كلية الصيدلة – جامعة دمشق
قسم الكيمياء الصيدلية والمراقبة الدوائية

المراقبة الدوائية

الجزء النظري

المحاضرة الأولى

اختبارات مظاهر الجودة الكيميائية والفيزيائية والفيزيوكيميائية للمواد والمنتجات الدوائية

د. باسمة عروس

اختبارات مظاهر الجودة الكيميائية والفيزيائية والفيزيوكيميائية للمواد والمنتجات الدوائية

Tests of Chemical, Physical and Physiochemical Aspects of Drug Substances and Products

تتلخص أعمال المختبر الكيميائي ومختبر التحليل الأدواتي في القيام بما يلي:

- **اختبارات المواد الصيدلانية الأولية الفعالة وغير الفعالة**
- **اختبارات المنتوجات الوسيطة Intermediate Products Tests**
- **اختبارات المنتوجات النهائية Finished Products Tests**
- **اختبارات مواد التعبئة (الزجاجية والبلاستيكية والمعدنية ..)**
- **اختبارات الثبات الدورية على المستحضرات الصيدلانية المختلفة**

الغالبية العظمى من هذه الاختبارات ذات مرجعية دستورية لذلك فإن تصنيف أعمال هذين المخبرين سيجري وفقاً للاختبارات المدرجة في أهم الدساتير الدوائية:

و نورد فيما يلي طريقة دستور الأدوية الأمريكي USP في تصميم و شرح الأفرودات Monographs الخاصة بالمادة الدوائية و بالمنتج الدوائي.

أفرودة المادة الدوائية في دستور الأدوية الأمريكي
Drug Substance Monograph "USP"

1. Name الاسم
2. Description الوصف
   - Structure البنية الكيميائية
   - Empirical Formula الصيغة المجملة
   - Molecular Weight الوزن الجزيئي
   - CAS رقم التصنيف
   - Chemical Names الاسم الكيميائي
   - Physical Form الشكل الفيزيائي
   - Solubility الانحلالية
3. Definition التعريف
   - Acceptance Criteria معايير قبول
   - Packaging and Storage التعبئة والتخزين
   - Labeling التوسيم
   - Reference Standard المعياري المرجعي
4. Specifications المواصفات

   وتشمل:

   اختبارات استعراف أو تعيين هوية المادة الدوائية

   IdentificationTests

   أهمها:

   IR, UV, TLC, GC, LC, NMR, X-Ray,..
5. Impurities الشوائب

   وتقسم إلى:
   - شوائب عضوية Organic
   - شوائب لا عضوية Inorganic
   - مذيبات متبقية Residual Solvents

   توضع حدود للشوائب المعروفة، إضافة إلى حد معين لكل شائبة غير معروفة، مع وضع حد علم لمجمل الشوائب.

6 Assay المقايسة

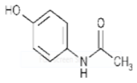
ترتبط حدودها عادة بدقة الطريقة ومضبوطيتها،
وهي إما معايرات حجمية أو مقايسات طيفية أو
استشرابية ...

هي اختبارات لمراقبة الجودة مثل:
- الباهاء pH
- اللزوجة Viscosity
- التدوير البصري النوعي Specific Optical Rotation
- منسب الانكسار Refractive index
- نقطة الإنصهار Melting point

....

7 Specific Tests اختبارات نوعية

Acetaminophen



$C_8H_9NO_2$ 151.16
Acetamide, *N*-(4-hydroxyphenyl)-.
4′-Hydroxyacetanilide [103-90-2].

» Acetaminophen contains not less than 98.0 percent and not more than 101.0 per cent of $C_8H_9NO_2$, calculated on the anhydrous basis.

Packaging and storage—Preserve in tight, light-resistant containers, and store at room temperature. Protect from moisture and heat.

USP Reference standards ⟨11⟩**—**
USP Acetaminophen RS

Identification—

A: *Infrared Absorption* ⟨197K⟩.

B: *Ultraviolet Absorption* ⟨197U⟩—

Solution: 5 µg per mL.

Medium: 0.1 N hydrochloric acid in methanol (1 in 100).

C: It responds to the *Thin-layer Chromatographic Identification Test* ⟨201⟩, a test solution in methanol containing about 1 mg per mL and a solvent system consisting of a mixture of methylene chloride and methanol (4:1) being used.

Melting range ⟨741⟩**:** between 168° and 172°.

Water, *Method I* ⟨921⟩**:** not more than 0.5%.

Residue on ignition ⟨281⟩**:** not more than 0.1%.

Chloride ⟨221⟩**—**Shake 1.0 g with 25 mL of water, filter, and add 1 mL of 2 N nitric acid and 1 mL of silver nitrate TS: the filtrate shows no more chloride than corresponds to 0.20 mL of 0.020 N hydrochloric acid (0.014%).

Sulfate ⟨221⟩**—**Shake 1.0 g with 25 mL of water, filter, add 2 mL of 1 N acetic acid, then add 2 mL of barium chloride TS: the mixture shows no more sulfate than corresponds to 0.20 mL of 0.020 N sulfuric acid (0.02%).

Sulfide—Place about 2.5 g in a 50-mL beaker. Add 5 mL of alcohol and 1 mL of 3 N hydrochloric acid. Moisten a piece of lead acetate test paper with water, and fix to the underside of a watch glass. Cover the beaker with the watch glass so that part of the lead acetate paper hangs down near the pouring spout of the beaker. Heat the contents of the beaker on a hot plate just to boiling: no coloration or spotting of the test paper occurs.

Heavy metals, *Method II* ⟨231⟩**:** 0.001%.

Free *p*-aminophenol—Transfer 5.0 g to a 100-mL volumetric flask, and dissolve in about 75 mL of a mixture of equal volumes of methanol and water. Add 5.0 mL of alkaline nitroferricyanide solution (prepared by dissolving 1 g of sodium nitroferricyanide and 1 g of anhydrous sodium carbonate in 100 mL of water), dilute with a mixture of equal volumes of methanol and water to volume, mix, and allow to stand for 30 minutes. Concomitantly determine the absorbances of this solution and of a freshly prepared solution of *p*-aminophenol, similarly prepared at a concentration of 2.5 µg per mL, using the same quantities of the same reagents, in 1-cm cells, at the maximum at about 710 nm, with a suitable spectrophotometer, using 5.0 mL of alkaline nitroferricyanide solution diluted with a mixture of equal volumes of methanol and water to 100 mL as the blank: the absorbance of the test solution does not exceed that of the standard solution, corresponding to not more than 0.005% of *p*-aminophenol.

Limit of *p*-chloroacetanilide—Transfer 1.0 g to a glass-stoppered, 15-mL centrifuge tube, add 5.0 mL of ether, shake by mechanical means for 30 minutes, and centrifuge at 1000 rpm for 15 minutes or until a clean separation is obtained. Apply 200 µL of the supernatant, in 40- µL portions, to obtain a single spot not more than 10 mm in diameter to a suitable thin-layer chromatographic plate (see *Chromatography* ⟨621⟩) coated with a 0.25-mm layer of chromatographic silica gel mixture. Similarly apply 40 µL of a Standard solution in ether containing 10 µg of *p*-chloroacetanilide per mL, and allow the spots to dr y. Develop the chromatogram in an unsaturated chamber, with a solvent system consisting of a mixture of solvent hexane and acetone (75:25), until the solvent front has moved three-fourths of the length of the plate. Remove the plate from the developing chamber, mark the solvent front, and allow the solvent to evaporate. Locate the spots in the chromatogram by examination under short-wavelength UV light: any spot obtained from the solution under test, at an R_f value corresponding to the principal spot from the Standard solution, is not greater in size or

intensity than the principal spot obtained from the Standard solution, corresponding to not more than 0.001% of *p*-chloroacetanilide.

Readily carbonizable substances ⟨271⟩**—**Dissolve 0.50 g in 5 mL of sulfuric acid: the solution has no more color than *Matching Fluid A*.

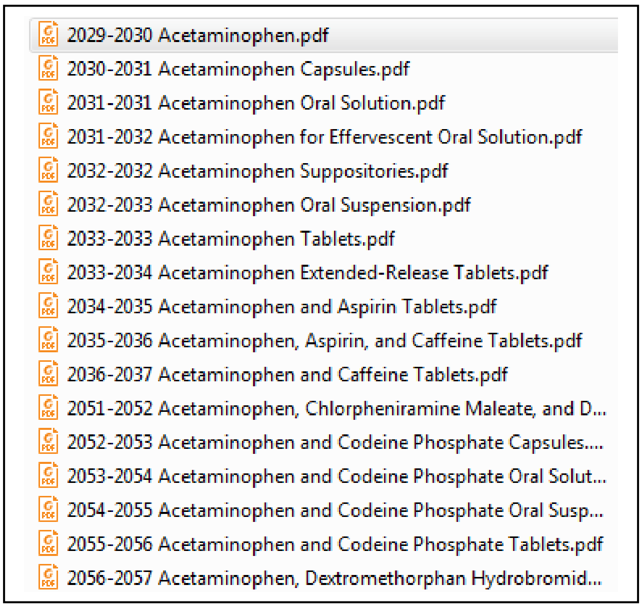
Assay—Dissolve about 120 mg of Acetaminophen, accurately weighed, in 10 mL of methanol in a 500-mL volumetric flask, dilute with water to volume, and mix. T ransfer 5.0 mL of this solution to a 100-mL volumetric flask, dilute with water to volume, and mix. Concomitantly determine the absorbances of this solution and of a Standard solution of USP Acetaminophen RS, in the same medium, at a concentration of about 12 µg per mL in 1-cm cells, at the wavelength of maximum absorbance at about 244 nm, with a suitable spectrophotometer, using water as the blank. Calculate the quantity, in mg, of $C_8H_9NO_2$ in the Acetaminophen taken by the formula:

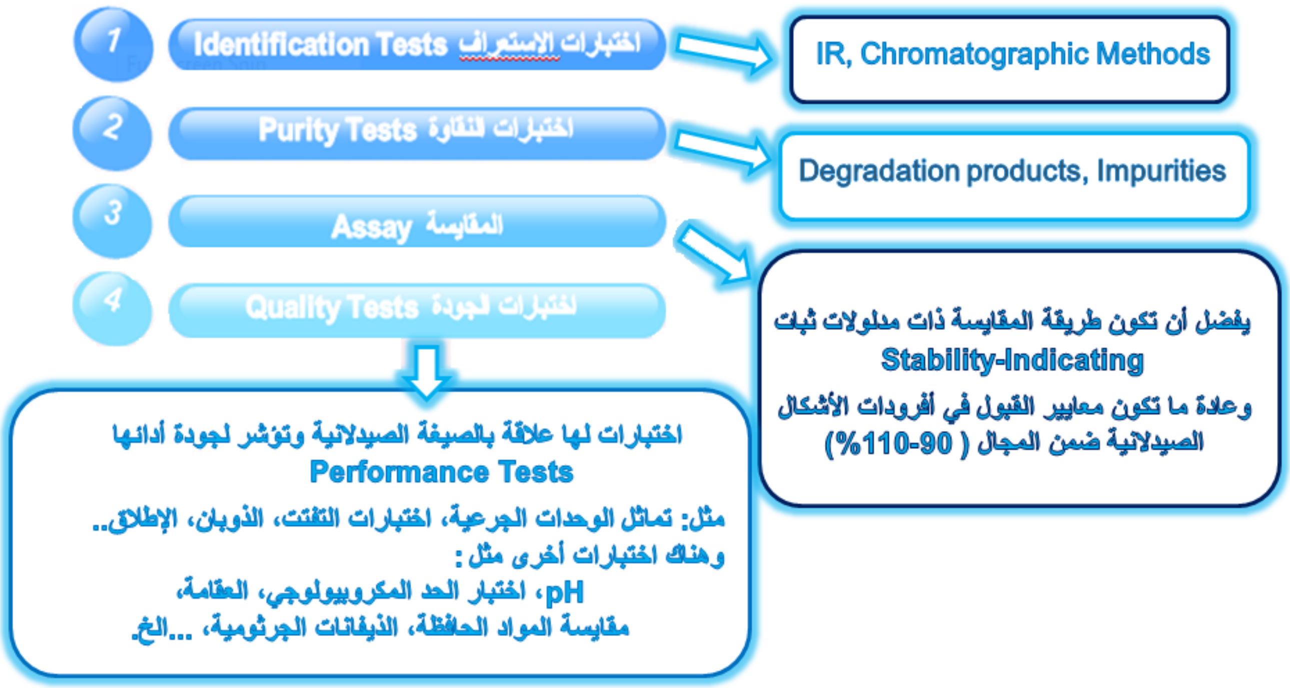
$$10C(A_U / A_S)$$

in which C is the concentration, in µg per mL, of USP Acetaminophen RS in the Standard solution; and A_U and A_S are the absorbances of the solution of Acetaminophen and the Standard solution, respectively.

أفرودة المنتج الدوائي في دستور الأدوية الأمريكي
Drug Product Monograph “USP”

كل مادة دوائية يمكن أن يكون لها عدة أفرودات لأشكال صيدلانية مختلفة لها:


2029-2030 Acetaminophen.pdf
2030-2031 Acetaminophen Capsules.pdf
2031-2031 Acetaminophen Oral Solution.pdf
2031-2032 Acetaminophen for Effervescent Oral Solution.pdf
2032-2032 Acetaminophen Suppositories.pdf
2032-2033 Acetaminophen Oral Suspension.pdf
2033-2033 Acetaminophen Tablets.pdf
2033-2034 Acetaminophen Extended-Release Tablets.pdf
2034-2035 Acetaminophen and Aspirin Tablets.pdf
2035-2036 Acetaminophen, Aspirin, and Caffeine Tablets.pdf
2036-2037 Acetaminophen and Caffeine Tablets.pdf
2051-2052 Acetaminophen, Chlorpheniramine Maleate, and D...
2052-2053 Acetaminophen and Codeine Phosphate Capsules....
2053-2054 Acetaminophen and Codeine Phosphate Oral Solut...
2054-2055 Acetaminophen and Codeine Phosphate Oral Susp...
2055-2056 Acetaminophen and Codeine Phosphate Tablets.pdf
2056-2057 Acetaminophen, Dextromethorphan Hydrobromid...



Acetaminophen Tablets

» Acetaminophen Tablets contain not less than 90.0 percent and not more than 110.0 per cent of the labeled amount of acetaminophen ($C_8H_9NO_2$).

Packaging and storage—Preserve in tight containers, and store at controlled room temperature.

Labeling—Label Tablets that must be chewed to indicate that they are to be chewed before swallowing.

USP Reference standards ⟨11⟩—
USP Acetaminophen RS

Identification—

A: The retention time of the major peak in the chromatogram of the *Assay preparation* corresponds to that in the chromatogram of the *Standard preparation,* as obtained in the *Assay.*

B: Triturate an amount of powdered T ablets, equivalent to about 50 mg of acetaminophen, with 50 mL of methanol, and filter: the clear filtrate (test solution) responds to the *Thin-layer Chromatographic Identification Test* ⟨201⟩, a solvent system consisting of a mixture of methylene chloride and methanol (4:1) being used.

Dissolution ⟨711⟩—

Medium: pH 5.8 phosphate buffer (see *Buffer Solutions* in the section *Reagents, Indicators, and Solutions*); 900 mL.

Apparatus 2: 50 rpm.

Time: 30 minutes.

Procedure—Determine the amount of $C_8H_9NO_2$ dissolved by employing UV absorption at the wavelength of maximum absorbance at about 243 nm on filtered portions of the solution under test, suitably diluted with *Dissolution Medium,* if necessary, in comparison with a Standard solution having a known concentration of USP Acetaminophen RS in the same *Medium.*

Tolerances—Not less than 80% *(Q)* of the labeled amount of $C_8H_9NO_2$ is dissolved in 30 minutes.

