خاصة لمنع تولد وانتشار الغبار. يجب توفير نظام للتحكم المناسب في الهواء (مثل إمداد واستخلاص الهواء بالجودة المناسبة).

11. يجب تجنب تلوث أي مادة أولية أو أي منتج بواسطة أي مادة أو منتج آخر. وينشأ خطر التلوث الانتقالي غير المقصود من عدم التحكم في انطلاق الغبار والغازات، والجسيمات، والأبخرة، والرذاذ أو الكائنات من المواد والمنتجات في عمليات التجهيز، ومن الرواسب على المعدات، ومن دخول الحشرات، ومن ملابس وجلود العاملين إلخ. وتختلف أهمية هذا الخطر حسب نوع مصدر التلوث والمنتج الملوث. ومن بين أكثر الملوثات خطورة، المواد عالية التحسيس، sensitizing والمستحضرات البيولوجية مثل الكائنات الحية، وبعض الهرمونات، والمواد السامة للخلايا، وغيرها من المواد شديدة الفعالية. المنتجات التي يكون التلوث فيها أكثر أهمية هي التي تعطى عن طريق الحقن أو توضع على الجروح المفتوحة وتلك التي تعطى في شكل جرعات كبيرة و/أو على فترات زمنية طويلة.

12. يجب تجنب التلوث الانتقالي عن طريق اتخاذ التدابير الفنية أو التنظيمية اللازمة، وعلى سبيل المثال:

أ) القيام بعمليات الإنتاج في المناطق المخصصة والمكتفية ذاتياً. التي قد تكون لازمة لمنتجات مثل

البنسيلين، اللقاحات الحية، والمستحضرات الجرثومية الحية وبعض المستحضرات البيولوجية الأخرى؛

ب) إجراء دورة للإنتاج (مع فاصل زمني)، ثم يليها التنظيف المناسب وفقاً لإجراءات التنظيف المصدق عليها؛

ج) توفير المحابس الهوائية المصممة بطريقة ملائمة، ودرجات الضغط المتفاوتة، ونظم إمداد واستخلاص الهواء؛

د) التقليل من مخاطر التلوث التي يسببها إعادة توزيع أو إعادة إدخال الهواء غير المعالج أو المعالج بشكل غير كاف؛

ه) ارتداء الملابس الواقية عند التعامل مع المنتجات أو المواد؛

و) استخدام الإجراءات المعروفة فعاليتها للتنظيف وإزالة التلوث؛

ز) استخدام "النظم المغلقة" في الإنتاج؛

ح) إجراء إختبارات الكشف عن البقايا؛

ط) استخدام توسيمات (بطاقات تعريف) للدلالة على حالة النظافة على المعدات؛

13. يجب التأكد من فعالية تدابير منع التلوث الانتقالي بصورة دورية وفقاً لإجراءات التشغيل المعيارية.

14. يجب إخضاع مناطق الإنتاج التي يتم فيها تجهيز المنتجات سريعة التأثير للرصد البيئي بشكل دوري (مثل الترصد الميكروبيولوجي ومراقبة وجود الجسيمات كلما كان ذلك مناسباً).

الممارسات الجيدة في مراقبة الجودة

1. مراقبة الجودة هي الجزء من ممارسات التصنيع الجيد المعنى بأخذ العينات، ووضع المواصفات وإجراء الاختبارات، وتشارك مع أنشطة التنظيم، والتوثيق وإجراءات الإفراج التي تؤكد أن الاختبارات الضرورية ذات الصلة قد نفذت بالفعل وأن المواد لن يفرج عنها للاستخدام، وأن المنتجات لن يفرج عنها للبيع أو للتوريد، إلى أن يتم الحكم على جودتها بأنها مطابقة للمستوى المطلوب. ولا تقتصر مراقبة الجودة على أنشطة المختبرات ولكن يجب أيضاً أن تشارك في جميع القرارات المتعلقة بجودة المنتج.

2. يعد استقلال مراقبة الجودة عن الإنتاج أمراً أساسياً.

3. يجب أن يكون لدى كل مصنع (صاحب تصريح التصنيع) وظيفة لمراقبة الجودة. وكذلك يجب أن تكون وظيفة مراقبة الجودة مستقلة عن غيرها من الإدارات وتحت إشراف شخص لديه الخبرة والمؤهلات المناسبة، ويكون تحت تصرفه مختبر واحد أو عدة مختبرات للمراقبة. ويجب أن تتوفر الموارد الكافية لضمان أن جميع ترتيبات مراقبة الجودة تنفذ بشكل فعال وموثوق فيه.

4. المتطلبات الأساسية لمراقبة الجودة هي كما يلي:

أ) يجب أن تتاح المرافق الكافية، والعاملين المدربين والإجراءات المعتمدة لأخذ العينات والتفتيش، واختبار المواد الأولية، ومواد التعبئة والتغليف، والمنتجات الوسيطة، والكتلية bulk ، وتامة الصنع، - وكلما كان مناسباً - لرصد الأحوال البيئية المناسبة لأغراض ممارسات التصنيع الجيد؛

- ب) يجب أخذ عينات من المواد الأولية، ومواد التعبئة والتغليف، ومن المنتجات الوسيطة، والكتلية bulk وتامة الصنع بأساليب وعاملين تمت الموافقة عليهم من قبل إدارة مراقبة الجودة؛
- ج) يجب القيام بعمليات التأهيل وتوثيق المصدوقية؛
- د) يجب عمل السجلات (يدوياً و/أو عن طريق أجهزة التسجيل) التي تدل على أن جميع العينات المطلوبة، وإجراءات التفتيش والاختبارات قد نفذت بالفعل، وأن أي انحرافات قد تم تسجيلها والتحقق منها بالكامل ؛
- ه) يجب أن تحتوي المنتجات النهائية على مكونات تتطابق مع تركيبة المنتج الموصوفة في تصريح التسويق كما ونوعاً؛ ولا بد أن تتمتع كل المكونات بدرجة النقاء المطلوبة، وأن تتواجد في حاوياتها المناسبة وموسومة labeled بشكل صحيح؛
- و) يجب عمل السجلات التي تحتوي على نتائج فحص واختبار المواد الوسيطة، والمنتجات الوسيطة والكتلية bulk وتامة الصنع للتحقق من استيفائها للمواصفات؛ يجب كذلك أن تتضمن مراجعة وتقييم وثائق المنتج ذات الصلة وكذلك تقييم أي انحرافات عن الإجراءات المحددة؛
- ز) لا يسمح بطرح أي تشغيل للبيع أو للتوريد قبل التصديق عليها من قبل الشخص أو الأشخاص المكلفين بذلك وفقاً للشروط الواردة في تراخيص التسويق. ووفقاً للقانون في بعض البلدان يكون السماح بالإفراج عن الطبخة هو مهمة الشخص المكلف من قسم الإنتاج بالاشتراك مع الشخص المكلف من قسم مراقبة الجودة؛
- ح) يجب الاحتفاظ بالعدد الكافي من عينات المواد الأولية والمنتجات التامة الصنع وذلك للسماح بفحص المنتج في المستقبل إذا لزم الأمر؛ كما يجب الإبقاء على المنتج في عبوته النهائية إلا إذا كانت العبوة كبيرة بشكل غير عادي.
5. مراقبة الجودة ككل لديها أيضاً واجبات أخرى، مثل إنشاء وتوثيق المصدوقية وتنفيذ كل إجراءات مراقبة الجودة، من أجل تقييم، والمحافظة على، وتخزين المعايير المرجعية الخاصة بالمواد، والتأكد من التوسيم الصحيح لحاويات المواد والمنتجات، والتأكد من مراقبة ثبات المكونات الدوائية الفعالة، والمنتجات، والمشاركة في التحقيق في الشكاوى المتعلقة بجودة المنتج، والمشاركة في الرصد البيئي. يجب أن تتم كل هذه العمليات وفقاً لإجراءات مكتوبة، وتسجيلها وإذا لزم الأمر.
6. يجب أن يشمل تقييم المنتجات النهائية جميع العوامل ذات الصلة، بما فيها ظروف الإنتاج، ونتائج الاختبارات خلال العمليات، ووثائق التصنيع (بما في ذلك التعبئة والتغليف)، ومطابقة مواصفات المنتج النهائي للمواصفات، وإجراء الفحص على العبوة النهائية.

7. يجب أن يكون لدى عاملي مراقبة الجودة السلطة لدخول مناطق الإنتاج لأخذ العينات والتحقيق كلما كان ذلك مناسباً

انتهى الفصل الخامس

الفصل السادس

ممارسات التصنيع الجيد
للمستحضرات العقيمة

**THE GOOD
MANUFACTURING PROCESS
FOR STERILE PRODUCTS**

إعداد الصيدلانية: تاج رزوق

1. مقدمة:

لا بد أن يتم إنتاج المستحضرات المعقمة في مناطق نظيفة، ولا يكون دخول العاملين أو المعدات والمواد إليها إلا عن طريق أقفال هوائية. المناطق النظيفة لا بد أن تصان في مستوى ملائم من النظافة وإمدادات الهواء الذي يجب إمراره من خلال مرشحات على الدرجة المطلوبة من الكفاءة.

يجب أن يجري تحضير المنتج، والحشو والتعقيم في مناطق منفصلة داخل المنطقة النظيفة. تصنف تلك المناطق إلى أربعة درجات مذكورة لاحقاً "عمليات التصنيع تنقسم هنا إلى فئتين: الأولى: تلك التي تجري فيها عمليات التعقيم النهائي للمنتج. الثانية: تلك التي يجري التعقيم فيها في بعض أو كل المراحل.

2. مراقبة الجودة

1.2. العينات المأخوذة لاختبار التعقيم يجب أن تكون ممثلة لكل الطبخة ولكن يجب بصفة خاصة أن تحتوي على عينات أخذت من أجزاء من الطبخة تعتبر هي الأكثر تعرضاً لخطر التلوث. على سبيل المثال:

(أ) للمنتجات التي عُبئت معقمة، العينات لا بد أن تشمل الحاويات التي عُبئت عند بداية ونهاية الطبخة وبعد أي توقف كبير عن العمل.

(ب) للمنتجات التي عَقمت حرارياً في حاوياتها النهائية يجب أن يؤخذ في الاعتبار سحب عينات من الجزء المحتمل أن يكون الأكثر برودة.

2.2. يتأكد تعقيم المنتج المكتمل بتوثيق مصدوقية دورة التعقيم في حالة المنتجات التي عَقمت نهائياً، ومصدوقية عمليات ملء الوسائط للمنتجات التي عولجت بطريقة عقيمة. يجب فحص سجلات معالجة الطبخة وفي حالة المعالجة المعقمة يجب أن تفحص سجلات الجودة البيئية متزامنة مع نتائج اختبارات التعقيم. إجراءات اختبار التعقيم يجب أن توثق مصدوقيتها بالنسبة لمنتج بعينه. لا بد أن تستخدم طرق دساتير الأدوية في توثيق وأداء اختبار التعقيم.

3.2. للمنتجات القابلة للحقن، وماء الحقن والمنتجات الوسيطة والمكتملة يجب مراقبة الذيفان الداخلي باستخدام طريقة مؤكدة من دستور الأدوية قد وثقت مصدوقيتها لكل نوع من المنتج. لسوائل التسريب infusion ذات الأحجام الكبيرة يجب أن تتم مثل هذه المراقبة بالإضافة إلى

أي اختبارات مطلوبة للمنتج المكتمل. حين تفشل العينة في الاختبار فلا بد من التحقيق في مثل هذا الفشل ويتخذ إجراء علاجي عند الحاجة.

