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

جامعة الشام الخاصة
كلية الصيدلة

المراقبة الدوائية

الجزء النظري

المحاضرة السابعة

اختبارات معالم الجودة التكنولوجية للمستحضرات الصيدلانية

Tests of Technological Aspects of Pharmaceutical Preparations

د. باسمة عروس

العام الدراسي 2023-2024

فحص المواصفات التكنولوجية (الفيزيائية) للأشكال الصيدلانية

الأشكال الصيدلانية نصف الصلبة المطبقة موضعياً

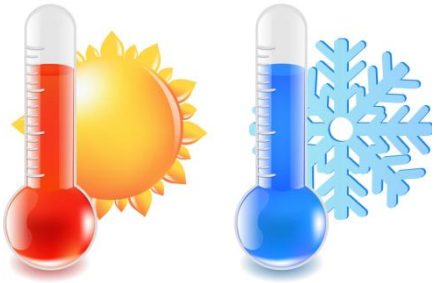
Topical Semi-Solid dosage forms

تتمة اختبارات مراقبة الجودة QC التي تجرى على الأشكال الموضعية نصف الصلبة

- **اختبار مقاومة الحرارة**

ويسمى أيضاً اختبار الأرجحة:

- **وهو أحد اختبارات ثبات الأشكال نصف الصلبة المطبقة موضعياً، ويطبق هذا الاختبار لمعرفة مقاومة الشكل الصيدلاني للشروط المناخية ودرجات الحرارة خلال فصول السنة المختلفة وأثناء تخزينه.**
- **يجري إخضاع الشكل الصيدلاني لشروط تخزين مختلفة ومتباينة، حيث توضع عينة منه في وعاء مغلق، ثم تطبق عليها تغيرات حرارية متكررة ومختلفة، مثلاً 20 ساعة بدرجة حرارة 37 C°، ثم تنقل مباشرة إلى الدرجة 80 C ° مدة 4 ساعات، ويحسب الزمن الذي لم تتغير فيه المواصفات الفيزيائية للشكل الصيدلاني، وتحدد من خلال النتائج شروط التخزين المثلى والاحتياطات اللازمة أثناء التخزين.**



❑ اختبار الأجسام الغريبة (الجسيمات المعدنية)

- يجري تنفيذ الاختبار على 10 أنابيب Tubes.
- وذلك بتفريغ محتوى كل أنبوب بشكل تام ضمن علبة بتري بثخانة بحدود 1 ملم.
- يغلق الغطاء ثم يسخن المنتج إلى درجة حرارة نحو C°85 لمدة 2 ساعة، حتى انصهار المستحضر كاملاً وتشكيل طبقة متجانسة الثخانة أو السماكة.
- تترك العلبة لتبرد على سطح مستوي حتى التصلب (أي حتى تتجمد القاعدة المنصهرة).
- ثم تُرى العلبة من الجهتين من خلال عدسة مكبرة (تكبير 6).
- يجب خلو المستحضر من أي أثر لمعدن أو مادة لاصقة أو طلاء أو أية شائبة أخرى .
- ينظر إلى السطح السفلي لطبق بتري من خلال مجهر ضوئي بتكبير 30.
- يفحص السطح السفلي للمرهم بأكمله.
- يجرى حساب عدد الجسيمات ذات الأبعاد 50 مكم أو أكثر باستخدام عدسة مكرومترية معيرة.
- يوصي USP بأن عدد هذه الجسيمات في 10 أنابيب ينبغي ألا يتجاوز 50 جسيماً مع عدم وجود أكثر من 8 جسيمات في أي أنبوب فردي.
- إذا لم يتحقق ذلك يكرر الاختبار على 20 أنبوب إضافي، في هذه الحالة يجب ألا يتجاوز العدد الكلي للجسيمات في 30 أنبوب 150 جسيماً، ولا يسمح لأكثر من 3 أنابيب أن تحتوي على أكثر من 8 جسيمات.

تأخذ هذه المواصفة أهمية خاصة في المراهم والكريمات العينية، نظراً لإمكانية حصول تأثير مخرش أو محسس أو تهيج لسطح القرنية أو الملتحمة ناتج من مثل هذه الشوائب الغريبة. كما أن تماس المواد الدوائية مع المعادن يعد عاملاً من أهم عوامل التخرب.

❑ اختبار فعالية المواد الحافظة Test of Efficacy of Preservatives

تضاف المواد الحافظة إلى الأشكال الصيدلانية المطبقة موضعياً التي تحوي بشكل خاص على الماء أو مواد يحتمل تلوثها بعضويات دقيقة مختلفة. قد تستهلك منه المادة الحافظة الموجودة بسبب ارتفاع احتمال التلوث لأن أنبوب المرهم أو الكريم أوالهلامة أو المعجون متعدد الإغلاق والفتح لدى المستهلك.

لذلك لا بد من حساب تركيز المادة الحافظة المطلوبة للمستحضر أثناء عملية تطوير المستحضر، وكذلك حساب الاستهلاك المحتمل لهذه المادة لدى عمليات الفتح والإغلاق، وبشكل خاص في الأشكال العينية (اختبار التحدي Challenge test) والتي بالرغم من تحضيرها عقيمة إلا أنه يضاف إليها المواد الحافظة تحسباً لتلوثها أثناء الاستخدام من خلال الفتح والإغلاق لدى المريض.

- يجري الاختبار بشروط الاستخدام لدى المريض، ويتم تعيين انخفاض المحتوى من المادة الحافظة بطريقة كمية مناسبة.
- لذا فإن ما ينصح به هو رمي المستحضر الموضعي لدى الانتهاء من استخدامه.

- كما أن الصناعة الدوائية العالمية تتجه حالياً إلى صناعة المراهم العينية بعبوات ذات جرعة وحيدة Single-Dose تجنباً لإضافة المواد الحافظة.
- يجرى الاختبار بطرائق المقايسة التقليدية المنصوص عنها في دساتير الأدوية مثل الطرائق الطيفية، أو المعايرات الحجمية أو الكروماتوغرافية، وفي بعض الحالات مقايسات مكروبية.

الأشكال العينية نصف الصلبة

Eye Semi – Solid Preparations

أشكال صيدلانية معدة للتطبيق على سطح العين، تكون فيها المادة الدوائية مبعثرة أو مذابة في القاعدة أو مستحلبة بطريقة مناسبة. وتستخدم لتحضيرها الصناعي شروط العقامة.

تكون مواصفات الأشكال العينية نصف الصلبة هي مواصفات الأشكال المطبقة موضعياً نفسها، مع اختلافين رئيسين هما العقامة Sterility وحجم الجسيم Particle Size إذا كانت المواد الدوائية مبعثرة .

اختبارات مراقبة الجودة:

- اختبار العقامة Sterility Tests:

ستبحث بالتفصيل في المختبر المكروبيولوجي.

- اختبار حد حجم الجسيم Limit of particle size :

وهنا تكون الجسيمات حتماً أصغر مما هي عليه في الأشكال المطبقة موضوعياً.

نورد مثالاً لمتطلبات DAB:

- لا يسمح بوجود أكثر من جسيمين اثنين بأبعاد أكبر من 30 مكم في كل ساحة مجهرية، على ألا توجد جسيمات بحجم أكبر من 50 مكم.
- أو لا توجد في الساحة المجهرية جسيمات أكبر من 30 مكم، 80% من الجسيمات على الأقل بأبعاد ليست أكبر من 20 مكم.

أما بحسب دستور الأدوية البريطاني، فيجري الاختبار بمد كمية صغيرة من المستحضر العيني على شكل طبقة رقيقة على صفيحة مجهرية، ثم تختبر تحت المجهر.

في الساحة المجهرية الواحدة، أو المنطقة الموافقة لـ 10مكغ من الطور الصلب يجب ملاحظة ما يلي:

- عدم وجود أكثر من 20جسيماً لها بعد أعظمي أكبر من 25 مكم.
- عدم وجود أكثر من جسيمين لها بعد أعظمي أكبر من 50 مكم.
- عدم وجود أي جسيم ببعد أعظمي أكبر من 90 مكم.

