



المحاضرة الأولى

ضمان الجودة وقواعد التصنيع الجيد في الصناعة الدوائية

مقدمة:

في عالم المستحضرات الصيدلانية، لا تُعتبر الجودة ترفاً أو خياراً، بل هي مسؤولية أخلاقية وقانونية وعلمية. المنتج الدوائي ليس سلعة عادية؛ إنه مادة تتفاعل مع جسم الإنسان بهدف التشخيص أو العلاج أو الوقاية. أي خطأ في جودته قد يكلف حياة مريض. لهذا السبب، تعتمد الصناعة الدوائية على نظامين مترابطين ومتكاملين:

ضمان الجودة (Quality Assurance) وقواعد التصنيع الجيد (Good Manufacturing Practices).

سنتناول في هذه المحاضرة شرحاً وافياً لهذين المفهومين، وكيف يشكلان معاً العمود الفقري لصناعة دوائية آمنة وفعالة.

أولاً: نظام ضمان الجودة الصيدلاني:

❖ تعريف ضمان الجودة

ضمان الجودة هو مفهوم واسع وشامل يغطي كل العوامل التي تؤثر بشكل فردي أو جماعي على جودة المنتج، حيث أنه مجموع من الأنشطة المخططة والمنهجية التي يتم تنفيذها لضمان أن المنتج أو الخدمة سيلبي المتطلبات المحددة للجودة لإنتاج مستحضر صيدلاني جاهز وموثوق به.

وكذلك في السياق الصيدلاني: هو حجر الزاوية الذي تقوم عليه سمعة الشركة وسلامة المريض. لا يقتصر دوره على فحص المنتج النهائي، بل يمتد ليشمل التصميم والتطوير والتوريد والتصنيع والتوزيع.

❖ الأهداف الأساسية لضمان الجودة

- 1- سلامة المريض: الهدف الأسمى هو التأكد من أن المرضى يتلقون أدوية آمنة وفعالة.
- 2- المطابقة التنظيمية: التأكد من أن جميع العمليات والمنتجات تتوافق مع متطلبات الهيئات التنظيمية مثل FDA, EMA, Swissmedic، أو الهيئة العامة للغذاء والدواء.
- 3- توحيد المعايير: ضمان تنفيذ العمل بنفس الطريقة الموثوقة والمعتمدة في كل مرة، مما يؤدي إلى نتائج متنسقة.
- 4- التحسين المستمر: ليس الهدف فقط منع الأخطاء، بل تحسين العمليات باستمرار لتقليل الهدر وزيادة الكفاءة.

❖ الفرق بين ضمان الجودة ومراقبة الجودة: من المهم جداً التمييز بين هذين المصطلحين:

- مراقبة الجودة (Quality Control – QC): هي جزء تنفيذي من نظام ضمان الجودة. يتركز على اختبار وفحص المواد الخام والمنتجات الوسيطة والنهائية للتأكد من مطابقتها للمواصفات . بعبارة أخرى، هي عملية "فحص الجودة" بعد الإنتاج.
- ضمان الجودة (QA): هي نظام شامل يركز على "بناء الجودة" في المنتج منذ البداية، من خلال تصميم العمليات والإجراءات التي تمنع حدوث الأخطاء أصلاً. الـ QA هو المسؤول عن الإشراف على نظام الـ QC والتأكد من فعاليته .

ثانياً: قواعد التصنيع الجيد (Good Manufacturing Practice G.M.P):

قواعد التصنيع الجيد هي ذلك الجزء من نظام ضمان الجودة الذي يضمن أن المنتجات الصيدلانية يتم تصنيعها ومراقبتها باستمرار وفقاً لمعايير الجودة المناسبة للاستخدام العلاجي المقصود منها، وعلى النحو المطلوب في ترخيص المنتج أو مواصفاته . تُعرف أيضاً باسم "GMP" حيث تشير حرف "c" إلى "Current" (الحالية)، للتأكيد على استخدام أحدث التقنيات والأنظمة المتوافقة مع التحديثات التنظيمية.

❖ أهمية الـ GMP :

- حماية المنتج: يمكن فحصه لضمان جودته لكن لا يمكن اختبار كل مضغوة، حقنة، شراب الخ. للتأكد من خلوها من العيوب، لذلك تعتمد GMP على التحكم في العملية لضمان أن كل وحدة منتجة تفي بالمعايير والمتطلبات.
- حماية المريض: تمنع المخاطر التي لا يمكن السيطرة عليها من خلال اختبار المنتج النهائي فقط (مثل التلوث الميكروبي أو الخلط في المكونات أو التناثرات الكيميائية).

❖ الأسس الرئيسية لقواعد التصنيع الجيد العناصر الخمسة للـ (GMP):

يمكن تلخيص GMP في خمسة عناصر رئيسية، غالباً ما يشار إليها باسم "العناصر الخمسة للـ GMP":

- الأفراد (People): يجب أن يكون الموظفون مؤهلين ومدربين تدريباً كافياً على مهامهم وعلى قواعد GMP النظافة الشخصية والوعي بمبادئ الجودة أمران أساسيان، ومن المهارات المطلوبة التخطيط الحسن، التعاون، حسن الاتصال بفاعلية، حسن الإدارة والتوجيه وحسن التدريب والثقافة.
- المباني والمعدات (Premises & Equipment): يجب أن تكون المباني مصممة بشكل يمنع التلوث المتبادل ويسمح بعمليات التنظيف الفعالة وكذلك يجب معايرة المعدات وصيانتها بشكل دوري .
- العمليات (In Process Control): هي الركيزة الأساسية التي يجب أن تكون فيها جميع العمليات محددة بوضوح وان تتم مراجعتها بناءً على الخبرة المكتسبة وكذلك يجب أن تكون العمليات الحرجة مؤهلة ومعتمدة، أيضاً عمود الارتكاز التي تقف عليه تامين الجودة حيث يأخذ بعين الاعتبار طريقة التخطيط والقياس ومراقبة النوعية خلال عملية الإنتاج والتغليف وكذلك العامل العمي والمنطقي لمتابعة النوعية.

ومن فعاليات المراقبة اثناء التصنيع: صرف المواد الاولية (وزنها، فحصها وهي تتطلب منتهى الدقة)، تصميم الاجهزة (لا يستطيع نظام المراقبة اثناء التصنيع حل اي مشكلة اذا كان هناك اي خطأ فني تصميمي)، الاجهزة (هي اللبنة الاساس للمراقبة اثناء التصنيع)، طريقة العمل (يجب الاعتماد على اجهزة موثوقة).

- المنتجات (Products): يجب استخدام المواد الخام والمكونات التي تطابق المواصفات المحددة، ويجب أن تخضع المنتجات النهائية لاختبارات صارمة قبل الإفراج عنها.
- الإجراءات / التوثيق (Procedures / Documentation): هذا هو العمود الفقري لـ “(GMP): يجب توثيق كل إجراء وكل خطوة وكل نتيجة.

ورقابة الجودة جزء من ممارسة التصنيع الجيد التي تتعلق ب: برمجة العينات، المواصفات، الفحص، التوثيق، تحرير طريقة العمل المكتوبة، نماذج المواد المعيارية، تنظيم المختبر و اجهزة التحليل.

❖ نظام تامين الجودة: يشمل سلسلة من الفعاليات التالية:

- 1- المواد الاولية: المواد الكيميائية، العناصر المكونة للمستحضر والماء.
- 2- العمل والاجهزة: النظافة، العقامة، التأكد والرقابة.
- 3- التغليف: هوية المستحضر، اللصاقات وثباتي العقامة.
- 4- المكان: البناء والاجهزة المناسبين، النظافة، الصيانة ومراقبة البيئة.
- 5- الموظفين: التدريب، الصحة، الملابس وطريقة عملهم.
- 6- التوثيق: فحص جميع النتائج الخاصة بالنوعية وتحليلها.
- 7- المستحضر النهائي: المواصفات، الفحص واتخاذ القرار.
- 8- الخزن والتوزيع: (Good Storage Practice G.S.P) الحفاظ عليها من التلف، التلوث والتحلل.

❖ التغيرات التي تؤثر على نوعية المستحضر:

- 1- المواد الخام: يجب أن تكون النوعية المطلوبة مطابقة للمواصفات.
- 2- طريقة التحضير: اثبات على انها موثوقة والتقييد باتباعها ومقارنتها بما ورد في دساتير الادوية.
- 3- الاجهزة: مناسبة، مكانها، الثقة بها، التأكد من سلامتها والصيانة الدورية للتحقق منها.
- 4- البيئة المحيطة بالمكان: اثرها على المستحضر والابتعاد عن الملوثات.
- 5- نظام تامين الجودة والاشخاص المؤهلين والخبرة واسلوب العمل.

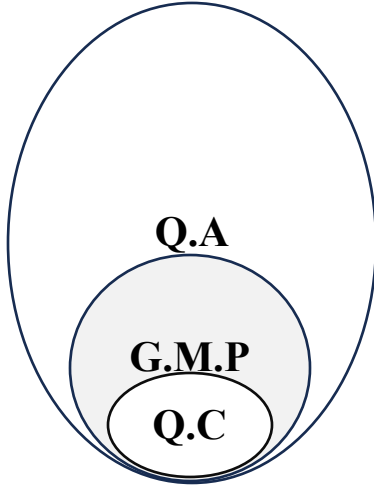
ثالثاً: النظام الوثائقي – قلب الجودة:

التوثيق الجيد هو أساس أي نظام جودة صيدلاني ناجح، وتشمل الوثائق الأساسية:

1. دليل الجودة (Quality Manual): وثيقة عالية المستوى تحدد سياسة الجودة للمعامل الدوائية ونطاق نظام الجودة الخاص بها.

2. **ملف الموقع الرئيسي (Site Master File):** وثيقة تقدم معلومات محددة حول إنتاج و/أو مراقبة الجودة التي تتم في الموقع وكيفية تطبيق نظام GMP فيه.
3. **الإجراءات التشغيلية القياسية (Standard Operating Processes S.O.Ps):** تعليمات مكتوبة مفصلة تصف كيفية تنفيذ مهمة محددة، خطوة بخطوة.
4. **السجلات الدفعية (Batch Records):** سجل تاريخي يوثق الحياة الكاملة لدفعة معينة من المنتج، بما في ذلك المواد المستخدمة، المعدات، التواريخ، والتوقعات.
5. **المواصفات (Specifications):** قوائم مفصلة للاختبارات والمراجع والمعايير التي يجب أن تليها المادة (خام، وسيطة، أو منتج نهائي) لتعتبر مقبولة.

يمكن ان نلخص ما سابق بهذه الرسمة، أي أن ال Q.C جزء من ال G.M.P و G.M.P جزء من ال Q.A.



❖ رابعاً: مفهوم التحقق والتنظيف:

• التحقق (التأكد) (Validation):

- التحقق هو إجراء موثق يثبت أن أي عملية، إجراء، أو نظام سيؤدي باستمرار إلى النتائج المتوقعة ويشمل ذلك :
- تأهيل التصميم (DQ): التأكد من أن تصميم المعدات والأنظمة الجديدة مناسب للغرض.
 - تأهيل التركيب (IQ): التأكد من تركيب المعدات بشكل صحيح وفقاً للمواصفات.
 - تأهيل التشغيل (OQ): التأكد من أن المعدات تعمل كما هو متوقع عبر نطاقات التشغيل المحددة.
 - تأهيل الأداء (PQ): التأكد من أن المعدات تنتج منتجاً مطابقاً للمواصفات في ظل ظروف التشغيل الروتينية.
 - التحقق من العملية (Process Validation): التأكد من أن العملية التصنيعية تنتج منتجاً بجودة ثابتة.
 - التحقق من طرق التحليل (Analytical Method Validation): التأكد من أن طرق الاختبار دقيقة وموثوقة.
 - تنظيف المعدات (Cleaning Validation): التأكد من أن إجراءات التنظيف تزيل بشكل فعال بقايا المنتجات السابقة وعوامل التنظيف لمنع التلوث.

• التغيير والانحراف (Change Control & Deviation):

- التحكم في التغيير (Change Control): عملية رسمية لإدارة وتقييم والموافقة على أي تغيير في المباني أو المعدات أو المواد الخام أو العمليات، لضمان أن التغيير لا يؤثر سلباً على جودة المنتج .
- إدارة الانحرافات (Deviation Management): عندما يحدث خطأ أو خروج عن الإجراء المحدد، يتم توثيقه كـ "انحراف" والتحقق فيه لتحديد السبب الجذري ووضع إجراء تصحيحي ووقائي (CAPA) لمنع تكراره .

خامساً: الهيكل التنظيمي والرقابي:

الإطار التنظيمي: تعمل الشركات ومعامل الأدوية ضمن شبكة معقدة من القوانين والتوجيهات الصادرة عن هيئات دولية ومحلية متخصصة :

- المجلس الدولي للتنسيق ICH يصدر إرشادات موحدة تسهل قبول البيانات عبر المناطق المختلفة.
- منظمة الصحة العالمية WHO تصدر إرشادات GMP خاصة بالدول الأعضاء.
- هيئات محلية: مثل FDA في أمريكا، EMA في أوروبا، Swissmedic في سويسرا .

خاتمة: مستقبل الجودة في الصناعة الدوائية يتجه قطاع الجودة نحو مفاهيم أكثر تطوراً مثل "الجودة حسب التصميم" (Quality by Design – QbD) حيث يتم تصميم الجودة في المنتج منذ البداية بناءً على فهم علمي قوي للعملية والمنتج، بدلاً من مجرد اختبار الجودة في النهاية. كما أن تطبيق مبادئ إدارة المخاطر المتعلقة بالجودة (Quality Risk Management) أصبح جزءاً أساسياً من كل قرار تنظيمي وتشغيلي. في النهاية، تذكر دائماً: الجودة ليست مسؤولية شخص واحد أو قسم واحد، بل هي ثقافة مؤسسية تبدأ من الإدارة العليا وتمتد إلى كل فرد في الشركة، لأن المنتج الذي نصنعه سيلمسه في النهاية إنسان يثق بنا.

انتهت المحاضرة حياتي

المحاضرة الثانية

الأقسام المختلفة للمعامل الدوائية (مصانع الأدوية)

مقدمة:

تعد المعامل الدوائية (مصانع الأدوية) من المؤسسات الصناعية المعقدة التي تتطلب تكاملاً بين عدة أقسام متخصصة لضمان إنتاج أدوية آمنة وفعالة. في هذه المحاضرة، سنستعرض الأقسام الرئيسية في مصانع الأدوية ووظائفها.

أولاً: قسم البحث والتطوير (Research and Development R.D):

يُعتبر قسم البحث والتطوير القلب النابض لأي مصنع دوائي، حيث ينطلق منه كل منتج دوائي جديد.

المهام الرئيسية:

- دراسة الجزيئات الجديدة وتطويرها لتصبح أدوية فعالة.
- إجراء الدراسات ما قبل السريرية على الحيوانات لدراسة السمية والتأثيرات الدوائية.
- تطوير التركيبات الدوائية المناسبة (الصياغة) وتحويل المادة الفعالة إلى شكل صيدلاني مناسب.
- دراسة طرق الاستخلاص والتخليق الدوائي.
- تحسين التركيبات الحالية وتطوير بدائل للأدوية الموجودة.

الأقسام الفرعية:

قد يضم القسم وحدات متخصصة مثل formulation و methodology و production على نطاق تجريبي .

الادوار الرئيسية لهذا القسم:

- اكتشاف دواء جديد (Innovation): البحث في جزيئات جديدة او مستخلصات طبيعية يمكن ان تعالج مرض معين.
- تطوير ادوية جنيسة (Generics): ابتكار طرق لتصنيع نسخ مطابقة للدواء الاصلي بعو انتهاء صلاحية براءة الاختراع مع ضمان نفس الفعالية والتركيز.
- تحسين تركيبات دوائية موجودة: تحويله الى اشكال صيدلانية مختلفة تكون اسهل باستعمالها.

❖ مراحل عمل قسم البحث والتطوير (مسار الدواء):

- مرحلة الاكتشاف والبحث: تبدأ بفكرة او بحاجة طبية.

- مرحلة ما قبل التجارب السريرية (Pre-clinical Phase): اختبار المركب الواعد في المختبر (in vitro) على الخلايا واختباره على الحيوانات (in vivo) لتقييم السلامة والسمية والجرعة.
- مرحلة التطوير الصيدلاني: تحضير التركيبة النهائية للدواء مع السواغات المناسبة وتصميم عملية التصنيع على نطاق معلمي قبل التوسع للإنتاج التجاري ودراسة الثباتية.
- التجارب السريرية: بالتعاون مع اقسام مختلفة طبية لتجريبه على البشر على 4 مراحل للتأكد من سلامته وفعاليتة.
- التسجيل والاعتماد: للحصول على ترخيص بتسويق الدواء من هيئة الغذاء والدواء (FDA)، وذلك بعد تجميع كل ملفات الأبحاث والبيانات.

