كلية: الصيدلة	مقرر: مراقبة الأدوية
الرمز:PHCC927	مدرس المقرر: باسمة عروس

جامعة الشام الخاصة
كلية الصيدلة

المراقبة الدوائية

الجزء النظري

المحاضرة الثانية عشرة

اختبارات ثبات الدواء

Drug Stability Tests

د. باسمة عروس

العام الدراسي 2024-2023

اختبارات ثبات الدواء
Drug Stability Tests

مقدمة:

- ❖ يجري تصميم وتطوير المستحضرات الصيدلانية بشكل يؤهلها البقاء محافظة على فعاليتها ومأمونيتها وتقبلها من قبل المريض خلال فترة محددة يجب عدم تجاوزها.
- ❖ غاية اختبار ثبات الأدوية هو تقديم الأدلة والبراهين على عدم حصول تغير في جودة المادة الدوائية أو المستحضر الدوائي مع تقدم الزمن.
- ❖ تسرع العوامل البيئية Environmental factors مثل:

- درجة الحرارة
- الضوء
- الرطوبة
- الأوكسجين

من التفاعلات التخريبية التي تشمل جزيئة المادة الدوائية.

- ❖ كذلك قد تؤثر العوامل البيئية في أداء Performance المستحضر الصيدلاني من خلال تخريبه فيزيائياً أو تسريع النمو الميكروبيولوجي.
- ❖ تقوم اختبارات الثبات:

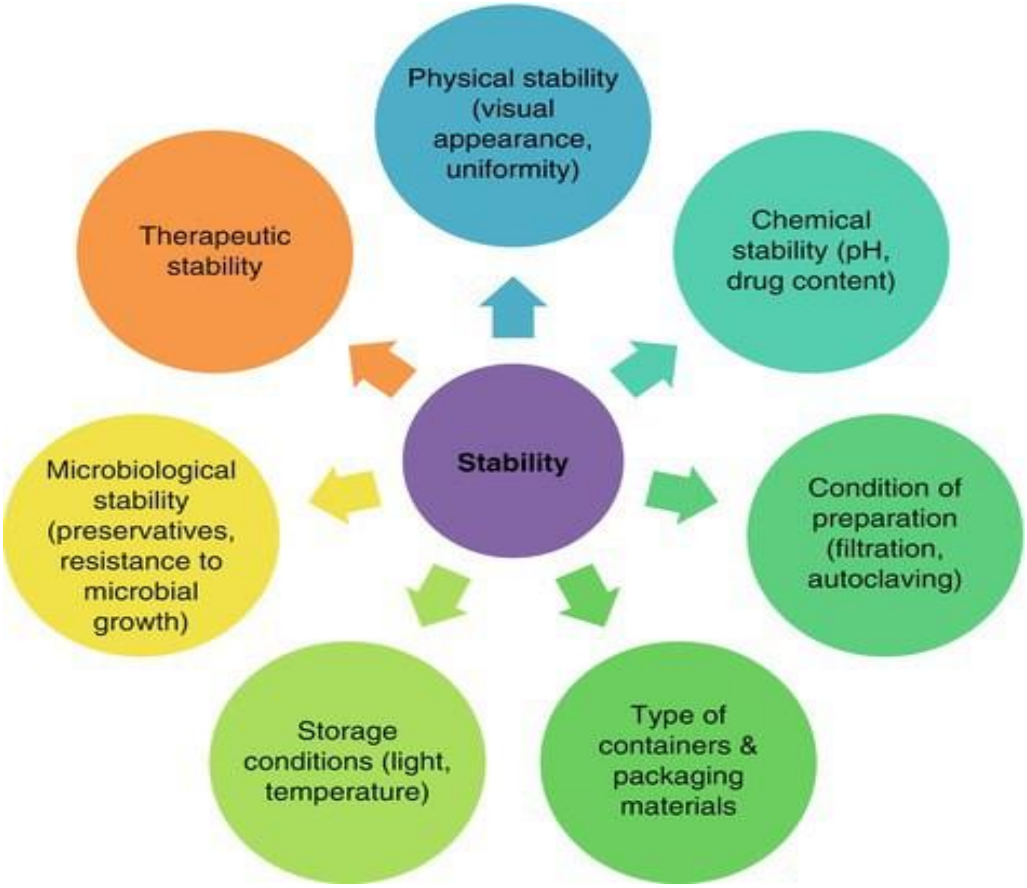
- بوضع تاريخ محدد لوجوب إعادة اختبار جودة المادة الدوائية.
- بتحديد عمر المستحضر الصيدلاني على الرف Shelf-Life.
- بتحديد الشروط المثلى للتخزين.

❖ ثبات الدواء هو تعبير نسبي المقصود منه أن العمر على الرف هو الزمن اللازم لبقاء الحد الأدنى من محتوى المادة الفعالة المنصوص عنه في الأفرودة، وذلك ابتداءً من تاريخ تحضير الدواء، بشرط:

1- أن لا تكون هناك منتجات تخرب لها فعالية مغايرة أو معاكسة للمادة الدوائية أو ذات تأثير سمي.
2- أن يبقى الدواء محافظاً على أدائه.