3. الشروط الصحية

- 1.3. الشروط الصحية في المناطق النظيفة مهمة بصفة خاصة، ويجب أن يتم تنظيف تلك المناطق بشكل متكرر وشامل وفقا لبرنامج مصدق عليه ومكتوب، و يجب مباشرة الرقابة بانتظام لاكتشاف ظهور السلالات المقاومة من الميكروبات. ونظرا إلى التأثير المحدود للأشعة فوق البنفسجية فإنها لا يجب أن تستخدم كبديل للتطهير الكيميائي
 - 2.3. يجب مراقبة المطهرات والمنظفات للتلوث الميكروبيولوجي، ويجب حفظ المحاليل المخففة منها في حاويات سابقة النظافة ولا بد أن تخزن لمدة محددة لو لم تعقم. المطهرات والمنظفات المستخدمة في مناطق من الدرجة أ، ب يجب أن تعقم قبل الاستخدام.
 - 3.3. لمكافحة التلوث الميكروبيولوجي يجب مراقبة المساحات النظيفة خلال الدرجات المختلفة من العمليات. وتكون الرقابة متكررة حيث تتم العمليات العقيمة، وإن تتبع فيها طرقا مثل صفائح الترسيب settle plates والهواء الحجمي volumetric air وأخذ العينات السطحية (المساحات و صفائح التماس) ولا يجب أن تتلوث تلك المناطق بسبب الطريقة المتبعة في أخذ العينات. ويجب أخذ نتائج المراقبة في الاعتبار عند مراجعة توثيق الطبخة من أجل الإفراج عن المنتج النهائي. يجب مراقبة كل من الأسطح والعاملين بعد العمليات الحرجة.
 - 4.3. يجب وضع مستويات (حدود) لاكتشاف التلوث الميكروبيولوجي وذلك لأغراض التنبيه واتخاذ الإجراءات، ولمراقبة اتجاهات جودة الهواء في المرفق.
- يبين الجدول رقم 1 حدود وحدات تكوين المستعمرة CFU في المراقبة الميكروبيولوجية للمناطق النظيفة

4. تصنيع المستحضرات المعقمة

- 1.4. تصنف المناطق النظيفة المعدة لتصنيع المنتجات المعقمة، حسب الصفات المطلوبة للبيئة. كل عملية تصنيع تتطلب نظافة بيئية في مستوى ملائم في الحالة التشغيلية للإقلال من مخاطر الجسيمات أو التلوث الميكروبيولوجي للمنتج أو المواد المتداولة.
- لتحقيق شروط (أثناء التشغيل) فلا بد لهذه المساحات أن تكون مصممة بحيث تصل إلى مستويات معينة من نظافة الهواء في حالة (الراحة) لوضع الإشغال. هذه الأخيرة هي الحالة التي تكون فيها التجهيزات كاملة ومعدات الإنتاج قد تم تركيبها ويمكن تشغيلها، ولكن ليس هناك عمال تشغيل.

حالة (أثناء العملية) هي حالة التجهيزات التي تعمل فيها وفقاً لأسلوب معروف وبعدد محدد من العمال.

يصنف تصنيع المستحضرات الدوائية المعقمة هنا إلى أربع درجات هي كما يلي:

• **الدرجة أ:** المنطقة المحلية للعمليات ذات الخطورة العالية - على سبيل المثال أعمال الحشو والوصلات العقيمة. وتتحقق هذه الشروط عادة عن طريق عمل محطات صفائحية laminar مرور الهواء. انظمة مرور الهواء الصفائحي تعطي سرعة هواء متجانسة حوالى 0.45م/ثا $\pm 20\%$ في وضع العمل.

• **الدرجة ب:** في التحضيرات المعقمة والحشو، وهي الخلفية البيئية للمنطقة (أ).

• **الدرجتين ج، د:** المساحات النظيفة لعمل مراحل أقل حرجاً في تصنيع المنتجات العقيمة. يعطي الجدول رقم 2 تصنيفاً للجسيمات التي تنتقل عن طريق الهواء في المراحل الأربعة. وللحصول على هواء بالمواصفات المطلوبة يجب اتباع الطرق المحددة من قبل السلطات الوطنية.

الجدول 1. حدود التلوث الميكروبيولوجي^(أ)

الدرجة ^(ب)	عينة الهواء (وحدات تكوين مستعمرة/3م)	صفائح الترسيب (قطر 90 مم) (وحدات تكوين مستعمرة/4 ساعات) ^(ج)	صفائح التماس (قطر 55 مم) (وحدات تكوين مستعمرة/الصفحة)	خاتم القفاز (5 أصابع) وحدات تكوين مستعمرة/القفاز
أ	1 >	1 >	1 >	1 >
ب	10	5	5	5
ج	100	50	25	-
د	200	100	50	-

الجدول 2. تصنيف الجسيمات المتحركة عبر الهواء لتصنيع المستحضرات الصيدلانية المعقمة

وقت العمل		وقت الراحة		الدرجة
أقصى عدد مسموح به من الجسيمات/م ³		أقصى عدد مسموح به من الجسيمات/م ³		
5 < ميكرومتر	0.5 - 5 ميكرومتر	5 < ميكرومتر	0.5 - 5 ميكرومتر	
0	3500	0	3500	أ
2 000	350 000	0	3500	ب
20 000	3 500 000	2 000	350 000	ج
غير محدد	غير محدد	20 000	3 500 000	د

التعقيم النهائي للمنتجات

2.4. المكونات ومعظم المنتجات يجب أن تعد على الأقل في بيئة من الدرجة (د) لكي تعطي مستوى منخفضاً من عدد الجسيمات والميكروبات مناسباً للترشيح والتعقيم وحيث يكون المنتج في حالة غير عادية من خطر التلوث الميكروبي (على سبيل المثال لأنه يدعم نشاط النمو الميكروبي، أو يجب الاحتفاظ به فترة طويلة قبل التعقيم، أو بالضرورة لا يجري معالجته بشكل رئيسي في أوعية مغلقة). يجب أن يكون التحضير بصفة عامة في بيئة من الدرجة (ج).
3.4. تعبئة المنتجات للتعقيم النهائي يجب أن يحدث بصفة عامة في بيئة من الدرجة (ج) على الأقل.

4.4. حين يكون المنتج في خطر غير عادي من التلوث البيئي (على سبيل المثال عملية التعبئة بطيئة أو الحاويات ذات رقبة واسعة أو يجب كشف المنتجات لمدة ثواني قليلة قبل الإغلاق النهائي) يجب أن يتم التعبئة في منطقة من الدرجة (أ) مع خلفية من الدرجة (ج) على الأقل.
5.4. تحضير وملء المراهم والكريمات والمعلقات والمستحلبات يجب أن تتم بصفة عامة في بيئة من الدرجة (ج) قبل التعقيم النهائي.

التحضير الطاهر aseptic

6.4. يجب أن يكون تناول المكونات بعد الغسيل في بيئة من الدرجة (ج) على الأقل. يجب أن يكون تناول المواد والمكونات الأولية المعقمة - مالم تعرض للتعقيم أو الترشيح من خلال فلتر حاجز للكائنات الدقيقة مؤخراً في العملية - في الدرجة البيئية (أ) مع خلفية من الدرجة (ب).

- 7.4. تحضير المحاليل التي يجب أن تعقم بالترشيح خلال العملية يجب أن يتم في درجة بيئة (ج)، لو لم تعقم تلك المحاليل بالترشيح، ويجب أن يجري تجهيز المواد والمنتجات في بيئة من الدرجة (أ) وعلى خلفية من الدرجة (ب).
- 8.4. تناول وتعبئة المواد المحضرة بالتطهير، وأيضاً تناول المعدات المعقمة المكشوفة يجب أن يتم في درجة بيئية (أ) مع خلفية من الدرجة (ب).
- 4.9. نقل الحاويات المغلقة جزئياً كما هو مستخدم في التجفيد (التجفيف بالتبريد - freeze-drying) قبل أن يكتمل السداد يجب أن يجري في بيئة من الدرجة (أ) وخلفية من الدرجة (ب) أو نقل في صواني نقل محكمة الإغلاق تكون في الدرجة البيئية (ب).
- 10.4. تحضير وملء المراهم المعقمة، والكريمات والمعلقات والمستحلبات يجب أن يتم في درجة بيئية (أ) وخلفية من الدرجة (ب) حين يكون المنتج مكشوفاً و بعد ذلك يجري ترشيحه.

المعالجة (التجهيز processing)

- 11.4. يجب أن تؤخذ الاحتياطات لتقليل التلوث في كل مراحل المعالجة قبل التعقيم.
- 12.4. المستحضرات التي تحتوي على كائنات دقيقة حية لا يجب أن تصنع أو تعبأ بها الحاويات في مناطق تستخدم في معالجة منتجات صيدلانية أخرى بينما الأمصال المكونة من كائنات ميتة أو مستخلصات بكتيرية من الممكن أن توزع في الحاويات بعد توثيق التعطيل inactivation وتوثيق إجراءات التنظيف في نفس المباني مثل المنتجات الدوائية المعقمة الأخرى.
- 13.4. توثيق مصدوقية المعالجة الطاهرة aseptic treatment يجب أن يشتمل على محاكاة المعالجة باستخدام وسط غذائي. ويجب أن يكون شكل الوسط الغذائي المستخدم بصفة عامة مكافئاً لجرعة المنتج. يجب أن تشبه عملية الاختبار بالمحاكاة عن قرب - على قدر المستطاع - عملية التصنيع الطاهرة وتشمل كل خطوات عملية التصنيع الحرجة. ويجب أن يعطى الاعتبار إلى محاكاة أسوأ حالة متوقعة.
- 14.4. يجب أن تعطى العناية الكافية للتأكد من أن أى توثيق للمصدوقية لا يعوق العملية.
- 15.4. يجب مراقبة مصادر المياه، ومعدات معالجة المياه والماء المعالج بانتظام لمراقبة الكيماويات.
- 16.4. الأنشطة في المناطق النظيفة يجب أن تحفظ في أدنى مستوياتها خصوصاً أثناء القيام بالعملات الطاهرة كما يجب ضبط وانتظام حركة العاملين لكي يمكن تجنب فرط تطاير الجسيمات والكائنات الدقيقة نتيجة النشاط الزائد أو العنيف. درجة الحرارة والرطوبة المحيطة لا يجب أن تكون عالية أو غير مريحة للعاملين بسبب طبيعة الثياب التي يرتدونها.

- 17.4. يجب الإقلال من وجود الحاويات والمواد القابلة لتوليد الألياف فى المناطق النظيفة وأن يتم تجنبها تماماً أثناء القيام بعمليات طاهرة.
- 18.4. لا بد من أن يجري تناول المكونات، وحوايات المنتج الكتلي والمعدات بعد عملية التنظيف النهائي بطريقة لا تسمح بإعادة تلوثها. ويجب أن يتم بشكل مناسب تحديد مرحلة معالجة المكونات وحوايات المنتج الكتلي والمعدات.
- 19.4. الفترات بين الغسيل والتجفيف والتعقيم للمكونات وحوايات المنتج الكتلي والمعدات وأيضاً بين التعقيم والاستخدام يجب أن تكون قصيرة - على قدر الإمكان - وأن تخضع لحدود زمنية محددة ملائمة لظروف التخزين الموثقة مصدوقيتها.
- 20.4. الوقت بين البدء فى تحضير المحلول وبين تعقيمه أو ترشيحه من خلال مرشح حابس للبكتريا يجب أن يكون قصيراً على قدر الإمكان، ويجب ضبط الحد الأقصى المسموح به من الوقت بالنسبة لكل منتج بحيث يؤخذ فى الاعتبار تركيبته والطريقة الموصوفة لتخزينه.
- 21.4. أى غاز يستخدم فى تفريغ محلول أو تغطية منتج يجب أن يمر من خلال مرشح للتعقيم.
- 22.4. يجب مراقبة الحمل البيولوجي للمنتجات قبل التعقيم. لا بد أن يوجد حد للعمل على تلوث المنتجات قبل التعقيم مباشرة يكون مرتبطاً بكفاءة الطريقة المستخدمة وخطورة مولدات الحمى. كل المحاليل، وعلى وجه الخصوص التي تعطى بالحقن وذات الحجم الكبير، يجب أن تمر من خلال مرشح حابس للكائنات الدقيقة - ولو كان ممكناً - يكون ذلك قبل عملية التعبئة مباشرة .
- 23.4. المكونات وحوايات المنتج الكتلي والمعدات أو أي مواد مطلوب تواجدتها فى المنطقة النظيفة حيث تجري العمليات الطاهرة، يجب أن تعقم جميعها - وحيثما يكون ممكناً - تمرر إلى المنطقة من خلال معقمات ذات طرفين مثبتة فى الحائط. ربما يكون مقبولاً فى بعض الظروف إجراءات أخرى تمنع إدخال التلوث (التغليف الثلاثي).