ثانياً: قسم ضبط الجودة (Quality Control – QC):

يُعد قسم ضبط الجودة خط الدفاع الأول لضمان مطابقة المواد الخام والمنتجات النهائية للمواصفات المحددة.

المهام الرئيسية:

- تحليل وفحص المواد الخام (Raw Material): الواردة للتأكد من نقاوتها ومطابقتها للمواصفات.
- تحليل المنتجات بعد التصنيع (Finished Product): للتأكد من جودتها.
- إجراء اختبارات مدى ثبات المادة الفعالة (Stability): تحت ظروف مختلفة.
- إجراء التحاليل الميكروبيولوجية (Microbiology): للتأكد من خلوه من التلوث.
- استخدام أجهزة متطورة للقياسات التحليلية مثل التحليل الكميائي الوزني والحجمي.

متطلبات العمل في القسم:

يتطلب هذا القسم الدقة العالية والملاحظة الدقيقة، ويعمل فيه بشكل أساسي صيادلة وكيميائيون متخصصون.

الأدوار الرئيسية لهذا القسم:

- ضمان سلامة وفعالية الدواء: يجب أن يجتاز جميع اختبارات الـ Q.C بدقة.
- الامتثال للجهات الرقابية: توفير البيانات التي تثبت للجهات الرقابية أن المنتجات التي تم تصنيعها مطابقة للمعايير والجودة المطلوبة.
- حماية سمعة الشركة المصنعة: منع وصول منتجات غير مطابق للمواصفات الى السوق، مما يحمي سمعة الشركة ويقلل من مخاطر استدعاء المنتجات (Product Recall).
- دعم البحث والتطوير: تحليل العينات التجريبية التي ينتجها قسم البحث والتطوير للمساعدة في تطوير تركيبات جديدة مستقرة.

- الهيكل التنظيمي النموذجي لقسم ضبط الجودة:

عادة مت ينقسم القسم الى عدة وحدات متخصصة، لكل منها مختبراتها واجهزتها: مختبر الكيمياء التحليلية، مختبر البيولوجي، مختبر الاجهزة، مختبر الثباتية ومختبر العينات.

- المهام والمسؤوليات اليومية (سير العمل):

- استلام واخذ العينات والمواد التعبئية من المستودعات واخذ عينات مماثلة وفق اجراءات تشغيلية معيارية لمنع التلوث.
- الفحص الحسي والفيزيائي من مظهر، اون ورائحة وكذلك فيزيائية مثل الصلابة، الهشاشة، زمن التفنت، الكثافة و اللزوجة.

- التحليل الكيميائي حيث اجراء التفاعلات الكيميائية النوعية للتعرف على المادة، اجراء المعايرة لتحديد التركيز وتحضير المحاليل القياسية والكواشف

- التحليل الآلي (الاجهزة) جهاز الـ HPLC لقياس بسبة المادة الفعالة والشوائب، UV لقياس التركيز وجهاز FTIR للتعرف على المواد

- الفحص الميكروبيولوجي، فحص المياه النقية ومياه الحقن، فحص المنتجات غير المعقمة (حدود الميكروبات)، فحص المنتجات العقيمة (اختبار العقامة) واختبار فعالية المواد الحافظة.

- أهم الاجهزة المستخدمة في قسم ضبط الجودة:

جهاز الـ HPLC، GC، UV-VIS، جهاز الازابة Dissolution Test Apparatus، Auto titrator، Microscope و Sterility Test Isolator.

- التوثيق في قسم ضبط الجودة (الجزء الأهم):

بدون وثائق لاجود للجودة في الصناعات الدوائية وتشمل الوثائق الاساسية:

- اجراءات التشغيل المعيارية (SOPs): شرح مفصل لكيفية اجراء كل اختبار او تشغيل كل جهاز.

- مواصفات المواد والمنتجات (Specifications): الحدود المسموح بها لكل اختبار.

- تعليمات التحليل (Test Methods): الخطوات التفصيلية لتحليل مادة معينة.

- سجلات الكواشف والمحاليل.

- سجلات تشغيل وصيانة الاجهزة.

- سجل العينات (Logbooks) تسجيل تاريخ استلام وتحليل العينات.

ملحوظة: الفرق بين ضبط الجودة وضمان الجودة: حيث أن ضبط الجودة جزء تنفيذي يركز على المنتج نفسه، أما ضمان الجودة هو الجزء الاشرافي يركز على العمليات لضمان QC.

ثالثاً: قسم ضمان الجودة (QA – Quality Assurance):

يختلف هذا القسم عن ضبط الجودة، الذي يعتبر بمثابة السلطة العليا والجهة الرقابية التي تشرف على النظام بأكمله في المصنع الدوائي. وهو نظام شامل ومنظم يهدف الى التأكد من ان جميع العمليات والاجراءات والانشطة التي تتم في الشركة (من استلام المواد الخام الى وصول الدواء الى المريض) تتم وفق معايير محددة مسبقاً بما يتوافق مع متطلبات ممارسات التصنيع الجيد والجهات الرقابية. ضمان الجودة يركز على العمليات بينما ضبط الجودة يركز على المنتج.

المهام الرئيسية:

- وضع وتطبيق نظام الجودة الشامل في المصنع.
- الإشراف على تطبيق قواعد التصنيع الجيد (GMP).
- مراجعة الوثائق والسجلات الخاصة بعمليات الإنتاج.
- التعامل مع شكاوى العملاء ودراسة أسباب العيوب.
- اعتماد المواد الخام والمنتجات النهائية قبل الإفراج عنها.
- تأهيل الموظفين على ممارسات الجودة.
- العلاقة بين ضمان الجودة وضبط الجودة: هي علاقة تكامل لا انفصال

الاعتبار	ضمان الجودة (Q.A)	ضبط الجودة (Q.C)
التركيز	النظام والعمليات	المنتج والعينة
الدور	وقائي استباقي (Preventive)	اكتشافي وعلاجي (Detective)
المسؤولية	التأكد من أن العمليات تسير بشكل صحيح	فحص أن المنتج نفسه مطابق للمواصفات
الأدوات	التدقيق، مراجعة الوثائق وتحليل المخاطر	الأجهزة التحليلية، المعايرة، والمزارع الجرثومية
السؤال الرئيسي	هل نعمل الأمور بالطريقة الصحيحة؟	هل المنتج النهائي صحيح وجيد؟
التوقيت	أثناء تطوير العملية، قبل، أثناء، وبعد الإنتاج	بعد أخذ العينة (أثناء وبعد الإنتاج)

رابعاً: قسم الإنتاج (Production):

يعتبر القسم التنفيذي المسؤول عن تحويل المواد الخام إلى أشكال صيدلانية قابلة للاستخدام (منتج نهائي)، وذلك باستخدام المعدات والآلات والتقنيات المحددة ووفقاً لتعليمات تصنيعية دقيقة ومعايير جودة صارمة (GMP)، يدار القسم بواسطة صيادلة مهندسين وتقنيين ذوي خبرة عالية في التكنولوجيا الصيدلانية.

المهام الرئيسية:

- تصنيع الأشكال الصيدلانية المختلفة (أقراص، كبسولات، حقن، شرابات، كريمات).

- تشغيل خطوط الإنتاج ومتابعة سير العمليات.
- الالتزام بمواصفات التصنيع المعتمدة.
- توثيق جميع عمليات الإنتاج.
- تنظيف وصيانة معدات الإنتاج.

الهيكل التنظيمي لقسم الإنتاج:

غالبا ما يكون قسم الانتاج هو الاكبر من حيث المساحة وعدد الموظفين وينقسم داخليا الى وحدات متخصصة بناء على نوع الشكل الصيدلاني:

- 1- وحدة الاشكال الصلبة (Solid Dosage Form): تشمل الاقراص، الكبسولات والبودرة (المساحيق).
- 2- وحدة الاشكال السائلة (Liquid Dosage Form): الشرابات، المعلقات والقطورات.... الخ.
- 3- وحدة الأشكال العقيمة (Sterile Dosage Form): منطقة حرجة للغاية وتشمل الحقن، المحلول الوريدي والصادات القابلة للحقن وتتطلب مستوى عالي من العقامة.
- 4- وحدة أشكال الشبه صلبة (Semi-Solid Dosage Form): تشمل المراهم، الكريمات والمواد الهلامية (جل).
- 5- وحدة التعبئة والتغليف (Packaging Unit): غالبا ملحقة بقسم الانتاج وتقوم بتغليف اولي للمنتج (Alu-Alu، زجاجات، أنابيب) وثنائية (كرتون ونشرات).

العمليات الاساسية بالتفصيل: (مثال الاقراص)

- الوزن: وزن المادة الفعالة مع السواغات بدقة حسب الوصفة.
- الخلط: خلط المساحيق جيدا بجهاز الخلط مع ضمان تجانس المادة الفعالة.
- التحبيب: سوائل تضاف لتكوين حبيبات كبيرة تسهل عملية الكبس.
- التجفيف: في افران من هواء ساخن (سرير هوائي Fluid Bed Dryer) لازالة الرطوبة.
- المزج النهائي: خلط المواد مع مواد مزلفة وتشحيم مثل ستيرات المغنزيوم.
- الكبس: في مكابس وقوالي دوارة لتتحول الى اقراص صلبة باوزان حسب المطلوب.
- التغليف: ممكن بدون تغليغ لكن الاغلب بتغليغ بطبقة رقيقة (Film Coating).
- التعبئة: تعبأ الاقراص في بثور وعبوات.

أهمية قسم الإنتاج:

- المسؤولية المباشرة عن الجودة.
- التأثير على التكلفة، حيث أن الانتاج الفعال يقلل الهدر ويزيد نسبة الاستفادة.
- تلبية احتياجات السوق من حيث توفير الادوية بكميات كافية وفي الوقت المناسب.

علاقة قسم الإنتاج مع الأقسام الأخرى:

- علاقة مع المستودعات من حيث استلام المواد الخام وارجاع المواد الفائضة والمتبقية وتسليم المنتج النهائي.
- مع مراقبة الجودة حيث يتم اخذ عينات (In-Process Samples) للتأكد من سير الامور بشكل صحيح.
- مع ضمان الجودة حيث انها تشرف على كل خطوة وتراجع سجلات الدفعة والموافقة على استمرارية العملية.
- مع البحث والتطوير خاصة عند نقل تكنولوجيا منتج جديد من مفاص عالمي الى مفاص صناعي لتتكيف العملية مع المعدات الكبيرة.
- مع الهندسة والصيانة لتجنب وحل الاعطال الفنية وضبط الالات.

خامساً: قسم التعبئة والتغليف (Packaging):

يعتبر هذا القسم المرحلة النهائية قبل خروج المنتج من المصنع.

المهام الرئيسية:

- تعبئة المنتجات في العبوات الأولية (المناسبة للمباشرة مع الدواء).
- تغليف العبوات الثانوية (العبوات الخارجية).
- طباعة النشرات الداخلية ومراجعتها.
- وضع العلامات (Lable) على العبوات بمعلومات الدواء وتاريخ الصلاحية.
- التأكد من مطابقة التعبئة للمواصفات الترويجية والتسويقية.

سادساً: قسم المستودعات (Warehouse):

يُعد هذا القسم حلقة الوصل بين جميع الأقسام الأخرى، حيث يغذيها بالمواد الخام ويستقبل المنتجات النهائية.

المهام الرئيسية:

- استلام وتخزين المواد الخام والمواد التعبئة والتغليف.
- صرف المواد الخام لقسم الإنتاج حسب الطلب.
- استلام المنتجات النهائية من الإنتاج وتخزينها في الظروف المناسبة.
- متابعة شروط التخزين من حرارة ورطوبة.
- إدارة المخزون وتحديث سجلاته باستمرار

سابعاً: قسم اليقظة الدوائية (Pharmacovigilance):

وهو قسم حديث ومهم لمراقبة سلامة الدواء بعد تسويقه.

المهام الرئيسية:

- جمع وتحليل التقارير عن الأعراض الجانبية للأدوية.
- دراسة العلاقة بين الأدوية والتأثيرات غير المرغوب فيها.
- التواصل مع الجهات الرسمية (مثل وزارة الصحة) بشأن سلامة الدواء.
- تحديث النشرات الداخلية بناءً على المعلومات الجديدة عن الأعراض الجانبية.
- إجراء دراسات ما بعد التسويق (المرحلة الرابعة من التجارب السريرية).

ثامناً: الأقسام الإدارية والتجارية:

إلى جانب الأقسام الفنية، توجد أقسام إدارية ضرورية لتشغيل المصنع وتسويق منتجاته:

- **القسم الطبي:** يضم المستشارين الطبيين والعلميين لمتابعة الأبحاث ودعم المعلومات الطبية.
- **قسم المبيعات والتسويق:** يضم المندوبين الطبيين ومديري المبيعات والعلامات التجارية للترويج للأدوية لدى الأطباء والصيديات.
- **قسم التسجيل الدوائي (Regulatory Affairs):** يتولى تسجيل المستحضرات الدوائية في وزارات الصحة واستكمال الوثائق المطلوبة للترخيص .
- **قسم سلسلة التوريد (Supply Chain):** لإدارة المشتريات والتوريد والخدمات اللوجستية.

خاتمة: تتكامل هذه الأقسام جميعها في إطار نظام متكامل يهدف في النهاية إلى إنتاج دواء آمن وفعال وجودة عالية. يحتاج العمل في هذه الأقسام إلى مؤهلات علمية متنوعة (صيدلة، كيمياء، أحياء دقيقة، هندسة) بالإضافة إلى مهارات شخصية مثل الدقة والالتزام والعمل ضمن فريق. كما أن التدريب المستمر ومواكبة التطورات العلمية والتقنية أمر أساسي للتميز في هذا المجال.

انتهت المحاضرة خياتي

المحاضرة الثالثة

عمليات ما قبل التصنيع نظام معالجة الماء والهواء

إن عمليات ما قبل التصنيع الصيدلاني للماء والهواء ركيزتان أساسيتان لأي مصنع دوائي، وتعملان معا لتوفير البيئة النظيفة والمواد الخام النقية للزمة لتصنيع أدوية آمنة وفعالة. تهدف هذه العمليات تهيئة الظروف البيئية المناسبة للبدء بتصنيع الدواء وتضمن أن كل عنصر يلامس المنتج الدوائي أو يحيط به يلبي أعلى معايير النقاء والسلامة.

أولاً: نظام معالجة الماء (Water Treatment System):

الماء هو أكثر المواد استخداماً في الصناعات الدوائية، ويستخدم في مراحل الإنتاج، التنظيف، والتحليل وجودته تحدد جودة المنتج النهائي بشكل مباشر. نظام معالجة المياه في المعمل الدوائي هو منظومة متكاملة ومتقدمة، تختلف جذرياً عن أنظمة معالجة المياه العادية، ومصممة خصيصاً لإنتاج مياه تتوافق مع معايير دولية صارمة مثل دستور الأدوية الأمريكي (USP) والأوروبي (EP)، من هنا تنبثق أهمية الماء المستخدم لأن الماء الخام يحتوي على شوائب عديدة مثل الاملاح الذائبة، المواد العضوية، البكتيريا والاندوتوكسينات وكلها تلوث المنتج الدوائي او قد تتفاعل كيميائياً مع الدواء لذلك يجب معالجته لازالة هذه الملوثات.

❖ أنواع المياه الدوائية:

من المهم فهم نوعي المياه الأساسيين التي يهدف إلى إنتاجها:

- المياه النقية (PW – Purified Water) :

الاستخدام: تستخدم في تحضير الأدوية غير القابلة للحقن (مثل الأقراص والشرابات)، وفي غسل المعدات والحاويات في المراحل الأولية.

مواصفات رئيسية: موصلية كهربية أقل من 1.3 ميكروسيمنز/سم (عند 25° م)، وإجمالي الكربون العضوي (TOC) أقل من 500 جزء من المليار، وعدد بكتيري أقل من 100 وحدة تشكيل مستعمرة/مل .

- ماء الحقن (WFI – Water For Injection) :

الاستخدام: أعلى درجات النقاء، ويستخدم في تحضير المحاليل الوريدية والحقن، وغسل المعدات التي تلامس هذه المحاليل. يجب أن يكون معقماً وخالياً من السموم الداخلية (Endotoxins) التي تسبب الحمى.

مواصفات رئيسية: موصلية كهربية أقل من 1.3 ميكروسيمنز/سم، وإجمالي الكربون العضوي أقل من 500 جزء من المليار، وعدد بكتيري أقل من 10 وحدات تشكيل مستعمرة/مل، وخلو من السموم الداخلية (أقل من 0.25 وحدة دولية/مل).