(في حالات عديدة تبقى المادة الفعالة ضمن حدود المقايسة إلا أن الشكل الصيدلاني الحاوي على هذه المادة الفعالة يبقى عاجزاً عن أداء وظيفته، نظراً لحدوث تخرب فيزيائي، وهذا يمنع استعمال هذا الدواء، كحدوث تخرب للمستحلبات، أو تزنخ الأسس المرهمية الدسمة، أو زيادة في زمن تفتت الأقراص.)

العمر على الرف Shelf-Life:
هو الزمن المتوقع أن يبقى الدواء أثناءه سليماً ضمن شروط التخزين والاستعمال الموسومة على العبوة.



التخرب الكيميائي

يسبب التخرب الكيميائي للمادة الفعالة ضعفاً في الفعالية.

مثل: حدوث تفاعل الحلمهة لحلقة البيتالاكتام في مركب بنزيل بنسيلين وخسارة الفعل المضاد للحيوية.

وقد تنشأ في بعض الحالات منتجات تخرب ذات طبيعة سمية.

مثل: تشكل مركب Epianhydrotetracycline من تخرب تتراسيكلين مما يمنع استخدامه.

أهم التفاعلات الكيميائية المسببة للتخرب:

أهم التفاعلات الكيميائية المسببة للتخرب:

1 Hydrolysis

تسبب الحلمهة تخرباً كيميائياً يشمل المركبات الدوائية الحاوية روابط كيميائية:

- إسترية كما هو الحال في الأسبرين.
- أميدية كما هو الحال في كلورامفينيكول.
- لاكتامية كما هو الحال في بنسيلين.
- أوكسيم كما هو الحال في مركب برالیدوكسيم.

قد يحصل تفاعل الحلمهة في المحاليل، إلا أنه يمكن أن يحصل بمساعدة الرطوبة الجوية في الأشكال الصيدلانية الصلبة.

كـذلك قـد تحـدث فـي بعـض الحـالات الحلمهـة الأنزيميـة كمـا هـو حـال بعـض الأدويـة ذات المنشأ الطبيعي كحلمهة الغليكوزيدات المقوية للقلب في نبات الديجيتال.

2 Oxidation

قـد تتعـرض المـواد الدوائيـة الفعالـة للأكسـدة وقـد تتعـرض السـواغات الصـيدلانية للأكسـدة خاصة السواغات نصف الصلبة كالزيوت والدسم.

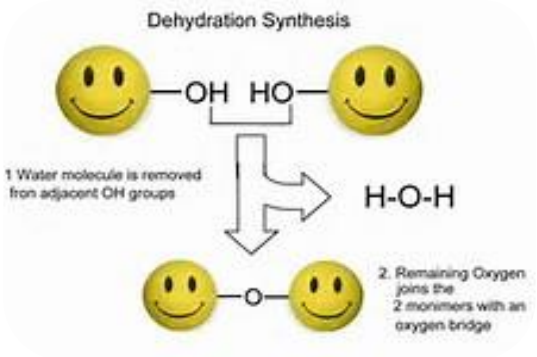
هنـاك العديـد مـن المركبـات التـي تتعـرض لتفـاعلات أكسـدة –إرجـاع تخريبيـة مثـل سـلفات الحديدوز، حمض الأسكوربيك، الأدرينالين، الريبوفلافين، المورفين.

تـــؤدي الأكســـدة الذاتيـــة AutoOxidation إلـــى تشـــكل البيروكســـيدات Pyroxides كمـــا هـــو ملاحـــظ فـــي الايتـــر المخـــدر مـــا يســـبب حـــدوث انفجـــارات خطيـــرة. وتشـــاهد الأكســـدة الذاتيـــة أيضـــاً فـــي العديـــد مـــن الفنـــولات والألدهيـــدات والكحولات.

مثـال: تسـبب الأكسـدة الذاتيـة لمركـب باراالدهيـد تشـكل حمـض الأسـيتيك المخـرش للأغشـية المخاطيـة، وهـذا يمنـع اسـتخدام مخرونـات قديمـة للبارالدهيـد مـع إمـلاء حاويتـه تمامـاً لمنـع التماس مع الهواء.

Auto Oxidation: هـو تفاعـل تسلسـلي غيـر عكـوس، تتأكسـد فيـه المـادة الدوائيـة بـبطء بوجود أوكسجين الهواء.

3 Dehydration



Dehydration

المثـال عـن تفاعـل تخريبـي بسـبب نـزع المـاء فهـو مركـب أتـروبين Atropine الـذي ينـتج عنه مركب Apoatropine.

4 Isomerization

المصاوغة وفيها يتحول المركب الكيميائي إلى: مصاوغاته الهندسية Geometrical Isomers أو البصرية Optical Isomers

ففي التصاوغ الهندسي يتغير الترتيب الفراغي للذرات أو المجموعات الوظيفية حول الروابط الإيتيلينية أو المركبات الحلقية.

