**المضغوطات compressed tablets**

**الأنواع المختلفة للمضغوطات Types of tablets**

**4- مضغوطات تحت اللسان Sublingual tablets:**

يستعمل هذا النوع من المضغوطات عادة من أجل تجنب تعريض الأدوية لفعل العصارة المعدية والمعوية ، وتأمين امتصاصها بشكل أكثر فعالية ، ومن أجل الحصول على تركيز علاجي نموذجي ولمدة معينة .

تكون هذه المضغوطات بشكل عام صغيرة الحجم وتحشر تحت اللسان مقابل الجزء السفلي من اللثة وذلك لتأمين التماس الصميمي بين المضغوطة ومخاطية الفم التي ستقوم بعملية الامتصاص .أما فيما يخص سطح هذا النموذج من المضغوطات ، فيجب أن يكون ناعماً جداً ولا يحتوي زوايا حادة والمفضل الشكل العدسي .

وقد لوحظ أن هذا الطريق للتناول يسمح بتأمين امتصاص لعدد من الأدوية (وبخاصة الهرمونات الستيروئيدية ) بشكل أكبر من الامتصاص الحاصل من وجود هذه المواد في المضغوطة العادية المتناولة عن طريق الفم ، لذلك نجد أن الجرعة العادية المستعملة في المضغوطات تحت اللسان تكون أصغر من الجرعة الدوائية المجزأة الموجودة في المضغوطات العادية فنجد 5 مع من متيل تستوستيرون في المضغوطة تحت اللسان بدلاً من 10 مع الموجودة في المضغوطات العادية المتناولة عن طريق الفم، نجد ذلك مذكوراً في دستور الأدوية الأمريكة الخامس عشر USP XV.

يطلب من معظم هذه المضغوطات أن تدخل ببطء للجسم فمن المفضل أثناء تصنيعها استعمال سواغات مناسبة ، حيث نستعمل عادة مزيج السكاروز واللاكتوز كممدد، والصموغ أو متيل سلولوز بتركيز عال كعوامل رابطة ، أما اختيارنا للمزلقات سيقع على المزلقات الكاره للماء بهدف إبطاء عملية تحرر المواد الفعالة مثل شمعات المغنيزيوم أو الكالسيوم أو التوتياء أو زيتات هذه المعادن . والمواد الفعالة المستعملة بهذا الشكل هي الهرمونات الستيروئيدية ( متيل تستوستيرون ، أوستراديول ، ايتنيل استراديول ) والنتروغليسرين والإيزوسوربيد دي نترات .

**5 مضغوطات معدة للمضغ ثم البلع Chewable tablets:**

نستعمل عملية المضغ من أجل تحطيم المضغوطة والتأكد من تفككها قبل تناولها ، وبالتالي فإن هذه العملية تضمن سرعة تأثير المادة الفعالة المتناولة ، ومن المفضل استعمال السكاكر كسواغات في تحضير هذا النوع من المضغوطات مثل اللاكتوز والسكاروز والمانيتول الذي يعطي شعوراً ممتعاً أثناء تناوله لأن ذوبانه ماص للحرارة فيؤدي إلى برودة في الفم وهذه البرودة تلاقي قبولاً جيداً من قبل المريض المتناول ، كما يجب استعمال عوامل مفككة تساعد على سرعة تفكك الحثيرات التي تم بلعها دون تحطيمها ، و يجب أيضاً استعمال مواد مطعمة و مواد رابطة ومواد مزلقة في صياغة هذه المضغوطات . أما المواد الفعالة المستعملة بهذه التقنية فيمكن ذكر مضادات الحموضة و بعض الفيتامينات .

**مضغوطة مضغ تحضر بتقنية الضغط المباشر :**

Ascorbic acid E C Coated 97.5 % 105 gr

Manitol 500gr

PEG 6000 15 gr

Avicel PH 105 75 gr

**مضغوطة مضغ تحضر بتقنية التحثير الرطب :**

Ascorbic acid 500 gr

Manitol 635 gr

Sucrose powder 850 gr

Kollidon 25 gr

Magnesium stearate 1.5 gr

Starch 13.5 g

**6 مضغوطات الزرع تحت الجلدHypodermic implantation ts :**

يسمى هذا النوع من المضغوطات في الولايات المتحدة Pelles ، ( و يجب عدم الخلط بين هذه المضغوطات وبين حثيرات الأدوية المثلية التي تسمى التسمية نفسها ) تتكون عادة من اسطوانات صغيرة قطرها 3.2 مم وارتفاعها 8 مم يطلب من هذا الشكل بعد زرعه تحت الجلد امتصاص بطيء لعدد من المواد الفعالة وبشكل خاص بعض الهرمونات الجنسية ( أوستراديول ، تستوستيرون ، خلات ديزوكسي كورتيكو ستيرون ) . يجري زرع هذه المضغوطات من قبل الطبيب بوساطة جهاز زرق خاص ، كما يجب أن تتوفر العقامة المطلقة لهذا الشكل كحلالات الحقن ، بالنسبة لبعض المواد المتبلورة فيمكن إذابتها وتعقيمها بالترشيح ، ثم يتم تبخير المذيب بشروط خاصة للحصول على بلورات عقيمة، أما عمليات المزج والضغط فتجري في حجر عقيمة أيضاً .

إن الخواص الفيزيائية للسواغات المستعملة مثل اللزوجة المرتفعة ، ومواصفات المادة الفعالة كالتبلور يمكن أن تؤثران في مدة تأثير المادة الفعالة .

**7 مضغوطات الحقن تحت الجلدHypodermic injection ts :**

تكون مكونات هذا النوع من المضغوطات ذوابة بشكل سريع وتام في الماء وتعطي محلولاً رائقاً وعقيماً . ( تحضر هذه المضغوطات بشروط عقيمة كما ذكرنا في تحضير مضغوطات الزرع تحت الجلد ) ، يستعمل الماء المقطر والمخصص للحقن لتحضير محاليل الحقن لهذه المحضرات و التي يمكن استعمالها زرقاً تحت الجلد أو زرقاً عضلياً أو وريدياً . إن الاستعمال الحالي لحبابات أو زجاجات حاوية المادة الفعالة بشكل مجفد ( مجففة بالتثليج ) Lyophilisation قد حدً من استعمال هذا الشكل الصيدلاني وانتشاره حالياً وحلً محله .