FOR TABLETS LABELED AS CHEWABLE—

Medium: pH 5.8 phosphate buffer (see *Buffer Solutions* in the section *Reagents, Indicators, and Solutions*); 900 mL.

Apparatus 2: 75 rpm.

Time: 45 minutes.

Procedure—Proceed as directed for *Procedure* for *Acetaminophen Tablets.*

Tolerances—Not less than 75% *(Q)* of the labeled amount of $C_8H_9NO_2$ is dissolved in 45 minutes.

Uniformity of dosage units ⟨905⟩**:** meet the requirements.

Assay—

Mobile phase, Standard preparation, and *Chromatographic system*—Proceed as directed in the *Assay* under *Acetaminophen Capsules.*

Assay preparation—Weigh and finely powder not fewer than 20 Tablets. Transfer an accurately weighed portion of the powder, equivalent to about 100 mg of acetaminophen, to a 200-mL volumetric flask, add about 100 mL of *Mobile phase,* shake by mechanical means for 10 minutes, sonicate for about 5 minutes, dilute with *Mobile phase* to volume, and mix. T ransfer 5.0 mL of this solution to a 250-mL volumetric flask, dilute with *Mobile phase* to volume, and mix. Pass a portion of this solution through a filter having a 0.5- µm or finer porosity, discarding the first 10 mL of the filtrate. Use the clear filtrate as the *Assay preparation.*

Procedure—Proceed as directed for *Procedure* in the *Assay* under *Acetaminophen Capsules.* Calculate the quantity, in mg, of acetaminophen ($C_8H_9NO_2$) in the portion of T ablets taken by the formula:

$$10{,}000C(r_U / r_S)$$

in which C is the concentration, in mg per mL, of USP Acetaminophen RS in the *Standard preparation;* and r_U and r_S are the acetaminophen peak responses obtained from the *Assay preparation* and the *Standard preparation,* respectively.

الاختبارات الدستورية
Pharmacopoeial Tests

❑ الخاصيات الحسية
Organoleptic Characteristics

تعطي دساتير الأدوية طرائق محددة لاختبار المظهر الخارجي الخاص بالمواد الدوائية والأشكال الصيدلانية، والتي تشمل:

➢ الشكل Shape

حيث يحدد شكل المادة الصلبة هل هي بلورات Crystals، أو بلورات ناعمة Fine Crystals، أو مسحوق بلوري Crystalline Powder، أو متعدد الشكل البلوري Polymorph، أو المادة لا بلورية Amorphous.

ويتم ذلك بالعين المجردة أو بالمجهر العادي، أو بالمجهر الاستقطابي، أو بالطرائق الفيزيائية لاختبار تعدد الأشكال البلورية.

➢ اللون Color

ولتقويم لون مادة صلبة فإن الاختبار يجري على خلفية بيضاء وبضوء النهار، أما لتقويم صفاء محلول مادة فيجري كالتالي:

❖ صفاء المحلول Clarity of Solution

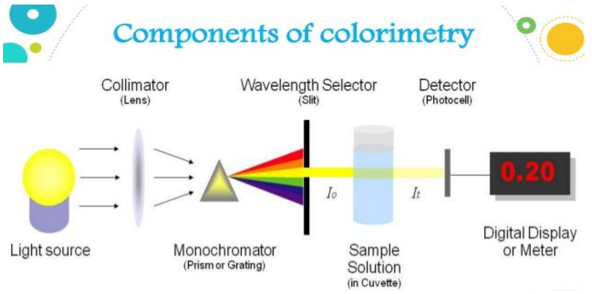
- السائل الرائق أو الشفاف هو المماثل لصفاء الماء أو صفاء المذيب المستخدم في الاختبار.
- تقسم محاليل المواد الدوائية إلى 4 أو 5 مراحل من العتامة Opalescence.
- **محاليل المقارنة** : **مستعلقات ممددة من AgCl** بتراكيز مختلفة محضرة من معاملة كلور الصوديوم مع نترات الفضة في وسط حمض الآزوت، أو سلفات الهيدرازين مع الهيكزامين أو ما يعرف **بالفورمازين**.
- المقارنة عيانية بين المحلول المفحوص والمحلول المقارن على ضوء جانبي في الظلام أو بمقارنة عمودية بضوء النهار .
- يمكن أن تستخدم أيضاً طرائق أدواتية لقياس صفاء المحاليل كقياس العكر باستخدام **مقياس العكر Turbidimetry** أو **الكدر Nephelometry**.

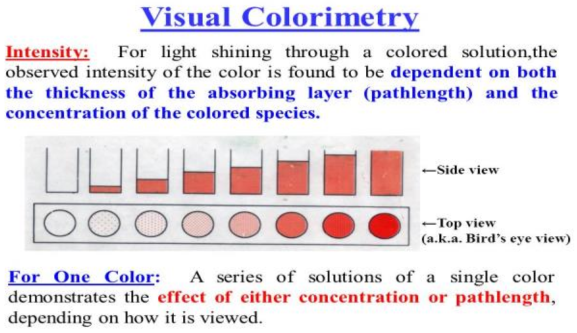
❖ لون المحلول Color of Solution

- المحلول عديم اللون هو الذي له مظهر الماء أو المحلول المقارن.
- تتم المقارنة مع محاليل مقارنة دستورية انطلاقاً من مجموعة ألوان أساسية.
- يـتم التمديـد والمـزج باسـتخدام حمـض الهيـدروكلوريك للوصـول إلـى محاليـل مقارنـة بدرجات تلون مختلفة:

- أصفر كلوريد الحديدي
- أحمر كلوريد الكوبالت
- أزرق سلفات النحاس

- تجــري المقارنــة **عيانيــاً** علــى خلفيــة بيضــاء، أو باســتعمال مقيــاس اللــون **Colorimeter**، أو مقياس اللون الغاطس **Duboscq**.





➢ الطعم Taste

يجرى الاختبار برأس اللسان لأقل كمية ممكنة مع ملاحظة الطعم مر، حلو، مالح، قابض... ويمنع منعاً باتاً بلع أي مادة يراد اختبارها، يجب غسل الفم جيداً بعد إجراء الاختبار.

➢ الرائحة Odor

- **لتقويم رائحة مادة صلبة:** يوضع 0.5-2غ على زجاجة ساعة وتجزأ للحصول على سطح كبير نسبياً وبعد دقيقتين يجرى الشم.
- **لتقويم رائحة سائل:** إما يوضع على زجاجة ساعة أو في وعاء مناسب أو تؤخذ قطرتان على ورقة ترشيح ويجرى الشم.

➢ الانحلالية Solubility

تعرف الانحلالية بأنها أكبر كمية من المادة يذيبها مذيب محدد في درجة حرارة معطاة. وبحسب دستور الأدوية الأوروبي تعتبر المادة:

ذوابة جداً Very Soluble عندما ينحل جزء من المادة بأقل من جزء مذيب.

ذواب بسهولة Freely Solouble عندما ينحل جزء من المادة بجزء- 10 أجزاء مذيب.

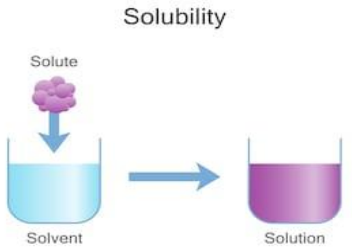
ذواب Solouble عندما ينحل جزء من المادة بـ10 أجزاء - 30 جزء مذيب.

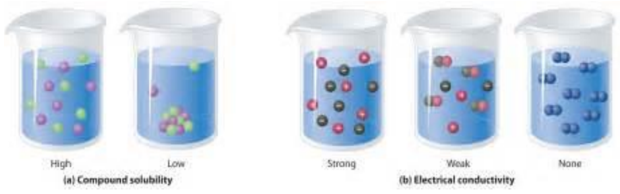
قليل الذوابان Sparing Solouble عندما ينحل جزء من المادة بـ30 أجزاء - 100 جزء مذيب.

شحيح الذوابان Slightly Solouble عندما ينحل جزء من المادة بـ100 أجزاء - 1000 جزء مذيب.

شحيح الذوابان جداً Very Slightly Solouble عندما ينحل جزء من المادة بـ1000 أجزاء - 10000 جزء مذيب.

غير ذواب عملياً Insolouble عندما ينحل جزء من المادة بـأكثر من 10000 جزء مذيب.





➢ حجم الجسيم Particle Size

هو معيار مهم نظراً لتأثيره في معدل ذوبان الدواء وامتصاصه خاصة في حال الأقراص، والكبسولات، والمساحيق ... يستخدم عادة لقياسه مجموعة المناخل الدستورية.

❑ اختبارات الاستعراف أو تعيين الهوية
Identification Tests

تشمل هذه الاختبارات مجموعة من التفاعلات والفحوص الكيميائية والطرائق الفيزيائية والفيزيوكيميائية التي تستطيع تعيين هوية المادة الدوائية أو تستعرفها سواء كمادة أولية أو كمادة ضمن المستحضر الصيدلاني.

- الاختبارات الكيميائية Chemical Identification
- الطرائق الطيفية Spectral Methods
- الطرائق الاستشرابية Chromatographic Methods

➢ أهم الاختبارات الكيميائية الدستورية

1- الطرائق الدستورية لاستعراف الأنيونات اللاعضوية كجزء من مركب دوائي:

- **الكلوريد Chloride**
- **البروميد Bromide**
- **اليوديد Iodide**

$$I^- / Cl^- / Br^- \xrightarrow{Ag^+} AgI\downarrow / AgCl\downarrow / AgBr\downarrow$$

- **الكربونات Carbonate**
- **البيكربونات**

مع هيدروكسيد الباريوم

- **السلفات Sulphate** SO_4^{-2} **:** مع كلور الباريوم

$$Ba^{+2} + SO_4^{-2} \longrightarrow BaSO_4\downarrow$$

- **التيوسلفات Thiosulphate** $S_2O_3^{-2}$ **:** مع اليود

$$2S_2O_3^{-2} + I_2 \longrightarrow S_4O_6^{-2} + 2I^-$$

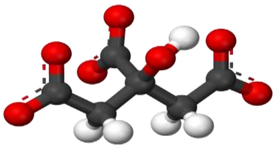
- **البرومات Bromate** BrO_3^- :

$$BrO_3^- + 5Br + 6H^+ \longrightarrow 3Br_2 + 3H_2O$$

- **اليودات Iodate** IO_3^- :

$$IO_3^- + 5I + 6H^+ \longrightarrow 3I_2 + 3H_2O$$

2- الطرائق الدستورية لاستعراف الأنيونات العضوية :


Citrate

- **الأسيتات $Acetat$ CH_2COO^- على شكل حمض الأسيتيك.**
- **البنزوات $Benzoate$ $C_6H_5 - COO^-$ عن طريق التصعد.**
- السيترات **Citrate** على شكل سيترات الكالسيوم.
- **الساليسيلات Salicylate على شكل حمض الساليسيليك الحر أو مع كلوريد الحديد.**

3- الطرائق الدستورية لاستعراف الكاتيونات عندما تكون جزء من مركب دوائي:

يمكن كشف العناصر القلوية والقلوية الترابية من خلال لون اللهب بمطياف اليدوي عبر أطوال الأمواج الموافقة، أو بمقياس الضوء اللهبي Flame Photometer.

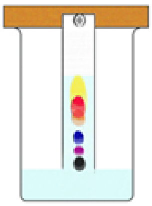
$Li^+, Na^+, K^+, Ca^{+2}, Sr^{+2}, Ba^{+2}$

- **الأمونيوم Ammonium** NH_4^+ عن طريق كاشف نسلر.
- الألمنيوم Aluminium Al^{+3} على شكل هيدروكسيد الألمنيوم.
- الفضة Silver Ag^+ مع حمض HCl لإعطاء راسب من كلور الفضة.
- الزئبق والزئبقي Mercury Hg^{+2} و Hg_2^{+2} تشكيل الملغمة Amalgam.
- الزرنيخ والزرنيخي Arsenic As^{+5} و As^{+3} كاشف بوغو (هيبو فوسفيت).
- المعادن الثقيلة Heavy Metals الاستعراف مع Thioacetamide.

4- استعراف بعض المركبات الدوائية الخاصة:

- **القلويدات Alkaloides:** عن طريق كاشف دراجندروف $K[BiI_4]$.
- **الأمينات العطرية الأولية:** تفاعل الديأزة.
- **الباربيتوريات :** تستعرف باستعمال أملاح الكوبالت الثنائية.
- **الإسترات:** محلول هيدروكسيلامين هيدروكلورايد.
- **الكزانثينات:** الماء الأوكسجيني في وسط حمضي.
- **البنسيلينات:** التسخين مع حمض الكروموتروبيك Chromotropic acid.
- **الهرمونات الستيروئيدية**
- **الفينوثيازينات**

} TLC



5- طرائق الاستعراف المبنية على كشف المجموعات الوظيفية

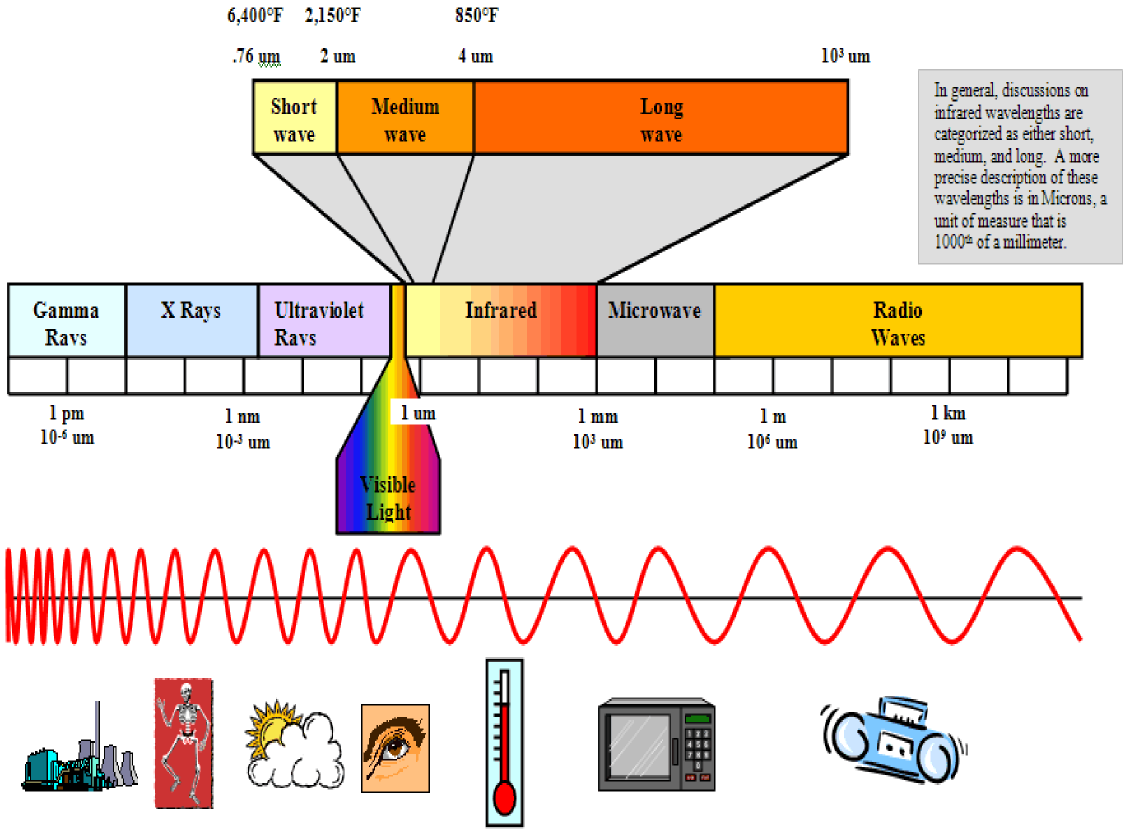
Detection of functional groups

- **الوظيفة الكحولية (الغولية):**
  - أكسدة الأغوال الأولية والثانوية إلى ألدهيدات أو كيتونات.
  - أسترة الوظائف الغولية ببعض الحموض، والاسترات الناتجة لها نقاط انصهار وصفية.
- **الوظيفة الكربونيلية :**
  - خاصة إرجاعية للوظيفة الألدهيدية مميزة لها عن الخلونية (ترجع محلول فهلنغ، محلول اليود، كاشف شيف).
  - تفاعلات لونية مختلفة مع الفنولات والقلويات.
  - تتكاثف مع مجموعة من الكواشف العضوية متحولة إلى مركبات مبلورة.
- **الوظيفة الإيترية :** يجرى تحطيمها إلى الغول أو الفنول الموافق الذي يكشف بطريقة مناسبة.
- **الوظيفة الحمضية :** تشكيل استرات ومن ثم تصبينها إلى الحمض والغول الموافق.
- **الوظيفة الفنولية:**
  - تفاعلها مع كلوريد الحديد $FeCl_3$ يعطي ألوان مميزة.
  - تشكل أملاح مع القلويات القوية.
  - يمكن استرتها.
  - يمكن تشكيل الإيترات مع بعض الكواشف القوية كالحموض الهالوجينية، وبلا ماء حمض الأسيتيك.
- **الوظيفة الأمينية:**
  - الأمينات الأولية تشكل ايزونتريل مع الصود والكلوروفورم.
  - الأمينات الأليفاتية الأولية والثانوية والعطرية تشكل تفاعلات الديأزة.
  - الأمينات الأليفاتية الثانوية و العطرية تشكل مركب النتروزأمين.
- **الوظيفة الاسترية:** التفاعل مع الهيدروكسيلامين في وسط قلوي.
- **الوظيفة النترية :** يتم ارجاعها إلى وظيفة أمينية .