5. التعقيم

- 1.5. يكون من الأفضل بالنسبة للمنتجات المراد تعقيمها أن يتم تعقيمها النهائي بالحرارة فى حاويتها النهائية. أما إذا كان من غير المحتمل تنفيذ التعقيم النهائي بالحرارة نتيجة لعدم ثبات المستحضرات فيجب أن يؤخذ قرار باستخدام طريقة بديله للتعقيم النهائي بعد الترشيح و/أو المعالجة الطاهرة.
- 2.5. يمكن الحصول على التعقيم باستخدام الرطوبة والحرارة الجافة بالتشعع بالإشعاع المؤين (ولكن ليس بالأشعة فوق البنفسجية لو لم توثق مصدوقية المعالجة بالكامل)، أو بأكسيد الاثيلين

(أو أي عامل تعقيم غازي مناسب) أو بالترشيح الذي تعقبه التعبئة الطاهرة للحاويات النهائية المعقمة. كل طريقة لها مزاياها وعيوبها على أن التعقيم بالحرارة هو الاختيار الأمثل – كلما كان ذلك ممكناً.

3.5. يجب أن يكون التلوث الميكروبيولوجي للمواد الأولية في الحد الأدنى ويجب مراقبة الحمل البيولوجي للمواد قبل التعقيم ويجب أن تشمل المواصفات على متطلبات الجودة الميكروبيولوجية حيث يظهر الاحتياج لها أثناء المراقبة.

4.5. يجب توثيق مصدوقية كل معالجات التعقيم حين لا تكون عملية التعقيم المختارة متفقه مع دستور الأدوية أو أي معايير دولية أو حينما تستخدم لتحضير محلول ليس مائياً أو زيتياً بسيطاً.

5.5. قبل اختيار أي عملية تعقيم، يجب إظهار مناسبتها للمنتج وكفاءتها في الحصول على شروط التعقيم المرغوبة في كل أجزاء نوع الحمل الذي يتم معالجته، ويكون إظهار ذلك عن طريق معايير فيزيائية ومؤشرات بيولوجية- حينما يكون ملائماً. لا بد من التحقق من توثيق مصدوقية المعالجة على فترات طبقاً لجدول زمنية - على الأقل مرة واحدة سنوياً أو حينما تحدث تعديلات كبيرة للمعدات. يجب أن تحفظ النتائج في سجلات.

6.5. لكي يكون التعقيم فعالاً. لا بد أن تتعرض كل المادة للمعالجة المطلوبة و يجب أن تصمم هذه العملية بحيث تضمن تحقيق هذا.

7.5. لا بد من اعتبار المؤشرات الحيوية كطريقة إضافية لمراقبة عملية التعقيم فقط. يجب أن تحفظ المؤشرات الحيوية وأن تستخدم حسب تعليمات المصنع. وأن يكون فحص جودتها بالرقابة الإيجابية. ولا بد من اتخاذ احتياطات صارمة عند استخدامها لتجنب انتقال أي تلوث ميكروبيولوجي منها.

8.5. لا بد من وجود وسائل واضحة للتفريق بين المنتجات التي لم يتم تعقيمها وتلك التي عقت.

9.5. وثائق التعقيم يجب أن تكون متاحة لكل دورة تعقيم، ولا بد أن يتم التصديق عليها كجزء من عملية الإفراج عن الطبخة.

6. التعقيم النهائي

1.6. التعقيم بالحرارة

يجب أن تسجل كل دورة تعقيم حراري بواسطة معدات ملائمة من حيث الضبط والدقة مثل : مخطط للوقت/ الحرارة ذو مدى متنوع مناسب. يجب أن تسجل درجة الحرارة بواسطة مسبار probe في أبرد جزء في الحمولة أو الغرفة المحملة ويكون قد تم تحديد هذه النقطة أثناء التوثيق .

يفضل أن تفحص درجة الحرارة في مقابل الحرارة التي يسجلها مسبار مستقل موضوع في نفس المكان. يجب أن يكون مخطط تسجيل الحرارة جزءاً من سجل الطبخة. من الممكن استعمال المؤشرات الكيميائية أو البيولوجية ولكنها لا يجب أن تحل محل الضوابط المادية. يجب السماح بوقت كافٍ حتى تصل الحمولة بأكملها إلى درجة الحرارة المطلوبة قبل البدء في قياس وقت التعقيم. لا بد أن يحدد وقت التعقيم لكل نوع من الحمولة تتم معالجته. بعد الوصول إلى مرحلة درجة الحرارة العالية في دورة التعقيم بالحرارة، يجب اتخاذ الاحتياطات ضد تلوث الحمولة المعقمة أثناء التبريد. ولا بد أن يعقم أي سائل أو غاز للتبريد يلامس المنتج.

2.6. التعقيم بالحرارة الرطبة

التعقيم بالحرارة الرطبة (التسخين في الموصدة) autoclave لا يناسب إلا المواد القابلة للبلل بالماء والتركيبات المائية. يجب استعمال كل من درجة الحرارة والضغط لمراقبة العملية. يجب في الأحوال العادية أن يكون مسجل درجة الحرارة مستقلاً عن المراقب ويجب أن يكون هناك مؤشر مستقل لدرجة الحرارة، و يجب أن تفحص دورياً قراءة درجة الحرارة بواسطة المؤشر مقابل درجات الحرارة المسجلة بواسطة المخطط خلال فترة التعقيم. المواد التي ستعقم غير المنتجات الأخرى المحفوظة في الحاويات المحكمة الغلق لا بد أن تغلف في مادة تسمح بإزالة الهواء واختراق البخار ولكنها تمنع إعادته التلوث بعد التعقيم. كل أجزاء الحمولة لا بد أن تكون متصلة بالماء أو البخار المشبع عند درجة الحرارة المطلوبه وللمدة المطلوبة. يجب العناية بضرورة التأكد من أن البخار المستخدم في التعقيم ذو جودة مناسبة ولا يحتوى على إضافات من مستوى قد يسبب تلوث المنتج أو المعدات.

3.6. التعقيم بالحرارة الجافة

التعقيم بالحرارة الجافة قد يكون مناسباً للسوائل غير المائية أو منتجات المساحيق الجافة. يجب أن تشمل العملية المستخدمة على دوران الهواء في أرجاء الغرفة واستمرار الضغط الإيجابي لكي يمنع دخول الهواء غير المعقم. لو تم الإمداد بالهواء فلا بد لهذا الهواء أن يعبر من خلال مرشح حابس للأحياء الدقيقة (مرشح HEPA (high efficiency particulate air))

حيث أن من أهداف التعقيم بالحرارة الجافة أيضاً إزالة مولدات الحمى pyrogens ، وسوف تكون اختبارات التحدي باستخدام الذيفان الداخلي مطلوبة كجزء من توثيق المصدوقية.

4.6. التعقيم بالإشعاع

يستخدم التعقيم بالإشعاع بصفة رئيسية لتعقيم المواد والمنتجات الحساسة للحرارة. الكثير من المنتجات الدوائية وبعض مواد التغليف حساسة للإشعاع ولذا فإن هذه الطريقة مسموح بها فقط حينما لا يوجد تأثيرات مؤذية على المنتج مؤكدة تجريبياً. الأشعة فوق البنفسجية طريقة غير مقبولة للتعقيم النهائي.

يجب قياس جرعة الإشعاع أثناء إجراء التعقيم. مقاييس الجرعات الإشعاعية لا بد أن تغرس في الحمولة بأعداد كافية وقريبة من بعضها بشكل يكفي لأن تضمن في مجموعها أنه يوجد دوماً مقياس جرعة إشعاعي في الغرفة. حيث تستخدم مقاييس الجرعات الإشعاعية البلاستيكية فيجب أن يكون استخدامها ضمن حدود وقت معايرتها، يجب قراءة قوة امتصاص مقاييس الجرعات الإشعاعية بعد التعرض للإشعاع بوقت قصير. من الممكن أن تستخدم المؤشرات البيولوجية فقط كأدوات مراقبة إضافية. من الممكن أن تستخدم الأقراص الملونة الحساسة للإشعاع للتفريق بين العبوات التي تعرضت للإشعاع وتلك التي لم تتعرض له وهي ليست مؤشرات للتعقيم الناجح. يجب أن تكون المعلومات التي تم الحصول عليها جزءاً من سجل الطبخة. كل عبوة يجب أن تحمل مؤشراً حساساً للإشعاع يمكنه أن يبين إذا ما كانت قد تعرضت للمعالجة الإشعاعية. يجب أن تعطى الجرعة الإشعاعية الإجمالية خلال فترة زمنية محددة مسبقاً.

5.6. التعقيم بالغازات والمستدخانات fumigants

يجب ألا تستخدم هذه الطريقة للتعقيم إلا للمنتجات التي لا يوجد بديل مناسب لتعقيمها. ربما تستخدم غازات ومستدخانات مختلفه في التعقيم (مثل: أكسيد الإثيلين، وبخار بيروكسيد الهيدروجين). وأكسيد الإثيلين يجب ألا يستخدم إلا حينما لا تكون هناك طريقة عملية أخرى. أثناء عملية توثيق المصدوقية يجب أن يظهر أن الغاز ليس له تأثير ضار على المنتج وأن الشروط والوقت المسموح بهما لإزالة الغاز كافيان لاختزال أي غاز متبقي وكذلك نواتج التفاعل لحدود مقبولة بالنسبة لنوع المنتج أو المادة المعنية. هذه الحدود لا بد من تضمينها في المواصفات. التماس المباشر بين الغاز والأحياء الدقيقة أمر أساسي؛ لذا يجب اتخاذ الاحتياطات لتجنب وجود كائنات كالتالي يحتمل أن تحتويها مواد كالبثورات أو البروتين المجفف. يمكن أن تؤثر طبيعة وكمية مواد التغليف تأثيراً واضحاً في العملية.

قبل التعرض للغاز يجب أن تصل المواد إلى التوازن مع الرطوبة والحرارة المطلوبه للعملية. يجب وزن هذا المطلب في مقابل الحاجة إلى تقليل وقت الانتظار قبل التعقيم. يجب أن تراقب كل دورة تعقيم من خلال مؤشرات بيولوجية مناسبة وباستخدام العدد الملائم من أجزاء الاختبار الموزعه خلال الحمولة كلها. يجب أن تكون المعلومات التي تم الحصول عليها جزءاً من سجلات الطبخة. المؤشرات البيولوجية لابد أن تخزن وتستهمل حسب تعليمات المصنع وأن يتم فحص أداءها من خلال الرقابة الإيجابية.

لابد من إنشاء سجلات لكل دورة تعقيم، يسجل فيها الوقت الذي تستغرقه الدورة كي تكتمل، وكذلك الضغط، ودرجة الحرارة، والرطوبة داخل الغرفة أثناء العملية وتركيز الغاز. الضغط ودرجة الحرارة يجب أن تسجل على مخطط أثناء الدورة. تلك السجلات يجب أن تكون جزءاً من سجل الطبخة.

بعد التعقيم يجب تخزين الحمولة بأسلوب منضبط تحت ظروف تهوية تسمح بخفض تركيزات الغاز المتبقى ونواتج التفاعل إلى المستوى المطلوب. لابد أن توثق مصدوقية هذه العملية.

7. المعالجة الطاهرة والتعقيم بالترشيح

الهدف مكون من المعالجة الطاهرة aseptic هو أن تحافظ على تعقيم المنتج الذي يتم تجميعه من مكونات كل مكون منها قد تم تعقيمه بوحدة من الطرق السابقة.