II**-مضغوطات للاستعمال الخارجي:**

**8 المضغوطات النسائية أو المهبليةVaginal tablets :**

ينتشر استعمال هذا النوع من المضغوطات حالياً، بدلاً من البيوض لمعالجة الالتهابات النسائية المختلفة فعند صياغة المضغوطات المهبلية يجب أن يؤخذ في الحسبان الخصائص التشريحية والفزيولوجية للمهبل والأوعية الدموية الغزيرة لهذا السطح ، وأهمية الإفرازات المهبلية ودرجة حموضة هذه المفرزات.

**8-1 معلومات تشريحية عن المهبل:**

المهبل قناة طولها 8 سم تقريباً تقع بين عنق الرحم والفرج، يملك على سطحه الداخلي وبخاصة على ثلثيه السفليين، ثخانة في غشائه المخاطي تكون بذلك ثنيات معترضة قادرة على تكوين ملجأ للجراثيم مسببة بذلك التهابات نسائية متكررة لايمكن وصول المضادات الحيوية المأخوذة داخلاً إلى هذه الجراثيم المختبئة .المهبل خال من الغدد المفرزة وبالتالي من المفرزات الغدية المهبلية أما الكمية القليلة من السائل الموجودة في جوفه فتأتي من رشح مهم صادر عن النسيج الظهاري البطاني Epithelium الذي يكسو سطح المهبل.

ودرجة حموضة PH السائل المهبلي عند البالغات الأصحاء تقع بين PH = 4 - 4.5 وسبب ذلك يعود إلى تخمر السكاكر بفضل عصيات إيجابية الغرام تدعى عصيات دودورلانBacilla doderlein تحول هذه العصيات السكاكر إلى حمض اللبن . يعد هذا التخمر وسيلة دفاع طبيعية عن منطقة المهبل ضد الجراثيم ، وتتغير حموضة المهبل حسب أهمية النشاط الخمائري للعصيات المتعلق بالهرمونات الجنسية وتختلف بالنتيجة إذاً حسب سن المرأة.

يكون مهبل الوليدة عقيماً عند الولادة ، ويهاجم مهبلها من قبل عصيات دودرلان أثناء ولادتها ( تلوث عن طريق الأم أثناء الولادة ) فتؤدي إلى تحميض وسط المهبل ويحافظ على هذه الحموضة لعدة أيام ، وتدريجياً مع إنقاص عمل الهرمونات المزودة في جسم الطفلة من قبل الأم ، تقرب درجة حموضة المهبل من الاعتدال ويمكن أن تصل أحياناً إلى القلوية القليلة . وفي سن البلوغ تعود عصيات دودرلان التي فقدت من جوف المهبل منذ اليوم الثاني عشر بعد الولادة للظهور ثانية وتعود حموضة المهبل للظهور ثانية أيضا.

إن قلوية المهبل ستساعد على نمو الجراثيم الممرضة, وهذا لا يلاحظ عند البالغات إلا في حالات خاصة بعد الولادة ، أو سن اليأس ، وسبب ذلك يعود إلى نقصان تركيز الهرمونات الجنسية في الدم.

والالتهابات الجرثومية تسبب غالباً نتيجة لمهاجمة المهبل من قبل شعرية الرأس المهبلية Tricomonas والتي يمكن استعمال عدد من المضادات الحيوية لمعالجتها مثل أوكسي تتراسيكلين – نيومايسين –ميترونيدازول أو مشتقات زرنيخية أسيتارسول Asetarsolومشتقات أوكسي كينولئين ، وعدد من مشتقات الأمونيوم الرباعي ( كلور البزلكونيوم ) والتي بالإضافة لفعلها المضاد للجراثيم تؤدي إلى نفوذ أفضل للمادة الفعالة بين ثنايا مخاطية المهبل , بسبب قدرتها المبللة والمرغية . ففي حالة التريكو موناس المهبلية ، يفضل تحميض وسط المهبل بحمض عضوي وذلك باستعمال أحد الحموض التالية : حمض الليمون حمض اللبن حمض الطرطر حمض البور وذلك من أجل خلق وسط غير ملائم لنمو هذه الجراثيم والتي تفضل الأوساط القلوية لنموها.

بينما في حالة الفطور وبخاصة عند حدوث التهابات ناتجة عن نمو المبيضات البيض Candida albicans التي تنمو بالأوساط الحامضة فيطلب منا قلونة وسط المهبل ويجب أن لاننسى أن مخاطية المهبل تحوي أوعية دموية غزيرة وهذا مايسمح بالامتصاص الجيد لعدد من الأدوية بوساطة الأوردة والأوعية اللمفاوية التي تروي هذه المنطقة ، لذا يجب التفكير بإمكان حدوث فعل عام للأدوية المدخلة بوساطة المضغوطات المهبلية ، وهذا غير مرغوب فيه في بعض الحالات.

أحياناً يمكن أخذ بعض الأدوية من المهبل بقصد حدوث فعل عام ، وبخاصة في حالات النقص الهرموني التي تتجلى باضطرابات الدورة الشهرية ، انقطاع الطمث أو احتمال الإجهاض ، نستعمل لهذه الحالة مضغوطات البروجيستيرون الذي يتخرب كلياً بالجسم في الكبد لذا لايمكن تناوله من الفم.

شكل المضغوطات المهبلية وسماكتها مختلف كثيراً ويمكن أن يصل وزنها من 0.5 - 3 غ ونميز نوعين :

المضغوطات ذات التفكك العادي والمضغوطات الفوارة المرغية . فبحسب نوع هذه المضغوطات عادي أو فوارة تختلف السواغات المستعملة وطرائق التحضير المتبعة.

**8-2 المضغوطات التقليدية التي يجب أن تذوب بشكل طبيعي في المهبلConventional vagenal tablets**

تحضر هذه المضغوطات كما تحضر المضغوطات العادية وباستعمال سواغاتها نفسها ، من بين الممددات الأكثر استعمالاً نذكر اللاكتوز فهو سكر تستطيع عصيات دودرلان تحويله إلى حمض اللبن بشكل سريع ، وبتأثير اللاكتوز في خفض حموضة الوسط بسبب تخمره من قبل العصيات، فهو يعد أيضاً كمادة فعالة لإعادة حموضة المهبل إلى حالتها الطبيعية ويساعد أيضاً على نمو عصيات دودرلان وبذلك ينشط عملية الدفاع الطبيعي للمهبل . أما السواغات الأخرى من عوامل رابطة أو مواد مفككة فيمكن استعمال مواد المضغوطات العادية الكلاسيكية نفسها.ونفضل استعمال المواد المفككة التي تؤدي إلى تفكك سريع وانتباج كبير ، كما نستعمل الألجينات أو الكاربوكسي متيل سلولوز صودي في ربط هذا النوع من المضغوطات.

