

اختبارات ثبات الأدوية

د. سمير نقار

محتوى مجاني غير مخصص للبيع التجاري

الصيدلة الفيزيائية | Physical pharmacy



22/06/2025



السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

نُقدم لكم المحاضرة التاسعة من مادة (الصيدلة الفيزيائية)

ونُحيطكم علماً بأنَّ هذا العمل مُدقق من قِبل دكتور المادة "الدكتور سمير نقار"

آملين أن نُحققَ الفائدة المرجوة من وراءِ هذا العمل .

وفقنا الله وإياكم، وجبر قلوبكم، وآتاكم سُؤلكم

"لا تنسوا فريق الأريسييز من صالح دُعائكم"

فهرس المحتويات

الصفحة	الفقرة
2	الهدف من اختبارات الثبات
6	اختبارات ثبات الأدوية
8	دراسات ثبات ميدانية





مقدمة

تُصمم وتُطور المستحضرات الصيدلانية بحيث تحافظ على فعاليتها وأمانها وتقبلها من قبل المرضى، ذلك خلال فترة زمنية محددة.

ثباتية الأدوية

تعتبر الثباتية من أهم معالم جودة الأدوية لما لها من تأثير في إطالة عمر الشكل الصيدلاني على الرف والحفاظ على أمانه وفعاليتها.

الهدف من اختبارات الثبات

- التأكد من عدم حصول تغير في جودة المادة الدوائية أو المستحضر الدوائي مع مرور الزمن نتيجة تأثير العوامل المختلفة مثل درجة الحرارة والرطوبة والضوء.
- وهي عوامل يمكنها تسريع تفاعلات التخریب في جزيئة المادة الدوائية أو في أداء الشكل الصيدلاني أو تسرع النمو الميكروبيولوجي.
- اختبارات ثبات الدواء تمكن من تحديد تاريخ لوجوب إعادة اختبار المادة الدوائية، وتحديد عمر المستحضر الصيدلاني على الرف، والذي يحدد المدة الزمنية المتوقع خلالها أن يبقى الدواء سليماً ضمن شروط التخزين والاستعمال والموضوعة على العبوة.
- بنهاية اختبارات الثبات يمكن تحديد الشروط المثلى للتخزين.
- تاريخ انتهاء الصلاحية هو تاريخ يثبت على العبوة، ويذكر فيه المدة التي يبقى فيها المستحضر محافظاً على مواصفاته وفعالياته طالما أنه موجود على الرف ضمن شروط الحفظ وبعد هذا التاريخ لا يجوز استخدام الدواء.
- بقاء الدواء سليماً: هو تعبير نسبي، ويقصد به الزمن اللازم لبقاء الحد الأدنى من محتواه من المادة الفعالة المنصوص عنه في الدساتير، وذلك بدءاً من تحضير الدواء، ويؤخذ بعين الاعتبار عدم موجود منتجات تخریب ذات فعالية معاكسة للمادة الدوائية أو ذات تأثير سمي.
- الشكل الصيدلاني الحاوي على المادة الفعالة، يمكن أن يفقد وظيفته عند حدوث تخریب فيزيائي يمنع استعمال الدواء كحدوث تخریب المستحلبات أو تزنخ الأسس المرهمية الدسمة.
- يمكن للعمليات الميكانيكية (من ضغط وحرارة) التي تتعرض لها المادة الدوائية أثناء صياغتها وتحضيرها بالشكل الصيدلاني أن يكون لها أثر بالغ في إضعاف ثبات المادة الفعالة ضمن المستحضر الصيدلاني.
- يسبب التخریب الكيميائي للمادة الفعالة ضعفاً في فعاليتها مثل حدوث تفاعل حلمهة B lactam في مركب بنزِيل بنسلين وخسارة الفعل المضاد للحوية.
- وقد تنشأ منتجات تخریب ذات طبيعة سمية، مثل تشكل مركب Epianhydrotetracycline من تخریب التتراسكلين وهذا يمنع استخدامه.