ظروف التشغيل يجب أن تكون مانعة للتلوث بالميكروبات.

لكي نبقى على تعقيم المكونات والمنتج أثناء المعالجة الطاهرة يجب أن نعطي الانتباه بعناية ل: أ) (البيئة؛ ب) (العاملين؛ ج) (السطوح الحرجة؛ د) (تعقيم الحاوية/العلق وإجراءات النقل؛ ه) (أطول فترة للاحتفاظ بالمنتج قبل تعبئته في الحاوية النهائية؛ و) (مرشح التعقيم.

لا يمكن تعقيم سوائل ومحاليل معينة في الحاوية النهائية، ومن ثم يمكن ترشيحها من خلال مرشح معقم ذي قطر اسمي مقداره 0.2 مم (أو أقل) في حاوية سبق تعقيمها أو أن تكون لهذا المرشح على الأقل خاصية حبس الميكروبات. يمكن لمثل تلك المرشحات أن تزيل البكتيريا، ولكنها لا تزيل كل الفيروسات والفطور mycoplasmas وينبغي دراسة استكمال عملية الترشيح بدرجة من درجات المعالجة الحرارية.

بسبب المخاطر الإضافية المحتملة لطريقة الترشيح عند مقارنتها بعمليات التعقيم الأخرى، فربما ينصح بمرشح مزدوج الطبقة أو الترشيح للمرة الثانية من خلال تعقيم بمرشح آخر حابس

للميكروبات قبل التعبئة مباشرة. الترشيح النهائي للتعقيم يجب أن يحدث بأقرب نقطة ممكنة لنقطة التعبئة.

يجب أن تبقى خصائص تساقط الألياف من المرشحات عند الحد الأدنى (مفترض أنها صفر)، المرشحات المحتوية على الاسبستوس لا يجب أن تستخدم تحت أي ظروف. يجب فحص سلامة المرشح بطريقة مناسبة مثل نقطة الفقاعة bubble-point ، أو تيار الانتشار diffusive-flow أو اختبار إمساك الضغط pressure-hold بعد الاستخدام مباشرة) من الممكن أن يكون مفيداً ان تختبر المرشح بهذه الطريقة قبل الاستخدام. يجب أن يحدد أثناء توثيق المصدوقية الوقت اللازم لترشيح حجم معين من السائل الكتلتي وفرق الضغط المستخدم عبر المرشح وأي انحرافات ذات قيمة عن تلك القيم لابد أن تلاحظ ويجري بحثها. يجب أن تسجل نتائج هذه الفحوص في سجل الطبخة. يجب الاستيثاق من سلامة مراشح الغاز الحرج ومراشح مخارج الهواء بعد الاستخدام. سلامة المراشح الأخرى يجب أن تؤكد على فترات مناسبة. يجب الأخذ في الاعتبار زيادة مراقبة سلامة المرشح في الاستخدامات ذات الظروف الخشنة مثال: دوران الهواء ذي الحرارة المرتفعه.

لا يجب أن يستخدم نفس المرشح لأكثر من يوم عمل واحد ما لم يكن قد تم توثيق مصدوقية مثل هذا الاستعمال.

يجب ألا يؤثر المرشح على المنتج إما بإزالة مكونات منه أو بإطلاق مواد إليه.

8. العاملون

يجب ألا يتواجد في المناطق النظيفة إلا الحد الأدنى من العاملين المطلوبين وهذا مهم بصفة خاصة أثناء العمليات الطاهرة. المعايينات والمراقبات يجب أن تجري من خارج هذه المناطق على قدر المستطاع.

كل العاملين (بمن فيهم المختصين بالنظافة والصيانة) المكلفين بمثل هذه المناطق يجب أن يتلقوا تدريباً أولياً ومنتظماً في الأنظمة السلوكية وثيقة الصلة بالتصنيع الصحيح للمنتجات المعقمة بما في ذلك حفظ الصحة والعناصر الأساسية في علم الميكروبات، وحينما يتلقى الموظفون الخارجيون (مقاولو البناء والصيانة) مثل هذا التدريب لحاجتهم إليه يجب بذل عناية خاصة بتدريبهم والإشراف عليهم.

الموظفون الذين انخرطوا في معالجة مواد من أنسجة الحيوانات أو في زراعات الكائنات الدقيقة من غير هؤلاء الذين يقومون بعملية التصنيع الحالية لا يجب أن يدخلوا إلى مناطق المنتج المعقم مالم يخضعوا لإجراءات صارمة وواضحة لإزالة التلوث.

المعايير العالمية في حفظ الصحة الشخصية والنظافة من الأساسيات، ويجب أن يعطى العاملون المختصون بتصنيع المستحضرات المعقمة تعليمات بأن يبلغوا عن الحالات التي ربما ينتج عنها تساقط أعداد أو أنواع غير طبيعية من الملوثات؛ مع مراعاة أن الفحوصات الصحية الدورية لمثل هذه الحالات مرغوبة. الإجراء الذي يجب أن يتخذ فيما يتعلق بالعاملين الذين ربما يكونون قد أدخلوا مخاطر ميكروبيولوجية غير ملائمة لابد أن يقرره شخص مؤهل وكفاء.

لا يجب إحضار ملابس الخروج إلى المناطق النظيفة، والعاملين الذين يدخلون حجرات التغيير لابد أن يرتدوا ملابس المصنع القياسية الوقائية. يجب أن يكون الاغتسال وتغيير الملابس طبقاً لتعليمات كتابية مصممة لكي تقلل من تلوث ملابس المنطقة النظيفة أو حمل ملوثات خلال الملابس إلى المناطق النظيفة.

لا يجب ارتداء ساعات اليد والمجوهرات في المناطق النظيفة وكذلك لا يجب استعمال أدوات التجميل التي يمكن أن تتساقط منها جزيئات.

الملابس المرتدأة وجودتها يجب أن تكون ملائمة للعملية ولدرجة منطقة العمل (مكان العمل) ويجب أن ترتدى بطريقة تحمي المنتج من التلوث، والملابس المطلوبة لكل درجة هي كما يلي:

• **الدرجة (د):** يجب تغطية الشعر والشارب والذقن، ويجب ارتداء ملابس الحماية والأحذية وأغطية الأحذية الملائمة. يجب أن تؤخذ الحيلة لتجنب أي تلوث من خارج المنطقة النظيفة.

• **الدرجة (ج):** يجب تغطية الشعر والشارب والذقن. يجب ارتداء بذلة ذات سروال من قطعة واحدة أو قطعتين مجمعة عند المعصمين وذات رقبة عالية، وحذاء مناسب أو غطاء ما فوق الحذاء، يجب افتراضياً ألا يتساقط من الملابس ألياف أو مادة جسيمية.

• **الدرجة (أ/ب):** يجب أن يغطي لباس الرأس (الخوذة) الشعر بكامله كما يجب تغطية الشارب والذقن. يجب ارتداء بذلة ذات سروال من قطعة واحدة أو قطعتين مجمعة عند المعصمين وذات رقبة عالية، يجب أن تدخل أطراف لباس الرأس إلى داخل ياقة البدلة. يجب ارتداء قناع للوجه لكي يمنع تناثر القطيرات، وكذلك ارتداء القفازات المناسبة، على أن تكون معقمة ومصنوعة من المطاط أو البلاستيك على ألا تستعمل البودرة في ارتدائها، وضروري كذلك استعمال حذاء أو خف معقم أو مطهر. أطراف السروال يجب أن تحشر داخل رداء القدم وأن تحشر أكمام الكساء داخل القفازات. ملابس الحماية يجب افتراضياً ألا تتساقط منها الألياف والمواد الجسيمية ويجب أن تحبس الجسيمات المتساقطة من الجسم.

لا يجب أن تحضر ملابس الخروج إلى غرف التغيير المؤدية الى غرف الدرجة (ب) و(ج).

يجب تزويد كل عامل يعمل في منطقة من الدرجة (أ/ب) بملابس حماية نظيفة، ومعقمة أو مطهرة في كل دورة عمل، أو على الأقل مرة في اليوم لو أن نتائج المراقبة تبرر ذلك. يجب أن

يجري تطهير القفازات بانتظام أثناء العمليات. يجب تغيير الأقنعة والقفازات في كل دورة عمل - على الأقل. ربما يكون أمراً أساسياً استخدام الملابس وحيدة الاستعمال. الملابس المستخدمة في المناطق النظيفة يجب أن تغسل وتنظف بطريقة تضمن عدم تجمع ملوثات جسيمية إضافية يمكن أن تتساقط بعد ذلك. من الأفضل وجود مرافق غسيل منفصلة لمثل هذه الملابس. لو أن الألياف أضررت بطريقة غسيل أو تعقيم غير ملائمة، فربما يتواجد احتمال زيادة خطورة تساقط الجزيئات. يجب اتباع إجراءات عملية قياسية في عمليات الغسيل والتعقيم.

9. المباني وملحقاتها

يجب أن تصمم المباني بحيث يكون من الممكن - على قدر الإمكان - تجنب الدخول غير اللازم للعاملين في الإشراف أو المراقبة. يجب تصميم مناطق الدرجة (ب) بحيث يمكن ملاحظة كل العمليات من الخارج. في المناطق النظيفة، يجب أن تكون كل الأسطح المكشوفة ملساء، غير منقذة لكي تقلل من تساقط أو تجمع الجزيئات أو الكائنات الدقيقة وتسمح بالاستعمال المتكرر لعوامل النظافة والمطهرات في الأماكن التي تستعمل فيها. للإقلال من تراكم الغبار ولتسهيل النظافة لا يجب تواجد فجوات أو شقوق غير قابلة للتنظيف والحد الأدنى من البروزات، والرفوف، والخزائن (الدواليب) والمعدات. يجب أن تكون الأبواب مصممة بعناية لتجنب الفجوات غير القابلة للنظافة، والأبواب المنزلقة غير مفضلة لهذا السبب. يجب أن تسد الأسقف الزائفة لمنع التلوث في الفراغ الذي يعلوها. الأنابيب والقنوات والمنافع utilities الأخرى يجب أن تتركب بحيث لا تترك فجوات، أو فتحات غير مسدودة أو أسطح يصعب تنظيفها. يجب تجنب الأحواض والبالوعات - على قدر الإمكان - ، ويجب ألا تستعمل في المناطق من الدرجة (أ، ب) حيث تجري العمليات الطاهرة. وعندما يراد تركيبها فلا بد من أن يكون تصميمها ومكان تركيبها وصيانتها بحيث تقلل إلى الحد الأدنى من خطورة التلوث بالكائنات الدقيقة، ويجب أن تزود بمحابس سهلة التنظيف ومكابح (فرامل) لمنع الجريان العكسي backflow. أي قنوات أرضية يجب أن تكون مفتوحة وضحلة، وتكون سهلة التنظيف وتوصل بالمنازح (البالوعات) الموجودة في الخارج بطريقة تمنع دخول الملوثات والكائنات الدقيقة. غرف تغيير الملابس يجب أن تصمم مثل أقفال الهواء وتستخدم بحيث تفصل بين مراحل التغيير المختلفة، وذلك لكي تقلل للحد الأدنى تلوث الملابس الوقائية بالجسيمات والكائنات الدقيقة.

كما لابد من أن يتدفق الهواء فيها بكفاءة لطرد كل الجسيمات. يكون من المهم في بعض الأحيان استعمال غرف التغيير المنفصلة للدخول والخروج من المناطق النظيفة. مرافق غسيل الأيدي يجب أن توجد فقط في غرف التغيير، وليس في المناطق التي يجري فيها العمل المعقم. الأبواب ذات الأقفال الهوائية لا يجب أن تفتح معاً وفي نفس الوقت. ويمكن تركيب منظومة متشابكة ونظام للإنذار المرئي و/أو السمعي ليمنع فتح أكثر من باب في وقت واحد.