مثال: فيتامين A الشكل الأكثر فعالية هو المصاوغ Trans، وعند إذابة بالميتات فيتامين A في الماء فإنها لا تتأكسد فقط بل يتشكل مصاوغين أقل فعالية هما : 6-mono-cis و 2,6-di-cis .

أما بالنسبة للتصاوغ البصري فيمكننا أن نميز نوعين:

التراسم Racemisation والتصاوغ الصنوي Epimerisation

التراسم هو تحول دواء فعال ضوئياً يحوي مركزاً واحداً غير متناظر إلى نظيره أو مصاوغه، وتدعى هذه الأزواج بالمصاوغات المرآتية.

يستمر تفاعل التحول إلى الشكل الرسيمي حتى تساوي كل من النظيرين وعندها يتوقف محلول المزيج الرسيمي عن تدوير النور المستقطب. مثال الأدرينالين.

قد يؤدي التراسم إلى حدوث تأثيرات فارماكولوجية معاكسة أو مركبة أو حتى تأثيرات سمية. وقد تختلف المصاوغات المرآتية بعضها عن بعض في ألفتها للمستقبلات الخلوية التي يكون لها تأثيرات معاكسة، حيث يكون لأحد المصاوغين المرآتيين التأثير العلاجي بينما يكون للمصاوغ الآخر التاثيرات الجانبية أو السمية.

أما بالنسبة **للتصاوغ الصنوي** فيحدث عندما يكون هناك أكثر من مركز عدم تناظر في الجزيئة الكيميائية الواحدة، حيث يحصل تراسم نوعي على مركز واحد، وقد لا يحصل التوازن بين المصاوغين، وبالتالي الفعالية الضوئية لمزيج المصاوغين في حال التوازن لن تكون صفراً.

أمثلة:

- مركب تتراسيكلين Tetracycline في محلوله الحمضي حيث يتشكل مركب 4-epi-Tetracycline ذي الفعالية المضادة للحيوية الأقل من المركب الأصلي.
- مركب إرغوتامين Ergotamine الذي يخضع إلى تصاوغ صنوي في محلوله المائي عند ذرة الكربون رقم 8 متحولاً إلى أرغومترين Ergometrine الذي يملك فعالية دوائية ضعيفة جداً.

5 Polymerization

تفاعلات البلمرة: أي ارتباط جزيئة كيميائية أو أكثر من جزيئات متشابهة لمركب ما وتشكيل جزيئة أكثر تعقيداً.

أمثلة:

- تكون بارافورمألدهيد Paraformaldehyde لدى تخزين محلول هيدرات الفورمالدهيد.
- تبلمر ناتج عن تخرب الغلوكوز وهو 5-Hydroxy Furfural إلى مركب ملون.
- يتخرب الأمبيسيلين بالحلمهة الأمينية الذاتية ليشكل ثنائي البلمر، الذي يمكن أن يتابع البلمرة إلى بلمر أكبر، ويعتقد أن الطفح الجلدي الناجم عن بنسيلينات أمينية هو تفاعل فرط حساسية مصاحب لوجود مثل هذه البلمرات.

6 Decarboxylation

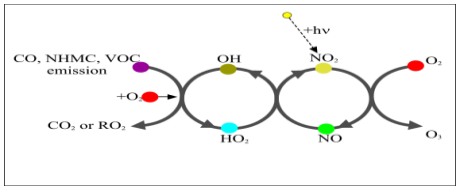
يحصل التخرب بنزع الكربوكسيل في العديد من المركبات الدوائية التي تمتلك مجموعة حمضية. أمثلة:

- تخرب حمض الأمينوساليسيليك وأملاحه في محاليله المائية وتشكيل مركب 3-Aminophenol والذي يمكن أن يتأكسد بدوره متحولاً لمركبات ملونة.
- تتعرض بيكربونات الصوديوم لنزع الكربوكسيل عند تعقيم محاليلها المائية.
- قد يحصل نزع كربوكسيل من مركب 4-Aminobenzoic Acid ناتج حلمهة مركب بروكائين مشكلاً مركب أنيلين الذي يؤدي إلى حصول عتامة في اللون.

7 Absorption of CO_2

- تمتص بعض محاليل الأملاح الصودية لمركب هكسوباربيتان غاز CO_2 هذا يؤدي إلى انخفاض في قيمة pH وترسب الحمض الحر.
- تمتص محاليل هيدروكسيد الكالسيوم غاز CO_2 مشكلة كربونات الكالسيوم مما يسبب تعكر المحلول أثناء تخزينه.

8 Photochemical Reactions



تتخرب العديد من المركبات الدوائية بفعل تفاعلات كيميائية ضوئية تحفزها الأشعة فوق البنفسجية عبر تفاعلات تسلسلية لعمليات أكسدة ذاتية.