هناك اختبارات إضافية مثل اختبار الحد الأدنى للملء Minimum Fill أو الكتلة أو الحجم القابلة للتحرر من العبوة (Deliverable Mass Or Volume) التي تشمل جميع المستحضرات نصف الصلبة والسائلة أيضا المعبأة في حاويات لإعطاء وحدة جرعية مفردة (Test For Deliverable Mass Or Volume Of liquid and semi-solid preparations) ويجري تنفيذ هذا الاختبار بهدف مقارنة الوزن أو حجم المستحضر المعبأ في كل حاوية مع الوزن أو الحجم المعنون. كما يساعد هذا الاختبار في تقويم موحودية المحتوى.

اختبار الحد الأدنى للملء Minimum Fill

يجرى تطبيق هذا الاختبار فقط على الحاويات التي تحتوي مالا يزيد عن 150 غ أو مل من المستحضر، وينفذ على مرحلتين:

- ❑ تجرى إزالة كافة الملصقات عن حاويات المستحضر. بعد غسل وتجفيف سطح الحاويات يجري تسجيل وزنها W1.
- ❑ ثم تجرى إزالة المستحضر كاملاً من كل حاوية على حدة. وبعد التنظيف والتجفيف يجرى تسجيل وزن الحاويات الفارغة W2.
- ❑ الفرق بين الوزن الكلي W1 ووزن الحاويات وهي فارغة W2 يعطي وزن المستحضر.

يوصي USP بأنه لا ينبغي أن يكون متوسط المحتوى الصافي لعشر حاويات أقل من المحتوى المعنون.

- إذا كان وزن المستحضر أقل من 60 غ فإن المحتوى الصافي في أي حاوية لا ينبغي أن يكون أقل من 90% من المقدار المعنون.
- إذا كان وزن المستحضر بين 60 و150 غ أو مل فإن المحتوى الصافي في أي حاوية لا ينبغي أن يكون أقل من 95% من المقدار المعنون.
- إذا لم تلب هذه المتطلبات فيمكن تكرار الاختبار مع 20 حاوية إضافية.

المستحضرات الفموية السائلة
Liquid Oral preparations

Monophasic Liquid Dosage Forms

Monophasic liquid dosage forms for oral use

- Mixtures
- Linctuses
- Draughts
- Elixirs
- Syrups
- Drops

Monophasic liquid dosage forms for external use

- Lotions
- Liniments
- Collodions

Monophasic liquid dosage forms for special use

- Gargles
- Mouth washes
- Throat paints
- Eye drops
- Eye lotions
- Ear drops
- Nasal drops and sprays
- Douches
- Enemas
- Inhalations
- Aerosols

Parenteral Solutions (Injections)

تقسم المستحضرات الفموية السائلة إلى المستحضرات التالية:

الأكسيرات Elixirs

هي سوائل فموية صافية Clear ومنكهة Flavored، تحوي مادة فعالة أو أكثر، مذابة في حامل مناسب حاو كمية كبيرة من السكاروز Sucrose أو كحول عديد الوظائف الكحولية Polyhydric Alcohol أو كحول (إيثانول 96%) أو كحول ممدد. ومثال على الأكسيرات Piperazine Citrate Elixirs

اللعوقات Linctuses

هي سوائل فموية لزجة تحوي مادة فعالة أو أكثر. يحوي الحامل فيها كمية كبيرة من السكاروز أو سكاكر أخرى أوعديد الكحول أو الكحول. اللعوقات معدة عادة لمعالجة السعال حيث ترتشف أو تبتلع دون الماء. ومثال على اللعوقات Codeine linctuses.

المزائج Mixtures

هي سوائل فموية تحوي مادة فعالة أو أكثر مذابة أو مستعلقة أو مبعثرة في حامل مناسب. يمكن للمواد الصلبة المستعلقة أن تنفصل ببطء أثناء تركها للراحة، لكنها يمكن أن تتبعثر من جديد بالرج. مثال على المزائج Ammonaum Chloride Mixture.

القطورات (النقط الفموية) Oral Drops

هي سوائل فموية معدة للإعطاء بحجوم صغيرة من خلال مقياس مناسب. مثال على القطورات Sodium Fluoride Oral Drops .

المستحلبات الفموية Oral Emulsions

هي سوائل فموية تحوي مادة فعالة أو أكثر. وهي عبارة عن مبعثرات زيت في ماء توجد المادة الفعالة في أحد الطورين أو كليهما، أو أن تكون المواد الفعالة مبعثرة في المستحلب. مثال على المستحلبات الفموية paraffin Emulsion Liquid.

المحاليل الفموية Oral Solutions

هي سوائل فموية تحوي مادة فعالة أو أكثر مذابة في حامل مناسب مائي غالباً. مثال عليها Diazepam Oral Solution .

المستعلقات الفموية Oral suspensions

سوائل تحوي مادة فعالة أو أكثر مبعثرة في حامل مناسب. يمكن للمبعثرات الصلبة أن تنفصل ببطء أثناء الراحة، لكن يمكن بعثرتها من جديد ببساطة. يكون حجم الجسيم Particle Size محدداً بشكل مناسب. يجب أن يكون المستعلق متجانسا مدة 5 دقيقة إذا جرى رجه مدة دقيقة بشكل ضلعي زاوية قائمة منعاً لدخول الهواء أو استجلابه مما يؤثر في دقة الجرعة. مثال عليها Amoxicillin Oral Suspension.

الأشربة Syrups

لا تحوي الأشربة عادة أي مادة فعالة ولا تعطي مباشرة، بل تعد حوامل مناسبة نظراً لنكهتها وحلاوتها. مثال عليها شراب الليمون و التولو والشراب البسيط.

سيتم دراسة اختبارات المستحضرات التالية:

- المستحلبات الفموية Oral Emulsions:

علماً أن جزءاً من الاختبارات ينطبق على المستحلبات الأخرى غير المأخوذة عن طريق الفم (الموضعية، الحقنية،..).

- المستعلقات الفموية Oral Suspensions:

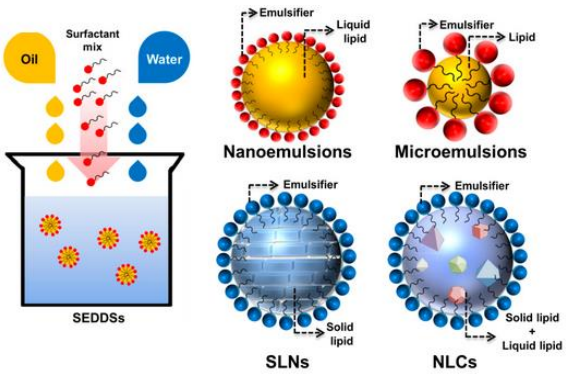
علماً أن جزءاً من الاختبارات ينطبق على المستعلقات الأخرى غير المأخوذة عن طريق الفم (الموضعية، الحقنية،..).

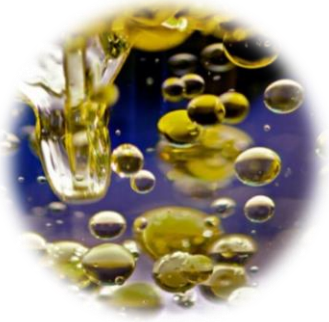
- المستحضرات الفموية المحلاة Sweetened Sugared Oral Preparations:

وتشمل الأكسيرات واللعوقات والأشربة.

❑ المستحلبات الفموية Oral Emulsions:

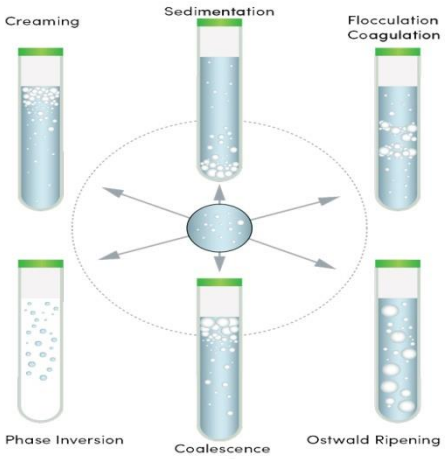
- ❑ هي مستحضرات لزجة، تتألف عادة من طورين متجاورين غير ممتزجين موجودين بحالة حرجة، أحدهما الماء والأخر زيتي، إضافة إلى طور ثالث هو العامل الاستحلابي Emulsifying Agent أما المواد الدوائية فتكون فيها إما مبعثرة أو مذابة في أحد الطورين أو هي مستحلبة.
- ❑ تستخدم المستحلبات الفموية أيضاً لتسهيل امتصاص الأدوية القابلة للذوبان في الزيت مثل الفيتامينات A وK وD وE.