❖ مراحل نظام معالجة المياه الدوائي:

يتكون النظام النموذجي من عدة مراحل متتالية، يمكن تشبيهها بمسار تصاعدي للنقاء، يبدأ من المياه الخام (مصدر عام أو جوفي) وينتهي بمياه فائقة النقاء تليها المواصفات الدوائية.

المرحلة 1: المعالجة الأولية (Pre-Treatment) – تجهيز المياه الخام:

هذه المرحلة أساسية لحماية المعدات الحساسة في المراحل التالية :

- الغرلة والترشيح (Multimedia Filtration): إزالة الجسيمات الكبيرة باستخدام مرشحات رملية ومرشحات متعددة الوسائط.
- مرشحات الكربون النشط (Activated Carbon Filter): إزالة الكلور والمواد العضوية التي قد تتلف أغشية التناضح العكسي.
- منعمات (Water Softening): إزالة أيونات الكالسيوم والمغنيسيوم المسببة لعسر الماء، لمنع ترسب الأملاح على الأغشية.
- إضافة مواد كيميائية: مثل المواد المانعة للترسب (Anti-scalants) لحماية الأغشية.

المرحلة 2: التنقية الرئيسية (Main Purification):

- التناضح العكسي (RO – Reverse Osmosis) – قلب النظام النابض:
الوظيفة: تعتبر تقنية التناضح العكسي حجر الأساس في أي نظام دوائي حديث. تعمل الأغشية شبه النفاذة تحت ضغط عالٍ لفصل الأملاح الذائبة، والمعادن الثقيلة، والبكتيريا، والفيروسات، والمواد العضوية، حيث تصل نسبة الإزالة إلى 95-99%، غالباً ما يستخدم نظام التناضح العكسي مزدوج المرور (Double Pass RO) لتحقيق نقاء أعلى، حيث يمر الماء الناتج من المرحلة الأولى على مرحلة تناضح عكسي ثانية.
- إزالة الأيونات الكهربائية (Electro deionization EDI):

الوظيفة: خطوة تكميلية بعد RO تستخدم تياراً كهربائياً لإزالة الأيونات المتبقية وإنتاج ماء نقي بدون استخدام مواد كيميائية.

- التقطير (Distillation):

الوظيفة: هي الطريقة التقليدية والأكثر أماناً لإنتاج ماء الحقن بغليه وتحويله إلى بخار ثم تكثيفه مما يضمن إزالة الأيونات وتوكسين.

- الأشعة فوق البنفسجية (UV):

الوظيفة: تستخدم أطوال موجية محددة (185 و 254 نانومتر) لتعطيل (قتل) أي بكتيريا أو فيروسات متبقية، وأكسدة أي جزيئات عضوية دقيقة (TOC).

- الترشيح النهائي (Ultrafiltration):

الوظيفة: تعمل كمرشح دقيق للغاية لاحتجاز أي جزيئات أو ميكروبات أو سموم داخلية (Endotoxins) متبقية بعد المراحل السابقة.

المرحلة 3: التخزين والتوزيع (Storage & Distribution) – الحفاظ على النقاء:

المياه فائقة النقاء تكون عدوانية كيميائياً وقابلة للتلوث بسهولة. لذلك، يجب تصميم نظام التخزين والتوزيع بدقة متناهية يشمل:

- خزانات معقمة من الستانلس ستيل (SS 316L) : جميع الأسطح الملامسة للمياه مصنوعة من الستانلس ستيل الطبي L316 أو البلاستيك الحراري عالي الجودة (مثل PVDF) لضمان عدم تفاعلها مع الماء أو إطلاق أي ملوثات ومزودة بفلاتر هواء معقمة (Vent Filter).
- حلقة توزيع مغلقة (Closed Distribution Loop) : يتم تدوير المياه باستمرار في حلقة مغلقة بسرعة عالية (لضمان تدفق مضطرب) لمنع ركود الماء ونمو البكتيريا.
- التعقيم المستمر: للحفاظ على خلو النظام من الميكروبات، تستخدم طرق تعقيم دورية مثل: التعقيم الحراري وذلك بتدوير ماء ساخن جداً (أكثر من 80 °م) أو بخار نقي (Pure Steam). التعقيم الكيميائي: باستخدام مواد مثل بيروكسيد الهيدروجين أو حمض البيروكسيتيك، مع ضمان الشطف الكامل بعدها. الأوزون: إذابة الأوزون في مياه الخزان لمنع التلوث، ثم إزالته بالأشعة فوق البنفسجية عند نقطة الاستخدام.
- منع الركود (No Dead Legs): يجب أن يكون التصميم الهندسي للأنباب بحيث لا توجد أجزاء راكدة أو تفرعات مغلقة (تسمى Dead Legs) لأنها تشكل بيئة مثالية لنمو البكتيريا. ينص ممارسات التصنيع الجيد (GMP) على ألا يزيد طول الجزء الراكد عن 3 أضعاف قطر الأنبوب.

المرحلة 4: مراقبة الجودة:

تتم مراقبة جودة الماء بشكل مستمر من خلال اختبارات فيزيائية، كيميائية وميكروبيولوجية مثل: الموصلية الكهربائية، الكربون العضوي الكلي وعدد المستعمرات البكتيرية) وذلك للتأكد من مطابقتها للمواصفات.

خاتمة: نظام معالجة مياه المعمل الدوائي هو نظام متعدد المراحل وعالي الدقة، يتجاوز مهمة التنقية البسيطة ليكون خط إنتاج لمادة خام أساسية تخضع لرقابة صارمة. يضمن هذا النظام المعقد، بدءاً من المعالجة الأولية وصولاً إلى حلقات التوزيع الصحية، أن تكون المياه المستخدمة في تصنيع الدواء آمنة وفعالة ومطابقة لأعلى المعايير العالمية، مما يحمي في النهاية صحة المريض.

ثانياً: نظام معالجة الهواء (HVAC):

في الصناعة الدوائية، نظام التدفئة والتهوية وتكييف الهواء (HVAC) هو أكثر من مجرد وسيلة لتبريد أو تدفئة المكان. إنه نظام استراتيجي مصمم بدقة للحفاظ على سلامة المنتج، حماية العاملين، ومنع التلوث، وهو احد اهم الركائز الاساسية لضمان بيئة تصنيع عقيمة وامنة.

❖ ما هو نظام HVAC في المصنع الدوائي؟

HVAC: تعني Heating, Ventilation, and Air Conditioning (تدفئة، تهوية، وتكييف). في المعمل الدوائي، هذا النظام لا يهدف لراحة الموظفين فقط، بل هو أداة أساسية لحماية المنتج من التلوث. يقوم النظام بوظائف حيوية تشمل:

- التحكم في ظروف بيئة المصنع الدوائي: تنظيم درجة الحرارة والرطوبة بدقة متناهية لضمان ثباتية المنتج وراحة العاملين.
 - الترشيح: تنقية الهواء من الجسيمات والميكروبات باستخدام فلاتر متطورة جداً (High Efficiency Particulate Air HEPA/ULPA)
 - التهوية: ضخ هواء نقي وطرده الهواء الملوث.
 - التحكم بالضغط: خلق فروق في الضغط بين الغرف لمنع انتقال التلوث من منطقة لأخرى.
- ❖ المكونات الأساسية لنظام HVAC الدوائي:

النظام عبارة عن وحدة متكاملة من المكونات التي تعمل معاً:

1. وحدة معالجة الهواء (Air Handling Unit – AHU): هي قلب النظام الهوائي حيث يتم فيها سحب الهواء (خليط من الهواء النقي من الخارج والهواء الراجع من الغرف)، ثم ترشيحه، وتبريده أو تسخينه، وترطيبه أو تجفيفه حسب الحاجة، تتكون من: مخمدات (Dampers) للتحكم بكمية الهواء الساحب، ملفات التبريد والتسخين لضبط درجة حرارة الهواء والمرطبات ومزيلات الرطوبة لضبط نسبة الرطوبة.
2. المراوح ومحركات الدفع (Fans & Drives): مسؤولة عن دفع الهواء عبر شبكة المجاري وضمان وصوله إلى جميع نقاط الاستخدام بالسرعة والضغط المطلوبين.
3. مجاري الهواء (Ductwork): شبكة من القنوات المصنوعة بدقة (غالباً من الستانلس ستيل او الفولاذ المجلفن) حيث تنتقل الهواء المعالج من الـAHU لتوزيعه إلى الغرف وسحب الهواء العائد.
4. وحدات التبريد والتدفئة والترطيب: لتكييف الهواء وصولاً إلى درجات الحرارة والرطوبة المطلوبة (عادة ما تكون درجة الحرارة 20-25 درجة مئوية والرطوبة النسبية 30-60%).
5. أنظمة التحكم (Control System): حساسات لقياس درجة الحرارة، الرطوبة والضغط التفاضلي بين الغرف. لوحة تحكم تضبط سرعة المراوح وفتح المخمدات للحفاظ على الظروف المطلوبة.
6. فلاتر الهواء (Air Filters): وهي الدرع الواقي الذي ينقي الهواء على عدة مراحل:
 - فلاتر أولية (Pre-filters): لحماية المكونات الداخلية من الغبار الكبير.

- فلاتر HEPA (High Efficiency Particulate Air): وهي الأهم، حيث تلتقط 99.97% من الجسيمات حتى حجم 0.3 ميكرون (بكتيريا وفطريات). تستخدم في المناطق النظيفة بكفاءة عالية (ISO 5-7).

- فلاتر ULPA (Ultra-Low Penetration Air) الأكثر كفاءة (99.999% للجسيمات حتى 0.1-0.2 ميكرون) للتطبيقات فائقة الحساسية.

❖ مبادئ عمل نظام الـ HVAC فب المعامل الدوائية:

1- تصنيف الغرف النظيفة (Cleanroom Classification): تقسم مناطق التصنيع حسب درجة النظافة المطلوبة، والأعلى نقاءً هي المنطقة التي تتطلب أقل عدد من الجسيمات في الهواء، وحسب التصنيف الأوروبي (GMP) والتصنيف العالمي (ISO).

التصنيف الاوروبي	الوصف	الاستخدام النموذجي
Grade A	المنطقة الاكثر حرجة، حيث يتعرض المنتج للهواء	خط تعبئة الحقن، اماكن وضع السدادات وفتحات الفيالات
Grade B	الخلفية النظيفة لـ A، المنطقة المحيطة بها	الغرفة التي يوجد فيها خط التعبئة المعقم
Grade C	منطقة نظيفة للعمليات الاقل حرجة	تصنيع المراهم وتحضير محاليل الحقن قبل التعقيم
Grade D	منطقة نظيفة للعمليات العامة	تحضير اقراص ووزم المواد الخام

2- مبدأ ضغط الغرف (Pressure Cascade): هذا هو سر منع التلوث المتبادل. حيث ان المناطق النظيفة (مثل غرفة التعبئة) يكون ضغط الهواء فيها أعلى من المناطق الأقل نظافة المجاورة (عادة +10 إلى +15 باسكال)، والهدف إذا فُتح الباب، يندفع الهواء من المنطقة النظيفة إلى الخارج، ولا يدخل هواء ملوث إليها.

أما المناطق الخطرة التي تتعامل مع مواد سامة، يكون ضغطها سالباً (أقل من المناطق المحيطة) لاحتواء أي ملوثات داخل المنطقة ومنع تسربها للخارج.

3- أنواع تدفق الهواء: التدفق المضطرب (Turbulent/Non-unidirectional Flow) هواء يختلط ويدور ثم يخرج من فتحات شطف، يستخدم في المناطق الأقل نظافة (ISO 7-8). التدفق الصفحي (Laminar/Unidirectional Flow) هواء يتحرك باتجاه واحد (من السقف إلى الأرض) بسرعة ثابتة (عادة 0.45 م/ث ±20%). يستخدم في أعلى المناطق النظيفة (Grade A – ISO 5) مثل خطوط تعبئة الحقن، لطرود أي جسيمات ينتجها العامل بعيداً عن المنتج.

4- معدل تغيير الهواء (ACH – Air Changes per Hour): هو عدد مرات تبديل الهواء في الغرفة بالكامل خلال ساعة واحدة، المناطق الأكثر نظافة تتطلب معدلات تغيير هواء أعلى (تتراوح من 15 إلى أكثر من 600 مرة في الساعة حسب التصنيف).

Grade	معدلات تغيير الهواء في الساعة
A	600-300
B	100-60
C	50-30
D	25-15

❖ التحقق والتأهيل (Validation & Qualification) :

لا يكفي تصميم النظام، بل يجب توثيق أنه يعمل كما هو مطلوب. هذه العملية تخضع لمنهجية صارمة:

- تحديد متطلبات المستخدم (URS – User Requirement Specification) تحدد فيها الشركة احتياجاتها من النظام (درجة حرارة، رطوبة، ضغط، نقاوة هواء).
- تأهيل التصميم (DQ – Design Qualification) توثيق أن التصميم المقترح يلبي متطلبات المستخدم.
- تأهيل التركيب (IQ – Installation Qualification) التحقق من أن جميع المكونات قد ركبت بشكل صحيح حسب المواصفات والمخططات.
- تأهيل التشغيل (OQ – Operational Qualification) اختبار أن النظام يعمل ضمن الحدود المحددة في جميع الظروف (مثل اختبار فروق الضغط، سرعة الهواء، وقدرته على استعادة الظروف بعد فتح الباب).
- تأهيل الأداء (PQ – Performance Qualification) إثبات أن النظام قادر على الحفاظ على البيئة النظيفة المطلوبة تحت ظروف الإنتاج الفعلية (أي مع وجود العاملين والآلات).

❖ بارامترات الأداء الرئيسية (Key Parameters):

أثناء التأهيل والتشغيل اليومي، يتم مراقبة عدد من البارامترات الحرجة التي تشمل:

- عدد الجسيمات (Particle Count): قياس حجم وعدد الجسيمات في الهواء.
- فرق الضغط (Pressure Differential): التأكد من استمرارية فرق الضغط بين الغرف.
- اختبار تسرب الفلاتر (Filter Integrity Test): التأكد من عدم وجود ثقب في فلاتر HEPA.
- درجة الحرارة والرطوبة (Temperature & Humidity): مراقبة ثباتها ضمن الحدود المسموح به.
- سرعة الهواء ونمط الجريان (Air Velocity & Pattern).
- زمن الاسترداد (Recovery Time): الزمن الذي يحتاجه النظام ليعود إلى حالته المستقرة بعد حدوث مؤثر (مثل فتح الباب).

❖ التحديات والاتجاهات الحديثة: ومنها الاستدامة: نظراً لأن أنظمة HVAC تستهلك قدراً كبيراً من الطاقة، فهناك توجه

عالمي لتصميم أنظمة أكثر كفاءة في استهلاك الطاقة مع الحفاظ على الأداء، التكرارية (Redundancy): وجود وحدات احتياطية لضمان استمرارية العمل في حالة تعطل أي جزء من النظام، خاصة في المناطق الحرجة، والأنظمة

الجاهزة (Prefabricated Systems): الاتجاه الحديث لاستخدام وحدات HVAC مسبقة التجهيز والاختبار في المصنع، مما يقلل وقت التركيب والتأهيل في الموقع ويزيد من موثوقية النظام.

خاتمة: نظام HVAC في المعامل الدوائية هو العمود الفقري للبيئة النظيفة حيث انه نظام معقد ومتكامل يجمع بين الهندسة الميكانيكية الدقيقة، الفيزياء، وعلم الأحياء الدقيقة، بهدف نهائي واحد وهو ضمان أن الهواء الذي يحيط بالمنتج الدوائي هو أنقى ما يمكن، لحماية صحة المريض.

انتهت المحاضرة حياتي



المحاضرة الرابعة

العمليات الصناعية للمعامل الدوائية وتشمل:

تجزئة الأجسام الصلبة

فصل ومزج الأجسام الصلبة

فصل ومزج السوائل

التجفيف

الترشيح والتثفيل

أولاً: تجزئة الأجسام الصلبة:

تعتبر عملية تجزئة الأجسام الصلبة، أو ما يعرف بـ "السحق" أو "الطحن" (Comminution/Milling)، حجر الزاوية في التصنيع الصيدلاني. إنها عملية تحويل المواد الخام الصلبة كبيرة الحجم إلى جسيمات أصغر ذات توزيع حجمي محدد. هذا التحكم الدقيق في حجم الجسيمات ليس مجرد خطوة تجميلية، بل هو عامل حاسم يؤثر على فعالية الدواء وسلامته وجودته النهائية.