- مثل: كلوربرومازين، فروسيميد، ميتوتريكسات.
- بعض التفاعلات الكيميائية يحرضها الإشعاع مثلما يحصل في تخرب حقن الأنسولين عند تعرضها للتعقيم بالأشعة.

التفاعلات الكيميائية المسببة للتخرب

هناك العديد من العوامل التي تؤثر في الثبات الكيميائي للأدوية مثل:

- قيمة pH حيث تؤثر قيمتها في العديد من تفاعلات الأكسدة والتصاوغ.
- القوة الايونية.
- البيروكسيدات.
- طبيعة المذيب.
- أيونات المعادن الثقيلة.
- تركيز المادة.
- الأوكسجين الذائب.
- وجود العوامل الفعالة على السطح.
- ثنائي أوكسيد الكربون.
- الماء.

جميعها عوامل تؤثر تأثيراً مباشراً في التفاعلات الكيميائية التخريبية، مما يتطلب انتباهاً خاصاً لدى صياغة المستحضر الصيدلاني. كما أن العمليات الميكانيكية وما يرافقها من حرارة وضغط أثر بالغ في إضعاف ثبات المادة الفعالة ضمن المستحضر الصيدلاني.

قد يحدث التفاعل الكيميائي التخريبي منفرداً أو مشتركاً مع تفاعل من نوع آخر مثل تخرب مركب بيلوكاربين بفعل الحلمهة مع حدوث ما يعرف بالتصاوغ الصنوي.

كما قد يحدث التخرب على شكل تفاعلات متتالية كما هو حال مركب فيزوستغمين، حيث يتحلمه ببطء معطياً مركباً فينولياً هو Eseroline غير الفعال الذي يتأكسد إلى Rubreserie غير الفعال.

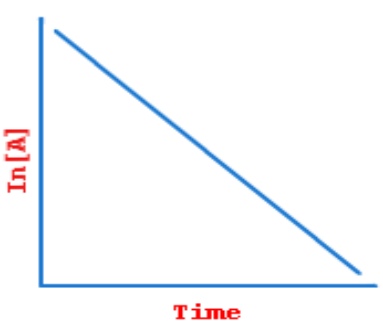
حرائك التفاعلات الكيميائية Chemical Kinetics

سرعة التفاعل:

تعرف سرعة التفاعل من خلال تغير تركيز مادة أو عدة مواد مشتركة في تفاعل ما، تبعاً للزمن.

❖تفاعلات الدرجة الأولى First-Order Reactions:

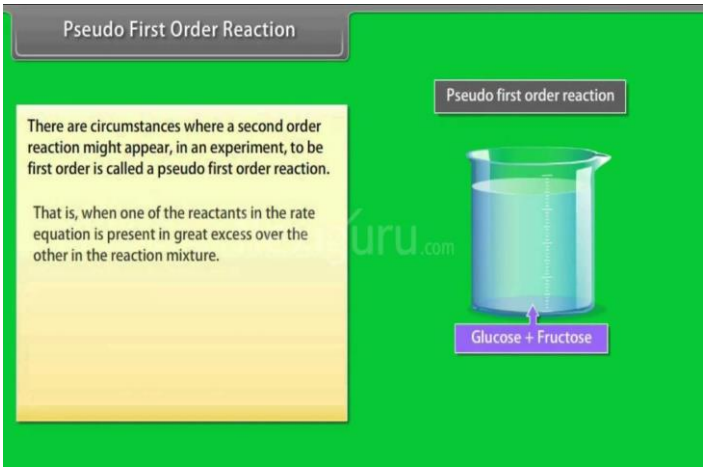
هي تفاعلات تتعرض لها بشكل رئيس جزيئات المواد التي تتحلل أو تتخرب تلقائياً.
سرعة تفاعلات الرتبة الأولى متناسبة طرداً عند كل زمن وبدرجة الحرارة المعطاة مع تركيز المواد المتفاعلة.



❖تفاعلات من الدرجة الأولى الكاذبة
Pseudo-First Order Reactions

هـي تفـاعلات يكـون فيهـا المـاء شـريك تفاعـل للمـادة المـراد دراسـة تخربهـا، أي أن حركيـة التفاعـل هـي مـن الرتبـة الأولـى للمـادة المدروسـة، لكـن هنـاك متفاعـل آخـر يـدخل التفاعـل هو الماء.

مثال: تفاعل الحلمهة مثل تخرب الأسبرين والبروكائين هيدروكلورايد.



Pseudo - first order reaction

Reactions which are not truly of the first order but under certain conditions reactions become that of first order are called pseudo unimolecular reaction.

For example: Hydrolysis of ester in presence of acid

$$CH_3COOC_2H_5 + H_2O \rightarrow CH_3COOH + C_2H_5OH$$

From this reaction, the rate expression should be

$$r = k\,[ester]\,[H_2O]$$

Since, hydrolysis takes place in the excess of H_2O and concentration change of H_2O is negligible practically.