التخرب الفيزيائي

- تبحث التغيرات الفيزيائية كلاً من الخواص الحسيّة للمستحضر، مثل: اللون، الطعم، الرائحة، المظهر، القساوة، تغير أبعاد الجزيئات.
- يؤثر التخرب الفيزيائي على أنيقة الشكل الصيدلاني، ويسبب عدم تجانس في تماثل الجرعات، إضافة لتأثر التوافر الحيوي وخاصة في المضغوطات عند عدم تفككها.

أمثلة على التخربات الفيزيائية:

1. المحاليل الفموية:

تغير الطعم واللون - فقدان النكهة أو نكهة غير مقبولة ناتجة عن مكونات العبوة البلاستيكية وكذلك الترسبات.

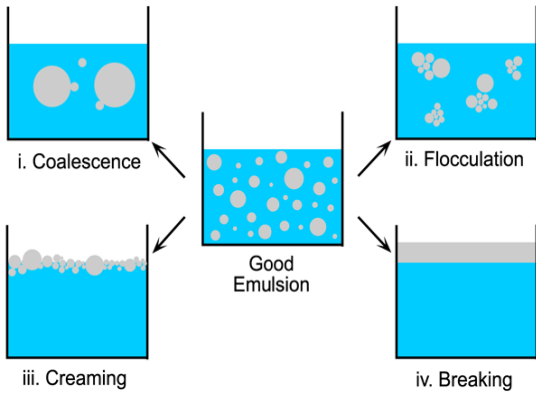
2. المحاليل الحقنية:

تغير لون المحلول - وجود ترسبات ناتجة عن تفاعلات مع الحاوية أو السداة - وجود أشعار أو تغيّات ناتجة عن تغيرات كيميائية أو إشباع المحلول البدئي.

3. المعلقات:

وجود تكتلات أو ترسبات أو نمو بؤرات.

4. المستحلبات:



تكدّس الطور الداخلي أو التحام مكوناته، وتعرف الظاهرة **بالتندّف** إذا لم يتحطم الفيلم الفاصل، وتعرف **بالتصدّع أو التحطم أو الانكسار** إذا تحطم الفيلم الفاصل.

تشكل كريات كبيرة ترتفع إلى أعلى المستحلب، ويعرف ذلك **بالتقشيد**، أو يمكن أن تسقط الكريات إلى أسفل المستحلب لتشكل طبقة مركزة ويعرف ذلك بالترسب.

تحول جزء من الطور الداخلي أو كله إلى شكل غير مستحلب (حسب الشكل).

- المراهم والتحاميل: ظهور روائح تزّخ، اختلاف أبعاد الجزيئات، عدم اتّساق المرهم، تكتلات وسيلان، مما يغير من معدل التحرر.
- المضغوطات: زيادة القساوة، تغير زمن التفتت ومعدل الاطلاق والذوبان مظهر المضغوطة الخارجي.
- المحافظ: تشققات في جسم المحفظة، تغير زمن التفتت ومعدل الإطلاق والذوبان، مظهر المحفظة الخارجي.



التحريات الكيميائية

الإمهاء:

- ✓ الايسترات كالأسبرين، والأميدات كالكلورامفينيكول، واللاكتامات كالبنسلينات، والإيميدات والكاربامات.
- ✓ تتم الإمهاء في وسط قلوي أو حمضي.
- ✓ قد تحصل تفاعلات الحلمهة بمساعدة الرطوبة الجوية في الأشكال الصيدلانية الصلبة.
- ✓ يتم تثبيت الوسط بإضافة محاليل موقية، أو إضافة مذيب لامائي بهدف تغيير ثابت العزل الكهربائي.
- ✓ قد تحدث حلمهة أنزيمية في بعض الأدوية الطبيعية المنشأة كحلمهة الغليكوزيدات المقوية للقلب في نبات الديجيتال.