➢ أهم الطرائق الطيفية **Spectral Methods** التي تفيد في استعراف المواد الدوائية:

– طيف الأشعة تحت الحمراء Infra-Red Spectrum   IR

– طيف الأشعة فوق البنفسجية Visible/Ultraviolet Spectrum   UV



1- طيف الأشعة تحت الحمراء **Infra-Red Spectrum   IR**

استعراف المادة الدوائية باستعمال طيف الأشعة تحت الحمراء أصبح شائعاً في السنوات الأخيرة وفي دساتير الأدوية، حيث تقع ترددات اهتزازات أهم المجموعات الوظيفية ضمن المجال cm^{-} (4000-400) وهو المجال القياسي في معظم دساتير الأدوية.

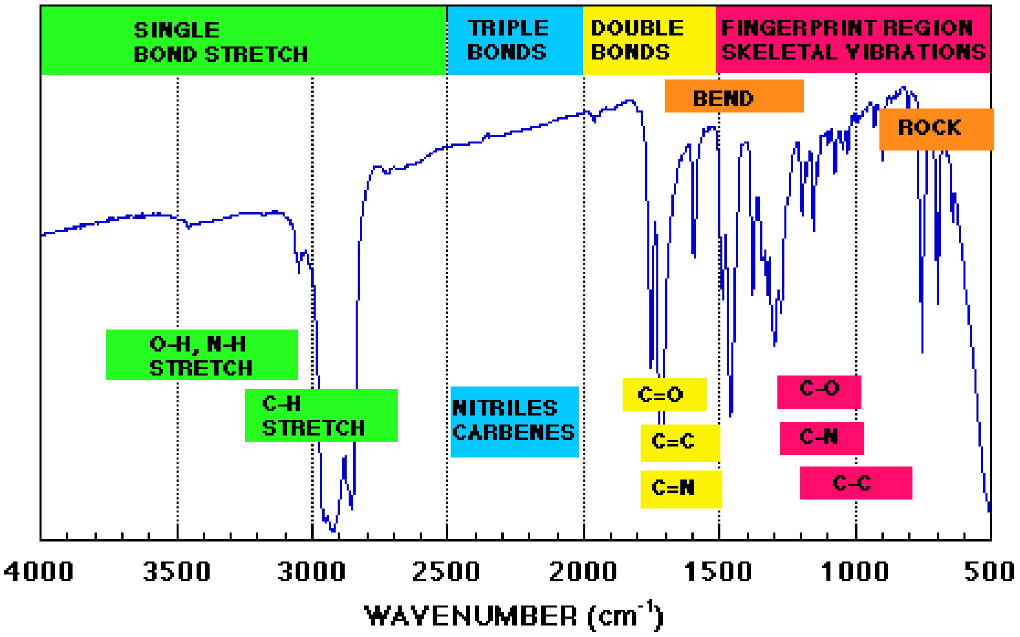
حتى أن طيف IR يعتبر بصمة الإصبع للمادة الدوائية.

إما أن يحضر مستعلق للعينة في زيت معدني أو تمزج العينة مع 100 ضعف من بروميد البوتاسيوم اللامائي ثم تضغط على شكل قرص شفاف بلوري.

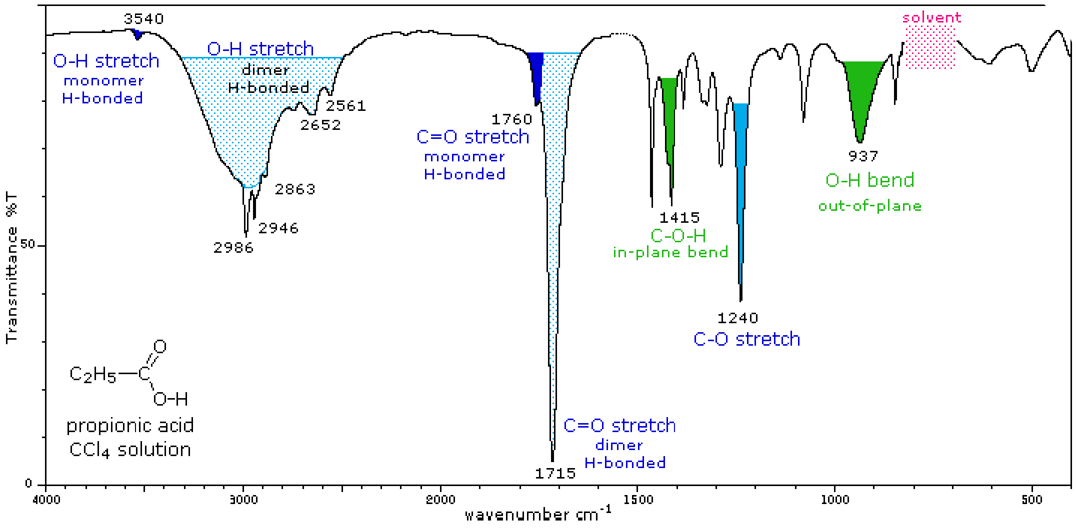
يسجل طيف المادة ويقارن مع جدول المجموعات الوظيفية أو مع طيف المادة المعيارية لتحديد هوية المادة.

ظهور البرامج الحاسوبية المتطورة مكنت من تطوير قراءة الأطياف بمقياس يسمى Fourier Transform Infrared Spectrometer FT-IR

يطلق على أطياف IR المسجلة في مجال منطقة تحت الأحمر القريب بـ NIR Near Infrared Spectroscopy ، وقد غدت تستعمل بشكل شائع لاستعراف المواد الأولية والمراقبة أثناء التصنيع.



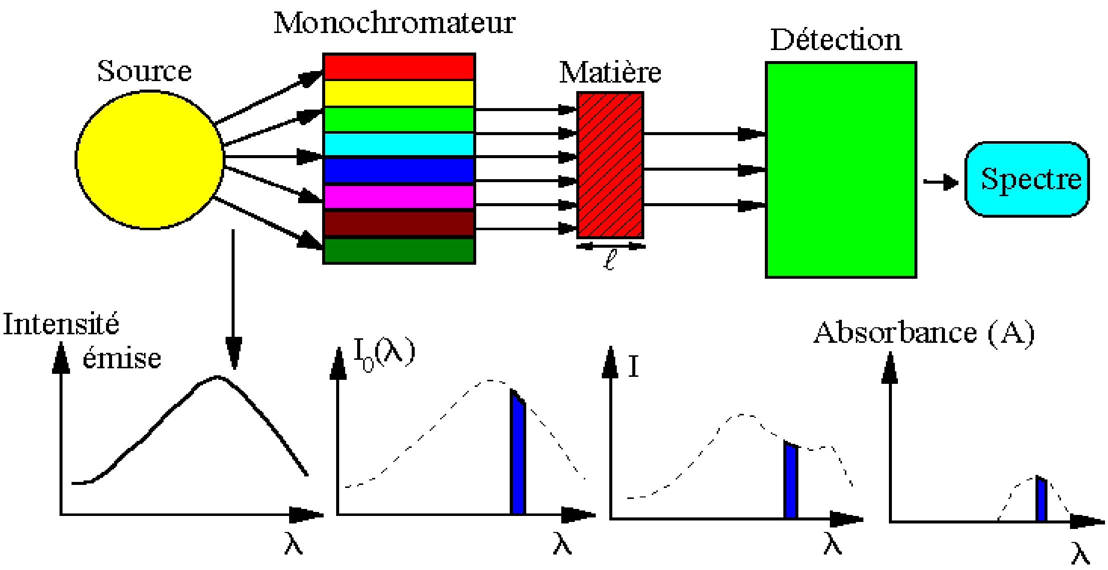
مثال طيف FT-IR لـ Propionic acid:



2- طيف الأشعة فوق البنفسجية Visible/Ultraviolet Spectrum   UV

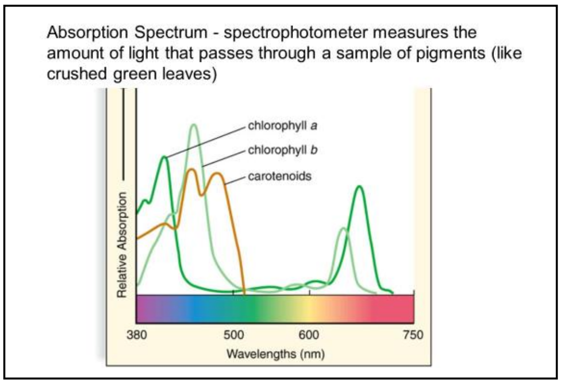
مقياس الطيف الضوئي
Spectrophotometer

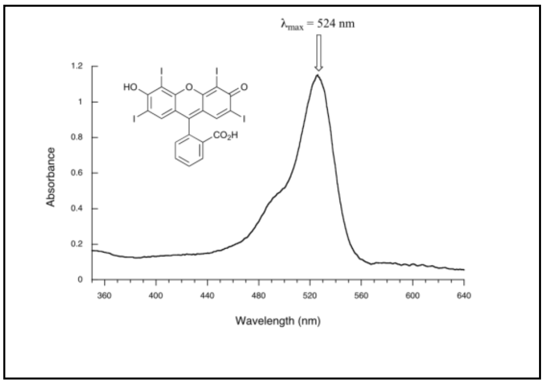
حيث يفيد مقياس الطيف الضوئي في شرح البنية الكيميائية للمركبات التي تمتلك في بنيتها عصابة لون Chromophore من خلال شكل المنحني وعدد الذرى ووضعها وشدتها وشكلها.



تحضر العينة المدروسة والمعياري المرجعي بنفس الطريقة والشروط من حيث المذيب والكواشف المستعملة ثم تقاس الكثافة الامتصاصية النوعية $A^{1\%}_{1cm}$ للمحلولين ويسجل الطيفان ومن ثم يقارن طيف المادة مع طيف المعياري.

أمثلة:





➢ أهم الطرائق الاستشرابية Chromatographic Methods التي تفيد في استعراف المواد الدوائية:

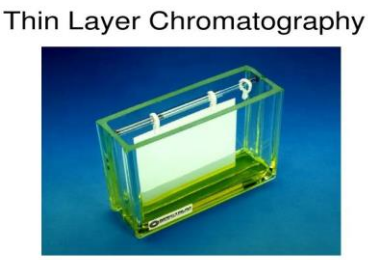
- الاستعراف باستعمال الاستشراب على طبقة رقيقة.
- الاستعراف باستعمال الاستشراب الغازي.
- الاستعراف باستعمال الاستشراب السائل رفيع الانجاز.

1- الاستعراف باستعمال الاستشراب على طبقة رقيقة

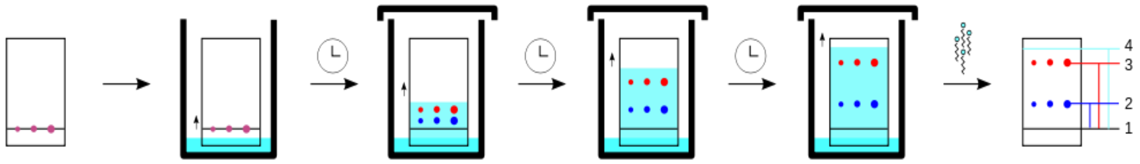
Identification by Thin-Layer Chromatography

- هي تقانة يستخدم فيها صفيحة مجهزة بمادة السيلكا المازة والتي قد تحوي مادة وامضة Fluorescing تساعد في تظهير البقع التي لها امتصاص في مجال الـ

- تطبق حجوم مناسبة من محلول المادة المدروسة ومحلول المعياري كما هو وارد في الأفرودة. وتجهز حجيرة الاستشراب بالطور المتحرك قبل فترة كافية لاشباع الجو المحيط ببخار الطور المتحرك.



- ثم تغطس الصفيحة في الطور المتحرك دون أن تغمر البقع المطبقة وتغلق الحجيرة.
- تنتهي عملية التفريق بوصول الطور المتحرك إلى الخط المحدد مسبقاً ويسجل الزمن. تقاس المسافة التي قطعتها البقع بعد تظهيرها بالكاشف المناسب وتحدد قيم Rf وتقارن بالمعياري.

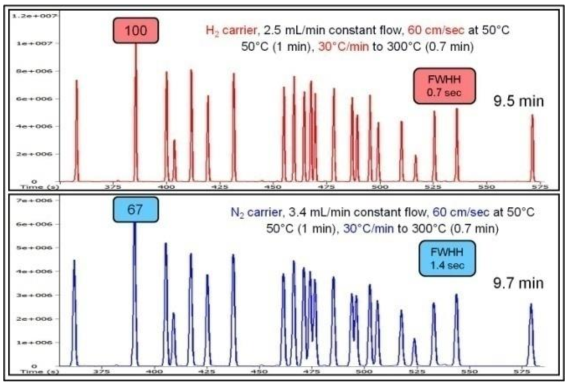


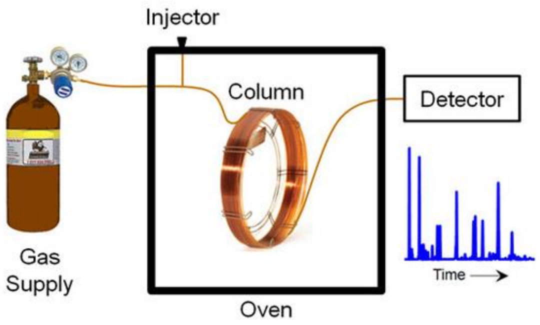
- تستخدم هذه التقانة لتعيين هوية العديد من المواد الدوائية مثل الهرمونات الستيروئيدية والفينوتيازينات وكذلك بشكل شائع لكشف الشوائب.