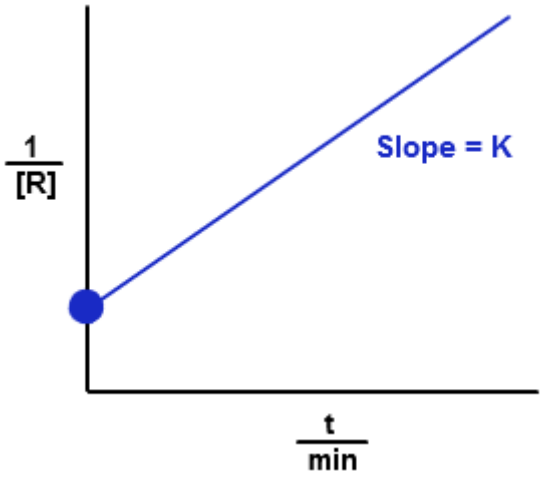
therefore, $r = k'\,[ester]$

Where $k' = k[H_2O].$

❖تفاعلات من الدرجة الثانية Second Order Reactions

وفيها تتناسب سرعة التفاعل مع تركيز كل من المتفاعلين.

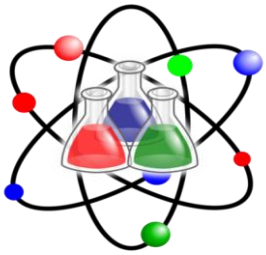
قليـل مـا تشـاهد تفـاعلات الدرجـة الثانيـة فـي تخـرب الأدويـة، حيـث إنهـا تفـاعلات تخريبيـة محرضـة بوجـود مـواد أخـرى كالحلمهـة الموسـطة بـالحموض أو الأسـس. وتعتمـد سـرعة التفاعـل فيهـا علـى كـل مـن تركيـزي أيونـات المـادة المتحلمهـة وأيونـات الشـريك مـن أيونات الهيدروجين أو أيونات الهيدروكسيل.



❖الحرائك المعقدة Complex Kinetics

هي تفاعلات لأكثر من متفاعلين في الوقت نفسه.

تعتبر نادرة الحدوث في الأدوية وتشاهد في التخربات التي تظهر على شكل مراحل وسيطية، أو أن تقدم التفاعل يكون مشمولاً بتفاعلات موازية لها أكثر من اتجاه.



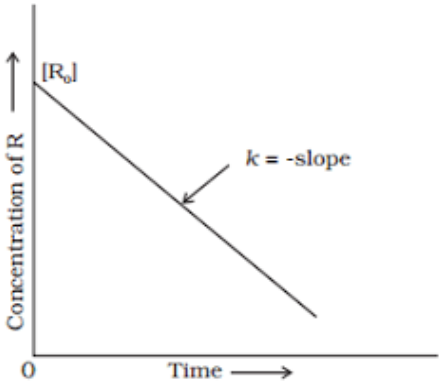
مثال:

- التخرب بالأكسدة والتصاوغ معاً الذي يتعرض له الفيتامين A
- تفاعل الأكسدة المحفزة بالحرارة لمركب بروميتازين Promethazine

❖تفاعلات الدرجة الصفر Zero-Order Reactions

هي تفاعلات تكون فيها السرعة ثابتة ومستقلة عن تركيز أي من المواد المتفاعلة.

- تشاهد تفاعلات الدرجة صفر في التخرب الفوتوكيميائي لمركب كلوربرومازين في محلوله المائي.
- كذلك في بعض التفاعلات المحرضة أنزيمياً.
- في بعض المستعلقات المائية للأدوية ذات الذوبانية الضعيفة مثل الأسبرين، والذي يتعرض للحلمهة بتفاعل من الدرجة الأولى، وبتقدم عملية الحلمهة تذوب بعض الجزيئات الموجودة بشكل صلب بحيث يبقى المحلول مشبعاً. وإن تركيز الدواء يبقى ثابتاً ولذلك حين يحدث ذوبان فوري للمادة الدوائية فإن سرعة التخرب لا تعتمد على تركيز المادة وبالتالي حلمهة مثل هذه المستعلقات تتبع حركية الدرجة صفر.
- الأقراص التي تكون فيها المادة الفعالة بشكل صلب وتذوب تدريجاً بشكل بطيء أو سريع بالنداوة أو آثار الماء الموجود بشكل يماثل معدل تخرب هذه المادة في محلولها.