الأكسدة:

- يمكن أن يحدث تفاعل أكسدة ذاتي بطيء ودون وساطة، ويعتبر التفاعل غير عكوس، تتأكسد فيه المادة الدوائية ببطء بوجود أكسجين الهواء مشكلة البيروكسيدات كما هو ملاحظ في الإيثر المخدر.
- تعتبر الستيرويدات والستيروئيدات والحموض الدسمة ومتعددة عدم الإشباع والفينوثيازين وسيمفاستاتين والمضادات الحيوية من زمرة بولي إين (إمفوتيريسين B، ونستاتسين وناتاميسين) وحمض الاسكوريك والمورفين والريبوفلافين وسلفات الحديدوز، حساسة وتفاعلاتها تخريرية بالغالب.
- **ترتبط تفاعلات الأكسدة ارتباطاً مباشراً بقيمة PH الوسط.**
- للوقاية من الأكسدة يستخدم **النتروجين** ضمن الحاويات الصيدلانية، وتجنب التماس مع المعادن الثقيلة والتخزين ضمن حرارة منخفضة وإضافة مضادات الأكسدة للشكل الصيدلاني.

التصاوغ:

- ❖ **تحول الدواء من المصاوغ المحضر فيه إلى مصاوغه الضوئي الأقل فعالية.**
- ❖ الأدرينالين فعالية الشكل Levo هي أكبر بخمسة عشر ضعفاً من الشكل Dextro.
- ❖ يخضع مركب أرغومتريين Ergometrine إلى تصاوغ صنوي في محلوله المائي متحولاً إلى مركب الأرغومتريين الذي يملك فعالية فارماكولوجية ضعيفة جداً.
- ❖ الفيتامين A (متصاوغ من النمط Cis-trans) والشكل الأكثر فعالية للفيتامين A هو الشكل All trans . وعند إذابة بالميتات الفيتامين A في الماء فإنها تتأكسد وتشكل متصاوغان أقل فعالية.
- ❖ قد يؤدي تفاعل التراسم أحياناً إلى حدوث تأثيرات فارماكولوجية معاكسة أو مركبة أو حتى تأثيرات سمية، وقد تختلف المصاوغات المرآتية بعضها عن بعض في إفتها للمستقبلات الخلوية، التي قد يكون لها تأثيرات معاكسة، فيكون لأحد المتصاوغات تأثير علاجي، والآخر تأثيرات جانبية أو سمية.





التخرب الضوئي:

- ✓ التخرب الضوئي يمكن أن يحدث أثناء التخزين وأثناء الاستخدام.
- ✓ بعض التفاعلات الكيميائية يجرىها الإشعاع، مثلما يحصل في تخرب حقن الأنسولين عند تعرضها للتعقيم بالأشعة.
- ✓ ضوء الشمس يمكنه اختراق الجلد لعمق كافٍ مسبباً تخرباً ضوئياً للأدوية التي تدور ضمن الشعيرات وضمن العين.
- ✓ يتم **الوقاية من هذا التخرب** باستخدام حاويات عاتمة من الزجاج الملون، والتخزين بعيداً عن الضوء باستخدام تلبيس المضغوطات بالبولىمير الذي يمتص أشعة UV.

البلمرة:

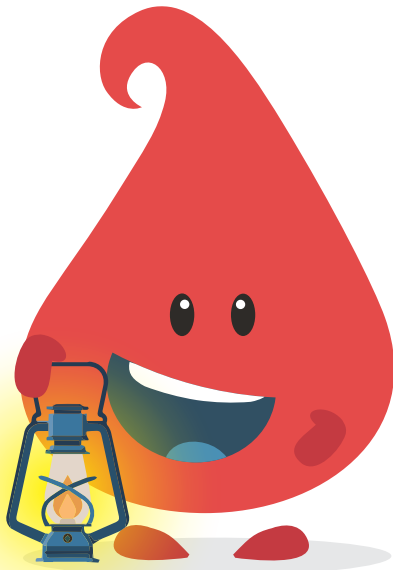
- ✗ وهي ارتباط جزيئين كيميائيتين متشابهتين أو أكثر مع بعضهما البعض لتشكيل جزيئات معقدة مثال: تكوّن بارا فورم ألدهيد عند تخزين محلول هيدرات الفورم ألدهيد.
- ✗ يتخرب أمبسلين الصوديوم ضمن وسط مائي بالحلمة الأمينية الذاتية ليشكل مركب ثنائي البلمرة، ثم يتابع البلمرة ليشكل بوليمير أكبر، ويعتقد أن الطفح الجلدي الناجم عن بنسلينات أمينية هو تفاعل فرط حساسية مصاحب لوجود مثل هذه البوليميرات.