2- الاستعراف باستعمال الاستشراب الغازي

Identification by Gas Chromatography

- هي تقانة يستخدم فيها غاز الهيليوم أو النتروجين أو الهيدروجين كطور متحرك في حين تستعمل الأعمدة المحشوة Packedcolumns أو الأعمدة الشعرية Capillarycolumns كطور ثابت، ويتم الكشف بمكشاف مناسب للمادة المفحوصة (FID, TCD, ECD, NP, MS).
- يجري حقن العينة المدروسة في قناة الحقن المسخنة، ويحملها الغاز الخامل إلى العمود الموجود ضمن فرن حرارته مبرمجة مما يؤمن فصل مناسب للمركبات تبعاً لاختلاف الضغط البخاري الخاص بكل منها.
- يعد زمن احتباس المادة Retention time معلماً مهماً لاستعراف المركبات.
- يستخدم الاستشراب الغازي لدراسة خصائص المواد الدوائية خاصة كشف الشوائب، كما يستخدم في الاختبارات الحدية لبقايا المذيبات والشوائب الطيارة في المواد الدوائية.
- يستخدم للمواد الثابتة حرارياً والمتبخرة أو المتطايرة والعينات ذات الحجوم الصغيرة.
- طريقة مناسبة جدا لدراسة خصائص الزيوت العطرية.

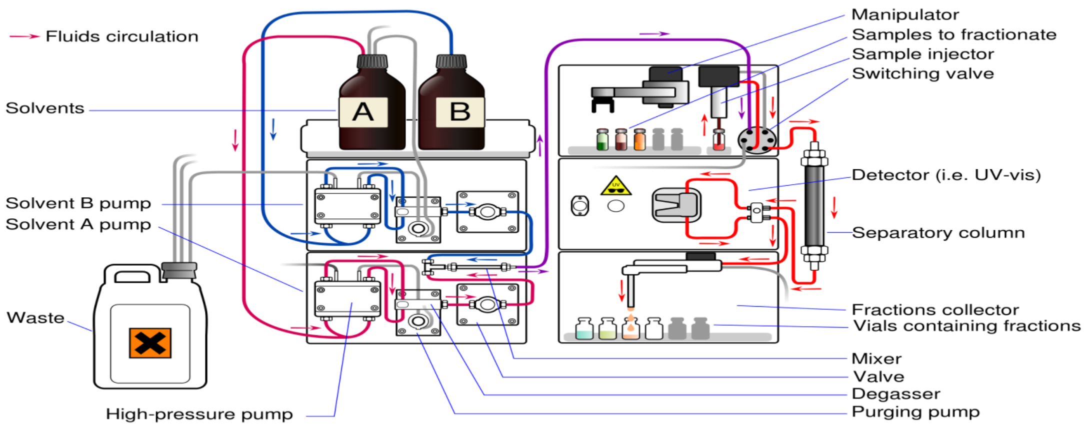




3- الاستعراف باستعمال الاستشراب السائل رفيع الانجاز

Identification by High Performance Liquid Chromatography

- يضخ طور متحرك سائل بضغط ما ضمن عمود حاوي على جسيمات الطور الثابت بأبعاد (3-10µm).
- تحقن المادة المراد تحليلها عند رأس العمود من خلال عروة حقن Loop.
- يحصل فصل المزيج تبعاً للأزمان النسبية المصروفة للمركبات في الطور الثابت.
- تعتمد آليات الفصل على التوزع أو الامتزاز أو التبادل الأيوني تبعاً لنوع الطور الثابت.
- ثم يتم التحري باستعمال كاشف مناسب وتتطلب الطرائق الدستورية مكاشف ذات مبادئ مختلفة (مكشاف UV/Vis، PDA، مكشاف قياس الانكسار التفاضلي، مكشاف الفلورة، المكشاف الكهركيميائي، MS، MS/MS ...).
- تفيد هذه التقانة في تحليل المركبات العضوية وتعد طريقة مناسبة لمعظم الأدوية غير المتطايرة أو غير الثابتة بالحرارة.
- هناك الكثير من التطبيقات الدستورية لتقانة HPLC في استعراف واختبار نقاوة ومقايسة المواد الدوائية الأولية وضمن المستحضرات الصيدلانية المختلفة.



❑ اختبارات النقاوة Purity Tests

➢ اختبارات نقاوة نوعية Specific Purity Tests:

وهي اختبارات كيفية أو كمية تعتمد مبادئ كيميائية أو فيزيائية أو فيزيوكيميائية، خاصة طرائق الاستشراب المختلفة، يجري من خلالها التأكد من خلو المادة الدوائية أو الشكل الصيدلاني من أنواع مختلفة من الشوائب Impurities، أو أن هذه الشوائب موجودة لكن لا تتجاوز حداً معيناً.

➢ اختبارات حدية Limit Tests:

اختبارات كمية Quantitative Tests أو نصف كمية Half-Quantitative Tests لآثار من الشوائب، اللاعضوية غالباً، والمرجح وجودها في المادة الدوائية لسبب ما. تعتمد الاختبارات عادة على إجراء مقارنة كمية للشائبة مع حد معين منها.

➢ اختبارات النقاوة العامة General Purity Tests:

اختبارات كيفية أو كمية يجري من خلالها التأكد من مطابقة المادة الدوائية بشكل خاص إلى معايير جودة محددة، أو التأكد من عدم تجاوز بعض الشوائب المؤكد وجودها في المادة لحد معين.

الشوائب في المواد الصيدلانية

Impurities in Pharmaceutical Substances

تغيرت الأفكار والمعايير حول نقاوة الأدوية من الشوائب تبعاً لتطور العلوم المختلفة. والمواد التي صنفت سابقاً بأنها نقية أصبحت اليوم مشبعة بالشوائب. كما أن العديد من المركبات أصبح مصنفاً حالياً كشوائب في الأدوية، مع أنها لم تكن مصنفة سابقاً كشوائب إما: - لعدم إمكانية كشفها بالتجهيزات التحليلية القديمة.

- أو لعدم القدرة على تحديد فعلها أو أثرها الفارماكولوجي والسمي.

مثل: Related Substances والشوائب العضوية واللاعضوية وIsomers.

في الأفرودات الدستورية ثلاثة مستويات لاختبارات الشوائب Impuritiesأو الملوثات Contaminants:

1- تحديد عام للنقاوة بالطرائق الاستشرابية المرتبط بإجراء مقايسة لا نوعية للشوائب Non-Specific Assay.

2- مقايسة حساسة Sensitive Assay للشوائب بالطرائق الاستشرابية.

3- اختبارات نوعية Specific Tests واختبارات حدية Limit Tests للشوائب المعروفة Known Impurities بالمقارنة مع شواهد معيارية مرجعية Reference Standards من هذه الشوائب.

❖ **تعريف الشائبة:**

أي مركب في مادة دوائية ماعدا الماء له بنية كيميائية مغايرة للمادة الدوائية الأصلية.

❖ **مرتسم الشوائب Impurity Profile:**

وصف لجميع الشوائب الظاهرة في وجبة عادية من مادة دوائية محضرة بعمليات تحضير معروفة المراحل. يتضمن الوصف كشفاً للشوائب مع إظهار بعض الملامح التحليلية الكمية لها، ومراقبة مجال كل شائبة ضمن حدود قبول لكل صنف من أصناف هذه الشوائب.

في الأشكال الصيدلانية يدخل مفهوم اختبار النقاوة أو كشف الشوائب في مفهوم اختبارات الثبات التي تبحث في تخرب المواد الفعالة أو ظهور منتجات التخرب.

هذا يتطلب انتقاء طرائق تحليلية حساسة تمكن من مقايسة المادة الفعالة بدقة عالية بعيداً عن تأثير السواغات أو منتجات التخرب المحتملة وهذا ما تؤمنه الطرائق الاستشرابية بشكل خاص وهناك أيضاً الطرائق اللونية والطيفية والحجمية Stability-Indicating Analytical Method.

❖ **مصادر الشوائب SOURCES OF IMPURITIES**

- **المواد البدئية Starting Materials**
- **طريقة الاصطناع Method of Manufacture**

- الكواشف المستعملة في مراحل الاصطناع
- الكواشف المستعملة لإزالة الشوائب الأخرى
- المحلات مثل ماء الصنبور Tap water، الماء منخفض القساوة Softened water، الماء منزوع المعادن Demineralized water، الماء المقطر Distilled water.
- وسائط التفاعل
- المواد المتوسطة
- ملوثات الجو المحيط خلال مراحل الاصطناع
- مخاطر الاصطناع: التلوث من الجسيمات الصلبة، التلوث المتصالب، التلوث الجرثومي، أخطاء في الاصطناع وأخطاء في التعبئة.

- **عدم ثبات المنتج Instability of the Product**

- عدم الثبات الكيميائي		- تغير في الخواص الفيزيائية
- التفاعل مع مادة العبوة		- الحرارة

❖ **تعاريف :**

❖ **الشائبة المعروفة Identified:** هي الشائبة التي تكون بنيتها الكيميائية معروفة.

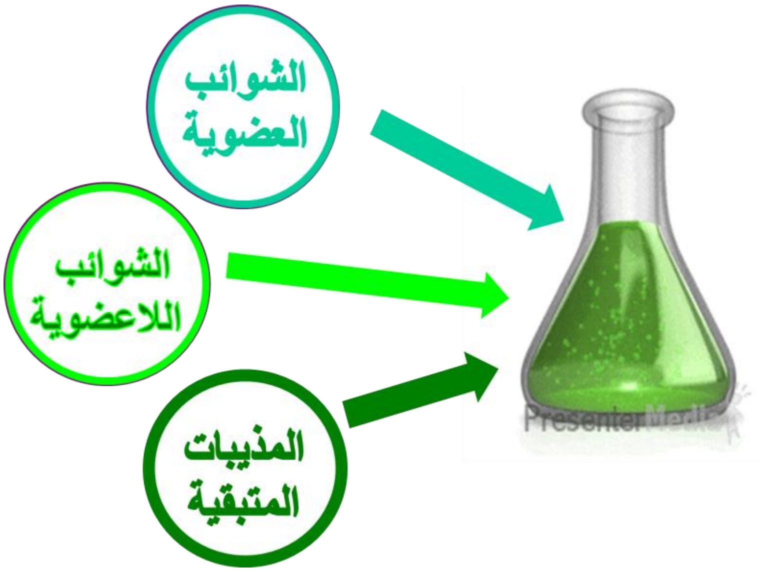
❖ **الشائبة غير معروفة Unidentified:** هي الشائبة التي لم يُحصل على ميزاتها البنيوية وقد تمّ التّعرّف عليها باستعمال خواص تحليلية كيفية (زمن احتباس الكروماتوغرافية).

❖ **الشائبة المحددة Specified:** هي الشائبة التي تدرج في قائمة بشكل إفرادي مع معيار قبول نوعي لها ضمن مواصفات المادة الدوائية الجديدة، يمكن أن تكون الشائبة المحددة معروفة البنية identified أو غير معروفة unidentified.

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

❖ **تصنيف الشوائب:**

تصنف الشوائب وفقاً لتوجيهات المؤتمر الدولي للمواءمة ICHQ3A



➢ **الشوائب العضوية (متعلقة بالدواء أو بعملية تصنيعه)**

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

- **المواد (البدئية) Starting materials**

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

- **المنتجات الثانوية By-products والمواد المتوسطة Intermediates**

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

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

➢ **الشوائب غير العضوية**

يمكن أن تنتج من عمليات التصنيع، وهي معروفة ومحددة البنية. **تتضمن:**

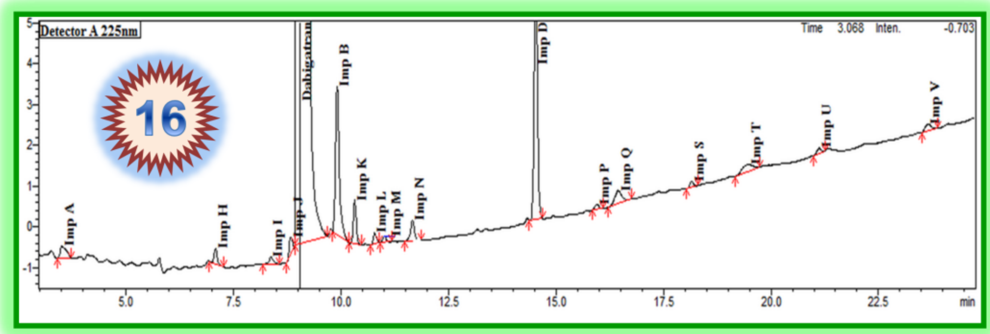
- **الكواشف Reagents** مواد غير المادة البدئية وغير المواد الوسيطة وغير المذيبات تستعمل في تصنيع المادة الدوائية الجديدة.
- **الربيطات Ligands.**
- **المحفزات Catalysts.**
- **الكاتيونات** أو الشارجبات (Cations) وأهمها المعادن الثقيلة Heavy metals.
- **الأنيونات** أو الشارسبات (Anions) ومنها الكلوريد والفلوريد والسلفات.
- **الأملاح غير العضوية Inorganic salts.**
- **مواد مختلفة** مثل عوامل الترشيح Filter aids والفحم الفعال Charcoal.

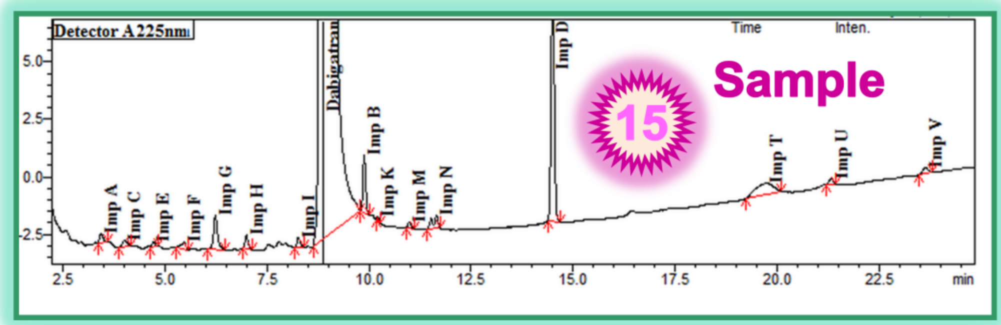
➢ **المذيبات المتبقية**

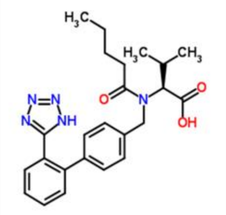
يمكن أن تكون المذيبات سوائل عضوية أو غير عضوية مستعملة كحامل لتحضير المحاليل أو المستعلقات في اصطناع المادة الدوائية الجديدة أو تشكلت خلال الإنتاج، وبما أنها معروفة السمية فيجري انتقاء الشواهد المناسبة بسهولة.

مثال لمرتسم الشوائب:

Dabigatran Etexilate





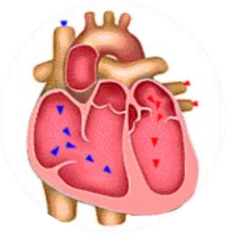


مثال عن أهمية تحديد مرتسم الشوائب:

Valsartan

جرى عالمياً سحب المنتجات التي تحتوي على المادة الفعالة **فالسارتان Valsartan** المصنعة من الشركة **Zhejiang Huahai Pharmaceutical الصينية** بسبب تلوث المادة الفعالة المستعملة في علاج ارتفاع ضغط الدم وقصور القلب واعتلال الأعصاب السكري بشائبة الـ **"N-nitrosodimethylamine -NDMA "** التي تُعدُّ من المواد التي قد تُسبِّبُ السرطان.