اختبارات مراقبة الجودة:

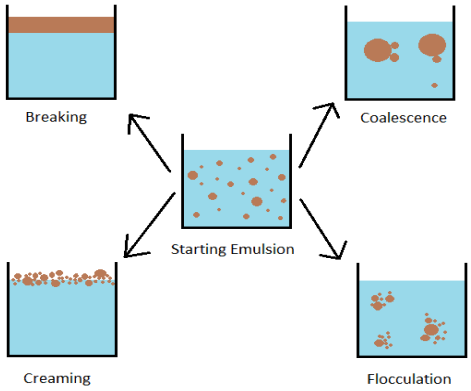
- **اختبار ثبات المستحلب: انفصال أول مليلتر، التثفيل.**
- **اختبار ثبات المستحلب بوضعه في درجات حرارة متباينة.**
- **Conductivity Test**
- **pH Test**
- **حساب قطر الكرية المستحلبة:**
- **اختبار مجهري يحدد حجم الكرية وعدد الكريات الاستحلابية ضمن الساحة المجهرية الواحدة.**
- **تحديد نوع المستحلب.**



اختبار ثبات المستحلب Stabilities in Emulsions

يتظاهر تخرب المستحلب بأحد المظاهر الآتية :

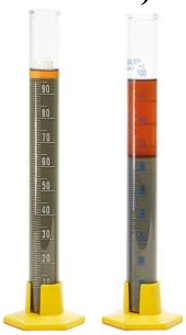
- **تكدس Aggregation الطور الداخلي أو التحام كرياته Coalescence، وتعرف الظاهرة بالتندف Flocculation إذا لم يتحطم الفلم الفاصل، بينما تعرف الظاهرة بالتحطم أو الانكسار Breaking أو التصدع Cracking إذا تحطم الفلم الفاصل.**



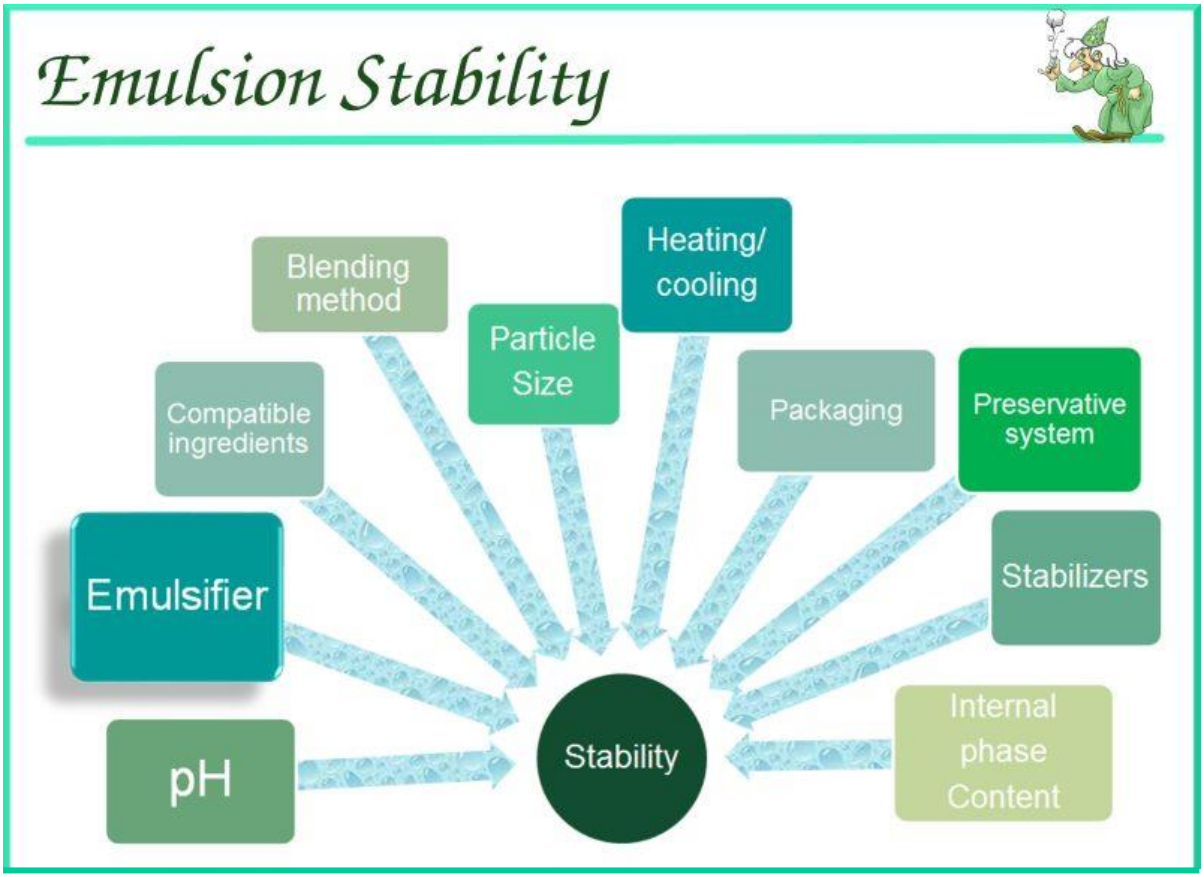
- **تشكل كريات كبيرة ترتفع إلى أعلى المستحلب أو ما يعرف بالتقشد Creaming أو تسقط إلى أسفله لتشكل طبقة مركزة أو ما يعرف بالترسب Sedimentation.**
- **تحول جزء من الطور الداخلي أو كله إلى شكل غير مستحلب.**
- **تلوث مكروبيولوجي.**

تعتبر الحرارة من أهم العوامل التي تؤثر على ثبات المستحلب ولذلك يتم فحص ثبات المستحلب تجاه الحرارة.

- **يطبق الاختبار بوضع عينة من المستحلب في اسطوانة مدرجة موضوعة ضمن حمام مائي ترتفع درجة حرارته تدريجياً. يسجل الزمن ودرجة الحرارة الذي ينفصل فيه أول ميلليتر من أحد الطورين، ويراقب بعد ذلك حجم الماء المنفصل خلال أوقات محددة. دائماً نسعى إلى مستحلبات ثابتة بأطول زمن ممكن وأعلى حرارة ممكنة.**
- **كذلك يمكن اتباع طريقة التثفيل Centrifugition بدلاً من الحرارة، حيث يحسب الزمن اللازم باستخدام ميقاتية لانفصال أول ميللتر من الماء خلال سرعة تثفيل ثابتة (مثلا 1500 دورة / د).**



- **يمكن أيضاً إجراء اختبار ثبات المستحلب بوضعه في درجات حرارة متباينة مثل الدرجة 4°C والدرجة C40° ولفترة طويلة نسبياً 3 أشهر مثلاً ومراقبة تغير مواصفاته ..**



اختبار الناقلية الكهربائية Conductivity test واختبار قيمة الباهاء

وهي من المعايير المعبرة جداً عن الثبات، حيث تسجل القيمة البدئية للناقلية الكهربائية ولقيمة الباهاء، ثم تسجل بعد فترة أخرى هذه القيم من جديد. إن تغيير هذه القيم عن القيم البدئية، سواء بالارتفاع أو الانخفاض يعبر عن بدء التخرب، على اعتبار أن المستحلبات هي من الأشكال الصيدلانية التي يبدأ تخربها فجأة وينتهي بسرعة.

يطبق قياس الموصولية على مستحلبات O/W حيث يغطس قطبان من البلاتين مربوطان بجهاز قياس الناقلية Conductivity في وعاء يحوي المستحلب، ثم تسجل قيمة الناقلية مع مراعاة درجة الحرارة.

نلاحظ من خلال هذه الطريقة تغيرات في بنية المستحلب قبل ملاحظتها عيانياً.

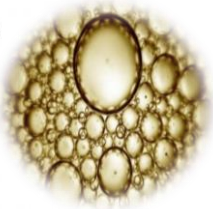
- **تبلغ ناقلية مستحلبات W/O قيماً أقل من 1 مكروسيمينس /سم، بينما تكون ناقلية مستحلبات O/W أكبر من 50 مكروسيمينس / سم .**

وقد تطبق طريقة تخريب مسرعة وتسجل معها تغيرات قيم الناقلية التي تعطي فكرة سريعة عن بدء التخرب.