قبل الخوض في آلية العمل، من الضروري فهم الأهداف الاستراتيجية من وراء هذه العملية التي يمكن تفصيلها كالآتي:

- تحسين التوافر الحيوي (Bioavailability): بالنسبة للأدوية ضعيفة الذوبان في الماء، فإن تقليل حجم الجسيمات يزيد من مساحة السطح الكلية بشكل هائل. هذا يؤدي إلى زيادة معدل الذوبان (Dissolution Rate)، وبالتالي تحسين امتصاص الدواء في الجسم ووصوله إلى الدورة الدموية.
- ضمان تجانس الخلطة (Homogeneity): لتصنيع قرص دوائي يحتوي على جرعة دقيقة من المادة الفعالة (API) التي قد تكون نسبتها ضئيلة جداً (مثل 1 ملغ) ممزوجة مع سواغات (Excipients) بنسبة أكبر، يجب أن تكون جميع الجسيمات متقاربة في الحجم. هذا يضمن أن كل جزء من الخليط يحتوي على نفس التركيز، وبالتالي كل قرص يحتوي على الجرعة الصحيحة.
- تحسين خصائص التدفق (الانسيابية - الريولوجي) (Flowability): المساحيق التي تحتوي على جسيمات خشنة وغير منتظمة الشكل قد تتدفق بشكل سيء، مما يؤدي إلى مشاكل في آلات الكبس والتعبئة (تعبئة غير دقيقة، التصاق)، لذا الطحن ينتج جسيمات أكثر انتظاماً تتدفق بسلاسة.
- تسهيل العمليات اللاحقة: تحضير المعلقات (Suspensions)، أو المستحلبات، أو تحسين قابلية الضغط (Compressibility) للمساحيق لتشكيل أقراص صلبة تعتمد بشكل كبير على حجم الجسيمات.

❖ المبادئ الأساسية لتجزئة الأجسام الصلبة:

عملية التجزئة تعتمد على تطبيق إجهاد (Stress) على الجسم لتوليد انفعال (Strain) يؤدي إلى كسره. لفهم ذلك، يجب النظر في خواص المادة نفسها.

1- نظرية انتشار الكراك (Crack Propagation) تخيل أن الجسم الصلب يحتوي على شقوق أو عيوب مجهرية في بنيته، عند تطبيق قوة، يتركز الإجهاد عند أطراف هذه الشقوق. إذا كان الإجهاد المترکز كبيراً بما يكفي، يبدأ الكراك في الانتشار بسرعة هائلة (تقارب 40% من سرعة الصوت في المادة الصلبة)، مما يؤدي إلى كسر لحظي هذه هي آلية الكسر للمواد الهشة (Brittle materials).

2- سلوك المواد المختلفة منها المواد الهشة: تتكسر بسهولة عبر آلية انتشار الكراك، المواد اللدنة (Plastic) والمرنة (Elastic) مواد مثل بعض البوليمرات أو المواد الشمعية (مثل حامض الاستياريك) لا تتكسر بسهولة عند تطبيق إجهاد، تنفعل وتنشوه دون أن يبدأ الكراك في الانتشار، لأنها تمتص الطاقة والحل للمواد اللدنة الطحن المبرد (Cryogenic Milling) يتم تبريد المادة بدرجة حرارة منخفضة (أقل من درجة حرارة التحول الزجاجي) لتصبح

هشة مثل الزجاج ثم تطحن، الصلابة (Hardness) بشكل عام، المواد الأكثر صلابة (مثل بعض المواد الفعالة البلورية) تحتاج لطاقة أكبر لطحنها وقد تسبب تآكلاً في معدات الطحن، مما يؤدي إلى تلوث المنتج بجزيئات معدنية.

❖ نظريات الطاقة في الطحن:

ما هي كمية الطاقة اللازمة لتصغير حجم الجسم من قطر معين إلى قطر أصغر؟ هناك ثلاث نظريات رئيسية:

- نظرية ريتنجر (Rittinger's Law) تفترض أن الطاقة المستخدمة تتناسب طردياً مع مساحة السطح الجديدة التي يتم إنتاجها وتنطبق هذه النظرية بشكل أفضل على الجسيمات متناهية الصغر (أقل من 1 ميكرومتر).
- نظرية كيك (Kick's Law) تفترض أن الطاقة المطلوبة تتناسب مع النسبة بين الحجم الابتدائي والحجم النهائي وتنطبق أكثر على الجسيمات الخشنة (أكبر من 1 ملم).
- نظرية بوند (Bond's Law) نظرية وسطية، تفترض أن الطاقة تتناسب مع طول الكراك الجديد الناتج وتستخدم كمؤشر عام لمقارنة كفاءة الطواحين والمواد المختلفة.

من المهم معرفة أن ٢٪ فقط من الطاقة المستهلكة في الطحن تستخدم فعلياً في تكسير الجسيمات، والباقي يضيع كحرارة أو اهتزاز أو ضوضاء.

❖ آليات التجزئة (Mechanisms of Size Reduction):

لتطبيق الإجهاد على الجسيمات، تستخدم المعدات أربع آليات أساسية، وغالباً ما يتم دمجها:

- الصدم (Impact) قوة لحظية شديدة، مثل ضرب الجسم بمطرقة. يحدث في الطواحين المطرقية (Hammer Mills). من خشن إلى متوسط (من بضع ملم إلى ~50 ميكرون) متعددة الاستخدامات، مناسبة للمواد الهشة والمتوسطة الصلابة وتوليد حرارة عالية وغبار، غير مناسبة للمواد اللدنة.
- القص (Shear) قوة تمزيق أو قطع، مثل قص الورق. مفيد للمواد اللدنة أو اللينة. يحدث في الطواحين الفاطعة (Cutter Mills).
- الاحتكاك (Attrition) قوة تآكل وسحق ناتجة عن احتكاك الجسيمات ببعضها البعض أو بأسطح الطاحونة الصلبة حيث ينتج جسيمات دقيقة جداً، يحدث في طواحين الكروية (Ball Mills) والاحتكاك ناعم إلى ناعم جداً (يمكن أن يصل إلى أقل من 1 ميكرون) مناسبة للمواد الكاشطة، يمكن استخدامها طحن جاف أو رطب. عملية بطيئة، استهلاك عالي للطاقة، ضوضاء، احتمالية تلوث المنتج من الكرات.
- طاحونة الاحتكاك (Attrition Mill) القَصّ ناعم جداً (أقل من 149 ميكرون) تحكم ممتاز في درجة الحرارة، مثالية للمواد الحساسة للحرارة، إنتاج جسيمات فائقة النعومة. غير مناسبة للمواد الكاشطة جداً.
- الضغط (Compression) سحق الجسم بين سطحين صلبين ويحدث في الطواحين الأسطوانية (Roller Mills).
- طاحونة الطاقة السائلة (Fluid Energy Mill / Jet Mill) الصدم الذاتي (بين الجسيمات) ناعم جداً (من 1 إلى 10 ميكرون) لا تنتج حرارة (مهم للمواد الحساسة حرارياً)، لا يوجد تلوث من وسائط الطحن، مثالية للمواد الثمينة والفعالة استهلاك عالي للطاقة (غاز مضغوط)، عالية الثمن.

- المجانسة عالية الضغط (High Pressure Homogenization) القص والتجريف نانوي (أقل من 1 ميكرون) تستخدم بشكل أساسي في الطحن الرطب لإنتاج المعلقات النانوية (Nanosuspensions) لتحسين الذوبان بشكل كبير تقنية متقدمة ومكلفة، تحتاج خبرة تشغيلية عالية.

❖ تحديات متقدمة وتقنيات حديثة:

- الطحن الرطب (Wet Milling) عندما تكون المادة حساسة للحرارة أو تحتاج لجسيمات متناهية في الصغر، يتم طحنها في وسط سائل. هذا يمنع توليد الحرارة والغبار. من أحدث تطبيقاته "الصب بالطحن بالانصهار (Melt Milling)" لإنتاج معلقات بلورية صلبة (Solid Crystalline Suspensions) لتحسين ذوبان الأدوية ضعيفة الذوبان. يتم في هذه العملية بثق خليط الدواء مع حامل منصهر، ثم طحنه في جهاز خاص للحصول على جسيمات دون الميكرون.
- مشكلة التكتل (Agglomeration) عند الوصول لحجوم صغيرة جداً (أقل من 5 ميكرون)، تصبح قوى الترابط بين الجسيمات (مثل قوى فان دير فالس) أكبر من قوى التفكك، فتبدأ الجسيمات بالالتصاق ببعضها مكونة كتلاً أكبر. هذا يحد من إمكانية الطحن أكثر. يتم مواجهة ذلك باستخدام مواد خافضة للتوتر السطحي (Surfactants) لتغليف الجسيمات ومنع التكتل، كما (في دراسات تحضير المعلقات البلورية الصلبة).
- التحكم في التبلور: الطحن القوي قد يحول المادة الفعالة من حالة بلورية إلى حالة غير متبلورة (Amorphous) جزئياً، مما يغير من خواصها الفيزيائية واستقرارها. هذا يتطلب مراقبة دقيقة باستخدام تقنيات تحليلية متقدمة
- الطحن باستخدام السوائل فوق الحرجة (Supercritical Fluids) تقنيات حديثة مثل (RESS) أو (SAS) تستخدم ثاني أكسيد الكربون فوق الحرج كمذيب أو مضاد مذيب لإنتاج جسيمات دقيقة جداً ونظيفة دون الحاجة لطحن ميكانيكي، مما يمنع تماماً أي تلوث أو تحلل حراري للمادة.

خاتمة: عملية تجزئة الأجسام الصلبة في الصناعات الصيدلانية هي علم قائم بذاته حيث إنها توازن دقيق بين فهم فيزيائية المواد (الهشاشة، اللدونة، الصلابة)، وميكانيكا الكسر (نظريات الطاقة)، وهندسة المعدات (الصدمة، القص، الاحتكاك). الهدف النهائي هو إنتاج مسحوق بخواص محددة بدقة (حجم، شكل، توزيع، بلورية) تضمن أن القرص أو الكبسولة التي تصل إلى المريض آمنة، فعالة، وذات جودة ثابتة. مع تطور جزيئات دوائية جديدة أكثر تعقيداً وضعفاً في الذوبان، أصبحت تقنيات الطحن المتقدمة (مثل الطحن النانوي، الطحن باستخدام السوائل فوق الحرجة، والتصنيع المستمر) في طليعة الحلول لتحقيق التوافر الحيوي المطلوب وتحويل هذه الجزيئات إلى أدوية ناجحة.

ثانياً: فصل ومزج الأجسام الصلبة:

في المعامل الدوائية، تعتبر عمليات فصل ومزج الأجسام الصلبة (المواد الفعالة والسواغات) من الخطوات الأساسية لضمان تجانس الجرعة ودقة التركيب، وتتم هذه العملية وفق تقنيات محددة للحفاظ على خواص المواد الفعالة، وتعتبر من الركائز الأساسية في صناعة الدواء، لأن معظم الأدوية تُنتج على شكل أقراص أو كبسولات أو مساحيق.

أولاً: عمليات الفصل (Preprocesses of Separation):

الهدف من عمليات الفصل في الصناعة الصيدلانية ضرورية لضمان نقاوة المنتج، وتوحيد حجم الجسيمات لان عدم انتظام الاحجام يؤدي الى انفصال وعدم تجانس الخليط، و كذلك إزالة الشوائب ومن أبرز هذه العمليات:

1- التصنيف أو النخل (Sieving / Sizing):

الهدف: فصل الجسيمات حسب الحجم، تتم بتمرير المسحوق عبر مناخل (mesh شبكات) ذات فتحات محددة، وهي العملية الأكثر شيوعا لفصل الاجسام الصلبة.

الأهمية: إزالة الاجزاء المتكتلة، و التأكد من أن حجم الجسيمات موحد (Uniform Particle Size) لأن ذلك يؤثر على سرعة الذوبان والانسابية.

المعدات: أجهزة هزازة مثل (Vibratory Sifters)، حيث تستخدم اجهزة تهز المناخل لفصل المساحيق الخشنة عن الناعمة أو مناخل دوارة (Gyratory Sifters)، وهناك ايضا النخل بالهواء المضغوط يستخدم للمساحيق الدقيقة جدا التي قد تتطاير.

2- الترشيح (Filtration): عند وجود مواد صلبة في معلق سائل (مثلاً أثناء تصنيع الحقن أو المحاليل)، يتم فصل المواد الصلبة عن السائل باستخدام:

- الترشيح العميق (Depth Filtration): لاحتجاز الشوائب داخل ألياف الفلتر.

- الترشيح الغشائي المعقم (Membrane Filtration): لتعقيم المحاليل وإزالة البكتيريا (بحجم 0.22 ميكرون).

3- التجفيف (Drying): وهو فصل المذيب (سائل) عن المادة الصلبة، وتكون بعد عملية الغسيل او التبلور.

الهدف: تحسين ثباتية المادة الفعالة، وتسهيل عملية الكبس.

المعدات: المجففات السريعة (السرير الهوائي) (Fluid Bed Dryers) وهي تمرير هواء ساخن لتعليق الحبيبات وتجفيفها، والأفران الهوائية (Tray Dryers) وضع المواد (الحبيبات) في صوانٍ داخل غرفة تسخين، والتجفيف بالتجميد (Lyophilization) للمواد الحساسة للحرارة.

4- الاستخلاص (Extraction): في صناعة الأدوية الطبيعية (العشبية)، يتم فصل المادة الفعالة الصلبة (أو المرغوبة) من أجزاء النبات باستخدام مذيبات معينة.

5- الغريلة الهوائية (Air Classification): تعتمد على فصل الجسيمات الدقيقة عن الخشنة باستخدام تيار هواء (أحدث وأدق من المناخل العادية للمساحيق الحساسة).

ثانياً: مزج الأجسام الصلبة (Processes of Mixing):

الهدف من المزج هو الحصول على خليط متجانس من المواد الفعالة (API) والمواد السواغة (Excipients) لضمان أن كل قرص أو جرعة تحتوي على الكمية الصحيحة من الدواء، لكي يتم ذلك يجب ان يكون الخليط متجانس (حجماً).

❖ أنواع الخلاطات المستخدمة:

1. الخلاطات ذات الحركة الكوكبية (Planetary Mixers) تستخدم لخلط المواد الرطبة -المزج بين رطب وسائل- (لتحضير العجائن لصناعة التحبيب)، مثل المراهم والكريمات.
2. الخلاطات المخروطية (V-Blenders or Double Cone Blenders) تعتمد على دوران وعاء على شكل V، وهي من أفضل الأنواع لخلط المساحيق الجافة بهدوء ودون توليد حرارة، حيث يؤدي الى تجميع المسحوق وتقسيمه باستمرار حتى التجانس.
3. خلاطات الحوض الثابت -الشريط اللولبي- (Ribbon Blenders) تحتوي على شفرات حلزونية داخل حوض أفقي، تحرك المسحوق في اتجاهات متعكسة لضمان خلط سريع وتستخدم للخلط الجاف بكميات كبيرة.
4. خلاطات عالية القص (High Shear Mixers) تستخدم لخلط السوائل مع المواد الصلبة لتكوين حبيبات متجانسة وقوية.

❖ تقنيات المزج الصيدلاني:

- التكوير (Spheronization): وهي عملية تحويل المسحوق المبلل الى كريات صغيرة منتظمة لتسهيل تعبئتها في كبسولات.
 - التحبيب (Granulation): هي عملية تجميع الجسيمات الصغيرة لتكوين حبيبات اكبر، وهي نوعان – تحبيب رطب (Wet Granulation): اضافة سائل رابط للمسحوق لتشكيل حبيبات ثم تجفيفها. وتحبيب جاف (Dry Granulation): ضغط المسحوق على شكل الواح كبيرة ثم طحنها للحصول على حبيبات (للمواد الحساسة للرطوبة).
- خاتمة: تجري العمليات في مناطق نظيفة بتدفق هواء ثابت لمنع التلوث، بعد عملية المزج يجب التعامل مع المسحوق بحذر شديد حتى لا تهتز الجسيمات فتتفصل عن بعضها وخاصة اذا كانت متفاوتة في الاحجام، كذلك يتم اخذ عينات من اماكن مختلفة من الخلاط لتحليلها والتأكد من تجانس الخليط قبل الانتقال الى المرحلة التالية.

ثالثاً: فصل ومزج السوائل:

يعد فصل ومزج السوائل من العمليات الأساسية والحيوية في صناعة الدواء التي تؤثر هذه العمليات بشكل مباشر على جودة المنتج النهائي، ثباتيته، توافره الحيوي (Bioavailability)، وفعالته العلاجية. ونظراً لان معظم الادوية تصنع اما على شكل محاليل، مستحلبات، او معلقاً لذلك فان التحكم الدقيق في عملية المزج والفصل يعد بالغ الاهمية.