**8-3 المضغوطات الفوارة المرغيةEffervescent vagenal tablets**

نستعمل هذه المضغوطاتمن أجل الحصول على توزيعكبير وتبعثر جيد للمادةالفعالةبحيث تغطي كل سطح المهبل وتصل المادة الدوائية إلى داخل ثنايا مخاطية المهبل.

يقضي تحضير المضغوطات الفوارة استعمال سواغات وطرائق خاصة قد شرحت بشكل كاف سابقاً . والهدف من هذه التقنيات الخاصة المحافظة على الزوج الفوار من الرطوبة الجوية ، وتجنب الفوران المبكر وتخرب المواد الدوائية من جراء الرطوبة الممتصة .

وكثير من الصيغ الفوارة يمكن جعلها مرغية بهدف تأمين نفوذ المادة الفعالة إلى ثنايا المهبل وكامل سطحه وذلك بإضافة مادة فعالة على السطح. وأفضل هذه المواد المرغية وأكثرها استعمالاً بلا شك لوريل سلفات الصوديوم ، فهو يملك تإثيراً قاتلاً للجراثيم بالإضافة لخاصته المرغية الجيدة والمبللة.

فبفضل ميل هذه المادة لتشكيل معقدات ذوابة مع بعض الجزيئات البروتينية فهي تؤدي بذلك إلى حصول اضرابات عميقة في الندب الروموبلاسمية للجراثيم وبخاصة شعرية الرأس المهبلية والفطور.

يجب أن يتم بشكل سريع ذوبان المضغوطات الفوارة المهبلية وبكمية قليلة من السائل ، وتعطي محلولاً درجة حموضته تساوي PH= 4 - 4.5 أما عبوات هذه المضغوطات المستعملة فقد عولجت أثناء المضغوطات الفوارة وتستعمل نفسها

**9 المضغوطات الذوابة لتحضير محاليل الاستعمال الخارجيFor solution external tablets**

هناك بعض المضغوطات مخصصة للإنحلال ضمن كمية محددة من الماء لتحضير محاليل للاستعمال الخارجي الموضعي في الالتهابات المختلفة، والأكثر استعمالاً من هذه المضغوطات المضغوطات الحاوية مواد مطهرة أو مضادة للتعفن مثل مضغوطات كلور الزئبق ، أوكسي سيانور الزئبق ، برمنغنات البوتاسيوم ، البوفيدون اليودي المستعملة كغسولات مختلفة .

والصعوبات الكبرى التى نصادفها أثناء تحضير هذه المضغوطات هي: الاحتكاك الكبيرالممارس في حجرة الضغط أثناء لفظ المضغوطات بسبب استعمال سواغات ذوابة في الماء بشكل كامل ، والمزلقات الذوابة في الماء اللازمة لهذا الشكل كما رأينا عند دراسة المضغوطات الفوارة ، يكون تأثيرها المزلق ضعيفاً فنستعمل عادة بنزوات الصوديوم بنسبة تصل إلى 5% وقد اقترح استعمال مزيج بنزوات الصوديوم 4% + خلات الصوديوم 1%أو كاربواكس 4000أو 6000أو يستعمل حمض البور في حالات التطبيق الخارجي للمضغوطات.

يشترط لهذه المضغوطات أن تكون سريعة الذوبان ، أما بالنسبة للاحتكاك الحاصل بحجرة الضغط أثناء لفظ المضغوطة فيمكن التخلص منه باستعمال مكابس خاصة مكونة من التيفلون أو مزيج من الكروم مع الموليبدن أو بتحضير مضغوطات مسطحة كثيراًَ (قليلة السماكة و كبيرة السطح) ونجد مثلاًًًًَ على ذلك مضغوطات اللأكريفلافين المذكورة في الدستور الانكليزي BPC والمضغوطات الحاوية على مطهرات تذاب بحجم معين من الماء وتستعمل كغسول مهبلي .

**مضغوطة مطهرة غرغرة فموية للاستعمال الخارجي:**

Povidon iodine 500 P

Lactose sprydried 250 P

Sodium benzoate 25 P

Menthol 3 P

Saccharin 15 P

الفصل السابع

**المراقبة التكنولوجية للمضغوطات وضمان جودتها**

**1- المراقبة التكنولوجية للمضغوطات**

تخضع المضغوطات المحضرة لفحوصات افرادية مختلفة أثناء عملية التصنيع وبعدها ، وفي ضوء هذه النتائج يتقرر قبول هذه المضغوطات للاستعمال أو رفضه من قبل دساتير الأدوية . وتشمل هذه المراقبات تحديد مواصفاتها tablets characteristics و نسبة احتوائها من المادة الفعالة وفعاليتها العلاجية ومقاومتها الفيزيائية ….. ويمكن أن نذكر هنا أهم الفحوص :

**1- 1 فحص خصائص المضغوطات tablst characterstics tests :**

تشمل شكل المضغوطة ، لونها ، لمعانها ، تفلعها ، تنقرها ، ملمس سطحها ، التصاقها بالمكابس ، اخدود الكسر المتوسط ..

**1- 2 فحص سماكة المضغوطا tablet thickness tests :**

تراقب سماكة المضغوطات بحذر شديد من بداية لانتاج وحتى نهايته ، وسماكة المضغوطات يمكن أن تختلف مع وبدون اختلاف الوزن ويعزى هذا لاختلاف إلى اختلاف في الضغط المطبق على المضغوطات وإلى سرعة الضغط ، فسماكة المضغوطات لا تعتبر هامة فقط من ناحية التماثل في المظهر والقساوة فحسب وإنما هي تؤثر في الاختيار الصحيح للعبوات .