- **أما قياس قيمة pH فيجري باستخدام إلكترود الزجاج.**

تعين قيمة pH المستحلبات نمط O/W مباشرة، بينما يمكن خلط مستحلبات W/O مع محلول نترات البوتاسيوم 1% بنسبة 1إلى 9 تمهيداً لاختباره.

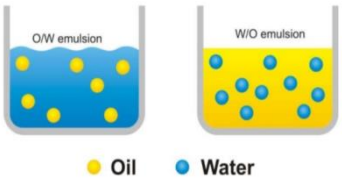
حساب قطر الكرية المستحلبة (المذيلة):



- هو مشعر يدل على بداية تخرب المستحلب.
- وهو معيار هام في ثبات المستحلب أثناء التصنيع أو في نهايته فهناك سعي دائم لكريات أو قطيرات الطور الداخلي المستحلبة للارتباط أو الالتحام، وما يقلل من ذلك هو وجود العامل الاستحلابي Emulsifier الذي يسهل عملية تجزئة الكريات الكبيرة إلى كريات أصغر، ويكون ميلها أقل من المعتاد لإعادة الالتحام Coalescence.
- يجرى اختبار مجهري لتحديد حجم الكريّة من خلال مجهر ذي مسطرة مدرجة، أو يمكن اللجوء إلى عد الكريات الاستحلابية ضمن الساحة المجهرية ومراقبتها بين فترة وأخرى، فتغير العدد أو تغير أبعاد الكريات يعد بدءاً للتخرب.

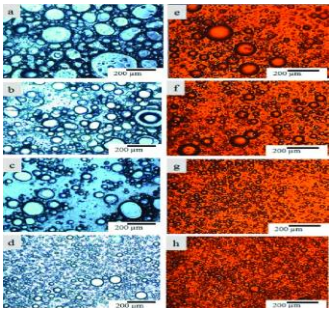
تحديد نوع المستحلب:

- يعد الحجم النسبي للطورين الداخلي والخارجي لمستحلب ما معلماً مهماً.
- فعند زيادة التركيز الداخلي للمستحلب تزداد لزوجته حتى تصل إلى حد معين، تتناقص بعدها بشكل كبير، وهذا يعني حدوث انقلاب نوع المستحلب Inversion، أي تبدل من مستحلب O/W إلى W/Oوالعكس بالعكس.



- يمكن انقلاب المستحلب بسبب وجود الشوائب والشوارد والملح.
- وبالرغم من أن طريقة تحضير المستحلبات وتركيز ونوع المواد الداخلة في تركيبها تحدد مسبقاً نوع المستحلب المنتظر، إلا أن ذلك لا يعني عدم اختبار نوعه بعد عملية التحضير ضماناً لنجاح عملية التحضير وعدم حصول الانقلاب.
- تحديد نوع المستحضر عملية مهمة أثناء اختبار الثبات نظراً لإمكانية حدوث انقلاب لنوع المستحلب قبل تخربه وخاصة في مستحلبات O/W.
- أما الطرائق التقليدية المستخدمة لمعرفة نوع أو نموذج المستحلب فهي:
  - طريقة التلوين
  - طريقة التمديد
  - طريقة الغسل
  - طريقة الحلقة
  - قياس الموصولية

طريقة التلوين



- تخلط بضع قطرات من أزرق المثيلين Methylene Blue مع العينة، فعندما يتلون المستحلب كله فهذا يعني أن النموذج O/W، لأن الماء يشكل الطور الخارجي.
- أما الطريقة المعاكسة فهي بملون ذواب بالدسم كمحلول أحمر السودان Soudan Red الزيتي، فالتلون المتجانس يدل على مستحلبW/O.
- يفضل مراقبة المستحلب تحت المجهر.

طريقة التمديد

- يضاف حجم من الماء إلى العينة ويحرك جيداً، فعند الحصول على مستحلب متجانس فهذا يعني أن النموذج هو O/W، وعندما يخلط المستحلب نفسه مع الزيت سيؤدي ذلك إلى انفصاله.

طريقة الغسل

- يمكن شطف مستحلبات O/W بالماء بشكل سهل أما مستحلبات W/O فيصعب فصلها.

طريقة الحلقة

- توضع قطرة من المستحلب على ورقة ترشيح فيلاحظ وجود حلقة مائية حول موضع القطرة في مستحلبات O/W تجف بسرعة تاركة وراءها بقعة صغيرة، حيث تبقى الطبقة الدسمة في المركز، وينتشر الطور المائي خارجها.
- أما إذا لم تظهر أي حلقة بل انتشار لبقعة الدسم فهذا يعني أن المستحلب W/O.

قياس الموصولية

- هو أدق طرائق القياس:

O/W تمرر التيار الكهربائي.

W/O ناقليتها معدومة.

❑ المستعلقات الفموية Oral suspensions

اختبارات مراقبة الجودة:

- اختبار المواصفات الحسية
- اختبار Sedimentation Time/ Volume
- اختبار Limit of Particle Size
- اختبار دقة الجرعة
- Leakage Test
- اختبار موحودية كتلة الجرعات المعطاة من حاوية متعددة الاستعمال

Uniformity of Mass of Delivered Doses from Multidose Container

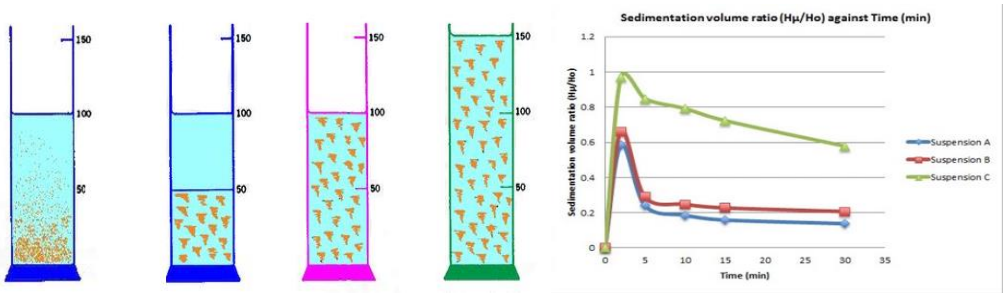
اختبار المواصفات الحسية

تشمل الطعم، اللون، الرائحة التي يجب أن تكون مقبولة ولا تظهر أي مظاهر للتخرب أو سوء التحضير.

يجري الاختبار على ضوء أبيض جانبي وخلفية سوداء، أو بضوء النهار على خلفية بيضاء، وأحياناً باستخدام عدسة مكبرة.

اختبار زمن أو حجم الترسب Sedimentation Time/ Volume

- المعلق الذي يترسب بسرعة عند رجه لا يفي بمتطلبات الجرعة الدقيقة.
- المعلق الذي يصعب استعلاقه بعد الرج لا يمكن بعثرة المادة الدوائية فيه بشكل متجانس، وهذه مشكلات تتعلق بجودة الصيغة أو أن اللزوجة غير مناسبة.
- نقول عن المعلق انه متجانس إذا جرى رجه مدة دقيقة بشكل ضلعي زاوية قائمة وهو ما يعرف بالرج الدستوري منعاً لدخول الهواء أو استحلابه مما يؤثر في دقة الجرعة وبقي بعدها متجانس عياناً لمدة 5 دقائق.