❖ أولاً: عملية مزج السوائل: المزج هو عملية تحقيق التجانس بحيث يصبح توزيع المكونات (المادة الفعالة، المواد المساعدة، المذيبات) موحدًا على المستوى العياني والجزيئي.

1- أهداف عملية المزج: - التجانس: ضمان أن كل وحدة جرعة تحتوي على نفس التركيز من المادة الفعالة.

- تعزيز الانتقال الحراري: توزيع الحرارة بشكل متساوٍ إذا كانت العملية تتطلب تسخين أو تبريد.
 - إذابة المواد: مساعدة المواد الصلبة على الذوبان في المذيبات.
 - تعزيز التفاعلات الكيميائية: إذا كان المزج جزءاً من مرحلة التفاعل الكيميائي لتصنيع المادة الفعالة.
- 2- آليات المزج (Mechanisms): تعتمد فعالية المزج على ثلاث آليات رئيسية تعمل معاً:

- الانتشار الجزيئي (Molecular Diffusion): الحركة العشوائية للجزيئات نتيجة تدرج التركيز (تكون بطيئة وتعتمد على درجة الحرارة).
- الانتشار المضطرب (Turbulent Diffusion): يحدث عند السرعات العالية حيث يتكون تيارات دوامة (Eddies) تعمل على خلط الأجزاء الكبيرة من السائل بسرعة.
- الانتشار بالحمل (Convective Diffusion): يعتمد على حركة الكتل الكبيرة من السائل بواسطة أجزاء الخلاط (Impellers) من منطقة إلى أخرى داخل الوعاء.
- 3- أنواع الخلاطات (Mixers) المستخدمة: يعتمد اختيار نوع الخلاط على لزوجة السائل وطبيعة المنتج (هل هو محلول حقيقي (شراب)، مستحلب، أو معلق).
- **خلاطات الدفع (Propeller Mixers):**
 - تستخدم للمحاليل منخفضة اللزوجة.
 - تعمل بسرعات عالية وتولد تيارات محورية قوية.
- **خلاطات التجديف (Paddle Mixers):**
 - تستخدم للمحاليل متوسطة اللزوجة.
 - تعمل بسرعات بطيئة إلى متوسطة وتولد تيارات شعاعية ومحيطية.
- **خلاطات التوربين (Turbine Mixers):**
 - تستخدم للمحاليل متوسطة إلى عالية اللزوجة.
 - تتميز بقدرة قص عالية (High Shear) مما يجعلها مثالية لتحضير المستحلبات والمعلقات.
- **خلاطات الصمام (Static Mixers):** لا تحتوي على أجزاء متحركة. يتم دفع السوائل عبر أنبوب يحتوي على عناصر حلزونية ثابتة تعمل على تقسيم السوائل وإعادة توجيهها لتحقيق المزج. تستخدم في خطوط الإنتاج المستمر (Continuous Manufacturing).
- 4- المتغيرات المؤثرة في كفاءة المزج:
 - اللزوجة (Viscosity): كلما زادت اللزوجة، قلت القدرة على توليد اضطراب، مما يستدعي استخدام خلاطات ذات قدرة قص عالية.
 - سرعة الخلاط (Agitation Speed): يجب التحكم بها لتجنب تكوين رغوة (Foaming) التي تؤثر سلبيًا على دقة الجرعات.
 - زمن المزج (Mixing Time): يجب تحديد النقطة الحرجة التي يتحقق عندها التجانس دون تعريض المادة الفعالة للتحلل (Degradation) بسبب الحرارة الناتجة عن الاحتكاك.
 - توافق المواد (Material Compatibility): يجب أن تكون مواد التصنيع عادةً ستانلس ستيل 316 (Lمقاومة للتآكل ولا تتفاعل مع الدواء).
- ❖ **عملية فصل السوائل (Liquid Separation)**

في الصناعة الدوائية، لا يُقصد بالفصل دائماً التخلص من مكون؛ بل غالباً ما يُقصد تنقية المنتج أو تركيزه أو إزالة الملوثات (مثل البكتيريا، الجسيمات، أو المذيبات غير المرغوب فيها)، ومنها:

1- الترشيح: (Filtration)

هو أكثر عمليات الفصل شيوعاً. ينقسم إلى نوعين رئيسيين:

- الترشيح التقليدي: (Microfiltration) و يستخدم لإزالة الجسيمات العالقة (Particulate Matter) أو لتصفية المحاليل قبل التعبئة. والتعقيم: (Sterilization) استخدام أغشية بحجم مسام 0.22 ميكرون أو 0.45 ميكرون لإزالة البكتيريا من المحاليل الحساسة للحرارة (التي لا يمكن تعقيمها في الأوتوكلاف). أما أجهزة الاستخدام: مرشحات اللوحة والإطار (Plate & Frame)، المرشحات الغشائية (Membrane Filters)، أو أجهزة الترشيح العميق (Depth Filters).
- الترشيح فائق الدقة (Ultrafiltration) والتناضح العكسي: (Reverse Osmosis)، و تستخدم بشكل مكثف في تحضير مياه الحقن. (WFI)، حيث تعتمد على فصل الجزيئات بناءً على الوزن الجزيئي، وتستخدم لفصل البروتينات أو تركيز المحاليل.

2- الطرد المركزي: (Centrifugation)

يستخدم عندما يكون الفرق في الكثافة بين السائل والمواد الصلبة أو بين سائلين (في المستحلبات) كبيراً.

التطبيقات: فصل البلورات عن المذيب بعد مرحلة التبلور في تصنيع المادة الفعالة. (API). وفصل مراحل المستحلبات (Emulsion Breaking) إذا حدث انفصال غير مرغوب فيه

- المحاليل عالية اللزوجة التي لا يمكن ترشيحها بسهولة.

3- التقطير: (Distillation)

عملية فصل تعتمد على الاختلاف في درجات الغليان.

التطبيقات: استعادة المذيبات: (Solvent Recovery) إعادة تدوير المذيبات العضوية (مثل الإيثانول، الأسيتون) المستخدمة في عمليات التصنيع لتقليل التكلفة والتلوث. وإزالة الماء: تركيز المحاليل عن طريق تبخير الماء أو المذيب تحت تفريغ (Vacuum Distillation) لحماية المواد الفعالة الحساسة للحرارة.

4- الاستخلاص السائل-سائل: (Liquid-Liquid Extraction)

يستخدم لفصل مركب معين (المادة الفعالة) من خليط سائل باستخدام مذيب آخر غير قابل للامتزاج مع المذيب الأول.

التطبيقات: شائع في المراحل الأولى لتصنيع المضادات الحيوية والهرمونات، حيث يتم استخلاص المادة العضوية من الوسط المائي.

❖ الاعتبارات التنظيمية والتكنولوجية (cGMP & PAT)

في الصناعة الدوائية، لا يمكن إجراء عمليات المزج والفصل بشكل عشوائي؛ يجب أن تخضع لـ ممارسات التصنيع الجيدة الحالية (cGMP).

1- التحقق من الأداء: (Validation)

- تحقق من المزج: (Mixing Validation) يجب إجراء دراسات لإثبات أن الخلاط يصل إلى نقطة التجانس خلال وقت محدد. يتم أخذ عينات من أماكن مختلفة في الخزان (أعلى، وسط، أسفل) وتحليلها بواسطة تقنيات مثل HPLC للتأكد من أن الانحراف المعياري النسبي (RSD) ضمن الحدود المسموح بها.
- تحقق من الترشيح: (Filter Validation) يجب إجراء اختبار تكاملية المرشح (Filter Integrity Test) قبل وبعد الترشيح للتأكد من أن الغشاء لم يتعرض للتمزق، مما يضمن تعقيم المنتج.

2- التقنيات التحليلية العملية: (PAT - Process Analytical Technology)

- بدلاً من أخذ عينات يدوية (وهو ما قد يؤدي إلى تلوث المنتج أو تأخر النتائج)، يتم حالياً استخدام أجهزة استشعار مباشرة لمراقبة عمليات المزج والفصل لحظة بلحظة.
- مطياف رامان (Raman) والأشعة تحت الحمراء القريبة: (NIR) تستخدم لمراقبة تركيز المادة الفعالة في الخزان أثناء عملية المزج دون تلامس.
- تحليل حجم الجسيمات في المعلق: (FBRM) يستخدم لمراقبة عملية التبلور أو الفصل في المعلقات لضمان اتساق حجم البلورات.

3- التصميم الصحي: (Hygienic Design)

- الخزانات (Tanks) يجب أن تكون مصنوعة من الفولاذ المقاوم للصدأ (316L) مع تشطيب داخلي عالي النعومة (Ra $< 0.5 \mu\text{m}$) لمنع تراكم البكتيريا.
- يجب أن تحتوي الخزانات على أنظمة التنظيف الثابت (CIP - Cleaning in Place) و التعقيم الثابت (SIP - Sterilization in Place) لضمان إزالة بقايا المنتج السابق وتعقيم النظام قبل بدء الدفعة الجديدة دون الحاجة لتفكيك المعدات.

خاتمة: عمليات المزج والفصل في الصناعة الدوائية تمثل العمود الفقري لتحضير الأشكال الصيدلانية السائلة (حقن، شراب، قطرات). يعتمد نجاح هذه العمليات على:

- فهم فيزياء السوائل (اللزوجة، الكثافة، التوتر السطحي).
- اختيار المعدات المناسبة (خلاط ذو قص عالٍ للمستحلبات، مرشحات غشائية للمحاليل الحساسة).
- الالتزام بالمعايير التنظيمية (التحقق من العمليات، التوثيق، التصميم الصحي).

- التطبيق السليم لمبادئ الهندسة الكيميائية لضمان قابلية التصنيع (Scalability) من مرحلة التجارب المعملية (Lab Scale) إلى الإنتاج التجاري (Commercial Scale).

رابعاً: التثفيل، الترشيح، والتجفيف:

تعتبر عمليات التجفيف و الترشيح و التثفيل (أو التبلور) من العمليات الوحيدة الأساسية والفاصلة في الصناعات الدوائية. تؤثر هذه العمليات بشكل مباشر على نقاء المنتج، استقراره، فعاليته، و سلامته.

1- التثفيل (Crystallization):

التثفيل هو عملية تحويل المادة من حالتها الذائبة (في محلول) أو المنصهرة إلى حالة صلبة ذات بناء بلوري منتظم وتعتبر أهم عملية تنقية للمواد الخام الدوائية (API - Active Pharmaceutical Ingredient) في المراحل الأولى من التصنيع.

• الأهمية والأهداف:

- التنقية: البلورات المنتظمة ترفض الشوائب، مما يسمح بالحصول على مادة نقية بنسبة تصل إلى 99.9%.
- التحكم في الشكل البلوري (Polymorphism): العديد من الأدوية لها أشكال بلورية متعددة (Polymorphs) لكل شكل خصائص مختلفة في الذوبان والامتصاص الحيوي (Bioavailability). تحدد عملية التثفيل الشكل البلوري المطلوب.
- التحكم في حجم البلورات وتوزيعها: يؤثر حجم البلورات على قابلية الترشيح والجفاف لاحقاً، وكذلك على سرعة ذوبان الدواء في الجسم.

• طرق التثفيل:

- التبريد: إذابة المادة في مذيب عند درجة حرارة مرتفعة، ثم تبريد المحلول ببطء لتقليل الذائبية وتكوين البلورات.
- التبخير: تبخير المذيب من محلول مشبع للحصول على البلورات (يستخدم للمواد المستقرة حرارياً).
- إضافة مضاد للمذيب (Antisolvent): إضافة مذيب آخر لا تذوب فيه المادة الأصلية لتقليل ذائبيتها فجأة، مما يؤدي إلى التبلور الفوري. هذه الطريقة شائعة لتجنب استخدام الحرارة.

- التفاعل الكيميائي: تكوين مركب أقل ذائبية من خلال تفاعل كيميائي، مما يؤدي إلى ترسيبه على شكل بلورات.

• المعدات المستخدمة:

- مفاعلات التبلور (Crystallizers): خزانات مزدوجة الجدار (للتبريد أو التسخين) مزودة بمراوح تقلب متحكم في سرعتها.
- أنظمة التحكم في درجة الحرارة: لضبط معدل التبريد بدقة، حيث أن التبريد السريع يؤدي إلى بلورات صغيرة، والبطيء يؤدي إلى بلورات كبيرة.

2- الترشيح:

الترشيح هو عملية فصل المواد الصلبة (البلورات أو الشوائب) عن السائل (المذيب) بتمرير الخليط عبر وسط مسامي (مرشح) يحتفظ بالجسيمات الصلبة ويسمح للسائل (الراشح) بالمرور.

في الصناعة الدوائية، ينقسم الترشيح إلى نوعين رئيسيين:

- ترشيح منتج: لفصل البلورات النهائية (API) عن المذيب الأم (Mother Liquor).
- ترشيح وقائي (Clarification): لإزالة الشوائب والجسيمات غير المرغوب فيها من المحاليل قبل التعبئة أو العمليات اللاحقة.

• آليات الترشيح:

1. الغربلة (Sieving): فصل الجسيمات الأكبر من حجم المسام.
2. الامتزاز (Adsorption): التصاق الجسيمات الدقيقة جداً بسطح وسط الترشيح أو طبقة الكعكة.
3. الانحشار (Entrapment): احتجاز الجسيمات في المتاهات المعقدة لوسط الترشيح العميق.

• أنواع الترشيح والمعدات:

- الترشيح بالجاذبية أو التفريغ (Vacuum Filtration):

- 1- مرشح نوتش (Nutsche Filter): يستخدم غالباً مع مفاعلات التبلور. يتم تفريغ الهواء من أسفل المرشح لسحب السائل وترك البلورات على قماش مرشح. يمكن تجهيزه بذراع لتجفيف البلورات لاحقاً.
 - 2- مرشح الطبلية المفرغة (Rotary Drum Filter): يستخدم للإنتاج المستمر بكميات كبيرة جداً.
 - 3- الترشيح بالضغط (Pressure Filtration):
 - 4- مرشح الألواح والإطارات (Plate and Frame Filter): يستخدم لإزالة كميات كبيرة من المواد الصلبة.
 - 5- مرشحات خرطوشية (Cartridge Filters): تستخدم في المراحل النهائية لضمان نقاء المحاليل. تتراوح مسامها من 0.22 ميكرون (للتعقيم) إلى عدة ميكرونات.
 - 6- الترشيح الغشائي (Membrane Filtration):
 - 7- الترشيح الفائق (Ultrafiltration) والنانو ترشيح (Nanofiltration): تستخدم لفصل الجزيئات الكبيرة (مثل البروتينات) أو تركيز المحاليل دون استخدام حرارة.
- #### 3- التجفيف:

التجفيف هو عملية إزالة المذيبات المتبقية (الماء أو المذيبات العضوية) من المادة الصلبة (الكعكة الرطبة الناتجة عن الترشيح) للحصول على منتج نهائي جاف بمواصفات محددة.

• الأهمية والأهداف:

- الاستقرار الكيميائي والفيزيائي: معظم الأدوية تتحلل في وجود الرطوبة.
- سهولة الطحن والخلط: المواد الجافة تتدفق بشكل أفضل.
- ضمان الجودة: التحكم في المذيبات المتبقية (Residual Solvents) وفقاً لإرشادات الدستور الدوائي (مثل USP) لضمان سلامة المريض.
- منع النمو الميكروبي: الرطوبة العالية تشجع نمو البكتيريا والفطريات.
- طرق التجفيف والمعدات: يعتمد اختيار الطريقة على حساسية المادة للحرارة وطبيعة المذيب.

❖ التجفيف بالتلامس غير المباشر (Conduction Drying):

- مجفف الرفوف (Tray Dryer / Oven): الطريقة التقليدية. توضع المادة في صواني داخل فرن يمر به هواء ساخن. مناسب للدفعات الصغيرة، لكنه غير فعال من حيث استهلاك الطاقة وقد يسبب تلوث متبادل.
- مجفف نوتش (Nutsche Filter/Dryer): جهاز متعدد الوظائف يجمع بين الترشيح والتجفيف في وعاء واحد. يتم تسخين الجدار الخارجي والذراع الداخلي، ويتم تطبيق التفريغ لسحب أبخرة المذيب. مثالي للمواد عالية الخطورة أو الحساسة للهواء.

❖ التجفيف بالهواء الساخن (Convection Drying):

- مجفف الطبقة المميعة (Fluid Bed Dryer): أكثر الطرق شيوعاً في الصناعة الحديثة. يتم دفع الهواء الساخن من أسفل وعاء يحتوي على الحبيبات الرطبة بقوة كافية لرفعها وجعلها تتحرك كالمسائل. هذا يحقق:
 - سرعة عالية: انتقال حراري وكتلي ممتاز.
 - تجانس: درجة حرارة موحدة تمنع ارتفاع حرارة المادة.