**1- 3 فحص تجانس الوزن weiht uniformity** :

فحص دستوري يختلف من دستور إلى آخر غايته ضمان احتواء المضغوطات على المقدار الموصوف من المادة الفعالة ، وسبب اختلاف الوزن يعود لأسباب تكنولوجية مختلفة منها نقص سيولة الحثيرات أو عدم تجانس أبعادها أو زيادة رطوبتها مما يؤدي إلى عدم انتظام تعبئة حجر الضغط بالحجم اللازم من الحثيرات ، أو أيضاً يمكن أن يكون المزيج المعد للضغط غير متجانس ، كما يمكن لآلة الضغط أن تكون مسؤولة عن ذلك وتودي لتعبئة غير منتظمة لحجر الضغط عند وجود تآكل في المكبس السفلي أو في حجرة الضغط أو أن المكبس السفلي لايعود لنفس الموقع بعد ضغط كل مضغوطة أثناء عملية الإنتاج.

يجرى الفحص بأخذ 20 مضغوطة وإجراء الوزن الافرادي لهذه المضغوطات ، وحساب المتوسط ومن ثم يحسب فرق الوزن الافرادي عن المتوسط . وتحدد الدساتير النسب المسموحة لهذا الفرق عن المتوسط ، كما يسمح الدستور بوجود مضغوطتين كحد أعظمي يمكن أن يكون الفرق بين وزنها والوزن الوسطي يزيد على النسبة المسموحة بالدستور ، ولا يجوز لأي مضغوطة أن يكون الفرق بينها وبين المتوسط يزيد على ضعف هذه النسبة المسموحة في الجدول التالي .

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| العدد | النسبة المئوية المسموحة لاختلاف الوزن | الوزن الوسطي | الدستور |
| على الأقل18  على الأكثر 2  على الأقل18  على الأكثر 2  على الأقل18  على الأكثر 2 | 10±  20±  7.5±  15  5±  10± | 130 >  130 –324  324 < | USP XVII  I |
| على الأقل18  على الأكثر 2  على الأقل18  على الأكثر 2  على الأقل18  على الأكثر 2 | 10±  20±  7.5±  15  5±  10± | 120 >  130 – 300  300 < | BP 1963 |
| على الأقل18  على الأكثر 2  على الأقل18  على الأكثر 2  على الأقل18  على الأكثر 2 | 10±  20±  7.5±  15  5±  10± | 80 >  80 – 250  250 < | BP1998 FP  And eur . P . |

**1- 4 فحص تجانس المحتوى content uniformity test s :**

يجري هذا الفحص من أجل التأكد من تماثل محتوى المضغوطات وأن كل مضغوطة تحوي على الكمية من المادة الفعالة المحددة في الصيغة البدئية مع اختلاف طفيف يحدده دستور الأدوية .

إن تجانس وزن المضغوطات لا يعني بالضرورة احتواءها على النسبة المطلوبة من المادة الفعالة لأن عدم تجانس المزيج المحضر المستخدم في صنع المضغوطات يقود إلى عدم احتواء هذه المضغوطات الافرادية على الكمية نفسها من المادة الفعالة المطلوبة حتى ولو كان وزن المضغوطات الافرادي متجانساً ، لذلك لابد من إجراء معايرة للمادة الفعالة حسب طريقة دستورية على مزيج المساحيق بعد عملية المزج وعلى الحثيرات قبل الضغط وفوات الأوان حيث لا يسمح بإتمام العمل عندما نلاحظ عدم تجانس محتوى المزيج الجاف ومن ثم على المضغوطات الناتجة .

**1- 5 فحص المقاومة الميكانيكية mechanical resistance tests :**

المقاومة الميكانيكية من بين المواصفات الأساسية التي يجب أن تتوافر في المضغوطات أي مقاومتها للظروف المختلفة التي ستتعرض لها أثناء النقل والتعبئة إلى أن تصل إلى المستهلك دون أن تفقد أي جزء من وزنها ، ويمكن قياس هذه المقاومة بقياس **قساوة المضغوطات** hardness ( مقاومتها على الكسر ) **وهشاشة المضغوطة** friability ( مقاومتها على الاحتكاك ) ، وهذه الفحوص غير مذكورة في أغلب دساتير الأدوية العالمية ولكن هناك طرق مختلفة متبناة من قبل الشركات الصانعة لهذا الشكل نذكر .

**جهاز فايزر اليدوي لقياس القساوة :** يتكون الجهاز من فكي كماشة توضع ضمنها المضغوطة المراد قياس قساوتها ويمارس ضغط يدوي بالجهاز على طرفي الكماشة تسجل شاشة الجهاز ( مقياس ضغط ) manometre الموجودة فوق فك الكماشة العلوي الضغط الذي كسر المضغوطة .

شكل

**جهاز إرويكا ERWEKA الآلي لقياس القساوة :**تحشر المضغوطة المراد قياس قساوتها بشكل عمودي أو أفقي بين حامل خاص بالجهاز وبين الإبرة التي ستمارس الضغط على المضغوطة ثم يشغل الجهاز الذي سيمارس هذا الضغط ، وعندما تنكسر المضغوطة يقف الجهاز عن العمل ونقرأ الوزن الذي تحملته المضغوطة على شاشة الجهاز الخاصة لذلك .

شكل

**جهاز هيبرلن HEBERLEN الآلي لقياس القساوة :** توضع المضغوطة في المكان المخصص لها بين فكي الجهاز بشكل أفقيثم يشغل الجهاز لممارسة الضغط على المضغوطة بواسطة قطعة معدنية تشبه لسان قفل الباب تتقدم وتمارس الضغط على المضغوطة عندما تتحطم المضغوطة يقف الجهاز ونقرأ الوزن الذي تحملته المضغوطة على شاشة الجهاز ويجب الذكر أن هذا الجاز أفضل من سابقيه لأنه يعطي قراءات ثابتة ولها تكرارية ممتازة .

شكل

**فحص هشاشة المضغوطات ( فحص مقاومة المضغوطات على الاحتكاك ):**

يجرى هذا الفحص باستعمال **جهاز إيرويكا ERWEKA لقياس الهشاشة** الذييتألف من قرص من البلاستيك الشفاف يحتوي على عدد من الشفرات متوضعة على محيط هذا القرص أو قرص أكبر من السابق شفاف شفاف أيضاً يحوي شفرة واحدة متوضعة بالجهاز, كما في الشكل وذلك بتعين نسبة الضياع المئوية لعشرة مضغوطات موزونة بدقة وموضوعة في قرص جهاز فحص الهشاشة الذي يدور بواسطة محرك يحمل هذا القرص بسرعة عشرين دورة بالدقيقة ولمدة خمس دقائق .