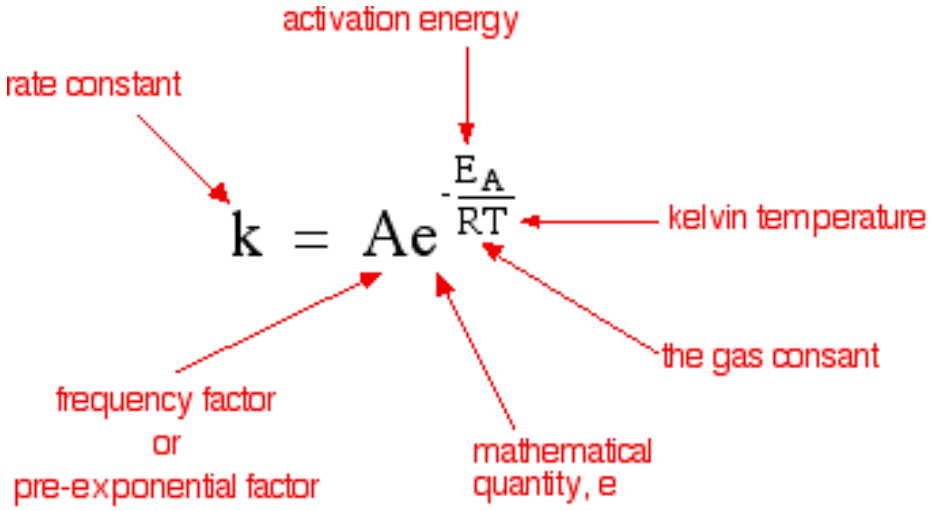
❖تأثير درجة الحرارة على ثابتة سرعة التفاعل

في معظم التفاعلات الكيميائية عدا الفوتوكيميائية والإشعاعية يسبب ارتفاع درجة الحرارة زيادة في سرعة التفاعل.

ففي تفاعلات الحلمهة تزداد سرعة التفاعل بمعدل ضعفين إلى ثلاثة أضعاف كلما ازدادت درجة الحرارة 10 درجات.

وتعطي علاقة Arrhenius وصفاً لتأثير درجة الحرارة على ثابتة سرعة التفاعل، والتي تفيد كثيراً في التنبؤ بثبات مركب ما في درجة حرارة الغرفة عبر تطبيق درجات حرارة عالية وملاحظة سرعة التخرب (اختبارات الثبات المسرعة).

كما تسمح هذه العلاقة بالتنبؤ عن عمر الدواء على الرف فيما لو عرفت ثابتة سرعة التفاعل بدرجة حرارة معينة، وأمكن معرفة طاقة التنشيط .



اختبارات الثبات Stability Tests

أهداف اختبارات الثبات:

- **الهدف هو اختبار صيغة صيدلانية Formula مناسبة للتصنيع من بين مجموعة صيغ مقترحة، إضافة إلى اقتراح العبوة.**
- **الهدف هو تعيين العمر على الرف Shelf-Life للدواء وشروط تخزينه المناسبة.**
- **الهدف هو تأكيد العمر على الرف المقترح.**
- **الهدف هو التحقق من عدم حصول تغيرات في الصيغة الصيدلانية المسوقة أو دراسة إمكانية تأثر الثبات بعمليات التصنيع.**

❑ الاختبارات في مرحلة التطوير:

- تجري خلالها اختبارات إجهاد StressTests على مجموعة من الصيغ الصيدلانية لاقتراح الصيغة الأكثر ملاءمة للتصنيع من منطلق الثبات.
- عند الوصول للصيغة المناسبة يقوم قسم البحث والتطوير بمتابعة اختبارات الثبات المسرعة Accelerated Tests التي تؤدي إلى التنبؤ بالعمر على الرف والشروط التخزينية المناسبة.
- مع هذه المرحلة تبدأ دراسات الثبات الواقعية أو الزمن الحقيقي Real-Time أو طويلة الأمد Long-Term لتأكيد نتائج الاختبارات المسرعة.

❑ الاختبارات اللازمة لملف التسجيل:

تطلب سلطات تنظيم شؤون الدواء عادة من الشركات الدوائية توفير معلومات كافية حول ثبات المستحضرات المطلوب تسويقها، مدعومة بنتائج الاختبارات المسرعة وطويلة الأمد أو الزمن الواقعي، وعند الحصول على الموافقة تتعهد الشركة بإجراء جميع اختبارات الثبات المتبقية وأن تعلم بها سلطات تنظيم شؤون الدواء الوطنية.

❑ الاختبارات في مرحلة ما بعد التسجيل:

- يجب على الشركة الصانعة القيام بدراسة ثبات حقيقية متابعة، أو دراسات ثبات ما بعد التسويق (On-Going Real Time Stability Studies أو Post-Marketing Stability Studies) .
- كما تقوم سلطات تنظيم شؤون الدواء بإجراء اختبارات لتأكيد جودة ومأمونية المستحضر المطروح في السوق من خلال ما يعرف بالتفتيش المتابع Follow-up inspection.
- في حال قامت الشركة المصنعة بأي تغيير في الصيغة أو عملية التصنيع أو طريقة التحضير عليها بإجراء دراسات ثبات إضافية وإرسال النتائج إلى سلطات تنظيم شؤون الدواء.

❑ اختبارات الإجهاد Stress Tests:

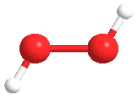
1- اختبارات الحرارة المرتفعة:

وهي نوعين:

- المتسايرة حرارياً Isothermal
- غير المتسايرة حرارياً Non-Isothermal

2- اختبارات الشدة الضوئية:

تعتمد فيها العلاقة بين الشدة الضوئية وسرعة التفاعل التخريبي على:
صيغة المستحضر Formula ، مواد تعبئته وتغليفه، مدى وصول الضوء إليه خلال التخزين.