10. استكمال المنتجات المعقمة:

الحاويات لابد أن تغلق بطرق ملائمة وموثقة المصدوقية، والعينات لابد من فحص كمالها integrity باتخاذ الإجراءات الملائمة. الحاويات المحكمة الغلق بطريقة تفريغ الهواء يجب أن تؤخذ منها عينات، وأن تختبر العينات بعد فترة ملائمة ومحددة سلفاً، وذلك لضمان أن التفريغ قد ظل مستمراً. الحاويات المملوءة بمنتجات الحقن يجب أن تعالين فرادى حين تتم المعاينه بالنظر، ويجب أن تحدث المعاينة تحت ظروف ملائمة ومنضبطة من الإضاءة والخلفية. العاملون بالمعاينه البصرية لابد أن يخضعوا لفحص دروي على عيونهم للتأكد من سلامة إبصارهم، ولو كانوا يستعملون النظارات يتم فحصهم وهم يلبسونها، ويسمح لهم بفترات راحة متكررة أثناء فحص المنتجات. وأثناء فترات الراحة تستخدم طرق أخرى للفحص. العملية يجب أن توثق مصدوقيتها وأن تفحص الآلات على فترات. كما يجب أن تسجل النتائج.

انتهى الفصل السادس

الأشكال الدوائية المختلفة

Different Dosage Forms

إعداد الصيدلانية: تاج رزوق

أسباب الحاجة إلى تحويل الدواء إلى أشكال دوائية:

1. جرعة دقيقة.
2. الحماية مثل أقراص مغلفة ، أمبولات محكمة الغلق.
3. الحماية من عصير المعدة.
4. إخفاء الطعم والرائحة (جعلها مستساغة)
5. وضع الأدوية في أنسجة الجسم.
6. دواء الإفراج المستدام.
7. دواء إطلاق متحكم فيه.
8. عمل الدواء الأمثل.
9. إدخال الأدوية في تجاويف الجسم (المستقيم والمهبل)
10. استخدام وسيلة مرغوبة للأدوية غير القابلة للذوبان.

ما سبب الحاجة إلى أشكال جرعات مختلفة من نفس الدواء؟

- لتقليل الانزعاج والراحة الفورية وتحسين المريض
- الالتزام

الخصائص المرغوبة لشكل الجرعات:

- a. ملائمة للتعامل والاستخدام والتخزين
- b. مستقر أثناء التخزين والاستخدام
- c. تحمل الصدمات الميكانيكية أثناء النقل
- d. المرونة في قوة الدواء المختلفة
- e. توفير تأثير علاجي متوقع
- f. مديد، تحرر الدواء، بدايته، شدته، مدة التأثير جميعها قابلة للتنبؤ
- g. اقتصادية وأنيقة

تصنيف الأشكال الدوائية:

تصنف الأشكال الدوائية اعتماداً على:

1. الحالة الفيزيائية:

صلب: إما جرعات صلبة وحيدة كالأقراص والكبسولات أو جرعات كتلية كالمساحيق

نصف صلب: كريمات- معاجين- هلامات- تحاميل

سائل: إما سائل وحيد الطور كالمحاليل والشرابات أو ثنائي الطور كالمستحلبات والمعلقات

غاز: الأدوية الإنشاقية والبخاخات.

2. طريقة الإعطاء:

- فموي: مساحيق، أقراص، كبسولات، محاليل، معلقات، مستحلبات، هلامات، حبوب
- حقني: محاليل، معلقات، مستحلبات
- شرجي: تحاميل، حقن شرجية، مراهم
- تحت اللسان: أقراص، أقراص مص
- داخل الرئة: بخاخات
- جلدية: مراهم، كريمات، مساحيق، معاجين، لوشن، لصاقات
- مهبلية: تحاميل، أقراص، مراهم، كريمات، غسولات
- إحليلية: تحاميل
- أنفية: محاليل، بخاخات، أدوية إنشاقية
- عينية: محاليل، مراهم

3. موقع التأثير:

1. الجلد: - المراهم والكريمات واللوشن والمراهم
2. العين: محاليل والمراهم والكريمات
3. سنية: مسحوق الأسنان، معجون الأسنان
4. اليد: كريمات ولوشن وغسول اليدين

5. القدم: كريمات ومرامهم ومساحيق تغيير
6. الشعر: كريم ولوشن وشامبو ومثبتات
7. الأنف: محاليل ، بخاخات ، استنشاق

4. الاستخدام:

1. داخلي - جميع المستحضرات عدا الخارجية
2. الخارجية - المراهم والمستحضرات والكريمات والمساحيق والمحاليل، المروخات والمعاجين
وصبغات الشعر وملونات الشعر.

تعريف:

1. أشكال الجرعات الصلبة

- المساحيق powders: جرعات صلبة تحتوي على أجزاء ناعمة من رتبة الميكرون
- أقراص tablets: أشكال دوائية صلبة تحتوي على أدوية مع أو بدون سواغ
- الحثيرات granules: تكتلات من الأجزاء
- الكبسولات capsules: دواء مغلق بكبسولات الجيلاتين
- حبوب pills: أقراص صغيرة تحتوي على سواغ
- أقراص المص lozenges: مستحضرات صلبة تحتوي على السكر والصبوغ تستخدم لعلاج الفم والحلق
- التحاميل suppositories: شكل صلب يحتوي على دواء مع سواغ أساس مناسب يتم إدخالها في تجاويف الجسم ما عدا الفم مثل المستقيم والأنف والأذن
- الكمادات poultics: شكل دوائي صلب يتحول إلى معجون ويستخدم خارجيا في الجلد لتقليل الالتهاب

2. أشكال الجرعات السائلة:

- الغرويدات Collodions: مستحضرات سائلة للاستخدام الخارجي تحتوي نيترو السليلوز لحماية الجلد
- الإكسيرات elixirs: شكل سائل للأدوية الفموية مع سواغ مناسب

- المستحلبات emulsions: شكل دوائي سائل ثنائي الطور يحتوي على أدوية فموية يتوزع فيه كرات زيتية ناعمة في الطور المستمر.
- معلقات suspensions: شكل دوائي سائل ثنائي الطور يحتوي على أدوية فموية تتعلق فيه أجزاء صلبة ناعمة في الطور المستمر
- الحقن الشرجية enemas: مستحضرات سائلة يحتوي على أدوية تعطى عن طريق المستقيم
- الغرغر gargles: المحاليل المائية المركزة للاستخدام الخارجي تستخدم لعلاج التهابات الحلق
- الهلامات gels: معلقات غروانية مائية تحتوي على أدوية تستخدم كمضادات الحموضة
- اللوشن lotions: مستحضرات سائلة للاستخدام الخارجي عادة تطبق دون فرك
- المروخات liniments: مستحضرات سائلة للتطبيق الخارجي تطبق عادة مع فرك
- المزائج mixtures: مستحضرات فموية سائلة تحتوي على واحد أو أكثر من الأدوية
- غسولات الفم mouth washes: محاليل مائية مركزة للاستخدام الخارجي تستخدم لعلاج التهابات الفم و وللصحة الفموية.
- قطرات الأنف nasal drops: مستحضرات سائلة تحتوي على أدوية يتم تقطيرها في الأنف باستخدام قطارة وتستخدم لعلاج التهابات الأنف وانسداد الأنف
- الدهانات paints: مستحضرات سائلة للتطبيق الخارجي على الجلد أو الغشاء المخاطي باستخدام فرشاة ناعمة
- المحاليل solutions: مستحضرات سائلة صافية مع أو بدون أدوية تستخدم خارجيا أو داخليا.
- الشرابات syrups: مستحضرات سائلة مركزة لزجة وحلوة المذاق مع أو بدون سكر وأدوية.

3. الأشكال الدوائية نصف الصلبة:

- المراهم ointments: أشكال جرعية نصف صلبة للاستخدام الخارجي مع أو بدون أدوية في أساس مرهمي مناسب

- الكريمات creams: أشكال جرعية نصف صلبة للاستخدام الخارجي مع أو بدون أدوية في سواغ دسم مناسب
- معاجين pastes: أشكال جرعية نصف صلبة للاستخدام الخارجي تحتوي على كمية كبيرة من مساحيق دوائية ناعمة في سواغ دسم مناسب
- الهلامات gels: أشكال جرعية نصف صلبة شفافة للاستخدام الخارجي تحتوي على أساس محب للماء أو كاره للماء مع عوامل مهلمة

4. الأشكال الدوائية الغازية:

- الإرداذ aerosol: معلقات لأجزاء دوائية ناعمة صلبة أو سائلة ضمن غاز يستخدم لتطبيق الدواء على الجهاز التنفسي من خلال جهاز إرداذ
- الاستنشاق inhalers : مستحضرات سائلة داخلية تحتوي على أدوية مذابة في مذيب مناسب أو معلقة إذا كانت غير قابلة للذوبان
- البخاخات sprays: المستحضرات الغازية للأدوية المحتوية على الكحول تطبق على الغشاء المخاطي للأنف أو الحلق

انتهى الفصل السابع

الأشكال الدوائية معدلة التحرر

Modified Release Dosage Forms

إعداد الصيدلانية: تاج رزوق

مقدمة:

تم تطوير أشكال جرعات معدلة التحرر:

- لإيصال الدواء إلى جزء من الجسم حيث سيتم امتصاصه
- لتبسيط جداول أخذ الجرعات
- وللتأكد من الحفاظ على تركيز الدواء خلال فترة زمنية مناسبة.

تتطلب الأدوية التي ليست طويلة الأمد بطبيعتها جرعات يومية متعددة لتحقيق التأثيرات العلاجية المرغوبة. غالبًا ما تكون الجرعات اليومية المتعددة غير ملائمة ويمكن أن تؤدي إلى عدم تناول الجرعات أو الجرعات الإضافية أو عدم توافق المريض مع النظام العلاجي. عادة ما تظهر مستويات الدم من الأدوية من أشكال الجرعات الفورية التقليدية التي يتم تناولها أكثر من مرة واحدة يوميًا بعد جدول زمني محدد قمع ووديان مرتبطة بكل جرعة. الأدوية معدلة التحرر تكون مصممة لإطلاق الدواء بطريقة مضبوطة ، بمعدل محدد مسبقًا وفترة محددة وموقع محدد في الجسم لتحقيق والحفاظ على مستويات الدم العلاجية المثلثى للدواء.

الأشكال الدوائية الصلبة عن طريق الفم هي الطريق المفضل لإعطاء العديد من الأدوية وهي الصيغ الأكثر استخدامًا لمنتجات التحرر المعدل الجديدة والحالية، لأنها توفر العديد من المزايا مقارنة بأشكال الجرعات الأحادية (على سبيل المثال: الكريات أو الكبسولات أو الأجهزة اللوحية) كما أن لها مخاطر مثل إطلاق الدواء التلقائي من قرص واحد بسبب تلف التلييس أو تعلقه بجدار المعدة أو الأمعاء مما يسبب تهيجًا للغشاء المخاطي في المعدة أو الأمعاء ، ويتم تقليلها باستخدام أشكال متعددة الجرعات. علاوة على ذلك ، تتيح هذه الوحدات الفردية الصغيرة تحررًا "متجددًا" للدواء في جميع أنحاء الجهاز الهضمي مما يؤدي إلى تقليل اختلافات إطلاق الدواء وتحسين التوافر الحيوي. وبالتالي يقلل من جرعات الدواء والآثار الجانبية. يشمل مصطلح "التحرر الفوري" أي تركيبة دوائية يكون فيها معدل إطلاق الدواء من المستحضر و / أو امتصاص الدواء غير متأخرًا عن طريق التلاعب بصيغة المستحضر. في هذه الحالة ، يمكن تحقيق التحرر الفوري عن طريق مادة ممددة أو مادة حاملة لا تؤدي إلى إطالة معدل إطلاق الدواء و / أو الامتصاص إلى حد ما.