شكل

**1- 6 فحص الرطوبة :**

يجري فحص الرطوبة على المضغوطات كما تم في بحث التجفيف حيث يؤخذ عدداً من المضغوطات وتسحق بسرعة لمنع تأثرها بالرطوبة الجوية ( فقدان أو أخذ ) ثم تؤخذ عينة موزونة بدقة من المسحوق وتعاير نسبة احتوائها من الماء باستعمال أحد التقنيات المذكورة سابقاً في بحث الحثيرات .

**1-7مراقبة التفتت للأشكال الفموية الصلبof soled dosage formes disentegration test :**

يعني فحص التفتت دراسة المرحلة الأولى من الطور الأول لتحررالمادة الفعالة حسب مخطط WAGNER فالمضغوطة بعد تماسها للسوائل تتحول إلى حثيرات ثم إلى أجزاء ناعمة تستطيع المرور عبر منخل جهاز المراقبة المستعمل ، وإن حادثة التفكك تؤثر بشكل عام في سرعة ذوبان المادة الفعالة باستثناء مضغوطات المص ومضغوطات القالب الخامل ( المضغوطات مطولة التأثير ) . ويجب التذكير هنا بأن هذه التجارب لا تعطي إلا فكرة قريبة عن حقيقة ما يجري في الجسم ولا تعفينا هذه الدراسة أبداً من إجراء تجارب الذوبان وحركية الذوبان والتجارب على الكائن الحي . ولكنها تؤمن ضماناً لتشابه صفات مختلف الوجبات المتتالية لمادة دوائية مصنعة في معمل دوائي ما وهذا ما تتطلبه قواعد ممارسة التصنيع الجيدGMP .

ويجب الذكر هنا بأن زمن التفكك يعتمد على صفات المحضر الصيدلاني من شكل ووزن ودرجة المسامية ونوع السواغات المستعملة ومقدارها ( العامل الرابط ، العامل المفكك، والعامل المزلق ) ومقدار الضغط المطبق على المضغوطات أثناء تحضيرها ووجود عوامل فعالة على السطح . وتجرى هذه المراقبة باستعمال أجهزة مختلفة وسنقتصر على ذكر طريقة السلة الهزازة التي تتبناه أغلب الدساتير العالمية

( الدستور الأمريكي والأوروبي والفرنسي والإنكليزي ) لقياس زمن تفتت المضغوطات والكبسولات الجيلاتينية الصلبة والطرية والحبوب والحبيبات .

**طريقة السلة الهزازة :**

هذه الطريقة متبناة من قبل أغلبية الدساتير العالمية الأمريكي والفرنسي والإيطالي والسويسريوالعالمي والأربي .

يتكون الجهاز من سلة متحركة حركة عمودية مزودة بستة أنابيب متماثلة خاصة يكون الأنبوب مفتوح الطرفين ومزوداً بجزئه السفلي بمنخل غير قابل للصدأ وأبعاد فتحة المنخل وقطر السلك الكون له يختلف من دستور إلى آخر.

كل أنبوب مزود بقرص صغير من البلاستيك الشفاف المثقب على شكل قنيوات صغيرة، تغطس السلة مع الأنابيب الستة بعد وضع المضغوطات واحدة في كل أنبوب والأقراص البلاستيكية فوق المضغوطات في بيشر يحتوي 900 مل من السائل الحيوي الاصطناعي أو الماء المقطر بدرجة حرارة 37 ± درجة مئوية.

من أجل المضغوطات غير الملبسة يجب أن تتفتت المضغوطات الستة في الفترة الزمنية التي يحددها الدستور( 15 دقيقة ) ، أما إذ فشل الاختبار في مضغوطة واحدة أو اثنتين فإن الاختبار سيعاد على 12 مضغوطة أخرى وعند تفتت 16 مضغوطة من أصل 18 يعتبر الاختبار مقبول وذلك ضمن الوقت المحدد من قبل دستور الأدوية الذي يجب أن لا يتجاوز 15 دقيقة.

**1-8 فحص سرعة الذوبان للأشكال الصلبةdisolution reate of soled dosage formes :**

إن امتصاص الدواء من قبل العضوية وتوافره الحيوي يعتمد على كون المادة الفعالة بحالة منحلة وأن خصائص الانحلال تعتبر خاصة هامة من أجل المضغوطات وقبولها ، وبشكل مشابه لفحص التفتت يعني اختبار الانحلال قياس الزمن الازم لانتقال المادة الفعالة من المضغوطة إلى المحلول في الزجاج in vetro والمقصود هو التزود بخطوة تجاه تقييم التوافر الحيوي للمادة الفعالة وهذا بالتأكيد غير كاف لتحديد التوافر الحيوي ولا فعالية المادة الفعالة الموجودة في المضفوطة ، بل يجب أن يتبع هذه الدراسة التقييم السريري على الكائن الحي . وبشكل مشابه لاختبار التفكك فإن فحص الانحلال يزودنا بوسائل مراقبة لتأكد من أن صيغة المضغوطات المعطاة هي نفسها من حيث الانحلال .

أنأ

يجري فحص الذوبان بالصناعة الصيدلية في مراحل ثلاث مختلفة من مراحل تحضير الأدوية :

**1-8-1 دراسة ذوبان مادة فعالة نقية مكتشفة حديثاً في مخابر الأبحاث:**

يدرس ذوبان مادة فعالة نقية في وسط أو عدة أوساط ذوبان مختلفة تسمح بكشف المشكلات التي يمكن أن تعترض المادة الفعالة المكتشفة حديثاً أثناء استعمالاتها المستقبلية حين وضعها في شكل صيدلاني ملائم, أو تسمح باختيار مادة فعالة مابين المواد المكتشفة حديثاً ولها التأثير نفسه.