يحسب زمن أو حجم الترسب بطرائق مختلفة:

- يمكن وضع المستعلق بعد تمديده بالماء ورجّه بشكل مناسب دون إدخال فقاعات الهواء ضمن أسطوانة مدرجة ذات حجم مناسب وقابلة للإغلاق المحكم، ثم تترك للهدوء.
- وهنا نحسب زمن خلو نصف الطبقة العلوية من المستعلق المبعثر أو الزمن الذي تترسب فيه كمية محددة من المستعلق، أو حجم الراسب خلال زمن محدد.
- هذه الأزمان لا قيم دستورية لها بل قيم تطويرية.
- إن الترسب السريع يدل على أن اللزوجة غير كافية بينما الترسب البطيء يدل على لزوجة عالية مما يؤدي لصعوبة في تعليق المادة الدوائية والحاجة لجهد عضلي.
- في الحقيقة أن كلا الظاهرتين غير مقبول لأن ذلك مهم في تحديد الجرعة الفردية.
- مثال : شراب كلوكساسلين: يجب أن يحتوي كل 5 مل على 125 ملغ من الكلوكساسلين وهذا لا يتحقق إلا إذا حدث تجانس وتوزع كامل للمادة الدوائية في سائل التعليق مع المحافظة على بقاء المادة في المحلول لمدة دقيقة على الأقل.
- نسبة المعلق أو درجة التعلق: هي النسبة بين حجم الراسب والحجم الكلي وهي معيار يدل على جودة المعلق.
- المعلق المثالي هو الذي يسعى إلى تناسب مقداره 1 بين حجم الراسب والحجم الكلي مع مراعاة الزمن. أي توزع المادة الدوائية على كامل حجم السائل المعلق.
- يمكن أيضاً حساب عدد مرات الرج المؤدية لتبعثر الرسابة.

اختبار حد حجم الجسيم Limit Of Particle Size

- يحدد حجم الجسيمات عادة في المواد الدوائية المعدة للاستعلاق الجافة عن طريق النخل Sieving، كما يمكن إجراء فحص مجهري.
- يتم تحديد الأبعاد وفقاً لخطة البحث والتطوير، مثلاً 21 % أقل من 211 مكم، 51 % أقل من 511 مكم...
- فإذا تجاوزت الأبعاد حداً معيناً فيجب إجراء عمليات طحن.
- تتساهل دساتير الأدوية في حجوم جسيمات المستعلق المعطى عن طريق الفم لأن مساحات الامتصاص كبيرة جداً، بينما تحددها بدقة أكثر في المستعلقات الأخرى.
- إن لحجم الجسيمات الكبيرة هدف في إبطاء التأثير ولكن يفضل في المستعلقات التقليدية تماثل الأبعاد، وأن تكون هذه الأبعاد صغيرة قدر الإمكان (50 مكم كحد أقصى) كما يمكن التدرج بحجم الجسيمات سعياً لإطالة التأثير.
- وللعلم فإن حجم الجسيم يمكن أن يتغير أثناء التخزين Particle Size Change وهذا ما يستدعي إدراجه ضمن اختبارات الثبات.

معايرة رطوبة المستعلق الجاف:

- تختبر أيضاً عودة التبعثر Redispersibility خاصة أثناء التخزين، وقد يحصل أحياناً في بعض المستعلقات (التي تكون بشكل مسحوق خاص معداً للاستعلاق) تشكل ما يعرف بالتراص Caking أو التلبد Coagulation نتيجة لامتصاص الرطوبة، إما أثناء التصنيع أو أثناء التخزين، وهو ما يؤثر على الاستعلاق الجيد، حيث يجري تعيين نسبة الرطوبة الممتصة من خلال معايرة كارل فيشر.
- كما أن الرطوبة تؤثر على ثبات المادة الفعالة.

اختبار دقة الجرعة ومعايرة المادة الفعالة:

- المعلق الجيد هو الذي تتوزع فيه المادة الدوائية بشكل متجانس، فإذا كان التبعثر غير جيد فإن توزع المادة الدوائية سيكون سيئاً مما يعني اختلافا في دقة الجرعة، أي أن المادة الدوائية تكون قليلة في بعض الجرعات، وكبيرة في جرعات أخرى.
- لذا تجري مقايسة المادة الفعالة بطريقة مناسبة محددة في الأفرودة ضمن حدود الجرعة المعنونة، حيث يرج المستعلق حتى تجانسه، ثم تؤخذ جرعة واحدة (5 أو 10) مل مثلاً، ومن ثم يحسب مقدار المادة الفعالة ضمن هذه الجرعة.
- في الحقيقة إن الجرعة الفردية غير دقيقة في المعلقات لأن المريض نفسه يلعب دوراً في تحديد الجرعة.
- ملاحظة: عند استعلاق المادة الدوائية يتم إضافة الماء للمستعلق ما قبل خط العيار ثم يرج ويعاد ترميم الحجم بالماء إلى خط العيار ثم يعاد الرج أو كما هو موضح في التوسيم.

❁ اختبار التسرب Leakage

يوضع عدد معين من الحاويات بشكل مقلوب ضمن حجيرة تعمل بالخلاء، وذلك إما ضمن وعاء يحوي ملون أزرق المثيلين اذا كانت معبأة مسحوقاً، ويلاحظ حصول التسرب عبر دخول الملون إلى داخل الحاوية، أو يمكن تطبيق الخلاء على المعلق إذا كان ممداً وملاحظة حصول التسرب عبر الغالقة.

❁ اختبار موحودية كتلة الجرعات المعطاة من حاوية متعددة الاستعمال

Uniformity Of Mass Of Delivered Doses From Multidose Container

- يجري هذا الاختبار على جميع الحثيرات والمساحيق والسوائل التي تعطى عن طريق الفم والتي تقدم في حاويات متعددة الجرعات والتي يرفق مع الحاوية جهيزة قياس Measuring Device.
- حيث يوزن 20 جرعة مأخوذة عشوائياً من حاوية أو عدة حاويات بمقياس مناسب.
- لا تختلف جرعتان على الأكثر عن الوسطي بأكثر من 10 % على ألا يتجاوز الانحراف 20%.

Dosing Cup

Oral syringe with colored cap

Dosing Spoons

Medicine Dropper

Oral dosing syringe for infants

❑ المستحضرات الفموية المحلاة

Sweetened Sugared Oral Preparations

تشمل الأكسيرات Elixirs واللعوقات Linctuses والأشربة Syrups

هي مستحضرات سائلة لزجة معدة للإعطاء عن طريق الفم تحوي غالباً كمية كبيرة من السكاروز sucrose، كما تحوي أيضاً عديدات الكحول المائية Polyhydric Alcohols وأحياناً الكحولات Alcohols بكميات محدودة.

المواد الدوائية فيها مذابة وأحياناً مستحلبة كما يمكن أن تحوي خلاصات نباتية.

إن محتوى السكاروز في المستحضر النهائي مهم جداً، نظراً لتأثيره على ثبات هذا المستحضر فمن المعروف أن محلولاً مشبعاً من السكاروز (الشراب البسيط) لا تنمو فيه الأحياء الدقيقة أو الخمائر مع العلم أن بعض الفطريات تتبوغ وتنتش وخاصة بوجود وسط مغذي كالفيتامينات والمعادن.

إلا أن المحتوى الكبير من السكاروز قد يخفف من ظاهرة ذوبان العديد من المواد الدوائية، لذلك تضاف عادة عديدات الكحول التي:

- **تقلل من عملية بلورة السكر.**
- **تساعد في الوقت نفسه على إذابة المواد الدوائية.**
- **تؤدي دوراً حافظاً.**

يقسم اختبار المستحضرات الفموية المحلاة إلى قسمين :

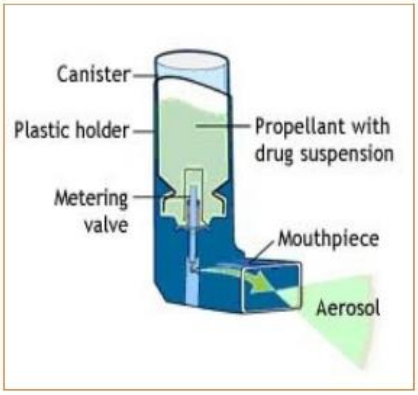
- **مراقبة الشراب البسيط في مرحلة أولى تمهيداً لتحضير الشراب النهائي.**
- **مراقبة الشراب النهائي.**

اختبارات مراقبة الجودة:

- **المظهر الخارجي**
- **الصفاء Clarity**
- **Specific Optical Rotation**
- **لون المحلول السكري**
- **منسب الانكسار**
- **الكثافة**
- **اللزوجة**
- **pH**
- **المواد المرجعة:** كاشف فهلنغ
- **محتوى الايتانول:** بطريقة التقطير
- **نموذج استشرابي:** على طبقة رقيقة TLC للتأكد من عدم احتمال حصول تخرب للمواد الدوائية ضمن الشراب

الرذاذ (أيروزول) Aerosol

- الضبوب هو شكل صيدلاني جرعي يحوي مادة دوائية أو أكثر بشكل مضغوط.
- يصدر أثناء تشغيله تبعثراً دقيقاً لمستعلق سائل / غاز، أو صلب / غاز على شكل رذاذ رطب أو جاف أو على شكل رغوة.
- تكون جسيمات المادة الفعالة محمولة على حامل سائل يجري ضغطها بشكل مناسب بوجود غاز دافع، وعند خروجها من الحاوية تتعادل والضغط الجوي لتصبح شكلاً صيدلانياً عادياً.
- تصل الجسيمات المحمولة لأبعاد صغيرة (حتى 1 مكم)
- يجري دفع المواد الأولية باستخدام غازات خاملة مميعة (غازات هيدروكربونية مفلورة) تضغط بشكل مناسب.