المتغيرات الواجب مراعاتها في شكل جرعات التحرر المعدل:

1. جرعة دواء منخفضة
2. نصف عمر قصير للدواء
3. نصف العمر طويل للدواء مع الحركية المرغوبة
4. نافذة علاجية واسعة
5. يمتص من خلال الجهاز الهضمي بأكمله
6. امتصاص سريع لمتوسط
7. ثباتية عالية في القناة الهضمية
8. العلاج المزمّن مثل المعاوضة الهرمونية، ارتفاع ضغط الدم، الآلام المزمنة والحساسية)

مميزات التحرر المعدل:

1. زيادة الوقت داخل النافذة العلاجية بسبب انخفاض ذروة التركيز في البلازما والمنحدرات الضحلة
2. لديه حركية مماثلة للتسريب الوريدي، مع سهولة تناول الأقراص
3. تقليل تواتر الجرعات
4. تحسين تقبل المريض
5. الحد من تهيج المعدة والآثار الجانبية
6. تعزيز التوافر الحيوي
7. تخفيف مخاطر نسيان الجرعات
8. الحد من تأرجح مستوى الدواء في الدم
9. تجنب الجرعات الليلية
10. تأثير أكثر اتساقاً

سلبيات التحرر المعدل:

1. إذا تم إعطاء جرعة سمية ، فإنها ستبقى سامة لفترة طويلة
2. يأخذ وقت طويل لمعايرة المريض
3. تأثير المرور الكبدي الأول قوي بسبب البقاء تحت نقطة إشباع الإنزيمات الاستقلابية.
4. خطر تفريغ جرعة فورية كبيرة (نظام إيصال فاشل)
5. جدول الجرعات غير مرن
6. لا يمكن عادة تقسيم الأقراص

نظام إيصال الدواء المعدل التحرر:

يمكن تقسيم أنظمة توصيل الدواء إلى الفئات التالية:

1. التحرر المؤجل delayed release
2. التحرر المضبوط controlled release
3. تحرر مستدام sustained release
4. تحرر مديد extended release
5. استهداف موقع محدد specific site targeting
6. استهداف المستقبلات receptor targeting

نظام إيصال الأدوية المؤجل (المتأخر) delayed release delivery system:

تعتمد هذه الأنظمة على تحرر الدواء المعتمد على درجة الحموضة pH بشكل مشابه للصيغ المغلفة المعوية التقليدية ، لكنها تختلف في الموقع المستهدف وبالتالي نوعية البوليمرات المعوية المستخدمة. البوليمرات الأكثر استخدامًا هي مشتقات حمض الاكريليك والسليولوز. هذه البوليمرات لديها القدرة على الصمود في درجة الحموضة المنخفضة لعدة ساعات.

مثال: الأقراص والكبسولات المغلفة معويًا والتي تتضمن أقراص مكررة التحرر repeated action tablets والتي يتم تحرر الدواء منها مع الوقت من خلال طبقة تلبس حاجزي.

التحرر المضبوط (نظام إيصال مضبوط الزمن) :controlled release delivery system

الأنظمة مفيدة لإيصال الدواء المتزامن إما في أوقات محددة مسبقاً بحيث يتلقى المريض الدواء عند الحاجة أو في موقع محدد سلفاً في الجهاز الهضمي. هذه الأنظمة مفيدة بشكل خاص في علاج الأمراض المزمنة، والتي تعتمد على الجرعات اليومية.

التحرر المستدام :sustained release

تتضمن هذه الأنظمة أي نظام لتوصيل الدواء يحقق التحرر البطيء للدواء خلال فترة ممتدة من الزمن.

التحرر المديد :extended release

تتضمن هذه الأنظمة أي نظام لتوصيل الدواء يحقق تحرر دواء أبطأ من الأنظمة العادية وهو بالضرورة ينقص معدل تكرار تناول الجرعة.

استهداف موقع محدد : specific site targeting

تشير هذه الأنظمة إلى استهداف دواء مباشرةً لنظام حيوي معين. في هذه الحالة يكون الهدف مجاوراً أو في العضو أو الأنسجة المريضة.

استهداف المستقبلات : receptor targeting

تتبع أنظمة استهداف الموقع المحدد واستهداف المستقبل جانب إيصال الدواء وتعتبر أنظمة دوائية مضبوطة التحرر.

الخصائص المثالية للدواء المرشح لصيغة التحرر المديد:

أ. الخصائص الفيزيوكيميائية للدواء:

(أ) الذوبانية في الماء: الحد الأدنى لذوبانية الدواء يبلغ 0.1 مغ/مل. بما أن الدواء يجب أن يكون في محلول قبل الامتصاص، فإن الدواء الذي له ذوبانية منخفضة في الماء عادة ما يعاني من مشكلة التوافر الحيوي عن طريق الفم بسبب محدودية وقت عبور الجهاز الهضمي للدواء غير المنحل وقابلية الذوبان المحدودة في موقع الامتصاص. لذا فإن هذه الأنواع من الأدوية غير مرغوب فيها. الدواء الذي له ذوبانية شديدة في الماء غير مرغوب فيه لأنه من الصعب جدًا التحكم في تحرر الدواء من شكل الجرعة المديد. الذوبانية الفيزيولوجية التي تعتمد على درجة الحموضة، أي الاختلاف في الذوبانية عند درجة الحموضة المعوية المختلفة غير مرغوب فيها (مثل الأسبرين، الذي يكون أقل قابلية للذوبان في المعدة، ولكنه أكثر قابلية للذوبان في الأمعاء) لأنه سيؤدي إلى اختلاف في معدل الذوبان. الدواء ذو الذوبانية الجيدة في الماء والمستقلة عن درجة الحموضة pH يكون مرغوبًا لنظام إيصال الدواء الجديد عن طريق الفم.

(ب) معامل التوزع: نظرًا لأن الغشاء الحيوي ذو طبيعة محبة للدهن ويجب أن يمر عبره الدواء، لذلك فإن معامل التوزع يؤثر كثيرًا على التوافر الحيوي للدواء. الدواء ذو قيم معامل توزع أقل من المعدل الأمثل غير مرغوب فيه لنظام إيصال الأدوية عن طريق الفم، لأنه سيكون أقل قابلية للذوبان في الدهون وسيتم حجزه في الطور المائي الأول الذي يتلاقى معه، تبلغ قيمة معامل التوزع الأمثل حوالي 1:1000 في octano-1 / الماء.

(ج) استقرار الدواء في الجسم الحي: حيث أن معظم نظام التحرر المديد مصممة لتحرير الدواء على طول GIT، وبالتالي يجب أن يكون الدواء مستقرًا في بيئة الجهاز الهضمي. لذا لا يمكن صياغة الدواء، وهو غير مستقر بسبب مشكلة التوافر الحيوي. مثال: النتروغليسرين.

(د) ربط البروتين: تعتمد الاستجابة الدوائية للدواء على تركيز الدواء غير المرتبط بدلاً من التركيز الكلي والتركيز المرتبط ببروتينات البلازما أو الأنسجة. يلعب البروتين المرتبط بالعقار دورًا مهمًا في تأثيره العلاجي بغض النظر عن نوع الشكل الجرعي باعتباره يتعلق بعمر النصف الحيوي وبالتالي في بعض الأحيان لا يكون نظام إيصال الدواء المديد مطلوبًا لهذا النوع من الأدوية.

هـ) درجة pKa الدواء والتشرد في درجة الحموضة الفيزيولوجية: كما نعلم يتم امتصاص الدواء الغير متشرد فقط وأن اختراق الدواء المتشرد لا يكاد يذكر، حيث أن معدل امتصاصه أقل من 3 إلى 4 مرات من الدواء الغير متشرد. مجال pKa للأدوية الحمضية حيث التشرد يتعلق بدرجة pH حوالي 3.0 - 7.5 ومجال pKa للأدوية القلوية حيث التشرد يتعلق بدرجة pH حوالي 7.0- 11.0 مثالية للامتصاص الإيجابي الأمثل. الأدوية الموجودة إلى حد كبير في شكل متشرد هي مرشحات سيئة لنظام إيصال الأدوية عن طريق الفم. على سبيل المثال: هيكساميثونوم.

و) آليات ومواقع الامتصاص: إن الدواء الذي يمتص عن طريق النقل بوساطة حامل أو من خلال نافذة امتصاص هو مرشح ضعيف لنظام إيصال الأدوية المديد عن طريق الفم على سبيل المثال: فيتامينات ب. أما الأدوية التي تمتص بالانتشار السلبي أو عبر المسام وعلى طول الجهاز الهضمي هي مرشحة مناسبة لنظام إيصال الأدوية عن طريق الفم.

ز) الحجم الجزيئي والانتشار: مع الحجم الجزيئي الكبير ، يكون الدواء غير مرشحا" لنظام إيصال الدواء الفموي المديد لأن قدرة الدواء على عبور الغشاء البوليمري تتعلق بانتشاره (أو بمعامل التوزع). يعتمد الانتشار على شكل وحجم تجاوير الغشاء. الوزن الجزيئي المتوسط 100 إلى 400 دالتون، من خلال بوليمر مرن من 10^{-6} إلى 10^{-9} سم²/ثا. بالنسبة للأدوية التي لها وزن جزيئي < 500 دالتون ، يكون معامل التوزع في العديد من البوليمرات أقل بكثير أي أقل من 10^{-12} سم²/ثا.

ح) حجم الجرعة: إذا كان للمنتج حجم جرعة < 0.5 غرام ، فهو مرشح ضعيف لنظام إيصال الدواء عن طريق الفم ، لأن الزيادة في كمية الدواء يزيد من حجم المنتج.

ب. الخصائص الحيوية للدواء:

أ) الامتصاص: بالنسبة لنظام إيصال الأدوية عن طريق الفم ، يجب أن يكون معدل امتصاص الدواء (ka) أكبر من معدل تحرره (kr) من شكل الجرعة أي $ka \gg kr$. الدواء الذي يتم امتصاصه ببطء أو بمعدل امتصاص متغير هو مرشح ضعيف لنظام إيصال الدواء عن طريق الفم. بعض الأسباب المحتملة لانخفاض الامتصاص هي ضعف الذوبانية في الماء، ومعامل التوزع المنخفض، والإماهة في الماء ، والاستقلاب أو موقع الامتصاص.

ب) التوزع: الدواء ذات حجم التوزع الكبير الذي يؤثر على معدل التخلص من الدواء هو مرشح ضعيف لنظام إيصال الأدوية عن طريق الفم. مثال: الكلوروكين.

ج) الاستقلاب: الأدوية التي يتم استقلابها بشدة ليست مناسبة لنظام إيصال الأدوية المديد. الدواء الذي يحفز الاستقلاب، أو يثبطه، أو يتم استقلابه تحت تأثير المرور الأول في موقع الامتصاص هو مرشح ضعيف للأشكال المديدة، لأنه قد يكون من الصعب الحفاظ على مستوى ثابت في الدم مثال: ليفودوبا، النتروجليسرين.

د) نصف عمر الدواء: الدواء الذي له نصف عمر حيوي بين 2 إلى 8 ساعات هو الأنسب لنظام توصيل الدواء عن طريق الفم. إذا كان نصف العمر الحيوي >2 ساعة سيحتاج إلى جرعة كبيرة غير مقبولة، أما إذا كان نصف عمر الحيوي <8 ساعات فإن صياغة هذا الدواء في نظام مديد عن طريق الفم غير ضروري.

هـ) هامش السلامة: كما نعلم كلما كان الهامش العلاجي أكبر كان الدواء أكثر أماناً. عادة ما تكون الأدوية ذات الهامش العلاجي الأقل ضعيفة الترشح لصياغة نظام إيصال عن طريق الفم بسبب المحدودية التكنولوجية للسيطرة على معدلات التحرر.

و) العلاقة بين الاستجابة وتركيز البلازما: تعتمد الاستجابة الدوائية بشكل عام على تركيز الدواء في البلازما أكثر من الحجم والجرعة. ولكن فعالية بعض الأدوية تكون مستقلة عن تركيز البلازما ، مما يجعلها ضعيفة الترشح لنظام إيصال الأدوية المديد عن طريق الفم. مثال: ريسيريدين.