**1-8 -2 دراسة ذوبان مادة فعالة من الأشكال الصيدلانية أثناء صياغتها:**

في مخبر الأبحاث والتطويرفي معامل الأدوية تدرس, سرعة الذوبان لعدد من المحضرات للمادة الفعالة نفسها التي تسمح باختيار ضمن شروط معينة , أفضل صيغة تعطي الشكل النهائي لأفضل المواصفات المطلوبة من الشكل المحضر . وفي هذا المنظور قد أجري عدد كبير من الأبحاث لإيجاد علاقة بين سرعة الذوبان وسرعة الامتصاص.

**1-8-3 دراسة ذوبان مادة فعالة من الأشكال الصيدلانية أثناء مراقبها الروتينية :**

مراقبة سرعة الذوبان يمكن أن تجرى أيضاً من بين الفحوص الروتينية من أجل التحقق من جودة الوجبة المحضرة ومن دقة التحضير , وهذا يعطبنا معلومات أكثر كمالاً حول الشكل الصيدلاني من زمن التفتت لأن المادة الفعالة ضمن الشكل الصيدلاني الصلب لا تدخل الدوران ولا يتحقق التاثير العلاجي لها , إلا بعد أن تمتص من قبل الأنبوب الهضمي . وعملية الامتصاص هذه تحدث على المادة الفعالة الذوابة في الوسط الهضمي أي بعد تحرر المادة الفعالة وذوبانها ووضعها تحت تصرف الجسم ومن هنا نشأ علم جديد نسبياً يدرس تحرر المادة الفعالة وامتصاصها وظهورها في الدوران يدعى الصيدلة الحيوية Biopharmacy.

نجد في الشكل جهاز قياس سرعة الذوبان المذكور في دستور الأدوية الأمريكي

**1- 9 فحص الثبات للأشكال الصلبة stability testing of soled dosage forme :**

تخزنالمضغوطات بعد تحضيرها في زجاجات عاتمة اللون Amber bottles محكمة الإغلاق لمدة ( ثلاثة أشهر ، ستة أشهر ، سنة ) بدرجة حرارة 25 م و 40 م بجو المخبر، وبدرجة 25 م و 40 م ورطوبة نسبية 60 % وبدرجة 25 م و 40 مئوية ورطوبة نسبية مقدارها 75 % .

وفي نهاية فترات التخزين يعاير محتوى المضغوطات من المادة الفعالة وتحدد نسبة الرطوبة الممتصة من قبل المضغوطات أيضاٌ كما تراقب جميع مواصفاتها قساوة هشاشة زمن تفتت سرعة الذوبان وذلك لتحديد تأثير شروط الحفظ على المضغوطات الناتجة . يجب على المضغوطات المصنعة في معمل دوائي أن تحافظة على خصائصها التي حددها المنتج في البدء ولا تختلف في الوجبة الواحدة ولا بالنسبة للوجبات المتتالية لنفس الصنف ، وهذا ما يتطلبة ممارسة التصنيع الجيد GMP

في حالة الصيغ الجديدة للمضغوطات تبرهن فعاليتها العلاجية من خلال الاختبارات السريرية وهدف أو غاية الصناعي للحصول على نفس المضغوطة بمواصفات دقيقة التي تستعمل في التقييم السريري للأشكال الصيدلانية.

**2- ضمان جودة المضغوطات quality assurance 0f tablets**

تعتبر الصناعة الصيدلية الجزء الأساسي في حلقة العناية الصحية وفي ادارة البحث الصيدلاني وتصنيع المنتجات ومراقبتها وحفظها خلال فترة التخزين، وتبحث التشريعات الصيدلانية منذ بدء الصناعة الدوائية عن نصوص قانونية تؤمن ضمان جودة منتجاتها الصيدلانية وتتحكم بنوعيتها ، وقد أظهرت السنوات الأخيرة تقييماً للمفاهيم المتعلقة بضبط وضمان جودة المنتجات الصيدلانية ونذكر هنا بشكل موجز بعض هذه المفاهيم الأساسية .

**10-1 ضمان الجودة quality assurance** :

يمكن أن يعرف ضمان الجودة بأنه نموذج من الاجراءات والترتيبات المكتوبة المنظمة لجميع الفعاليات اللازمة لانتاج مستحضر نهائي موثوق به ونكون أكيدين أنه يتمتع بالجودة المطلوبة ويحقق جميع مواصفات النموذج الأول المرخص للمعمل الدوائي. ويتضمن هذا المفهوم إذاً قواعد ممارسة التصنيع الجيدGood manufacchering practice (GMP ) ومفهوم ممارسة التصنيع الجيد يتضمن مفهوم الممارسة المخبرية الجيدة good laboratory practice ( GLP ).

**10-2 ممارسة التصنيع الجيد GMP:**

ممارسات التصنيع الجيد جزء أساسي من ضمان الجودة يهدف التأكد من أن جميع المستحضرات المنتجة تتمتع بمواصفات جيدة مماثلة ومطابقة لمواصفات المنتج المرخص له عند حصوله على السماح بانتاجه وتسويقه من الجهات المختصة ولتحقيق ذلك يجب أن يتوفر بالمعمل جميع الآلات والمعدات والخدمات المناسبة والمواد الأولية والاوعية واللصاقات المطلوبة وطرق وتعليمات معتمدة مكتوبة بطريقة واضحة لاغموض فيها ولا لبس وتخزين ونقل مناسبة .

وأن يتوفر أفراد ومخابر وأجهزة مناسبة لاجراء المراقبات أثناء التصنيع .

ويمكن تصنف المتطلبات الاساسة لممارسة التصنيع الجيدGMP في المكونات الاساسية التالية:

**10**- **2-1 تأهيل وتدريب العمال training**:

يبقى العمل البشري عاملاً مهماً ضمن الصناعة الصيدلانية ، ومفهوم تدريب العمال وتأهيلهم يبقى أساساً متيناً يبنى عليه ضمان جودة المستحضر المنتج، وبالفعل يجب على العمال أن يملكو معرفة كافية في مستلزمات عملية إنتاج الادوية ( تشريعات ، تقنيات ، نظافة ) ومتطلبات GMP ويقتنعون بضرورتها وأن يفهم كل فرد المسوليات المكلف بها فهماً واضحاً .

تتطور الصناعة الصيدلية باستمرار باتجاه تحسين تقنيات وأدوات الانتاج وأتمتتها ويجب بالتأكيد أن يملك المعمل التقنيين معرفة كاملة وكافية لقيادة أدوالتهم الانتاجية أو الرقابية ولا تكفي معرفتهم لذلك بل يجب التأكد من أن هذه المعرفة وهذه الأهلية تطبق بشكل جيد وتستثمر في عملية الانتاج .