اختبارات مراقبة الجودة

اختبار الحاوية بعد التعبئة:

- يجرى بتطبيق شروط مناخية وبيئات متباينة (درجات حرارة مختلفة: حرارة مرتفعة أو في البراد) ويشاهد مدى مقاومة الحاوية لمثل هذه الشروط من حيث خروج المادة الفعالة أو أي تسرب ما.
- كما يجري الاختبار أيضا في أفران خلاء بتطبيق ضغوط مختلفة أشد أو أخف من الضغط الجوي العادي ويلاحظ حصول أي انتفاخ أو تسرب.

اختبار وظيفة الصمام:

يجري الاختبار بالشروط المعنونة لكيفية الاستعمال من قبل المريض، حيث تقتطع عينة ويجري تفريغ محتواها كما هو معنون.

اختبار معدل التفريغ:

يجري وزن الحاوية ثم يفرغ منها حجم محدد وموصوف بالجرعة ثم تعاد عملية الوزن. يحسب عدد غرامات المحتوى المفرغ لكل وحدة زمنية.

اختبار مضبوطية الجرعة:

ينقل محتوى الجرعة الواحدة إلى مذيب مناسب (ماء مثلاً) وتجري مقايسة المادة الفعالة فيه حسب الأفرودة. تكرر العملية على عدة جرعات ويحسب وسطي الجرعة الواحدة وانحراف كل جرعة عن الوسطي الذي يجب ألا يزيد على ± 5 %.

EYE DROPS القطورات العينية
OPHTHALMIC (EYE) PREPARATIONS

- مستحضرات سائلة عقيمة تحوي مواد حافظة (ضمن عبوات ذات جرعات متعددة).
- تكون فيها المواد الدوائية إما مذابة أو مستحلبة أو مبعثرة.
- وهي معدة للتطبيق داخل جوف العين.
- يجب أن تتمتع القطورات العينية بخاصتين أساسيتين:
  - معادلة للتوتر.
  - ذات درجة حموضة محددة.
- وقد شاع حالياً استخدام قطورات عقيمة ضمن عبوات ذات جرعة واحدة Single Dose لا تحوي أي مادة حافظة.

- المستحضرات نصف الصلبة العينية Semi-Solid Eye Preparations
- القطورات (النقط) Drops
- الدهون (الغسول) Lotions
- المساحيق لأجل القطورات العينية Powders for Eye Drops

REQUIREMENTS

Opthalmicpreparations should possess the following properties:

- **Foreign particles**
- **Viscosity**
- **Tonicity**
- **pH of preparations**
- **Sterility**

اختبارات مراقبة الجودة:

❑ اختبار تساوي التوتر Isotonicity Test

- جميع خلايا الجسم موجود ضمن سائل فيزيولوجي ضغطه الحلولي معادل للضغط الحلولي لمحلول كلوريد الصوديوم 0.9 %.
- تتحمل العين عموماً قطورات عينية بتوتر منخفض Hypotonic أكثر من القطورات العينية ذات التوتر العالي التي تبدي ميلا لسحب الماء من أنسجة العين، خاصة في حال كانت العين مصابة أو مخرشة أو خاضعة للجراحة.
- من المفروض تقارب توتر القطرة مع توتر السائل الدمعي ما أمكن.
- تبلغ قيمة ضغط دمع العين التناضحي 0.65-0.80ميللي باسكال.
- ويعادل انخفاضاً في نقطة الانجماد مقابل الماء يساوي D= 0.25 k، أو تركيزاً يعادل 0.9% من محلول كلوريد الصوديوم.
- تتحمل العين ضغطاً تناضحياً أعلى من ذلك، قد يصل إلى نحو 1.45ميللي باسكال بتوتر مرتفع Hypertonic دون أن تشعر بأي ألم، كما أن ذلك لا يؤدي حتماً إلى سيلان الدمع والذي إن حصل سيؤدي إلى خروج الدواء معه ومن ثم عدم الحصول على الفائدة من القطرة العينية.
- يمكن التغاضي عن محاليل عالية التوتر إذا كان من الضروري أن يكون تركيز المادة الفعالة مرتفعاً أو أن القطرة تستخدم مرة واحدة.
- تستخدم عادة محاليل معادلة للتوتر تتراوح بين:
  - 0.7-0.9% من كلوريد الصوديوم
  - أو 1.5-1.9% من حمض البور
  - أو 1.2-1.6% من محاليل نترات البوتاسيوم خاصة القطورات الحاوية مركبات الزئبق.
- تفحص معادلة التوتر عن طريق اختبار انخفاض نقطة الانجماد وفق قانون راؤول أو باستخدام جهاز Osmometer.

- عندما تضاف مادة إلى مذيب ما، يؤدي ذلك إلى ارتفاع في الضغط البخاري وهذا يؤدي إلى انخفاض نقطة الانجماد.
- يعرف انخفاض نقطة الانجماد بأنه الفرق بين درجة نقطة الماء المقطر ونقطة انجماد محلول ما.
- تظهر القطورات المعادلة للتوتر انخفاضاً في نقطة الانجماد يبلغ 0.5-0.6 وهناك بعض المراجع التي تعطي حدوداً بين 0.4-0.8.

❑ فحص الـ pH:

يجب ضبط حموضة القطورات العينية أثناء تحضير الوجبة وعلى الوجبة النهائية للأسباب الآتية:

- المحلول المدروء يريح العين بشكل كبير.
- يساعد المحلول المدروء في تحضير تركيبات ثابتة لمختف الأدوية.
- يساعد في إذابة المواد الدوائية.

- يعزز من التوافر الحيوي للمادة الدوائية.
- يزيد من فعل المادة الحافظة.

- PH جوف العين يتراوح بين 7.3-9.7.
- العين يمكن أن تتحمل قيماً بين 5.5-11.4 وذلك في حالات اضطرارية لتركيز محدد من المادة الدوائية أو لطبيعة المادة الدوائية الأيونية.
- من المفضل دوماً تحضير قطورات عينية لها pH تعادل 7.4

- اختبار اللزوجة
- منسب الانكسار
- التدوير البصري
- قياس الكثافة
- اختبار صفاء ولون المحلول Clarity and Color Of Solution Test
- اختبار التلوث بالمواد الجسمانية

Test of particulate Matters contamination

يجب ألا يحوي المحضر العيني أي شوائب أو أجسام غريبة (التي قد يكون مصدرها من المواد الأولية أو الحاويات أو فلاتر الترشيح) حتى لو كانت بأبعاد مجهرية دقيقة لأنها تخرش القرنية وقد تتسبب بجرح القرنية أيضاً.

- اختبار العقامة

المستحضرات الحشوية
PARENTERAL PREPARATIONS

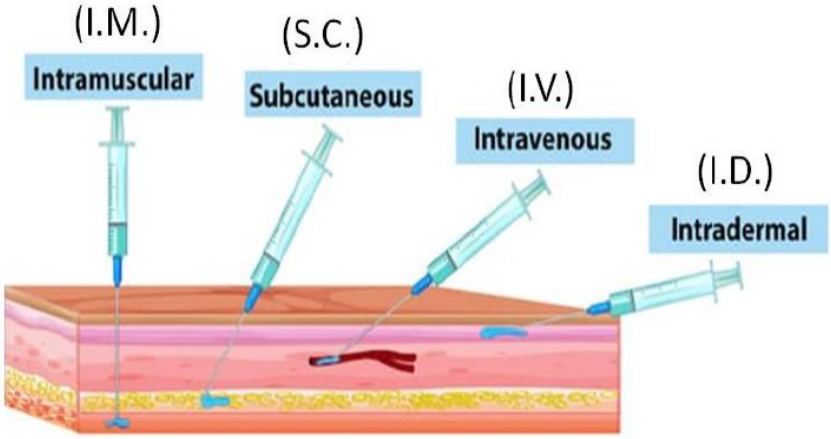
تقسم إلى قسمين:

- **Small volume** تحت 100 مل أو 50 مل حسب الدساتير.
- **Large volume** فوق 100 مل وتسمى محاليل التلقين (السيرومات، المحاليل المغذية ، غسيل الكلية،...).