❖ التجفيف بالتجميد (Freeze Drying / Lyophilization):

- عملية حساسة تستخدم للجزيئات غير الثابتة حرارياً (مثل البروتينات، اللقاحات، والمضادات الحيوية). والمراحل:
 1. التجميد: تجميد المحلول بسرعة.

2. التسامي (Sublimation): خفض الضغط (تفريغ عميق) وتسخين الرفوف قليلاً لتحويل الجليد الصلب مباشرة إلى بخار دون المرور بالحالة السائلة.

• النتيجة: منتج مسامي جاف جداً، يسهل إعادة إذابته، ويحتفظ بفاعليته لفترات طويلة.

❖ التسلسل المنطقي للعمليات (التكامل بينها)

في خط إنتاج نموذجي لمادة دوائية فعالة (API صلبة، تتبع هذه العمليات بعضها البعض بشكل متسلسل):

1. التثقيب: يتم إذابة المادة الخام في مذيب داخل مفاعل، ثم يتم التلاعب بالظروف (حرارة، إضافة مضاد مذيب) لتكوين بلورات نقية معلقة في السائل (Slurry).
2. الترشيح: يتم نقل المعلق إلى مرشح (غالباً مرشح نوتش) لفصل البلورات الصلبة (الكعكة) عن السائل الأم الذي يحتوي على الشوائب. يتم غسل الكعكة بمذيب نقي لإزالة أي شوائب عالقة.
3. التجفيف: تبقى الكعكة الرطبة في نفس المرشح (إذا كان مجهزاً بوظيفة التجفيف) أو تنقل إلى مجفف (مثل الطبقة المميعة). يتم إزالة المذيب المتبقي للحصول على المسحوق الجاف النهائي.
4. الطحن والخلط (مراحل لاحقة): بعد التجفيف، قد يتم طحن البلورات للحصول على توزيع حجمي محدد، ثم خلطها مع سواغات (Excipients) لتكوين الشكل الصيدلاني النهائي (أقراص، كبسولات).

❖ اعتبارات خاصة بالصناعات الدوائية

- التوافق مع (GMP): يجب أن تكون جميع المعدات مصنوعة من الفولاذ المقاوم للصدأ (316)، (L ذات أسطح ناعمة (مصقولة) لتسهيل التنظيف ومنع تراكم البكتيريا.
- التحقق من صحة العملية (Validation): يجب توثيق أن عمليات التبلور والترشيح والتجفيف تنتج نفس النتائج المتسقة من حيث النقاء والخصائص الفيزيائية من دفعة إلى أخرى.

انتهت المحاضرة خيائي



المحاضرة الخامسة

عمليات التعبئة والتغليف

التعبئة والتغليف الصيدلانية (Pharmaceutical Packaging) هي عملية متكاملة وعلم قائم بذاته، لا يقل أهمية عن تصنيع الدواء نفسه. فهو الوسيلة التي تضمن وصول الدواء للمريض آمناً، فعلاً، ونقياً كما كان يوم إنتاجه. تتضمن هذه العملية مجموعة من المواد والتصميمات والتقنيات والعمليات التي تهدف إلى احتواء المنتج الدوائي وحمايته طوال فترة صلاحيته، بدءاً من خط الإنتاج وصولاً إلى المريض.

يمكن تشبيه نظام التغليف الصيدلاني بالطبقات المتعددة التي تحيط بالدواء، ولكل طبقة وظيفة محددة هذه الطبقات تُعرف بمستويات التغليف.

أولاً: مستويات التغليف (Levels of Packaging):

لفهم عملية التعبئة والتغليف، يجب أولاً التمييز بين مستوياتها الثلاثة الرئيسية:

- التغليف الأولي (Primary Packaging) هو الطبقة الذي يلامس الدواء بشكل مباشر، وحماية الدواء من العوامل الخارجية (رطوبة، ضوء، هواء)، وضمان عدم تفاعل العبوة مع الدواء، عبوة زجاجية، شريط الألومنيوم (بليستر)، أمبولة، سرنجة مملوءة مسبقاً، كيس محلول وريدي.
- التغليف الثانوي (Secondary Packaging) هو الغلاف الخارجي الذي يحتوي على العبوة الأولية، يجمع الوحدات، يحمي العبوة الأولية ميكانيكياً، يحمل العلامة التجارية والمعلومات الدوائية (النشرة الداخلية)، ويسهل النقل والتخزين على الرفوف، العبوة الكرتونية (Carton) التي تحتوي على شريط البليستر أو العبوة.
- التغليف الثلاثي (Tertiary Packaging) هو طبقة التغليف لأغراض النقل والتخزين بالجملة، حماية كميات كبيرة من المنتجات أثناء النقل والتوزيع من الصدمات والعوامل الجوية، وتسهيل عمليات مناولة البضائع (لوجستيات)، الكراتين الكبيرة (الفيبر)، المنصات (البالتات)، الأغشية البلاستيكية الممتدة.

ثانياً: مواد التعبئة والتغليف (Packaging Materials):

اختيار المادة المناسبة هو قرار حاسم يعتمد على طبيعة الدواء، حساسيته للعوامل البيئية، وطريقة إعطائه للمريض والمواد الأكثر شيوعاً ه:

- 1- الزجاج (Glass): المزايا: يعتبر "المعيار الذهبي" في التغليف بسبب خموله الكيميائي العالي (لا يتفاعل مع الدواء) وخصائصه الحاجزة الممتازة ضد الرطوبة والغازات، يتوفر بعدة ألوان (كالعاتم) لحماية الأدوية الحساسة للضوء. الأنواع: يصنف حسب هيئة الدستور الدوائي الأمريكي (USP) إلى: النوع الأول (Type I) زجاج البورسلينات أعلى درجة من الخمول الكيميائي، يستخدم للمحاليل القابلة للحقن والأدوية عالية الحساسية. النوع الثاني (Type II) زجاج صودا الجير معالج سطحياً مناسب للمحاليل المائية الحمضية والمتعادلة. النوع الثالث (Type III) زجاج صودا الجير عادي للمساحيق الجافة والمواد غير المائية.
- 2- البلاستيك (Plastic): المزايا: خفيف الوزن، غير قابل للكسر، ومرن في التصميم، لكنه قد يكون قابل للنفاذية للغازات والرطوبة، ويجب دراسة إمكانية تفاعل الدواء مع مكوناته أو تسرب المواد الكيميائية منه إلى الدواء. الأنواع الشائعة: البولي إيثيلين عالي الكثافة (HDPE) يستخدم على نطاق واسع للعبوات والأقراص والكبسولات. بولي بروبيلين (PP) يستخدم للأغطية والمحاقين وبعض العبوات. بولي فينيل كلوريد (PVC) يستخدم بشكل أساسي في تشكيل الشرائط الحرارية (البليستر).
- 3- المعادن (Metal): المزايا: حاجز ممتاز ضد الضوء والرطوبة والغازات، متين. الأنواع الشائعة: الألومنيوم (Aluminium) يدخل في صناعة شرائط البليستر (كطبقة خلفية أو غطاء)، والأنابيب القابلة للعصر (للكريمات والمراهم)، والعبوات المعدنية للرداذ (Aerosol).

ثالثاً: عمليات التصنيع والتعبئة الرئيسية:

تتنوع العمليات التصنيعية لتحويل هذه المواد إلى عبوات دوائية جاهزة:

- تشكيل وتهيئة العبوات (Container Fabrication) وتتضمن عمليات غسل وتعقيم (القوارير والامبولات) باستخدام انظمة التنظيف والتعقيم الموضعي (CIP/SIP).
- النفخ (Blow Molding) لتصنيع القنينات البلاستيكية.
- التشكيل الحراري (Thermoforming) لتصنيع الشرائط البلاستيكية (البليستر) بتسخين شريط بلاستيكي وتشكيله بواسطة قوالب وشفط هواء.
- تصنيع الأنابيب (Tube Fabrication) إنتاج أنابيب الألومنيوم أو البلاستيك متعددة الطبقات (لامينيت) للمراهم.

❖ عمليات خط التعبئة (Packaging Line Operations):

- التعبئة (Filling) تعبئة الدواء (سائل، أقراص، مسحوق) في العبوة الأولية تحت ظروف بيئية مراقبة وخاصة للادوية المعقدة مع انظمة مراقبة دقيقة للكمية (In-Process Control).
- الختم والاعلاق (Sealing & Closure) إغلاق العبوات لحماية الدواء (مثل لحام أطراف شرائط البليستر حرارياً) واحكام اغلاق العبوات بالسدادات والاعطية لضمان عدم التسرب.
- الكرتنة (Cartoning) وضع العبوات الأولية (كالبليستر أو القنينة) داخل العبوات الثانوية (الكرتونة) مع إضافة النشرة الداخلية

- الطباعة والترميز (Coding & Marking) طباعة تاريخ الصلاحية ورقم التشغيل (Batch Number) والباركود على العبوات باستخدام طابعات نافثة للحبر أو ليزر.
- لتغليف النهائي (Overwrapping/Flow Wrapping) تغليف العبوة الكرتونية بغلاف بلاستيكي شفاف للحماية وختمها بإحكام.
- عمليات التعقيم (Sterilization) إذا كان المنتج النهائي يتطلب أن يكون معقماً، فيتم تعقيمه إما قبل التعبئة (ترشيح) أو بعدها باستخدام طرق مثل الحرارة (الأوتوكلاف)، أو الإشعاع (جاما)، أو غاز أكسيد الإيثيلين (EtO).

رابعاً: مكونات ووظائف خاصة في العبوة:

- الإغلاقات (Closures) هي الأغطية والفيس والسدادات التي تضمن إحكام إغلاق الحاوية وظيفتها الحفاظ على الختم الجيد لمنع التسرب ودخول الملوثات، وقد تتضمن: بطانات (Liners) توضع داخل الغطاء لضمان إحكام إضافي وأغطية مقاومة للأطفال (Child-Resistant Closures – CRC) تُصمم بحيث يصعب على الأطفال فتحها، مما يقلل من خطر التسمم العرضي. يجب أن تجتاز هذه الأغطية اختبارات صارمة على مجموعات من الأطفال وكبار السن. مقاومة التلاعب (Tamper-Evident Packaging) هي عناصر تصميمية تُظهر ما إذا كان قد تم العبث بالعبوة أو فتحها من قبل. أمثلة عليها: الأغطية التي تُكسر عند الفتح، الأشرطة البلاستيكية الملتفة حول العنق، والأغشية الداخلية الملحومة على فوهة العبوة.

خامساً: الاعتبارات التنظيمية ومراقبة الجودة:

تخضع عمليات التعبئة والتغليف الصيدلانية لرقابة شديدة من قبل الهيئات التنظيمية حول العالم مثل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) والوكالة الأوروبية للأدوية (EMA) والهيئة العامة للغذاء والدواء في السعودية (SFDA). الهدف هو ضمان أن مواد التعبئة:

1. مناسبة للاستخدام: لا تنتقص من فاعلية الدواء أو نقائه.
2. متوافقة: لا تتفاعل كيميائياً أو فيزيائياً مع الدواء (دراسات التوافق).
3. مصنعة وفق قواعد التصنيع الجيد (GMP): يجب على مصنعي مواد التعبئة الالتزام بمعايير صارمة مثل ISO 15378، وهو معيار خاص لنظم إدارة الجودة لمواد التغليف الأولية للأدوية، يجمع بين متطلبات ISO 9001 وقواعد التصنيع الجيد.
4. تحقق من صحة العمليات (Process Validation): يجب على شركات الدواء التأكد من أن عمليات التعبئة (مثل اللحام والتعقيم) تعمل بشكل مطابق وموثوق.

خاتمة: التعبئة والتغليف الصيدلاني هي أكثر من مجرد غلاف؛ إنها جزء لا يتجزأ من المنتج الدوائي نفسه. من خلال فهم مستويات التغليف المختلفة، وخصائص المواد، ودقة العمليات التصنيعية، وأهمية التصميم الذكي (لمقاومة الأطفال وإظهار التلاعب)،

والإلتزام الصارم بالمعايير التنظيمية، نضمن أن الدواء الذي يصل إلى المريض يحتفظ بجودته وفعاليتة وأمانه كما أراد له المطور.

انتهت المحاضرة حياتي



المحاضرة السادسة

العوامل المؤثرة في صياغة الأشكال الصيدلانية وتشمل:

مراحل تطوير الشكل الصيدلاني

دراسة خصائص الكتلة

دراسة خصائص الانحلالية

دراسة خصائص الثباتية

أولاً: مراحل تطوير الشكل الصيدلاني:

تطوير الشكل الصيدلاني (Formulation Development) هو عملية علمية وهندسية معقدة تهدف إلى تحويل المادة الفعالة (الدواء) إلى منتج صيدلاني نهائي آمن، فعال، ومستقر، ويمكن إعطاؤه للمريض بجرعة محددة وبشكل مقبول. هذه العملية تتأثر بمجموعة واسعة ومتشابكة من العوامل التي يمكن تقسيمها إلى عدة فئات رئيسية.

يمكن تقسيم عملية التطوير إلى مراحل رئيسية، وتؤثر العوامل المختلفة على كل مرحلة منها، هذه المراحل هي:

1. مرحلة ما قبل الصياغة (Pre-formulation) دراسة الخواص الفيزيائية والكيميائية للمادة الفعالة، والكشف المبكر عن المشاكل المحتملة التي قد تواجه عملية التطوير مثل الذوبانية وعدم الاستقرار، وتحديد السواغات المناسبة التي تتفق مع المادة وتدعم وظيفتها، وبناء على خواص المادة يتم تحديد الشكل الصيدلاني المناسب وبعدها توفير البيئة المناسبة للتصنيع.

ومن الجوانب الرئيسية التي تدرس في هذه المرحلة: الدراسات الفيزيائية والكيميائية وذلك بتحديد النقاوة والهوية ثم مرحلة الذوبانية التي تحدد أقصى كمية من المادة يمكن ان تنحل في الماء النقي والمحاليل ذات درجات حموضة مختلفة وكذلك تأثير درجة لحموضة الـ pH لاهميتها في معرفة ضعف الذوبان مؤشر لاحتمالية ضعف التوافر الحيوي مما يستدعي تحسين الذوبانية، وكذلك ثابت التفكك الـ pKa حيث يعطي معلومات عن نسبة الدواء المتأين مقابل غير المتأين عند درجة حموضة معينة (الغير متأين اكثر قابلية للانتشار في الاعشية البيولوجية). ومعامل التقسيم (Log p) حيث يقيس مدى محبة الدواء للدهون.

الدراسات البلورية للمواد: حيث ان الاشكال البلورية لنفس المادة قد تختلف في خواصها الفيزيائية مثل الذوبانية حيث ان الشكل الغير بلوري عادة اعلى ذوبانية وتحديد نقطة الانصهار حيث انها تختلف من شكل لآخر وكذلك الاستقرار بعض الاشكال غير مستقرة وتتحول لشكل اخر اقل ذوبانية مع الوقت.

الخواص الانسيابية والانضغاطية: دراسة المادة من حيث الحركة تتدفق ام تتكتل هذا يحدد هل يمكن ضغطها مباشر ام تحتاج الى تحبيب لتحسين التدفق، الكثافة قياس الكثافة الظاهرية والربتية.

2. مرحلة تطوير الصياغة (Formulation Development) اختيار السواغات المناسبة وتصميم الشكل الصيدلاني لتحقيق التوافر الحيوي المطلوب بضمان الاستقرارية.

الخطوات الاساسية في مرحلة تطوير الصياغة، اولا تحديد الشكل الصيدلاني المناسب بناء على نتائج ما قبل الصياغة والاستخدام السريري المقصود، ومن العوامل التي تؤثر في الاختيار: خواص المادة (ذوبان-ثبات)، طريق الاعطاء (فموي-حقني-موضعي)، الجرعة اليومية، الجهة المستهدفة (اطفال-كبارسن)، ومدة العلاج. ثانيا اختيار السواغات المناسبة حيث يضمن التوافقية. ثالثا تصميم الصيغة الاولية ومن ثم تقييمها (خواص فيزيائية). رابعا تطوير العملية التصنيعية ودراسة الثباتية (خواص كيميائية وبيولوجية).

3. مرحلة تحسين الصياغة والعملية التصنيعية (Optimization) الوصول إلى أفضل صيغة وأفضل طريقة تصنيع بناء على نتائج التقييم ممكن تغير في نسب السواغات او تغيير سواغات او تعديل طريقة التصنيع مثلا التحول من الضغط المباشر الى التحبيب، واحيانا يستخدم تصميمات احصائية لفهم تأثير المتغيرات المختلفة على خواص المنتج والوصول الى الصيغة المثلى.