وهو دواء طور من قبل شركة نوفارتس السويسرية.



أهم الشوائب المصادفة في المواد الدوائية والمستحضرات الصيدلانية

☆ المواد الغريبة Foreign Substances

- هي مواد تنجم عن التلوث أو بقصد الغش، وليس لها علاقة بعملية تخليق Synthesis المادة الدوائية أو تحضيرها، لذلك ليس لها اختبارات واضحة ضمن الأفرودة الدستورية.
- كأن يشاهد الإيفدرين مثلاً في نبات عرق الذهب، أو أن يشاهد مبيد حشري ما في محلول فموي مسكن للألم.

☆ الشوائب السمية Toxic Impurities

- هي مركبات ذات فعالية بيولوجية غير مرغوبة، وتتطلب اختبارات استعراف خاصة بها، وكذلك طرائق مقايسة نوعية، كما تتطلب عادة المقارنة مع شواهد معيارية من الشوائب نفسها.
- تنشأ هذه الشوائب عادة من عملية التخليق أو التحضير أو من تخرب الأدوية.
- ويلزم المصنّع بالإعلام عن هذه الشوائب بشكل واضح باعتبارها تملك خاصية سمية.

☆ المكونات المرافقة Concomitant Components

- هي مميزة للعديد من المواد الدوائية الأولية.
- ولا تعد هذه المركبات شوائب بالمعنى الدستوري.
- دساتير الأدوية تضع حدوداً أو مجالات سماحية لوجود مثل هذه المركبات.
- أمثلة عليها:

- المصاوغات الهندسية Geometric Isomers
- المصاوغات البصرية Optical Isomers
- المزائج الرسيمية Racemic Mixtures

ونظراً لأهمية هذا الموضوع على صعيد نقاوة المواد الدوائية سنستعرض أنواع التصاوغ في البنى الكيميائية.

التصاوغ أو التماكب Isomerism

هناك ثلاثة أنماط للمصاوغة Isomerism المشاهدة في المواد الدوائية وهي:

1- المصاوغة الهندسية Geometrical Isomerism

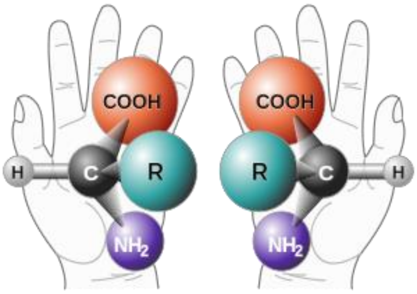
2- المصاوغة الضوئية والتخايل (عدم التناظر المرآتي)
Optical Isomerism and Chirality

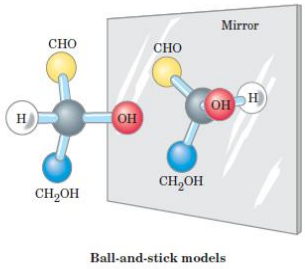
3- المصاوغة الفراقية Diastereo Isomerism

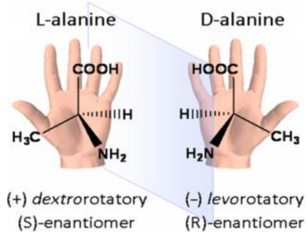
➢ المصاوغات الفراغية Stereoisomers

مركبات لها نفس ارتباط الذرات ولكن يختلف ترتيبها في الفراغ. وهي أنواع:

- المرآتية Enantiomers كل منها خيال للآخر في المرآة لها نفس الخصائص الفيزيائية والكيميائية
- Diasteriomers وهي تظهر عندما تمتلك المادة أكثر من مركز كيرالي، لها نفس الذرات ونفس الارتباط لكن لا يشكل كل منها خيال للآخر، وهي تختلف عن بعضها في الخصائص الكيميائية الفيزيائية كالانحلالية ودرجة الغليان، وكذلك في الفعالية الدوائية، وعادة يجري فصلها باستعمال الطرائق الاستشرابية.
- المصاوغات الهندسية وهي التي تعرف بالمصاوغات مقرون Cis - مفروق Trans.

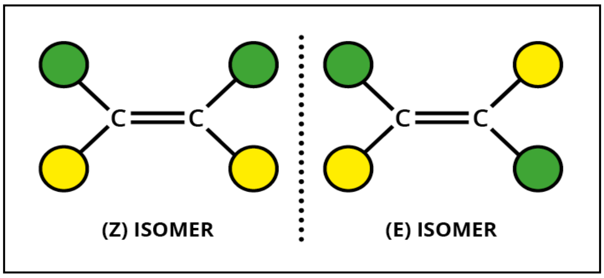




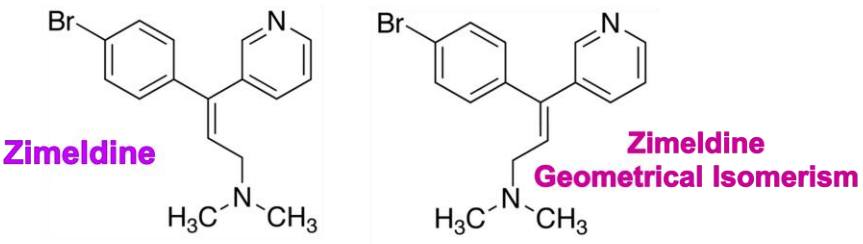


1- المصاوغة الهندسية (Cis-Trans) or (E-Z) Geometrical Isomerism

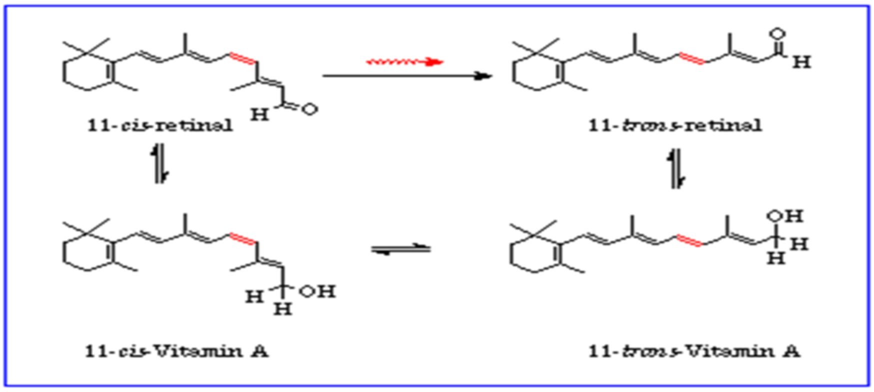
وهي تعني دوران حر للمتبادلات حول الرباط المضاعف بشكل مختلف من مصاوغ لآخر.



مثال مركب زيميلدين **Zimeldine**



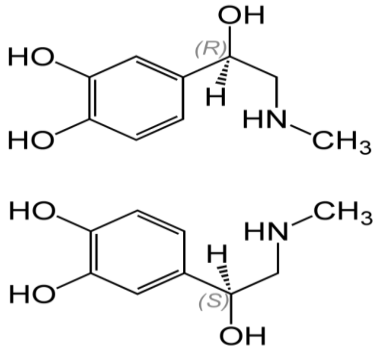
Vitamin A فيتامين أ



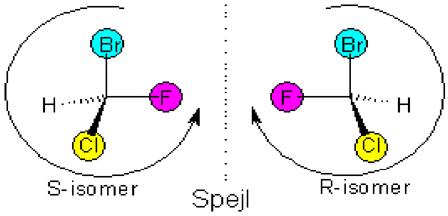
2- المصاوغة الضوئية والتخايل (عدم التناظر المرآتي) Optical Isomerism and Chirality

- وهي مصاوغة واسعة الانتشار ومشاهدة في العديد من الأدوية التي تملك مركزاً لا متناظراً أو أكثر (المركز اللامتناظر هو ذرة كربون تحوي 4 متبادلات مختلفة).
- عندما تمتلك جزيئة ما مركزاً واحداً أو أكثر لا متناظراً تصبح قابلة لتدوير مستوى الضوء المستقطب إلى اليمين أو إلى اليسار (+) أو (-) .
- المتماكبات الضوئية لها الصفات الفيزيائية والكيميائية نفسها. والفرق الوحيد هو تدوير المتماكبات للضوء المستقطب بالاتجاهات المتعاكسة.

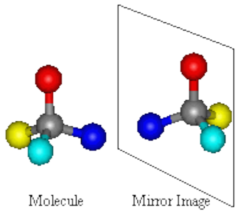
مثال الأدرينالين الناقل العصبي الذي يمكن أن يوجد على شكل مصاوغين مرآتيين Enantiomers لهما صفات فيزيولوجية مختلفة حيث أن الشكل (-) له تأثير أقوى في تقوية القلب.



- لا يمكن معرفة المركب القادر على تدوير الضوء المستقطب إلى اليمين أو اليسار، إلا بالتجربة.
- يشار إلى التوضع الفراغي الذي هو باتجاه عقارب الساعة بالرمز " R " بينما يشار إلى التوضع الفراغي المعاكس لاتجاه عقارب الساعة بالرمز " S ".
- العلاقة بين الإشارتين (+) و(-) مع الرمزين " R " و" S " علاقة معقدة نسبياً، ويحتاج لإدراك مثل هذه العلاقة اختبار بلورات نقية من المادة وتحليلها بأشعة X.

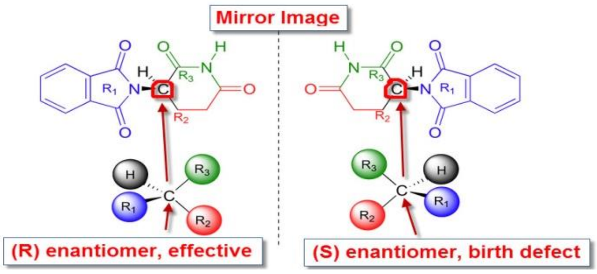


- لمعرفة الاتجاه الذي يدور به مستوي الضوء يستخدم مقياس الاستقطاب Polarimeter.
- المختصرات " l " و " d" للدلالة على (+) و(-) والمختصرات " D " و" L" فهي للدلالة على " R " و" S " .
- المزيج الحاوي على (+) و(-) بشكل متساوي هو Racemic Mixture هذا المزيج لا يستطيع تدوير الضوء المستقطب. الصفات الفيزيائية كدرجة الانصهار والذوبانية تختلف في الشكل الرسيمي عنها في المتماكبات النقية.
- الفصل الفيزيائي للمصاوغات المرآتية Enantiomers من مزيجها الرسيمي إلى أشكالها النقية (+) و(-) بالغ الصعوبة تقنياً.



- في بعض المواد الدوائية يكون أحد المصاوغات المرآتية Enantiomers هو المسؤول عن الفعالية الدوائية، في حين يمكن أن يكون المصاوغ الآخر أقل فعالية، أو غير فعال، أو سام، أو يمكن أن يكون مسؤولاً عن ظهور استجابة دوائية مغايرة.
- لم تؤخذ بالحسبان التأثيرات الدوائية وشدتها للمزائج الرسيمية Racemic Mixture ، وعملياً نقاوتها كانت تحسب على أساس مثلاً (50 %). إنما تبين بعد ذلك حقيقة التأثيرات الفيزيولوجية والمعاكسة لشكل على حساب الآخر.

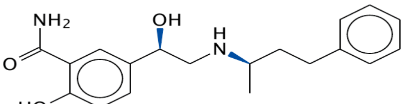
أكثر الأمثلة التي استدعت تشريعات صارمة بهذا الخصوص كان Thalidomide، الذي يملك مركز تخايل وحيد، وكان يعطى على شكل رسيمي لتسكين غثيان الحوامل الصباحي، تبين بعد ذلك أن المصاوغ المرآتي الفعال هو المسؤول عن التأثير العلاجي، بينما الشكل غير الفعال كان المسؤول حصراً عن التشوهات الجنينية.



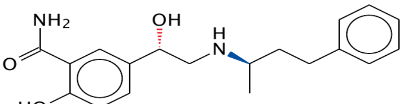
- تتطلب التشريعات الحالية من الشركات التي ترخص دواءً جديداً بشكل رسيمي التأكد أن استعمال الشكل الرسيمي لا يعاكس تأثير الأشكال النقية.

3- المصاوغة الفراقية Diastereo Isomerism

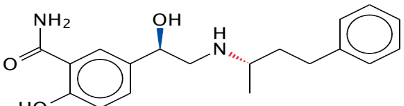
- في حال وجود أكثر من كربون لا متناظر فهناك إمكانية لوجود مصاوغة من نوع جديد، تدعى مصاوغة فراقية.
- عدد المصاوغات الفراقية الناجمة عن عدد مراكز لا متناظرة مقداره n يساوي 2^n.
- المصاوغات الفراقية يمكن فصلها استشرابياً.
- مثال مركب **لابيتالول Labetalol** الذي يملك مركزي تخايل وبالتالي مصاوغين فراقيين ولكل منهما مصاوغ مرآتي، بالتالي يملك لابيتالول زوجين من المصاوغات يمكن فصلها استشرابياً إلى ذروتين كل ذروة عليها زوج مصاوغين. ولفصل الأزواج والوصول إلى أربع ذرى يستخدم أعمدة Chiral Columns.



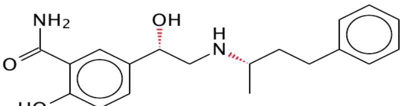
R,R



S,R



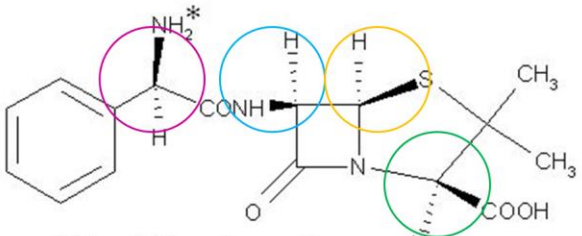
R,S



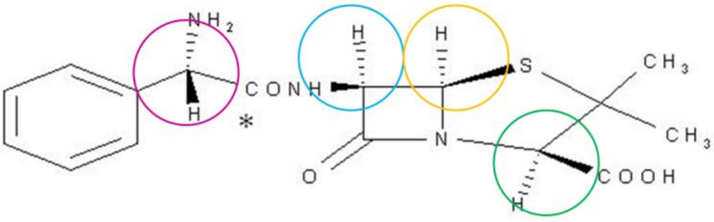
S,S

الأمبيسيلين Ampicilline

- يحتوي أربعة مراكز تخايل Chiral Centers.
- لجزيء الأمبيسيلين توضعات عديدة مختلفة ناجمة عمّا يعرف **بالتصاوغ الصنوي Epimerisation** حيث يكون هناك تراسم Racemization نوعي على مركز واحد. ففي العديد من الأدوية ذات المنشأ الطبيعي كالستيروئيدات والقلويدات والبنسيلينات، يكون شكل التوضع الفراغي مرتبطاً بالانتقائية التي تمارسها الأنزيمات في عملية التخليق أو الجراثيم المسؤولة عن ذلك، أما في عمليات التخليق الكيميائي فمن الصعب تخليق شكل على حساب آخر، وبالتالي فإن أغلبها يكون مزائج رسيمية.
- وقد لا يمثل ذلك توازناً بين مصاوغين صنويين مختلفين Epimers، حيث إن وجود مراكز أخرى فعالة ضوئياً قد تفضل تشكيل مصاوغ صنوي أكثر من غيره. وحيث إن التدوير البصري للمصاوغين غير متساوي، ومتعاكس، **فإن الفعالية الضوئية لمزيج المصاوغين لن تكون صفراً.**



2R [D-epimer]



2S [L-epimer]

☆ الشوائب المألوفة Ordinary Impurities

وهي مركبات تتواجد في المواد الدوائية الأولية لكنها حميدة وغير ضارة، إلا أن فعاليتها الحيوية غير المرغوب بها متعلقة بكميتها الموجودة في المادة الدوائية.