لا يوجد فرق كبير بينهما إلا بطريقة التصنيع فأثناء التصنيع لدينا قسمين:

- قسم التعقيم بعد التصنيع: ويشمل محاليل السيرومات.
- قسم التصنيع العقيم: ويشمل الأمبولات الصغيرة والتي يتطلب تحضيرها خط إنتاج عقيم.

- هي أشكال صيدلانية واسعة الانتشار، ميزاتها عديدة لكن اختباراتها معقدة بعض الشيء، لذلك تشدد جميع دساتير الأدوية على اختباراتها ومواصفاتها، ولا سيما المراقبة داخل خط الإنتاج IPC
- المنتوجات الحقنية هي غالباً محاليل مائية، تكون فيها المواد الدوائية إما مبعثرة أو مذابة وأحياناً مستحلبة.
- وهي معدة للإعطاء حقناً عضلياً أو وريدياً أو تحت الجلد أو في مواقع أخرى.



- تستخدم كبديل عن الأدوية الفموية من أجل التأثير السريع أو الموضعي أو طويل الأمد أو التشخيصي (تصوير شعاعي).

- قد تكون المحاليل الحقنية زيتية أو مستحلبات بشكل كامل.
- يجب أن تكون المستحضرات الحقنية عقيمة وخالية من مولدات الحمى.
- كما يمكن أن تكون العبوات متعددة الاستخدام حاوية مواد حافظة.
- تتبع لهذه المستحضرات أيضاً:
  - الجفادات Freezed Dried والتي تحضر بنزع الماء بالبرودة وتحت ضغط منخفض.
  - المساحيق المعبأة بالتجفيف Dry Filled
  - المساحيق لأجل للحقن والتي يضاف إليها السائل الممدد لتظهر كمحلول.

أنواع المستحضرات الحقنية:

- محاليل المائية Aqueous Solutions
- مستعلقات Suspensions مائية أو زيتية: علماً أن الهدف من المستعلقات هو إطالة التأثير ومنها : Insulin Zinc Suspension & Procaine Suspension Penicillin
- حقن زيتية Oily Injections مثل حقن الإستراديول.
- مستحلبات Emulsions مثل الفيتامينات الذوابة بالدسم D, A, E.
- محاليل غرويدية Colloidal Solutions مثل حقن سوربيتول حديد Sorbitol Injection Iron
- نظام المذيبات الخليطة لتحسين ذوبان بعض المواد الدوائية مثل إيرغوتامين Ergotanmine.
- مركزات تضاف لمحاليل التلقين مثل محلول كلوريد البوتاسيوم.
- المساحيق لأجل الحقن Powders For Injection تذاب مباشرة قبل الاستخدام غالباً بالماء المعد الحقن، وتستخدم في حال المواد الدوائية التي تتخرب بالرطوبة وتقسم إلى :
  - مجففة Freeze Dried
  - معبأة بالتجفيف Dry Filled
- غرسات Implants تطبق تحت الجلد مثل توستسترون Testosterone

يصنف دستور الأدوية الأمريكي USP الحقن إلى ما يلي:

- حقن Injection :هي مستحضرات تحقن مباشرة.
- لأجل الحقن For injection :هي أشكال جافة يضاف إليها سواغ مناسب فتصبح دواء للحقن.
- مستحلب قابل للحقن Injectable Emulsion:هي مستحلبات تحقن مباشرة.
- مستعلق قابل للحقن Injectable Suspension: هي مستعلقات في وسط ملائم تحقن مباشرة.
- مستعلق لأجل الحقن For Injectable Suspension : هي مواد تصبح مستعلقة بإضافة سواغ مناسب.علماً أن السواغات المستخدمة بما فيها الماء لأجل الحقن يجب أن تتوافق ومتطلبات النقاوة الخاصة بمحاليل الحقن.

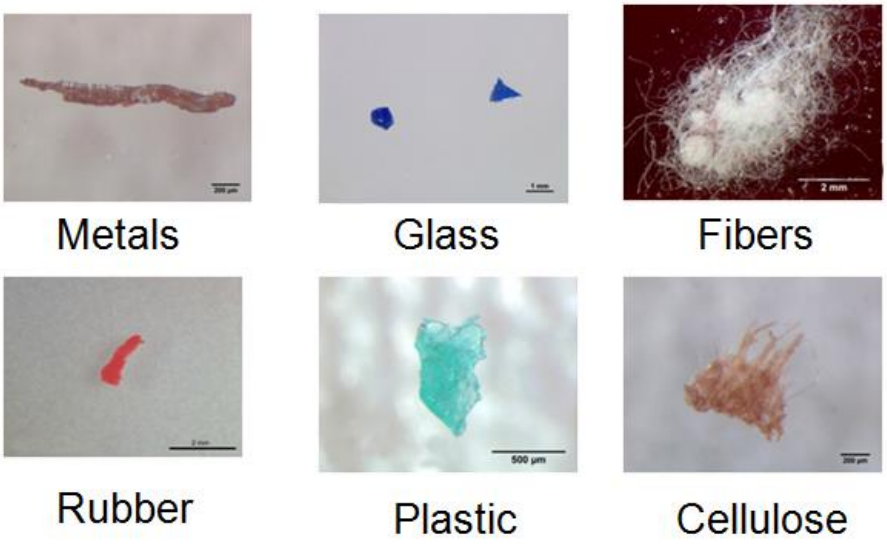
اختبارات المنتوجات الحقنية:

- اختبار تجانس حجم محتوى الأمبولات الزجاجية السائلة
- اختبار تجانس الوزن
- اختبار موحودية الوحدات الجرعية
- اختبار تشقق الأمبولات الزجاجية والقيالات، اختبار التسرب (Leakage Test)
- اختبار قوام المحاليل الزيتية والمعلقات
- اختبار تجانس المعلقات
- اختبار فاعلية المواد الحافظة
- إضافة إلى الفحوص الأخرى على المحاليل مثل: pH، الرواق Clarity Test

❑ اختبار التلوث بالمواد الجسمانية Test of particulate Matters contamination

- إن صفاء المحاليل المعدة للحقن هو ركن أساس في مواصفاتها حيث يجب أن تكون خالية من جميع المواد الجسمانية ثابتة كانت أم متحركة أم غير قابلة للذوبان.
- الأخطار التي تحصل عند حقن مثل هذه المواد:

قد تسبب شائبة واحدة من هذا النوع صمامة تؤدي إلى الموت مباشرة (تحريض الخثرات والإحصار الوعائي).



- افترضت دساتير الأدوية خلو المنتوجات الحقنية من هذه الشوائب.
- وقد أثبت استخدام المجهر العادي أن كل أمبولة مهما بلغت دقة اختبارها تحوي العديد من المواد الجسمانية تتراوح أبعادها بين 1-100 مكم.
- إلا أن التقانات الحديثة واستخدام مبادىء فيزيائية وكهرضوئية توضع على خط التعبئة ساعدت كثيراً في تقديم مستحضرات حقنية خالية من المواد الجسمانية.
- لا تبصر العين مهما بلغت شدة البصر عادة أبعاد أقل من 50 مكم، لذلك فأن الاعتماد على المراقب البشري يبقى ضمن حدود المخاطرة.