4. مرحلة التقييم وضبط الجودة (Evaluation & QC) التأكد من مطابقة المنتج للمواصفات.

5. مرحلة تثبيت الصيغة: (Scale-up) نقل الصيغة من المختبر إلى الإنتاج التجاري.

❖ العوامل المؤثرة في هذه المراحل:

أولاً: العوامل المتعلقة بالمادة الفعالة (API – Active Pharmaceutical Ingredient)

هذه العوامل هي حجر الأساس في عملية التطوير، وتتم دراستها بشكل مكثف في مرحلة ما قبل الصياغة.

1- الخواص الفيزيائية والكيميائية:

· الذوبانية (Solubility) من أهم العوامل. إذا كان الدواء ضعيف الذوبان في الماء، فسيواجه صعوبة في الامتصاص والوصول إلى مجرى الدم (ضعف التوافر الحيوي). هذا يستدعي استخدام تقنيات خاصة لتحسين الذوبان مثل: استخدام مواد خافضة للتوتر السطحي.

· تكوين معقدات (Complexation) مثل استخدام Cyclodextrins.

· تصغير حجم الجسيمات (Micronization, Nanonization).

· تحويل المادة الفعالة إلى صورة ملحية أكثر ذوباناً (Salt formation).

2- الاستقرارية (Stability): يجب معرفة مدى تأثير المادة الفعالة بـ:

· الحرارة: هل تتحلل عند درجات الحرارة المرتفعة؟ هذا يحدد ظروف التصنيع والتخزين.

· الرطوبة: هل تمتص الرطوبة ((Hydroscopic؟ هذا يؤثر على اختيار مواد التعبئة والتغليف وظروف التصنيع.

· الضوء: هل هي حساسة للضوء ((Photosensitive؟ يستدعي ذلك استخدام عبوات غير شفافة (مثل العبوات العاتمة).

· الأكسجين: هل تتأكسد بسهولة؟ يستدعي ذلك استخدام مضادات الأكسدة في الصيغة أو التغليف تحت غاز خامل.

· درجة الحموضة (pH): تحديد مدى pH الذي يكون فيه الدواء أكثر استقراراً، وهو أمر بالغ الأهمية للمحاليل والحقن.

· الشكل البلوري (Polymorphism): الكثير من المواد الفعالة يمكن أن توجد بأكثر من شكل بلوري. هذه الأشكال قد تختلف

في ذوبانيتها واستقراريتها. يجب اختيار الشكل البلوري الأكثر استقراراً والأعلى فعالية، والتأكد من عدم تحوله إلى شكل آخر أثناء التصنيع أو التخزين.

· حجم الجسيمات (Particle Size): يؤثر على الذوبانية، ومعدل الامتصاص، وانسيابية المساحيق، وتجانس الخلط. الأدوية ضعيفة الذوبان تحتاج لحجم جسيمات صغير جداً.

· انضغاطية المسحوق (Compressibility): مهمة جداً في صناعة الأقراص لتحديد ما إذا كان المسحوق يمكن كبسه مباشرة أم يحتاج إلى تحبيب.

ثانياً: العوامل المتعلقة بالسواغات (Excipients)

السواغات هي المواد غير الفعالة التي تدخل في تركيب الشكل الصيدلاني لتؤدي وظائف محددة. اختيارها يتم بناءً على عوامل دقيقة:

1. التوافق (Compatibility): يجب ألا تتفاعل السواغات كيميائياً أو فيزيائياً مع المادة الفعالة، لأن ذلك قد يؤدي إلى:

· تحلل المادة الفعالة وفقدان فعاليتها.

· ظهور نواتج تحلل سامة.

· تغيير في خواص الشكل الصيدلاني (مثل تغيير لون القرص أو تفككه).

2. الوظيفة المطلوبة (Functionality):

· مواد مالئة (Fillers): إعطاء الحجم المناسب (مثل اللاكتوز، السليلوز).

· مواد رابطة (Binders): إعطاء التماسك للحبيبات أو الأقراص (مثل البوفيدون).

· مواد مفككة (Disintegrants): لتساعد القرص على التفكك في المعدة وإطلاق الدواء (مثل كروسكارميلوز الصوديوم).

· مواد تشحيم (Lubricants): لمنع التصاق المسحوق بالآلات الكبس (مثل ستيرات المغنيسيوم).

· مواد حافظة (Preservatives): لمنع نمو الميكروبات في الأشكال الصيدلانية المائية (مثل البارابين).

· مواد معدلة للذوق (Flavors & Sweeteners): لتحسين مقبولية الدواء خاصة للأطفال.

· مواد مضادة للأكسدة (Antioxidants): لحماية الدواء من التأكسد.

3. السلامة والسمية: يجب أن تكون السواغات آمنة وغير سامة بالكميات المستخدمة، ومعترف بها من قبل الهيئات التنظيمية (مثل دستور الأدوية).

ثالثاً: العوامل المتعلقة بالشكل الصيدلاني نفسه

الهدف من تطوير الشكل الصيدلاني هو توصيل الدواء إلى المكان المناسب، بالوقت المناسب، وبالمعدل المناسب.

1. طريق الإعطاء (Route of Administration):

- فموي (Oral): الأكثر شيوعًا. يتطلب الصياغة لتحمل حموضة المعدة والإنزيمات الهاضمة. يشمل أقراص، كبسولات، شرابات.
- موضعي (Topical): لتأثير موضعي على الجلد. يركز على خواص الانتشار والالتصاق.
- حقن (Parenteral): يتطلب تعقيمًا صارمًا، وخلوًا من الجسيمات، وتوافقًا مع سوائل الجسم (درجة حموضة متعادلة وتعادل فسيولوجي).
- استنشاق (Inhalation): يتطلب حجم جسيمات دقيق جدًا للوصول إلى الرئتين.
- عيني (Ophthalmic): يتطلب تعقيمًا، وخلوًا من المواد المهيجة، ولزوجة مناسبة لتبقى القطرة في العين لمدة كافية.

2. نظام الإطلاق (Release Profile):

- مباشر (Immediate Release): يطلق الدواء فور تناوله. أبسط أنواع الصياغة.
- معدل (Modified Release): يتطلب تقنيات معقدة للتحكم في إطلاق الدواء.
- ممتد المفعول (Extended Release): يطلق الدواء ببطء على مدى ساعات طويلة لتقليل عدد الجرعات اليومية.
- متأخر الإطلاق (Delayed Release): يطلق الدواء في جزء معين من الأمعاء (مثل الأقراص المعوية التي تقاوم حموضة المعدة لحماية الدواء أو المعدة).

رابعاً: العوامل المتعلقة بالعملية التصنيعية (Manufacturing Process)

كيفية تحويل الصيغة إلى منتج نهائي هي عامل حاسم بحد ذاته.

1. قابلية التوسيع (Scalability): يجب أن تكون الطريقة المختارة قابلة للتطبيق على نطاق صناعي. طريقة قد تنجح في المختبر (مثل خلط 100 جرام) قد تفشل في المصنع (مثل خلط 500 كجم) بسبب اختلاف فيزياء العمليات (ديناميكية الخلط، انتقال الحرارة).
2. المعايير التصنيعية الجيدة (cGMP): يجب أن تكون العملية متوافقة مع معايير التصنيع الجيد، مما يضمن التكرارية والجودة الثابتة من دفعة لأخرى.
3. التكلفة: يجب أن تكون العملية التصنيعية مجدية اقتصاديًا. استخدام خطوات معقدة أو أجهزة مكلفة قد يرفع سعر المنتج النهائي بشكل غير مقبول.
4. الكفاءة والإنتاجية: يجب أن تكون العملية فعالة وتنتج أكبر كمية ممكنة من المنتج الجيد بأقل هدر وفي أقصر وقت.

خامساً: العوامل الحيوية والدوائية ((Biopharmaceutical Factors

وهي التي تربط بين الصياغة وأداء الدواء في جسم الكائن الحي.

1. التوافر الحيوي (Bioavailability): هو الهدف الأسمى. كمية الدواء التي تصل إلى الدورة الدموية بشكل سليم. يجب أن تضمن الصياغة أقصى توافر حيوي ممكن.
2. حركية الدواء (Pharmacokinetics): فهم كيفية امتصاص الدواء، وتوزيعه، واستقلابه، وإخراجه من الجسم يساعد في تصميم شكل صيدلاني يحقق التركيز العلاجي المطلوب في الدم لأطول فترة ممكنة.
3. تأثير الطعام (Food Effect): هل يؤثر وجود الطعام في المعدة على امتصاص الدواء؟ بعض الصيغ يجب أن تؤخذ على معدة فارغة وأخرى مع الطعام.

سادساً: العوامل التنظيمية والاقتصادية ((Regulatory & Commercial Factors

1. متطلبات الهيئات التنظيمية (Regulatory Requirements): مثل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) أو الوكالة الأوروبية للأدوية (EMA). يجب أن تتبع الصياغة إرشادات صارمة فيما يتعلق بالجودة والسلامة والفعالية. أي تغيير في الصيغة أثناء التطوير قد يتطلب إعادة تقييم تنظيمي.

2. التكلفة والسوق (Cost & Marketability):

- يجب أن تكون تكلفة المواد الخام والتصنيع منخفضة بما يكفي لتحقيق سعر تنافسي في السوق.
- ثباتية الصيغة (Shelf-life): يجب أن يكون للمنتج النهائي فترة صلاحية تجارية مناسبة (عادة 2-3 سنوات على الأقل) في ظروف التخزين المعتادة.
- تفضيلات المريض (Patient Compliance): يجب أن يكون الشكل الصيدلاني سهل الاستخدام ومقبولاً من قبل المريض (حجم القرص، الطعم، طريقة الاستخدام).

خاتمة: تطوير الشكل الصيدلاني هو عملية توازن دقيقة بين كل هذه العوامل. لا يمكن النظر إلى أي عامل بمعزل عن الآخرين. فالمادة الفعالة تحدد التحديات، والسواغات والعملية التصنيعية تقدم الحلول، والعوامل الحيوية والتنظيمية تضع الأهداف والقيود. الهدف النهائي هو الوصول إلى منتج آمن وفعال وذو جودة عالية ومستقر، ويمكن إنتاجه بشكل اقتصادي لصالح المريض والصناعة معاً.

ثانياً: دراسة خصائص الكتلة:

في علم الصيدلة، عندما نتحدث عن "خصائص الكتلة"، فإننا نعني الخصائص الفيزيائية للمادة وهي في حالتها الجافة وغير المعالجة، وتحديدًا سلوك تجمع الجزيئات الصلبة مع بعضها البعض. هذه الخصائص أساسية لأنها تحدد كيفية تحرك المساحيق واختلاطها وتحولها إلى أشكال صيدلانية نهائية مثل الأقراص والكبسولات.

❖ الخصائص الفيزيائية:

1- حجم الجسيمات (Particle Size) وتوزيعها (Size Distribution):

تشير إلى قياس الجزيئات الفردية للمسحوق. هل هي خشنة أم ناعمة؟ وهل جميعها بنفس الحجم أم هناك خليط من الأحجام المختلفة؟

· التأثير على الصياغة في الجرعات المتجانسة: إذا كان حجم الجسيمات غير منتظم (خليط من الناعم والخشن)، فسيحدث "فصل" (Segregation) أثناء الاهتزاز في آلات التعبئة. الجزيئات الناعمة ستتجه للأسفل والخشنة للأعلى، مما يؤدي إلى عدم تجانس الجرعة في الكبسولات أو الأقراص. وكذلك الذوبانية والتوافر الحيوي: كلما صغر حجم الجسيمات، زادت مساحة السطح الكلية. هذا يزيد من سرعة ذوبان الدواء في الجسم، وهو أمر حيوي للأدوية ضعيفة الذوبان في الماء لضمان امتصاصها وفعاليتها. أما بالنسبة للخلط فهناك صعوبة خلط المواد ذات الأحجام المختلفة جدًا.

2- شكل الجسيمات (Particle Shape):

· هن يظهر سؤال: هل الجزيئات كروية؟ إبرية؟ صفائحية؟ غير منتظمة؟

· التأثير على الصياغة: منها الانسيابية (Flowability) الجزيئات الكروية تتدفق بسلاسة وسهولة أما الجزيئات الإبرية أو الليفية فتتميل إلى التشابك مع بعضها، مما يعيق التدفق ويسبب مشاكل في تغذية الآلات وتعبئة حبرات الضغط. وكذلك التعبئة (Packing) الجزيئات غير المنتظمة لا ترتص بشكل جيد، مما يؤدي إلى مسامية عالية في القرص وقد يؤثر على صلابته. ومن ثم قابلية الضغط (Compressibility) بعض الأشكال تنكسر تحت الضغط بدلاً من أن تندمج لتشكل قرصًا متماسكًا.

3- كثافة الكتلة (Bulk Density) وكثافة الربنية (Tapped Density):

· كثافة الكتلة: كثافة المسحوق وهو في حالته السائبة (بما في ذلك الفراغات بين الجزيئات).

· كثافة الرص: كثافة المسحوق بعد تعرضه للرص أو الاهتزاز لعدة مرات (لإزالة أكبر قدر ممكن من الفراغات الهوائية).

· التأثير على الصياغة: أولاً تحديد حجم الكبسولة: إذا كانت كثافة الكتلة منخفضة جدًا، فهذا يعني أن المسحوق "خفيف" ويحتاج حيزًا كبيرًا. قد لا تكفي كبسولة بالحجم المتوسط لاستيعاب الجرعة المطلوبة، مما يضطرنا لاستخدام كبسولة أكبر حجمًا أو تغيير الصيغة. ثانياً مؤشر التدفق والانضغاط: يتم حساب "مؤشر كار" وقيمة "هاوسنر" من هاتين الكثافتين. إذا كان الفرق كبيرًا (أي أن المسحوق قابل للرص بدرجة عالية)، فهذا يعني أن تدفقه ضعيف ولن يملأ قوالب الأقراص بشكل متساوٍ.

4- الانسيابية (Flowability):

- وهي مدى سهولة حركة المسحوق. هي خاصية مركبة تعتمد على حجم الجسيمات وشكلها ورطوبتها وكثافتها.
- التأثير على الصياغة: هذه أهم خاصية لخطوط الإنتاج الآلية، والتعبئة المنتظمة: يجب أن يتدفق المسحوق من القادوس إلى قالب الكبس أو تجويف الكبسولة بنفس الوزن والسرعة في كل مرة. إذا كان التدفق سيئاً (تكتلات أو تدفق متقطع)، ستنتج أقراص متفاوتة في الوزن ومحتوى الدواء، مما يرفضها مراقبة الجودة.

5- قابلية الانضغاط (Compressibility) والترابط (Compactibility):

- الانضغاط: قدرة المسحوق على تقليل حجمه تحت ضغط معين.
- الترابط: قدرة الجزيئات على الالتصاق ببعضها البعض بعد الضغط لتشكيل قرص صلب.
- التأثير على الصياغة: منها صلابة الأقراص، إذا كانت المادة الفعالة تفتقر إلى خاصية الترابط (مثل معظم الأدوية)، يجب إضافة سواغات رابطة (Binders) لتعويض هذا النقص وإعطاء القرص صلابة كافية تمنع تكسره أثناء التعبئة والنقل. وايضا ظاهرة التغطية (التقلع) (Capping) إذا كانت خصائص الكتلة سيئة أو الهواء محبوساً بين الجزيئات، فقد ينفصل القرص إلى طبقتين (تغطية) أو يتفتت بعد خروجه من المكبس مباشرة.

6- المحتوى الرطوبي (Moisture Content):

- نسبة الماء الموجودة في المسحوق.
- التأثير على الصياغة: اولا الاستقرار الكيميائي: الرطوبة قد تحلل الدواء (تحلل مائي). ثانيا الخصائص الميكانيكية: زيادة الرطوبة تجعل المسحوق لزجاً ويعيق التدفق. نقصانها الشديد قد يزيد من الكهرباء الساكنة ويجعل الجزيئات تتنافر أو تتطير. وايضا النمو الميكروبي: الرطوبة العالية في المنتجات غير المعقمة قد تسمح بنمو البكتيريا والفطريات.

7- المسامية (Porosity):

- وهي نسبة الفراغات الهوائية داخل كتلة المسحوق أو داخل القرص المضغوط.
- التأثير على الصياغة: منها وقت التفكك (Disintegration) تؤثر المسامية على سرعة دخول السائل البيولوجي إلى داخل القرص. قرص ذو مسامية منخفضة سيستغرق وقتاً أطول ليتفكك، وبالتالي قد يتأخر إطلاق الدواء وامتصاصه.

❖ الخصائص الكيميائية:

1- الذوبانية: وهي مدى قابلية المادة للذوبان في الماء او سوائل الجسم.