يجب وضع خطة بالشركة لتأهيل وتدريب العمال على الأدوات الحديثة الداخلة إلى الشركة وفق برنامج تدريب مكتوب لجميع الافراد العاملين بالانتاج والمراقبة وتنظيف الادوات وأن تطبق هذه الخطة بدقة .

**10-2-2 المباني premises** :

تعتبر الأبنية عنصراً أساسياً في تطبيق ال GMP وضبط نوعية المنتج فيجب أن يتوفر مباني ومساحات واسعة تؤمن العمل بشكل مريح وببيئة ملائمة للعمل الذي يحتويه سهلة التنظيف ، فالنظافة والعقامة والرطوبة النسبية الملائمة وتفريغ الأبخرة تساهم في ضمان جودة المستحضر .

**10-2-3 الآلاتequipment :**

أن يتوفر بالمعملآلات ومعدات مناسبة، حيث تزود حالياً آلات الانتاج بأدوات قياس بشكل ألي تستطيع أن تراقب الضغط ودرجة الحراة وسرعة الدوران والرطوبة والتدفق …فيجب أن توصف جميع الآلات الحديثة التي تدخل في عملية الانتاج وأن يوصف موقعها وتوصيف عملها وكفاءتها والتوصيف حسب ال GMP هو عملية مخصصة لشرح أن الآلة تعمل بشكل صحيح وتعطي جميع النتائج المنتظر بشكل حقيقي . وضبط آلات الانتاج والمراقبة والتحكم بجودة إنتاجها يعتمد على وضع خطة لصيانتها بشكل دوري والسهر على تفيذ هذه الصيانة بدقة .

**10-2-4 النظافة والتطهير sanitation and hygiene:**

يجب تأمين نظافة تامة ومطلقةلمعمل الادوية وجميع عناصره البشرية والانتاجية ( الآلات والمباني والجو والاوعية …) والقضاء على جميع مصادر التلوث وذلك باستعمال برامج مكتوبة ومتكاملة للتنظيف والتطهير.

**10-2-5 التحقق من الصلاحية validation:**

تجرى هذه الدراسة بشكل دوري وفق طريقة بحث مفصلة للتحقق من صلاحية طرق التصنيع وأجهزته وطرق المراقبة وطرق التنظيف ( دقتها وتكراريتها ) ويجب الاحتفظ بتقارير مدونة عن كل دراسة منجزة وعند إجراء التحقق من الصلاحية يجب مراعات ما يلي :

-استعمال طرق محددة في البحث والتطوير مع معرفة جيدة للمواصفات الحرجة التي تملك تأثيراً على جودة المنتج

-استعمال الأدوات الموصفة والموضوعة في أبنية موصفة ومناسبة

-تطبيق التقنيات ومراحل التنيع المختلفة من قبل اشخاص مؤهلين تؤدي للحصول على منتجات متشابهة ومتماثلة المواصفات .

**10-2-6 التلوث المتصالب cross contamination والخلطmix up :**

يشكل ضبط التلوث والتحكم به مع التوثيق عنصران هامان من بين العناصر الأساسية الأكثر أهمية في نظام ضمان الجودة فضبط عملية التلوث المتصالب والتحكم بها تتأثر بفعالية عمليات التصنيع والتنظيف المتبعتين وعلى حسن سير عملية المنتج والعمال ضمن المعمل ، وإن الهدف من عملية التحقق من صلاحية طريقة التحضير المحددة وعملية التنظيف المتبعة ومنع التلوث من منتج إلى آخر فيجب بعد كل عملية تنظيف أن لانجد أي أثر من المواد المصنعة سابقاً ضمن آلة التصنيع .

**10-2-7 التفتيش الذاتيself inspection :**

كل الأنظمة يمكن أن تخضع لانحرافات مع الزمن لذلك من الضروري ضمان أن الأنظمةالمعتمدة تنفذ بدقة دون أي تغيير، ودور التفتيش الذاتي تقييم تطبيق قواعد ممارسة التصنيع الجيد في الانتاج والرقابة ومراجعة بشكل دوري ومنظم التطبيق الجيد للخطوات المحددة, وعند مصادفة وجود انحرافات يجب وضع الخطط التصحيحية اللازمة .

**10-2-8** **التوثيق documentation**:

يمكن إيجاز العناصر الاساسية لنظام التوثيق بما يلي:

صيغة التحضير ، طرق التحضير والتلبيس والتعليب ، توصيف الالات والمستحضرات والمواد الأولية …، طرق المراقبة ، طرق أخذ العينات ، العمليات المختلفة وتسلسلها ، أضبارة تصنيع الوجبة ، أضبارة تلبيس وتعليب الوجبة ، أضبارة مراقبة الوجبة ، وأن يتم ملئ سجلات أثناء التصنيع تبين أن جميع الخطوات المطلوبة قد تم إجراؤها بالفعل وأن النتائج مطابقة للمواصفات المطلوبة طرق وتقارير مختلفة كتوصيف التحقق من الصلاحية .

يجب أن يكون نظام التوثيق الأكثر كمالاً ويجب أن يغطي جميع الفعاليات ونظام ضمان الجودة .

**10-2-9 الشكاوي complaints** :

يجب دراسة كافة الشكاوي بعناية تامة وتحليل نتائج المراقبة الخارجة عن المواصفات المحددة واتخاذ القرارات اللازمة ، ويعتبر ذلك جزءً هاماً من مراقبة النوعية . والهدف من الدراسة تحليل النتائج الخارجة عن الحدود وتحديد اسبابها واصلها ونتأكد من أن هذه النتائج حقيقة وليس خطأ في التحليل.

**10-2-10 مراقبة المواد materials :**

وتتضمن - مراقبة المواد الأولية - ومواد التلبيس والتعليب - والمستحضرات الوسيطة - والمستحضرات الجاهزة - والمرتجعات

يتم شراء المواد الأولية ومواد التلبيس من المصنعين الذين يتمتعون بسمعة جيدة مباشرة ، ولدى وصولها إلى الشركة يراقب سلامة تلبيسها وإغلاقها ثم تحجر إلى أن يفرج عنها المخر بعد مراقبتها ومطابقتها للمواصفات المطلوبة . أما المستحضرات الوسيطة والمستحضرات الجاهزة تحجر أيضاً ويتم الافراج عنها بعد مراقبتها حسب خطة مكتوبة ومطابقتها للمواصفات المعتمدة . أما المرتجعات غير المطابقة للمواصفات فيجب إتلافها .