تأتي هذه الشوائب من عمليات التخليق والتحضير أومنتجات تخرب. يجري تقدير كميتها بطرائق تحليلية تحسب نسبتها دون الدخول في موضوع مقارنتها بالمواد المعيارية. ويجري وضع حدودها بحسب الجرعات التي قد يتناولها المستهلك. جرى اختيار نسبة (2%) كحد عام أعلى للشوائب المألوفة.

☆ الشوائب المشيرة Signal Impurities

تتميز عن الشوائب المألوفة بأنها تتطلب استعرافاً وتعييناً كمياً بشكل إفرادي، وتقارن مع مواد معيارية من هذه الشوائب إن وجدت.

يمكن أن تشمل بعض المركبات المتعلقة بعملية التخليق أو هي منتجات تخرب مثل المواد القابلة للديأزة في مركبات الثيازيد.

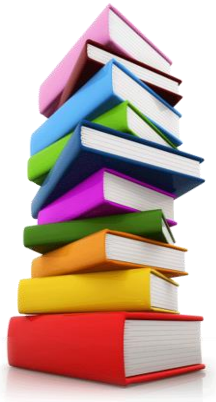
على الشركة الصانعة للمادة الدوائية تقديم معلومات إضافية وبيانات واضحة حول تصنيف هذا النوع من الشوائب تمييزاً لها عن الشوائب المألوفة.

☆ المواد المشابهة Related Substances

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

☆ الملوثات أثناء التصنيع Process Contaminants

هي مواد معروفة، وأحياناً غير معروفة (عدا المواد المشابهة والماء) وتتضمن الكواشف والمواد اللاعضوية (مثل المعادن الثقيلة، كلوريد،سلفات..). أو المواد الأولية أوالمذيبات. ويمكن لمثل هذه المواد أن تظهر أثناء عملية التحضير، أو التخليق، أو أثناء بعض المعالجات اللاحقة للمادة.



❖ حدود الشوائب Impurities Limits

تضع دساتير الأدوية حدود الشوائب على النحو التالي:

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

حيث يوضع هذان الحدان بناء على مرتسم الشوائب.

- حد المذيبات المتبقية.
- حدود الشوائب اللاعضوية العامة: ويجري اختبارها بطرائق مناسبة عامة مثل الثمالة بالحرق Residue on Ignition أو بطريقة خاصة بشائبة معينة (المعادن الثقيلة).
- نقاوة التصاوغ المرآتي Enantiometric Purity كل ما كان ذلك ممكناً.
- الماء لم يصنف كشائبة إنما لا بد من تحديد حدود لمحتواه في المادة.
- يجرى وضع حدود معينة للشائبة اعتماداً على :
  - سمية المادة الدوائية الحاوية على مستويات معروفة من الشوائب، إضافة إلى سمية تلك الشوائب منسوبة إلى المادة الدوائية نفسها.
  - طريقة ايتاء الدواء.
  - عمر المريض وحالته المرضية.
  - آلية تأثير الشائبة إن كان ذلك معروفاً.
  - مقدار الجرعة اليومية.
  - زمن العلاج.
  - مصدر المادة الدوائية صنعياً أو طبيعياً و منتج بتقانة حيوية.

الاختبارات الحدية Limit Tests

- تجرى هذه الاختبارات على المواد الأولية الفعالة وغير الفعالة، وعلى المستحضرات الصيدلانية، على شكل اختبار كيفي Qualitative أو كمي Quantitative أو نصف كمي Half-Quantitative.
- هدفها كشف وتحديد بعض الشوائب المحتمل وجودها في المادة أو في الشكل الصيدلاني. كأن تكون مواد لا عضوية أو مواد يصعب عادة التخلص منها.
- يجرى تفاعل نوعي انتقائي للكاشف مع آثار الشائبة.
- أغلب الشوائب إما كاتيونات أو أنيونات متوافرة بتراكيز ضئيلة جداً Part Per Million "ppm".
- يكفي معرفة أن تركيز هذه الشائبة لم يتجاوز حداً معيناً تنص عليه الأفرودة وذلك من خلال تحضير محاليل مقارنة تحوي الحد الأقصى للشائبة.

أهم الاختبارات الحدية المدرجة في دساتير الأدوية العالمية

➢ **الاختبار الحدي لأجل بعض الأنيونات:**

❖ **الكلوريد:** بواسطة نترات الفضة وتشكيل عكر أو راسب أبيض ثم يقارن مع محلول معياري.

$$Cl^- + Ag^+ \longrightarrow AgCl\downarrow$$

❖ **الكبريتات:** بواسطة كلوريد الباريوم وتشكيل عكر أو راسب ثم يقارن مع معياري.

$$Ba^{+2} + SO_4^{-2} \longrightarrow BaSO_4\downarrow$$

❖ **البوتاسيوم:** بمحلول رباعي فينيل بورات الصوديوم بوسط حمضي فيتشكل عكر من رباعي فينيل بورات البوتاسيوم.

❖ **الكالسيوم:** بمحلول أوكزالات الأمونيوم.

➢ **الاختبار الحدي لأجل بعض الكاتيونات:**

❖ **الرصاص:** يعتمد الاختبار الحدي على تحويل أيون الرصاص إلى سلفيد غروي ثم يقارن مع محلول معياري. مثال الاختبار الحدي للرصاص في حقن حديد سوربيتول.

$$S^{-2} + Pb^{+2} \longrightarrow PbS\downarrow$$

❖ **الـزرنيخ:** التفاعـل مـع كاشـف بوغـو وهـو الهيبـو فوسـفيت عـن طريـق ارجـاع كافـة مركبـات الـزرنيخ إلـى زرنـيخ معـدني علـى شـكل راسـب لونـه بـين البنـي والأسـود ثـم يقــارن مــع محلــول معيــاري. مثــال الاختبــار الحــدي للــزرنيخ فــي مســتعلق فمــوي لهيدروكسيد المغنيزيوم.

$$2As^{+3} + 3H_3PO_2 + 3H_2O \longrightarrow 2As + 3H_3PO_3 + 6H^+$$
$$2As^{+5} + 5H_3PO_2 + 5H_2O \longrightarrow 2As + 5H_3PO_3 + 10H^+$$
$$2AsO_3^{-3} + 3H_3PO_2 + 6H^+ \longrightarrow 2As + 3H_3PO_3 + 3H_2O$$
$$2AsO_4^{-3} + 5H_3PO_2 + 6H^+ \longrightarrow 2As + 5H_3PO_3 + 3H_2O$$

❖ **الحديــــــد:** يعتمــــد الاختبـــــار الحــــدي علـــــى التفاعـــــل مــــع حمــــض الثيوغليكوليـك Thioglycolic فـي وسـط مـدروء مـن سـترات الامونيـوم لاعطـاء لـون أحمر أرجواني ومقارنته مع المعياري.

$$Fe^{+2} + 2HS\text{-}CH_2\text{-}COOH \longrightarrow [Fe(S\text{-}CH_2\text{-}COO)_2]^{-2} + 4H^+$$
$$2Fe^{+3} + 2HS\text{-}CH_2\text{-}COOH \xrightarrow{2H^+} 2Fe^{+2} + HOOC\text{-}CH_2\text{-}S\text{-}S\text{-}CH_2\text{-}COOH$$

❖ **المعادن الثقيلة:**

1- فـي حــال عـدم وجـود رصــاص: يجـرى الاختبــار بإضــافة سـلفيد الصـوديوم إلــى محلـول العينة المقلون حيث يظهر لون بني يقارن مع المعياري.

2- فـي حــال وجــود رصــاص: يضــاف محلـول سـيانيد البوتاسـيوم ثـم يقـارن اللـون البنـي الناتج مع المعياري.

وهنـاك دسـاتير أدويـة لا تميـز بـين الحـالين السـابقين وتحسـب مجمـوع المعـادن الثقيلـة علـى أساس الرصاص.

General Purity Tests بعض اختبارات النقاوة العامة

➢ اختبار المواد القابلة للتأكسد Oxidizable Substances Tests

تزيل المواد القابلة للتأكسد لون محلول برمنغنات البوتاسيوم.

في الوسط القلوي يكون التفاعل كالتالي:

$$MnO^{-4}+2H_2O+3e^- \longrightarrow MnO_2+4OH^-$$

لون بني

في الوسط الحمضي يكون التفاعل كالتالي:

$$MnO^{-4}+8H^++5e^- \longrightarrow Mn^{+2}+4H_2O$$

عديم اللون

مثال دستوري اختبار المواد القابلة للتأكسد في حمض البنزوئيك وكذلك اختبار هذه الشوائب في الماء المعد للحقن.

➢ اختبار المواد المرجعة Reducing Substances Tests

وتختبر بطرائق مختلفة:

• الكشف مع برمنغنات البوتاسيوم: مثال اختبار الشوائب المرجعة في أسيتات الصوديوم.

• الكشف بمحلول اليود: تغير اللون. مثال اختبار الشوائب المرجعة في غلوكونات الكالسيوم.

• الكشف مع نترات الفضة: تشكل راسب من معدن الفضة (لون رمادي، بني). مثال اختبار الشوائب المرجعة في الغلسيرين.

• الكشف بثنائي كرومات البوتاسيوم $K_2Cr_2O_7$: يرجع الكروم السداسي إلى كروم ثلاثي أخضر اللون. مثال اختبار الشوائب المرجعة في حمض الأسيتيك.

• الكشف بمحلول فهلنغ (A & B): حيث يتشكل راسب أصفر محمر هو أوكسيد النحاسي. مثال اختبار الشوائب المرجعة في حمض اللاكتيك.

➢ اختبار الشوائب ذات التفاعل الحمضي أو القلوي

- **بمساعدة مؤشر Indicator واحد:** مثال محلول الفنول مع مؤشر برتقالية الميثيل MethylOrange حيث تتحول برتقالية الميثيل في مجال قيمة الباهاء pH أقل من 4.4 إلى الأحمر، لذلك يجب أن يكون المحلول أصفر، ولا يسمح له بالتحول إلى الأحمر.
- **بمساعدة مؤشرين لحصر مجال مسموح به من قيم pH:** مثال محلول كينين هيدروكلوريد حيث نستعمل مؤشرين هما Methyl Red

و Red Cresol يجب أن يتلون المحلول المفحوص بالأصفر عند إضافة أحمر الكريزول، وأن يتلون بالبرتقالي بإضافة أحمر الميتيل، وبذلك ينحصر مجال pH بين 6 مجال أحمر الميثيل و 7.2مجال أحمر الكريزول.

- **بتطبيق الطريقتين معاً الأولى والثانية :** إضافة كمية معينة من حمض أو قلوي أو كليهما وحصر الألوان الحدية للمؤشرات التي ستظهر بمساعدة هذه الطريقة.

تعرف هذه الطريقة بالمعايرة الحدية للمؤشرات Limit Titration ofIndicators

مثال : - كلوريد الامونيوم

- الكافئين

➢ التفاعل مع حمض السلفوريك

يتفحم العديد من المواد العضوية عند مزجها بحمض السلفوري المركز أو تسخينها معه. نواتج التفاعل يمكن أن تغير لون محلول المادة المراد اختبارها.

تقاس درجة التلون مقارنة مع محلول شاهد، حيث إن وجود مواد أخرى شائبة ستؤدي إلى تغير اللون عن لون المعياري. مثال :مركب سترات الصوديوم.

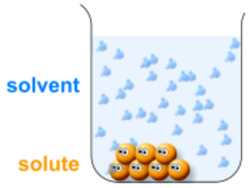
➢ اختبار الشوائب غير الذوابة في القلوي أو الحمض

قد تحوي المواد الدوائية شوائب ناتجة من التخليق الكيميائي لا تذوب في الحمض أو القلوي. مثال : سلفاغوانيدين Sulphaguanidine يجب أن يذوب بشكل رائق في مزيج مؤلف من 1.2mlحمض السلفوري الممدد و1.6ml ماء أي شائبة غير ذوابة ستعكر المحلول أو أنها ستترسب.

➢ المواد الذوابة Soluble Matters

المواد الدوائية غير الذوابة أساساً بمذيب محدد بهدف كشف شوائب قابلة للذوبان فيه.

- من الأمثلة الدستورية اختبار أملاح الباريوم الذوابة بالماء Soluble Barium Salts عالية السمية في مادة سلفات الباريوم المستخدمة في التصوير بالأشعة السينية.
- يطبق أيضاً على مواد مختلفة باستعمال مذيبات أخرى كحمض الهيدروكلوري الممدد أو الحموض النقية أو المذيبات العضوية.



- أمثلة اختبار ذوبان الكاؤلين الخفيف Kaolin Light في حمض الهيدروكلوري 0.2N يجب ألا تتجاوز البقية نسبة 0.2%، وكشف السيكلوباربيتون الحر Free Cyclobarbitone في مركب سيكلوباربيتون كالسيوم الذواب في التولوين.

➢ المواد غير الطيارة Non-Volatile Matters

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

أمثلة: نقاوة الماء الأوكسجيني، والماء لأجل الحقن، والكحول، والكلوروفورم، والإيثر، والهالوثان.

يجري غالباً باستخدام حمام مائي بسيط وبدرجة الحرارة الموصوفة، ثم وزن البقية الناتجة عن التبخير.

➢ الثمالة بالحرق Residue on Ignition بحسب دستور الأدوية البريطاني BP

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

مثال : تفكك الكالامين عند حرقه إلى ماء وثنائي أوكسيد الكربون مخلفاً عنه أوكسيد الزنك.

يمكن اعتبار هذه الطريقة مقايسة غير نوعية مثل مقايسة أوكسيد الزنك في كريم الزنك.

➢ الفقد بالحرق Loss on Ignition “LOI”

يطبق هذا الاختبار على المواد الثابتة بالحرارة، التي تحوي شوائب متحللة بالحرارة.

مثال : كشف الكربونات في أوكسيد المغنيزيوم الخفيف. وكشف الماء المرتبط بشدة في ثلاثي سيليكات المغنيزيوم.

هو اختبار كيفي كما في اختبار المواد العضوية في المواد اللاعضوية، حيث تشوب المواد الدوائية اللاعضوية أحياناً آثار من المواد العضوية التي تتفحم بالحرارة معطية البقية أو محلولها لوناً عاتماً.

➢ الرماد المسلفت Sulphated Ash بحسب دستور الأدوية البريطاني BP

وهو يكافئ الثمالة بالحرق Residue on Ignition في دستور الأدوية الأمريكي USP

هو نسبة الأجزاء غير الطيارة التي تبقى بعد حرق أو تشعيل المادة ومزجها بحمض السلفوريك.

يتغير عادة تركيب البقية الناتجة من حرق المواد العضوية بحسب ارتفاع درجة الحرارة المطبقة، حيث تتخرب بعض الأملاح أو أنها تتطاير، إنما بوجود حمض السلفوريك فإن السلفات المتبقية تبقى ثابتة غير طيارة قابلة للوزن.

وتستخدم كربونات الأمونيوم في الوسط لتفكيك فوق السلفات المتشكلة.

مثال: اختبار نسبة الرماد المسلفت في مادة أسيكلوفير التي يجب ألا تتجاوز نسبة 0.1%.

➢ الفقد بالتجفيف Loss on Drying (الرطوبة، المواد الطيارة، المذيبات المتبقية)

الفقد بالتجفيف يعني النسبة وزناً إلى وزن لنقصان وزن مادة نتيجة تجفيفها بالشروط المعطاة في دستور الأدوية.