نزع الماء:

- هو **تفاعل تخريبي**، مثال عليه مركب Atropin الذي ينتج عن Apoatropine.

نزع الكاربوكسيل:

- ✗ يحصل في المركبات الدوائية التي تضم مجموعة حمضية، مثال: تخرب حمض امينوساليسيليكو وتشكل مركب 3-Aminophenol والذي يمكن أن يتأكسد متحولاً لمركبات ملونة.



What you do makes a difference,
and you have to decide what kind
of difference you want to make





اختبارات ثبات الأدوية

- تحديد الهدف من الاختبارات قبل بدئها، لأن نموذج الدراسة يختلف حسب الهدف.
- اختيار صيغة صيدلانية مناسبة للتصنيع إضافةً إلى اقتراح العبوة، وهنا تفيد اختبارات الإجهاد.
- تعيين العمر على الرف بتطبيق الاختبارات المسرعة، وتحديد شروط تخزين مناسبة.
- تأكيد العمر على الرف من خلال الاختبارات طويلة الأمد أو ما يعرف باختبارات الثبات الواقعية أو الزمن الحقيقي، ويوضع في ملف تسجيل المستحضر وهي مفيدة في مراقبة وضمان جودة المستحضر ما بعد التسويق.
- التحقق من عدم حصول تغييرات في الصيغة الصيدلانية المسوقة

اختبارات الاجهاد

اختبارات الحرارة المرتفعة:

❏ وهي نوعان:

- ❏ **اختبارات متسايرة حرارياً:** يتم فيها اختيار 4 درجات حرارة على الأقل C⁰ (40، 50، 60، 70) ثم تطبق علاقة أرينيوس.
- ❏ **غير المتسايرة حرارياً:** يُطبق في التجارب درجات حرارة متدرجة مختلفة.

تفيد اختبارات الحرارة المرتفعة في حالات اختبار محاليل المواد الدوائية وفي اختبارات ما قبل صياغة المستحضرات.

اختبارات الشدة الضوئية

- يستخدم فيها ضوء مشابه لضوء الشمس، وتبين العلاقة بين الشدة الضوئية وسرعة التفاعل التخريري للمستحضر وكذلك تأثيره على مواد التعبئة والتغليف وحتى في فترة التخزين لذلك الاختبارات المسرعة لاتفيد في اختبارات الشدة الضوئية.
- إذا وضع المستحضر النهائي في عبوات تحميه من الضوء لا حاجة لاختبارات الضوء، ولكنها هامة في مجال الدراسات، ما قبل الصياغة، وفي المراحل المبكرة من تطوير المستحضرات.

اختبارات الأكسدة

- ✓ يطبق ضغط مرتفع من الاوكسجين وهي مهمة في المراحل المبكرة لتطوير الأدوية في مرحلة الصياغة.
- ✓ تخفف الأكسدة باستعمال بعض أنواع من العبوات ومواد التغليف وإضافة مضادات أكسدة.





اختبارات الرطوبة المرتفعة

- ☒ تنفيذ في اختيار مواد التعبئة والتغليف المناسبة للمستحضرات الصلبة والمستحضرات الحساسة للرطوبة
- ☒ وتنفيذ في التنبؤ حول العمر على الرف في حال وجود علاقة بين درجة التخرب والرطوبة.