3- اختبارات الأكسدة:

تجري بتطبيق ضغط مرتفع من الأوكسجين. وهي مهمة خاصة في المراحل الباكرة لتطوير الأدوية وأثناء الصياغة.
تخفف بعض أنواع العبوات وبعض مواد التغليف وإضافة مضادات الأكسدة من تأثير هذا العامل.

4- اختبارات الرطوبة المرتفعة:

هدفها اختيار مواد التعبئة والتغليف المناسبة للمستحضرات الصلبة بشكل خاص والحساسة للرطوبة. لها أهمية خاصة في التنبؤ عن العمر على الرف.

❑ اختبارات مسرعة Accelerated Tests:

تجـرى الاختبـارات المسـرعة بدرجـة حـرارة مرتفعـة نسـبياً، مـع إضـافة عامـل الرطوبـة النسـبية وأحيانـاً الضـوء. تجـرى هـذه الاختبـارات بحسـب برنـامج زمنـي لا يتجـاوز عـادة ستة أشهر.

- توضـع عينـات الاختبـار ضـمن حاضـنات Incubators مخصصـة لهـذا الشـأن ومبرمجـة لعـاملي الحـرارة والرطوبـة النسـبية بشـكل خـاص ثـم يجـرى اختبـار ثباتهـا دورياً.
- يـتم اختيـار درجـة حـرارة 40° C ورطوبـة نسـبية 75% لمعظـم الأدويـة المعـروف ثباتها.

الاختبارات المسرعة ذات الأهداف الخاصة منها:

الاختبارات الفيزيائية المسرعة:

وتشمل المستحضر الصيدلاني نفسه دون الدخول في ماهية المواد الدوائية.

أمثلة:

- **المسـتحلبات Emulsions :** يمكـن تقـويم ثبـات المسـتحلب مـن خـلال مجموعـة مـن الاختبـارات التـي تشـمل حجـم الكريـة المسـتحلبة، اللزوجـة، خاصـية العـزل الكهربـائي، حجم التبعثر، اختبار الأرجحة Swing Tests.
- **المسـتعلقات Suspensions:** يمكـن تقـويم ثبـات المسـتعلق مـن خـلال مجموعـة مـن الطرائـق وتشـمل: نسـبة الترسـب، النسـبة بـين حجـم الراسـب النهـائي والحجـم الكلـي للمستعلق، التدفق، إعادة التبعثر، توزع الجزيئات المبعثرة.
- **الأقـراص Tablets:** يقـاس فيهـا انعكـاس الضـوء، اللـون، امتصـاص الرطوبـة، الهشاشة، التفتت، الذوبان، القساوة، قوة السحق.

الاختبارات الميكروبيولوجية المسرعة:

يجري فيها ما يعرف باختبار التحدي Challenge Tests

❑ اختبارات طويلة الأمد أو اختبارات الثبات الواقعية (الزمن الحقيقي)
Long-Term or Real-Time Tests

- تجـرى تحـت تـأثير شـروط مشـابهة لتلـك المتوقـع أن يواجههـا المستحضـر خـلال تسويقه وتخزينه.
- هدف هذه الاختبارات تأكيد نتائج الاختبارات المسرعة بشروط طبيعية.
- تجـرى باسـتخدام حاضـنات خاصـة مضـبوطة درجـة الحـرارة والرطوبـة النسـبية، والضوء في بعض الحالات.
- تسـتخدم عـادة مجموعـة مـن الشـروط المناخيـة المتوقـع أن يسـوق ويخـزن فيهـا المستحضر ولفترات مختلفة تطول حتى تاريخ انتهاء الصلاحية ExpiryDate.

- قسـم العـالم مناخيـاً إلـى أربـع منـاطق ودرجـات الحـرارة والرطوبـة النسـبية الموافقة لهذه المناطق هي:

المنطقة	اسمها	الرطوبة	درجة الحرارة
I	معتدل	% 45	21
II	مداري	% 60	25
III	حار/ جاف	% 35	30
IV	حار/ رطب	% 70	30

- توضـع العينـات فـي الحاضـنات التـي تضـبط فيهـا درجـة الحـرارة والرطوبـة النسـبية بحسب المنطقة التي سيسوق ويباع فيها الدواء، ثم يختبر ثباتها دورياً.