ز) اعتماد التركيز على نقل الدواء: نقل الدواء من حجرة إلى أخرى عن طريق عملية حركية من الرتبة صفر يجعله مرشح ضعيف في نظام إيصال ER عن طريق الفم ، يجب أن تكون الحركية من الدرجة الأولى.

تقنيات إنتاج دواء مديد التحرر:

تعتمد التقنية بشكل أساسي على

1. تعديل ذوبان الدواء عن طريق التحكم في وصول السوائل الحيوية إلى الدواء من خلال استخدام تلبيس حاجزي.
2. السيطرة على دفعات انتشار الدواء من الشكل الدوائي.
3. التفاعل الكيميائي للدواء أو التفاعل بين الدواء أو الحاجز الصيدلاني مع السوائل الحيوية في الموقع المحدد.

تتوفر بعض أشكال الجرعات المديدة عن طريق الفم على النحو التالي:

- أقراص ملبسة، حثيرات أو كرات دقيقة
- نظام متعدد الأقراص
- دواء دقيق مغلف
- تضمين الدواء في مطرس يتآكل ببطء أو محب للماء.
- تضمين الدواء في مطرس خامل.
- تشكيلات معقدة
- راتنجات التبادل الأيوني
- المضخة التناضحية
- أقراص طافية

انتهى الفصل الثامن

البوليميرات المستخدمة في نظم إيتاء الدواء

**POLYMERS IN PHARMACEUTICAL
DRUG DELIVERY SYSTEM**

إعداد الصيدلانية: تاج رزوق

مقدمة:

تتراوح التطبيقات الصيدلانية للبوليمرات من استخدامها كمواد رابطة في الأقراص إلى عوامل تحكم في اللزوجة والتدفق في السوائل والمعلقات والمستحلبات. يمكن استخدام البوليمرات في التلبس بالفيلم لإخفاء الطعم غير المرغوب، وتعزيز ثباتية الدواء وضبط التحرر (على سبيل المثال التحرر المديد والنابض والمستهدف) وتحسين التوافر الحيوي.

البوليمرات هي أنظمة توصيل متجانسة يكون فيها الدواء مبعثراً داخل المطرس ويتحرر بالانتشار.

معدل تحرر الدواء من البوليمير يعتمد على تركيز الدواء الأولي واسترخاء سلاسل البوليمير.

التعديل البسيط لذوبانية البوليمرات في الماء عن طريق زيادة طول السلسلة من خلال الربط المتصالب أو عن طريق زيادة الكره أو الحب للماء من خلال إضافة بوليميرات مساعدة copolymers أو مجموعات أخرى يؤدي إلى عدد كبير من المواد مع طيف واسع من التطبيقات.

البوليمرات قادرة على:

- إطالة توافر الأدوية إذا تم صياغة الأدوية على شكل هلامات مائية hydrogels أو جسيمات دقيقة microparticles.
- تعديل التوزيع الحيوي بشكل إيجابي ، إذا تم صياغة الدواء في الأجسام النانوية nanoparticles.
- إمكانية إعطاء الدواء الكاره للماء إذا تمت صياغته بشكل مذيلات micelles.
- إيصال دواء إلى مكان يتعذر الوصول إليه عادة كما في الأدوية الجينية.
- جعل الدواء متوفراً "استجابة للمنبهات".

دور البوليميرات في إيصال الدواء:

➤ التحرر الفوري immediate release:

○ الأقراص

تم استخدام البوليميرات لسنوات عديدة كسواغ في الأشكال الفموية التقليدية ، إما للمساعدة في عملية التصنيع أو لحماية الدواء من التدرج عند التخزين. السللوز دقيق التبلور MCC غالبا ما يستخدم كبديل للكريبوهيدرات كمادة ممددة في تركيبات الأقراص ذات الجرعة الدوائية المنخفضة عالية الفعالية. يتم استخدام النشا والسليلوز كمفتتات حيث تنتج عند ملامسة الماء ، مما يؤدي إلى "انفجار" القرص، وزيادة مساحة سطح الدواء وتحسين الذوبان. البوليميرات الأخرى مثل بولي فينيل بيروليديون PVP وهيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز (HPMC) تجد أيضا استخدامات كمواد رابطة تساعد على تشكيل حثيرات تعمل على تحسين الانسيابية والانضغاطية قبل ضغط الأقراص. أحيانا" يجب طلاء الأقراص بطبقة فيلم بوليميري خامل من أجل حماية الدواء من التدرج أو إخفاء طعم غير مستساغ أو تحسين أناقة الشكل الدوائي دون التأثير على معدل تحرر الدواء.

○ الكبسولات:

تستخدم الكبسولات كبديل للأقراص في حالة المواد الغير قابلة للانضغاط أو لإخفاء الطعم المر لبعض الأدوية ، أو في بعض الأحيان لزيادة التوافر الحيوي. العديد من السواغات البوليميرية المستخدمة لتعبئة الكبسولات هي نفسها المستخدمة في الأقراص ذات التحرر الفوري.

تم استخدام الجيلاتين بشكل حصري تقريبا" للكبسولات القاسية hard capsules المؤلفة من قطعتين والطرية soft capsules المؤلفة من قطعة واحدة. تم تطوير HPMC مؤخرا كمادة بديلة مقبولة لتصنيع الكبسولات القاسية.

➤ الأشكال الدوائية معدلة التحرر modified release:

1. الأشكال الدوائية المديدة extended release:

يمكن تعزيز التأثير العلاجي للأدوية التي لها نصف عمر حيوي قصير عن طريق صياغتها كأشكال جرعية مديدة أو مستدامة. تطيل هذه الأشكال وقت بقاء مستويات الدواء الجهازية ضمن النطاق العلاجي وبالتالي تقليل عدد الجرعات التي يجب على المريض تناولها مما يحافظ على التأثير العلاجي ويزيد امتثال المريض. البوليميرات الأقل ذوبانية في الماء والأكثر استخداما

للتحرر المديد هي: بوليمرات إيثاكريلات الأمونيوم (Eudragit RL و Eudragit RS) ، مشتقات السليلوز مثل اتيل سلولوز EC، اسيتات السليلوز AC ومشتقات البولي فينيل مثل أسيتات البولي فينيل PVA. تختلف Eudragit RS و RL في نسبة مجموعات الأمونيوم الرباعية، مما يجعل Eudragit RS أقل نفاذية للماء ، في حين يوجد إيثيل السليلوز في عدد من الدرجات المختلفة للزوج حيث تشكل درجات اللزوجة الأعلى أفلام أقوى وأكثر متانة.

2. الأشكال المحتبسة في الجهاز الهضمي GI retentive:

تقدم الأشكال المحتبسة في الجهاز الهضمي استراتيجية بديلة لتحقيق التحرر المديد حيث تبقى التركيبة في المعدة لفترة طويلة محررة الدواء في الموقع، والذي سيدوب في السائل ويمر ببطء في الأمعاء الدقيقة. على عكس التحرر المديد التقليدي حيث يتحرر الدواء تدريجياً أثناء العبور على طول الجهاز الهضمي ، هذا النظام سيتغلب على مشاكل الأدوية التي تمتص بشكل تفضيلي من مواقع محددة داخل الجهاز الهضمي (على سبيل المثال ، العديد من الأدوية تمتص بشكل سيئ من الأمعاء البعيدة ، حيث قد يقضي الشكل الدوائي معظم وقته هناك) ، تعتمد الأنظمة المحتبسة على البوليمرات لتحقيق نظام لاصق بجدار المعدة mucoadhesive وأنظمة طافية ذات كثافة منخفضة مما يزيد زمن الاحتباس المعدي.

أنواع البوليمرات المستخدمة في نظم إيتاء الدواء:

A. البوليمرات في هندسة الأنسجة:

وقد تم تطوير العديد من الاستراتيجيات من أجل تجديد الأنسجة الوظيفية ، ومعظمها تنطوي على استخدام بوليمرات مصممة خصيصاً لتوجيه نمو الأنسجة. طريقة زرع الخلايا واحدة من الأكثر استخداماً في تشكيل الغضاريف والعظام. يلعب البوليمر الطبيعي أو الصناعي دوراً حيوياً في توصيل عوامل نمو البروتين والسيبتوكينات للمساعدة في إعادة تكوين الأوعية والأنسجة. هذه الجزيئات ضرورية لنمو الأنسجة لأنها تتحكم في عدد من العمليات الخلوية الحيوية بما في ذلك الانتشار والتميز. إنه وقد تبين أنه عن طريق الاختيار الدقيق للبوليمر وطريقة المعالجة ، يمكن إنتاج مطرس مضبوط التحرر، بروتينات مدمجة وعوامل نمو تحفز وتعزز نمو الأنسجة. الاستخدام المستقبلي للعلاج الجيني كوسيلة لتجديد الأنسجة هو نقطة جديدة بالاهتمام، وعلى

الرغم من أنها لا تزال في مهدها ، فقد توفر حل للتحدي المتمثل في توصيل الأدوية والبروتينات بشكل أكثر فعالية في جميع مجالات الطب.

B. كريات مجهرية من عديد (حمض اللاكتيك - حمض الجليكوليك)

Poly (lactic-co-glycolic acid) Microspheres

يشير مصطلح ميكروسفير إلى كرات صغيرة مجهرية ذات مطرس داخلي مسامي و سطح متغير من ناعم ومسامي إلى غير منتظم وغير مسامي. عندما يتم تغليف الدواء تتم بعثرته في المطرس الداخلي. يتراوح قياس قطر الكريات من 1 إلى 500 ميكرومتر. أصبحت الكريات المجهرية المتعددة من (حمض اللاكتيك - حمض الجليكوليك) محط تركيز جهود الباحثين في المجتمع العلمي والصناعات الدوائية. وقد ازداد دورها كحوامل لإيصال الدواء مع توسع قطاع التكنولوجيا الحيوية.

C. الجسيمات النانوية البوليمرية كحوامل للدواء polymeric nanoparticles:

بعض المواد الكيميائية إما تتدهور بسرعة أو تستقلب بعد تناولها (البيبتيدات، البروتينات والأحماض النووية). هذا هو سبب استخدام تقنيات النانو لتعديل أو حتى للسيطرة على توزع الدواء في مستوى الأنسجة، الخلية ، أو تحت خلوية فرعية. بين التقنيات المستخدمة في استهداف الأدوية هي الجسيمات النانوية البوليميرية ، والتي تم تطويرها منذ ذلك الحين في أوائل الثمانينيات حيث سمح التقدم في كيمياء البوليمر بتصميم مواد قابلة للتحلل والتوافق الحيوي.

يمكن تعريف الجسيمات النانوية بأنها أنظمة غروية (> 1 ميكرومتر) مكونة من البوليمرات. وبالتالي، فإن الجسيمات النانوية هي أنظمة غروانية بحجم أصغر من الخلايا الحمراء ب 7 إلى 70 مرة. مما يجعل من الممكن إعطائها عن طريق الوريد دون خطر حدوث انصمام. اعتمادا على الطريقة المستخدمة في تحضير الجسيمات النانوية ، يمكن الحصول إما على كريات نانوية أو كبسولات نانوية. الكريات النانوية هي أنظمة مطرس ينتشر فيها الدواء ضمن البوليمر داخل الجسم. أما الكبسولات نانوية هي أنظمة حويصلية تتكون من لب سائل محب أو كاره للماء يحتوي الدواء محاطا " بغشاء بوليميري واحد.

D. المذيلات البوليمرية كحوامل صيدلانية polymeric micelles:

تظهر المذيلات البوليمرية العديد من خصائص ناقلات الأدوية الجذابة. فهي مستقرة سواء في الزجاج أو في الجسم الحي، ويمكن تحميلها بمجموعة متنوعة من العوامل الصيدلانية ضعيفة الذوبان، وتتراكم بشكل فعال في مناطق الجسم المرضية مع الأوعية الدموية (احتشاء ، أورام) ، ويمكن أن يكون مستهدفة من خلال ربط ligands نوعية إلى سطحها. يمكن إنتاج المذيلات العلاجية والتشخيصية بكميات كبيرة ويبدو أن للحوامل المذيلية مستقبل واعد.