- **بالرغم من ذلك فإن هذا الاختبار يعتبر معتمداً في بعض دساتير الأدوية على الحاويات الكبيرة كمحاليل التسريب الوريدي، وفي بعض حالات الحاويات الصغيرة:**
- **حيث تؤخذ العبوة وتقلب بدرجة 180°مقابل ضوء جانبي وخلفية سوداء باستخدام مصباح أترمان Atherman، أو بضوء أبيض عادي عدة مرات، ويفضل استخدام عدسة مكبرة تمرر من خلفها عينة الاختبار أثناء عملية المراقبة.**
- **أما تقويم النتائج فيجري عادة بتطبيق علاقات رياضية تدخل فيها نتائج فاحصين اثنين وعدد الشوائب الملاحظة من قبلهما.**
- **فإذا تجاوزت القيمة حدا ما ترفض الوجبة (إذا أجري الاختبار على عينة من كامل الوجبة).**
- **وترفض الحاوية (إذا أجري الاختبار على كامل وحدات الوجبة) .**
- **أما المستعلقات المعدة للحقن فتفحص بالشروط نفسها لكن بعد أن تترك للراحة قبل بدء الاختبار بـ 30دقيقة، ثم تراقب أولاً من الأسفل، ثم يجري رجها مدة 30 ثانية، وتقلب 180°عدة مرات وتسجل الشوائب ذات الشكل واللون الغريبين.**
- **يمكن أن تجري المعاينة بصرياً Visual Inspection خاصة المحاليل الكبيرة عبر فاحصين متخصصين، أو أن يكون آلياً Automaticعبر إمرار العبوات آلياً على خلية الاختبار التي تراقب من عدة فاحصين.**
- **المتطلبات الحالية تفرض الكتابة على لصاقة الحاوية تنبيهاً للحاقن إلى ضرورة إجراء هذا الاختبار البصري قبيل عملية الحقن للتأكد من سلامة العبوة، مع العلم أن كثير من الشوائب تأتي أثناء عملية إعداد الحقنة مثل شظايا الزجاج الآتية من الأمبولة الزجاجية أو آثار المطاط من الفيال Vialأو الفلاكون Flacon**
- **كما يمكن استخدام الاختبار المجهري لرشاحة المحلول الحقني للتأكد من خلوه من المواد الجسمانية.**
- **تشير التقانات الحديثة إلى استخدام مبادئ مختلفة كمبدأ الاعتراض الضوئي Light Blockage.**
- **حيث يسلط حزمة ضوئية يفترض أن يكون نفاذها 100 %من الأمبولات الزجاجية الخالية من الشوائب بينما حصول أي انكسار أو انعكاس يعني وجود شوائب ما.**
- **كما يستخدم أيضاً طريقة ما يعرف بمنطقة التحسس الكهربائي التي تعتمد على تحريض حقل كهرطيسي ثم تحريره وملاحظة اختلال الإشارة الناجمة من وجود مثل هذه الشوائب.**
- **تجهز مثل هذه الخلايا على خط التعبئة وتلفظ كل حاوية مخالفة.**
- **ويجري العد إلكترونياً بعدادة كاولتر Coulter Counter.**
- **يجب تحضير محلول دستوري حاوٍ على أبعاد جزيئات محددة وإمراره على العدادة حيث يتم ضبط العدادة و تعييرها عليه ثم نمرر الوجبة وهنا تكون العدادة حساسة لأبعاد جزيئات محددة وترفض الأبعاد الأكبر.**

❑ اختبار تشقق الأمبولات الزجاجية والفيالات (اختبار التسرب) Leakage Test

توضع الأمبولات الزجاجية أو الفيالات في حوض يحوي محلولاً ملوناً من أزرق الميثيلين بتركيز 0.5-1% لمدة ربع ساعة (اختبار الحمام الصباغي Dye Bath Test) ، ثم تعرض الحاويات لخلاء يؤدي إلى دفع السائل المصبوغ الملون للدخول عبر الثقوب أو الكسر في الأمبولة أو عدم إحكام الإغلاق.

تكون الحالة نموذجية في حال كانت الحاويات ساخنة والمحلول الملون بارداً.

تجري العملية بسرعة وتتلون الحاويات المخالفة باللون الأزرق التي تهمل مباشرة.

أما الاختبار الثاني فيجري بتطبيق ضغط سلبي (خلاء) يؤدي إلى خروج السائل من الحاوية دون الحاجة إلى استخدام المادة الملونة (كما في حال أمبولات المحاليل الملونة مثل فيتامين B12) وفي حال كان الزجاج عاتماً يستخدم له محلول قابل للتألق تحت الضوء.

هناك اختبار الكشف بالقوة المحركة الكهربائية Voltage، حيث يربط المقياس بآلة التعبئة ثم يطبق قوة محركة كهربائية مرتفعة على الحاوية غير المطابقة. ويمكن تطبيق هذه الطريقة على جميع أنواع المحاليل سواء كانت ملونة أم غير ملونة.

نظراً لعدم إمكانية نقل كامل حجم الحاوية إلى المحقنة فإنه يسمح عادة بزيادة محدودة من الماء وزناً أو حجماً.

إلا أن الوزن أوالحجم يجب ألا يزيد بعد ذلك إلا في حدود الاختلاف الذي تسمح فيه دساتير الأدوية.

❑ اختبار تجانس حجم محتوى الأمبولات الزجاجية السائلة

تستخدم لذلك محاقن Syringes بحجوم مختلفة، بحيث تملأ الحاوية 40 % على الأقل من حجم المحقنة المدرج، وتجرى القياسات كلها بحرارة (20±2)° م .

أما المستعلقات فترج جيداً قبل سحبها حتى تجانسها الظاهري.

ويتعلق عدد الحاويات الواجب اختبارها بحجم الحاوية المسجل.

مثلا يشترط دستور الأدوية الألماني :

حجم الحاوية	عدد الحاويات
2-0.5 مل	10
20-3 مل	5
20 مل فما فوق	2

تقارن الاختلافات عادة بجداول دستورية.

❑ اختبار تجانس الوزن

- يخص تجانس الوزن ما يعرف بالفيالات vials، أو المساحيق أو المستعلقات المعدة للحقن فلاكونات Flacons.
- ويجري الاختبار على الشكل الآتي:
  - تنزع اللصاقة عن الحاوية وتغسل جيداً بالماء وتشطف بالكحول من الخارج، وتجفف، ثم توزن كاملة.
  - بعد ذلك تفتح ويرمى المسحوق الذي بداخلها، وتغسل جيداً بالماء، وتشطف بالكحول، ثم تجفف بالدرجة 105°م وتوزن بعد تبريدها.
  - يحسب الفرق بين الوزنين الذي يعبر عن وزن المحتوى.
  - تكرر العملية على 9حاويات أخرى.

حدد دستور الأدوية الألماني الاختلافات بحسب الآتي:

- إذا كان الوزن 10-100ملغ يسمح باختلاف 10% ويسمح لحاوية واحدة بالتجاوز حتى 15%.
- إذا كان الوزن 100-300ملغ يسمح باختلاف 7.5% ويسمح لحاوية واحدة بالتجاوز حتى 12.5%.
- إذا كان الوزن 300ملغ يسمح باختلاف 5% ويسمح لحاوية واحدة بالتجاوز حتى 10%.

❑ اختبار قوام المحاليل الزيتية والمستعلقات

- تقاوم الحقن الزيتية مقاومة كبيرة عملية حقنها عبر إبرة المحقنة نظراً للزوجتها العالية، لذا وضعت دساتير الأدوية حدوداً لهذه المقاومة.
- والأمر نفسه بالنسبة إلى المستعلقات التي تقاوم الشطفة الداخلية لإبرة المحقنة، ويكون خروجها صعباً بظاهرة التراكم انسداد المحقنة.
- يجري اختبار مدى مقاومة خروج السائل، والزمن الذي يستغرقه لذلك، عن طريق أخذ جزء من المحلول ووضعه في محقنة، وتوضع المحقنة عمودياً ويضغط عليها من الأسفل ضغطاً متوازناً.
- يحدد زمن خروج 1مل من المحقنة بـ:
  - 45 ثانية للمحاليل الزيتية.
  - 180 ثانية للمستعلقات.

أما المحقنة المعيارية فطولها 2سم، وأما الإبرة فطولها 1سم وقطرها 1.5ملم.

❑ اختبار تجانس المستعلقات

وهو اختبار خاص بالنسبة إلى المستعلقات المعدة للحقن، حيث يجب أن تبقى متجانسة ظاهرياً لمدة 5 دقائق، وذلك بعد رجها لدقيقة.

❑ أما الاختبارات الأخرى كالعقامة، ومولدات الحمى، أو الذيفانات الجرثومية فستشرح في المخبر المكروبيولوجي والبيولوجي.