❑ دراسات ثبات ميدانية Stability Field Studies

- ترسل المستحضرات كاملة التعبئة بوسائل نقل مختلفة إلى المواقع التي يفترض أن يسوق فيها المستحضر، كما تخزن في المستودعات وترسل إلى الصيدليات. تعاد بعدها إلى الشركة المصنعة ليعاد اختبارها من جديد ويقوّم ثباتها.
- كما يمكن إضافة عامل استخدام المستحضر من قبل المريض وملاحظة تأثر المستحضر بعمليات التخزين المنزلية والاستخدام المتكرر للمستحضر.
- في كل مرحلة من المراحل السابقة لا بد من إجراء اختبارات السمية خوفاً من تشكل منتجات تخرب لها تأثيرات سمية.
- في نهاية الاختبارات لا بد أن يحافظ المستحضر على الحدود المقبولة من المادة الفعالة عند آخر يوم من عمره على الرف وتحدد غالباً بنسبة 10%.

❑ تواتر الاختبارات Frequency of Testing

- **المسرعة:** اختبار كل شهر مع اختبار الزمن 0 .
- **الواقعية (طويلة الأمد):** اختبار كل ستة أشهر في العام الأول مع اختبار الزمن 0 ثم اختبار كل سنة.
- **المتابعة (ما بعد التسويق):** كل سنة.

Long-term stability study

Storage condition	Testing condition
Controlled room temperature 20–25 °C	25 °C and 60% RH for 12 months
Refrigerated condition 2–8 °C	5 °C for 12 months
Freezer condition –20 to –10 °C	–20 °C for 12 months

Accelerated stability study

Storage condition	Testing condition
Controlled room temperature 20–25 °C	40 °C and 75% RH for 6 months
Refrigerated condition 2–8 °C	25 °C and 60% RH for 6 months
Freezer condition –20 to –10 °C	5 °C for 6 months

❑ التعليمات المسجلة على العبوة

بعد تقويم ثبات الدواء وانتهاء الاختبارات تسجل بوضوح إحدى التعليمات التالية على عبوته:

- خزن بشروط تخزينية عادية والمقصود فيها درجة حرارة الغرفة.
(Store under Normal Storage Condition)
- خزن بين درجتي الحرارة 2°C و8°C [في البراد وليس في الثلاجة]
(Store Between 2 and 8°C) [Refrigeration, no Freezing]
- خزن بدرجة حرارة أقل من (8°C، في البراد) (Store Below 8°C, Refrigeration)
- خزن بين درجتي حرارة (5°C- و20°C- ، في الثلاجة)
(Store Between -5°C and -20°C, in Freezing)
- خزن بدرجة حرارة أقل من(18°C- ، تجميد عميق)
(Store Below -18°C, in Deep Freezer)

كما يؤخذ بالاعتبار العبارات التالية وخاصة في مستودعات التخزين:

- التخزين في أماكن جافة، مهواة جيداً
(Storage in Dry, Well-Ventilated Premises)
- بدرجة حرارة بين 15°C و 20°C.
- لا تتجاوز 30°C.
- احم من الضوء (Protect from Light).
- خزن في مكان جاف (Store in Dry Place).

مراقبة
جودة العقاقير النباتية

الاختبارات Tests

1- نسبة المواد العضوية الغريبة

2- الرماد الكلي Total Ash:

هي قيمة مهمة تدل على كمية أوكزالات الكالسيوم في العقار. وتشير أيضاً إلى بعض المواد اللاعضوية التي يمكن أن تلوث العقار مثل الأوساخ والرمل والغبار.

3- الرماد غير الذواب بالحمض:

هي قرينة مكملة لسابقتها وتشير بشكل مباشر إلى الرمال والأوساخ العالقة بالعقار على اعتبار أن أوكزالات الكالسيوم تذوب في حمض الهيدروكلوريك.

4- الرماد الذواب بالماء Water-Soluble Ash
5- الخلاصات الذوابة بالكحول Alcohol-Soluble Extracts
6- الخلاصات الذوابة بالماء Water-Soluble Extracts
7- الألياف الخام Crude Fiber
8- تعيين الزيوت الطيارة Volatile oil Determination
9- تعيين الماء/ الرطوبة Determination of Water

10- محتوى النشاء Starch Content:

قد يغش العقار بكميات من النشاء أو تضاف إليه أجزاء غير فعالة من النبات أو نباتات أخرى.

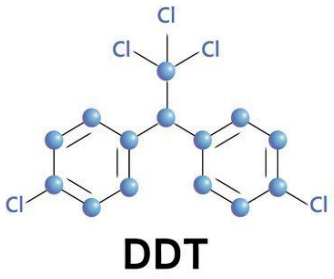
11- اختبار الأفلاتوكسينات Test for Aflatoxins:

يجب التعامل مع هذه المواد بحذر نظراً لخطورتها، وهو اختبار لكشف وجود الأفلاتوكسينات (G2, B1, B2, G1). في المواد ذات المنشأ النباتي. (TLC)

12- اختبار بقية أو ثمالة المبيدات Tests for Pesticides Residue:

تختبر بقايا المبيدات مثل : Malathion, Parathion ، DDT باستخدام الاستشراب الغازي العادي أو المرتبط بكاشف مطياف الكتلة GC-MS.

وتشير الافرودات الدستورية إلى مجموعة محددة من المبيدات الحشرية المقترح كشفها والحدود المقبولة لها.



DDT

Thank you