اختبارات مسرعة

- ☒ يُقترح صيغة مناسبة بعد اختبارات الإجهاد، ثم نطبق الاختبارات المسرعة والتي تجري في حدود ستة أشهر من خلال وضع العينة ضمن حاضنة مبرمجة لعاملي الحرارة والرطوبة النسبية، تسحب عينات بشكل دوري وتعين كمية المادة الدوائية المتبقية ونواتج التخرب.
- ☒ تختار حرارة بحدود 40 درجة ورطوبة نسبية 70٪ لمعظم الأدوية، ويمكن تغيير الشروط أشد أو أضعف تبعاً للمعلومات المتوفرة عن ثبات المادة الدوائية.
- ☒ نتائج الاختبارات تعد أساساً للبدأ بإجراءات تسجيل المستحضر عند سلطات تنظيم الدواء.
- ☒ هناك العديد من الاختبارات المسرعة التي تجري لأهداف خاصة ومنها:

7. الاختبارات الفيزيائية (المسرعة):

- ❖ وهي تستهدف المستحضر الصيدلاني دون النظر في المواد الدوائية وليس لها قواعد عامة نظراً للاختلافات الفيزيائية بين مستحضر وآخر.
 - ❖ منها مثلاً تطبيق شدات مختلفة على المستحضر تحاكي عمليات النقل والتوزيع والتخزين وحتى أثناء الاستخدام.
 - ❖ يجري تقويم التأثيرات من خلال الطعم الرائحة والصفاء ودرجة التندف وقابلية النمو المكروبيولوجي وحجم الراسب في المستعلق ودرجة الذوبان أو تفتت الأقراص وحجم الكريات في المستحلبات.....
- ↪ **بعض الاختبارات التي يمكن إجراؤها على بعض الأشكال الصيدلانية:**

1. المستحلبات:

- ↪ تقويم المستحلبات فيزيائياً من خلال اختبارات تشمل: حجم الكرية المستحلبة - اللزوجة - خاصية العزل الكهربائي - حجم التبعثر - استمرارية الطور (نستخدم درجة حرارة بين 45C⁰ و75) لتسريع فصل المستحلب وإنقاص لزوجته.
- ↪ يمكن أيضاً تطبيق اختبار الأرجحة وهو تدوير لدرجة الحرارة بين المرتفعة والمنخفضة مما يُمكن استخدام التثفيل لتسريع التفتت في المستحلب.

2. المستعلقات:

- ↪ تقويم ثبات المستعلق الفيزيائي من خلال طرائق تشمل: نسبة الترسب والنسبة بين حجم الراسب النهائي والحجم الكلي للمستعلق، إعادة التبعثر، التدفق، توزع الجزيئات المبعثرة....

3. الأقراص:

- ↪ يقاس فيها انعكاس الضوء، اللون، امتصاص الرطوبة، الهشاشة، التفتت، الذوبان، القساوة.





2. الاختبارات الميكروبيولوجية (المسرعة):

- ❖ يجري فيها اختبار التحدي وهو بوضع المستحضر بظروف مشابهة لظروف التخزين والاستخدام.
- ❖ تحدد فعالية المواد الحافظة بتطبيق سريع لدرجات حرارة مرتفعة يؤدي لتشكل فلم مائي في الكريمات ويتوقع عدم احتوائه على مادة حافظة وبالتالي احتمال نمو ميكروبي سريع.

اختبارات طويلة الأمد أو اختبارات ثابت الواقعية (الزمن الحقيقي)

- تجري هذه الاختبارات بظروف مشابهة للظروف المتوقع أن يواجهها المستحضر أثناء تسويقه وتخزينه.
- **هدفها** تأكيد نتائج الاختبارات المسرعة بشروط طبيعية.
- تجري ضمن حافظات مضبوطة درجة الحرارة والرطوبة والضوء.
- تستخدم عادة ظروف منافسة مشابهة للظروف المتوقع أن يسوق ويخزن فيها المستحضر لفترات مختلفة طول حتى تاريخ انتهاء الصلاحية المقترح.
- توضع العينات في الحاضنات المضبوطة الحرارة والرطوبة حسب المنطقة التي سيباع فيها الدواء، ثم يختبر ثباتها دورياً ويتطلب تسجيل مستحضر صيدلاني إجراء هذه التجارب وتقديم نتائج ما بعد سنة على الأقل من هذه الاختبارات.