E. الحويصلات البوليمرية polymeric vesicles:

قد يتم تصنيع الحويصلات البوليمرية من مجموعة متنوعة من الجزيئات الضخمة المذبذبة amphiphile macromolecules ، والتي تشمل:

كتلة البوليمرات block copolymers ، والبوليمرات العشوائية المطعمة random graft copolymers ، وبوليمرات حاملة لمجموعات طرفية كارهة للماء منخفضة الوزن الجزيئي. هذه الجسيمات التي تقيم في مجال قياس النانومتر والميكرومتر يمكن استخدامها لاستهداف الدواء، وإعداد أنظمة تحرر سريعة الاستجابة ، وتطبيقات إيصال الأدوية الأخرى.

F. اقتران الدواء بالبوليمر polymer- drug conjugate:

البحث الحالي في مجال الأدوية البوليمرية المضادة للسرطان موجهة نحو تحديد آلية عمل الأدوية الحرة والمرتبطة بالبوليمر في المستويات الخلوية وتحت الخلوية. تم اكتشاف تطبيقات أحدث لاقتران الأدوية بالبوليمر حيث تتميز الأمراض الالتهابية بزيادة نفاذية الأوعية الدموية (على غرار الأورام). مما يقلل كميات الدواء المحتبسة وبالتالي هناك ميزة أخرى يقدمها اقتران الدواء بالعمود الفقري للبوليمير.

G. البوليمرات المستخدمة لإيصال الجينات في العلاج الجيني:

تكون العديد من البوليمرات ذات الشحنة الموجبة مناسبة لنقل الجينات في درجة الحموضة الفسيولوجية عبر مختلف الحواجز الحيوية. يجب أن يكون نظام توصيل الجينات قادرًا على نقل

الجين بأمان إلى نوى الأنسجة المستهدفة مع اعتبار أن الجينات المنقولة لها لقاءات محدودة مع مواد ذات تأثير مخرب.

أنواع البوليميرات المستخدمة في التطبيقات الصيدلانية:

❖ بوليميرات صناعية منحلة في الماء:

- عديد (حمض الاكريليك) poly acrylic acid
- عديد (أكسيد الإيثيلين) poly ethylene oxide
- عديد (إيثيلين غليكول) poly ethylene glycol
- عديد (فينيل بيروليديون) poly vinyl pyrrolidone
- عديد (كحول فينيل) poly vinyl alcohol

❖ البوليميرات السليلوزية

- EC إيثيل السليلوز غير ذواب في الماء
- CMC كاربوكسي ميثيل سليلوز مفتت قوي ، مثبت للمستحلب.
- HEC, HPC هيدروكسي إيثيل وهيدروكسي بروبييل سللوز ذواب في الماء والكحول يستخدم في طلاء الأقراص.
- HPMC هيدروكسي بروبييل ميثيل سليلوز رابط في الأقراص وفي تلبس الأقراص وبدل عن الجيلاتين في الكبسولات القاسية.
- CAP أسيتات فتالات السليلوز في التلبس المعوي.

❖ الغرويدات المائية:

- منتجات حمض الألجنيك الفموية والموضعية رافعة للزوجة في المعاجين والكريمات والهلامات عامل مثبت لمستحلبات الزيت في الماء، رابط ومفتت في الأقراص.
- الكاراجينان معدل التحرر، رافع لزوجته.
- مستحضرات الشيتوزان التجميلية وتطبيقات إيصال الدواء المضبوط واللاصق للمخاطية، والتحرر السريع

❖ بوليمرات دروكة غير ذوابة في الماء:

بوليمرات (Lactide-co-glycolide) بشكل جسيمات مكروية أو نانوية لإيصال البروتين.

❖ البوليمرات القائمة على النشا:

- النشا محسن انسياب، مادة ممددة في الأقراص والكبسولات، مفتت في الأقراص والكبسولات، رابط في الأقراص.
- غليكولات النشا الصودية مفتت قوي للأقراص والكبسولات عن طريق الفم.

❖ البلاستيك والمطاط:

- بولي يوريتان: اللصاقات الجلدية، مضخات الدم، القلب الصناعي،
- بولي ايزوبوتيلين: لصاقات جلدية
- بولي سيانو أكريلات: لاصق للأنسجة دروك حيويًا في الجراحة، حامل للدواء في الجسيمات النانومترية والمكروية.
- بولي فينيل أسيتات: رابط في العلكة
- بولي فينيل كلورايد: أكياس الدم والأنابيب
- بولي إيثيلين: تغليف اللصاقات الجلدية، والعبوات
- بولي ميثيل ميتاكريلات: العدسات اللاصقة القاسية
- بولي هيدروكسي إيثيل ميتاكريلات: العدسات اللاصقة الطرية.

المعايير المتبعة في اختيار البوليمير:

- يجب أن يكون البوليمر قابل للذوبان وسهل التصنيع.
- يجب أن يكون له وزن جزيئي محدود.
- يجب أن يكون متوافق مع البيئة الحيوية.
- يجب أن يكون قابل للتحلل الحيوي.
- يجب أن يوفر ارتباط بوليمر-دوائي جيد

الآلية العامة لتحرر الدواء من البوليمير:

هناك ثلاث آليات أساسية يتم من خلالها تحرير الدواء من نظام الإيصال وهي:

1. الانتشار Diffusion:

يحدث الانتشار عندما يعبر الدواء أو مكون آخر من خلال البوليمر الذي يشكل النظام المضبوط التحرر أي عندما يمر الدواء عبر مطرس البوليمير إلى البيئة الخارجية. مع استمرار التحرر ينخفض معدله عادة مع هذا النوع من الأنظمة لأن المسافة التي ينبغي على الدواء عبورها إلى خارج النظام تزداد، وبالتالي يتطلب وقت أطول للانتشار. في هذه الأنظمة. يجب أن يسمح الجمع بين الدواء والبوليمير في هذه الأنظمة بانتشار الدواء عبر المسام أو التركيب الجزيئي الضخم للبوليمر عليه في البيئة الحيوية دون تغيير في البوليمير بحد ذاته.

2. التدرج Degradation:

يتدرج البوليمر القابل للتحلل داخل الجسم نتيجة العمليات الحيوية الطبيعية. تم تصميم معظم البوليمرات القابلة للتحلل الحيوي لتتدرج نتيجة الحلمة المائية لسلاسل البوليمر إلى مركبات أصغر تدريجياً. يحدث التحلل في بعض البوليمرات الدروكة مثل polyanhydrides و polyorthoesters فقط على سطح البوليمر ، مما يؤدي إلى معدل تحرر يتناسب مع مساحة سطح نظام إيصال الدواء.

3. الانتباج swelling:

تكون جافة في البداية وعند وضعها في الجسم سوف تمتص الماء أو سوائل الجسم الأخرى وتنتبج. الانتباج يزيد من محتوى المذيب المائي داخل الصيغة وكذلك حجم شبكة البوليمر ، مما يتيح للدواء الانتشار من خلال الشبكة المنتبجة إلى بيئة خارجية.

البوليميرات المستخدمة في نظم إيطاء الدواء:

تم استخدام البوليميرات بنجاح في صياغة أشكال الجرعات الصلبة والسائلة وشبه الصلبة وهي مفيدة بشكل خاص في تصميم الأشكال معدلة التحرر. تم استخدام البوليميرات الصناعية والطبيعية على نطاق واسع لهذا الغرض ولكن استخدام البوليميرات الطبيعية للتطبيقات الصيدلانية أفضل

لأنها اقتصادية ، متوفرة بسهولة ، غير سامة ، قابلة للتعديلات الكيميائية ، دروكة حيويًا ومتوافقة حيويًا مع بعض الاستثناءات.

.1 Rosin

البوليمر الحيوي الصنوبري. يستخدم مع مشتقاته صيدلانيًا على نطاق واسع لتشكيل الفيلم والتلبيس المكروي لتحقيق التحرر المديد للدواء. كما أنها تستخدم في مستحضرات التجميل، العلكة وتلبيس الأسنان.

.2 Chitin & Chitosan

الكيتين هو عديد سكريد طبيعي موجود بكثرة ويتدرج بأنزيم كيتيناز الشيتوزان هو عديد سكريد خطي له خاصية مهمة وهي شحنته الموجبة في الوسط الحمضي مما يزيد من انحلاله.

.3 Zein

بروتين منحل بالكحول ينتج من معالجة النشاء. غير مكلف والبديل الأكثر فعالية للتلبيس بالفيلم الصناعي ونصف الصناعي سريع التفتت.

.4 Collagen

البروتين الأكثر وجودًا في الثدييات والذي يؤمن معظم قوة الأنسجة. يستخدم في الجراحة والتجميل وإيذاء الدواء والزروعات وهندسة الأنسجة في الأعضاء.

.5 Starches

النشويات هي الشكل الرئيسي لاحتياطي الكربوهيدرات في النباتات الخضراء ويوجد خاصة في البذور والأجزاء التي تحت الأرض. يوجد النشا في شكل حثيرات (حبوب النشا) ، التي شكلها وحجمها مميزة لكل نوع ، كما هو الحال أيضا في نسبة محتوى الأميلوز والأميلوبكتين. وتشمل النشويات نشاء الذرة والأرز والقمح والبطاطس.

.6 Polycaprolactone

هو بوليستر دروك حيويًا مع درجة انصهار منخفضة (60 درجة مئوية). يستخدم لصناعة البولي يوريثان.

.7 Polyorthoesters

هي مركبات كارهة للماء مع روابط قابلة للحلقة وحساسة للحموضة وثابتة في القلويات. تتدرج نتيجة تخرب السطح ويمكن التحكم بمستويات التدرج من خلال إدخال سواغات حمضية أو قلوية.

.8 Cellulose

تتكون عديدات السكريات في جدار الخلية النباتية بشكل رئيسي من السليلوز والهيميلولوز والبكتين المستخدمة في التطبيقات الصيدلانية كمواد مألئة في الأقراص مثل السللوز دقيق التبلور MCC كما يستخدم كرابط في التحثير والضغط المباشر . تم التوصل إلى أن أنظمة HPMC تشكل بنية هلامية أقوى وأكثر مقاومة تجاه قوى التدرك في القناة الهضمية.

.9 Pectin

هي عائلة من عديدات السكريات توجد في جدار الخلية النباتية ومناطق الربط بين الخلايا. يستخدم في التلبيس بالفيلم ونظم إيصال الدواء إلى القولون. يمكن مزجه مع الايتيل سللوز في المستحضرات العينية واللصاقات الجلدية.

.10 Inulin

بوليمير مقاوم للهضم في الجزء العلوي من القناة الهضمية ويتدرك بالجراثيم القولونية. يستخدم بدرجة تمانر عالية لتشكيل الأفلام الدروكة في القولون بالمشاركة مع Eudragit RS .

.11 Alginates

هي مثبتات للمستحلبات ورافعة للزوجة ورابطة ومفتتة في الأقراص. يتم توظيف خواص التهلم لتشكيل المطرس، الفيلم، الحبوب، الجسيمات المكروبة والنانوية.

.12 Carageenans

عديدات سكرية كبريتية عالية الوزن الجزيئي مستخلصة من نوع من الأعشاب البحرية. لا يتم هضمها في جسم الإنسان. لها ثلاثة أنواع تختلف بدرجة التهلم الناتجة.

.13 Guar gum

حامل مرن ورخيص الثمن للأشكال الدوائية المديدة. يستخدم خاصة لاستهداف القولون لأنه يتدرك بأنزيمات محددة توجد في هذه المنطقة من القناة الهضمية. يستخدم أيضا " كرافع لزوجة في الكريمان ورابط في الأقراص ومثبت في المستحلبات.

انتهى الفصل التاسع