قد تشمل هذه القيمة الماء البلوري كما في حالة سلفات الصوديوم المائية وفسفات الصوديوم الحامضة وفي أغلب الحالات لا تشمل الماء البلوري.

أما الشروط المطبقة فهي:

- باستعمال المجففة Desiccator
- باستعمال الخلاء Vacuum
- باستعمال الخلاء مع مراعاة درجة الحرارة والزمن
- بالفرن
- بالفرن مع مراعاة درجة الحرارة و الزمن.

أمثلة دستورية:

- بنزوات الصوديوم
- هيدروبروميد الهيوسين
- حمض المائيك

➢ الثمالة بالتجفيف Residue on Drying

أوالثمالة بالتبخير Residue on Evaporation

قيمة خاصة بالمواد السائلة أو المحاليل، وهي النسبة المئوية وزناً إلى الوزن الذي تبقى بعد تبخير المذيب والتجفيف اللاحق.

مثال دستوري:

- الصبغات مثل صبغة الفاليريان.
- الماء المعد للحقن.

القيم الكيميائية Chemical Values

❑ قيمة الحمض Acid Value

هي عدد ميلليغرمات هيدروكسيد البوتاسيوم الكافية لتعديل الحموضة الحرة الموجودة في 1غ من المادة.

تعبر هذه القيمة عن نقاوة المواد الدسمة والشموع، وتستخدم لاختبار السواغات الخاصة بالمراهم والتحاميل.

$$\text{قيمة الحمض} = \frac{\text{مصروف العينة – مصروف الشاهد}}{\text{وزن العينة (بالغرام)}} \times 5.61$$

❑ قيمة بوخنر Buchner Value

هي عدد ميلليغرمات هيدروكسيد البوتاسيوم الكافية التي تعدل الحموضة الحرة الموجودة في 1غ من المادة المستخلصة بالكحول. وهي قيمة خاصة بالشموع.

❑ قيمة التصبن Saponification Value

هي عدد ميلليغرمات هيدروكسيد البوتاسيوم اللازمة لتعديل الحموضة الحرة وتصبين الاستر في 1غ من المادة، حيث تشمل هذه القيمة الحموض الحرة والمؤسترة.

تفيد قيمة التصبن في تعيين هوية ونقاوة المواد الدسمة والزيوت والشموع والإسترات الصنعية.

$$\text{قيمة التصبن} = \frac{\text{مصروف العينة – مصروف الشاهد}}{\text{وزن العينة (بالغرام)}} \times 28.06$$

❑ قيمة الاستر Ester Value

هي حاصل طرح ناتج قيمة الحمض من قيمة التصبن، أو هي عدد ميلليغرمات هيدروكسيد البوتاسيوم الكافية لتصبين الاستر في 1غ من المادة.

❑ القيمة النسبية Relative Value

هي حاصل قسمة قيمة الاستر على قيمة الحمض، وهي قيمة مهمة لكشف نقاوة المواد الدسمة والشمعية.

لأن نسبة الحموض الشمعية المؤسترة إلى الحرة ثابتة في الشموع النقية.

❑ قيمة اليود Iodine Value

هـي عـدد غرامـات الهـالوجين المحسـوبة علـى شـكل هـالوجين اليـود التـي يضـمها 100غ مـن المـادة، حيـث تعبـر هـذه القيمـة عـن محتـوى الحمـوض الدسـمة غيـر المشـبعة فـي الدسم.

$$\text{قيمة اليود} = \frac{(\text{مصروف العينة} - \text{مصروف الشاهد}) \times 1.27}{\text{وزن العينة (بالغرام)}}$$

المصروف هو من تيو سلفات الصوديوم

❑ قيمة البيروكسيد Peroxide Value

هـي عـدد المكافـآت محسـوبة بـالميللي معـادل مـن الأوكسـجين الفعـال التـي يحويهـا 1000غ من المادة.

تعطي هذه القيمة فكرة عن مدى فساد أو تزنخ دسم معين.

$$\text{قيمة البيروكسيد} = \frac{(\text{مصروف العينة} - \text{مصروف الشاهد}) \times 10}{\text{وزن العينة (بالغرام)}}$$

المصروف من تيو سلفات الصوديوم 0.01 N

❑ المواد اللامتصبنة Unsaponification Matters

هـي الأجـزاء التـي تسـتخلص بمـذيب عضـوي مـن المحلـول المـائي للمـادة بعـد أن يجـري عليهـا تفاعـل التصـبن، والتـي لا تتطـاير بالدرجـة 105°م، وهـي قيمـة وزنيـة يعبرعنهـا (غ/غ).

$$\text{قيمة المواد اللامتصبنة \%} = \frac{\text{وزن البقية (بالغرام)} \times 100}{\text{وزن العينة (بالغرام)}}$$

❑ قيمة الهيدروكسيل Hydroxyl Value

هـي عـدد ملغرامـات هيدروكسـيد البوتاسـيوم اللازمـة لتعـديل حمـض الأسـيتيك المستخدم لأستلة 1غ من الدسم.

$$\text{قيمة الهيدروكسيل} = \frac{(\text{مصروف العينة} - \text{مصروف الشاهد}) \times 28.05}{\text{وزن العينة (بالغرام)}} + \text{قيمة الحمض}$$

الطرائق الفيزيائية الدستورية

Official Physical Methods

➢ تعيين الكثافة Determination of Density

أولاً: طرائق تعيين كثافة المواد السائلة

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

- **وزن الميللتر الواحد Weight per Milliliter**

المبدأ: حساب كتلة السائل المفحوص من خلال حجم محدد يشغله هذا السائل.

يجري اختبار وزن الميللتر الواحد لسائل بواحدة الغرام وبدرجة حرارة المختبر (20°م). وذلك من خلال **مقياس الكثافة (الغلظ) Pycnometer** بعد أن يجري التأكد من سعته بوزن كمية الماء المقطر اللازمة لملئه بواحدة الغرام وبدرجة الحرارة نفسها.

تعطي دساتير الأدوية معامل تصحيح بحسب درجة الحرارة في المختبر.

يوزن المقياس فارغاً ثم يعبأ بالسائل المفحوص ثم يعاد وزنه. يقسم الحجم الاسمي للمقياس على الوزن المقاس فنحصل على قيمة الكثافة.

- **الكثافة الكتلية Mass Density**

الكثافة الكتلية لمادة هي نسبة كتلتها إلى حجمها في الدرجة 20°م ويعبر عنها بواحدة كغ/م^3 .

- **الكثافة النسبية Relative Density**

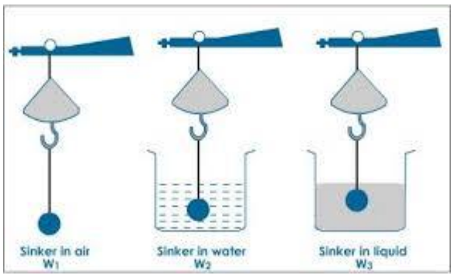
الكثافة النسبية لمادة هي نسبة كتلة حجم معطى من المادة إلى كتلة حجم مساوٍ من الماء كلاهما موزون بالدرجة 20°م .

تحدد الكثافة النسبية إما باستخدام:

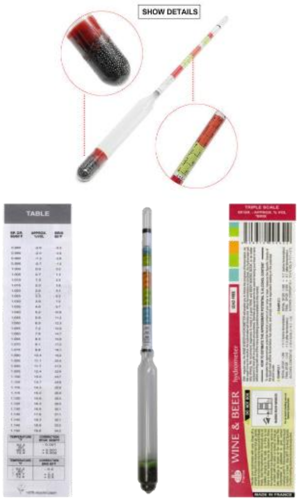
- مقياس الغلظ Pycnometer
- دورق الكثافة Density Bottle
- ميزان هيدروستاتيكي Hydrostatic Balance

Pycnometer

Hydrostatic Balance



- ميـــزان الســــائل Hydrometer الـــذي يســـتعمل لـــبعض الأغـــراض التقانيـــة الخاصـــة دون إجـــراء عمليـات حسـابية كحسـاب كثافـة الكحـول فـي مزائجـه مع الماء أو كثافة حمض السلفوريك وغيره.



هنـاك مصـطلح كثافـة نسـبية آخـر يعبـر عـن نسـبة كتلـة حجم معطـى مـن المـادة عنـد الدرجـة 20°م إلـى كتلـة حجم مساو من الماء المقطر عند الدرجة 4°م.

- **الكثافة الظاهرية Apparent Density**

يسـتخدم هـذا المصـطلح فـي بعـض الأفـرودات الخاصـة كمـا فـي اختبـارات الإيثـانول الممدد، ويعرف بأنه وزن وحدة حجم في الهواء ويعبر عنه بواحدة كغ/م^3.

ثانياً: طرائق تعيين كثافة المواد الصلبة

الكثافة قيمة مهمة لاختبار المواد الصلبة والمساحيق، **تعرف بأنها الحجم الذي يشغله وزن محدد**.

تعبر هذه القيمة عن بنية الحالة الصلبة Solid - State Structure .

تتعلق كثافة المواد الصلبة بنسبة الكتلة إلى وحدة الحجم التي تعطى بواحدة غ/سم^3.

تختلـف كثافـة المـواد الصـلبة بـاختلاف البنيـة البلوريـة ودرجـة التبلـور فـي المسـاحيق، أمـا فـي حـال كانـت المـادة الصـلبة لا بلوريـة Amorphous بشـكل كامـل أو جزئـي فـإن حسـاب الكثافة يرتبط بكيفية تحضيرها والتعامل معها.

- **مستويات التعبير عن كثافة المساحيق**

كثافة البلورة Crystal Density

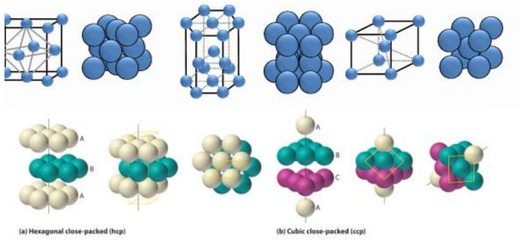
وتشـمل القسـم الصـلب مـن المـادة، تحـدد كثافـة البلـورة بالأشـعة السـينية والكتلـة الجزيئيـة للمـادة، ويمكـن أن تحسـب نسـبة الكتلـة علـى الحجم بعد قياس كتلة وحجم البلورة الواحدة.

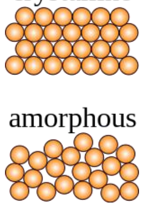
كثافة الجسيم Particle Density

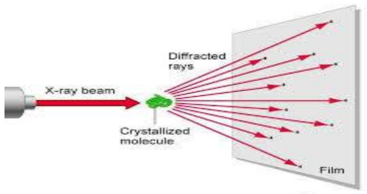
وتشمل حجم المسامات داخل الجزيء.

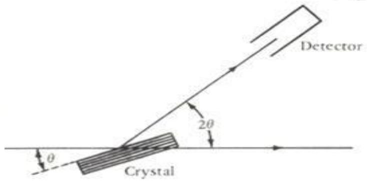
كثافـــة الحجـــم الكبيـــر BulkDensity والكثافة بالرلب Tapped Density

وتشـمل الفـراغ بـين الجزيئـات الموجـودة فـي كتلة المسحوق.









- **تحدد كثافة الجزيئة بالطرائق التالية:**

مقياس الكثافة بإزاحة الغاز Gas Displacement Pycnometer

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

مقياس المساحيق الزئبقي

يستبعد الحجم المحدد بهذه الطريقة حجم المسامات المغلقة اعتماداً على ضغط الزئبق المطبق أثناء القياس.

مقياس كثافة حجم المساحيق

يقاس فيه حجم المسحوق تبعاً للترتيب الفراغي للجزيئات، إما مباشرة ضمن أسطوانة مدرجة لكتلة محددة من هذا المسحوق، أو بطريقة الربت.

ولحساب **كثافة الأجسام الصلبة عدا المساحيق أو الحثيرات** التي لا تتمتع عادة بسطوح نظامية. يمكن معرفة كثافتها بمعرفة حجم السائل الذي تزيحه كتلة معينة من المادة الصلبة ومن ثم وزن الحجم المزاح.

- يستخدم لذلك طريقة السائل الطافي، حيث يحضر سائل ممزوج من مادتين أو محلول مادتين وتوضع الكتلة المحددة بحيث يصبح السائل على مستوى الوعاء دون أن يفيض عنه. تحسب كثافة السائل بعد ذلك بالطرائق المذكورة سابقاً وتكون كثافته مساوية لكثافة المادة المفحوصة.

- **الكثافة النسبية للشمع :**

تحضر مكعبات من الشمع أو قطع صغيرة منه ثم توضع نحو 10 قطع منه في الايتانول 40% تثبت الحرارة على 20°م ثم تضاف تدريجاً حجوم محددة من الماء أو الكحول حتى تطفو قطع الشمع. تحسب بعد ذلك كثافة المزيج فتكون مساوية لكثافة المادة.

ثالثاً: طرائق حساب حجم جسيم المسحوق

- **النخل**

تختلف درجة نعومة المواد الدوائية، والمواد المساعدة، ويمكن التعبير عنها من خلال أبعاد ثقوب شبكة المنخل الذي تمر منه.

مصطلحات دستور الأدوية البريطاني BP لوصف حجم جسيمات المساحيق:

المسحوق الخشن Coarse Powder

المسحوق متوسط الخشونة Moderately Coarse Powder

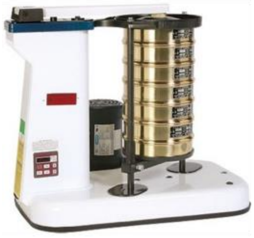
المسحوق متوسط النعومة Moderately Fine Powder

المسحوق الناعم Fine Powder

المسحوق التاعم جداً Very fine Powder

مسحوق ذي نعومة مجهرية Micro fine Powder

مسحوق فائق النعومة Super fine Powder



1700 ميكرومتر
710ميكرومتر
355ميكرومتر
180ميكرومتر
125ميكرومتر
45ميكرومتر
10ميكرومتر

- الاختبار المجهري لحجم الجسيم

تمزج كمية معينة من المسحوق مع حجم مساوٍ من الغليسيرين أو البارافين السائل، يجري العد باستعمال مجهر ذي عدسة عينية مرقمة بأجزاء الميكرومتر.

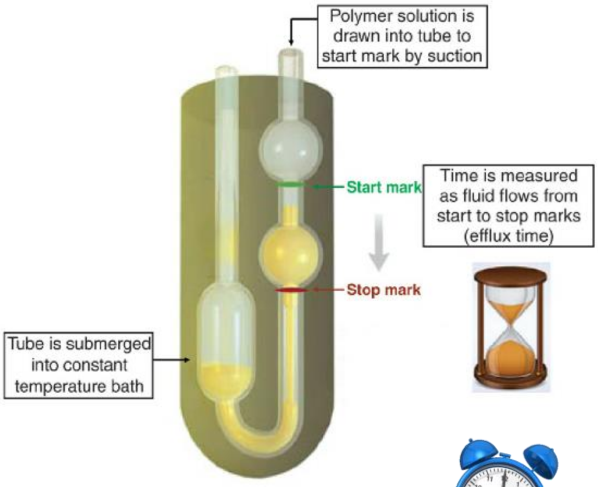
➢ اللزوجة Viscosity

مصطلح اللزوجة: هو معامل الاحتكاك الداخلي لسائل أو لمحلول، أي ممانعة الأنبوب لمرور السائل اللزج، أو هو حاصل قسمة توتر الاحتكاك أو الدفع على واحدة المساحة، أو هو الإعاقة التي تحصل نتيجة مرور سائل لزج بأنبوب زجاجي شعري.