- التأثير على الصياغة: اذا كانت عالية الذوبانية، حيث انها تصلح لتحضير محاليل، شرابات او حقن. او ضعيفة الانحلالية لاتصلح للحقن او المحاليل لانها قد تترسب، لذلك غالبا تصنع على شكل اقراص او كبسولات وقد يتم تحسين ذوابيتها بتقنيات خاصة مثل تضيق الجسيمات (الطحن) او اضافة مواد ناقلة محبة للماء.

2- الثباتية: مدى تآثر المادة بالرطوبة، الحرارة، الضوء أو الأكسجين.

التأثير على الصياغة: إذا كانت حاسة للرطوبة لا يمكن تحضيرها كشراب أو أي محلول مائي، ويجب حمايتها في شكل صلب مغلفة بطبقة عازلة. أما إذا كانت حساسة للضوء توضع في عبوات غير شفافة، أما حساسة للأكسجين قد تضاف مضاد أكسدة للصيغة.

❖ الخصائص الميكانيكية:

أهم ما فيها القوام (Texture) وهي هل المسحوق جاف، سائل لزج أو دهني؟.

التأثير على الصياغة: إذا كانت المادة الفعالة سائلة أو زيتية لا يمكن ضغطها، غالباً تحضر في كبسولات هلامية (Soft Gelatin) أو مستحلب.

خاتمة: عند تصميم شكل صيدلاني صلب (قرص أو كبسولة)، خصائص الكتلة هي التي تقرر ما إذا كانت المادة ستصنع دواءً ناجحاً في المصنع أم لا. إذا كانت خصائص الكتلة للمادة الفعالة ضعيفة (لا تناسب، لا تنضغط، ذات كثافة منخفضة)، فإن دور التقني يكمن في تحسين هذه الخصائص عن طريق: التحبيب الرطب أو الجاف: لتحويل الجزيئات الناعمة إلى حبيبات أكبر وأكثر انتظاماً لتحسين التدفق والانضغاط. وإضافة سواغات محسنة للتدفق: مثل السيليكا الغروية. أخيراً الطحن: لتقليل حجم الجزيئات لتحسين الذوبان.

- مادة غير قابلة للذوبان + ثابتة: أقراص أو كبسولات.
- مادة قابلة للذوبان + ثابتة في الماء: محاليل أو شرابات.
- مادة حساسة للرطوبة أو الحرارة: كبسولات أو أقراص مضغوطة على البارد.
- مادة زيتية أو سائلة: كبسولة جيلاتينية طرية.
- مادة حساسة لحمض المعدة: شكل صيدلاني مغلف معوي.

باختصار، معرفة خصائص الكتلة هي الخطوة الأولى في التصميم الدوائي، وهي التي تحدد إمكانية تحويل المادة الخام إلى دواء آمن وفعال.

ثالثاً: دراسة خصائص الإحلالية:

تعتبر الإحلالية (Solubility) من أهم الخواص الفيزيوكيميائية التي تؤثر بشكل كبير في صياغة الأشكال الصيدلانية، خاصة بالنسبة للأدوية ضعيفة الذوبان. فيما يلي أهم العوامل المؤثرة:

❖ العوامل المتعلقة بالمادة الفعالة نفسها:

- 1- التركيب الكيميائي والبنية الجزيئية:
- وجود مجموعات قطبية مثل (COOH، -OH) تزيد الإحلالية في الماء.
- السلاسل الهيدروكربونية الطويلة تقلل الإحلالية المائية.

- الوزن الجزيئي المرتفع غالباً ما يقلل الانحلالية.
- 2 الشكل البلوري (Polymorphism):
- الأشكال غير المتبلورة (Amorphous) عادةً أعلى انحلالية من الأشكال المتبلورة.
- المتعددات البلورية (Polymorphs) تختلف في طاقة الشبكة البلورية وبالتالي في سرعة الذوبان والانحلالية.
- الممتهيات (Hydrates) غالباً أقل انحلالية من الأشكال اللامائية.
- 3 حجم الجسيمات والمساحة السطحية:
- تصغير حجم الجسيمات (Micronization, Nanonization) يزيد المساحة السطحية، مما يحسن سرعة الذوبان (وفقاً لمعادلة نوييس-ويتني).
- ❖ **العوامل المتعلقة بالوسط الذائب (الوسط المحيط)**
- 1 درجة الحموضة (pH)
- بالنسبة للأدوية ذات الصفة الحمضية أو القاعدية الضعيفة، تتأثر الانحلالية بدرجة حموضة الوسط.
- الأدوية الحمضية: تذوب أكثر في الأوساط القلوية.
- الأدوية القاعدية: تذوب أكثر في الأوساط الحمضية.
- 2 درجة الحرارة:
- في معظم الحالات، تزيد الانحلالية بارتفاع درجة الحرارة (تكون العملية ماصة للحرارة عادةً).
- 3 اللزوجة:
- زيادة لزوجة الوسط تقلل من معامل الانتشار وبالتالي تقلل سرعة الذوبان.
- ❖ **العوامل المتعلقة بإضافات التركيبة الصيدلانية:**
- 1 المواد الخافضة للتوتر السطحي (Surfactants):
- تعمل على تحسين التبلل (Wetting) وتكوين المذيلات (Micelles) التي تزيد الانحلالية الظاهرية للأدوية قليلة الذوبان في الماء.
- 2 المواد المساعدة على الذوبان (Cosolvents):
- إضافة مذيبات متوافقة مع الماء مثل (PEG، Propylene glycol، Ethanol) تغير ثابت العزل الكهربائي للوسط وتحسن ذوبانية الدواء.
- 3 عوامل تكوين المعقدات (Complexing agents):
- مثل Cyclodextrins التي تكون معقدات تضمينية (Inclusion complexes) تزيد الانحلالية الظاهرية.
- 4 المواد المألثة والمجلدات (Excipients)
- بعض السواغات قد تؤثر على قابلية تبلل الدواء أو تسبب تفاعلات تؤثر على الانحلالية.

❖ اعتبارات حيوية (Biopharmaceutical)

- 1- نفاذية الدواء:
- وفقاً لـ ()، "BCS" Biopharmaceutics Classification System يتم تصنيف الأدوية بناءً على الانحلالية والنفاذية.
- الأدوية من الفئة الثانية (ضعيفة الذوبان/عالية النفاذية) والفئة الرابعة (ضعيفة الذوبان/ضعيفة النفاذية) تمثل تحدياً كبيراً في الصياغة.

❖ طرق تحسين الانحلالية في الصياغة

- تصغير حجم الجسيمات (تقنيات الطحن، التجميد بالتجفيف).
- تحضير المشتقات الملحية (Salt formation)
- استخدام المذيدات الصلبة (Solid dispersions)
- التشكل بمساعدة السواغات (Co-crystallization)
- التحميل في حاملات ليبيدية (Lipid-based formulations)

خاتمة: عند صياغة شكل صيدلاني، يجب فهم خصائص انحلالية المادة الفعالة بدقة لاختيار السواغات المناسبة وتقنيات التصنيع التي تضمن تحرر الدواء وامتصاصه بالشكل المطلوب لتحقيق الفعالية العلاجية المثلى.

رابعاً: خصائص الثباتية:

تُعتبر الثباتية (Stability) من أهم الخصائص التي يجب مراعاتها عند تصميم وتطوير أي شكل صيدلاني، فهي تعني قدرة المستحضر على الاحتفاظ بخصائصه الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية والعلاجية ضمن حدود محددة طوال فترة صلاحيته. يؤثر عدم الثبات على فعالية الدواء وسلامته، وقد يؤدي إلى تكون نواتج تحلل سامة. لذلك، فإن فهم العوامل المؤثرة في الثباتية يساعد في صياغة أشكال دوائية آمنة وفعالة.

❖ أنواع الثباتية:

1. الثباتية الكيميائية: الحفاظ على السلامة الكيميائية لكل مكون، وعدم حدوث تفاعلات تحلل.
2. الثباتية الفيزيائية: الحفاظ على الخصائص الفيزيائية مثل المظهر، الذوبانية، اللزوجة، وغيرها.
3. الثباتية الميكروبيولوجية: مقاومة نمو الميكروبات في المستحضرات غير المعقمة أو الحفاظ على التعقيم.
4. الثباتية العلاجية: بقاء الفعالية العلاجية دون تغير.
5. الثباتية السمية: عدم تكون مواد سامة نتيجة التحلل.

❖ العوامل المؤثرة في ثباتية الأشكال الصيدلانية:

أولاً: العوامل البيئية (Environmental Factors): تؤثر الظروف المحيطة بالمستحضر بشكل كبير على ثباتيته:

- 1- درجة الحرارة ((Temperature)
 - ارتفاع الحرارة يسرع التفاعلات الكيميائية (مثل التحلل المائي، الأكسدة) وفقاً لقاعدة أرهينيوس.
 - قد تسبب الحرارة تغيرات فيزيائية مثل انصهار المواد الصلبة، تبخر المذيبات، أو تغير في اللزوجة.
 - يجب تخزين المستحضرات في درجات حرارة مناسبة (الغرفة، التلاجة، أو التجميد) حسب طبيعتها.
- 2- الرطوبة ((Humidity)
 - تؤثر الرطوبة على المواد الاسترطابية (Hygroscopic) التي تمتص الماء، مما يؤدي إلى تحلل كيميائي (مثل التحلل المائي) أو تغيرات فيزيائية (تكثف، تصلب).
 - في الأقرص والكبسولات، قد تؤدي الرطوبة إلى تفكك أو نمو فطري.
 - تستخدم عبوات محكمة الغلق مع مواد مجففة (Desiccants) للحد من تأثير الرطوبة.
- 3- الضوء ((Light)
 - يمكن أن يحفز الضوء (خاصة الأشعة فوق البنفسجية) تفاعلات التحلل الضوئي (Photodegradation) مثل الأكسدة أو التكسير.
 - بعض المواد الحساسة للضوء (مثل فيتامينات، مضادات حيوية) تتطلب عبوات غير شفافة أو أمبولات ملونة.
- 4- الأوكسجين ((Oxygen)
 - يسبب الأوكسجين تفاعلات أكسدة تؤدي إلى تغير اللون أو فقدان الفعالية.
 - يمكن تقليل التأثير باستخدام مضادات الأكسدة (Antioxidants) أو تغيير الجو داخل العبوة (نيتروجين).
- 5- درجة الحموضة ((pH)
 - تؤثر قيمة pH على معدل التحلل للمواد الفعالة في المحاليل، خاصة القابلة للتحلل المائي أو الأكسدة.
 - لكل دواء مجال pH مثالي يحقق أقصى ثباتية، ويتم ضبطه باستخدام محاليل منظمة (Buffers).
- 6- الوسط ((Medium)
 - طبيعة المذيب (مائي أو دهني) تؤثر على التفاعلات.
 - وجود أيونات معدنية قد تحفز الأكسدة.

ثانياً: العوامل المتعلقة بالمادة الفعالة ((Drug Substance Factors)

- 1- التركيب الكيميائي ((Chemical Structure)
 - وجود مجموعات وظيفية قابلة للتحلل (مثل استرات، أميدات، كحولات) يجعل المادة عرضة للتحلل المائي.
 - وجود روابط غير مشبعة يجعلها عرضة للأكسدة.
- 2- الحالة البلورية ((Polymorphism)
 - الأشكال البلورية المختلفة (Polymorphs) قد تختلف في الثباتية الفيزيائية والكيميائية. بعضها غير مستقر وقد يتحول إلى شكل آخر أقل ذوبانية.
- 3- الحجم الجزيئي والتشتت: الجزيئات الصغيرة قد تكون أكثر عرضة للتفاعل مع الوسط.

ثالثاً: العوامل المتعلقة بالسواغات ((Excipients Factors

السواغات ليست خاملة دائماً، بل قد تتفاعل مع المادة الفعالة أو تؤثر على ثباتيتها:

- 1- التفاعلات بين السواغ والدواء
- قد تحدث تفاعلات كيميائية مثل تفاعل قاعدة شيف بين الأمينات والسكريات المختزلة.
- بعض السواغات تحتوي على رطوبة متبقية تؤدي إلى تحلل مائي.
- 2- تأثير السواغات على البيئة المحيطة
- مواد التشحيم (Lubricants) مثل ستيرات المغنيسيوم قد تحفز التحلل.
- المواد الحافظة (Preservatives) قد تفقد فعاليتها مع الوقت.
- 3- السواغات الحامضية أو القاعدية: تغير pH الموضعي داخل القرص أو المحلول، مما يؤثر على الثبات.

رابعاً: العوامل المتعلقة بالعملية التصنيعية ((Manufacturing Process Factors

- 1- الحرارة أثناء التصنيع
- عمليات مثل التجفيف، التعقيم، أو الصهر قد تؤدي إلى تحلل المواد الحساسة للحرارة.
- 2- الضغط ((Compression
- في الأقراص، قد يسبب الضغط تحولات بلورية أو تغيرات في الذوبانية.
- 3- الرطوبة أثناء التصنيع
- امتصاص الرطوبة أثناء التحييب أو التلبس قد يؤثر على الثبات.
- 4- التعقيم ((Sterilization
- التعقيم الحراري قد يحلل المواد الحساسة، لذا قد نلجأ للتعقيم بالإشعاع أو الترشيح.

خامساً: العوامل المتعلقة بنوع الشكل الصيدلاني ((Dosage Form Factors

كل شكل صيدلاني له خصائص ثابتية خاصة:

- 1- المحاليل ((Solutions
- أكثر عرضة للتحلل الكيميائي (تحلل مائي، أكسدة).
- نمو الميكروبات ممكن إذا لم تكن معقمة أو محتوية على مواد حافظة.
- 2- المعلقات ((Suspensions
- مشاكل فيزيائية مثل تكتل الجسيمات، ترسيب، تغير في حجم البلورات (Ostwald ripening).

- تحلل كيميائي في الطور السائل.
- 3- المستحلبات ((Emulsions)
 - انفصال الطورين (Creaming أو Breaking).
 - أكسدة الزيوت.
- 4- الأقراص ((Tablets)
 - تغيير في الصلابة، التفكك، الذوبان.
 - تفاعلات بين المكونات في الحالة الصلبة.
- 5- الكبسولات ((Capsules)
 - هشاشة الغلاف أو تفاعل المحتويات مع الغلاف.
- 6- المراهم والكريمات ((Ointments & Creams)
 - تغيير في القوام، انفصال، نمو ميكروبي.

سادساً: العوامل المتعلقة بالتعبئة والتغليف ((Packaging Factors)

- 1- نوع المادة المصنوعة منها العبوة
 - البلاستيك قد يمتص المواد الفعالة أو يسمح بِنفاذ الرطوبة والأكسجين.
 - الزجاج قد يطلق أيونات قلوية تؤثر على pH.
 - المعادن قد تتفاعل مع المحتويات.
- 2- الإغلاق ((Closure)
 - يجب أن يكون محكمًا لمنع تسرب الرطوبة أو الغازات.
- 3- الحماية من الضوء
 - استخدام عبوات غير شفافة أو ملونة.
- 4- التفاعل بين العبوة والمحتوى
 - امتزاز الدواء على سطح العبوة، أو تسرب مواد من العبوة إلى المحلول.
- ❖ طرق تحسين الثباتية
 - اختيار المادة الفعالة الأكثر ثباتًا (مثل استخدام أملاح أو مشتقات أكثر ثباتًا).
 - استخدام مضادات الأكسدة، عوامل خلب (Chelating agents) أو مواد حافظة.
 - ضبط pH باستخدام محاليل مناسبة.
 - تجفيف المواد بشكل كافٍ.

- استخدام تقنيات التغليف المناسبة مثل التغليف المعزول (Coating للأقراص).
- التعبئة في ظروف خاملة (نيتروجين) مع مواد مجففة.
- التخزين في درجات حرارة منخفضة وجافة ومظلمة.

❖ دراسات الثباتية (Stability Studies)

يتم إجراء دراسات الثباتية وفقًا لإرشادات الهيئات التنظيمية (مثل منظمة الصحة العالمية، إدارة الغذاء والدواء) لتحديد فترة الصلاحية وظروف التخزين. تشمل هذه الدراسات تعريض المستحضر لظروف مختلفة (حرارة، رطوبة، ضوء) ومراقبة التغيرات بمرور الوقت.

خاتمة: تتأثر ثباتية الأشكال الصيدلانية بمجموعة معقدة من العوامل البيئية، التركيبية، التصنيعية، والتعبئة. فهم هذه العوامل يمكن الصيدلاني من صياغة منتج دوائي يحتفظ بفعاليته وسلامته طوال فترة استخدامه. لذلك، يعتبر تقييم الثباتية جزءًا أساسيًا من تطوير الدواء وضمان جودته.

انتهت المحاضرة خيائي