**10-2-11 الرقابة أثناء التصنيع in process controls**

تعتبر مراقبة النوعية خلال عمليات التصنيع هي الأساس الذي يبني جودة المستحضر وتتضمن فعاليات المراقبة أثناء التصنيع ما يلي :

1. صرف المواد الأولية : فحص المواد الأولية وزنها بدقة.
2. الأجهزة : مراقبة الأجهزة بدقة وهي اساس المراقبة أثناء التصنيع.
3. مراقبة طريقة العمل : يتم مراقبة طريقة العمل والالزام بتنفيذ جميع مراحل التحضير بدقة لأن لاخلال بذلك قد يؤدي إلى فشل المستحضر النهائي.
4. البيئة : يتم مراقبة البيئة التي ستنفذ بها مراحل التصنيع من رطوبة وحرارة ونظافة .. لأن ذلك سينعكس بالتأكيد على ثبات المسحصر وسلامته .
5. التوثيق : يقوم جهاز المراقبة أثناء التصنيع بتوثيق جميع نتائج المراقبة الحاصلة لديه على المنتج الوسيط أو النهائي لأن ذلك من أهم الاعمال التي يقوم بها.

**10-2-12 رقابة الجودة quality control :**

تعتبر جزءً أساسياً من ممارسة التصنيع الجيد ويجب أن يكون في كل معمل دوائي مرخص لتصنيع الأدوية قسماً خاصاً لرقابة الجودة مستقلاً عن الأقسام الانتاجية يتكون هذا القسم المستقل من مبان وتجهيزات وأفراد مدربين يرأسه شخص لديه المؤهلات والخبرة المناسبين لتمكينه من إدارة وتنفيذ مهمات قسم مراقبة الجودة التالية بدقة :

1-برمجة أخذ العينات: وتتضمن طرق عمل معتمدة ومكتوبة بوضوح لأخذ العينات ويتم ذلك من قبل أفراد معتمدين من قسم رقابة الجودة ومؤهلين لأخذ العينات ممثلة بدقة وأمانة للمواد المفحوصة .

2-تحديد المواصفات المطلوبة للمواد الأولية والمستحضرات النهائية نقاوة المواد الأولية ، العبوات المتضمنة للمواد الأولية، العنونة وتركيز المادة الفعالة ونقاوتها.

3-إجراء الفحوص على المواد الأولية والمستحضرات الوسيطة والمستحضرات النهائية ومواد التلبيس والتعليب وبيان مطابقتها للمواصفات المطلوبة.

4-توثيق طرق المعايرة والنتائج باعداد سجلات توضح أن جميع العمليات اللازمة من أخذ العينات والتفتيش والفحص قد تم إجراؤهم فعلاً وفق طرق مكتوبة ومحددة وأنه قد تم تسجيل جميع العمليات والنتالئج لمعرفة أي انحراف للنتائج ومعرفة أسبابه.

5وضع طريقة عمل مكتوبة لتحرير التحضيرات التي تضمن بالفعل أن جميع الاختبارات والفحوص قد أجريت بالفعل على المستحضرات المراقبة وأن جودتها مطابقة للمواصفات المحددة بدقة.

1. تخزين نماذج من المواد المعيارية standared والمواد الفعالة والاحتفاظ بعينات كافية من المواد اللأولية والمستحضرات الجاهزة تسمح بإجراء إختبارات على المتحضر في المستقبل عند اللزوم.

7-تنظيم المخبر وتسهيل الحصول على النتائج المطلوبة لتقويم المستحضر النهائي كظروف الانتاج ، نتائج الاختبارات أثناء التصنيع ، وثائق التصنيع وثائق التلبيس والتعليب، مطابقة المستحضر ومستلزمات الإنتاج للمواصفات المطلوبة فحص العبوات النهائية وامكانية اتخاذ القرارات المتعلقة بجودة المستحضر.

8- المشاركة في اتخاذ جميع القرارات المتعلقة بالجودة .

9-يجب أن يتضمن قسم المراقبة جميع الأجهزة اللازمة لإجراء التحاليل التي تتطلبها مراقبة الجودة : المواد الفعالة ، السواغات ، مواد التلبيس و العبوات ، ويجب التحقق من صلاحية هذه الاجهزة والتحقق من طرق الفحص المتبعة.

10-لا يتم تحرير أي مستحضر للبيع إلا بعد صدور شهادة موقعة من المدير الفني تفيد بأنه مطابق لمواصفات التسجيل.

11-مراقبة ثبات المواد الأولية ( مواد فعالة وسواغات ) والمستحضرات الجاهزة أثناء الحفظ.

**10-3- العوامل التي تؤثر على نوعية المستحضر الصيدلاني المنتج :**

1-المواد الخام ومطابقتها للمواصفات المطلوبة

2 -التقيد بطريقة التحضير المتبعة

3-الاجهزة المستخدمة والتحقق من فعاليتها ونظافتها وصيانتها المستمرة

4–البيئة المحيطة بالمنتج اثناء الانتاج وأثرها على ثباته

5–الأشخاص وخبرتهم ومؤهلاتهم واسلوب عملهم وتدريبهم المستمر.

6-مهارات الاشخاص العاملين في ضمان الجودة :

التخطيط الحسن ، التعاون ، حسن الاتصال ، حسن الإادارة و التوجيه, حسن التدريب والثقافة

**10-4- أهمية ممارسة التصنيع االجيد والرقابة أثناء التصنيع وفائدة ضمان الجودة :**

أمن وسلامة المرضى

عند الاستعمال .

حماية سمعة الشركة وتأمين حمايتها الاقتصادية .

خلق ثقة عالية بين المريض والطبيب من جهة وبين الشركة من جهة أخرى مما يؤدي لزيادة مبيعات الشركة داخلياً وخارجياً

4-تأمين تدريب مستمر وتطوير لكفاءات العاملين في الشركة وزيادة ثقتهم بانتاجهم .