دراسات ثبات ميدانية

ترسل المستحضرات معبأة ومصدقة إلى أماكن التسويق بوسائل نقل مختلفة وتخزن وتوزع على الصيدليات، بعدها تعاد إلى الشركة المصنعة لإعادة اختبارها من جديد وتسجل المعلومات وتضاف إلى ملف التسجيل، وتعد هذه الاختبارات جزء في الاختبارات طويلة الأمد ويجري بشكل خاص اختبار السمية خوفاً من تشكل منتجات تخریب سمية.

في نهاية الاختبارات لابد أن يحافظ المستحضر على الحدود المقبولة من المادة الفعالة عند آخر يوم من عمره على الرف وتحدد غالباً بنسبة 10٪.

تواتر الاختبارات يكون على النحو التالي:

1. المسرعة:

- اختبار شهري وزمن بدء الاختبارات صفر.

2. الواقعية:

- طويلة الأمد، اختبار كل ستة أشهر في العام الأول ثم اختبار كل سنة.

3. المتابعة:

- (ما بعد التسويق) كل سنة.



ملاحظات

- ❖ يفضل إضافة كمية صغيرة من المادة الفعالة لبعض المستحضرات التي يتوقع أن تفقد نسبة أكبر من 10% مثل **مستحضرات الفيتامينات السائلة والمضادات الحيوية**.
- ❖ تختلف الكمية المضافة حسب اختلاف مدة استخدام المستحضر، علماً أن الصناعات الدوائية تسعى لمدة ثبات تزيد عن 3 سنوات.
- ❖ يتعلق مقدار الإضافة بنوع الشكل الصيدلاني (سائل، صلب...)، وبحجم الجرعة الدوائية، وبحالة وصفات المادة الدوائية (وحيدة أو بمشاركة مواد أخرى).
- ❖ حددت بعض المراجع درجة الحرارة المثلى للتخزين بين 16 - 15 درجة مئوية والرطوبة 50% ويمكن تحقيقها بالسيطرة على درجة الحرارة.
- ❖ تعد محاكاة شروط التخزين والتسويق والاستعمال هدفاً لمصنعي الأدوية، وقد قدم التكييف الهوائي إمكانيات كبيرة في سبيل الوصول إلى تسويق وتخزين ملائمين.

❖ بعد تقويم ثبات الدواء وانتهاء الاختبارات تسجل التعليمات على عبوته:

- خزن بشروط عادية، والمقصود درجة حرارة الغرفة.
- خزن في البراد بدرجة حرارة (2-8).
- خزن في الثلجة بدرجة حرارة (-5, -20).
- تجميد عميق بدرجة الحرارة أقل من (-18).

❖ في مستودعات التخزين يُعمل بما يلي:

- ❖ التخزين في أماكن جافة مهواة جيداً بدرجة حرارة (20 - 15) مئوية ولا تتجاوز 30°C محمية من الضوء في أماكن جافة.

حسب دستور الأدوية البريطاني 2009 تستخدم المصطلحات التالية عند التخزين:

- في المجمدة: درجة الحرارة (25- , -10) درجة مئوية حسب المنتج.
- في البراد: درجة الحرارة (8 , 2) درجة مئوية حسب المنتج.
- بارد: درجة الحرارة لا تزيد عن 8 درجة مئوية.
- بارد معتدل: درجة الحرارة بين (8 , 15)
- درجة حرارة الغرفة: درجة الحرارة بين (30, 15)، وقد يسمح كحد أقصى يصل 30°C في بعض الدول وفي ظروف معينة.

نلقاكم في المحاضرة القادمة

دون ملاحظتک