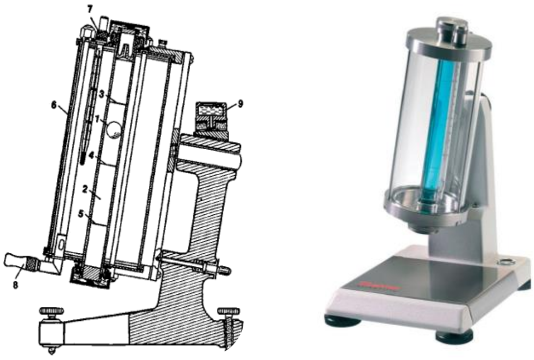
تعطى بواحدة ميللي باسكال-ثانية (mPa.S). أو بواحدة بواز P أو سنتي بوازcP.

تقاس اللزوجة بـ:

- **مقياس اللزوجة الشعري = مقياس أوستفالد Ostwald**
- **مقياس اللزوجة بالكرة المتدحرجة = مقياس هوبلر Hoppler**
- **مقياس اللزوجة الدوار = مقياس بروكفيلد Brookfield**



Ostwald



Hoppler

➢ تعيين منسب الانكسار Determination of Refractive index

منسب الانكسار n لمادة هو نسبة سرعة الضوء في الفراغ إلى سرعته ضمن المادة، وهو بالنسبة للهواء جب Sin زاوية الورود/ جب Sin زاوية الانكسار لحزمة أشعة ضوئية مارة من وسط الهواء إلى وسط المادة.

رمزه $[n]^{20}_{D}$ حيث D شعاع الصوديوم. يختلف منسب الانكسار باختلاف طول موجة الضوء المستخدم في القياس. ويتعلق الانكسار بدرجة الحرارة ولذا يجري الفحص بالدرجة 20°م.

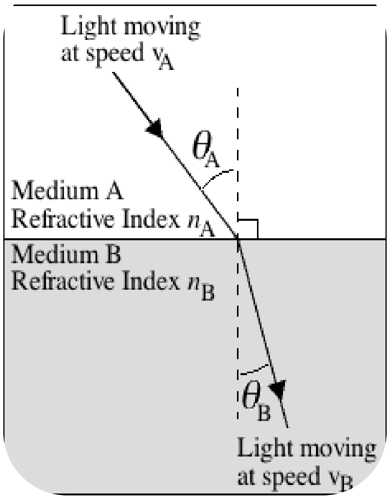
تفيد هذه القيمة في الحكم على جودة المواد السائلة أو المحاليل وتساعد في استعرافها وتعيينها الكمي. تغير قيمة قرينة انكسار مركب معين يدل على وجود شوائب.

تقاس بمقياس الانكسار Abbe refractometer أو الانكسار الغاطس.

أمثلة دستورية:

منسب الانكسار لـ Clofibrate يتراوح بين (1.505-1.500)

لـ Glycerine بين (1.478-1.470)



Abbe refractometer

➢ تعيين التدوير البصري Determination of Optical Rotatio

- التدوير البصري هو زاوية دوران شعاع ضوئي مسلط على محلول المادة أو المادة السائلة المراد اختبارها بدرجة الحرارة 20°م مقسوماً على الكثافة النسبية للمادة وطول الأنبوب بالديسيمتر.
- بعض المواد الدوائية قادرة على حرف الضوء المستقطب وتعرف بالمركبات الفعالة بصرياً.
- تعين قيمة التدوير البصري بمقياس الاستقطاب Polarimeter.
- تعبر هذه القيمة عن نقاوة السوائل وفي بعض الأحيان عن تركيز المحاليل.

التدوير البصري النوعي Specific Optical Rotation

- التـــــدوير البصـــــري النــــوعي لمـــــادة ســــائلة هـــو زاويـــة التـــدوير المقاســة للضــوء المســتقطب المــار خــلال طبقــة بثخانــة 1دســم، مقســومة علــى الكثافــة النسبية المقيسة بدرجة الحرارة التـي قِيس فيها التدوير.

التدوير البصري النوعي

تعطى للسوائل بالعلاقة:

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

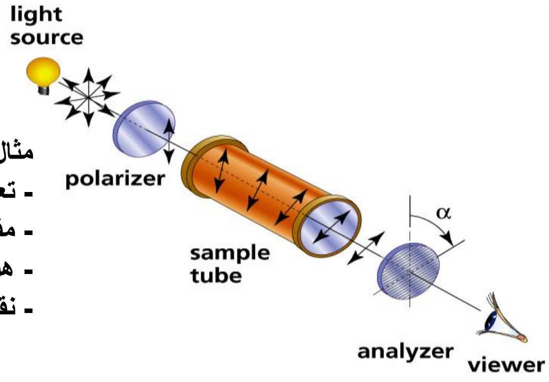
حيث:
α: الزاوية المقيسة
d: كثافة السائل
l: طول الأنبوب بالدسم (ثخانة الطبقة).

التدوير البصري النوعي

تعطى للمحاليل بالعلاقة:

$$[\alpha]^{20}_{D} = \frac{\alpha.100}{l.c}$$

حيث:
α: الزاوية المقيسة
c: تركيز المادة المفحوصة
l: طول الأنبوب بالدسم (ثخانة الطبقة).



مثال دستوري:
- تعيين هوية حمض الأسكوربيك ونقاوته
- مقايسة الغلوكوز
- هوية كلوريدات المورفين
- نقاوة البروجستيرون

➢ تعيين نقطة الإنجماد، نقطة التصلب

Determination of Freezing Point, Congealing Point

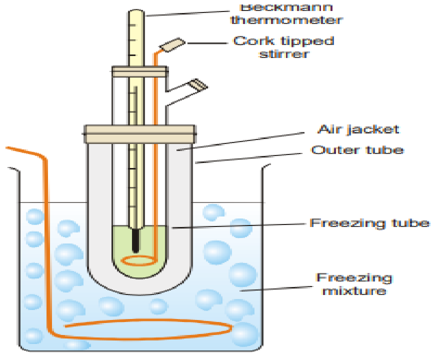
- **نقطة الانجماد**

هــي درجــة الحــرارة التــي تنتقــل فيهــا المــادة مــن الحالــة الســائلة إلــى الحالــة الصــلبة نتيجــة التبريد الفائق.

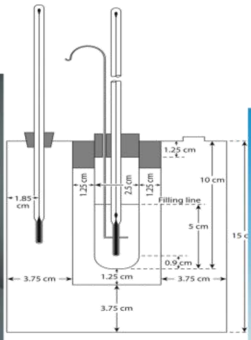
- **نقطة التصلب**

هي درجة الحرارة التي تتصلب فيها المواد المنصهرة، دون استخدام مزيج تبريد.

لـيس للدسـم أو الأسـس المرهمية أو المـواد الشـبيهة بالدسـم درجـة انجمـاد وصـفية، إنمـا هنـاك مــا يعـرف **بمجـال التصلـب Range Congealing** الـذي يتـراوح بـين درجتـي حرارة . مثال مجال تصلب الفازلين الأبيض (38-56)°م



■ Figure 15.9
Relation between lowering of vapour-pressure and depression of freezing point.



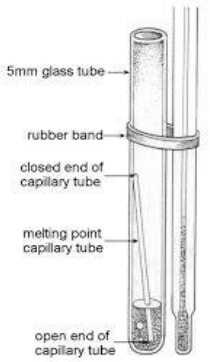
congealing

➢ تعيين نقطة الانصهار Determination of Melting Point

تعـد نقطـة الانصــهار مــن أهــم الثوابــت الفيزيائيــة فــي اســتعراف وتحديــد نقــاوة المــواد الدوائية. وهي نقطة تحول المادة من حالة الصلابة إلى حالة السيولة بتأثير الحرارة.

أهم الطرائق الدستورية لتعيينها:

- الطريقة الشعرية Capillary Method
- طريقة حساب نقطة الانصهار الفورية Instantaneous Melting Point
- تعيين نقطة انصهار المزائج الأصهرية Eutectic Mixtures



Instantaneous Melting Point **Capillary Method**

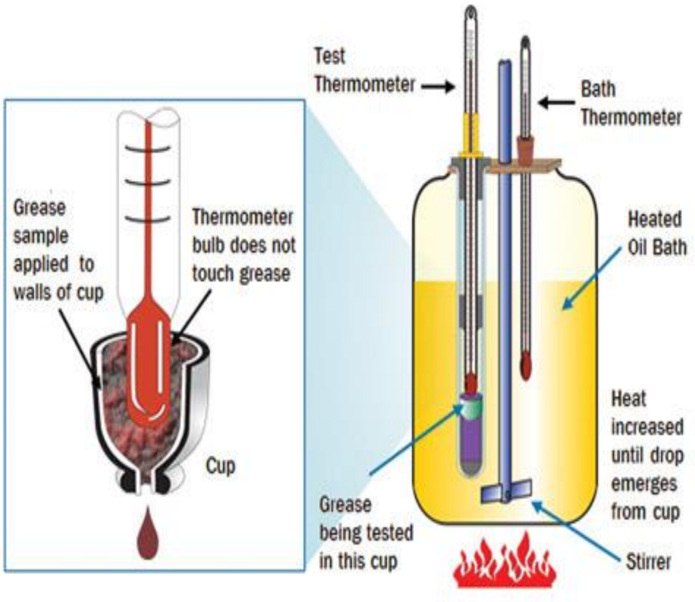
حيـث تمـزج المــادة المفحوصــة مــع مــادة معياريــة معروفــة درجــة الانصــهار فتــنخفض درجــة حــرارة الانصــهار بمجــال محــدد.. تفيــد فــي تحديــد هويــة المــواد ولا ســيما نقاوتهــا.

نقطة انصهار المزائج ثابتة نوعية للمواد الدوائية.

➢ تعيين نقطة التقطر Determination of Drop Point

طريقة من طرائق تعيين نقطة الانصهار تجري على المواد الدسمة والمشابهة لها، وهي درجة الحرارة التي تنفصل معها أول قطرة من المادة المنصهرة عن أداة الاختبار المستعملة ضمن شروط محددة.

يستعمل لإجراء الاختبار ميزان حرارة خاص تتراوح تدريجاته بين (0-110°م) مربوط بوعاء لاستقبال العينة من المادة الدسمة. يوضع المجموع في أنبوب زجاجي خاص، ثم يغطس المجموع في وعاء زجاجي يحوي على سائل (غالباً ماء) يسخن السائل في الوعاء حتى 10درجات أقل من نقطة انفصال القطرة المتوقعة، ثم ترفع درجة الحرارة تدريجاً حتى حدوث الانفصال للقطرة الأولى من المادة الدسمة.



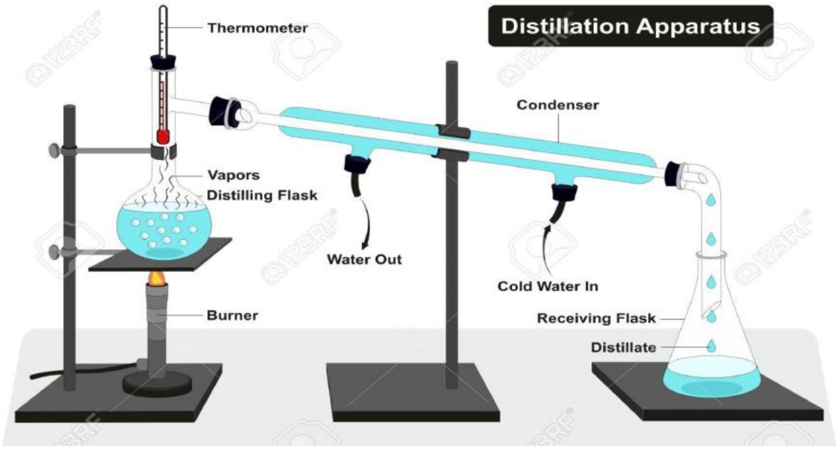
➢ تعيين نقطة الغليان Determination of Boiling Point

هي درجة الحرارة التي يبلغ فيها ضغط بخار سائل 760 ملم زئبقي وهو الضغط الجوي الطبيعي.

يعد الضغط البخاري لسائل ما في حرارة معينة ثابتة نوعية خاصة به، ترفع عملية التسخين الضغط البخاري بالتدريج وعند تساويه مع ضغط الهواء يبدأ السائل بالغليان.

➢ مجال التقطير Distiillation Range

هو المجال بين درجتي الحرارة التي تتقطر عندهما المادة أو جزء محدد منها بحسب شروط دساتير الأدوية.

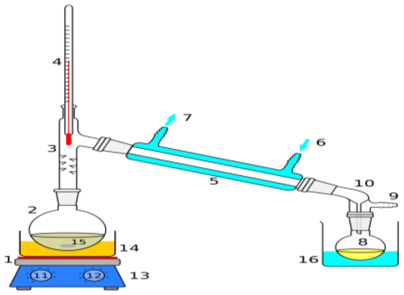


➢ تعيين الإيتانول أو تعيين المحتوى الكحولي Determination of Ethanol

تفيد هذه القيمة في معرفة المحتوى الكحولي ضمن المواد والخلاصات السائلة والمحاليل وغيرها من المستحضرات الصيدلانية السائلة، ويتم ذلك بتقطير السائل الحاوي على الكحول بعد إضافة الماء، حيث يقطران كمزيج ثم تكمل القطارة بالماء حتى حجم معين ثم تحسب كثافة السائل الجديد التي تعطي محتوى الكحول بدقة.

يجب التأكد من عدم احتواء السائل المفحوص على أجزاء طيارة الزيوت العطرية والحموض الطيارة، وذلك بتمليح الوسط واستخلاص الزيوت العطرية بإيتر البترول. بينما يتم تعديل الحموض.

يستعمل لذلك الجهاز التالي:



➢ تعيين قيمة الباهاء Determination of pH Value

يعد تعيين قيمة الباهاء pH معلماً مهماً كونه:

- يعبر عن جودة المواد الدوائية والأشكال الصيدلانية.
- أحد مؤشرات الثبات للمحاليل الحقنية والقطورات العينية والأشربة.
- مشعر مهم في المعايرات الحجمية المختلفة.
- مهم للحكم على إمكانية تطبيق الشكل الصيدلاني، وتقبل الجسم له كما في القطورات العينية ومحاليل الحقن.

يعبر عن تركيز أيونات الهيدروجين في محلول مائي ويعطى بالقانون:

$$pH=-lg[H^+]$$

تعين قيمة الباهاء pH بطريقتين دستوريتين:

❖ **الطريقة اللونية:**

وتستخدم فيها المؤشرات وهي مواد ملونة تأخذ لها لوناً مميزاً عند تركيز معين من أيونات الهيدروجين، ويتغير اللون بتغير تركيز الايونات.

- يمكن تعيين قيمة pH بمساعدة أوراق المؤشرات مثل أوراق عباد الشمس.
- ويمكن تعيين قيمة pH من خلال المحاليل المقارنة التي تحضر حسب تعليمات دساتير الأدوية.

❖ **الطريقة الجهدية:**

يعتمد على قياس فرق الجهد أوالكمون بين مجموعة مغطسة في محلول مقارن ومحلول الاختبار.

تتألف مجموعة القياس من إلكترود مؤشر حساس تجاه أيونات الهيدروجين، ومن إلكترود مقارن أو مرجعي وأشهر أنواعه هو إلكترود الكالوميل المشبع، إضافة إلى أداة قياس هي مقياس فولط ذي مقاومة أكبر 100مرة على الأقل من مقاومة الإلكترودات المستخدمة.

عادة ما يجمع الالكترودين في الكترود أو قطب واحد زجاجي يعطي فوراً القيمة الموافقة لتركيز أيونات الهيدروجين في محلول الاختبار.